

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Neurologie

**Zusammenhang von Krankheitsaktivität, Depression und Tagesschläfrigkeit bei
Patient:innen mit episodischem und chronischem Clusterkopfschmerz**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Timo Trampert
aus Solingen
2023

DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT
DUISBURG
ESSEN

Offen im Denken

ub | universitäts
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/79234

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20231212-071940-0

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer

1. Gutachter: Frau Prof. Dr. med. D. N. Holle-Lee

2. Gutachter: Frau Univ.-Prof. Dr. med. K. Kölkebeck

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Oktober 2023

Inhalt

1	Einleitung	5
1.1	Kopfschmerzen.....	5
1.2	Trigemino-autonome Kopfschmerzerkrankungen.....	5
1.3	Clusterkopfschmerz	5
1.3.1	Definition nach ICHD3	6
1.3.2	Klinik und Diagnostik	7
1.3.3	Episodischer und chronischer Clusterkopfschmerz.....	12
1.3.4	Epidemiologie	13
1.3.5	Pathophysiologie	15
1.3.6	Therapie	20
2	Material und Methoden	28
2.1	Studiendesign.....	28
2.1.1	Fragestellung.....	28
2.1.2	Durchführung.....	28
2.1.3	Datenerhebung und Verarbeitung.....	30
3	Ergebnisse	33
3.1	Epidemiologie und Demographie	33
3.2	Klinisches Bild des Clusterkopfschmerzes.....	35
3.3	Kopfschmerzlokalisierung	37
3.4	Ipsilaterale Begleitsymptome	39
3.5	Andere Begleitsymptome.....	40
3.6	Familienanamnese	41
3.7	Trigger / Auslöser	42
3.8	Medikation	43
3.9	Chronotypen (<i>Morningness Eveningness Questionnaire</i>)	48
3.10	Tagesschläfrigkeit (<i>Epworth Sleepiness Scale</i>).....	48

3.11	Depressivität (<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>).....	51
3.12	Korrelation von Krankheitsaktivität, Depression & Tagesschläfrigkeit.....	56
4	Diskussion.....	64
4.1	Chronotypen (<i>Morningness Eveningness Questionnaire</i>)	65
4.2	Tagesschläfrigkeit (<i>Epworth Sleepiness Scale</i>)	66
4.3	Depressivität (<i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>)	69
4.4	Korrelation von Krankheitsaktivität, Depression & Tagesschläfrigkeit	72
5	Zusammenfassung.....	77
6	Literaturverzeichnis:	78
7	Anhang	88
7.1	Tabellen:.....	88
7.2	Abbildungen:.....	89
7.3	Abkürzungen	90
8	Danksagung.....	92
9	Lebenslauf	93

1 Einleitung

1.1 Kopfschmerzen

Weltweit sind Kopfschmerzen als Symptom und insbesondere als eigenständige Erkrankung (sogenannte primäre Kopfschmerzen) häufig. Eine neue populationsbasierte Studie zeigt für Deutschland, dass 57,5% der Frauen und 44,4% der Männer innerhalb von 12 Monaten an Kopfschmerzen gelitten haben (Porst et al., 2020). Dank der Internationalen Klassifikation für Kopfschmerzerkrankungen der internationalen Kopfschmerzgesellschaft zählen Kopfschmerzerkrankungen zu den am besten klassifizierten neurologischen Erkrankungen. Die letzte und aktuell gültige Version erschien 2018 (ICHD3 = International Classification of Headache Disorders 3) (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

1.2 Trigemino-autonome Kopfschmerzerkrankungen

Die Trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen (TAK) werden in einer Gruppe zusammengefasst. Definiert ist diese durch verschiedene klinische Gemeinsamkeiten. Die Kopfschmerzen dieser Kategorie treten zum einen streng einseitig auf und werden zum anderen von ipsilateralen parasymphatischen, autonomen Symptomen begleitet (May, 2013).

1.3 Clusterkopfschmerz

Clusterkopfschmerz (CK) ist mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 0,1% die am häufigsten beschriebene und am besten erforschte Erkrankung innerhalb der TAKs (Fischera et al., 2008). Im Jahre 1641 veröffentlichte der niederländische Chirurg Nicolaas Tulp bereits eine der ersten Fallbeschreibungen, und diesen folgten im 18. Jahrhundert weitere detailliertere Beschreibungen über Clusterkopfschmerzpatienten (Koehler, 1993); (Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Es wird das generische Maskulinum verwendet, wobei beide Geschlechter gleichermaßen gemeint sind).

1.3.1 Definition nach ICHD3

„Attacken eines schweren, streng einseitigen Schmerzes orbital, supraorbital, temporal oder in Kombination dieser Lokalisationen von 15 bis 180 Minuten Dauer und einer Häufigkeit von einer Attacke jeden zweiten Tag bis zu 8 Attacken/Tag. Eines oder mehrere der nachfolgend genannten Begleitsymptome kommen vor: konjunktivale Injektion, Lakrimation, nasale Kongestion, Rhinorrhoe, vermehrtes Schwitzen im Bereich von Stirn und Gesicht, Miosis, Ptosis und/oder Lidödem und/oder Unruhe oder Agitation.“(Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018)

A.	Mindestens 5 Attacken, die die Kriterien B-D erfüllen
B.	Starke oder sehr starke einseitig orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisierte Schmerzattacken, die unbehandelt 15-180 Minuten¹ anhalten
C.	<p>Eine oder beide der folgenden Punkte ist/sind erfüllt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. mindestens eines der folgenden Symptome oder Zeichen, jeweils ipsilateral zum Kopfschmerz <ol style="list-style-type: none"> a. konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation b. nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe c. Lidödem d. Schwitzen im Bereich der Stirn oder des Gesichtes e. Miosis und/oder Ptosis 2. körperliche Unruhe oder Agitiertheit
D.	Die Attackenfrequenz liegt zwischen 1 jeden zweiten Tag und 8 pro Tag²
E.	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3 Diagnose
	<p>¹: Während eines Teils (aber weniger als der Hälfte) des Zeitverlaufes bei einem Clusterkopfschmerz können die Attacken weniger schwer sein und/oder kürzer oder länger andauern</p> <p>²: Während eines Teils (aber weniger als der Hälfte) des Zeitverlaufes bei einem Clusterkopfschmerz können die Attacken seltener auftreten</p>

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der ICHD-3

1.3.2 Klinik und Diagnostik

Die Diagnose eines Clusterkopfschmerzes erfolgt klinisch und beruht auf einer genauen Anamnese und einer klinisch-neurologischen Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung der Lokalregion des ophthalmischen Astes des N. trigeminus. Elektrophysiologische, laborchemische und Liquor-Untersuchungen werden allenfalls zur Abgrenzung sekundärer Ursachen genutzt. Da sich der Clusterkopfschmerz durch seine typischen Charakteristika gut von anderen Kopfschmerzerkrankungen abgrenzen lässt, kann er durch Zuhilfenahme der ICHD-3, nach Ausschluss einer sekundären Kopfschmerzursache, relativ sicher diagnostiziert werden.

Laut aktueller deutscher Leitlinie sollte bei Erstdiagnose oder bei begleitenden neurologischen Ausfallerscheinungen eine kraniale Computertomographie der Schädelbasis im Knochenfenster sowie ein zerebrales Kernspintogramm mit Darstellung des kraniozervikalen Übergangs erfolgen (May et al., 2016). Dies dient vor allem dem Ausschluss einer anderen Ursache der Kopfschmerzsymptomatik. Diese sogenannten symptomatischen Clusterkopfschmerzen werden vermehrt bei Patienten im höheren Lebensalter beobachtet. Die zugrundeliegenden Erkrankungen sind mannigfaltig, es werden z.B. mittelliniennahe Tumore oder Fehlbildungen, aber auch Gefäßpathologien wie Dissektionen als Ursache beschrieben (Naegel et al., 2014b).

Die typischen kranial autonomen Symptome (KAS) treten in der Regel nur ipsilateral zum Schmerz und im zeitlichen Rahmen einer Attacke auf. Außerdem berichten die Patienten typischerweise von einer ausgeprägten Bewegungsunruhe (pacing around) oder Agitiertheit während der Attacken, ein Begleitsymptom, welches in den diagnostischen Kriterien berücksichtigt ist. Diese typische Symptomkonstellation spricht für eine parasymphatische Hyperaktivität mit gleichzeitiger Beeinträchtigung des Sympathikus (May, 2005).

Im Verlauf der Jahre wurden die Kriterien stetig weiterentwickelt. Die Klassifikation versucht neue klinische Beobachtungen durch alternative Diagnosekriterien zu berücksichtigen. Diese können dann z.B. im Rahmen von Studien evaluiert werden, bevor die „echten Kriterien“ weiter angepasst werden. Die alternativen Kriterien des CK akzeptieren so z.B. zusätzlich die Rötung im Bereich von Stirn und Gesicht (e), sowie das Empfinden eines Völlegefühls im Ohr (f) i.R. des Kriterium C (Tabelle 2). Die

Aufnahme weiterer Symptome wird allerdings kontrovers diskutiert. Es wird angenommen, dass hierdurch die Sensitivität verbessert wird, ohne nennenswerte Einbußen bzgl. der Spezifität zu erfahren. Feldversuche haben dies bislang allerdings nicht bestätigt (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

A.	Wenigstens 5 Attacken, die die Kriterien B-D erfüllen
B.	Starker oder sehr starker einseitiger orbitaler, supraorbitaler und/oder temporaler Schmerz, der 15-180 Minuten andauert (unbehandelt)¹
C.	<p>Eine oder beide der folgenden Punkte sind erfüllt:</p> <p>1. mindestens eines der folgenden Symptome oder Zeichen, ipsilateral zum Kopfschmerz</p> <ul style="list-style-type: none"> a. konjunktivale Injektion und/oder Lakrimation b. nasale Kongestion und/oder Rhinorrhoe c. Lidödem d. Vermehrtes Schwitzen im Bereich von Stirn und Gesicht e. Rötung im Bereich von Stirn und Gesicht f. Empfinden eines Völlegefühls im Ohr g. Miosis und/oder Ptosis <p>2. Ein Gefühl der Unruhe oder Erregung</p>
D.	Die Attackenfrequenz liegt zwischen 1x jeden 2. Tag und 8x amTag²
E.	Nicht besser erklärt durch eine andere ICHD-3 Diagnose
	<p>¹: Während eines Teils, jedoch weniger als der Hälfte der Zeit des aktiven zeitlichen Verlaufs beim Clusterkopfschmerz können die Schmerzattacken weniger stark und/oder von kürzerer oder längerer Dauer sein.</p> <p>²: Während eines Teils, jedoch weniger als der Hälfte der Zeit des aktiven zeitlichen Verlaufs beim Clusterkopfschmerz können die Schmerzattacken weniger häufig vorkommen.</p>

Tabelle 2: Alternative diagnostische Kriterien des Appendix der ICHD-3

Die KAS treten bei fast allen Clusterkopfschmerzattacken auf, variieren aber in ihrer Ausprägung und Häufigkeit. Im Rahmen einer Befragung von 209 CK-Patienten eines tertiären Kopfschmerzzentrums gaben 99,5% mindestens ein ipsilateral zum Kopfschmerz auftretendes KAS während einer Attacke an, 80% der Patienten zeigten sogar mindestens 3 solcher Symptome. Die häufigsten KAS waren die Lakrimation, Rhinorrhoe und Miosis und/oder Ptosis. Des Weiteren gaben 83% der Patienten eine innere Unruhe während der Attacken an. Lärm- und Lichtempfindlichkeit wurde von 73,2% der Patienten berichtet (Gaul et al., 2012).

Diese Daten decken sich mit denen einer großen nordamerikanischen Studie mit insgesamt 1134 CK-Patienten. Auch hier waren Lakrimation und Rhinorrhoe die häufigsten KAS. Nur 0,8% der Patienten verneinten eine Agitiertheit während der Kopfschmerzen (Rozen and Fishman, 2012).

In einigen Fällen können KAS über das Schmerzereignis hinaus anhalten. Unter Patienten, bei welchen der CK zwischen verschiedenen Attacken die Seite gewechselt hat, konnte die relative Schwäche des Sympathikus in Form eines Horner-Syndroms, auf der zuvor betroffenen Seite, weiterhin beobachtet werden (Sjaastad, 1992).

Bei ca. 15% der Patienten kann im Verlauf der Erkrankung ein Seitenwechsel der Kopfschmerzen beobachtet werden, wobei die Kopfschmerzattacken nie gleichzeitig beidseits auftreten. (Bahra et al., 2002; Gaul et al., 2012).

Das einzige KAS, welches vermehrt bilateral bei CK-Patienten auftritt, ist das Schwitzen im Bereich der Stirn und des Gesichtes. Bilaterale KAS sind allerdings auch eine gängige Beobachtung bei Migränepatienten (Gaul et al., 2012; Lai et al., 2009).

Migränepatienten berichten zum Großteil nur von einem KAS während einer Attacke, das Auftreten mehrerer KAS gleichzeitig ist bei Migränepatienten hingegen eher selten (Obermann et al., 2007). Dies wurde ebenfalls in einer Vergleichsstudie in Asien bestätigt, in welcher Migränepatienten im Durchschnitt weniger KAS als CK-Patienten (1,8:3,5; $p < 0.001$) und auch generell eine niedrigere Inzidenz aller KAS im Vergleich zu CK-Patienten zeigten (Lai et al., 2009).

Lärm- und Lichtempfindlichkeit sind eigentlich vor allem charakteristische Symptome der Migräne, treten allerdings auch bei ca. 60% der Clusterkopfschmerz-Patienten auf, ungeachtet davon, ob eine Migräne als zusätzliche Diagnose festgestellt werden konnte oder nicht (Gaul et al., 2012).

Diese und weitere Überschneidungen der einzelnen Kopfschmerzentitäten können die richtige Diagnosestellung erschweren und sind auch ein Erklärungsansatz für den langen zeitlichen Verzug bis zur korrekten Diagnosestellung bei CK-Patienten. Häufige Fehldiagnosen bei CK-Patienten sind die Migräne (34%), Sinusitis (21%), Allergien (6%) und zahnbezogene Probleme (5%).

Die korrekte Erstdiagnose wird einer Studie zur Folge zu 34% der Fälle von Allgemeinmedizinern, in 52% von Neurologen ohne Spezialisierung und in 22% mit Spezialisierung auf Kopfschmerzerkrankungen gestellt (Rozen and Fishman, 2012). Diesbezüglich bestehen sicherlich sehr große regionale Unterschiede, sodass dieses nicht 1:1 auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar ist.

Die Lokalisation des Schmerzes bei CK-Patienten wird vor allem als retroorbital beschrieben. Manche Patienten geben allerdings auch Schmerzen im Bereich des Kiefers, der Ohren, des Nackens oder im Schulterbereich an (Rozen and Fishman, 2012). Vor allem die Schmerzlokalisierung im orofazialen Bereich kann in manchen Fällen zu einer zahnmedizinischen Versorgung und sogar zu unnötigen Zahnextraktionen führen (Gaul et al., 2008). Im Rahmen einer Studie in London bei Patienten mit langem Intervall zur Diagnosefindung zeigte sich, dass fast 50% der Patienten bereits wegen den Schmerzen einen Zahnarzt aufgesucht haben. In 18% der Fälle führte dies zu Zahnextraktionen oder anderen Operationen im Rahmen der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie (Bahra and Goadsby, 2004).

Darüber hinaus berichten etwa 50% der Patienten von einem häufig einseitig betonten und unterliegendem Begleitkopfschmerz, welcher zwischen den Attacken und milder als die CK-Attacken persistiert. Dieser Begleitkopfschmerz konnte vor allem bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz, langer Krankheitsdauer, Allodynie und schlechterem Ansprechen auf Triptane beobachtet werden und könnte ein Indikator für einen schlechteren Krankheitsverlauf sein (Marmura et al., 2010).

Die Attacken selbst treten laut Klassifikation bis zu maximal 8-mal täglich auf und dauern zwischen 15-180 Minuten an (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018).

Bei ca. der Hälfte der Patienten lässt sich ein zirkadianer Rhythmus erkennen und die Attacken häufen sich vor allem nachts zwischen 1-3 Uhr und morgens gegen 10 Uhr. Es scheint aber, als würde sich dieser Rhythmus im Krankheitslauf verändern, sodass zum Erkrankungsbeginn in erster Linie nächtliche Attacken prominent sind und sich bei Patienten mit längerem Krankheitsverlauf eine Zweiteilung in schlafgebundene und mittägliche Attacken einstellt. Patienten mit einem zirkadianen Rhythmus zeigen signifikant öfter auch einen saisonalen Rhythmus (Lee et al., 2020).

Diesbezüglich lässt sich bei Patienten mit episodischem CK eine circunale Rhythmik mit Aufkommen der Episoden im Frühling und im Herbst beobachten. Bei chronischen CK-Patienten kann man eine Häufung der Attacken zu diesen Jahreszeiten allerdings auch erkennen (Gaul et al., 2012).

Bezüglich Komorbiditäten sind vor allem psychische Belastungen zu beobachten. Die Datenlage hierzu variiert stark, sodass verschiedene Lebenszeit-Prävalenzen (4,6%-56,6%) für Depressionen und Angststörungen (4,6%-24%) beschrieben sind (Robbins, 2013). Insgesamt kann man allerdings sagen, dass Depressionen die häufigste psychiatrische Komorbidität sind (Rozen and Fishman, 2012).

Ungefähr die Hälfte der Patienten berichten, schon einmal Selbstmordgedanken gehabt zu haben, wobei einige Patienten aufgrund des Clusterkopfschmerzes bereits einen Suizidversuch unternommen haben (Rozen and Fishman, 2012).

Eine relativ neue und große fragebogenbasierte Studie aus den Niederlanden nutzte die validierte *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CESD) und konnte einen Zusammenhang zwischen der CK-Aktivität, Depressionsneigung und Schlafstörungen feststellen. Insbesondere Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz und Patienten mit nächtlichen Attacken, sowie akuter Krankheitsaktivität wiesen höhere CESD-Werte auf. Letztendlich konnte aber nicht eindeutig geklärt werden, ob die Depression als Komorbidität des Clusterkopfschmerzes oder als Folge der Schlafstörungen durch die insbesondere nachts auftretenden Kopfschmerzattacken auftrat (Louter et al., 2016).

1.3.3 Episodischer und chronischer Clusterkopfschmerz

Je nach Verlauf über ein Jahr wird zwischen einer episodischen und einer chronischen Form des CK unterschieden. Der episodische Clusterkopfschmerz (eCK) ist im Gegensatz zum chronischen Clusterkopfschmerz (cCK) die weitaus häufigere Form mit einem Verhältnis von ungefähr 6:1 (Fischer et al., 2008).

Episodischer Clusterkopfschmerz:

Beim episodischen Clusterkopfschmerz (eCK) erfahren die Patienten einen Wechsel von Phasen mit regelmäßigen Schmerzattacken, sogenannte Episoden oder „bouts“ und Remissionsphasen, in welchen die Patienten an keinen oder nur seltenen Kopfschmerzattacken leiden. Für diese Diagnose müssen mindestens zwei Episoden mit einer Dauer von mindestens 7 Tagen von schmerzfreien Phasen von mindestens 3 Monaten Dauer unterbrochen werden. Die Dauer einer Episode liegt oft zwischen 2 Wochen und 3 Monaten (Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018). Im Durchschnitt dauert eine Episode 8,6 Wochen (Bahra et al., 2002).

Chronischer Clusterkopfschmerz:

Die chronische Form des Clusterkopfschmerzes (cCK) ist dadurch charakterisiert, dass die schmerzfreien Remissionsphasen entweder komplett fehlen oder weniger als 3 Monate andauern. Der cCK kann entweder de novo entstehen (früher: primär chronischer Clusterkopfschmerz) oder aus der episodischen Form hervorgehen (sekundär chronischer Clusterkopfschmerz). In einigen Fällen kann sich aus einem chronischen auch ein episodischer Clusterkopfschmerz zurückentwickeln.

1.3.4 Epidemiologie

Der Clusterkopfschmerz ist der am besten beschriebene Kopfschmerz unter den TAKs. Trotzdem ist die Erkrankung selten und große Kohortenbeschreibungen sind es demzufolge auch. Die Prävalenz in der Bevölkerung ist schlecht abzuschätzen und Daten diesbezüglich sind schwankend. Eine Metaanalyse zur globalen Prävalenz von Clusterkopfschmerzen zeigte eine Lebenszeitprävalenz von 124/100.000 (95% Konfidenzintervall [KI] 101, 151/100.000) und eine 1-Jahres-Prävalenz von 53/100.000 (KI 95% 26, 95/100.000). Zu der 1-Jahres Inzidenz gibt es nur wenige Daten, sie liegt zwischen 2-10/100.000 (Fischera et al., 2008). In zwei populationsbasierten Studien in Deutschland konnten 1-Jahres Prävalenzen von 119/100.000 (95% KI 3, 238/100.000) und 150/100.000 (95% KI 10, 550/100.000) festgestellt werden, wodurch sich für Deutschland für das Jahr 2005 ca. 120.000 Betroffene errechnen ließen (Evers et al., 2007; Katsarava et al., 2007). Dies entspricht in etwa der Anzahl der Deutschen, welche an Multipler Sklerose leiden (Hein and Hopfenmuller, 2000).

Die ermittelten Prävalenzen weisen allerdings eine große Diskrepanz zu den Fallzahlen auf, welche von Fachärzten gesehen und behandelt werden. Im Jahr 2005 hat das deutsche DRG (Diagnosis Related Group) -Register gerademal 716 Patienten erfasst, welche aufgrund von Clusterkopfschmerz stationär behandelt wurden (Evers et al., 2007). Dies ist vor allem dadurch begründet, dass die meisten Clusterkopfschmerzpatienten ambulant behandelt werden. Ein weiterer Grund könnte sein, dass trotz der eindrücklichen klinischen Präsentation Clusterkopfschmerz immer noch unterdiagnostiziert wird.

Im Durchschnitt dauert es $5,3 \pm 6,4$ Jahre, bis bei einem Patienten die korrekte Diagnose gestellt wird. Bei circa. einem Drittel der Fälle dauert es sogar $12,4 \pm 6,3$ Jahre bis zur korrekten Diagnose (Voiticovschi-Iosob et al., 2014).

Laut Fallberichten bewegt sich das Alter bei Krankheitsbeginn zwischen 5 Jahren und 75 Jahren. Im Durchschnitt erkranken Patienten im Alter von $30,2 \pm 13,8$ Jahren. Bei Frauen ist außerdem ein signifikanter Unterschied zwischen dem durchschnittlichen Alter bei Krankheitsbeginn bei eCK (29,0 Jahre) und dem bei cCK (37,2 Jahre) beobachtet worden (Manzoni et al., 2016; Mariani et al., 2014).

Männer sind in der Regel häufiger betroffen als Frauen. Im Rahmen einer Metaanalyse konnte ein Verhältnis von 4,3:1 (Männer:Frauen [M:F]) berechnet werden. Auch hier variiert die Datenlage stark (Fischera et al., 2008). Frühe Arbeiten waren von deutlich mehr betroffenen Männern als Frauen ausgegangen. Das geschlechterspezifische Verhältnis unterscheidet sich bezogen auf die Gesamtanzahl nicht wesentlich zwischen der episodischen (M:F=4.4:1) und der chronischen (M:F=4.5:1) Form. Das Verhältnis der Geschlechter scheint mit zunehmenden Alter bei Erkrankungsbeginn abzunehmen; so liegt es beim eCK bei einem Alter zwischen 40-49 Jahren bei Erkrankungsbeginn bei 8,4:1, bei 50-59 Jahren bei 2,2:1 und bei 60-69 Jahren bei 1:1 (Ekbom et al., 2002). Eine weitere Studie, welche sich mit der Veränderung des Geschlechter-Verhältnisses über die letzten Jahrzehnte beschäftigte, ließ vermuten, dass auch ein veränderter Lebensstil und die Lebensumstände Ursachen sein könnten. Das Verhältnis der CK-Patienten sank von M:F=6.2:1 (vor 1960) auf M : F=2.1:1 (1990er Jahre). Gleichzeitig sank das Verhältnis der Erwerbstätigenquote von M:F=2.6:1 (vor 1960) auf M : F=1.7:1 (1990er Jahre) und in Bezug auf das Rauchverhalten von M:F=8.6:1 (vor 1960) auf M:F=1.9:1 (1990er Jahre) (Manzoni, 1998).

Manzoni zeigte ebenfalls, dass der Großteil der CK-Patienten Raucher sind (78,9%) oder einmal Raucher waren (10,3%) und nur ein Bruchteil nie geraucht haben (10,8%) (Manzoni, 1999). Die Assoziation von Rauchverhalten zu Clusterkopfschmerzen wird außerdem dadurch gestützt, dass CK-Patienten, die in ihrer Kindheit einer passiven Rauchexposition durch die Eltern ausgesetzt waren, früher erkrankten als jene, welche in einem rauchfreien Haushalt aufwuchsen. Ungeachtet, ob sie selbst Raucher waren (Rozen, 2005). Eine weitere Studie zeigte, dass Raucher im Vergleich zu Nicht-Rauchern eine längere Episodendauer und mehr Kopfschmerzattacken pro Tag aufweisen, der Verzicht aber nicht zu einer Verbesserung der Symptomatik führt (Ferrari et al., 2013).

Gegenteilig hierzu vermeidet ein Großteil der CK-Patienten Alkohol insbesondere während einer aktiven Clusterkopfschmerzphase, da dieser ein bekannter Auslöser von Kopfschmerzattacken sein kann (Jensen et al., 2007).

Ungefähr die Hälfte der CK-Patienten (52%) einer groß angelegten Studie gaben an, dass Alkohol eine Clusterattacke triggern kann und ein Großteil (85%) gab an den Alkoholkonsum zu stoppen, wenn sie sich in einer Clusterepisode befinden (Rozen and Fishman, 2012).

Clusterkopfschmerz ist mit beträchtlichen Einschränkungen des täglichen Lebens assoziiert, sodass 78% der Patienten Einschränkungen in Bezug auf das Familienleben, den Job, soziale Aktivitäten oder die Hausarbeit beschreiben. Sogar außerhalb einer Clusterepisode beschreiben 13% der Patienten Einschränkungen. Insgesamt geben 96% der Patienten Veränderungen des Lebensstils an, angeführt sind diese durch Veränderungen des Schlafverhaltens und des Alkoholkonsums. Mehr als ein Drittel der Patienten fühlt sich in den eigenen Karrierechancen eingeschränkt (Jensen et al., 2007). Neben diesen erheblichen persönlichen Krankheitsfolgen ist CK auch mit enormen Kosten für das Gesundheitssystem verbunden.

In einer fragebogenbasierten Studie eines tertiären Kopfschmerzzentrums wurden die direkten und indirekten Kosten von CK beschrieben. Insgesamt entstanden in 6 Monaten Kosten von 5963€ pro Patient. Hiervon sind 3880€ durch die Akutmedikation, vor allem durch Triptane und nur 220€ durch die prophylaktische Medikation begründet (Gaul et al., 2011).

1.3.5 Pathophysiologie

Die Entstehung von Clusterkopfschmerz ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Neben genetischen Faktoren werden aufgrund von der typischen begleitenden kranialen autonomen Symptomatik, der zirkadianen Rhythmik und der Schmerzlokalisation die Beteiligung verschiedener anatomischer Strukturen des peripheren und des zentralen Nervensystems diskutiert. Damit eine Clusterattacke ausgelöst wird, müssen drei wesentliche Strukturen miteinander interagieren: Das Trigemino-vaskuläre System, die parasymphatischen Nerven (trigeminoautonomer Reflex) und der Hypothalamus (Hoffmann and May, 2018).

1.3.5.1 Genetik

Mehrere Studien konnten eine familiäre Häufung zeigen. Das Risiko an Clusterkopfschmerz zu erkranken ist in Bezug auf die Gesamtbevölkerung 5-18 mal so hoch, sobald ein erstgradiger Verwandter erkrankt ist und 1-3 mal so hoch bei einem zweitgradigen Verwandten mit CK (Russell, 2004). Mehrere Fallberichte beschreiben Clusterkopfschmerz bei Zwillingen (Couturier et al., 1991).

Interessanterweise geben ca. die Hälfte der CK-Patienten eine positive Familienanamnese in Bezug auf Migräne an (Rozen and Fishman, 2012).

Es gibt eine Vielzahl von Studien zur Beteiligung von speziellen Gensequenzen, welche vor allem aufgrund der pathophysiologischen Eigenschaften von CK untersucht wurden. Orexin B, auch Hypocretin-2 genannt, ist ein Neuropeptid, welches im Hypothalamus gebildet wird und den Schlaf-Wach-Rhythmus sowie das Essverhalten beeinflusst. Das Hypocretinrezeptor-Typ 2 (HCRTR-2) - Gen ist daher eines der Kandidatengene, welches untersucht wurde. Allerdings konnte keine signifikante Assoziation in einer Genanalyse dieses Gens bei einer europäischen CK-Patientenkohorte gezeigt werden (Baumber et al., 2006).

Das Hypophysenadenylatcyclase-aktivierende Polypeptid, auch bekannt als PACAP, ist ein Protein, welches beim Menschen vom ADCYAP1-Gen kodiert wird. Bei einer genomweiten Analyse in einer Studie bei CK-Patienten wurde vermutet, dass dieses Gen relevant bei Clusterkopfschmerz sein könnte (Bacchelli et al., 2016). Interessanterweise konnte in einer weiteren Studie festgestellt werden, dass PACAP während einer CK-Attacke im Blutplasma signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe war (Tuka et al., 2016).

Keine dieser Studien konnte allerdings bislang zuverlässige und reproduzierbare Daten über ein auslösendes Gen bei CK liefern. Bessere Untersuchungen bestehen zur Migräne, hier zeigten sich eindeutige polygenetische Zusammenhänge. In Zukunft werden neue Verfahren, wie das „Next Generation Sequencing (NGS)“ allerdings neue Möglichkeiten bieten, die Genetik von Clusterkopfschmerz noch besser untersuchen zu können (Gibson et al., 2019).

1.3.5.2 Trigemino-vaskuläres System und Parasympathikus

Frühe neurochirurgische Patientenstudien zeigten, dass eine Stimulation von trigeminal innervierten Strukturen Schmerzempfindungen auslösen (Wolff, 1963). Das trigemino-vaskuläre System besteht aus Neuronen, welche die hirnversorgenden Gefäße und die Dura mater innervieren und dessen bipolare Zellkörper im Ganglion trigeminale liegen. Es ist eigens für die sensible (afferente) Innervation der hirnversorgenden Gefäße zuständig und hat zusätzlich efferentes Potential mit pathophysiologischen Eigenschaften. Die peripheren Axone projizieren zur Dura mater und den kranialen Gefäßen, wohingegen der zentrale Teil zum trigeminozervikalen Komplex im Hirnstamm zieht, welcher sich vom Nucleus spinalis nervi trigemini (NSNT) bis zu den Segmenten C2-C3 erstreckt, siehe Abbildung 1 (May and Goadsby, 1999).

In einer klinischen Untersuchung haben Goadsby und Kollegen die Serumkonzentrationen der vasoaktiven Neuropeptide Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), vasoaktives intestinales Peptid (VIP), Substanz-P und Neuropeptid Y während einer akut auftretenden Clusterkopfschmerzattacke untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass die Serumwerte für CGRP und VIP während einer Attacke signifikant erhöht sind (Goadsby and Edvinsson, 1994). CGRP ist ein wirkungsvoller Vasodilatator, welcher auch die Aktivität der nozizeptiven trigeminalen Neurone moduliert (Storer et al., 2004). Eine erste Phase 3 Studie zur CGRP-Blockade bei CK war positiv (Goadsby et al., 2019a).

