

Clusterkopfschmerzen

«Suicide headache» ist eine häufig gewählte Bezeichnung für Clusterkopfschmerzen. Sie lässt das Leid der Betroffenen erahnen und macht gleichzeitig sehr deutlich, was auf dem Spiel steht. Mit rascher Diagnosestellung und Beratung sowie wirkungsvollen Behandlungsmethoden lässt sich die Wucht der Erkrankung aber meist abfedern. Das Ziel dieses Artikels ist deshalb, das Bewusstsein für diese Krankheit weiter zu schärfen und auf die Probleme der Betroffenen aufmerksam zu machen.



Heiko Pohl

von Heiko Pohl

Einleitung

Nach Kopfschmerzen vom Spannungstyp und der Migräne sind Clusterkopfschmerzen die dritthäufigsten primären Kopfschmerzen (1). Trotzdem dauerte es jedoch bis zur ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts, ehe diese als eigenständige Krankheit identifiziert wurden (2). Und auch heute vergehen oft noch mehrere Jahre, bis die Erkrankung diagnostiziert wird (3). Dabei ist der klinische Phänotyp der Clusterkopfschmerzen inzwischen gut untersucht (4–6).

Bedenkt man das grosse Leid der Betroffenen (7–10), wird deutlich, dass ein frühes Erkennen der Erkrankung und eine rasche Behandlung von grösster Bedeutung sind. Immerhin ist in den letzten Jahren eine Tendenz zur schnelleren Diagnosestellung zu verzeichnen (3). Auch wird die Erkrankung inzwischen beim weiblichen Geschlecht immer häufiger erkannt (11). Im Vergleich zu Frauen sind Männer ungefähr doppelt so häufig betroffen (12). Vor 1960 lag das Verhältnis von Männern zu Frauen sogar noch bei 6,2:1 (11). Diese Erfolge sind ohne Zweifel auf den wachsenden Bekanntheitsgrad der Krankheit zurückzuführen.

Der Anfall

Clusterkopfschmerzen sind ausnahmslos streng einseitig und meist im Bereich des Auges, der Stirn oder der Schläfe lokalisiert (13). Ihre Intensität nimmt während einiger Minuten rasch zu (14), bis schliesslich sehr starke Schmerzen empfunden werden (15). Dabei ähneln sich die Schilderungen des Schmerzcharakters häufig. Die Mehrheit der Patienten berichtet von stechendem, reisendem oder bohrendem Schmerzcharakter sowie Schmerzen, die wie durch Messerstiche, Speerverletzungen, Nadeln oder Hammerschläge (14) erfolgen. Es ist denkbar, dass die schmerzhaften Sinneseindrücke

vom Gehirn als von aussen zugefügt interpretiert werden (16). Nach maximal drei Stunden enden die Anfälle schliesslich (13).

Während der Kopfschmerzen wird das parasympathische Nervensystem im Bereich des Gesichts aktiviert. Meist tritt ein einseitiges Augentränen oder Naselaufen auf; gelegentlich berichten die Patienten auch über ein Völlegefühl im Ohr und einseitiges Schwitzen an der Stirn (13). Die Aktivität des Parasympathikus an der Stirn wird durch Schmerzreize über den trigemino-autonomen Reflex beeinflusst (17). Dessen afferenter Schenkel verläuft im Nervus trigeminus, der efferente im Nervus facialis (18). Auf den ersten Blick liegt die Vermutung nahe, dass Lakrimation und Rhinorrhoe dem «Abspülen» eines unsichtbaren Agens dienen sollen.

Allerdings scheint die Aktivierung des trigemino-autonomen Reflexes jedoch nicht – oder zumindest nicht immer – eine Konsequenz der Schmerzen zu sein (5). Knapp die Hälfte der Clusterkopfschmerzpatienten gibt an, dass zuerst das Auge träne oder zuerst die Nase laufe und dann erst Schmerzen aufträten (5). Auch kommen bei vielen Patienten sogenannte «abortive attacks» vor, bei denen es nur zu autonomen Symptomen ohne Schmerzerleben kommt (19, 20). Das führt zu der Frage, ob die Aktivierung des autonomen Nervensystems möglicherweise der des N. trigeminus vorausgeht (18). Tatsächlich führt die Stimulation der beiden Nerven bei keinen Patienten reproduzierbar zu Anfällen (18). Auch die chirurgische Durchtrennung des N. trigeminus hatte keinerlei Einfluss auf die Schmerzen, was vermuten lässt, dass der N. trigeminus für die Entstehung der Krankheit nicht oder nicht in jedem Fall notwendig ist (21). Das deutet auf einen zentralen Ursprung der Schmerzen hin; wobei unser Verständnis der Pathophysiologie der Erkrankungen noch grosse Lücken aufweist.

Typischerweise können Betroffene mit Clusterkopfschmerzanfällen nicht still liegen (13). Sie laufen oft vornübergebeugt umher, sitzen oder knien und drücken

Kasten 1:

Diagnostische Kriterien der trigemino-autonomen Kopfschmerzen aus der 3. Auflage der Internationalen Kopfschmerzklassifikation; fett gedruckt sind die wichtigsten Unterschiede zwischen den einzelnen Kopfschmerztypen (13)

	Clusterkopfschmerz	Paroxysmale Hemikranie	Short-Lasting Unilateral Neuralgiform Headache Attacks	Hemicrania continua
Kriterium A	Mindestens 5 Attacken, die die Kriterien B bis D erfüllen	Mindestens 20 Attacken, die die Kriterien B bis E erfüllen	Mindestens 20 Attacken, die die Kriterien B bis D erfüllen	Einseitiger Kopfschmerz, der die Kriterien B bis D erfüllt
Kriterium B	Starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15 bis 180 Minuten anhalten	Starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die 2 bis 30 Minuten anhalten	Mässige oder starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die 1 bis 600 Sekunden anhalten und als Einzelstiche, Serien von Stichen oder sägezahnmusterartig auftreten	Einseitiger Kopfschmerz, der die Kriterien B bis D erfüllt
Kriterium C	Einer oder beide der folgenden Punkte sind erfüllt: 1. Mindestens eines der folgenden Symptome oder Zeichen, jeweils ipsilateral zum Kopfschmerz: – konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation – nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe – Lidödem – Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes – Miosis und/oder Ptosis 2. Körperliche Unruhe oder Agitiertheit	Einer oder beide der folgenden Punkte sind erfüllt: 1. Mindestens eines der folgenden Symptome oder Zeichen, jeweils ipsilateral zum Kopfschmerz: – konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation – nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe – Lidödem – Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes – Miosis und/oder Ptosis 2. Körperliche Unruhe oder Agitiertheit	Mindestens eines der folgenden kranioautonomen Symptome oder Zeichen ipsilateral zum Kopfschmerz ist erfüllt: – konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation – nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe – Lidödem – Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes – Miosis und/oder Ptosis	Einer oder beide der folgenden Punkte sind erfüllt: 1. Mindestens eines der folgenden Symptome oder Zeichen, jeweils ipsilateral zum Kopfschmerz: – konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation – nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe – Lidödem – Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes – Miosis und/oder Ptosis 2. Körperliche Unruhe oder Agitiertheit oder Schmerzzunahme durch Bewegung
Kriterium D	Die Attackenfrequenz liegt zwischen 1 Attacke jeden zweiten Tag und 8 pro Tag	Die Attackenfrequenz liegt bei > 5 Attacken pro Tag und kann durch therapeutische Dosen von Indometacin komplett vorgebeugt werden	Attackenfrequenz liegt bei > 1 Attacke pro Tag	Spricht zuverlässig auf therapeutische Dosen von Indometacin an
Kriterium E	Wird durch eine andere Kopfschmerzdiagnose nicht besser erklärt			