Durch einen im Hirnstamm liegenden Reflexbogen findet eine Verschaltung auf parasympathische Fasern statt, welche vor allem VIP als Signaltransmitter nutzen (Suzuki and Hardebo, 1991). Diesen physiologischen Reflexbogen mit vasodilatierender Wirkung nennt man trigeminovaskulären Reflex, und er nimmt eine der Schlüsselfunktionen in der Pathophysiologie der trigeminoautonomen Kopfschmerzerkrankungen ein (Goadsby and Lipton, 1997).

Der Nervus trigeminus ist über den Nucleus salivatorius superior (NSS) mit dem parasympathischen System verbunden. Die Zellkörper der parasympathischen Zellkörper liegen im SSN und die Nervenfasern ziehen mit Teilen des Nervus facialis über das Ganglion pterygopalatinum (GPP), früher auch Ganglion sphenopalatinum genannt, in die Peripherie, wo sie die typischen kranial autonomen Symptome induzieren (Hoffmann and May, 2018). Diese Symptome zeigen sowohl Hinweise auf eine parasympathische Hyperaktivität als auch auf eine sympathische Hemmung (May, 2005). Die Vermutung der Beteiligung des Ganglion pterygopalatinum wurde bekräftigt, da die Stimulation dieses Ganglions Clusterkopfschmerzattacken terminieren konnte (Schoenen et al., 2013).

Es gibt allerdings auch Fallberichte von Patienten mit Clusterkopfschmerzattacken, die keine autonomen Symptome aufweisen (Martins et al., 2005). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die parasympathische Aktivität eher Folgeerscheinung als Ursache von CK sein könnte, beziehungsweise der Reflexbogen nicht zwangsläufig für die Attackengenerierung notwendig ist. Interessanterweise bewirkt auch die vollständige Entfernung der trigeminalen Nervenwurzel, trotz der bekannten Bedeutung der trigeminalen Aktivierung für die Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes, keine Reduktion der Attackenhäufigkeit (Matharu and Goadsby, 2002).

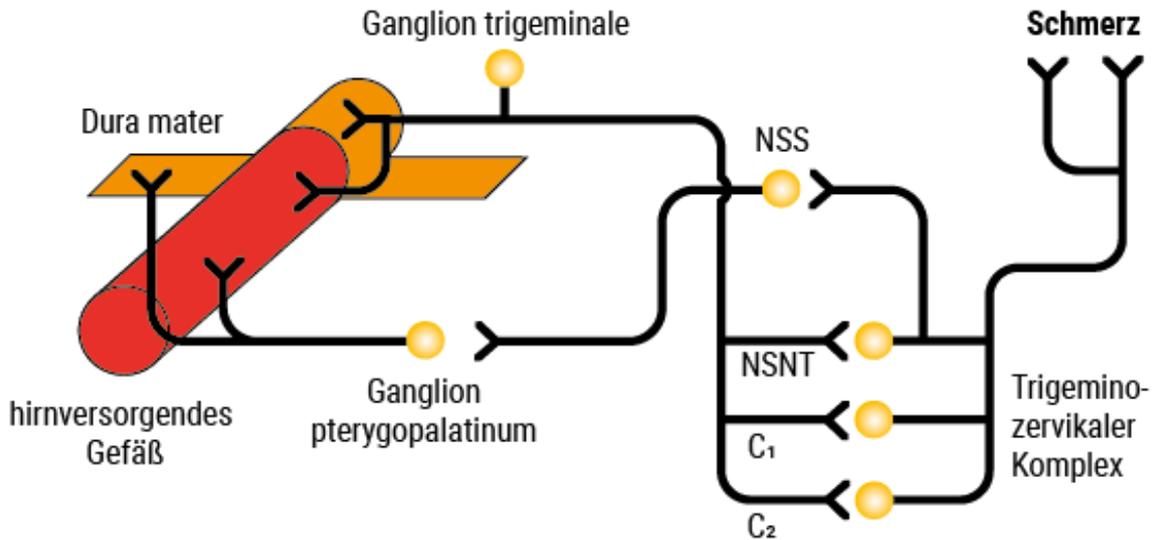


Abbildung 1: Funktionelle Neuroanatomie des Clusterkopfschmerzes
 Modifiziert nach (Goadsby, 2002)

1.3.5.3 Hypothalamus

Der Hypothalamus ist an mehreren Prozessen beteiligt, welche sich ebenfalls als Charakteristika des Clusterkopfschmerzes zeigen, sodass dieser schon lange unter Verdacht steht, an der Krankheitsentstehung beteiligt zu sein. Der Nucleus suprachiasmaticus (NSC) ist ein Kerngebiet des Hypothalamus, welcher als zentrale Kontrollstation der „biologischen Uhr“ gilt, sodass eine Beteiligung den zirkadianen Rhythmus bei Clusterkopfschmerzen erklären könnte. (Davidson et al., 2003). Die bildgebenden Studien sind kontrovers. Der anteriore Anteil des Hypothalamus, in welchem der NSC liegt, scheint laut einer Studie bei CK-Patienten vergrößert (Arkink et al., 2017).

Außerdem scheint der Hypothalamus eine wichtige Rolle für den oben erläuterten trigeminoautonomen Reflex zu spielen, welcher eine Schlüsselfunktion bei der Entstehung von trigeminoautonomen Kopfschmerzerkrankungen einnimmt (Goadsby and Lipton, 1997).

Des Weiteren ist die Beteiligung des Hypothalamus im Rahmen der zentralen Schmerzverarbeitung beschrieben, da er über verschiedene auf- und absteigende Nervenbahnen mit diversen hier involvierten Strukturen verbunden ist (Millan, 1999). Es gibt zudem neuroendokrine, therapeutische und genetische Studien, welche die These der hypothalamischen Beteiligung bekräftigen. So konnten Veränderungen für mehrere Hormone mit hypothalamischem Regelkreis gefunden werden.

Hierzu zählen vor allem Kortisol, Melatonin, luteinisierendes Hormon (LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH), Prolaktin, Wachstumshormon und das Thyreoidea-stimulierende Hormon (TSH) (Leone and Bussone, 1993).

Durch mehrere Studien und verschiedene bildgebende Verfahren, wie der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) und der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT), konnte die Aktivierung des ipsilateralen, posterioren Hypothalamus gezeigt werden (May et al., 1998; Morelli et al., 2009).

Das Ansprechen von tiefer Hirnstimulation des Hypothalamus bei mehr als der Hälfte der CK-Patienten einer Studie suggeriert ebenfalls dessen zentrale Rolle (Leone et al., 2010).

Eine Vielzahl dieser Entdeckungen konnte allerdings auch bei anderen Kopfschmerzen und Schmerzen generell beobachtet werden, sodass man sagen kann, dass der Hypothalamus an der Entstehung von TAKs beteiligt ist, da er Teil des generellen Schmerzverarbeitungssystems ist. Die vermutete Rolle als alleiniger CK-Generator konnte allerdings bislang nicht bestätigt werden (Holle et al., 2011). Neben dem Hypothalamus scheinen auch andere Teile des zentralen Nervensystems an der Entstehung von Clusterkopfschmerz beteiligt zu sein. Naegel und Kollegen konnten mit Hilfe von voxelbasierter Morphometrie (VBM) Veränderungen der grauen Substanz multipler Hirnregionen feststellen (Naegel et al., 2014a). Eine weitere Studie gab Hinweise auf die Beteiligung präfrontaler Hirnstrukturen (Dresler et al., 2012).

1.3.5.4 Sekundärer Clusterkopfschmerz

Clusterkopfschmerz kann auch als sekundärer Kopfschmerz, also als Folge einer anderen Grunderkrankung, auftreten. Vor allem mittelliniennahe intrakranielle Raumforderungen. Zum einen wurden Tumore der Hypophyse selbst (Kirby and Purdy, 2007), zum anderen auch paraselläre Meningeome (Hannerz, 1989) als Ursache beschrieben. Die deutsche Leitlinie erwähnt als weitere Ursachen ebenfalls arteriovenöse Malformationen, Karotidisdissektionen, Hirninfarkte und entzündliche Plaques und empfiehlt aus diesem Grund bei Erstdiagnose oder bei begleitenden neurologischen Ausfallerscheinungen die Abklärung durch ein kranielles Computertomogramm und ein zerebrales Magnetresonanztomogramm mit Darstellung des kraniozervikalen Übergangs (May et al., 2016).

Selbst bei typischen TAKs sollte bei Erstdiagnose dementsprechend immer eine Bildgebung erfolgen, denn auch wenn die Wahrscheinlichkeit relativ gering ist, dass eine primäre Läsion als Ursache gefunden wird, profitieren die meisten Patienten von einem Eingriff bei ursächlicher behandelbarer Erkrankung (Favier et al., 2007).

1.3.6 Therapie

Generell muss man bei der Therapie des Clusterkopfschmerzes zwischen akuttherapeutischen und präventiven Ansätzen unterscheiden. Eine kausale Therapie ist, bei nicht geklärter Pathophysiologie, nicht verfügbar. Die Therapieansätze basieren daher vor allem auf empirischen Daten und nicht auf den pathophysiologischen Konzepten (May et al., 2006). Die medikamentöse Therapie kann in drei Behandlungsphasen eingeteilt werden: die schnellwirksame Akuttherapie zur Attackenkupierung, die Prophylaxe und die Übergangsbearbeitung, welche der zeitlichen Überbrückung bis hin zur Wirksamkeit prophylaktischer Medikamente dient (Brandt et al., 2020). Des Weiteren gibt es einige operative Verfahren, welche selten erwogen werden können.

Obwohl ein Placebo-Effekt bei der Schmerzintensität von Clusterkopfschmerzen zuerst nicht angenommen wurde, konnte in mehreren doppelblinden Medikamentenstudien ein Placebo-Effekt zwischen 7-43% beobachtet werden, welcher ungefähr dem bei der Migräne entspricht (Nilsson Remahl et al., 2003).

1.3.6.1 Akuttherapie

Ziel der Akuttherapie ist ein möglichst frühzeitiger Attackenabbruch im Sinne der schnellstmöglichen Schmerzfreiheit. Da Clusterkopfschmerzattacken mit 15-180 Minuten relativ kurz sind, sind orale Medikamente wegen ihres verzögerten Wirkeintritts nicht hilfreich, sodass auf verschiedene parenterale Applikationsformen zurückgegriffen werden muss.

Mittel der ersten Wahl laut aktueller deutscher Leitlinie sind die inhalative Sauerstoffapplikation und die subkutane (Sumatriptan 6mg s.c.) oder nasale (Zolmitriptan 5mg nasal) Gabe von Triptanen. Mittel der zweiten Wahl sind vor allem Lokalanästhetika oder aber auch nasales Sumatriptan (20mg) (May et al., 2016).

Die Inhalation von Sauerstoff sollte bei der Akutbehandlung priorisiert werden, auch wenn dies nur einem Teil der Patienten und nicht immer konstant hilft. Diese Priorisierung ist begründet durch die Vermeidung systemischer Nebenwirkungen, vor allem mit Hinblick auf die Häufigkeit der Medikamenteneinnahme bei einer Attackenfrequenz, welche bis zu 12 Attacken pro 24 Stunden befallen kann (May et al., 2005).

1.3.6.1.1 Sauerstoff

Die Inhalation von 100% Sauerstoff bewirkt bei 78% der Patienten nach 15 Minuten Schmerzfreiheit oder adäquate Linderung, wenn der Sauerstoff bei Symptombeginn über eine Gesichtsmaske mit Rückatembeutel und mit einer Flussgeschwindigkeit von 12 l/min appliziert wird (Cohen et al., 2009). Einen weiteren Vorteil bietet das bereits erwähnte Fehlen von systemischen Nebenwirkungen. Die Wirkungsweise von Sauerstoff ist nicht abschließend geklärt, aber es wird angenommen, dass diese eher auf der Inhibierung der neuronalen Aktivität des trigeminozervikalen Komplexes über parasymphatische Nervenbahnen als auf der direkten Wirkung auf trigeminale Affenzen beruht (Akerman et al., 2009).

1.3.6.1.2 Triptane

Die Wirksamkeit von Triptanen bei Clusterkopfschmerz ist schon länger bekannt. Die „Sumatriptan Cluster Headache Study Group“ konnte schon 1991 in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie eine Wirksamkeit bei 74% der Patienten innerhalb von 15 Minuten nach subkutaner Applikation von Sumatriptan beobachten (Ekbom, 1991). Triptane gehören zur Gruppe der Serotoninagonisten und wirken an verschiedenen 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren. Sie führen peripher zu einer Vasokonstriktion und zur Hemmung einer perivaskulären Entzündung im Bereich der Duraarterien durch verminderte Ausschüttung von Entzündungsmediatoren (Benemei et al., 2017). Zudem haben sie auch zentrale Wirkmechanismen.

Triptane können entweder subkutan, nasal oder oral appliziert werden. Laut aktueller deutscher Leitlinie sind 6mg Sumatriptan s.c. das Mittel der 1. Wahl (May et al., 2016). Es gibt allerdings auch Studien, die belegen, dass bei einigen Patienten schon eine geringere Dosis effizient sein kann (Gregor et al., 2005).

Eine weitere Studie hat eine Dosierung von 6mg mit der von 12mg verglichen und festgestellt, dass es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Schmerzfreiheit gab (Ekbohm et al., 1993).

Triptane werden generell gut toleriert. Die gängigsten Nebenwirkungen sind lokale Reaktionen an der Einstichstelle und ein Druckgefühl im Thorax. Aufgrund der vasokonstriktiven Eigenschaften werden oft kardiovaskuläre Nebenwirkungen angenommen, doch diese scheinen bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen sehr selten aufzutreten (Dodick et al., 2004).

Die Therapieempfehlungen von maximal zwei Injektionen am Tag ist mit Blick auf die Attackenhäufigkeit bei CK-Patienten oft nicht realisierbar. Eine aktuelle Studie konnte allerdings erfreulicherweise zeigen, dass keine ernsthaften Nebenwirkungen oder Veränderungen im Elektrokardiogramm (EKG) bei 53 cCK-Patienten auftraten, welche über zwei Jahre mehr als zwei Injektionen Sumatriptan pro Tag anwenden mussten (Leone and Proietti Cecchini, 2016). Bei Patienten, die keine Nadeln tolerieren und die eine relativ lange Attackendauer aufweisen, kann auch die nasale Applikation von 5-10mg Zolmitriptan wirksam sein (Hedlund et al., 2009). Eine orale Applikation wird aufgrund der langsamen Resorption im Rahmen der Akuttherapie nicht verwendet.

1.3.6.1.3 Lokalanästhetika

Lokalanästhetika sind zwar nur Zweitlinientherapeutika, aufgrund ihrer geringen Nebenwirkungen aber vor allem bei Kontraindikationen gegen Triptane relevant.

Die Wirkungsweise wird durch eine Inhibierung der Nerven im Ganglion pterygopalatinum beschrieben. Typischerweise wird 1ml 4%iger Lidocain-Lösung bei rekliniertem und zur Seite geneigtem Kopf in das ipsilaterale Nasenloch instilliert und kann bei 25-30% der Patienten innerhalb weniger Minuten zur Attackenkupierung führen (May et al., 2005).

1.3.6.2 Prophylaxe

Die Prophylaxe ist ein wichtiger Bestandteil der CK-Therapie. Besonders, wenn man auf die Attackenhäufigkeit und den damit verbundenen Medikamentengebrauch von Akuttherapeutika schaut, dient die Prophylaxe auch dem Schutz vor Übermedikation und Medikamententoxizität. Therapeutisches Ziel ist die völlige Unterdrückung von Kopfschmerzattacken und der Erhalt der Remissionsphase (May et al., 2006).

Sowohl bei der chronischen Form, als auch während einer Episode bei der episodischen Form des Clusterkopfschmerzes ist hochdosiertes Verapamil Mittel der ersten Wahl. Als Mittel der zweiten Wahl können Lithium oder Antikonvulsiva wie Topiramat eingesetzt werden. Selten werden operative Ansätze genutzt. Die nichtinvasive Vagusstimulation wirkt sich ebenfalls positiv auf die Attackenfrequenz aus, wenn diese zusätzlich zur Standardtherapie angewandt wird (Gaul et al., 2017).

Grundsätzlich ist bei Versagen von Einzelsubstanzen in vielen Fällen eine Kombinationstherapie indiziert und bis zum Einsetzen der präventiven Wirkung muss meist eine Überbrückungstherapie angewandt werden (May et al., 2016). Parallel zur medikamentösen Prophylaxe sollte die Therapie sich ebenfalls mit dem Lebensstil des Patienten, z.B. in Bezug auf die Schlafhygiene, befassen und mögliche Triggerfaktoren, wie z.B. Alkohol, sollten angesprochen werden (Leone et al., 2009).

1.3.6.2.1 Verapamil

Verapamil ist ein Kalziumantagonist, welcher hauptsächlich bei kardiovaskulären Erkrankungen angewandt wird. Die prophylaktische Wirkungsweise beim Clusterkopfschmerz ist bislang nicht vollständig geklärt. Es wird angenommen, dass Verapamil durch die Inhibierung von Kalziumkanälen den zirkadianen Rhythmus moduliert und die CGRP-Freisetzung im ZNS beeinflusst (Petersen et al., 2019). Obwohl Verapamil Mittel der ersten Wahl in der Prophylaxe ist, gibt es nur wenige Studien, die sich mit der Effektivität des Medikaments bei Clusterkopfschmerz befassen. Eine doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Studie konnte allerdings eine signifikante Reduktion der Attackenfrequenz und des Gebrauchs von Akuttherapeutika feststellen (Leone et al., 2000).

Laut nationaler Leitlinie leitet man die Therapie mit einer Dosierung von mindestens 3-4-mal täglich 80mg ein und kann auf maximal 960mg pro Tag aufdosieren. Aufgrund von kardiovaskulären Risiken durch die Wirkung von Verapamil auf das Erregungsleitungssystem des Herzens müssen vor Therapiebeginn und bei relevanten Dosiserhöhungen EKG-Kontrollen erfolgen (May et al., 2016). Besonders bei höherer Dosierung ist Vorsicht geboten. In einer Studie, welche CK-Patienten mit einer Verapamil-Hochdosistherapie (≥ 720 mg) untersucht hat, konnten bei 38% der Patienten EKG-Veränderungen beobachtet werden (Lanteri-Minet et al., 2011).

Da die präventive Wirkung im Durchschnitt erst nach 14-21 Tagen erreicht wird, eignet sich die Substanz nur wenig für Patienten mit eCK, deren aktive Phasen weniger als 1 Monat andauern (May et al., 2016).

1.3.6.2.2 Lithium

Lithium wird eigentlich vor allem als Stimmungsstabilisator bei psychiatrischen Krankheitsbildern, wie der bipolaren Störung, eingesetzt. Die Wirkungsweise in Bezug auf Clusterkopfschmerzen ist weitestgehend ungeklärt.

Lithium hat eine relativ enge therapeutische Breite und ein Plasmaspiegel von 1,2 mmol/L sollte nicht überschritten werden. Der ideale therapeutische Bereich scheint bei 0,6-0,8 mmol/L zu liegen. Hierfür werden oft Dosen zwischen 500mg und 1600mg eingesetzt (May et al., 2016).

In einer doppelblinden Medikamentenstudie wurde die prophylaktische Wirkung von Lithium mit der von Verapamil verglichen. Beide Medikamente konnten Verbesserungen bei cCK-Patienten zeigen, allerdings wurden bei Lithium mehr Nebenwirkungen festgestellt (Bussone et al., 1990). Aufgrund von Nebenwirkungen, wie Gewichtszunahme, Koordinationsstörungen und Muskelschmerzen, sowie der Nephrotoxizität in höheren Dosen, sollte vor Therapiebeginn eine Überprüfung der Elektrolyte, Nieren- und Schilddrüsenwerte, sowie eine EKG-Kontrolle erfolgen (May et al., 2016).

Wegen des Nebenwirkungsprofils und der geringen Studienlage zur Therapieeffizienz sollte Lithium nur bei Versagen anderer Therapieformen und hauptsächlich beim chronischen Clusterkopfschmerz eingesetzt werden und ist Mittel der zweiten Wahl.

1.3.6.2.3 Antikonvulsiva

Ein weiterer prophylaktischer Ansatz kann durch die Antikonvulsiva Topiramat und Valproat verfolgt werden. Auch hier beruhen die Therapieempfehlungen auf nur einigen wenigen Studien, und die Wirkungsweise ist weitestgehend ungeklärt.

Topiramat konnte in einer Studie bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Remission der Clusterepisode induzieren. Die durchschnittliche Zeit bis zur Remission lag bei 14 Tagen (Láinez et al., 2003).

Die Effektivität von Valproat wurde in noch weniger Studien belegt. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils der Antikonvulsiva sollten diese nur bei Therapieversagen von Verapamil und Lithium eingesetzt werden (Brandt et al., 2020).

1.3.6.2.4 Neuromodulation

Es gibt außerdem noch operative Verfahren, welche die medikamentösen Therapieansätze ergänzen und welche vor allem bei therapieresistenten chronischen Clusterkopfschmerzen zum Einsatz kommen. Diese neuromodulatorischen Maßnahmen wirken durch eine elektrische Inhibierung oder Stimulation von bestimmten Gehirnregionen oder Nervenbündeln.

Eine dieser Gehirnregionen ist der Hypothalamus, welcher aufgrund seiner vermuteten pathophysiologischen Beteiligung auch als Zielstruktur von Therapieansätzen definiert worden ist. Bei der Tiefenhirnstimulation (DBS = Deep Brain Stimulation) wird der posteriore Teil des Hypothalamus mittels implantierter Elektroden stimuliert. Insgesamt kann dieses Verfahren bei 50-60% der Patienten zur Schmerzfreiheit oder einer Verbesserung von $\geq 50\%$ führen (Martelletti et al., 2013).

Aufgrund von den mit einem invasiven Eingriff verbundenen Risiken sollte DBS nur bei Therapieversagen der medikamentösen Prophylaxe in Erwägung gezogen werden. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Doppelblindstudie könnten schwerwiegende Nebenwirkungen, wie Infektionen des subkutanen Gewebes, kurzzeitiger Bewusstseinsverlust und wiederkehrende Synkopen beobachtet werden (Fontaine et al., 2010).

Aufgrund der teilweise schwerwiegenden Risiken, wird bevorzugt auf Verfahren der peripheren Nervenstimulation (PNS) zurückgegriffen. Eine Möglichkeit bietet die Stimulation des Ganglion pterygopalatinum, durch welches sensorische und autonome Nervenfasern ziehen. Nach Implantation kann die Elektrode transkutan per Fernbedienung aktiviert und kontrolliert werden. In einer kürzlich veröffentlichten, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie konnte bei 64% der Patienten eine Schmerzreduktion innerhalb von 15 Minuten beobachtet werden. Die Nebenwirkungen bezogen sich hauptsächlich auf die generellen operativen Risiken der Implantation an sich (Goadsby et al., 2019b).

Die periphere Stimulation des GPP bietet im Gegenzug zu den zentralinvasiven Methoden wie der DBS auch die Möglichkeit der Akutbehandlung von Clusterkopfschmerzattacken.

1.3.6.3 Überbrückungstherapie / Intermediär Prophylaxe

Da die meisten prophylaktischen Verfahren eine gewisse Latenz bis zum Wirkeintritt aufweisen, gibt es einige Verfahren die der Überbrückung dieser Zeit dienen. Die Überbrückungstherapie erstreckt sich meist über einen Zeitraum von wenigen Wochen bis Monaten. Mittel der ersten Wahl ist hier die kurzzeitige Gabe von Kortikosteroiden.

1.3.6.3.1 Kortikosteroide

Kortikosteroide haben generell eine antiinflammatorische Wirkung. Außerdem konnte beobachtet werden, dass sie einen Effekt auf die trigeminale Aktivierung und die hypothalamische Dysfunktion haben können, indem sie die Plasmakonzentration von CGRP senken und die nächtliche Melatoninausschüttung erhöhen (Neeb et al., 2015). Hierfür wird zumeist eine initiale Dosierung von 100mg für 5 Tage verwendet, welche im Folgenden schrittweise wieder ausgeschlichen wird. Diese Therapie-Konzept konnte ich einer neuerlichen Doppelblindstudie eine gute Wirksamkeit zeigen (Obermann et al., 2021). Da diese hohe Dosierung oberhalb der Cushingschwelle liegt, sollte dieses Verfahren nur als Kurzzeitprophylaxe verwendet werden, um Langzeitnebenwirkungen zu verhindern.

1.3.6.3.2 Okzipitale Nervenblockade

Neben der oralen Substitution kann man mit Kortikosteroiden auch gezielt an den Nervus occipitalis injizieren, um diesen zu blockieren. Dies kann mit oder ohne die Zugabe eines Lokalanästhetikums geschehen und sollte auf der ipsilateralen Seite des Kopfschmerzes erfolgen.

In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie konnte bei 85% der Patienten eine Attackenfreiheit innerhalb der ersten Woche nach Injektion bewirkt werden. In der Placebogruppe sistierten hingegen bei keinem der Patienten die Attacken (Ambrosini et al., 2005). Darüber hinaus konnten bei dem Großteil nach nur einmaliger Injektion Remissionsphasen von 4 Wochen bis hin zu 26 Monaten beobachtet werden und somit teilweise eine Beendigung der Episode erreicht werden.

Durch diese Tatsache und die relativ geringe Anzahl an Nebenwirkungen, welche sich hauptsächlich auf lokale Reaktionen der Injektion beschränken, eignet sich die okzipitale Nervenblockade als gute Alternative der Überbrückungstherapie.

1.3.6.3.3 Frovatriptan

Eine Alternative zu dem Einsatz von Kortikosteroiden in der Überbrückungstherapie des Clusterkopfschmerzes ist Frovatriptan. Das Besondere im Gegensatz zu den bereits beschriebenen Triptanen (Sumatriptan und Zolmitriptan) ist die lange Halbwertszeit.

Es gibt nur wenige Daten zur Effektivität von Frovatriptan, doch in einer Fallserie konnte nach drei Wochen eine Attackenfreiheit bei acht von neun Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz beobachtet werden (Siow et al., 2004). Ähnlich wie beim Prednison wurden die Studienteilnehmer zusätzlich mit Verapamil behandelt. Die aktuelle deutsche Leitlinie empfiehlt Frovatriptan als Add-on-Therapie mit einer Dosis von 2,5mg abends (May et al., 2016).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine Vielzahl von verschiedenen Therapieansätzen bestehen, welche oft nicht in ihrer Wirkungsweise verstanden sind und teilweise nur auf positiven Beobachtungen und Fallserien beruhen.

Der Einsatz von Erstlinientherapeutika führt bei 25% der Patienten nicht zu einem adäquaten Therapieerfolg und weitere Forschung ist in Zukunft notwendig, um den Patienten adäquat helfen zu können (Schurks et al., 2006).

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Fragestellung

Clusterkopfschmerz ist die häufigste trigeminoautonome Kopfschmerzerkrankung und stellt die Betroffenen, ebenso wie das Gesundheitssystem vor große Herausforderungen. Der enorme Leidensdruck der Patienten zeigt sich in vielerlei Hinsicht und macht es den Betroffenen oft unmöglich, am Alltagsleben teilzunehmen. Das Zusammenspiel von meist nachts auftretenden Kopfschmerzattacken und einer höchstgradigen Schmerzintensität wirken sich vor allem auch auf die Stimmungslage und auf das Schlafverhalten der Patienten aus. Ziel unserer Untersuchung ist es den Zusammenhang von Clusterkopfschmerzen, Depression und Tagesschläfrigkeit bei den Patienten besser zu verstehen und somit einen Beitrag zu dem Gesamtverständnis der Erkrankung zu leisten, um zukünftig eine mehr zielgerichtete Diagnostik und Therapie zu ermöglichen.

2.1.2 Durchführung

2.1.2.1 Aufbau der Studie

Die Studie wurde im Westdeutschen Kopfschmerzzentrum (WKZ) der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Essen durchgeführt. Die Patienten des WKZ geben bei Aufnahme eine Einverständniserklärung zur wissenschaftlichen Verarbeitung ihrer anonymen Daten ab und werden anschließend in eine Datenbank aufgenommen. Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und anonym mittels anonymisiertem Fragebogen, welcher postalisch an die Patienten mit der gesicherten Diagnose Clusterkopfschmerz geschickt wurde. Nach eigenständigem Ausfüllen wurde der Fragebogen durch die Patienten zurückgesendet. Alle patientenbezogenen Unterlagen wurden verschlossen aufbewahrt oder vernichtet und entsprechend der gültigen datenschutzrechtlichen Vorschriften behandelt. Ein positives Votum der Ethikkommission (17-7388-BO) zur Durchführung der Studie liegt vor.

2.1.2.2 Studienteilnehmer

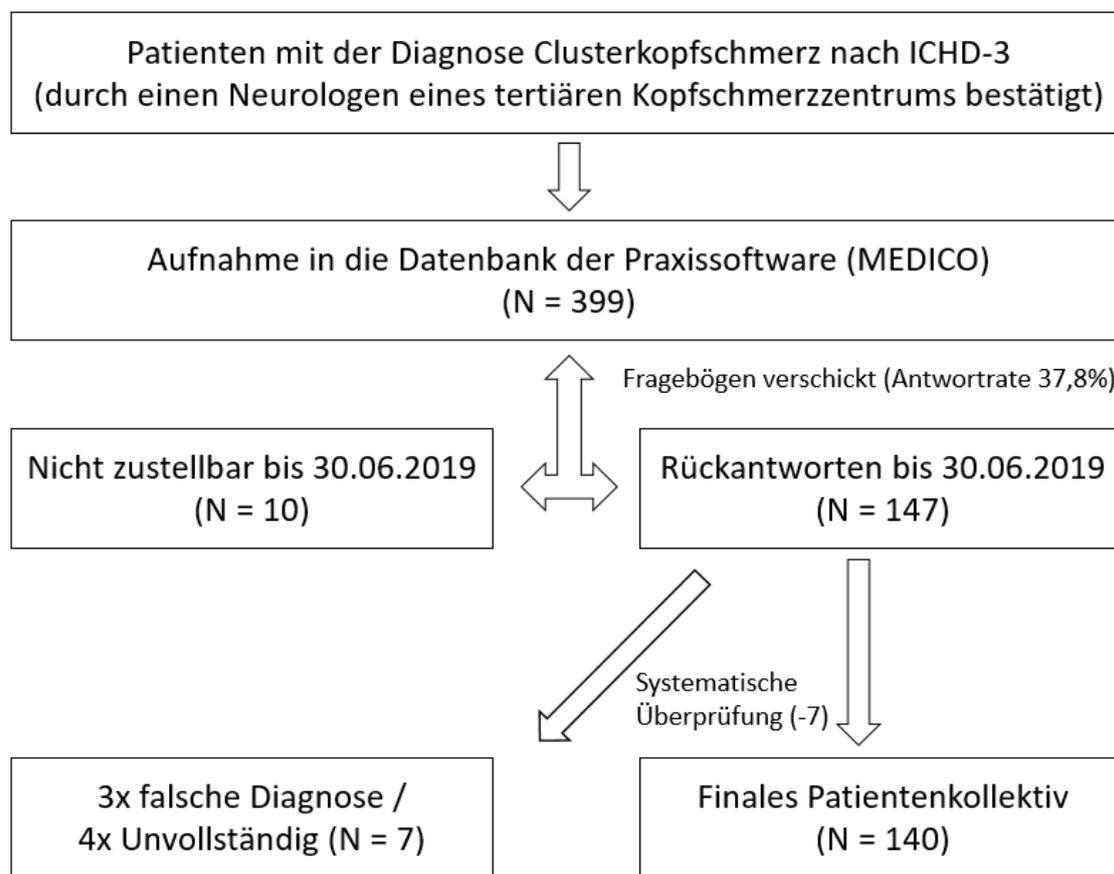


Abbildung 2: Einschlusskriterien
Nach sorgfältiger Auswahl ergab sich eine Gesamtkohorte von N=140

Für die Identifikation möglicher Studienteilnehmer wurde auf die Patientendaten der Praxissoftware MEDICO zurückgegriffen. In diese Datenbank wurden Patienten aufgenommen, welche sich in dem Zeitraum vom 01.04.2014 bis zum 31.03.2019 im WKZ in Behandlung befanden und deren Diagnose eines Clusterkopfschmerzes durch mindestens einen erfahrenen Neurologen des WKZ an Hand der gültigen ICHD-Kriterien gestellt wurde.