oder schlagen auf die schmerzende Stelle. Zuweilen wird der Kopf auch gegen Wand, Boden oder Möbel gepresst; immer wieder wird der Oberkörper fast rhythmisch wippend vor- und zurückbewegt (rocking) (4). Während es mitunter zu Selbstverletzungen kommt, sind gegen andere gerichtete Aggressivität und Feindseligkeiten – falls sie überhaupt vorkommen – Ausnahmen (4, 22). Gemäss einer von Montagna et al. formulierten Überlegung könnte die motorische Unruhe dennoch eine Form der Aggressivität sein, die als Reaktion auf die als von aussen zugefügt erlebten Schmerzen auftritt (16). Demnach erhält das Gehirn Sinneseindrücke, die auf einen Angriff hindeuten, und leitet eine «Fight-Reaktion» ein, die dem Kampf um das eigene Leben dienen soll.

Als anatomischer Sitz dieser «Fight-Reaktion» wird der posteriore Anteil des Hypothalamus diskutiert (16), der während Clusterkopfschmerzattacken eine deutlich erhöhte Stoffwechselaktivität aufweist (23). Weitere Argumente für diese These sind,

- I dass die chirurgische Läsion dieses Areals gemäss einigen Fallberichten erfolgreich zur Behandlung unkontrollierbarer Aggressionen eingesetzt wurde (24)
- II und dass die akzidentelle Stimulation dieses Areals mit tiefer Hirnstimulation ebenfalls Aggressivität hervorrufen konnte (25).

Noch weitgehend unverstanden ist hingegen die Bedeutung des Sympathikus, dessen Aktivität im Anfall verringert ist. Als typisch gilt ein ipsilaterales Horner-Syndrom während der Attacken (13), das bei einigen Patienten auch zwischen den Attacken persistiert und in

manchen Fällen schon vor Erstmanifestation der Erkrankung bestand (26).

Eine besonders unangenehme Eigenschaft der Erkrankung ist, dass die Anfälle überwiegend spätabends und nachts auftreten (27). Die statistisch grösste Häufigkeit der Attacken wird um 1 Uhr morgens erreicht, die niedrigste gegen 12 Uhr mittags. Da sowohl epikritische als auch protopathische Schmerzempfindungen eine zirkadiane Rhythmik aufweisen (28, 29), kann hier ein Zusammenhang vermutet werden, der bislang aber nicht abschliessend untersucht wurde.

Auch im Jahresverlauf treten die Anfälle nicht zufällig auf. Die Attacken kommen typischerweise in sogenannten «bouts» vor, also durchschnittlich acht Wochen dauernde Perioden mit vielen Anfällen. Zwischen den «bouts», die bei vielen Patienten vor allem im Frühjahr oder Herbst auftreten, besteht Anfallsfreiheit (30). Bei Patienten, deren Anfälle nicht nach einigen Wochen wieder sistieren, sondern ohne Pausen immer wieder auftreten, spricht man – sprachlich etwas unglücklich – von chronischen Clusterkopfschmerzen (13).

Oft können die Symptome bei einer sorgfältig erhobenen Kopfschmerzanamnese problemlos der korrekten Diagnose zugeordnet werden (Kasten 1). Dennoch sind einige Differenzialdiagnosen zu erwägen.

Differenzialdiagnosen

Es dauert häufig viele Jahre, ehe die Diagnose Clusterkopfschmerzen gestellt wird (3), was nahelegt, dass diese differenzialdiagnostisch nicht häufig genug erwogen werden. Herausfordernd ist zudem, dass rund 25 Prozent der Betroffenen neben Clusterkopfschmerzen auch andere Kopfschmerztypen haben (31) und dass eine Aktivierung des trigemino-autonomen Reflexes auch bei Migräneanfällen auftreten kann (32). Hier kann bei der Unterscheidung helfen, dass ein Migräneanfall deutlich länger andauert und meist mit einem Rückzugsbedürfnis einhergeht (13).

Wegen der therapeutischen Konsequenzen ist auch die Abgrenzung von anderen trigemino-autonomen Kopfschmerzen wichtig. Dabei geben insbesondere Anfallsdauer und -häufigkeit sowie das Ansprechen auf Indometacin entscheidende Hinweise (Kasten 1) (13). Da sowohl eine Hemicrania continua als auch die paroxysmale Hemikranie dadurch gekennzeichnet sind, dass Indometacin zu Schmerzfremieit führt (13), sollte bei Zweifeln an der Diagnose unbedingt ein Therapieversuch unternommen werden.

Schliesslich ist auch zu bedenken, dass es symptomatische «Clusterheadache-like»-Kopfschmerzen gibt, die phänotypisch von primären Clusterkopfschmerzen nicht zu unterscheiden sind. Diese wurden u. a. im Zusammenhang mit einer arterio-venösen Fistel (33), einem Fremdkörper im Sinus maxillaris (34), einem Prolaktinom (35), einer Carotis-Dissektion (36), einer Meningiosis carcinomatosa (36) und einer Rhinosinusitis (37) berichtet. Eine MRI-Bildgebung von Gehirn und Gesichtsschädel sollte somit neben einer körperlichen Untersuchung zur Diagnosesicherung stets veranlasst werden.

Ein Bericht über «Clusterheadache-like»-Kopfschmerzen nach Behandlung mit den zur HIV-Behandlung eingesetzten Medikamenten Tenofovir und Emtricitabin

unterstreicht, dass auch eine sorgfältige Medikamentenanamnese hilfreich sein kann (38).

Komorbiditäten und Konsequenzen der Erkrankung

Schmerzen werden intuitiv meist mit drohender oder eingetretener Gewebeschädigung in Verbindung gebracht (39). Clusterkopfschmerzen jedoch hinterlassen keine sichtbaren Narben. Nichts, womit man Aussenstehenden das Erlebte verständlich machen könnte. Zudem verhindert das überwiegende Auftreten in der Nacht (27), dass andere das Leid der Patienten erahnen können.

Viele Betroffene verschweigen zudem den Menschen in ihrem Umfeld ihre Schmerzerkrankung und erwarten auch nicht, dass diese das Durchgemachte nachvollziehen können (7). Dieses Vorgehen, das als «self-concealment» bezeichnet wird, ist nicht auf Clusterkopfschmerzen beschränkt (40). Das bewusste Nichtaussprechen schlimmer oder traumatischer Erlebnisse erhöht jedoch die Belastung, da die eigenen Worte stets mit Bedacht gewählt werden müssen (40). Bei Clusterkopfschmerzpatienten ist dieses Verhalten oft mit Zeichen einer Depression assoziiert (41).

Neben Müdigkeit bleibt nach einem nächtlichen Anfall oft auch die Angst vor weiteren Anfällen. Viele Betroffene versuchen, Auslöser zu identifizieren und das Leben auf Anfallsvermeidung auszurichten (7). Alkohol ist ein solch bekannter Anfallstrigger (42), den viele Betroffene deshalb sinnvollerweise meiden. In der Regel ist der Versuch, auf diese Weise alle Attacken zu verhindern, aber nicht Erfolg versprechend, denn meist gibt es keine erkennbaren Auslöser. Die Angst vor Anfällen, die als «fear of pain» bezeichnet wird und auch von anderen Erkrankungen bekannt ist, geht häufig mit Zeichen einer Depression einher (43).

Zusätzlich zur Angst vor Anfällen belastet auch die Vorstellung, von diesen geweckt zu werden. Clusterkopfschmerzpatienten kommen abends oft nicht zur Ruhe, ehe die Uhr eine verringerte Anfallsgefahr anzeigt (44, 45). Dieses Phänomen, das auch als Hypnophobie bezeichnet wird, kommt unserer Erfahrung nach sehr häufig vor; epidemiologische Daten zur Prävalenz liegen jedoch nicht vor.