Das so entstandene Patientenkollektiv umfasste 399 Patienten, davon 119 Frauen und 280 Männer. Diese 399 Patienten wurden im Zeitraum vom 01.05.2019 bis zum 08.05.2019 postalisch kontaktiert und erhielten ein Anschreiben und den studienbezogenen Fragebogen sowie einen vorfrankierten Rücksendeumschlag. Es wurden alle Rücksendungen berücksichtigt, die bis zum 30.06.2019 wieder eingegangen sind. Dieses Datum wird im Folgenden als Untersuchungszeitpunkt bezeichnet.

Von den 399 versendeten Fragebögen konnten 10 nicht zugestellt werden, sodass sich bei 147 eingegangenen Antworten eine Antwortrate von 37,8% ergab.

Im Folgenden wurden die 147 ausgefüllten Fragebögen systematisch auf Plausibilität der Clusterkopfschmerzdiagnose nach ICHD3 untersucht. Des Weiteren wurden Fragebögen mit erheblichen Mängeln bezüglich der Vollständigkeit aussortiert. Von diesen nochmal überprüften Fällen, konnten 7 nicht sicher einer Diagnose zugeordnet werden oder wurden aufgrund von mangelnder Vollständigkeit nicht verwertet, sodass sich eine Studienpopulation von N=140 ergab.

2.1.3 Datenerhebung und Verarbeitung

2.1.3.1 Fragebögen

Der Fragebogen wurde im Vorhinein erstellt und beinhaltet neben den validierten Scores, Fragen mit Einfach- oder Mehrfachnennung sowie offene und halboffene Fragen. Insgesamt hatte der Fragebogen acht Seiten, welche sich wie folgt zusammensetzen:

- 7 Fragen zu soziodemographischen und epidemiologischen Basisdaten (Alter; Geschlecht; Größe; Gewicht; Händigkeit; Rauchverhalten; Alkoholkonsum)
- 68 Fragen über die CK-Eigenschaften, die klinische Ausprägung sowie das Verhalten des Patienten im Umgang mit dem Clusterkopfschmerz (insb. Fragen zu Erkrankungsdauer; Verlaufsform; CK-Aktivität in letzten 30, 15 und 3 Tagen, Attackenfrequenz, Zeitpunkt der Attacken im Tages- / Nachtverlauf, Episodendauer und -frequenz, Attackendauer, Schmerzintensität, CK-Seite, betroffene Kopfregionen, Begleitsymptomatik, Trigger/Auslöser, Schlafstörungenanamnese, Medikamentengebrauch, Familienanamnese)
- 3 validierte Scores (ESS=Epworth Sleepiness Scale; CESD=Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, MEQ=Morningness-Eveningness Questionnaire).

Die Scores ESS, CESD und MEQ wurden ebenfalls im Vorfeld mit Hinblick auf die Fragestellung ausgewählt. Da diese teilweise auch bereits in anderen Clusterkopfschmerzstudien angewandt wurden, besteht eine Vergleichbarkeit mit bereits publizierten Studien.

Die *Epworth Sleepiness Scale* besteht aus 8 Einzelfragen, bei welchen der Patient die Wahrscheinlichkeit einschätzen muss, in einer bestimmten Alltagssituation einzuschlafen. Die Ausprägungsgrade jeder Antwort reichen von 0=würde niemals einnicken bis zu 3=hohe Wahrscheinlichkeit, einzunicken. Somit kann durch einen möglichen Gesamtscore von 0 bis 24 die Tagesschläfrigkeit des Patienten abgeschätzt werden. Die Tagesschläfrigkeit kann nochmals in verschiedene Stadien mit unterschiedlichen Schweregraden eingeteilt werden, allerdings ist der Konsens, dass ein Cut-Off-Wert von ≥ 11 eine erhöhte Tagesschläfrigkeit anzeigt und gesunde Kontrollpersonen Werte von 0 bis 10 aufweisen (Johns and Hocking, 1997). Die Kategorisierung in die Subtypen erfolgte auf Grundlage einer Einteilung der offiziellen Website der *Epworth Sleepiness Scale* (Johns, 1997).

Die *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* wurde bereits 1977 von Radloff entwickelt (Radloff, 1977). Sie dient seitdem der Erfassung depressiver Symptome, speziell in großangelegten epidemiologischen Studien und ist ein kompakter Selbstbewertungsbogen bestehend aus 20 Items. Bei jedem dieser Items muss der Patient selbstbeschreibende Aussagen in der Ich-Form bewerten, sodass die Häufigkeiten typischer Depressionssymptome während der vergangenen Woche erfasst werden. Die Antwortskala in der verwendeten deutschen Übersetzung von Hautzinger und Bailer (unter dem Namen Allgemeine Depressionsskala [ADS] erstellt) reicht von 0=selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag) bis 3=meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang). Somit ergibt sich ein Gesamtscore von 0 bis 60, wobei durch höhere Werte eine stärkere Depressivität angezeigt wird. Ein Cut-Off- Wert von ≥ 22 Punkten hat sich in der ADS als ausgeglichen sensitiv und spezifisch zum Screening von Major Depressionen erwiesen (Hautzinger et al., 2012).

Der Morgen-Abend-Fragebogen (*Morningness-Eveningness-Questionnaire* [MEQ]) wurde 1976 zur Einschätzung des individuellen Chronotypen entwickelt und ist ein Selbstbewertungsfragebogen, welcher misst, ob der zirkadiane Rhythmus einer Person morgens, abends oder dazwischen höchste Wachsamkeit erzeugt. Die verwendete deutsche Version (D-MEQ) besteht genau wie das englische Original aus 19 Fragen und wurde erfolgreich auf Validität überprüft (Griefahn et al., 2001). Basierend auf dem Gesamtscore erfolgt eine 5-stufige Kategorisierung mit folgender Unterteilung: eindeutiger Abendtyp (16-30 Punkte), moderater Abendtyp (31–41), Zwischentyp (42–58), moderater Morgentyp (59-69) und definitiver Morgentyp (70–86 Punkte).

2.1.3.2 Definition der Gruppen

Die Gesamtkohorte wurde entsprechend des Krankheitsverlaufes in drei Untergruppen aufgeteilt. 1. episodischer Clusterkopfschmerz inside bout (eCKi), 2. episodischer Clusterkopfschmerz outside bout (eCKo) und 3. chronischer Clusterkopfschmerz (cCK). Als Trennwert für die Unterteilung in eCKi und eCKo wurde eine durch den Fragebogen eruierte CK-Aktivität in den letzten 15 Tagen verwendet. Dieses entspricht eine zuvor genutzten und akzeptierten Vorgehensweise (Naegel et al., 2014a).

2.1.3.3 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden mit Hilfe des Statistikprogramms IBM SPSS Statistics, Version 25 ausgewertet. Für die metrischen Variablen werden standardmäßig der Mittelwert (MW), die Standardabweichung (SD), die Anzahl der Patienten (N), der beobachtete minimale Wert (Min) und der beobachtete maximale Wert (Max) angegeben.

Bei den kategorialen Variablen werden im Sinne einer Kreuztabelle die Anzahl der Patienten mit entsprechender Merkmalsausprägung sowie deren Gesamtzahl (N) und deren prozentuale Verteilung (%[Merkmalausprägung]) angegeben.

Unterschiede zwischen diesen Untergruppen wurden mittels Varianzanalyse bzw. Chi-Quadrat-Test ermittelt. Unterschiede wurden mit einem p-Wert <0.05 als signifikant gewertet. Für metrische Variablen wurde standardmäßig eine Varianzanalyse/ANOVA (analysis of variance) oder ggf. ein T-Test für unabhängige Stichproben angewandt. Bei signifikanten Werten wurden die Untergruppen durch einen Post-hoc-Test (Bonferroni) genauer betrachtet, um festzustellen, welche Untergruppen untereinander signifikante Unterschiede aufweisen. Signifikante Unterschiede wurden zusätzlich durch Box-Plots dargestellt.

Bei den kategorialen Variablen (nominal und ordinal) wurde standardmäßig ein Chi-Quadrat-Test angewandt. Bei dem Vergleich von nur 2 Untergruppen miteinander oder bei der Post-Hoc-Analyse wurde ein exakter Test nach Fischer (2-seitig) benutzt, um signifikante Unterschiede zu identifizieren. Signifikante Unterschiede wurden zusätzlich durch gruppierte Balkendiagramme dargestellt.

Zur Korrelationsanalyse zweier metrischer Variablen wurde die Korrelation nach Pearson verwendet und die Ergebnisse wurden durch Streudiagramme illustriert.

3 Ergebnisse

Insgesamt konnten die Daten von 140 Patienten in der Studie analysiert werden. Dabei wurde die Gesamtkohorte in die Gruppen eCKi (episodischer Clusterkopfschmerz inside bout [i.b.]), eCKo (episodischer Clusterkopfschmerz outside bout [o.b.]) und cCK (chronischer Clusterkopfschmerz) unterteilt. Die Ergebnisse der Gesamtkohorte, wie auch die der Subgruppen wurden in Tabelle 3 bis 14 zusammengefasst dargestellt.

Es ergab sich eine Häufigkeit von 10,7% (N=15) für eCKi, der Anteil der eCKo-Patienten betrug 42,1% (N= 59) und die cCK-Patienten machten 47,1% (N=66) der Fälle aus. Da nicht immer jede Frage von allen Patienten beantwortet wurde, variieren die absoluten Zahlen sowohl für die Gesamtkohorte, als auch für die Subgruppen in den unterschiedlichen Analysen.

Die deskriptive Statistik beschreibt die Gesamtkohorte. Bei signifikanten Unterschieden zwischen den Gruppen wurden zusätzlich die Werte der einzelnen Gruppen beschrieben. Zur besseren Übersicht wurden die Daten in mehreren Tabellen (Kategorien) zusammengefasst.

3.1 Epidemiologie und Demographie

Die Altersverteilung der Gesamtkohorte zum Untersuchungszeitpunkt entsprach einer Normalverteilung mit einem Mittelwert (MW) von 49,5 Jahren und einer Standardabweichung (SD) von 12,2 Jahren (Min=20, Max=78 Jahre, Range=58 Jahre). Tabelle 3 zeigt zusammenfassend die demographischen Daten des Patientenkollektivs. Das Geschlechterverhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten lag bei 1,6:1 (m=86; w=54). Die mittlere Körpergröße in Zentimeter betrug $175,5 \pm 9,5$ und das mittlere Körpergewicht in Kilogramm $81,9 \pm 18,3$, beide Parameter waren normalverteilt. Der überwiegende Teil der Patienten war mit 90,7% Rechtshänder, gegenüber 7,1% Linkshändern. Drei Patienten gaben eine Beidhändigkeit an.

	Gesamtkohorte	Episodischer CK		Chronischer CK	p-Wert
		Inside bout	Outside bout		
Alter in Jahren MW ± SD (N) [Min - Max]	49,5 ± 12,2 (136) [20 - 78]	48,8 ± 10,7 (15) [30 - 64]	49,1 ± 12,3 (58) [20 - 75]	50,0 ± 12,6 (63) [22 - 78]	0.892
Geschlecht m/w (N) [%m / %w]	86 / 54 (140) [61,4% / 38,6%]	7 / 8 (15) [43,3% / 56,7%]	37 / 22 (59) [62,7% / 37,3%]	42 / 24 (66) [63,3% / 36,4%]	0.459~
Größe in cm MW ± SD (N) [Min - Max]	175,5 ± 9,5 (139) [154 - 200]	170,7 ± 9,2 (15) [159 - 181]	176,8 ± 9,0 (59) [157 - 200]	175,5 ± 9,7 (65) [154 - 196]	0.088
Gewicht in kg MW ± SD (N) [Min - Max]	81,9 ± 18,3 (137) [43 - 135]	77,6 ± 16,9 (15) [50 - 120]	81,5 ± 16,6 (58) [48 - 135]	83,3 ± 20,2 (64) [43 - 135]	0.537
Händigkeit re/li/be (N) [%re / %li / %be]	127 / 10 / 3 (140) [90,7% / 7,1% / 2,1%]	12 / 2 / 1 (15) [80% / 13,3% / 6,7%]	55 / 4 / 0 (59) [93,2% / 6,8% / 0%]	60 / 4 / 2 (66) [90,9% / 6,1% / 3,0%]	0.393~
Schlafstörung ohne CK ja/nein (N) [%ja / %nein]	60 / 74 (134) [44,8% / 55,2%]	5 / 9 (14) [35,7% / 64,3%]	26 / 31 (57) [45,6% / 54,4%]	29 / 34 (63) [46,0% / 54,0%]	0.771~
Raucher ja/nein (N) [%ja / %nein]	81 / 59 (140) [57,9% / 42,1%]	8 / 7 (15) [53,3% / 46,7%]	31 / 27 (59) [52,5% / 47,5%]	42 / 24 (66) [63,3% / 36,4%]	0.425~
regelmäßiger Alkoholkonsum ja/nein (N) [%ja / %nein]	26 / 114 (140) [18,6% / 81,4%]	0 / 15 (15) [0% / 100%]	17 / 42 (59) [28,8% / 71,2%]	9 / 57 (66) [13,6% / 86,4%]	*0.014~ eCKi/eCKo = *0.016[#] eCKi/cCK = 0.198 [#] eCKo/cCK = *0.047[#]

Tabelle 3: Epidemiologie und Demographie

Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; eCKi=episodischer Clusterkopfschmerz inside bout; eCKo=episodischer Clusterkopfschmerz outside bout; cCK=chronischer Clusterkopfschmerz; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum; N=Anzahl; m=männlich; w=weiblich; re=rechts; li=links; be=beidseits; Trennwert inside bout vs. outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; falls nicht anders angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten ~=Chi-Quadrat für nominale Variablen; #=Exakter Test nach Fischer (2-seitig) für nominale Variablen; * und Fett markiert=signifikant (p<0.05)

60 Patienten (44,8%) berichteten von Schlafstörungen, welche auch unabhängig von den Clusterkopfschmerzen auftreten. 57,9% der Patienten gaben an, Raucher zu sein. Regelmäßigen Alkoholkonsum gaben hingegen nur 26 Patienten (18,6%) an. Bezüglich des Alkoholkonsums zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (p=0.014, Chi-Quadrat) zwischen regelmäßigem Alkoholkonsum und der Zuteilung der Untergruppen. So gab kein Patient innerhalb einer Clusterepisode (eCKi) regelmäßigem Alkoholkonsum an, wohingegen von den Patienten außerhalb einer Episode (eCKo) 17 von 59 (28,8%) und bei den Patienten mit cCK 9 von 66 (13,6%) von regelmäßigem Alkoholkonsum berichteten.

In der Post-hoc-Analyse zeigte sich, dass dieser Unterschied durch den regelmäßigen Alkoholkonsum der Patienten außerhalb einer aktuellen Schmerzepisode getrieben wurde und dieser im Vergleich zu beiden anderen Gruppen signifikant war (exakter Test nach Fischer, 2-seitig. eCKi vs. eCKo (p=0.016) und eCKo vs. cCK (p=0.047)).

Kein Unterschied zeigte sich zwischen den beiden Gruppen mit aktueller Krankheitsaktivität (eCKi vs. cCK, $p=0.198$). Die Ergebnisse der Fragestellung des regelmäßigen Alkoholkonsums wurden in Abbildung 3 dargestellt.

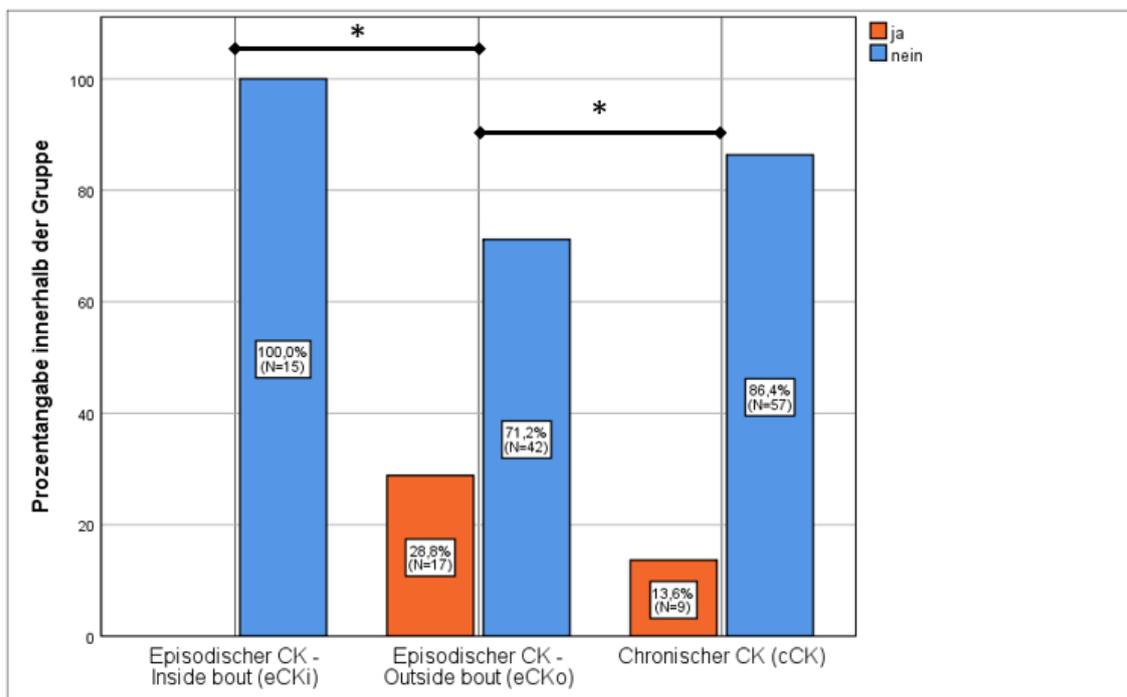


Abbildung 3: Gruppieretes Balkendiagramm zu regelmäßigem Alkoholkonsum
Trennwert Inside bout vs. Outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; *=signifikant ($p<0.05$); p-Wert (Chi-Quadrat): *0.014; Post-Hoc-Test (Exakter Test nach Fischer – 2-seitig):
eCKi vs. eCKo = *0.016, eCKi vs. cCK = 0.198, eCKo vs. cCK = *0.047

3.2 Klinisches Bild des Clusterkopfschmerzes

Tabelle 4 fasst die Charakteristika der Kopfschmerzen zusammen. Die mittlere angegebene Attackendauer (ohne Akuttherapie) der Gesamtkohorte lag bei $107,3\pm 85,2$ Minuten. Die Werte erstreckten sich von 15 bis 600 (Range=585 Minuten). Die Schmerzintensität wurde im Sinne einer numerischen Rating Skala (NRS) von 0 bis 10 erhoben und wurde mit einem Mittelwert von $8,6\pm 1,5$ Punkten angegeben. Die angegebenen Werte erstreckten sich von 2 bis 10 mit einigen niedrigen Ausreißern in der Gruppe cCK, wie in Abbildung 4 erkenntlich. Die höchste Schmerzintensität berichtete die Gruppe eCKo mit einem Mittelwert von $9,0\pm 1,1$ Punkten, gefolgt von der Gruppe eCKi mit $8,5\pm 1,4$ Punkten und der Gruppe cCK mit $8,3\pm 1,6$ Punkten. Die Gruppen eCKo und cCK wiesen hier in der schließenden Statistik einen signifikanten Unterschied auf (Bonferroni korrigiert; $p=0.019$, Abbildung 4).

	Gesamtkohorte	Episodischer CK		Chronischer CK	p-Wert
		Inside bout	Outside bout		
Attackendauer in Minuten MW ± SD (N) [Min - Max]	107,3 ± 85,2 (125) [15 - 600]	79,6 ± 52,9 (13) [25 - 180]	98,1 ± 56,5 (54) [25 - 240]	122,0 ± 108,4 (58) [15 - 600]	0.156
Schmerzintensität 0-10/10 MW ± SD (N) [Min - Max]	8,6 ± 1,5 (137) [2 - 10]	8,5 ± 1,4 (15) [6 - 10]	9,0 ± 1,1 (56) [5,5 - 10]	8,3 ± 1,6 (66) [2 - 10]	*0.024 eCKi/eCKo = 0.844 [□] eCKi/cCK = 1.000 [□] eCKo/cCK = *0.019 [□]
CK-Seite re/li/be (N) [%re / %li / %be]	71 / 56 / 12 (139) [51,1% / 40,3% / 8,6%]	8 / 7 / 0 (15) [53,3% / 46,7% / 0,0%]	30 / 23 / 5 (58) [51,7% / 39,7% / 8,6%]	33 / 26 / 7 (66) [50,0% / 39,4% / 10,6%]	0.773 [~]
Episodendauer in Wochen MW ± SD (N) [Min - Max]	9,3 ± 6,3 (65) [1,0 - 28,0]	12,3 ± 8,2 (12) [2,5 - 28,0]	8,6 ± 5,7 (53) [1,0 - 28,0]		0.071 [†]
Attacken pro Tag in letzten 15 Tagen MW ± SD (N) [Min - Max]	3,9 ± 4,6 (72) [0,2 - 30,0]	2,2 ± 1,4 (15) [1,0 - 6,0]		4,3 ± 5,0 (57) [0,2 - 30,0]	0.100 [†]
regelmäßige nächtliche Attacken ja/nein (N) [%ja / %nein]	58 / 15 (73) [79,5% / 20,5%]	11 / 4 (15) [73,3% / 26,7%]		47 / 11 (58) [81,0% / 19,0%]	0.493 [#]

Tabelle 4: Clusterkopfschmerz-Eigenschaften

Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; eCKi=episodischer Clusterkopfschmerz inside bout; eCKo=episodischer Clusterkopfschmerz outside bout; cCK=chronischer Clusterkopfschmerz; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum; N=Anzahl; re=rechts; li=links; be=beidseits; Ø=durchschnittlich; Trennwert inside bout vs. outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; falls nicht anders angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten [~]=Chi-Quadrat für nominale Variablen; [†]=T-Test für metrische Variablen; [#]=Exakter Test nach Fischer (2-seitig) für nominale Variablen; [□]=Post-Hoc-Test (Bonferroni) bei metrischen Variablen; * und Fett markiert=signifikant (p<0.05)

Bezüglich der durch den Clusterkopfschmerz betroffenen Seite, gaben die Mehrheit der Patienten (N=71, 51,1%) die rechte Seite an, gefolgt von der linken Seite (N=56, 40,3%). Zwölf Patienten (8,6%) gaben an, dass beide Seiten vom CK betroffen sind. Die insgesamt 65 Patienten mit eCK (eCKi+eCKo) berichteten von einer mittleren Episodendauer von 9,3±6,3 Wochen. Die Patienten mit Attacken in den letzten 15 Tagen (N=72, eCKi+cCK) berichteten von im Mittel 3,9±4,6 Attacken pro Tag. Ein Großteil dieser Patienten (58 von 73; 79,5%) gab regelmäßige, nächtliche Kopfschmerzattacken an.

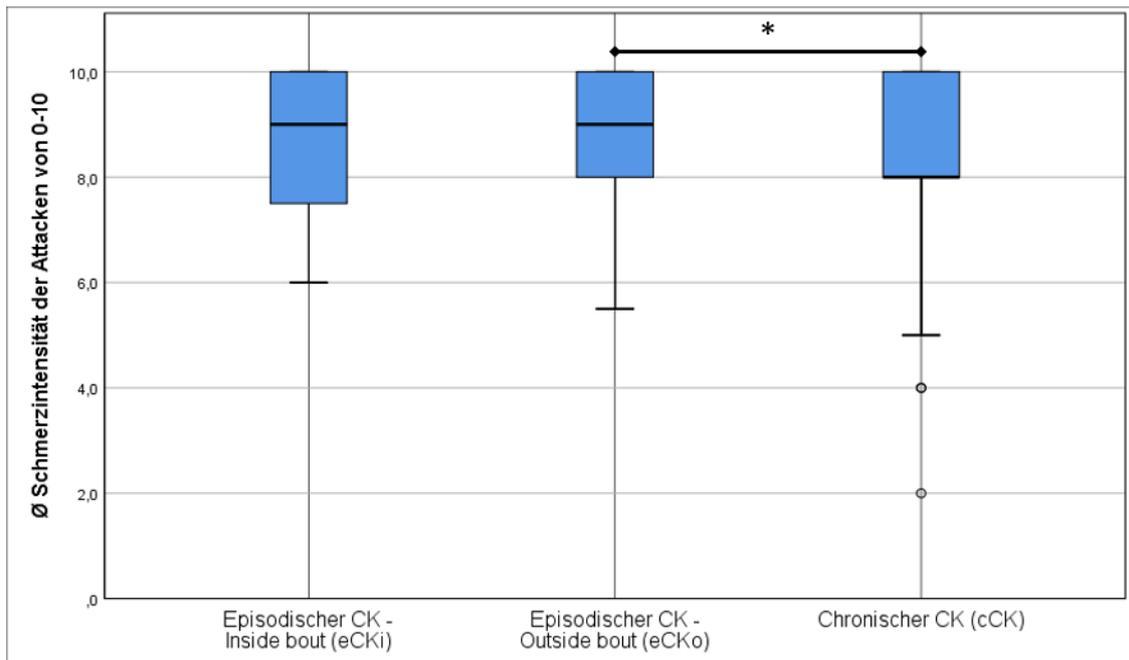


Abbildung 4: Boxplot zu durchschnittlicher Schmerzintensität der Clusterkopfschmerzattacken
Trennwert Inside bout vs. Outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken;
Ø=durchschnittlich, *=signifikant ($p < 0.05$); p-Wert (Varianzanalyse/ANOVA): *0.024; Post-Hoc-Test (Bonferroni): eCKi vs. eCKo = 0.844, eCKi vs. cCK = 1.000, eCKo vs. cCK = *0.019

3.3 Kopfschmerzlokalisierung

Bezüglich der schmerzhaft betroffenen Kopf- und Gesichtsregionen, gaben die 139 Patienten der Gesamtkohorte im Mittel $4,6 \pm 1,9$ Kopfregionen an (Min=1, Max=10). Die am häufigsten beschriebene Region war mit 86,3% die Augenhöhle (120 Patienten), gefolgt von der Schläfe (74,1%, N=103), der retroorbitalen Region (62,6%, N=87) und dem Oberkiefer (51,8%, N=72). Weitere Details wurden in Tabelle 5 dargestellt. Die Sub-Gruppen unterschieden sich weder in Bezug auf die angegebene Gesamtzahl noch bei Betrachtung der Beteiligung der einzelnen Regionen.