Bekannt ist, dass Clusterkopfschmerzpatienten häufig unter Depressionen oder Angst leiden (46, 47). Allerdings trifft die Annahme, dass es sich dabei immer um Konsequenzen der Erkrankung handelt, wahrscheinlich nicht zu. In einer Studie zeigte sich, dass Patienten mit episodischen Clusterkopfschmerzen meist in anfallsfreier Zeit an einer Depression erkrankten (48). Eine andere Untersuchung ergab, dass viele Patienten bereits Monate vor der Erstmanifestation ihrer Erkrankung unter Ängsten litten (47). In jedem Fall überrascht es nicht, dass der «burden of disease» der Clusterkopfschmerzen deutlich höher ist, wenn gleichzeitig eine Depression besteht (41).

Deutlichstes Zeichen des mit der Erkrankung assoziierten Leids ist die grosse Häufigkeit der Suizidgedanken und -versuche; passive Suizidgedanken werden von knapp zwei Drittel der Patienten berichtet, Suizidversuche von 2,3 Prozent (10). Denkbar ist, dass die Unmöglichkeit, sich den Schmerzen auf andere Art zu entziehen, besonders belastend ist. Eine entsprechende Exploration sollte Teil jeder Konsultation sein.

Kasten 2:

Langzeitprophylaxe der Clusterkopfschmerzen; die Warnhinweise erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit (58, 63)

Medikament	Dosierung	Warnhinweise
Verapamil	240–720 mg	Kontraindiziert bei AV-Block 2. oder 3. Grades, regelmässige EKG-Kontrollen sind notwendig
Lithium	(nach Serumspiegel)	Regelmässige Überwachung der Serumkonzentration notwendig
Topiramate	100–200 mg	Erhöhtes Risiko für Suizidgedanken oder -verhalten
Melatonin	bis zu 10 mg	
Valproat	1000–2000 mg	Kontraindiziert bei Frauen im gebärfähigen Alter
Galcanezumab	300 mg	

Therapieprinzipien

Grundsätzlich sind Akutbehandlung und Anfallsprophylaxe zu unterscheiden. Beide Ansätze sind wichtig, und beide sollten bereits bei Erstmanifestation der Erkrankung diskutiert werden.

Jeder einzelne Anfall darf und sollte behandelt werden. Bewährt haben sich sowohl Sauerstoff als auch Triptane. Sauerstoff muss mit hoher Flussrate (ca. 10 bis 12 l/min) über eine Maske inhaliert werden, damit eine ausreichende Wirkung erzielt wird (49, 50). Triptane wirken bei subkutaner oder nasaler Anwendung in der Regel sehr schnell (51). Nicht jeder Therapieansatz hilft jedoch bei jedem Patienten; im Zweifelsfall sollten beide ausprobiert werden. Bei Patienten, die sich sicher sind, dass ihnen Sauerstoff in der Vergangenheit nicht geholfen hat, lohnt es sich nachzufragen, wie dieser appliziert wurde. Nur bei hoher Flussrate und Anwendung mit Maske bestehen Erfolgsaussichten; die Inhalation hat keine prophylaktische Wirkung.

Als zweite Wahl kommt auch der Einsatz von Lidocain-Nasenspray infrage. Von diesem Medikament profitiert jedoch nur ein geringerer Prozentsatz der Patienten (52). Auch wenn die Akutmedikation häufig gut wirkt und ein Medikamentenübergebrauchskopfschmerz glücklicherweise nur selten auftritt (53), ist es unser Ziel, das Auftreten der Attacken so weit wie möglich zu verhindern. Bei der Prophylaxe haben sich unterschiedliche Substanzen bewährt; einen Überblick gibt *Kasten 2*. Grundsätzlich sollten bei der Auswahl der Substanzen Komorbiditäten und Kontraindikationen im Blick behalten werden.

Rasch wirksam ist Prednison (54), das sich jedoch nicht zur Langzeittherapie eignet. Es wird deshalb häufig eingesetzt, um die Zeit bis zum Wirkeintritt anderer prophylaktisch wirksamer Medikamente zu überbrücken oder um eine vorübergehende Zunahme der Anfallshäufigkeit erträglicher zu machen. Mit oft vergleichbarem Effekt kann auch eine Infiltration des ipsilateralen Nervus occipitalis major mit Lidocain und einem Kortisonpräparat erfolgen (55).