	Gesamtkohorte	Episodischer CK		Chronischer CK	p-Wert
		Inside bout	Outside bout		
Kopfreionen Gesamtanzahl MW ± SD (N) [Min - Max]	4,6 ± 1,9 (139) [1 - 10]	4,5 ± 1,1 (15) [3 - 7]	4,3 ± 1,9 (58) [1 - 10]	4,9 ± 2,1 (66) [1 - 10]	0.262
Augenhöhle ja/nein (N) [%ja / %nein]	120 / 19 (139) [86,3% / 13,7%]	12 / 3 (15) [80,0% / 20,0%]	51 / 7 (58) [87,9% / 12,1%]	57 / 9 (66) [86,4% / 13,6%]	0.728~
Schädel hinter Augenhöhle ja/nein (N) [%ja / %nein]	87 / 52 (139) [62,6% / 37,4%]	10 / 5 (15) [66,7% / 33,3%]	32 / 26 (58) [55,2% / 44,8%]	45 / 21 (66) [68,2% / 31,8%]	0.309~
Schläfe ja/nein (N) [%ja / %nein]	103 / 36 (139) [74,1% / 25,9%]	10 / 5 (15) [66,7% / 33,3%]	42 / 16 (58) [72,4% / 27,6%]	51 / 15 (66) [77,3% / 22,7%]	0.649~
Stirn ja/nein (N) [%ja / %nein]	54 / 85 (139) [38,8% / 61,2%]	6 / 9 (15) [40,0% / 60,0%]	20 / 38 (58) [34,5% / 65,5%]	28 / 38 (66) [42,4% / 57,6%]	0.661~
Scheitel ja/nein (N) [%ja / %nein]	28 / 111 (139) [20,1% / 79,9%]	2 / 13 (15) [13,3% / 86,7%]	15 / 43 (58) [25,9% / 74,1%]	11 / 55 (66) [16,7% / 83,3%]	0.349~
Hinterhaupt ja/nein (N) [%ja / %nein]	40 / 99 (139) [28,8% / 71,2%]	1 / 14 (15) [6,7% / 93,3%]	15 / 43 (58) [25,9% / 74,1%]	24 / 42 (66) [36,4% / 63,6%]	0.059~
Oberkiefer ja/nein (N) [%ja / %nein]	72 / 67 (139) [51,8% / 48,2%]	9 / 6 (15) [60,0% / 40,0%]	29 / 29 (58) [50,0% / 50,0%]	34 / 32 (66) [51,5% / 48,5%]	0.786~
Unterkiefer ja/nein (N) [%ja / %nein]	36 / 103 (139) [25,9% / 74,1%]	5 / 10 (15) [33,3% / 66,7%]	11 / 47 (58) [19,0% / 81,0%]	20 / 46 (66) [30,3% / 69,7%]	0.279~
Nacken ja/nein (N) [%ja / %nein]	58 / 81 (139) [41,7% / 58,3%]	6 / 9 (15) [40,0% / 60,0%]	20 / 38 (58) [34,5% / 65,5%]	32 / 34 (66) [48,5% / 51,5%]	0.285~
Schulter ja/nein (N) [%ja / %nein]	13 / 126 (139) [9,4% / 90,6%]	2 / 13 (15) [13,3% / 86,7%]	3 / 55 (58) [5,2% / 94,8%]	8 / 58 (66) [12,1% / 87,9%]	0.355~
Ohr ja/nein (N) [%ja / %nein]	32 / 107 (139) [23,0% / 77,0%]	5 / 10 (15) [33,3% / 66,7%]	14 / 44 (58) [24,1% / 75,9%]	13 / 53 (66) [19,7% / 80,3%]	0.509~

Tabelle 5: Übersicht über die betroffenen Kopfreionen

Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum; N=Anzahl; Trennwert inside bout vs. outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; falls nicht anders angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten ~=Chi-Quadrat für nominale Variablen; * und Fett markiert=signifikant (p<0.05)

3.4 Ipsilaterale Begleitsymptome

	Gesamtkohorte	Episodischer CK		Chronischer CK	p-Wert
		Inside bout	Outside bout		
Begleitsymptome Gesamtanzahl MW ± SD (N) [Min - Max]	4,1 ± 1,9 (140) [0 - 10]	3,9 ± 1,8 (15) [1 - 7]	4,2 ± 1,8 (59) [0 - 8]	4,1 ± 2,1 (66) [0 - 10]	0.811
Augentränen ja/nein (N) [%ja / %nein]	119 / 21 (140) [85,0% / 15,0%]	13 / 2 (15) [86,7% / 13,3%]	50 / 9 (59) [84,7% / 15,3%]	56 / 10 (66) [84,8% / 15,2%]	0.982~
Herabhängen des Augenlides ja/nein (N) [%ja / %nein]	71 / 69 (140) [50,7% / 49,3%]	9 / 6 (15) [60,0% / 40,0%]	32 / 27 (59) [54,2% / 45,8%]	30 / 36 (66) [45,5% / 54,5%]	0.463~
Augenrötung ja/nein (N) [%ja / %nein]	91 / 49 (140) [65,0% / 35,0%]	7 / 8 (15) [46,7% / 53,3%]	41 / 18 (59) [69,5% / 30,5%]	43 / 23 (66) [65,2% / 34,8%]	0.254~
Schwellung des Augenlides ja/nein (N) [%ja / %nein]	30 / 110 (140) [21,4% / 78,6%]	3 / 12 (15) [20,0% / 80,0%]	13 / 46 (59) [22,0% / 78,0%]	14 / 52 (66) [21,2% / 78,8%]	0.984~
Verkleinerte Pupille ja/nein (N) [%ja / %nein]	30 / 110 (140) [21,4% / 78,6%]	4 / 11 (15) [26,7% / 73,3%]	12 / 47 (59) [20,3% / 79,7%]	14 / 52 (66) [21,2% / 78,6%]	0.866~
Nasenverstopfung ja/nein (N) [%ja / %nein]	74 / 66 (140) [52,9% / 47,1%]	10 / 5 (15) [66,7% / 33,3%]	30 / 29 (59) [50,8% / 49,2%]	34 / 32 (66) [51,5% / 48,5%]	0.524~
Rötung Gesichtshälfte ja/nein (N) [%ja / %nein]	29 / 111 (140) [20,7% / 79,3%]	0 / 15 (15) [0,0% / 100,0%]	11 / 48 (59) [18,6% / 81,4%]	18 / 48 (66) [27,3% / 72,7%]	0.055~
Nasenlaufen ja/nein (N) [%ja / %nein]	84 / 56 (140) [60,0% / 40,0%]	9 / 6 (15) [60,0% / 40,0%]	37 / 22 (59) [62,7% / 37,3%]	38 / 28 (66) [57,6% / 42,4%]	0.843~
Schwitzen der Gesichtshälfte ja/nein (N) [%ja / %nein]	40 / 100 (140) [28,6% / 71,4%]	3 / 12 (15) [20,0% / 80,0%]	17 / 42 (59) [28,8% / 71,2%]	20 / 46 (66) [30,3% / 69,7%]	0.727~
Völlegefühl im Ohr ja/nein (N) [%ja / %nein]	10 / 130 (140) [7,1% / 92,9%]	0 / 15 (15) [0,0% / 100,0%]	6 / 53 (59) [10,2% / 89,8%]	4 / 62 (66) [6,1% / 93,9%]	0.353~
Keine trigeminoautonomen Begleitsymptome ja/nein (N) [%ja / %nein]	5 / 135 (140) [3,6% / 96,4%]	0 / 15 (15) [0,0% / 100,0%]	2 / 57 (59) [3,4% / 96,6%]	3 / 63 (66) [4,5% / 95,5%]	0.690~

Tabelle 6: Übersicht über die Begleitsymptome auf der betroffenen Seite

Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum; N=Anzahl; Trennwert inside bout vs. outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; falls nicht anders angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten ~ =Chi-Quadrat für nominale Variablen; * und Fett markiert=signifikant (p<0.05)

Im Mittel gaben die Patienten $4,1 \pm 1,9$ Begleitsymptome an (Min=0; Max=10). Diese wurden in Tabelle 6 veranschaulicht. Die am häufigsten beschriebenen, ipsilateralen Begleitsymptome waren mit 85,0% das Augentränen (N=119), die Augenrötung (65,0%, N=91) und das Nasenlaufen (60,0%, N=84). Nur 5 Patienten (3,6%) gaben an, gar keine Begleitsymptome auf der betroffenen Seite während einer Attacke zu verspüren. Die einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant weder in Bezug auf die angegebene Gesamtzahl noch bei Betrachtung der einzelnen Begleitsymptome.

3.5 Andere Begleitsymptome

	Gesamtkohorte	Episodischer CK		Chronischer CK	p-Wert
		Inside bout	Outside bout		
Begleitsymptome Gesamtanzahl MW \pm SD (N) [Min - Max]	2,8 \pm 1,4 (140) [0 - 7]	3,0 \pm 0,9 (15) [1 - 4]	2,9 \pm 1,5 (59) [1 - 7]	2,7 \pm 1,3 (66) [0 - 6]	0.665
Unruhe/Bewegungsdrang ja/nein (N) [%ja / %nein]	111 / 29 (140) [79,3% / 20,7%]	13 / 2 (15) [86,7% / 13,3%]	46 / 13 (59) [78,0% / 22,0%]	52 / 14 (66) [78,8% / 21,2%]	0.752~
Geruchsempfindlichkeit ja/nein (N) [%ja / %nein]	26 / 114 (140) [18,6% / 81,4%]	1 / 14 (15) [6,7% / 93,3%]	10 / 49 (59) [16,9% / 83,1%]	15 / 51 (66) [22,7% / 77,3%]	0.323~
Ruhebedürfnis ja/nein (N) [%ja / %nein]	39 / 101 (140) [27,9% / 72,1%]	2 / 13 (15) [13,3% / 86,7%]	20 / 39 (59) [33,9% / 66,1%]	17 / 49 (66) [25,8% / 74,2%]	0.248~
Übelkeit ja/nein (N) [%ja / %nein]	44 / 96 (140) [31,4% / 68,6%]	5 / 10 (15) [33,3% / 66,7%]	21 / 38 (59) [35,6% / 64,4%]	18 / 48 (66) [27,3% / 72,2%]	0.598~
Lichtempfindlichkeit ja/nein (N) [%ja / %nein]	75 / 65 (140) [53,6% / 46,4%]	10 / 5 (15) [66,7% / 33,3%]	33 / 26 (59) [55,9% / 44,1%]	32 / 34 (66) [48,5% / 51,5%]	0.396~
Erbrechen ja/nein (N) [%ja / %nein]	19 / 121 (140) [13,6% / 86,4%]	3 / 12 (15) [20,0% / 80,0%]	7 / 52 (59) [11,9% / 88,1%]	9 / 57 (66) [13,6% / 86,4%]	0.713~
Geräuschempfindlichkeit ja/nein (N) [%ja / %nein]	78 / 62 (140) [55,7% / 44,3%]	11 / 4 (15) [73,3% / 26,7%]	32 / 27 (59) [54,2% / 45,8%]	35 / 31 (66) [53,0% / 47,0%]	0.344~
Keine Begleitsymptome ja/nein (N) [%ja / %nein]	2 / 137 (140) [1,4% / 98,6%]	0 / 15 (15) [0,0% / 100,0%]	0 / 59 (59) [0,0% / 100,0%]	2 / 64 (66) [3,0% / 97,0%]	0.321~

Tabelle 7: Übersicht über die allgemeinen Begleitsymptome

Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum; N=Anzahl; Trennwert inside bout vs. outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; falls nicht anders angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten ~ = Chi-Quadrat für nominale Variablen; * und Fett markiert = signifikant ($p < 0.05$)

Im Mittel berichteten die Patienten $2,8 \pm 1,4$ andere Begleitsymptome. Die beobachteten Werte variierten von 0 bis 7 (Range=7) und wurden in Tabelle 7 dargestellt. Unruhe bzw. Bewegungsdrang wurde von 111 Patienten mit 79,3% am häufigsten genannt. Die Symptome Geräuschempfindlichkeit (55,7%, N=78) und Lichtempfindlichkeit (53,6%, N=75) wurden ebenfalls von mehr als der Hälfte der Patienten berichtet. Eine Übelkeit wird von 44 Patienten (31,4%) genannt. Nur 2 Patienten (1,4%) gaben gar keine allgemeinen Begleitsymptome während einer Attacke an, beide Patienten hatten einen cCK.

Insgesamt hatten 111 (79,3%) Patienten mindestens ein migränetypisches Begleitsymptom (Lärm-, Licht- oder Geruchsüberempfindlichkeit, bzw. Übelkeit oder Erbrechen). 25% der Patienten (N=35) nannten ein isoliertes migränetypisches Symptom, 28,6% (N=40) gaben zwei, 15% (N=21) gaben drei, 7,9% (N=11) gaben 4 und 4 Patienten (2,9%) gaben sogar 5 migränetypische Symptome an. Lässt man die Geruchsüberempfindlichkeit außen vor gaben immer noch 85 Patienten (60,7%) ein migränetypisches Symptom an und würden somit Kriterium D der Migräne-Diagnosekriterien erfüllen.

Die einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant, weder in Bezug auf die angegebene Gesamtzahl noch bei Betrachtung der einzelnen Begleitsymptome.

3.6 Familienanamnese

	Gesamtkohorte	Episodischer CK		Chronischer CK	p-Wert
		Inside bout	Outside bout		
negative FA Migräne + CK ja/nein (N) [%ja / %nein]	79 / 59 (138) [57,2% / 42,8%]	9 / 6 (15) [60,0% / 40,0%]	34 / 25 (59) [57,6% / 42,4%]	36 / 28 (64) [56,3% / 43,8%]	0.963~
positive FA Migräne ja/nein (N) [%ja / %nein]	54 / 84 (138) [39,1% / 60,9%]	6 / 9 (15) [40,0% / 60,0%]	23 / 36 (59) [39,0% / 61,0%]	25 / 39 (64) [39,1% / 60,9%]	0.997~
positive FA CK ja/nein (N) [%ja / %nein]	9 / 129 (138) [6,5% / 93,5%]	1 / 14 (15) [6,7% / 93,3%]	3 / 56 (59) [5,1% / 94,9%]	5 / 59 (64) [7,8% / 92,2%]	0.829~
positive FA Migräne + CK ja/nein (N) [%ja / %nein]	4 / 134 (138) [2,9% / 97,1%]	1 / 14 (15) [6,7% / 93,3%]	1 / 58 (59) [1,7% / 98,3%]	2 / 62 (64) [3,1% / 96,9%]	0.585~

Tabelle 8: Familienanamnese in Bezug auf Migräne und Clusterkopfschmerz
 Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; FA=Familienanamnese; N=Anzahl; Trennwert inside bout vs. outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; falls nicht anders angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten ~=Chi-Quadrat für nominale Variablen; * und Fett markiert=signifikant ($p < 0.05$)

In Bezug auf die Familienanamnese wurden die Patienten gefragt, ob bei den direkten Verwandten (Eltern, Geschwister, Kinder) die Diagnose eines Clusterkopfschmerzes oder einer Migräne bekannt ist oder war und die Ergebnisse wurden in Tabelle 8 dargestellt.

Insgesamt gaben 59 der 138 Patienten (42,8%) der Gesamtkohorte eine positive Familienanamnese an. Der Großteil (54 Patienten=39,1%) berichtete von einer positiven Familienanamnese für Migräne. Neun Patienten (6,5%) gaben an, dass bei direkten Verwandten ein Clusterkopfschmerz diagnostiziert wurde. Vier Patienten berichteten von Fällen von Migräne und von Clusterkopfschmerzen in der direkten Verwandtschaft.

3.7 Trigger / Auslöser

Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die berichteten sicheren Trigger/Auslöser einer Attacke. Die Patienten der Gesamtkohorte gaben im Mittel $1,4 \pm 1,1$ Trigger an. Die beobachteten Werte variierten von 0 bis 4 (Range=4). Betrachtet man die abgefragten sicheren Trigger im Einzelnen wurden Stress (46,4%, N=65), Alkohol (45,7%, N=64) und Schlafstörung (27,9%) als häufigste Auslöser genannt. Bei der offen gestellten Frage nach speziellen Speisen als Trigger wurden am häufigsten Schokolade (N=10), Glutamat und histaminreiche Nahrung (N=9), Gewürze (N=8), Tomaten (N=7) und Käse (N= 5) genannt.

Bei den Patienten mit eCK gaben 25 der insgesamt 71 Patienten (35,2%) an, dass die Trigger auch außerhalb einer Episode (outside bout) eine Kopfschmerzattacke auslösen können.

Die einzelnen Gruppen unterschieden sich nicht signifikant, weder in Bezug auf die Gesamtzahl, noch bei Betrachtung der einzelnen Trigger.

	Gesamtkohorte	Episodischer CK		Chronischer CK	p-Wert
		Inside bout	Outside bout		
Trigger Gesamtanzahl MW ± SD (N) [Min - Max]	1,4 ± 1,1 (140) [0 - 4]	1,2 ± 0,9 (15) [0 - 3]	1,3 ± 1,1 (59) [0 - 4]	1,6 ± 1,1 (66) [0 - 3]	0.293
Trigger Alkohol ja/nein (N) [%ja / %nein]	64 / 76 (140) [45,7% / 54,3%]	7 / 8 (15) [46,7% / 53,3%]	25 / 34 (59) [42,4% / 57,6%]	32 / 34 (66) [48,5% / 51,5%]	0.789~
Trigger Schlafstörung ja/nein (N) [%ja / %nein]	39 / 101 (140) [27,9% / 72,1%]	4 / 11 (15) [26,7% / 73,3%]	14 / 45 (59) [23,7% / 76,3%]	21 / 45 (66) [31,8% / 68,2%]	0.599~
Trigger Stress ja/nein (N) [%ja / %nein]	65 / 75 (140) [46,4% / 53,6%]	4 / 11 (15) [26,7% / 73,3%]	29 / 30 (59) [49,2% / 50,8%]	32 / 34 (66) [48,5% / 51,5%]	0.267~
Trigger Speisen ja/nein (N) [%ja / %nein]	31 / 109 (140) [22,1% / 77,9%]	3 / 12 (15) [20,0% / 80,0%]	10 / 49 (59) [16,9% / 83,1%]	18 / 48 (66) [27,3% / 72,2%]	0.373~
Trigger auch outside bout ja/nein (N) [%ja / %nein]	25 / 46 (71) [35,2% / 64,8%]	8 / 7 (15) [53,3% / 46,7%]	17 / 39 (56) [30,4% / 69,6%]		0.130 [#]

*Tabelle 9: Übersicht über mögliche Trigger bzw. Auslöser
Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum;
Max=Maximum; N=Anzahl; Trennwert inside bout vs. outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.)
Attacken; falls nicht anders angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten ~=Chi-Quadrat
für nominale Variablen; #=Exakter Test nach Fischer (2-seitig) für nominale Variablen; * und Fett
markiert=signifikant (p<0.05)*

3.8 Medikation

Bezüglich der Medikation zur Therapie des Clusterkopfschmerzes innerhalb der letzten 30 Tage (allgemein befragt, Akuttherapie + Prophylaxe) gaben die Patienten (N=139) im Mittel die Einnahme von 2,0±1,7 (Min=0, Max=6) Medikamenten an.

Insgesamt 42 der 139 Patienten (30,2%) gaben an, in den letzten 30 Tagen gar keine Medikamente gegen Clusterkopfschmerzen eingenommen zu haben.

Hier stellte die Gruppe eCKo mit 35 von 59 Patienten (59,3%) den Großteil der Patienten bei dieser Fragestellung. In der Gruppe eCKi gaben 2 von 15 Patienten (13,3%) keinen Medikamentengebrauch an, und in der Gruppe cCK waren es 5 von 65 Patienten (7,7%). Der Vergleich der Gruppe eCKo zu den Gruppen eCKi und cCK war auch hier signifikant unterschiedlich (Chi-Quadrat-Test; p=0.000). In der Post-Hoc-Analyse (exakter Test nach Fischer) konnte der Unterschied beim Vergleich der Gruppen eCKo vs. eCKi (p=0.003) und eCKo vs. cCK (p=0.000) festgestellt werden.

Patienten mit cCK gaben numerisch mit $2,9 \pm 1,4$ Medikamenten (N=65) im Mittel die meisten Medikamente an, gefolgt von der Gruppe eCKi mit $2,8 \pm 1,4$ Medikamenten (N=15). Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen mit aktiven Attacken im Vergleich zu Patienten ohne aktive Attacken (eCKo), welche im Mittel die Einnahme von $0,9 \pm 1,4$ Medikamenten (N=59) binnen den letzten 30 Tagen nannten (Details: Tabelle 10). Der Unterschied war sowohl im Vergleich der Gruppe eCKo zur eCKi-Gruppe (Bonferroni; $p=0.000$), als auch zur cCK-Gruppe (Bonferroni; $p=0.000$) signifikant. Im Vergleich der „aktiven“ Erkrankungsgruppen (eCKi und cCK) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

	Gesamtkohorte	Episodischer CK		Chronischer CK	p-Wert
		Inside bout	Outside bout		
CK-Medikamente in letzten 30 Tagen Gesamtanzahl MW \pm SD (N) [Min - Max]	$2,0 \pm 1,7$ (139) [0 - 6]	$2,8 \pm 1,4$ (15) [0 - 5]	$0,9 \pm 1,4$ (59) [0 - 5]	$2,9 \pm 1,4$ (65) [0 - 6]	*0.000 eCKi/eCKo = *0.000 [□] eCKi/cCK = 1.000 [□] eCKo/cCK = *0.000 [□]
CK-Akuttherapeutika in letzten 30 Tagen Gesamtanzahl MW \pm SD (N) [Min - Max]	$1,3 \pm 1,3$ (139) [0 - 5]	$1,7 \pm 1,0$ (15) [0 - 3]	$0,6 \pm 1,1$ (59) [0 - 4]	$1,9 \pm 1,1$ (65) [0 - 5]	*0.000 eCKi/eCKo = *0.002 [□] eCKi/cCK = 1.000 [□] eCKo/cCK = *0.000 [□]
CK-Prophylaktika in letzten 30 Tagen Gesamtanzahl MW \pm SD (N) [Min - Max]	$0,7 \pm 0,8$ (139) [0 - 3]	$1,1 \pm 1,0$ (15) [0 - 3]	$0,3 \pm 0,6$ (59) [0 - 2]	$1,0 \pm 0,8$ (65) [0 - 3]	*0.000 eCKi/eCKo = *0.002 [□] eCKi/cCK = 1.000 [□] eCKo/cCK = *0.000 [□]
keine Medikation ja/nein (N) [%ja / %nein]	42 / 97 (139) [30,2% / 69,8%]	2 / 13 (15) [13,3% / 86,7%]	35 / 24 (59) [59,3% / 40,7%]	5 / 60 (65) [7,7% / 92,3%]	*0.000[~] eCKi/eCKo = *0.003 [#] eCKi/cCK = 0.610 [#] eCKo/cCK = *0.000 [#]

Tabelle 10: Übersicht über die aktuelle Medikation gegen CK

Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; eCKi=episodischer Clusterkopfschmerz inside bout; eCKo=episodischer Clusterkopfschmerz outside bout; cCK=chronischer Clusterkopfschmerz; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum; N=Anzahl; CK-Akuttherapeutika=Sauerstoff inhalativ, nasales Triptan, subkutanen Sumatriptan, Lidocain Nasenspray, Analgetika (Nicht-Opiate), Analgetika (Opiate); CK-Prophylaktika = Verapamil, Lithium, Topiramal, Kortisonpräparate; Trennwert inside bout vs. outside bout = letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; falls nicht anders angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten [~]=Chi-Quadrat für nominale Variablen; [□]=Post-Hoc-Test (Bonferroni) bei metrischen Variablen; [#]=Exakter Test nach Fischer (2-seitig) für nominale Variablen; * und Fett markiert=signifikant ($p<0.05$)

Bezüglich der genutzten Akuttherapeutika gab die Gesamtkohorte im Mittel den Gebrauch von $1,3 \pm 1,3$ Substanzen an. Auch hier zeigten sich signifikante Unterschiede (ANOVA; $p=0.000$) der Gruppen cCK mit $1,9 \pm 1,1$ (N=65; Bonferroni korrigiert; $p=0.000$) und eCKi mit $1,7 \pm 1,0$ (N=15; Bonferroni; $p=0.002$) im Vergleich mit der Gruppe eCKo mit $0,6 \pm 0,3$ (N=59).

Bei den Prophylaktika (Verapamil, Lithium, Topiramat und Kortisonpräparate) berichtete die Gesamtkohorte den Gebrauch von $0,7 \pm 0,8$ Prophylaktika.

Die einzelnen Gruppen zeigten sie wie folgt: eCKi= $1,1 \pm 1,0$ Medikamente (N=15), cCK= $1,0 \pm 0,8$ Medikamente (N=65) und eCKo= $0,3 \pm 0,6$ Medikamente (N=59). Auch hier war ein signifikanter Unterschied der Gruppen eCKi und cCK im Vergleich zur Gruppe eCKo festzustellen (ANOVA; $p=0.000$, Post-Hoc (Bonferroni); eCKo vs. eCKi ($p=0.002$) und vs. cCK ($p=0.000$)).

Die Ergebnisse wurden in Tabelle 10 abgebildet, und der Unterschied in Bezug auf die Gesamtzahl der verwendeten Medikamente wurde noch einmal in Abbildung 5 graphisch veranschaulicht. Die prozentualen Angaben der Akuttherapeutika und Prophylaktika sind in Tabelle 11 zu finden.

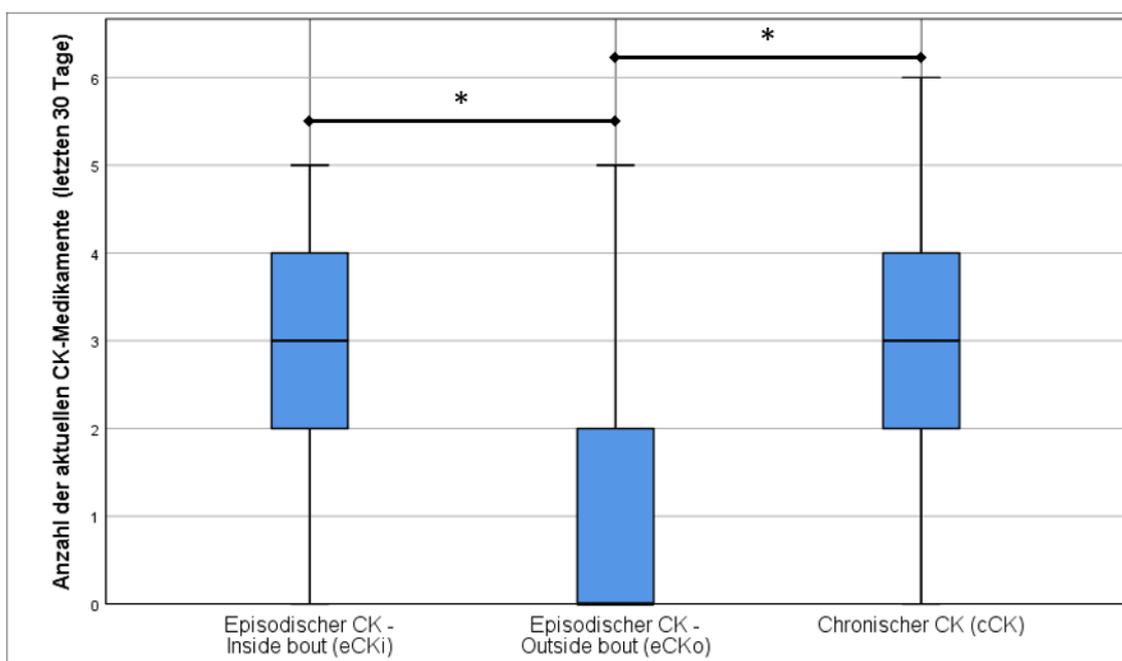


Abbildung 5: Boxplot zur Gesamtanzahl verwendeter CK-Medikamente in den letzten 30 Tagen *Trennwert Inside bout vs. Outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken;*
 CK=Clusterkopfschmerz; *=signifikant ($p<0.05$); p-Wert (Varianzanalyse/ANOVA): *0.000;
 Post-Hoc-Test (Bonferroni): eCKi vs. eCKo = *0.000, eCKi vs. cCK = 1.000, eCKo vs. cCK = *0.000

Binnen der letzten 30 Tage wurden bezüglich der Akuttherapie der Gebrauch von Sauerstoff (N=56, 40,3%), subkutanem Sumatriptan (N=54, 38,8%), nasalen Triptanen (N=47, 33,8%), Nichtopioid-Analgetika (N=19, 13,7%), Opiaten (N=5, 3,6%) und Lidocain-Nasenspray (N=5, 3,6%) angegeben.

Die am häufigsten genutzten (Intermediär-)Prophylaktika waren Verapamil (N=61, 43,9%), Kortison (N=20, 14,4%), Lithium (N=8, 5,8%) und Topiramate (N=8, 5,8%).

Im Rahmen der beurteilenden Statistik konnten signifikante Unterschiede bei den Medikamenten Sauerstoff, nasalem, sowie subkutanem Triptan, Verapamil, Topiramate und Kortison festgestellt werden.

Der Gebrauch von Sauerstoff wies in den Gruppen eCKi (73,3%, N=11) und cCK (53,8%, N=35) einen signifikanten Unterschied im Vergleich zur Gruppe eCKo (16,9%, N=10) auf (Chi Quadrat; $p=0,000$, exakter Test nach Fischer 2-seitig; eCKo vs. eCKi ($p=0,000$) und eCKo vs. cCK ($p=0,000$)).

Gleiches galt für die Verwendung von nasalem Triptan, hier konnte ebenfalls in den Gruppen eCKi (60,0%, N=9) und cCK (46,2%, N=30) ein signifikanter Unterschied im Vergleich zur Gruppe eCKo (13,6%, N=8) festgestellt werden (Chi Quadrat; $p=0,000$, exakter Test nach Fischer 2-seitig; eCKo vs. eCKi ($p = 0,001$) und eCKo vs. cCK ($p=0,000$)).

Subkutaner Sumatriptan wurde hingegen von der Gruppe cCK (61,5%, N=40) signifikant häufiger im Vergleich zu den Gruppen eCKi (20,0%, N=3) und eCKo (18,6%, N=11) verwendet (Chi Quadrat; $p=0,000$, exakter Test nach Fischer 2-seitig; cCK vs. eCKi ($p=0,004$) und cCK vs. eCKo ($p=0,000$)).

In Bezug auf Verapamil konnte erneut ein signifikanter Unterschied der Gruppen eCKi (60,0%, N=9) und cCK (60,0%, N=39) im Vergleich zur Gruppe eCKo (22,0%, N=13) festgestellt werden (Chi Quadrat; $p=0,000$, exakter Test nach Fischer 2-seitig; eCKo vs. eCKi ($p=0,009$) und eCKo vs. cCK ($p=0,000$)).

Bei Topiramate konnte zudem ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Gruppen eCKo (0,0%, N=0) und cCK (10,8%, N=7) beobachtet werden (Chi Quadrat; $p=0,036$, exakter Test nach Fischer 2-seitig; eCKo vs. cCK ($p=0,014$)) und bei der Verwendung von Kortison war der Vergleich von eCKi (33,3%, N=5) und eCKo (6,8%, N=4) signifikant unterschiedlich (Chi Quadrat; $p=0,024$, exakter Test nach Fischer 2-seitig; eCKo vs. eCKi ($p=0,014$) und eCKo vs. cCK ($p=0,000$)).

	Gesamtkohorte	Episodischer CK		Chronischer CK	p-Wert
		Inside bout	Outside bout		
Sauerstoff inhalativ ja/nein (N) [%ja / %nein]	56 / 83 (139) [40,3% / 59,7%]	11 / 4 (15) [73,3% / 26,7%]	10 / 49 (59) [16,9% / 83,1%]	35 / 30 (65) [53,8% / 46,2%]	*0.000~ eCKi/eCKo = *0.000# eCKi/cCK = 0.248# eCKo/cCK = *0.000#
nasales Triptan ja/nein (N) [%ja / %nein]	47 / 92 (139) [33,8% / 66,2%]	9 / 6 (15) [60,0% / 40,0%]	8 / 51 (59) [13,6% / 86,4%]	30 / 35 (65) [46,2% / 53,8%]	*0.000~ eCKi/eCKo = *0.001# eCKi/cCK = 0.398# eCKo/cCK = *0.000#
subkutanes Sumatriptan ja/nein (N) [%ja / %nein]	54 / 85 (139) [38,8% / 61,2%]	3 / 12 (15) [20,0% / 80,0%]	11 / 48 (59) [18,6% / 81,4%]	40 / 25 (65) [61,5% / 38,5%]	*0.000~ eCKi/eCKo = 1.000# eCKi/cCK = *0.004# eCKo/cCK = *0.000#
Lidocain Nasenspray ja/nein (N) [%ja / %nein]	5 / 134 (139) [3,6% / 96,4%]	0 / 15 (15) [0,0% / 100,0%]	1 / 58 (59) [1,7% / 98,3%]	4 / 61 (65) [6,2% / 93,8%]	0.301~
Analgetika (Nicht-Opiate) ja/nein (N) [%ja / %nein]	19 / 120 (139) [13,7% / 86,3%]	3 / 12 (15) [20,0% / 80,0%]	6 / 53 (59) [10,2% / 89,8%]	10 / 55 (65) [15,4% / 84,6%]	0.526~
Analgetika (Opiate) ja/nein (N) [%ja / %nein]	5 / 134 (139) [7,7% / 92,3%]	0 / 15 (15) [0,0% / 100,0%]	1 / 58 (59) [1,7% / 98,3%]	5 / 60 (65) [7,7% / 92,3%]	0.178~
Verapamil ja/nein (N) [%ja / %nein]	61 / 78 (139) [43,9% / 56,1%]	9 / 6 (15) [60,0% / 40,0%]	13 / 46 (59) [22,0% / 78,0%]	39 / 26 (65) [60,0% / 40,0%]	*0.000~ eCKi/eCKo = *0.009# eCKi/cCK = 1.000# eCKo/cCK = *0.000#
Lithium ja/nein (N) [%ja / %nein]	8 / 131 (139) [5,8% / 94,2%]	1 / 14 (15) [6,7% / 93,3%]	1 / 58 (59) [1,7% / 98,3%]	6 / 59 (65) [9,2% / 90,8%]	0.196~
Topiramate ja/nein (N) [%ja / %nein]	8 / 131 (139) [5,8% / 94,2%]	1 / 14 (15) [6,7% / 93,3%]	0 / 59 (59) [0,0% / 100,0%]	7 / 58 (65) [10,8% / 89,2%]	*0.036~ eCKi/eCKo = 0.203# eCKi/cCK = 1.000# eCKo/cCK = *0.014#
Kortisonpräparate ja/nein (N) [%ja / %nein]	20 / 119 (139) [14,4% / 85,6%]	5 / 10 (15) [33,3% / 66,7%]	4 / 55 (59) [6,8% / 93,2%]	11 / 54 (65) [16,9% / 83,1%]	*0.024~ eCKi/eCKo = *0.014# eCKi/cCK = 0.166# eCKo/cCK = 0.103#

Tabelle 11: Übersicht über die einzelnen Medikamente der aktuellen Medikation gegen CK
 Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; eCKi=episodischer Clusterkopfschmerz inside bout;
 eCKo=episodischer Clusterkopfschmerz outside bout; cCK=chronischer Clusterkopfschmerz; Trennwert
 inside bout vs. outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; falls nicht anders angegeben p
 Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten ~=Chi-Quadrat für nominale Variablen; □=Post-Hoc-Test
 (Bonferroni) bei metrischen Variablen; #=Exakter Test nach Fischer (2-seitig) für nominale Variablen; * und
 Fett markiert=signifikant (p<0.05)

3.9 Chronotypen (*Morningness Eveningness Questionnaire*)

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Verteilung der verschiedenen Chronotypen. Im *Morningness-Eveningness-Questionnaire* ergab sich in der Gesamtkohorte ein Mittelwert von 54,1±11,2 Punkten (Min=24, Max=76, Range=52). Der Zwischentyp (42 bis 58 Punkte) war mit 46,3% der am häufigsten vertretene Chronotyp. In absteigender Häufigkeit folgten hierauf der moderate Morgentyp mit 29,9% (59 bis 69 Punkte), der moderate Abendtyp mit 14,2% (31 bis 41 Punkte), der eindeutige Morgentyp mit 8,2% (70 bis 86 Punkte) und der eindeutige Abendtyp mit 1,5% (16 bis 30 Punkte). Die vergleichende Statistik der Sub-Gruppen ergab keine signifikanten Unterschiede.