Als erste Wahl für die Dauertherapie wird in der Regel Verapamil eingesetzt, dessen Tagesdosis oft schrittweise auf bis zu 720 mg (in Einzelfällen bis 960 mg/Tag) gesteigert werden muss (56–58). Dabei ist unbedingt auf regelmässige EKG-Kontrollen zu achten; Herzrhythmusstörungen können auch noch nach Monaten auftreten (59, 60).

Erst vor Kurzem zeigte sich, dass Galcanezumab in einer Dosis von 300 mg die Attackenhäufigkeit bei Patienten mit episodischem – nicht aber chronischem – Clusterkopfschmerz verringern kann (61, 62). In der Schweiz ist dieses Medikament für diese Indikation erhältlich und noch nicht zugelassen.

Wie bei jeder Schmerztherapie gilt grundsätzlich, dass unterschiedliche Medikamente ausprobiert werden müssen, ehe ein gut wirksames und verträgliches Therapieregime gefunden wird, jedoch eine zu frühe Beurteilung der Wirksamkeit der Medikamente deren Potenzial unterschätzen könnte.

Zusammenfassung

Clusterkopfschmerzen gehören zu den primären Kopfschmerzen, die durch extreme Schmerzen und eine erhebliche Belastung der Betroffenen gekennzeichnet sind. Pathophysiologisch steht eine Aktivierung des trigemino-autonomen Reflexes im Zentrum der Erkrankung. Bei Diagnosestellung sollten rasch eine Prophylaxe sowie eine wirksame Akuttherapie verordnet werden. Das erhöhte Risiko für Depressionen, Angst und Suizidgedanken ist bei der Behandlung zu beachten.

Korrespondenzadresse:
 Dr. med. Heiko Pohl
 Klinik für Neurologie
 Universitätsspital Zürich
 Frauenklinikstrasse 26
 8091 Zürich
 E-Mail: heiko.pohl@usz.ch

Merkmale:

- Clusterkopfschmerzen sind gekennzeichnet durch sehr starke Schmerzen, autonome Symptome, Ruhelosigkeit und nächtliches Auftreten.
- Die psychische Belastung durch die Erkrankung ist enorm.
- Da Suizidgedanken häufig sind, sollten diese regelmässig erfragt werden.
- Zur Akutbehandlung können Sauerstoff und Triptane (subkutane oder nasale Applikation) eingesetzt werden.
- Kurzfristig können Kortisonpräparate und eine Infiltration des Nervus occipitalis major die Anfallshäufigkeit verringern.
- Zur Langzeitprophylaxe wird in der Regel Verapamil eingesetzt; regelmässige EKG-Kontrollen sind notwendig.

Literatur:

1. Robbins MS, Lipton RB: The epidemiology of primary headache disorders. *Semin Neurol*, 2010. 30(2): 107–119.
2. Gordon N: History of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*, 2005. 9(2): 132–134.
3. Frederiksen HH et al.: Diagnostic delay of cluster headache: A cohort study from the Danish Cluster Headache Survey. *Cephalalgia*, 2019. p. 333102419863030.
4. Blau JN: Behaviour during a cluster headache. *The Lancet*, 1993. 342(8873): 723–725.
5. Snoer A et al.: Pre-attack signs and symptoms in cluster headache: Characteristics and time profile. *Cephalalgia*, 2018. 38(6): 1128–1137.
6. Snoer A et al.: Cluster headache beyond the pain phase: A prospective study of 500 attacks. *Neurology*, 2018. 91(9): e822–e831.
7. Pohl H et al.: Interictal Burden of Cluster Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 2019.
8. Jurgens TP et al.: Impairment in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia*, 2011. 31(6): 671–682.
9. Jensen RM, Lyngberg A, Jensen RH: Burden of cluster headache. *Cephalalgia*, 2007. 27(6): 535–541.
10. Ji Lee M et al.: Increased suicidality in patients with cluster headache. *Cephalalgia*, 2019. 39(10): 1249–1256.
11. Manzoni GC: Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia*, 1998. 18(3): 138–142.
12. Lund N et al.: Chronobiology differs between men and women with cluster headache, clinical phenotype does not. *Neurology*, 2017. 88(11): 1069–1076.
13. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2018. 38(1): 1–211.
14. Torelli P, Manzoni GC: Pain and behaviour in cluster headache. A prospective study and review of the literature. *Funct Neurol*, 2003. 18(4): 205–210.
15. Xie Q et al.: Clinical features of cluster headache: an outpatient clinic study from China. *Pain Med*, 2013. 14(6): 802–807.
16. Montagna P, Pierangeli G, Cortelli P: The primary headaches as a reflection of genetic darwinian adaptive behavioral responses. *Headache*, 2010. 50(2): 273–289.
17. Drummond PD: Lacrimation and cutaneous vasodilatation in the face induced by painful stimulation of the nasal ala and upper lip. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 1995. 51(2): 109–116.
18. Goadsby PJ: Cluster headache and the trigeminal-autonomic reflex: Driving or being driven? *Cephalalgia*, 2018. 38(8): 1415–1417.
19. Hagedorn A et al.: The spectrum of cluster headache: A case report of 4600 attacks. *Cephalalgia*, 2019. 39(9): 1134–1142.
20. Ekbohm K: Abortive attacks in episodes of cluster headache. *Arch Neurobiol (Madr)*, 1974. 37 suppl: 191–195.
21. Matharu MS, Goadsby PJ: Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain*, 2002. 125(Pt 5): 976–984.
22. Loder E, Loder J: Medicolegal issues in cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*, 2004. 8(2): 147–156.
23. May A et al.: Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*, 1998. 352(9124): 275–278.
24. Schwarcz JR et al.: Stereotactic hypothalamotomy for behaviour disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1972. 35(3): 356–359.
25. Bejjani BP et al.: Aggressive behavior induced by intraoperative stimulation in the triangle of Sano. *Neurology*, 2002. 59(9): 1425–1427.
26. Havelius U: A Horner-like syndrome and cluster headache. What comes first? *Acta Ophthalmol Scand*, 2001. 79(4): 374–375.
27. Barloese M et al.: Sleep and chronobiology in cluster headache. *Cephalalgia*, 2015. 35(11): 969–978.
28. Labrecque G, Vanier MC: Biological rhythms in pain and in the effects of opioid analgesics. *Pharmacology & Therapeutics*, 1995. 68(1): 129–147.
29. Bruguerolle B, Labrecque G: Rhythmic pattern in pain and their chronotherapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007. 59(9–10): 883–895.
30. Bahra A, May A, Goadsby PJ: Cluster headache: A prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology*, 2002. 58(3): 354–361.
31. Gaul C et al.: Differences in clinical characteristics and frequency of accompanying migraine features in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia*, 2012. 32(7): 571–577.
32. Obermann M et al.: Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine: a population-based study. *Cephalalgia*, 2007. 27(6): 504–509.
33. Relja G et al.: The role of cavernous sinus in cluster and other headaches. *The Italian Journal of Neurological Sciences*, 1999. 20(S1): p. 542–545.
34. Scorticati MC, Raina G, Federico M: Cluster-like headache associated to a foreign body in the maxillary sinus. *Neurology*, 2002. 59(4): 643–644.