	Gesamtkohorte	Episodischer CK		Chronischer CK	p-Wert
		Inside bout	Outside bout		
MEQ Gesamtscore 16-86/86 MW ± SD (N) [Min - Max]	54,1 ± 11,2 (134) [24 - 76]	58,4 ± 10,3 (14) [37 - 72]	54,8 ± 11,5 (58) [24 - 76]	52,4 ± 10,9 (62) [29 - 76]	0.157
MEQ 16-30 = eindeutiger Abendtyp (N) %Spalte [%Zeile]	(2) 1,5% [100%]	(0) 0,0% [0,0%]	(1) 1,7% [50,0%]	(1) 1,6% [50,0%]	0,589~
MEQ 31-41 = moderater Abendtyp (N) %Spalte [%Zeile]	(19) 14,2% [100%]	(1) 7,1% [5,3%]	(5) 8,6% [26,3%]	(13) 21,0% [68,4%]	
MEQ 42-58 = Zwischentyp (N) %Spalte [%Zeile]	(62) 46,3% [100%]	(6) 42,9% [9,7%]	(27) 46,6% [43,5%]	(29) 46,8% [46,8%]	
MEQ 59-69 = moderater Morgentyp (N) %Spalte [%Zeile]	(40) 29,9% [100%]	(5) 35,7% [12,5%]	(19) 32,8% [47,5%]	(16) 25,8% [40,0%]	
MEQ 70-86 =eindeutiger Morgentyp (N) %Spalte [%Zeile]	(11) 8,2% [100%]	(2) 14,3% [18,2%]	(6) 10,3% [54,5%]	(3) 4,8% [27,3%]	
MEQ Gesamt (N) %Spalte [%Zeile]	(134) 100% [100%]	(14) 100% [10,4%]	(58) 100% [43,3%]	(62) 100% [46,3%]	

Tabelle 12: Auswertung des Morningness Eveningness Questionnaires
 Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; MEQ=Morningness Eveningness Questionnaire; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum; N=Anzahl; Trennwert inside bout vs. outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; falls nicht anders angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten ~=Chi-Quadrat für nominale Variablen; * und Fett markiert=signifikant (p<0.05)

3.10 Tagesschläfrigkeit (*Epworth Sleepiness Scale*)

Die *Epworth Sleepiness Scale* wurde von 135 Patienten vollständig ausgefüllt, Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zusammen. Für die Gesamtkohorte ergab sich ein Mittelwert von 9,9±4,5 Punkten (Min=0, Max=22, Range=22). Dieser Mittelwert lag nur knapp unter dem beschriebenen Cut-Off Wert von ≥11 Punkten, welcher auf eine erhöhte Tagesschläfrigkeit hinweist. Insgesamt hatten 63 Patienten (46,7%) Werte oberhalb dieses Cut-Offs und wiesen somit eine erhöhte Tagesschläfrigkeit auf.

Nach Kategorisierung der Tagesschläfrigkeit zeigten 23 Patienten (17,0%) eine niedrig-normale Tagesschläfrigkeit (Lower Normal Daytime Sleepiness, 0 bis 5 Punkte), 49 Patienten (36,3%) eine hoch-normale Tagesschläfrigkeit (Higher Normal Daytime Sleepiness, 6 bis 10 Punkte) und 25 Patienten (18,5%) eine leicht erhöhte Tagesschläfrigkeit (Mild Excessive Daytime Sleepiness, 11 oder 12 Punkte). Weitere 27 Patienten (20,0%) wiesen eine moderat erhöhte Tagesschläfrigkeit (Moderate Excessive Daytime Sleepiness) mit einem Gesamtwert zwischen 13 und 15 Punkten auf und 11 Patienten (8,1%) hatten Werte zwischen 16 und 24 Punkten, welche für eine stark erhöhte Tagesschläfrigkeit (Severe Excessive Daytime Sleepiness) sprechen.

	Gesamtkohorte	Episodischer CK		Chronischer CK	p-Wert
		Inside bout	Outside bout		
ESS Gesamtscore 0-24/24 MW ± SD (N) [Min - Max]	9,9 ± 4,5 (135) [0 - 22]	9,4 ± 4,7 (14) [4 - 20]	9,1 ± 4,4 (56) [0 - 20]	10,7 ± 4,4 (65) [0 - 22]	0.136
ESS ≥ 11 = Tagesschläfrigkeit ja/nein (N) [%ja / %nein]	63 / 72 (135) [46,7% / 53,3%]	6 / 8 (14) [42,9% / 57,1%]	21 / 35 (55) [37,5% / 62,5%]	36 / 29 (65) [55,4% / 44,6%]	0.138~
ESS 0-5 = Lower Normal Daytime Sleepiness (N) %Spalte [%Zeile]	(23) 17,0% [100%]	(4) 28,6% [17,4%]	(12) 21,4% [52,2%]	(7) 10,8% [30,4%]	0,443~
ESS 6-10 = Higher Normal Daytime Sleepiness (N) %Spalte [%Zeile]	(49) 36,3% [100%]	(4) 28,6% [8,2%]	(23) 41,1% [46,9%]	(22) 33,8% [44,9%]	
ESS 11-12 = Mild Excessive Daytime Sleepiness (N) %Spalte [%Zeile]	(25) 18,5% [100%]	(3) 21,4% [12,0%]	(10) 17,9% [40,0%]	(12) 18,5% [48,0%]	
ESS 13-15 = Moderate Excessive Daytime Sleepiness (N) %Spalte [%Zeile]	(27) 20,0% [100%]	(2) 14,3% [7,4%]	(7) 12,5% [25,9%]	(18) 27,7% [66,7%]	
ESS 16-24 = Severe Excessive Daytime Sleepiness (N) %Spalte [%Zeile]	(11) 8,1% [100%]	(1) 7,1% [9,1%]	(4) 7,1% [36,4%]	(6) 9,2% [54,5%]	
ESS Gesamt (N) %Spalte [%Zeile]	(135) 100% [100%]	(14) 100% [10,4%]	(56) 100% [41,5%]	(65) 100% [48,1%]	

Tabelle 13: Auswertung der Epworth Sleepiness Scale

Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; ESS=Epworth Sleepiness Scale; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum; N=Anzahl; Trennwert inside bout vs. outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; falls nicht anders angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten ~ = Chi-Quadrat für nominale Variablen; * und Fett markiert = signifikant ($p < 0.05$)

	Gesamtkohorte	ESS <11 = normal	ESS ≥11 = Tagesschläfrigkeit	p-Wert
Schmerzintensität 0-10/10 MW ± SD (N) [Min - Max]	8,5 ± 1,5 (131) [2,0 - 10,0]	8,3 ± 1,6 (70) [2,0 - 10,0]	8,8 ± 1,2 (61) [6,0 - 10,0]	*0.045[†]
CK in letzten 30 Tagen ja/nein (N) [%ja / %nein]	79 / 55 (134) [59,0% / 41,0%]	35 / 37 (72) [48,6% / 51,4%]	44 / 18 (62) [71,0% / 29,0%]	*0.013[#]
CK in letzten 15 Tagen ja/nein (N) [%ja / %nein]	71 / 63 (134) [53,0% / 47,0%]	32 / 40 (72) [44,4% / 55,6%]	39 / 23 (62) [71,4% / 28,6%]	*0.038[#]
CK in letzten 3 Tagen ja/nein (N) [%ja / %nein]	58 / 76 (134) [43,3% / 56,7%]	25 / 47 (72) [34,7% / 65,3%]	33 / 29 (62) [53,2% / 46,8%]	*0.037[#]
regelmäßig nächtliche Attacken ja/nein (N) [%ja / %nein]	57 / 14 (71) [80,3% / 19,7%]	21 / 11 (32) [65,6% / 34,4%]	36 / 3 (39) [92,3% / 7,7%]	*0.007[#]
Trigger/Auslöser Gesamtanzahl MW ± SD (N) [Min - Max]	1,4 ± 1,1 (134) [0 - 4]	1,1 ± 1,1 (72) [0 - 4]	1,7 ± 1,0 (62) [0 - 3]	*0.002[†]
Trigger Schlafstörung ja/nein (N) [%ja / %nein]	35 / 99 (134) [26,1% / 73,9%]	12 / 60 (72) [16,7% / 83,3%]	23 / 39 (62) [37,1% / 62,9%]	*0.010[#]
Allgemeinsymptom Unruhe ja/nein (N) [%ja / %nein]	107 / 27 (134) [79,9% / 20,1%]	52 / 20 (72) [72,2% / 27,8%]	55 / 7 (62) [88,7% / 11,3%]	*0.019[#]
Allgemeinsymptom Ruhebedürfnis ja/nein (N) [%ja / %nein]	35 / 99 (134) [26,1% / 73,9%]	25 / 47 (72) [34,7% / 65,3%]	10 / 52 (62) [16,1% / 83,9%]	*0.018[#]
CESD Gesamtscore 0-60/60 MW ± SD (N) [Min - Max]	21,4 ± 12,2 (133) [0 - 53]	17,6 ± 11,3 (72) [0 - 44]	25,8 ± 11,8 (61) [3 - 53]	*0.000[†]
CESD Score ≥22 = Depression ja/nein (N) [%ja / %nein]	62 / 71 (133) [46,6% / 53,4%]	24 / 48 (72) [33,3% / 66,7%]	38 / 23 (61) [62,3% / 37,7%]	*0.001[#]

*Tabelle 14: Vergleich von Patienten mit/ohne Tagesschläfrigkeit (signifikant)
Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; ESS=Epworth Sleepiness Scale; CESD=Center for
Epidemiologic Studies Depression; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum;
Max=Maximum; N=Anzahl; m=männlich; w=weiblich; Trennwert inside bout vs. outside bout=letzte 15
Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; falls nicht anders angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA,
ansonsten [†]=T-Test für metrische Variablen; [#]=Exakter Test nach Fischer (2-seitig) für nominale Variablen;
* und Fett markiert=signifikant (p<0.05)*

In Tabelle 14 werden die Ergebnisse der Variablen dargestellt, welche einen signifikanten Unterschied bei den Gruppen mit Tagesschläfrigkeit (TS+) und ohne Tagesschläfrigkeit (TS-) aufwiesen.

Die Schmerzintensität anhand einer NRS (0-10/10) wurde in der Gruppe TS+ mit im Mittel 8,8±1,2 (N=61) signifikant höher (p=0.045) angegeben als in der Gruppe TS- mit im Mittel 8,3±1,6 (N=70).

In Bezug auf die CK-Aktivität konnten sowohl bei CK-Aktivität innerhalb der letzten 30 Tage (p=0.013), 15 Tage (p=0.038), als auch 3 Tage (p=0.037) signifikante

Unterschiede festgestellt werden. Bei allen drei Variablen war der Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen in der Gruppe mit Tagesschläfrigkeit größer.

Regelmäßig nächtliche Attacken wurden von 92,3% (N=36) signifikant häufiger ($p=0.007$) in der Gruppe TS+ angegeben, als in der Gruppe TS-, bei welcher 65,6% (N=21) dieses Merkmal aufwiesen.

Trigger/Auslöser unterschieden sich sowohl bei Betrachtung der im Mittel genannten Gesamtzahl (TS+= $1,7\pm 1,0$ (N=62); TS-= $1,1\pm 1,1$ (N=72); $p=0.002$), als auch bei Schlafstörungen als explizit genannter Trigger (TS+=37,1% (N=23); TS-=16,7% (N=12); $p=0.010$) signifikant.

Das Allgemeinsymptom Unruhe wurde von der Gruppe TS+ mit 88,7% (N=55) signifikant häufiger ($p=0,019$) angegeben, als von der Gruppe TS- mit 72,2% (N=52).

Das Allgemeinsymptom Ruhebedürfnis wiederum wurde von der Gruppe TS- mit 34,7% (N=25) signifikant häufiger ($p=0.018$) angegeben als von der Gruppe TS+ mit 16,1% (N=10).

Betrachtet man die Depressionsneigung, erreichten die Patienten einen im Mittel signifikant höheren ausgewerteten Gesamtscore des CESD (TS+= $25,8\pm 11,8$ (N=61); TS-= $17,6\pm 11,3$ (N=72); $p=0.000$). Auch bei der dichotomisierten Unterteilung in Patienten mit Depressionen (CESD-Score ≥ 22) und ohne Depressionen (CESD-Score < 22) war der Unterschied signifikant ($p=0.001$). Der Anteil mit Depressionen war in der Gruppe TS+ mit 62,3% (N=38) signifikant höher als bei der Gruppe TS- mit 33,3% (N=24).

3.11 Depressivität (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*)

Tabelle 15 zeigt die Auswertung der CESD-Scale, sowohl in Bezug auf den Gesamtscore, als auch dichotomisiert bezüglich des Vorliegens einer Depression (Cut-Off=22 Punkte). Bei den 138 auswertbaren Patienten ergab sich ein Mittelwert von $21,1\pm 12,1$ Punkten (Min=0, Max=53, Range=53).

In absteigender Reihenfolge hatten die Gruppe cCK mit $26,5\pm 11,9$ Punkten (N=65), die Gruppe eCKi mit $21,4\pm 10$ Punkten (N=14) und die Gruppe eCKo mit $15,2\pm 10,0$ Punkten (N=59) alle relativ hohe Mittelwerte.

In der Varianzanalyse/ANOVA konnte ein signifikanter Unterschied beobachtet werden ($p=0.000$), welcher in der Post-Hoc-Analyse (Bonferroni) beim Vergleich der Gruppen cCK und eCKo bestätigt werden konnte ($p=0.000$). Dies ist in Abbildung 6 nochmals graphisch veranschaulicht.

	Gesamtkohorte	Episodischer CK		Chronischer CK	p-Wert
		Inside bout	Outside bout		
CESD Gesamtscore 0-60/60 MW ± SD (N) [Min - Max]	21,1 ± 12,1 (138) [0 - 53]	21,4 ± 10,0 (14) [6 - 41]	15,2 ± 10,0 (59) [0 - 42]	26,5 ± 11,9 (65) [1 - 53]	*0.000 eCKi/eCKo = 0.178 [□] eCKi/cCK = 0.348 [□] eCKo/cCK = *0.000 [□]
CESD ≥ 22 = Depression ja/nein (N) [%ja / %nein]	63 / 75 (138) [45,7% / 54,3%]	6 / 8 (14) [42,9% / 57,1%]	14 / 45 (59) [23,7% / 76,3%]	43 / 22 (65) [66,2% / 33,8%]	*0.000~ eCKi/eCKo = 0.187 [#] eCKi/cCK = 0.133 [#] eCKo/cCK = *0.000 [#]

Tabelle 15: Auswertung der CESD-Scale

Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; eCKi=episodischer Clusterkopfschmerz inside bout; eCKo=episodischer Clusterkopfschmerz outside bout; cCK=chronischer Clusterkopfschmerz; CESD=Center for Epidemiologic Studies Depression; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum; Max=Maximum; N=Anzahl; Trennwert inside bout vs. outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacks; falls nicht anders angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten ~=Chi-Quadrat für nominale Variablen; □=Post-Hoc-Test (Bonferroni) bei metrischen Variablen; #=Exakter Test nach Fischer (2-seitig) für nominale Variablen; * und Fett markiert=signifikant (p<0.05)

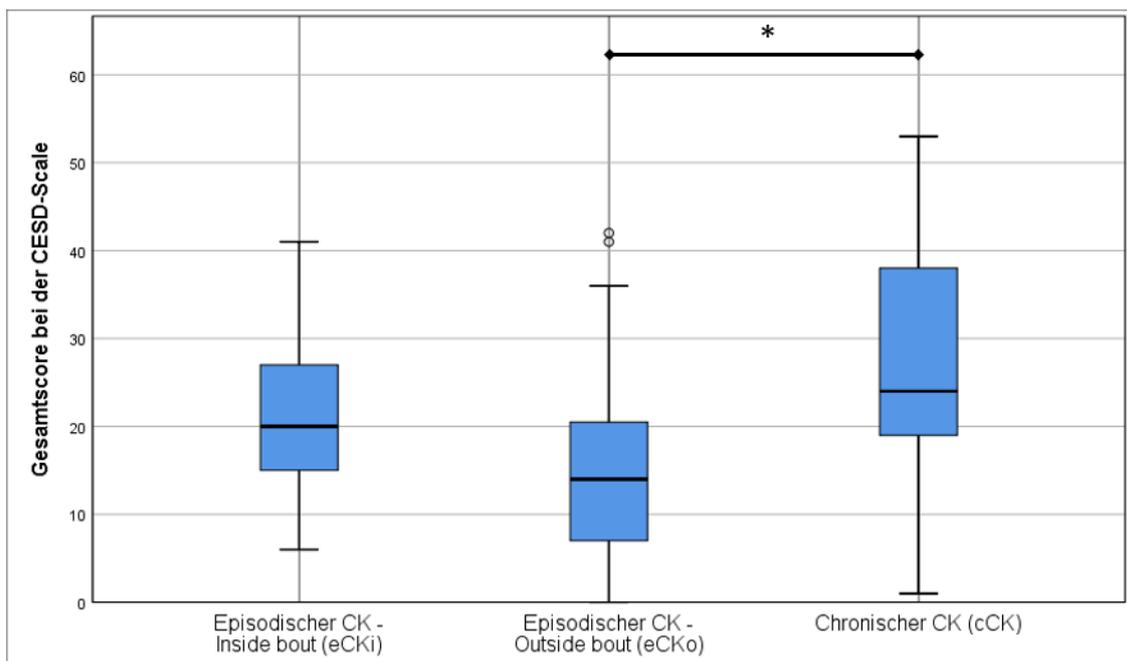


Abbildung 6: Boxplot zum Gesamtscore der CESD-Scale

Trennwert Inside bout vs. Outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacks; CESD=Center for Epidemiologic Studies Depression, *=signifikant (p<0.05); p-Wert (Varianzanalyse/ANOVA): *0.000; Post-Hoc-Test (Bonferroni): eCKi vs. eCKo = 0.178, eCKi vs. cCK = 0.348, eCKo vs. cCK = *0.000

Betrachtet man allein die nominale Variable mit der Fragestellung, ob der Cut-Off-Wert von ≥ 22 Punkten erreicht wurde, war dies bei 63 von 138 Patienten (45,7%) der Gesamtkohorte der Fall. Auch hier war der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Depression in der Gruppe cCK mit 66,2% am höchsten, gefolgt von der Gruppe eCKi mit 42,9% und der Gruppe eCKo mit nur 23,7%.

Im Rahmen der schließenden Statistik, hier ein Chi-Quadrat-Test, konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden ($p=0.000$). Auch hier war beim exakten Test nach Fischer (2-teilig) in der Post-Hoc-Analyse der Zusammenhang bei Betrachtung der Gruppen cCK und eCKo als der Entscheidende ermittelt worden ($p=0.000$). In Abbildung 7 ist dies nochmals graphisch dargestellt.

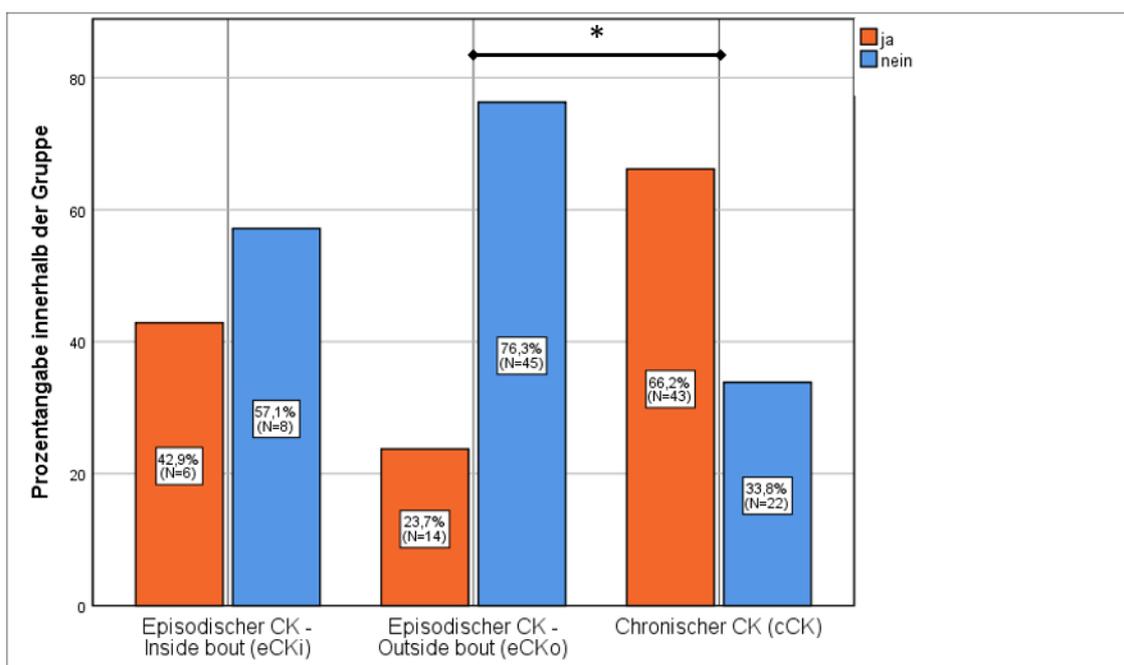


Abbildung 7: Gruppiertes Balkendiagramm zum Merkmal - CESD-Gesamtscore ≥ 22 =Depression
Trennwert Inside bout vs. Outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; *=signifikant
($p<0.05$); p-Wert (Chi-Quadrat): *0.000; Post-Hoc-Test (Exakter Test nach Fischer – 2-seitig):
eCKi vs. eCKo = *0.187, eCKi vs. cCK = 0.133, eCKo vs. cCK = *0.000

	Gesamtkohorte	CESD <22 = normal	CESD ≥22 = Depression	p-Wert
Verlaufsform episodisch/chronisch (N) [%e / %c]	73 / 65 (138) [52,9% / 47,1%]	53 / 22 (75) [70,7% / 29,3%]	20 / 43 (63) [31,7% / 68,3%]	*0.000[#]
Verlaufsform eCKi/eCKo/cCK (N) [%eCKi / %eCKo / %cCK]	14 / 59 / 65 (138) [10,1% / 42,8% / 47,1%]	8 / 45 / 22 (75) [10,7% / 60,0% / 29,3%]	6 / 14 / 43 (63) [9,5% / 42,8% / 47,1%]	*0.000[~] eCKi/eCKo = 0.187 [#] eCKi/cCK = 0.133 [#] eCKo/cCK = *0.000[#]
Attackendauer in Minuten MW ± SD (N) [Min - Max]	107,3 ± 85,2 (125) [15 - 600]	93,4 ± 60,8 (72) [20 - 360]	126,1 ± 107,9 (53) [15 - 600]	*0.034[†]
Attacken pro Tag in letzten 15 Tagen MW ± SD (N) [Min - Max]	4,0 ± 4,6 (70) [0,2 - 30,0]	2,4 ± 1,6 (25) [0,2 - 7,0]	4,8 ± 5,7 (45) [0,5 - 30,0]	*0.038[†]
CK in letzten 30 Tagen ja/nein (N) [%ja / %nein]	80 / 58 (138) [58,0% / 42,0%]	29 / 46 (75) [38,7% / 61,3%]	51 / 12 (63) [81,0% / 19,0%]	*0.000[#]
CK in letzten 15 Tagen ja/nein (N) [%ja / %nein]	71 / 67 (138) [51,4% / 48,6%]	26 / 49 (75) [34,7% / 65,3%]	45 / 18 (63) [71,4% / 28,6%]	*0.000[#]
CK in letzten 3 Tagen ja/nein (N) [%ja / %nein]	59 / 79 (138) [42,8% / 57,2%]	21 / 54 (75) [28,0% / 72,0%]	38 / 25 (63) [60,3% / 39,7%]	*0.000[#]
Kopfgeregion Gesamtanzahl MW ± SD (N) [Min - Max]	4,6 ± 1,9 (137) [1 - 10]	4,3 ± 1,7 (74) [1 - 10]	5,1 ± 2,1 (63) [1 - 10]	*0.021[†]
Kopfgeregion Nacken ja/nein (N) [%ja / %nein]	57 / 80 (137) [41,6% / 58,4%]	24 / 50 (74) [32,4% / 67,6%]	33 / 30 (63) [52,4% / 47,6%]	*0.024[#]
Allgemeine Begleitsymptome Gesamtanzahl MW ± SD (N) [Min - Max]	2,8 ± 1,4 (138) [0 - 7]	2,4 ± 1,2 (75) [0 - 5]	3,2 ± 1,5 (63) [0 - 7]	*0.000[†]
Trigger/Auslöser Gesamtanzahl MW ± SD (N) [Min - Max]	1,4 ± 1,1 (138) [0 - 4]	1,2 ± 1,0 (75) [0 - 3]	1,7 ± 1,1 (63) [0 - 4]	*0.005[†]
Trigger Schlafstörung ja/nein (N) [%ja / %nein]	37 / 101 (138) [26,8% / 73,2%]	12 / 63 (75) [16,0% / 84,0%]	25 / 38 (63) [39,7% / 60,3%]	*0.002[#]
Trigger Stress ja/nein (N) [%ja / %nein]	63 / 75 (138) [45,7% / 54,3%]	25 / 50 (75) [33,3% / 66,7%]	38 / 25 (63) [60,3% / 39,7%]	*0.002[#]
Medikamente Gesamtanzahl MW ± SD (N) [Min - Max]	2,0 ± 1,7 (137) [0 - 6]	1,6 ± 1,6 (75) [0 - 5]	2,6 ± 1,7 (62) [0 - 6]	*0.000[†]
ESS-Score 0-24/24 MW ± SD (N) [Min - Max]	9,8 ± 4,5 (134) [0 - 22]	8,0 ± 4,0 (71) [0 - 20]	11,9 ± 4,1 (63) [4 - 22]	*0.000[†]
ESS ≥11 = Tagesschläfrigkeit ja/nein (N) [%ja / %nein]	61 / 72 (133) [45,9% / 54,1%]	23 / 48 (71) [32,4% / 67,6%]	38 / 24 (62) [61,3% / 38,7%]	*0.001[#]
MEQ Gesamtscore 16-84/84 MW ± SD (N) [Min - Max]	54,0 ± 11,2 (133) [24 - 76]	56,2 ± 11,4 (70) [33 - 76]	51,5 ± 10,5 (63) [24 - 72]	*0.015[†]

Tabelle 16: Vergleich von Patienten mit/ohne Depression (signifikant)
 Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; eCKi=episodischer Clusterkopfschmerz inside bout;
 eCKo=episodischer Clusterkopfschmerz outside bout; cCK=chronischer Clusterkopfschmerz;
 e=episodisch; c=chronisch; CESD=Center for Epidemiologic Studies Depression; ESS=Epworth
 Sleepiness Scale; MEQ=Morningness Eveningness Questionnaire; N=Anzahl; m=männlich; w=weiblich;
 Trennwert inside bout vs. outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.) Attacken; falls nicht anders
 angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten [†]=T-Test für metrische Variablen; [~]=Chi-
 Quadrat für nominale Variablen; [#]=Exakter Test nach Fischer (2-seitig) für nominale Variablen; * und Fett
 markiert=signifikant (p<0.05)

Nach Dichotomisierung in zwei Gruppen konnten Patienten ohne Depression (CESD-Score <22) mit den Patienten mit Depression (CESD-Score \geq 22) verglichen werden. Tabelle 16 veranschaulicht die Ergebnisse der nochmals untersuchten Variablen. Eine Vielzahl an Variablen zeigte in der bewertenden Statistik signifikante Unterschiede bei dem Vergleich der Gruppen mit Depression (D+) und ohne Depression (D-).

Mit 68,3% bildeten die Patienten mit cCK einen signifikant höheren Anteil in der Gruppe D+ als in der Gruppe D-, in welcher nur 29,3% der Patienten an cCK litten ($p=0.000$). Unterteilte man die Patienten mit eCK nochmal anhand ihrer Kopfschmerzaktivität bestand der signifikante Unterschied weiterhin ($p=0,000$). In der Post-Hoc-Analyse (exakter Test nach Fischer) stellte sich der Unterschied des Anteils von eCKo (D- =60,0%; D+=42,8%) zum Anteil der Gruppe cCK (D-=29,3%; D+=47,1%) als signifikant heraus ($p=0,000$).

Die Attackendauer wurde mit im Mittel $126,1 \pm 107,9$ Minuten (N=53) von der Gruppe D+ als signifikant länger angegeben im Vergleich zur Gruppe D- mit $93,4 \pm 60,8$ Minuten (N=72), ($p=0.034$). Des Weiteren gaben die Patienten der Gruppe D+ mehr Attacken pro Tag innerhalb der letzten 15 Tage an ($4,8 \pm 5,7$; N=45) als die Gruppe D- ($2,4 \pm 1,6$; N=25). Dieser Unterschied war ebenfalls signifikant ($p=0.038$). Die CK-Aktivität war sowohl innerhalb der letzten 30 Tage ($p=0.000$), 15 Tage ($p=0.000$), als auch 3 Tage ($p=0.000$) signifikant unterschiedlich. Bei allen drei Variablen war der Anteil der Patienten mit Kopfschmerzen in der Gruppe D+ größer.

Die Gesamtanzahl an beteiligten Kopfreionen wurde in der Gruppe D+ mit im Mittel $5,1 \pm 2,1$ (N=63) signifikant höher ($p=0.021$) angegeben als in der Gruppe D- mit im Mittel $4,3 \pm 1,7$ (N=74). Die Kopfreion Nacken war mit 52,4% (N=33) signifikant häufiger ($p=0.024$) in der Gruppe D+ genannt, als in der Gruppe D-, bei welcher in 32,4% (N=24) diese Kopfreion betroffen ist. Die im Mittel angegebene Gesamtanzahl der allgemeinen Begleitsymptome war mit $3,2 \pm 1,5$ (N=63; $p=0.000$), ebenso wie die Gesamtanzahl an Triggern/Auslösern mit $1,7 \pm 1,1$ (N=63; $p=0.005$) in der Gruppe D+ signifikant höher. Im Vergleich gaben die Patienten der Gruppe D- im Mittel nur $2,4 \pm 1,2$ (N=75) allgemeine Begleitsymptome und $1,2 \pm 1,0$ (N=75) Trigger an. Insbesondere die Trigger Schlafstörung (D+=39,7% (N=25); D-=16,0% (N=12); $p=0.002$) und Stress (D+=60,3% (N=38); D-=33,3% (N=25); $p=0.002$) wurden in der Gruppe D+ signifikant häufiger genannt.

Die im Mittel angegebene Gesamtanzahl an Medikamenten war in der Gruppe D+ ($2,6 \pm 1,7$; $N=62$) signifikant höher ($p=0.000$) als in der Gruppe D- ($1,6 \pm 1,6$; $N=75$).

Betrachtet man die Unterschiede in Bezug auf die Tagesschläfrigkeit, waren diese sowohl beim im Mittel ausgewerteten Gesamtscore der ESS ($D+=11,9 \pm 4,1$ ($N=63$); $D-=8,0 \pm 4,0$ ($N=71$); $p=0.000$) als auch bei der Unterteilung in Patienten mit Tagesschläfrigkeit (ESS-Score ≥ 11) und ohne Tagesschläfrigkeit (ESS-Score < 11) signifikant ($p=0.001$). Der Anteil mit Tagesschläfrigkeit war in der Gruppe D+ mit 61,3% ($N=38$) signifikant höher als bei der Gruppe D- mit 32,4% ($N=23$).

Auch bei dem Gesamtscore des MEQ war ein signifikanter Unterschied ($p=0.015$) zu beobachten. Die Gruppe D+ erreichte mit im Mittel $51,5 \pm 10,5$ ($N=63$) weniger Punkte als die Gruppe D- mit $56,2 \pm 11,4$ ($N=70$).

3.12 Korrelation von Krankheitsaktivität, Depression & Tagesschläfrigkeit

Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen den Gesamtscores der CESD-Scale und der ESS (Pearson-Korrelation; $R=0.454$; $N=134$; $p=0.000$). Diese Korrelation wird in Abbildung 8 nochmals graphisch veranschaulicht.

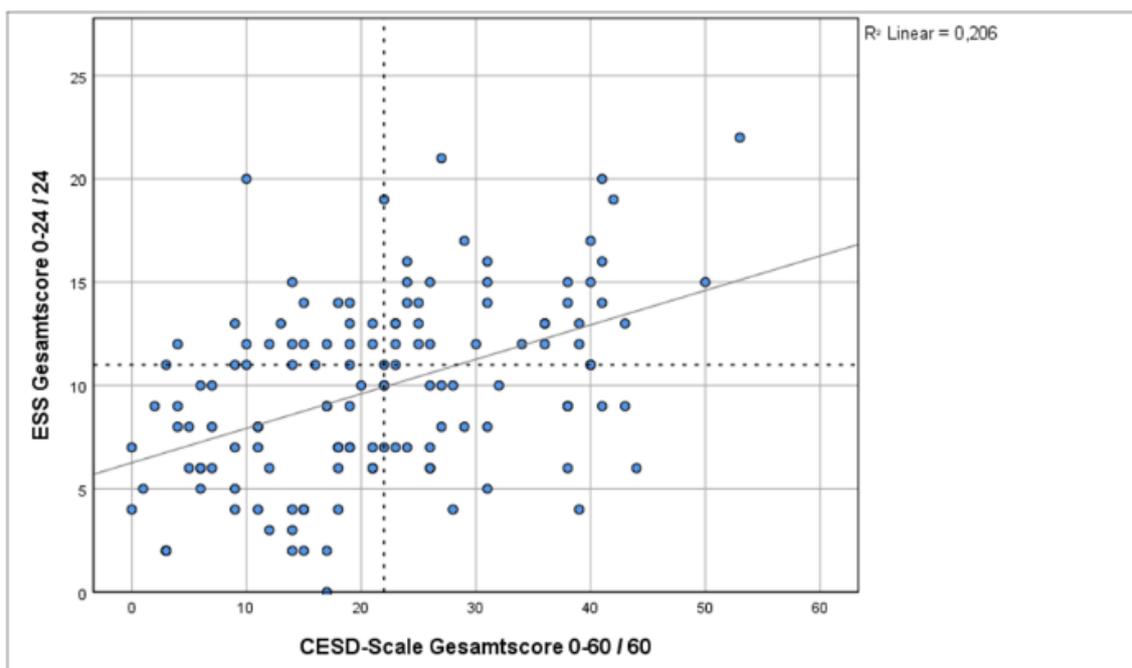


Abbildung 8: Streudiagramm zur Korrelation von CESD-Scale Gesamtscore und ESS Gesamtscore gestrichelte Bezugslinien für Cut-Off-Werte von CESD-Scale (22 Punkte) und ESS (11 Punkte); Abkürzungen: CESD=Center for Epidemiologic Studies Depression; ESS=Epworth Sleepiness Scale; *=signifikant ($p<0.05$); p-Wert (Varianzanalyse/ANOVA): *0.000; Korrelationskoeffizient nach Pearson $R=0.454$; R -Quadrat=0.206

Abbildung 9 zeigt den Zusammenhang der täglichen Attackenzahl und dem Gesamtscore der CESD-Scale, welcher ebenfalls eine positive Korrelation aufwies (Pearson-Korrelation; $R=0.270$; $N=66$, $p=0.029$).

Um den Zusammenhang von Krankheitsaktivität (Attacken / Tag innerhalb der letzten 15 Tage) und der Gesamtscores der CESD-Scale und der ESS zu untersuchen, wurden die Ausreißer ($N=4$) mit mehr als 10 Attacken / Tag nicht berücksichtigt.

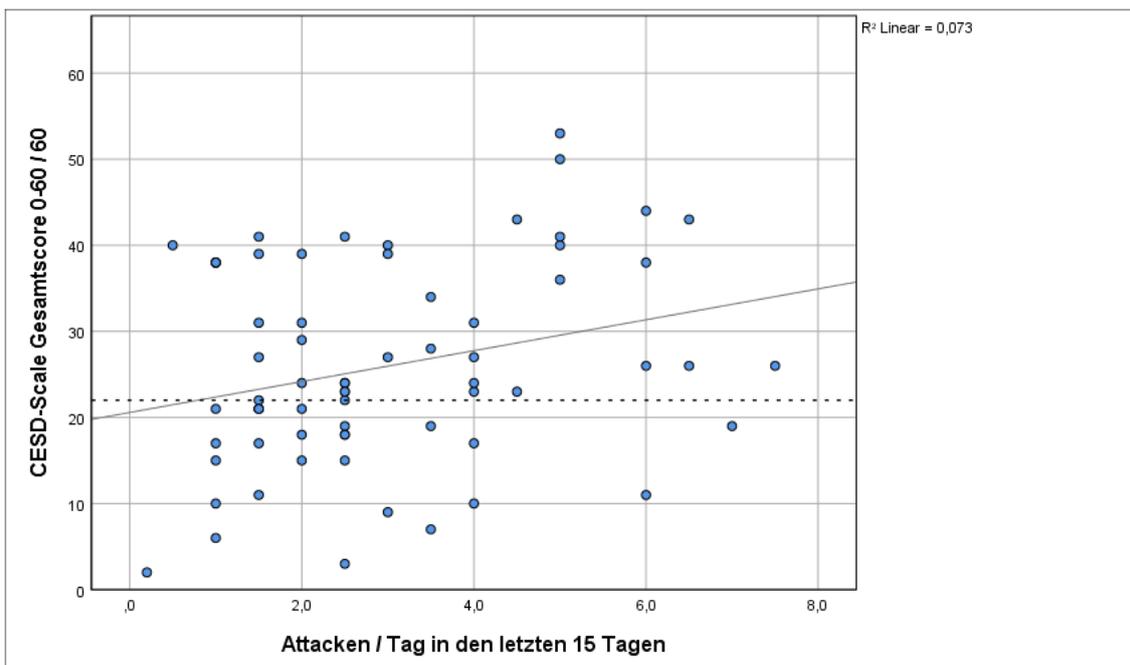


Abbildung 9: Streudiagramm zur Korrelation von Attacken / Tag (letzte 15d) zu CESD-Scale Gesamtscore gestrichelte Bezugslinie für Cut-Off-Wert CESD-Scale (22 Punkte); Abkürzungen: CESD=Center for Epidemiologic Studies Depression; *=signifikant ($p<0.05$); p-Wert (Varianzanalyse/ANOVA): *0.029; Korrelationskoeffizient nach Pearson $R=0.270$, $R\text{-Quadrat}=0.073$

Die Korrelation von Krankheitsaktivität im Sinne von Attacken pro Tag innerhalb der letzten 15 Tage und dem Gesamtscore der ESS zeigte sich nicht signifikant (Pearson-Korrelation; $R=0.137$; $N=66$; $p=0.272$), siehe Abbildung 10.

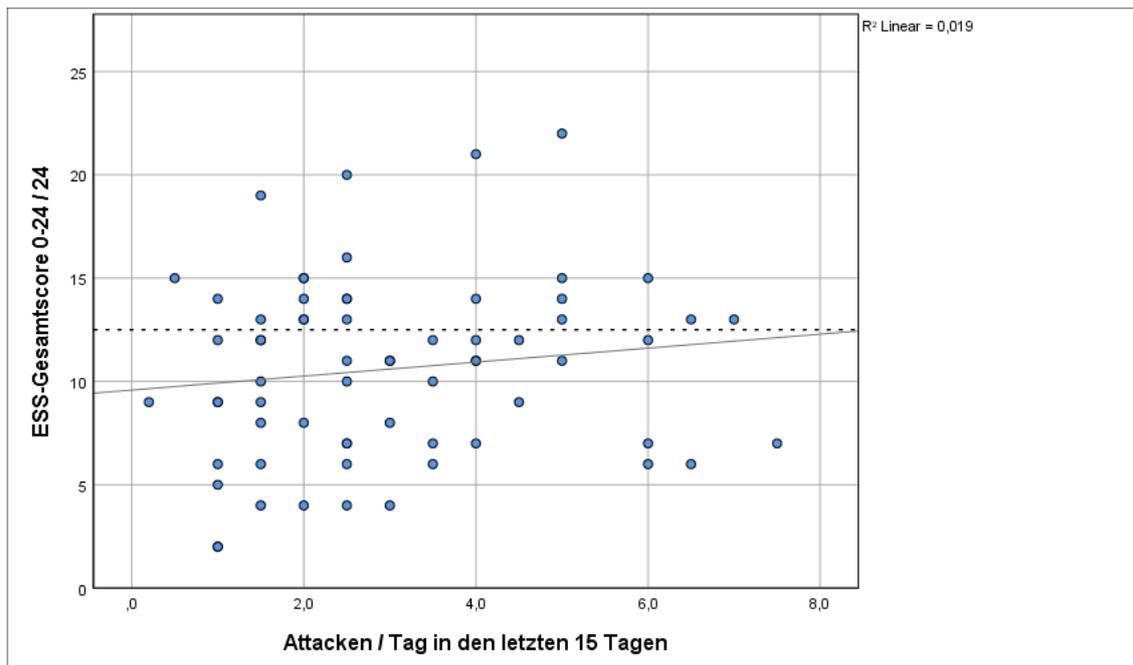


Abbildung 10: Streudiagramm zur Korrelation von Attacken / Tag (letzte 15d) zu ESS Gesamtscore gestrichelte Bezugslinie für Cut-Off-Wert ESS (11 Punkte); Abkürzungen: ESS=Epworth Sleepiness Scale; * =signifikant ($p<0.05$); p-Wert (Varianzanalyse/ANOVA): 0.272; Korrelationskoeffizient nach Pearson $R=0.137$, $R\text{-Quadrat}=0.019$

In Tabelle 17 wurde der Zusammenhang verschiedener Faktoren mit dem Gesamtscore des CESD und der ESS dar- und gegenübergestellt.

	Gesamtkohorte	Episodischer CK	Chronischer CK	p-Wert
CESD Gesamtscore 0-60/60 MW ± SD (N) [Min - Max]	21,1 ± 12,1 (138) [0 - 53]	16,4 ± 10,2 (73) [0 - 42]	26,5 ± 11,9 (65) [1 - 53]	*0.000[†]
ESS Gesamtscore 0-24/24 MW ± SD (N) [Min - Max]	9,9 ± 4,5 (135) [0 - 22]	9,1 ± 4,4 (70) [0 - 20]	10,7 ± 4,4 (65) [2 - 22]	*0.048[†]
		eCKi	eCKo	
CESD Gesamtscore 0-60/60 MW ± SD (N) [Min - Max]	16,4 ± 10,2 (73) [0 - 42]	21,4 ± 10,0 (14) [6 - 41]	15,2 ± 10,0 (59) [0 - 42]	*0.040[†]
ESS Gesamtscore 0-24/24 MW ± SD (N) [Min - Max]	9,1 ± 4,4 (70) [0 - 20]	9,4 ± 4,7 (14) [4 - 20]	9,1 ± 4,4 (56) [0 - 20]	0.779 [†]
		CK in letzten 15 Tagen	kein CK in letzten 15 Tagen	
CESD Gesamtscore 0-60/60 MW ± SD (N) [Min - Max]	21,1 ± 12,1 (138) [0 - 53]	26,0 ± 11,5 (71) [2 - 53]	16,0 ± 10,5 (67) [0 - 42]	*0.000[†]
ESS Gesamtscore 0-24/24 MW ± SD (N) [Min - Max]	9,9 ± 4,5 (135) [0 - 22]	10,5 ± 4,4 (71) [2 - 22]	9,1 ± 4,5 (64) [2 - 22]	0.075 [†]
		nächtliche Attacken	keine nächtlichen Attacken	
CESD Gesamtscore 0-60/60 MW ± SD (N) [Min - Max]	26,0 ± 11,5 (71) [2 - 53]	27,0 ± 11,7 (56) [2 - 53]	22,2 ± 10,4 (15) [6 - 44]	0.154 [†]
ESS Gesamtscore 0-24/24 MW ± SD (N) [Min - Max]	10,5 ± 4,4 (71) [2 - 22]	11,4 ± 4,0 (57) [4 - 22]	6,9 ± 4,0 (14) [2 - 16]	*0.000[†]

Tabelle 17: CESD und ESS Gesamtscore mit Gegenüberstellung von verschiedenen Einflussfaktoren
 Abkürzungen: CK=Cluster Kopfschmerz; eCKi=episodischer Clusterkopfschmerz inside bout;
 eCKo=episodischer Clusterkopfschmerz outside bout; CESD=Center for Epidemiologic Studies
 Depression; ESS=Epworth Sleepiness Scale; MW=Mittelwert; SD=Standardabweichung; Min=Minimum;
 Max=Maximum; N=Anzahl; Trennwert inside bout vs. outside bout=letzte 15 Tage mit (i.b.) / ohne (o.b.)
 Attacken; falls nicht anders angegeben p Werte einer Varianzanalyse/ANOVA, ansonsten †=T-Test für
 metrische Variablen; #=Exakter Test nach Fischer (2-seitig) für nominale Variablen; * und Fett
 markiert=signifikant (p<0.05)

Es bestand ein signifikanter Unterschied (p=0.000) zwischen Patienten mit episodischem (CESD-Score=16,4±10,2; N=73) und denen mit chronischem Verlauf (CESD-Score=26,5±11,9; N=65).

Bei der ESS zeigte sich ein ähnliches, aber nicht ganz so eindeutiges Bild (eCK=9,1±4,4 Punkte; N=70 vs. cCK=10,7±4,4 Punkte; N=65). Auch dieser Unterschied war im T-Test signifikant (p=0.048). Die beiden signifikanten Unterschiede wurden in Abbildung 11 (CESD) und Abbildung 12 (ESS) graphisch veranschaulicht.

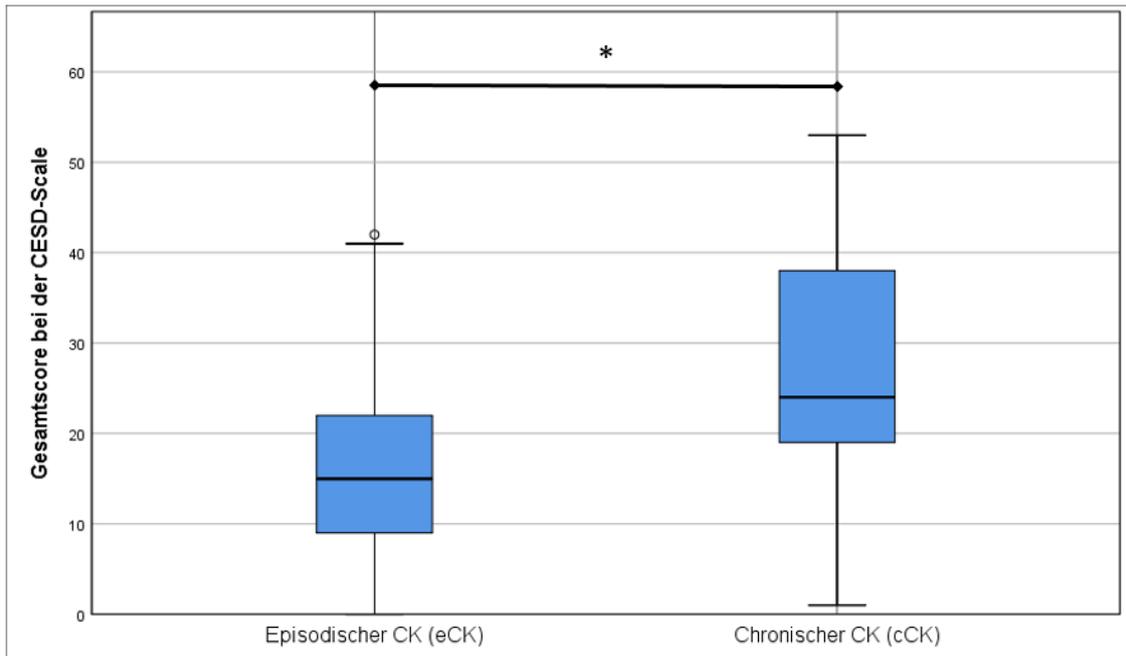


Abbildung 11: Boxplot zum Vergleich eCK vs. cCK in Bezug auf den Gesamtscore der CESD-Scale
 Abkürzungen: CESD=Center for Epidemiologic Studies Depression, CK=Clusterkopfschmerz
 *=signifikant ($p < 0.05$); †=T-Test für metrische Variablen; p-Wert (T-Test)=*0.000 †

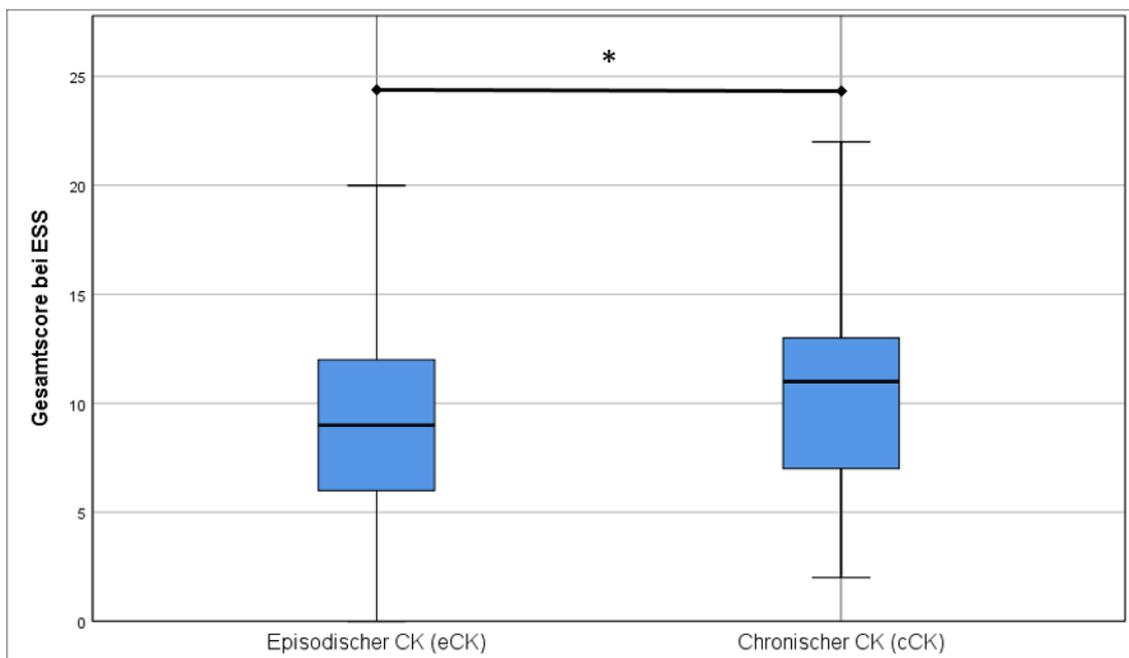


Abbildung 12: Boxplot zum Vergleich eCK vs. cCK in Bezug auf den Gesamtscore der ESS
 Abkürzungen: ESS=Epworth Sleepiness Scale, CK=Clusterkopfschmerz
 *=signifikant ($p < 0.05$); †=T-Test für metrische Variablen; p-Wert (T-Test)=*0.048 †

Betrachtete man nur die Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz und unterteilte diese in Patienten in einer aktiven bzw. inaktiven Phase war in Bezug auf die CESD-Scale ebenfalls ein signifikanter Unterschied festzustellen ($p=0.040$). Die Gruppe eCKi (N=14) erreichte bei der CESD-Scale einen Mittelwert von $21,4\pm 10,0$ Punkten und dieser lag somit deutlich über dem Mittelwert der Gruppe eCKo (N=59) mit $15,2\pm 10,0$ Punkten, siehe Abbildung 13.

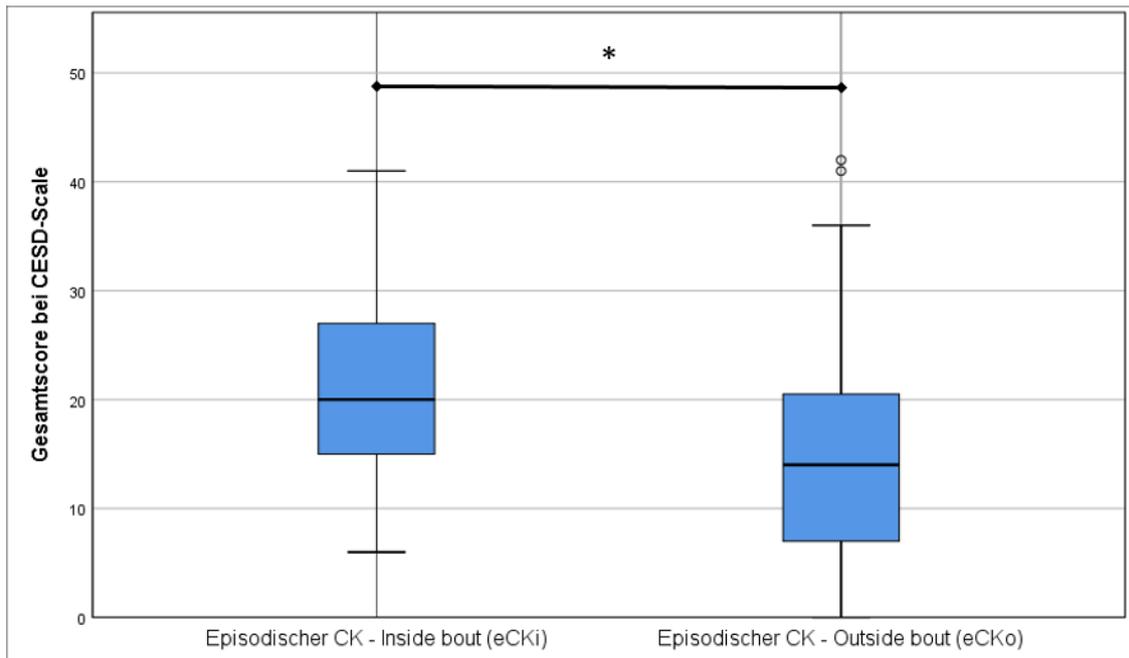


Abbildung 13: Boxplot zum Vergleich eCKi vs. eCKo in Bezug auf den Gesamtscore der CESD-Scale
 Abkürzungen: CESD=Center for Epidemiologic Studies Depression, CK=Clusterkopfschmerz,
 eCKi=episodischer Clusterkopfschmerz inside bout (innerhalb einer Episode); eCKo=episodischer
 Clusterkopfschmerz outside bout (außerhalb einer Episode); *=signifikant ($p<0.05$); †=T-Test für metrische
 Variablen; p-Wert (T-Test)=*0.040†

Beim Vergleich derselben Gruppen mit Blick auf die Ergebnisse der ESS, war dieser Unterschied allerdings nicht zu erkennen ($p=0.779$). Die Gruppe eCKi (N=14) erreichte bei der ESS im Mittel $9,4\pm 4,7$ Punkte, die Gruppe eCKo (N=56) erreichte nur knapp niedrigere $9,1\pm 4,4$ Punkte.

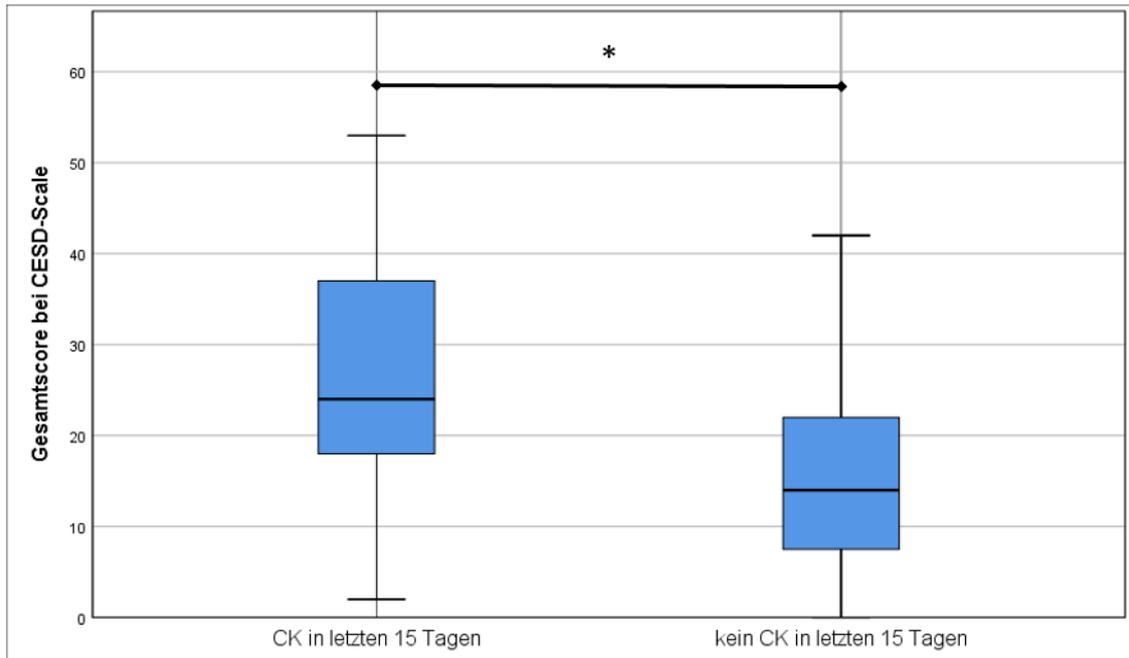


Abbildung 14: Boxplot zum Vergleich CK in letzten 15 Tagen vs. kein CK in letzten 15 Tagen in Bezug auf den Gesamtscore der CESD-Scale

Abkürzungen: CESD=Center for Epidemiologic Studies Depression, CK=Clusterkopfschmerz, *=signifikant ($p < 0.05$); †=T-Test für metrische Variablen; p-Wert (T-Test)=*0.000 †

Beim Vergleich aller Patienten der Gesamtkohorte in Bezug auf die Krankheitsaktivität erkannte man wiederum große Unterschiede zwischen Patienten, welche innerhalb der letzten 15 Tage Clusterkopfschmerzen hatten und Patienten, die in den letzten 15 Tagen keine hatten.

Bei der CESD-Scale lag der Mittelwert der Patienten mit CK in den letzten 15 Tagen (N=71) mit $26,0 \pm 11,5$ Punkten deutlich über dem der Patienten ohne CK in den letzten 15 Tagen (N=67) mit $16,0 \pm 10,5$ Punkten (T-Test; $p = 0.000$), siehe Abbildung 14.

Beim Vergleich der ESS zeigte sich ein Trend, aber kein signifikanter Unterschied ($p=0.075$). Die Patienten mit CK in den letzten 15 Tagen ($N=71$) erreichten einen Mittelwert von $10,5 \pm 4,4$ Punkten, im Vergleich zu im Mittel $9,1 \pm 4,5$ Punkten der Patienten ohne CK in den letzten 15 Tagen ($N=64$).

Bei den 56 Patienten mit regelmäßig nächtlichen Attacken tendierte der Score der CESD-Scale im Mittel mit $27,0 \pm 11,7$ Punkten mehr Richtung Depression, als bei den 15 Patienten ohne nächtliche Attacken, die im Mittel nur $22,2 \pm 10,4$ Punkte erreichten (nicht signifikant; $p=0.154$).

In Bezug auf die Tagesschläfrigkeit war der Unterschied allerdings sehr deutlich ($p=0.000$). Die 57 Patienten mit nächtlichen Attacken erreichten im Mittel $11,4 \pm 4,0$ Punkte bei der ESS und die 14 Patienten ohne nächtliche Attacken nur $6,9 \pm 4,0$ Punkte, siehe Abbildung 15.