35. Negoro K et al.: A case of postprandial cluster-like headache with prolactinoma: dramatic response to cabergoline. *Headache*, 2005. 45(5): 604–606.
36. Straube A et al.: Two cases of symptomatic cluster-like headache suggest the importance of sympathetic/parasympathetic balance. *Cephalalgia*, 2007. 27(9): 1069–1073.
37. Balgetir F et al.: Acute Rhinosinusitis as an Infrequent Cause of Symptomatic Cluster Headache: Report of Seven Cases. *J Oral Facial Pain Headache*, 2019.
38. Citerne Q et al.: Cluster headache-like symptoms during treatment with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine. *AIDS*, 2019. 33(9): p. 1535–1536.
39. Cohen M, Quintner J, van Rysewyk S: Reconsidering the International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain Rep*, 2018. 3(2): e634.
40. Larson DG, Chastain RL: Self-Concealment: Conceptualization, Measurement, and Health Implications. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 1990. 9(4): 439–455.
41. Pohl H et al.: The impact of depressive symptoms on the burden of cluster headache: Results of the EUROLIGHT Cluster Headache Project, an Internet-based, cross-sectional study of people with cluster headache. *Cephalalgia Reports*, 2019. <https://doi.org/10.1177/2515816319888211>
42. Evans RW, Schurks M: Alcohol and cluster headaches. *Headache*, 2009. 49(1): 126–129.
43. Lethem J et al.: Outline of a Fear-Avoidance Model of exaggerated pain perception-I. *Behav Res Ther*, 1983. 21(4): 401–408.
44. Barloese MC et al.: Sleep in cluster headache – beyond a temporal rapid eye movement relationship? *Eur J Neurol*, 2015. 22(4): 656–e40.
45. Sahota PK, Dexter JD: Transient recurrent situational insomnia associated with cluster headache. *Sleep*, 1993. 16(3): 255–257.
46. Donnet A et al.: Chronic cluster headache: a French clinical descriptive study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007. 78(12): 1354–1358.
47. Jorge RE et al.: Cluster headaches: association with anxiety disorders and memory deficits. *Neurology*, 1999. 53(3): 543–547.
48. Liang JF et al.: Cluster headache is associated with an increased risk of depression: a nationwide population-based cohort study. *Cephalalgia*, 2013. 33(3): 182–189.
49. Geerlings RP, Haane DY, Koehler PJ: Rebound following oxygen therapy in cluster headache. *Cephalalgia*, 2011. 31(10): 1145–1149.
50. Petersen AS et al.: Oxygen therapy for cluster headache. A mask comparison trial. A single-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia*, 2017. 37(3): 214–224.
51. Law S, Derry S, Moore RA: Triptans for acute cluster headache. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(4): p. CD008042.
52. Robbins L: Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache*, 1995. 35(2): 83–84.
53. Paemeleire K, Evers S, Goadsby PJ: Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*, 2008. 12(2): 122–127.
54. Shapiro RE: Corticosteroid treatment in cluster headache: evidence, rationale, and practice. *Curr Pain Headache Rep*, 2005. 9(2): 126–131.
55. Gantenbein AR et al.: Efficacy and safety of 121 injections of the greater occipital nerve in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia*, 2012. 32(8): 630–634.
56. Petersen AS et al.: Verapamil and Cluster Headache: Still a Mystery. A Narrative Review of Efficacy, Mechanisms and Perspectives. *Headache*, 2019. 59(8): 1198–1211.
57. Blau JN, Engel HO: Individualizing treatment with verapamil for cluster headache patients. *Headache*, 2004. 44(10): 1013–1018.
58. Andrée C et al.: Therapieempfehlungen für primäre Kopfschmerzen. 2019. Schweizerische Kopfwehgesellschaft SKG. https://headache.ch/download/Content_attachments/FileBaseDoc/SKG_Therapieempfehlungen_2019_DE_12_3-seitig_WEB.pdf
59. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ: Electrocardiographic abnormalities in patients with cluster headache on verapamil therapy. *Neurology*, 2007. 69(7): 668–675.
60. Alexandre J et al.: High-Dose Verapamil in Episodic and Chronic Cluster Headaches and Cardiac Adverse Events: Is It as Safe as We Think? *Drug Saf Case Rep*, 2015. 2(1): 13.
61. Dodick DW et al.: Phase 3 randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic cluster headache: Results from 3-month double-blind treatment. *Cephalalgia*, 2020: p. 333102420905321.
62. Goadsby PJ et al.: Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med*, 2019. 381(2): 132–141.
63. Arzneimittel-Kompodium (cited 13. 05. 2019); Available from: <https://compendium.ch/>.