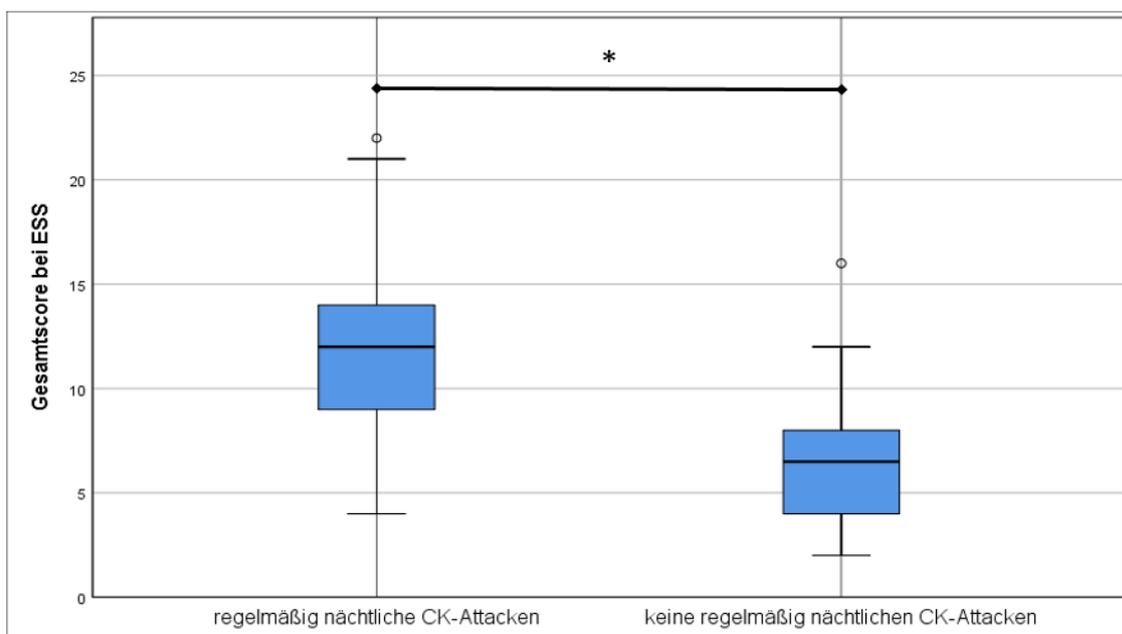


Abbildung 15: Boxplot zur Relevanz nächtlicher CK-Attacken in Bezug auf den Gesamtscore der ESS
 Abkürzungen: ESS=Epworth Sleepiness Scale, CK=Clusterkopfschmerz; *=signifikant ($p<0.05$); †=T-Test für metrische Variablen; p-Wert (T-Test)= 0.000 †

4 Diskussion

In unserer Untersuchung konnten wir zeigen, dass Patienten mit Clusterkopfschmerz eine weitaus höhere Prävalenz von Depression (45,7%) und Tagesschläfrigkeit (46,7%) aufwiesen als die Allgemeinbevölkerung. Die Auftretenswahrscheinlichkeit von Depression und Tagesschläfrigkeit stand zudem im signifikanten Zusammenhang. Es konnten allerdings durchaus Unterschiede zwischen Patienten mit Depression und/oder Tagesschläfrigkeit festgestellt werden. Die Krankheitsaktivität, die Verlaufsform, das Auftreten von nächtlichen Attacken sowie das Verhalten während der Kopfschmerzattacken stellten sich als wichtige Aspekte für die Unterscheidung heraus.

Insgesamt konnten 140 Patienten rekrutiert werden. Diese Gesamtkohorte bestand aus 66 Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz (cCK) und 74 Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz (eCK), wovon sich N=15 in einer aktiven und N=59 in einer inaktiven Erkrankungs-Phase befanden.

Bezüglich der klinischen Charakteristika handelte es sich um eine Kohorte mit typischen Clusterkopfschmerzpatienten. Einzige Auffälligkeiten waren zum einen das Geschlechterverhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten von 1,6:1, welches für eine leichte Überrepräsentation der Frauen im Vergleich zu der in der Literatur beschriebenen Geschlechterverteilung von 4,3:1 sprach (Fischera et al., 2008). Hier zeigte sich aber insgesamt über die letzten Jahre ein deutlicher Trend mit der Abnahme des Gefälles mit einer ursprünglich starken männlichen Dominanz (ca. 6:1) zu einer jetzt schwächeren Quote (ca. 2:1) (Manzoni, 1998).

Zum anderen konnte erstaunlicherweise beobachtet werden, dass auch Patienten außerhalb der aktiven Phase weiter Medikation einnahmen. Insgesamt hatten 24 Patienten angegeben, innerhalb der letzten 30 Tage CK-relevante Medikamente eingenommen zu haben, obwohl sie der Gruppe von Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz außerhalb einer aktiven Episode (eCKo) zugeordnet wurden.

Bei 5 dieser Patienten war dies dadurch zu erklären, dass sie während der letzten 30 Tage CK hatten, aber nicht mehr innerhalb der letzten 15 Tage, was aber den Cut-Off für die Unterteilung von Patienten innerhalb (eCKi) und außerhalb (eCKo) einer aktiven Episode darstellte. Diese 5 Patienten hatten auch eine vorhersehbar höhere Menge an Akuttherapeutika eingenommen.

Die weiteren 19 Patienten hatten größtenteils nur wenige Medikamente und hauptsächlich Prophylaktika eingenommen und befanden sich somit eventuell noch in der Ausschleichphase dieser Medikamente oder nahmen diese aus Sorge vor Attacken auch außerhalb der Episode weiter ein. Vereinzelt gaben Patienten allerdings auch Akuttherapeutika innerhalb der letzten 30 Tage an, obwohl sie das Auftreten von CK innerhalb der letzten 30 Tage verneinten.

Anhand der Daten ist nicht exakt zu eruieren, wie diese Diskrepanz entstanden war, mögliche Gründe sind z.B. andere Kopfschmerzen. Ein weiterer Grund könnte der frühzeitige Versuch einer Attackenkupierung bei kalten Attacken sein. Andersherum gab die Gruppe eCKo auch signifikant häufiger an, in den letzten 30 Tagen keine Medikamente gegen Clusterkopfschmerz eingenommen zu haben.

Ein besonderer Schwerpunkt der weiteren Analyse lag auf dem bisher nur selten betrachteten Zusammenhang von Krankheitsaktivität, Depressionsneigung und der Tagesschläfrigkeit.

4.1 Chronotypen (*Morningness Eveningness Questionnaire*)

Für die Einschätzung des individuellen Chronotypen der Patienten wurde der validierte Selbstbewertungsbogen *Morningness Eveningness Questionnaire (MEQ)* verwendet. Der Chronotyp einer Person gibt Auskunft darüber, ob eine Person morgens, mittags oder abends am leistungsfähigsten ist. Der von uns erhobene Mittelwert entsprach mit Blick auf die Kategorisierung der verschiedenen Chronotypen einem Zwischentyp (42 bis 58 Punkte).

Verglich man den Mittelwert unserer Gesamtkohorte von $54,1 \pm 11,2$ Punkten mit dem einer etwa gleichaltrigen Stichprobe in der Normalbevölkerung von $59,9 \pm 9,3$ Punkten, war eine gewisse Tendenz zur Überrepräsentation in Richtung Abendtyp in unserer Kohorte zu erkennen (Paine et al., 2006).

Unsere Ergebnisse deckten sich mit denen einer weiteren Studie, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigt hatte und welche ebenfalls einen kleinen Trend in Richtung Abendtyp gegenüber der Kontrollgruppe erkennen ließ. Dieser Trend war allerdings nicht signifikant (Barloese et al., 2015).

Die Patienten mit chronischem CK wiesen noch niedrigere Werte auf, tendierten somit umso stärker in Richtung des Abendtyps. In der Literatur findet man allerdings auch gegensätzliche Ergebnisse, bei denen unter Patienten mit cCK eher der Morgentyp dominiert (Steinberg et al., 2018).

Betrachtete man die verschiedenen Gruppen untereinander, waren keine signifikanten Unterschiede oder Zusammenhänge festzustellen. Es kann somit nicht davon ausgegangen werden, dass die Krankheitsaktivität oder die Verlaufsform eine generelle Verschiebung des Chronotypen verursacht oder dass der Chronotyp einen wesentlichen Einfluss auf die Ausprägung des Clusterkopfschmerzes hat. Es sollte eher vermehrt das Schlafverhalten an sich untersucht werden. Unklar bleibt zudem, inwieweit gesehene Trends nicht auch durch den Kopfschmerz mit nächtlichen Attacken bedingt sein können oder Ausdruck dafür sind, dass die Patienten aufgrund von Angst, vor einer nach dem Einschlafen auftretenden Attacke, länger wach bleiben.

4.2 Tagesschläfrigkeit (*Epworth Sleepiness Scale*)

Mit Hilfe der *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) konnte die Tagesschläfrigkeit der Patienten quantifiziert werden. Ein Cut-Off-Wert von ≥ 11 Punkten hat sich etabliert, um auf eine erhöhte Tagesschläfrigkeit gegenüber der Normalbevölkerung hinzuweisen (Johns and Hocking, 1997). Der Mittelwert der Gesamtkohorte lag mit $9,9 \pm 4,5$ Punkten nur knapp unter diesem Cut-Off-Wert und spiegelte eine generell höhere Neigung zur Tagesschläfrigkeit bei allen Clusterkopfschmerzpatienten wider. Da Tagesschläfrigkeit ebenfalls ein Folgesymptom des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms ist, wurde ein direkter Zusammenhang von Schlafapnoe als Ursache für Clusterkopfschmerzen schon öfters untersucht, konnte bislang allerdings nicht bestätigt werden. Vielmehr wird vermutet, dass beide Krankheitsbilder mit dem Hypothalamus in Verbindung stehen und daher eine gemeinsame Überrepräsentation zu beobachten ist (Bittar and Graff-Radford, 1992; Graff-Radford and Teruel, 2009).

Der höchste Mittelwert konnte bei der Gruppe mit chronischem CK beobachtet werden, gefolgt von der Gruppe eCKi und der Gruppe eCKo. Diese Beobachtung ließ vermuten, dass die Krankheitsaktivität durchaus Einfluss auf die Tagesschläfrigkeit nimmt. In der schließenden Statistik war der Lageunterschied allerdings nicht signifikant.

Ein ähnliches Bild zeigte sich bei der Betrachtung der Fragestellung, wie viele Patienten einen Wert von ≥ 11 Punkten erreicht hatten. Der höchste Anteil mit 55,4% lag bei den Patienten mit cCK, gefolgt von 42,9% in der Gruppe eCKi und 37,5% in der Gruppe eCKo. Allerdings konnte auch hier durch die gruppenübergreifend hohen Werte kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Vergleichende Werte zu dem Zusammenhang von erhöhter Tagesschläfrigkeit und der Verlaufsform des Clusterkopfschmerzes wurden bislang nicht anderweitig beschrieben.

In einer weiteren Studie, welche allerdings die Schlafqualität und nicht die Tagesschläfrigkeitsneigung von Clusterkopfschmerzpatienten untersuchte, konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die Schlafqualität bei Patienten mit cCK schlechter war, als die der Patienten mit eCK und dass der generelle Abstand zur letzten Kopfschmerzattacke entscheidend für die Schlafqualität war (Barloese et al., 2015).

Wurde die Gesamtkohorte allerdings nicht anhand ihrer Zugehörigkeit der verschiedenen CK-Formen unterteilt, sondern in eine Gruppe mit Tagesschläfrigkeit (TS+=ESS-Score ≥ 11) und eine Gruppe ohne Tagesschläfrigkeit (TS-=ESS-Score < 11), konnten signifikante Unterschiede erkannt werden (siehe Tabelle 14).

Die Gruppe mit Tagesschläfrigkeit wies eine signifikant höhere Schmerzintensität auf und berichtete ebenfalls über eine signifikant höhere CK-Aktivität innerhalb der letzten 30 Tage, 15 Tage und 3 Tage. Dies könnte Hinweise drauf liefern, dass auch mindestens 30 Tage über die CK-Aktivität hinaus das Schlafverhalten beeinträchtigt und die damit verbundene Tagesschläfrigkeit erhöht ist. Zudem deckt es sich mit den generell hohen beobachteten Werte bei der ESS.

Der Zusammenhang wurde in Bezug auf Clusterkopfschmerz bislang zwar nicht dargestellt, jedoch konnte eine Studie, welche den Zusammenhang von Migräne und Tagesschläfrigkeit untersuchte, interessante Ergebnisse liefern. Dort konnte gezeigt werden, dass die generelle Belastung durch absolute Kopfschmerztage innerhalb eines Jahres, unabhängig ob Migräne oder anderweitiger Kopfschmerz, signifikanten Einfluss auf die Tagesschläfrigkeit nahm (Stavem et al., 2017). Ein Vergleich von Migräne-Patienten und Patienten mit Clusterkopfschmerz könnte daher in Zukunft interessant sein, um zu untersuchen, ob eher die Dauer einer Kopfschmerzattacke oder deren Intensität Einfluss auf die Tagesschläfrigkeit nimmt.

Regelmäßig nächtliche Attacken wurden ebenfalls von Patienten mit Tagesschläfrigkeit signifikant häufiger angegeben, sodass dies als ein zusätzlicher Grund für die erhöhte Tagesschläfrigkeit der Patienten interpretiert werden könnte (siehe Abbildung 15). Der Zusammenhang von gestörtem Nachtschlaf und Tagesschläfrigkeit scheint offensichtlich, wurde aber für Clusterkopfschmerz so bisher nicht gezeigt. Es sollte allerdings berücksichtigt werden, dass die Gruppengröße hier kleiner war, da nur Patienten nach regelmäßigen nächtlichen Attacken gefragt wurden, welche innerhalb der letzten 15 Tage Kopfschmerzen angaben.

Der Anteil der Patienten, welche unabhängig davon, ob Kopfschmerzen bestanden, Schlafstörungen angaben, erschien mit 44,8% hoch. Die Angaben müssten allerdings näher spezifiziert werden, um diese mit Daten zum Auftreten von Schlafstörungen in der Gesamtbevölkerung zu vergleichen. In der deutschen Erwachsenenbevölkerung geben ca. ein Drittel klinisch relevante Ein- oder Durchschlafstörungen an und ein Fünftel berichtet zusätzlich von einer schlechten Schlafqualität (Schlack et al., 2013). Ob die angegebene Schlafstörungen Teil der Erkrankung waren, ohne dass diese von den Patienten auf diese zurückgeführt wurden, konnte nicht ausgeschlossen werden. In jedem Fall ist diese Beobachtung passend zur pathophysiologischen Annahme einer gestörten Chronobiologie (Naber et al., 2019).

Interessanterweise gaben die Patienten mit Tagesschläfrigkeit Schlafstörungen selbst auch signifikant häufiger als Trigger von Kopfschmerzattacken an, als die Patienten ohne Tagesschläfrigkeit. Auch generell gaben die Patienten mit erhöhter Tagesschläfrigkeit eine im Mittel signifikant höhere Gesamtzahl an Triggern an und diese Beobachtung könnte Ausdruck für eine generell niedrigere Reizschwelle sein.

Bei Betrachtung der Allgemeinsymptome, welche bei den Patienten mit einer Kopfschmerzattacke einhergingen, konnte beobachtet werden, dass die Patienten mit Tagesschläfrigkeit signifikant häufiger Unruhe als Symptom nannten. Dies könnte ein Hinweis dafür sein, dass das Verhalten während der Kopfschmerzattacken ebenfalls Einfluss auf die Tagesschläfrigkeit der Patienten hat. Diese Unruhe (bzw. pacing around) führt bei den Patienten meist zu körperlicher Aktivität durch den Drang nach Bewegung und es liegt nahe, dass das Schlafverhalten hierdurch umso mehr gestört wird.

Unterstützt wird diese Hypothese ebenfalls dadurch, dass die Patienten mit einem Ruhebedürfnis, im Gegensatz zur Unruhe, während der Kopfschmerzattacken signifikant seltener Tagesschläfrigkeit aufwiesen. Diese Beobachtung in Bezug auf das Verhalten während der Kopfschmerzattacke wurde bislang nicht beschrieben.

Die Patienten mit erhöhter Tagesschläfrigkeit wiesen zudem auch eine erhöhte Depressionsneigung auf. Sowohl für den im Mittel ausgewerteten Gesamtscore der CESD-Scale als auch für die Merkmalsausprägung im Sinne einer Depression bei einem CESD-Score ≥ 22 wiesen die Patienten mit Tagesschläfrigkeit signifikant höhere Werte auf. Da eine erhöhte Tagesschläfrigkeit allerdings auch eine Folge von Depressionen sein kann, ist dieser Zusammenhang nochmals genauer zu untersuchen.

4.3 Depressivität (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*)

Um die Depressionsneigung der Patienten zu eruieren, wurde der Selbstbewertungsbogen *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CESD) verwendet. Für die im deutschen Raum verwendete Übersetzung Allgemeine Depressionsskala (ADS) hat sich ein Cut-Off-Wert von ≥ 22 Punkten als optimal sensitiv und spezifisch zum Screening von Major Depression Störungen erwiesen (Hautzinger et al., 2012). Der erreichte Mittelwert unserer Gesamtkohorte lag mit $21,1 \pm 12,1$ Punkten, genau wie bei der ESS, hier nur knapp unter dem Cut-Off von ≥ 22 Punkten.

Die Gruppe cCK zeigte den höchsten Mittelwert, gefolgt von der Gruppe eCKi und dann eCKo. Nur der Unterschied zwischen cCK und eCKo konnte in der Post-Hoc-Analyse (Bonferroni) auch als signifikant bestätigt werden (siehe Abbildung 6).

Bei alleiniger Betrachtung der nominalen Variable mit der Fragestellung, ob der Cut-Off-Wert von ≥ 22 Punkten erreicht wurde und somit eine Depression vorlag, konnte dieser signifikante Zusammenhang bestätigt werden. Insgesamt lagen 63 von 138 Patienten (45,7%) unserer Gesamtkohorte über diesem Cut-Off-Wert, sodass sich zum Untersuchungszeitpunkt eine Depression vermuten ließ. Anhand der Ergebnisse konnte erkannt werden, dass die Depressivität ein wichtiger weiterer Aspekt bei der Betrachtung der Belastung für Patienten mit Clusterkopfschmerzen ist. Die Datenlage hierzu variiert in der Literatur stark und Depressionen konnten in verschiedenen Lebenszeitstudien bei zwischen 4,6% und 56,6% der Fälle beobachtet werden (Robbins, 2013).

Unsere Untersuchungsergebnisse lagen somit eher im höheren Bereich. Es ist allerdings hinzuzufügen, dass unsere Patienten, durch die Anbindung an ein tertiäres Kopfschmerzzentrum, wahrscheinlich besonders stark betroffen waren. Zudem wies unsere Gesamtkohorte einen vergleichsweise hohen Anteil an Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz auf, welche generell eine stärkere Depressionsneigung zeigten.

Der prozentuale Anteil der Patienten mit einer Depression war in der Gruppe cCK mit 66,2% am höchsten, gefolgt von der Gruppe eCKi mit 42,9% und der Gruppe eCKo mit nur 23,7%. Signifikant war auch hier nur der direkte Vergleich von den Gruppen cCK und eCKo. Unsere Beobachtungen decken sich mit der, in der Literatur beschriebenen, Assoziation von Depressionen mit der Krankheitsaktivität und der Verlaufsform bei CK-Patienten (Louter et al., 2016).

Diese durchweg hohen beobachteten Werte könnten ein Hinweis auf den durch Clusterkopfschmerz erfahrenen Leidensdruck sein. Vergleicht man die Werte mit denen in der deutschen Allgemeinbevölkerung, ist eine beträchtliche Überrepräsentation zu erkennen. In einer telefoninterview-basierten Studie erreichten nur 3,5% der 868 Deutschen einer repräsentativen Kohorte einen CESD-Score von ≥ 22 (Stein et al., 2014). In einer weiteren großen deutschen Studie mit über 5000 Probanden konnte eine 12-Monats-Prävalenz von Major Depression bei 6,8% der Fälle festgestellt werden und dieser Wert ist somit ebenfalls weitaus niedriger als unsere Punktprävalenz (Jacobi et al., 2015). Genau wie bei der ESS ließen die Daten hier vermuten, dass vor allem die Krankheitsaktivität Einfluss auf die Depressivität nahm.

Wurde die Gesamtkohorte anstatt in Bezug auf die Tagesschläfrigkeit diesmal anhand ihrer Depressionsneigung in eine Gruppe mit Depressionen ($D+=\text{CESD-Score} \geq 22$) und eine Gruppe ohne Depressionen ($D-=\text{CESD-Score} < 22$) unterteilt, waren ebenfalls mehrere signifikante Unterschiede zu beobachten (siehe Tabelle 16).

Die Attackendauer wurde von der Gruppe mit Depression als signifikant länger beschrieben. Zum einen könnte dies bedeuten, dass eine längere Attackendauer durch einen erhöhten Leidensdruck zu mehr Depressionen führt, es kann zum anderen aber auch eine Folge von einem stärkeren subjektiven Leidensdruck und somit einer länger empfundenen Attackendauer von depressiven Patienten sein.

Außerdem berichteten die Patienten mit einer Depression von signifikant mehr Attacken innerhalb der letzten 15 Tage. Auch bei diesem Merkmal kann erneut von einer Wechselwirkung ausgegangen werden.

Wie auch bei den Patienten mit Tagesschläfrigkeit gab die Gruppe mit Depression eine höhere CK-Aktivität innerhalb der letzten 30 Tage, 15 Tage und 3 Tage an, sodass ein genereller Zusammenhang von Kopfschmerzaktivität und dadurch entstehenden Folgeerscheinungen, unter anderem Tagesschläfrigkeit und Depressionen, zu vermuten ist. Auch eine gesteigerte Depressionsneigung wird mit einer Dysfunktion des Hypothalamus in Verbindung gebracht und könnte eine Erklärung für das gleichzeitige Auftreten sein (Louter et al., 2016).

Die Patienten mit Depressionen gaben zudem signifikant mehr beteiligte Kopfregionen an und bei Betrachtung im Einzelnen war hier vor allem der Unterschied in Bezug auf die Beteiligung des Nackens signifikant. Es ist zu vermuten, dass diese Beobachtung vor allem durch den höheren Anteil an Patienten mit cCK in der Gruppe mit Depression begründet ist, da die Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz ebenfalls eine signifikant höhere Nackenbeteiligung zeigten. Vermehrte Schmerzen in der Nackenregion bei Patienten mit cCK könnten durch den ebenfalls bei Patienten mit cCK häufiger vorhandenen Begleitkopfschmerz begründet sein, welcher wiederum von den Patienten mit Schmerzen im Nackenbereich beschrieben wird (Marmura et al., 2010).

Bei Betrachtung der allgemeinen Begleitsymptome war ebenfalls, wie schon bei der Tagesschläfrigkeit, ein Unterschied in Bezug auf die Gesamtanzahl zu beobachten, welche bei der Gruppe mit Depression signifikant höher war. Die bei Betrachtung der Tagesschläfrigkeit beobachteten Unterschiede in Bezug auf die Allgemeinsymptome Unruhe und Ruhebedürfnis konnten hier allerdings nicht beobachtet werden.

Bei den Triggern wurden die Schlafstörung und der Stress, ebenso wie die Gesamtanzahl an Auslösern in der Gruppe mit Depression häufiger bzw. höher angegeben, sodass auch hier wieder von einer niedrigeren Reizschwelle ausgegangen werden könnte.

Die signifikant höhere Gesamtanzahl an Medikamenten war wieder durch den höheren Anteil von Patienten mit cCK in der Gruppe mit Depression zu erklären.

Bei den 56 Patienten mit regelmäßig nächtlichen Attacken tendierte der Gesamtscore der CESD-Scale mehr gen Depression als bei den 15 Patienten ohne nächtliche Attacken. Der Unterschied war allerdings, im Gegensatz zu der Unterscheidung bezüglich der Tagesschläfrigkeit, nicht signifikant. Es könnte daher auch vermutet werden, dass das gestörte Schlafverhalten zuerst die Erholungsqualität beeinflusst, bevor es sich negativ auf die Stimmungslage auswirkt.

Im Gegensatz zu der Unterteilung in die Gruppen mit und ohne Tagesschläfrigkeit, war diesmal ein signifikanter Unterschied bei dem Gesamtscore des MEQ festzustellen. Die Patienten mit einer Depression kamen hier auf signifikant niedrigere Werte als die Patienten ohne Depression und wiesen daher eine leichte Tendenz zum Abendtyp auf. Man könnte vermuten, dass depressive Patienten auch verstärkt Angst vor der nächsten Kopfschmerzattacke verspüren und daher länger wach bleiben.

Der Zusammenhang von einer höheren Tagesschläfrigkeitsneigung bei Patienten mit Depression war sowohl bei der Betrachtung des Gesamtscores der ESS als auch bei den dichotomisierten Werten oberhalb des Cut-Offs von ≥ 11 Punkten der ESS zu beobachten. Wie zuvor erwähnt, kann die Depression selbst allerdings auch Ursache für eine erhöhte Tagesschläfrigkeit sein und es sind weitere Faktoren hinzuzuziehen.

4.4 Korrelation von Krankheitsaktivität, Depression & Tagesschläfrigkeit

Im Folgenden werden die Ergebnisse zusammengetragen und geschaut inwiefern Krankheitsaktivität, Depression und Tagesschläfrigkeit sich gegenseitig beeinflussen. In Bezug auf die Gesamtscores der CESD-Scale und der ESS zeigte sich eine signifikante positive Korrelation (siehe Abbildung 8). Bei der zuvor durchgeführten Betrachtung der Depressions-, sowie Tagesschläfrigkeitsneigung gaben die erhobenen Daten Anlass dazu, dass die Krankheitsaktivität, bzw. der Erkrankungsverlauf, ein relevanter Faktor sein könnte. Um diese Vermutung zu bestätigen wurden zwei weitere Korrelationsanalysen durchgeführt.

Der Zusammenhang von Krankheitsaktivität und dem Gesamtscore der CESD-Scale, in Abbildung 9 dargestellt, zeigte ebenfalls eine positive Korrelation. Der Zusammenhang von Krankheitsaktivität und dem Gesamtscore der ESS war allerdings nicht signifikant (siehe Abbildung 10).

Bei dem Vergleich der Patienten, welche innerhalb der letzten 15 Tage Clusterkopfschmerzen hatten, ohne die Kopfschmerzen zu quantifizieren, mit denen, die in den letzten 15 Tagen keine hatten, zeigte sich ein ähnliches Bild (siehe Tabelle 17 und Abbildung 14). Dabei muss berücksichtigt werden, dass in unserer Kohorte die Gruppe der Patienten, welche in den letzten 15 Tagen Clusterkopfschmerzen hatte, vor allem von Patienten mit cCK gebildet wurde und dies zu einer Verzerrung führen kann.

Daher lässt sich vermuten, dass der Dauerzustand durch die Zugehörigkeit zur chronischen oder episodischen Form der entscheidendere Faktor war. Diese Vermutung ließ sich durch einen signifikanten Unterschied bestätigen. Patienten mit eCK hatten allerdings sowohl einen deutlich und signifikant niedrigeren Gesamtscore der CESD-Scale als auch einen niedrigeren Gesamtscore bei der ESS, siehe Abbildung 11 (CESD) und Abbildung 12 (ESS). Es scheint also, als sei die Verlaufsform ein Risikofaktor für das Auftreten von Depressionen und Tagesschläfrigkeit. Die Zugehörigkeit zu episodischem und chronischem CK wird allerdings vor allem an Hand von Ruhephasen oder kontinuierlicher Krankheitsaktivität bestimmt, sodass unter den Patienten mit cCK generell mehr Patienten waren, welche in letzter Zeit an Clusterkopfschmerzen gelitten hatten.

Wurden die Patienten nochmals in Patienten in einer aktiven Phase (eCKi) und Patienten ohne aktuelle Kopfschmerzereignisse (eCKo) unterteilt, wurde diese Vermutung in Bezug auf die CESD-Scale bestätigt. Die Gruppe eCKi erreichte einen deutlich höheren Mittelwert als die Gruppe eCKo (siehe Abbildung 13). Dieser Unterschied zwischen den Gruppen eCKo und eCKi scheint interessant, da diese sich bei einer durchschnittlichen Episodendauer von $9,3 \pm 6,3$ Wochen zeitlich gesehen relativ rasch durchmischen.

Der Effekt zeigte somit das rasche Entwickeln einer „reaktiven“ Depressivität und andererseits aber auch deren rasche Erholung. Insbesondere unter dem Licht der erhöhten Suizidalität bei CK-Patienten ist dies von höchster klinischer Relevanz, da ein psychiatrisch stabiler Patient offensichtlich schnell destabilisieren kann. Zur Untermauerung dieser Hypothese wären longitudinale Untersuchungen notwendig. Dass sich diese Querschnittsanalyse grob verschätzt, ist allerdings nicht anzunehmen.

Bei Betrachtung der gleichen Gruppen in Bezug auf die Ergebnisse der ESS war dieser Unterschied wiederum nicht zu erkennen. Die Gruppe eCKi erreichte bei der ESS zwar leicht höhere Werte, der Unterschied war allerdings nicht signifikant und stärkt somit die Vermutung, dass die Tagesschläfrigkeit nicht direkt von der Krankheitsaktivität beeinflusst wird.

Die Depressionsneigung schien vor allem von der aktuellen Krankheitsaktivität abzuhängen. Die Tagesschläfrigkeit war eher vom Auftreten von nächtlichen Attacken sowie dem Verhalten während der Kopfschmerzattacken, im Sinne von Unruhe und Ruhebedürfnis (siehe Tabelle 14), abhängig. Dieser Vergleich innerhalb einer Gesamtkohorte wurde bislang nicht beschrieben.

Es gibt eine vergleichbare Studie, welche allerdings einen Zusammenhang von Krankheitsaktivität, Depressionen und Schlafstörungen, anstatt Tagesschläfrigkeit, nachweisen konnte. Zusätzlich konnte eine signifikante Überrepräsentation gegenüber gesunden Kontrollpersonen festgestellt werden, auch wenn hier teilweise andere Cut-Off-Werte zur Unterteilung der Gruppen benutzt wurden. Letztendlich wurde in dieser Studie auf die hypothalamische Dysfunktion als gemeinsamer Nenner für Clusterkopfschmerzen, Depressionen und Schlafstörungen hingewiesen (Louter et al., 2016).

Inwiefern die Tagesschläfrigkeit, welche offensichtlich direkt mit dem Auftreten von nächtlichen Attacken und somit Schlafunterbrechungen verbunden ist, sich zusätzlich negativ auf die Stimmungslage und Depressionsneigung auswirkt oder ob die Depressionsneigung, welche offensichtlich mit der akuten Krankheitsaktivität zusammenhängt, ein zusätzlicher Verstärker der Tagesschläfrigkeit ist, ist durch unsere Ergebnisse nicht abschließend zu klären, sollte aber Ansatz für weitere Forschung mit dieser Fragestellung sein.

Unsere Ergebnisse verdeutlichen, wie wichtig die adäquate medikamentöse Akuttherapie, aber vor allem auch die generelle Reduktion der Krankheitsaktivität durch die adäquate Prophylaxe gegen Clusterkopfschmerzen ist, um mögliche Komorbiditäten wie Depressionen und Tagesschläfrigkeit zu reduzieren. Außerdem sollte die psychotherapeutische Mitbeurteilung und –therapie bei Clusterkopfschmerzpatienten vermehrt fokussiert werden, besonders bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz.

Bildgebende Studien haben mit Hilfe von Positronen-Emissions-Tomographie (PET) außerdem feststellen können, dass ein höherer CESD-Score mit einem erhöhten Glukosestoffwechsel in der Inselrinde bei Clusterkopfschmerzpatienten korreliert (Seifert et al., 2011). Die Inselrinde wiederum wird mit der emotionalen Bewertung von Schmerzen in Zusammenhang gebracht. Inwiefern eine Wechselbeziehung zwischen Depressionen und Clusterkopfschmerz besteht und ob die Depression die CK-Aktivität und die Chronifizierung sogar noch verschlimmern kann, sollte weiter untersucht werden und würde der psychotherapeutischen Begleitung bei positiven Ergebnissen umso mehr Gewicht geben.

Der enorme Leidensdruck und die eingeschränkte Lebensqualität durch Clusterkopfschmerzen wird noch einmal verdeutlicht, wenn man betrachtet, dass ca. die Hälfte der CK-Patienten schon einmal Selbstmordgedanken hatte (Rozen and Fishman, 2012). Die Belastung durch Clusterkopfschmerzen für den einzelnen Patienten, aber auch für das Gesundheitssystem als Ganzes, sollten durch unsere Ergebnisse nochmals unterstrichen worden sein und Anlass für weitere und intensivere Forschung auf diesem Gebiet liefern.

Es ist zu erwähnen, dass durch die Rekrutierung in einem tertiären Kopfschmerzzentrum die Patienten nicht dem gewöhnlichen Patientenkollektiv entsprechen, sondern dieses ein Selektions-Bias mit sich bringt, da hier vor allem stark betroffene Patienten behandelt werden. Zudem ergibt sich durch das Studiendesign mit freiwilliger Rücksendung des Fragebogens eine wahrscheinliche Selektion der schwerer betroffenen Patienten, wohingegen leicht betroffenen Patienten wahrscheinlich weniger Eigeninitiative an den Tag legen. Gleichermäßen nehmen Patienten mit aktivem Verlauf eher an einer Umfrage teil, auch wenn sie sich hiervon keinen direkten Vorteil versprechen können. Bezogen auf unsere Untersuchung heißt dies, dass als limitierender Faktor die Rücklaufquote der Umfrage von 37,8% genannt werden kann und sich eventuell vor allem Patienten mit höherem akuten Leidensdruck rückgemeldet haben. Die hohe Rate an Patienten mit cCK von 47,1% ist ebenfalls dadurch zu erklären, dass an einem tertiären Zentrum mehr chronische Patienten angebunden sind. Eine mögliche Chronifizierung von Patienten mit ursprünglich eCK könnte ebenfalls dazu beitragen. Es resultierte dementsprechend eine Überrepräsentation der Patienten mit cCK (cCK:eCK=1:1,12). In der Literatur ist das Verhältnis von chronischem und episodischem CK mit 1:6 beziffert (Fischera et al., 2008).

Eine Stärke unserer Untersuchung ist wiederum die Größe der Gesamtkohorte mit präziser Diagnosestellung eines Clusterkopfschmerzes, welche aufgrund von Anbindung der Patienten an ein tertiäres Kopfschmerzzentrum und individuelle Diagnosestellung durch einen Kopfschmerz-erfahrenen Neurologen an Hand der Kriterien der aktuellen internationalen Kopfschmerzklassifikation sichergestellt werden konnte. Hinzu kommt der beträchtliche Umfang der erhobenen Daten durch unseren erstellten Fragenbogen und die Verwendung der drei validierten Scores.

5 Zusammenfassung

Schwerpunkt unserer Studie war es, den Zusammenhang von Krankheitsaktivität, Depression und Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit episodischem oder chronischem Clusterkopfschmerz (CK) zu beurteilen. Dies gelang uns mit Hilfe eines umfassenden Fragebogens, welcher unter anderem die validierten Scores *Center for Epidemiologic Studies Depression (CESD)* und *Epworth Sleepiness Scale (ESS)* enthielt. Insgesamt wurden 140 Patienten mit Clusterkopfschmerz in dieser Studie untersucht, 74 Patienten mit episodischen und 66 Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerzen. Von den Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz befanden sich 15 in einer aktiven Phase und alle Patienten waren an ein tertiäres Kopfschmerzzentrum angebunden.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass die Depressivität ein wichtiger weiterer Aspekt bei der Betrachtung der Belastung für Patienten mit Clusterkopfschmerzen ist. Die Depressionsneigung schien vor allem von der aktuellen Krankheitsaktivität abzuhängen. Die Tagesschläfrigkeit war eher vom Auftreten von nächtlichen Attacken und somit Schlafunterbrechungen sowie dem Verhalten während der Kopfschmerzattacken, im Sinne von Unruhe und Ruhebedürfnis, abhängig. Inwiefern die Tagesschläfrigkeit sich zusätzlich negativ auf die Stimmungslage und Depressionsneigung auswirkt oder ob die Depressionsneigung ein zusätzlicher Verstärker der Tagesschläfrigkeit ist, konnte durch unsere Ergebnisse nicht abschließend geklärt werden, sollte aber Ansatz für weitere Forschung mit dieser Fragestellung sein.

Es zeigte sich außerdem das rasche entwickeln einer „reaktiven“ Depressivität und andererseits aber auch deren rasche Erholung. Insbesondere unter dem Licht der erhöhten Suizidalität bei CK-Patienten ist diese Beobachtung von höchster klinischer Relevanz, da ein psychiatrisch stabiler Patient offensichtlich schnell destabilisieren kann. Infolgedessen ist der Einsatz einer frühzeitigen und adäquaten medikamentösen Therapie und Prophylaxe als extrem wichtig zu erachten, da die Krankheitsaktivität Einfluss auf die Depressionsneigung hat und Wechselbeziehungen sowie das Risiko zur Chronifizierung durch Depressionen nicht auszuschließen sind.

Die enorme individuelle Belastung und die des gesamten Gesundheitssystems durch Clusterkopfschmerzen sollten durch unsere Ergebnisse nochmals unterstrichen worden sein und Anlass für weitere und intensivere Forschung auf diesem Gebiet liefern.

6 Literaturverzeichnis:

1. Akerman, S., Holland, P.R., Lasalandra, M.P., and Goadsby, P.J. (2009). Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents. *Headache* 49, 1131-1143.
2. Ambrosini, A., Vandenheede, M., Rossi, P., Aloj, F., Sauli, E., Pierelli, F., and Schoenen, J. (2005). Suboccipital injection with a mixture of rapid- and long-acting steroids in cluster headache: a double-blind placebo-controlled study. *Pain* 118, 92-96.
3. Arkink, E.B., Schmitz, N., Schoonman, G.G., van Vliet, J.A., Haan, J., van Buchem, M.A., Ferrari, M.D., and Kruit, M.C. (2017). The anterior hypothalamus in cluster headache. *Cephalalgia* 37, 1039-1050.
4. Bacchelli, E., Cainazzo, M.M., Cameli, C., Guerzoni, S., Martinelli, A., Zoli, M., Maestrini, E., and Pini, L.A. (2016). A genome-wide analysis in cluster headache points to neprilysin and PACAP receptor gene variants. *J Headache Pain* 17, 114.
5. Bahra, A., and Goadsby, P.J. (2004). Diagnostic delays and mis-management in cluster headache. *Acta Neurol Scand* 109, 175-179.
6. Bahra, A., May, A., and Goadsby, P.J. (2002). Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 58, 354-361.
7. Barloese, M., Lund, N., Petersen, A., Rasmussen, M., Jennum, P., and Jensen, R. (2015). Sleep and chronobiology in cluster headache. *Cephalalgia* 35, 969-978.
8. Baumber, L., Sjöstrand, C., Leone, M., Harty, H., Bussone, G., Hillert, J., Trembath, R.C., and Russell, M.B. (2006). A genome-wide scan and HCRTR2 candidate gene analysis in a European cluster headache cohort. *Neurology* 66, 1888-1893.
9. Benemei, S., Cortese, F., Labastida-Ramírez, A., Marchese, F., Pellesi, L., Romoli, M., Vollesen, A.L., Lampl, C., and Ashina, M. (2017). Triptans and CGRP blockade - impact on the cranial vasculature. *J Headache Pain* 18, 103.
10. Bittar, G., and Graff-Radford, S.B. (1992). A retrospective study of patients with cluster headaches. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 73, 519-525.
11. Brandt, R.B., Doesborg, P.G.G., Haan, J., Ferrari, M.D., and Fronczek, R. (2020). Pharmacotherapy for Cluster Headache. *CNS Drugs* 34, 171-184.
12. Bussone, G., Leone, M., Peccarisi, C., Micieli, G., Granella, F., Magri, M., Manzoni, G.C., and Nappi, G. (1990). Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 30, 411-417.

13. Cohen, A.S., Burns, B., and Goadsby, P.J. (2009). High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA* 302, 2451-2457.
14. Couturier, E.G., Hering, R., and Steiner, T.J. (1991). The first report of cluster headache in identical twins. *Neurology* 41, 761.
15. Davidson, A.J., Yamazaki, S., and Menaker, M. (2003). SCN: ringmaster of the circadian circus or conductor of the circadian orchestra? *Novartis Found Symp* 253, 110-121; discussion 121-115, 281-114.
16. Dodick, D.W., Martin, V.T., Smith, T., and Silberstein, S. (2004). Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache* 44 Suppl 1, S20-30.
17. Dresler, T., Lürding, R., Paelecke-Habermann, Y., Gaul, C., Henkel, K., Lindwurm-Späth, A., Leinisch, E., and Jürgens, T.P. (2012). Cluster headache and neuropsychological functioning. *Cephalalgia* 32, 813-821.
18. Ekbom, K. (1991). Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *N Engl J Med* 325, 322-326.
19. Ekbom, K., Monstad, I., Prusinski, A., Cole, J.A., Pilgrim, A.J., and Noronha, D. (1993). Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *Acta Neurol Scand* 88, 63-69.
20. Ekbom, K., Svensson, D.A., Traff, H., and Waldenlind, E. (2002). Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. *Cephalalgia* 22, 94-100.
21. Evers, S., Fischera, M., May, A., and Berger, K. (2007). Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 1289-1290.
22. Favier, I., van Vliet, J.A., Roon, K.I., Witteveen, R.J., Verschuuren, J.J., Ferrari, M.D., and Haan, J. (2007). Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases. *Arch Neurol* 64, 25-31.
23. Ferrari, A., Zappaterra, M., Righi, F., Ciccarese, M., Tiraferri, I., Pini, L.A., Guerzoni, S., and Cainazzo, M.M. (2013). Impact of continuing or quitting smoking on episodic cluster headache: a pilot survey. *The Journal of Headache and Pain* 14, 48.
24. Fischera, M., Marziniak, M., Gralow, I., and Evers, S. (2008). The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 28, 614-618.

25. Fontaine, D., Lazorthes, Y., Mertens, P., Blond, S., Géraud, G., Fabre, N., Navez, M., Lucas, C., Dubois, F., Gonfrier, S., Paquis, P., and Lantéri-Minet, M. (2010). Safety and efficacy of deep brain stimulation in refractory cluster headache: a randomized placebo-controlled double-blind trial followed by a 1-year open extension. *J Headache Pain* 11, 23-31.
26. Gaul, C., Christmann, N., Schroder, D., Weber, R., Shanib, H., Diener, H.C., and Holle, D. (2012). Differences in clinical characteristics and frequency of accompanying migraine features in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia* 32, 571-577.
27. Gaul, C., Finken, J., Biermann, J., Mostardt, S., Diener, H.C., Müller, O., Wasem, J., and Neumann, A. (2011). Treatment costs and indirect costs of cluster headache: A health economics analysis. *Cephalalgia* 31, 1664-1672.
28. Gaul, C., Gantenbein, A.R., Buettner, U.W., Ettl, D.A., and Sandor, P.S. (2008). Orofacial cluster headache. *Cephalalgia* 28, 903-905.
29. Gaul, C., Magis, D., Liebler, E., and Straube, A. (2017). Effects of non-invasive vagus nerve stimulation on attack frequency over time and expanded response rates in patients with chronic cluster headache: a post hoc analysis of the randomised, controlled PREVA study. *J Headache Pain* 18, 22.
30. Gibson, K.F., Santos, A.D., Lund, N., Jensen, R., and Stylianou, I.M. (2019). Genetics of cluster headache. *Cephalalgia* 39, 1298-1312.
31. Goadsby, P.J. (2002). Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 1, 251-257.
32. Goadsby, P.J., Dodick, D.W., Leone, M., Bardos, J.N., Oakes, T.M., Millen, B.A., Zhou, C., Dowsett, S.A., Aurora, S.K., Ahn, A.H., Yang, J.Y., Conley, R.R., and Martinez, J.M. (2019a). Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med* 381, 132-141.
33. Goadsby, P.J., and Edvinsson, L. (1994). Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 117 (Pt 3), 427-434.
34. Goadsby, P.J., and Lipton, R.B. (1997). A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 120 (Pt 1), 193-209.
35. Goadsby, P.J., Sahai-Srivastava, S., Kezirian, E.J., Calhoun, A.H., Matthews, D.C., McAllister, P.J., Costantino, P.D., Friedman, D.I., Zuniga, J.R., Mechtler, L.L., Popat, S.R., Rezai, A.R., and Dodick, D.W. (2019b). Safety and efficacy of sphenopalatine ganglion stimulation for chronic cluster headache: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 18, 1081-1090.

36. Graff-Radford, S.B., and Teruel, A. (2009). Cluster headache and obstructive sleep apnea: are they related disorders? *Curr Pain Headache Rep* 13, 160-163.
37. Gregor, N., Schlesiger, C., Akova-Oztürk, E., Kraemer, C., Husstedt, I.W., and Evers, S. (2005). Treatment of cluster headache attacks with less than 6 mg subcutaneous sumatriptan. *Headache* 45, 1069-1072.
38. Griefahn, B., Künemund, C., Bröde, P., and Mehnert, P. (2001). Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 5, 71-80.
39. Hannerz, J. (1989). A case of parasellar meningioma mimicking cluster headache. *Cephalalgia* 9, 265-269.
40. Hautzinger, M., Bailer, M., Hofmeister, D., and Keller, F. (2012). ADS: Allgemeine Depressionsskala (2. überarbeitete, neu normierte Auflage) (Göttingen: Hogrefe).
41. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia* 38, 1-211.
42. Hedlund, C., Rapoport, A.M., Dodick, D.W., and Goadsby, P.J. (2009). Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a meta-analysis of two studies. *Headache* 49, 1315-1323.
43. Hein, T., and Hopfenmuller, W. (2000). [Projection of the number of multiple sclerosis patients in Germany]. *Nervenarzt* 71, 288-294.
44. Hoffmann, J., and May, A. (2018). Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol* 17, 75-83.
45. Holle, D., Katsarava, Z., and Obermann, M. (2011). The hypothalamus: specific or nonspecific role in the pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias? *Curr Pain Headache Rep* 15, 101-107.
46. Jacobi, F., Höfler, M., Strehle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., Busch, M.A., Hapke, U., Maske, U., Seiffert, I., Gabel, W., Maier, W., Wagner, M., Zielasek, J., and Wittchen H.U. (2015). Twelve-months prevalence of mental disorders in the German Health Interview and Examination Survey for Adults - Mental Health Module (DEGS1-MH): a methodological addendum and correction. *Int J Methods Psychiatr Res* 24, 305-313.
47. Jensen, R.M., Lyngberg, A., and Jensen, R.H. (2007). Burden of cluster headache. *Cephalalgia* 27, 535-541.
48. Johns, M. (1997). The Epworth Sleepiness Scale. Retrieved 10.11.2022, Online-Publikation; <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>

49. Johns, M., and Hocking, B. (1997). Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep* 20, 844-849.
50. Katsarava, Z., Obermann, M., Yoon, M.S., Dommès, P., Kuznetsova, J., Weimar, C., and Diener, H.C. (2007). Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany. *Cephalalgia* 27, 1014-1019.
51. Kirby, S., and Purdy, R.A. (2007). Headache and brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep* 7, 110-116.
52. Koehler, P.J. (1993). Prevalence of headache in Tulp's *Observationes Medicae* (1641) with a description of cluster headache. *Cephalalgia* 13, 318-320.
53. Lai, T.H., Fuh, J.L., and Wang, S.J. (2009). Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80, 1116-1119.
54. Láinez, M.J., Pascual, J., Pascual, A.M., Santonja, J.M., Ponz, A., and Salvador, A. (2003). Topiramate in the prophylactic treatment of cluster headache. *Headache* 43, 784-789.
55. Lanteri-Minet, M., Silhol, F., Piano, V., and Donnet, A. (2011). Cardiac safety in cluster headache patients using the very high dose of verapamil (≥ 720 mg/day). *J Headache Pain* 12, 173-176.
56. Lee, M.J., Cho, S.J., Park, J.W., Chu, M.K., Moon, H.S., Chung, P.W., Chung, J.M., Sohn, J.H., Kim, B.K., Kim, B.S., Kim, S.K., Song, T.J., Choi, Y.J., Park, K.Y., Oh, K., Ahn, J.Y., Woo, S.Y., Kim, S., Lee, K.S., and Chung, C.S. (2020). Temporal changes of circadian rhythmicity in cluster headache. *Cephalalgia* 40, 278-287.
57. Leone, M., and Bussone, G. (1993). A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia* 13, 309-317.
58. Leone, M., D'Amico, D., Frediani, F., Moschiano, F., Grazi, L., Attanasio, A., and Bussone, G. (2000). Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 54, 1382-1385.
59. Leone, M., Franzini, A., Cecchini, A.P., Mea, E., Broggi, G., and Bussone, G. (2009). Cluster headache: pharmacological treatment and neurostimulation. *Nat Clin Pract Neurol* 5, 153-162.
60. Leone, M., Franzini, A., Proietti Cecchini, A., Mea, E., Broggi, G., and Bussone, G. (2010). Deep brain stimulation in trigeminal autonomic cephalalgias. *Neurotherapeutics* 7, 220-228.

61. Leone, M., and Proietti Cecchini, A. (2016). Long-term use of daily sumatriptan injections in severe drug-resistant chronic cluster headache. *Neurology* 86, 194-195.
62. Louter, M.A., Wilbrink, L.A., Haan, J., van Zwet, E.W., van Oosterhout, W.P., Zitman, F.G., Ferrari, M.D., and Terwindt, G.M. (2016). Cluster headache and depression. *Neurology* 87, 1899-1906.
63. Manzoni, G.C. (1998). Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia* 18, 138-142.
64. Manzoni, G.C. (1999). Cluster headache and lifestyle: remarks on a population of 374 male patients. *Cephalalgia* 19, 88-94.
65. Manzoni, G.C., Taga, A., Russo, M., and Torelli, P. (2016). Age of onset of episodic and chronic cluster headache - a review of a large case series from a single headache centre. *J Headache Pain* 17, 44.
66. Mariani, R., Capuano, A., Torriero, R., Tarantino, S., Properzi, E., Vigeveno, F., and Valeriani, M. (2014). Cluster headache in childhood: case series from a pediatric headache center. *J Child Neurol* 29, 62-65.
67. Marmura, M.J., Pello, S.J., and Young, W.B. (2010). Interictal pain in cluster headache. *Cephalalgia* 30, 1531-1534.
68. Martelletti, P., Jensen, R.H., Antal, A., Arcioni, R., Brighina, F., de Tommaso, M., Franzini, A., Fontaine, D., Heiland, M., Jürgens, T.P., Leone, M., Magis, D., Paemeleire, K., Palmisani, S., Paulus, W., and May, A. (2013). Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 14, 86.
69. Martins, I.P., Gouveia, R.G., and Antunes, J.L. (2005). Double dissociation between autonomic symptoms and pain in cluster headache. *Cephalalgia* 25, 398-400.
70. Matharu, M.S., and Goadsby, P.J. (2002). Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain* 125, 976-984.
71. May, A. (2005). Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 366, 843-855.
72. May, A. (2013). Diagnosis and clinical features of trigemino-autonomic headaches. *Headache* 53, 1470-1478.
73. May, A., Bahra, A., Büchel, C., Frackowiak, R.S., and Goadsby, P.J. (1998). Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352, 275-278.

74. May, A., Evers, S., Brössner, G., Jürgens, T., Gantenbein, A., Malzacher, V., and Straube, A. (2016). Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Prophylaxe von Cluster-Kopfschmerz, anderen trigeminoautonomen Kopfschmerzen, schlafgebundenem Kopfschmerz und idiopathisch stechenden Kopfschmerzen. *Nervenheilkunde* 35, 137-151.
75. May, A., Evers, S., Straube, A., Pfaffenrath, V., and Diener, H.C. (2005). [Treatment and prophylaxis for cluster headaches and other trigeminal autonomic headaches. Revised recommendations of the German Migraine and Headache Society]. *Schmerz* 19, 225-241.
76. May, A., and Goadsby, P.J. (1999). The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 19, 115-127.
77. May, A., Leone, M., Áfra, J., Linde, M., Sándor, P.S., Evers, S., and Goadsby, P.J. (2006). EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 13, 1066-1077.
78. Millan, M.J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Prog Neurobiol* 57, 1-164.
79. Morelli, N., Pesaresi, I., Cafforio, G., Maluccio, M.R., Gori, S., Di Salle, F., and Murri, L. (2009). Functional magnetic resonance imaging in episodic cluster headache. *J Headache Pain* 10, 11-14.
80. Naber, W.C., Fronczek, R., Haan, J., Doesborg, P., Colwell, C.S., Ferrari, M.D., and Meijer, J.H. (2019). The biological clock in cluster headache: A review and hypothesis. *Cephalalgia* 39, 1855-1866.
81. Naegel, S., Holle, D., Desmarattes, N., Theysohn, N., Diener, H.C., Katsarava, Z., and Obermann, M. (2014a). Cortical plasticity in episodic and chronic cluster headache. *Neuroimage Clin* 6, 415-423.
82. Naegel, S., Holle, D., and Obermann, M. (2014b). Structural imaging in cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 18, 415.
83. Neeb, L., Anders, L., Euskirchen, P., Hoffmann, J., Israel, H., and Reuter, U. (2015). Corticosteroids alter CGRP and melatonin release in cluster headache episodes. *Cephalalgia* 35, 317-326.
84. Nilsson Remahl, A.I., Laudon Meyer, E., Cordonnier, C., and Goadsby, P.J. (2003). Placebo response in cluster headache trials: a review. *Cephalalgia* 23, 504-510.

85. Obermann, M., Nägel, S., Ose, C., Sonuc, N., Scherag, A., Storch, P., Gaul, C., Böger, A., Kraya, T., Jansen, J.-P., Straube, A., Freilinger, T., Kaube, H., Jürgens, T.P., Diener, H.C., Katsarava, Z., Kleinschnitz, C., and Holle, D. (2021). Safety and efficacy of prednisone versus placebo in short-term prevention of episodic cluster headache: a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 20, 29-37.
86. Obermann, M., Yoon, M.S., Dommès, P., Kuznetsova, J., Maschke, M., Weimar, C., Limmroth, V., Diener, H.C., and Katsarava, Z. (2007). Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine: a population-based study. *Cephalalgia* 27, 504-509.
87. Paine, S.J., Gander, P.H., and Travier, N. (2006). The epidemiology of morningness/eveningness: influence of age, gender, ethnicity, and socioeconomic factors in adults (30-49 years). *J Biol Rhythms* 21, 68-76.
88. Petersen, A.S., Barloese, M.C.J., Snoer, A., Soerensen, A.M.S., and Jensen, R.H. (2019). Verapamil and Cluster Headache: Still a Mystery. A Narrative Review of Efficacy, Mechanisms and Perspectives. *Headache* 59, 1198-1211.
89. Porst, M., Wengler, A., Leddin, J., Neuhauser, H., Katsarava, Z., von der Lippe, E., Anton, A., Ziese, T., and Rommel, A. (2020). Migraine and tension-type headache in Germany. Prevalence and disease severity from the BURDEN 2020 Burden of Disease Study. *J Health Monit* 5, 2-24.
90. Radloff, L.S. (1977). The CES-D Scale: A Self-Report Depression Scale for Research in the General Population. *Appl Psychol Meas* 1, 385-401.
91. Robbins, M.S. (2013). The psychiatric comorbidities of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 17, 313.
92. Rozen, T.D. (2005). Childhood exposure to second-hand tobacco smoke and the development of cluster headache. *Headache* 45, 393-394.
93. Rozen, T.D., and Fishman, R.S. (2012). Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache* 52, 99-113.
94. Russell, M.B. (2004). Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 3, 279-283.
95. Schlack, R., Hapke, U., Maske, U., Busch, M., and Cohrs, S. (2013). Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56, 740-748.

96. Schoenen, J., Jensen, R.H., Lantéri-Minet, M., Láinez, M.J., Gaul, C., Goodman, A.M., Caparso, A., and May, A. (2013). Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 33, 816-830.
97. Schurks, M., Kurth, T., de Jesus, J., Jonjic, M., Roskopf, D., and Diener, H.C. (2006). Cluster headache: clinical presentation, lifestyle features, and medical treatment. *Headache* 46, 1246-1254.
98. Seifert, C.L., Valet, M., Pfaffenrath, V., Boecker, H., Rütther, K.V., Tölle, T.R., and Sprenger, T. (2011). Neurometabolic correlates of depression and disability in episodic cluster headache. *J Neurol* 258, 123-131.
99. Siow, H.C., Pozo-Rosich, P., and Silberstein, S.D. (2004). Frovatriptan for the treatment of cluster headaches. *Cephalalgia* 24, 1045-1048.
100. Sjaastad, O., ed. (1992). *Cluster Headache Syndrom* (London: W B Saunders Company Ltd).
101. Stavem, K., Kristiansen, H.A., Kristoffersen, E.S., Kværner, K.J., and Russell, M.B. (2017). Association of excessive daytime sleepiness with migraine and headache frequency in the general population. *J Headache Pain* 18, 35.
102. Stein, J., Luppá, M., Mahnke, J., Weyerer, S., Schomerus, G., and Riedel-Heller, S.G. (2014). [Screening for depression by telephone using the German version of the Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D)]. *Psychiatr Prax* 41, 135-141.
103. Steinberg, A., Fourier, C., Ran, C., Waldenlind, E., Sjostrand, C., and Belin, A.C. (2018). Cluster headache - clinical pattern and a new severity scale in a Swedish cohort. *Cephalalgia* 38, 1286-1295.
104. Storer, R.J., Akerman, S., and Goadsby, P.J. (2004). Calcitonin gene-related peptide (CGRP) modulates nociceptive trigeminovascular transmission in the cat. *Br J Pharmacol* 142, 1171-1181.
105. Suzuki, N., and Hardebo, J.E. (1991). Anatomical basis for a parasympathetic and sensory innervation of the intracranial segment of the internal carotid artery in man. Possible implication for vascular headache. *J Neurol Sci* 104, 19-31.
106. Tuka, B., Szabó, N., Tóth, E., Kincses, Z.T., Párdutz, Á., Szok, D., Körtési, T., Bagoly, T., Helyes, Z., Edvinsson, L., Vécsei, L., and Tajti, J. (2016). Release of PACAP-38 in episodic cluster headache patients - an exploratory study. *J Headache Pain* 17, 69.

107. Voiticovschi-Iosob, C., Allena, M., De Cillis, I., Nappi, G., Sjaastad, O., and Antonaci, F. (2014). Diagnostic and therapeutic errors in cluster headache: a hospital-based study. *J Headache Pain* 15, 56.

108. Wolff, H.G. (1963). *Headache and Other Head Pain.*, 2nd Edition (New York: Oxford University Press).

7 Anhang

7.1 Tabellen:

Tabelle 1: Diagnostische Kriterien der ICHD-3.....	6
Tabelle 2: Alternative diagnostische Kriterien des Appendix der ICHD-3	8
Tabelle 3: Epidemiologie und Demographie.....	34
Tabelle 4: Clusterkopfschmerz-Eigenschaften	36
Tabelle 5: Übersicht über die betroffenen Kopfregionen	38
Tabelle 6: Übersicht über die Begleitsymptome auf der betroffenen Seite	39
Tabelle 7: Übersicht über die allgemeinen Begleitsymptome	40
Tabelle 8: Familienanamnese in Bezug auf Migräne und Clusterkopfschmerz.....	41
Tabelle 9: Übersicht über mögliche Trigger bzw. Auslöser.....	43
Tabelle 10: Übersicht über die aktuelle Medikation gegen CK	44
Tabelle 11: Übersicht über die einzelnen Medikamente der aktuellen Medikation gegen CK	47
Tabelle 12: Auswertung des Morningness Eveningness Questionnaires	48
Tabelle 13: Auswertung der Epworth Sleepiness Scale	49
Tabelle 14: Vergleich von Patienten mit/ohne Tagesschläfrigkeit (signifikant).....	50
Tabelle 15: Auswertung der CESD-Scale	52
Tabelle 16: Vergleich von Patienten mit/ohne Depression (signifikant)	54
Tabelle 17: CESD und ESS Gesamtscore mit Gegenüberstellung von verschiedenen Einflussfaktoren	59

7.2 Abbildungen:

Abbildung 1: Funktionelle Neuroanatomie des Clusterkopfschmerzes	18
Abbildung 2: Einschlusskriterien	29
Abbildung 3: Gruppiertes Balkendiagramm zu regelmäßigem Alkoholkonsum.....	35
Abbildung 4: Boxplot zu durchschnittlicher Schmerzintensität der Clusterkopfschmerzattacken.....	37
Abbildung 5: Boxplot zur Gesamtanzahl verwendeter CK-Medikamente in den letzten 30 Tagen	45
Abbildung 6: Boxplot zum Gesamtscore der CESD-Scale	52
Abbildung 7: Gruppiertes Balkendiagramm zum Merkmal - CESD-Gesamtscore ≥ 22 =Depression	53
Abbildung 8: Streudiagramm zur Korrelation von CESD-Scale Gesamtscore und ESS Gesamtscore	56
Abbildung 9: Streudiagramm zur Korrelation von Attacken / Tag (letzte 15d) zu CESD-Scale Gesamtscore	57
Abbildung 10: Streudiagramm zur Korrelation von Attacken / Tag (letzte 15d) zu ESS Gesamtscore	58
Abbildung 11: Boxplot zum Vergleich eCK vs. cCK in Bezug auf den Gesamtscore der CESD-Scale	60
Abbildung 12: Boxplot zum Vergleich eCK vs. cCK in Bezug auf den Gesamtscore der ESS	60
Abbildung 13: Boxplot zum Vergleich eCKi vs. eCKo in Bezug auf den Gesamtscore der CESD-Scale	61
Abbildung 14: Boxplot zum Vergleich CK in letzten 15 Tagen vs. kein CK in letzten 15 Tagen in Bezug auf den Gesamtscore der CESD-Scale	62
Abbildung 15: Boxplot zur Relevanz nächtlicher CK-Attacken in Bezug auf den Gesamtscore der ESS	63

7.3 Abkürzungen

ADS	Allgemeine Depressionsskala
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
be	beidseits
cCK	Chronischer Clusterkopfschmerz
CESD	Center for Epidemiologic Studies Depression
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
CK	Clusterkopfschmerz
D+	Patienten mit Depression (CESD-Score ≥ 22)
D-	Patienten ohne Depression (CESD-Score < 22)
DBS	Deep Brain Stimulation (Tiefe Hirnstimulation)
DRG	Diagnosis Related Groups (Diagnosebezogene Fallgruppen)
eCK	Episodischer Clusterkopfschmerz
eCKi	Episodischer Clusterkopfschmerz Inside bout
eCKo	Episodischer Clusterkopfschmerz Outside bout
EKG	Elektrokardiogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FA	Familienanamnese
fMRT	Funktionelle Magnetresonanztomographie
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GPP	Ganglion pterygopalatinum
HCRT-2	Hypocretin Receptor 2 (Hypocretinrezeptor-Typ 2)
i.b.	inside bout
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders (3. Version)
IHS	International Headache Society
KAS	Kranial Autonome Symptome
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
li	links
m	männlich
M:F	Verhältnis von Männer:Frauen
MEQ	Morningness-Eveningness Questionnaire
Min	minimaler Wert
Max	maximaler Wert

MW	Mittelwert
N	Gesamtanzahl
NGS	Next Generation Sequencing
NRS	Numerische Rating Skala
NSC	Nucleus suprachiasmaticus
NSNT	Nucleus spinalis nervi trigemini
NSS	Nucleus salivatorius superior
o.b.	outside bout
PACAP	Pituitary AdenylateCyclase Activating Polypeptide (Hypophysen-Adenylat-Cyclase-aktivierendes Polypeptid)
PET	Positronenemissionstomographie
PNS	Periphere Nervenstimulation
re	rechts
s.c.	subcutaneous (subkutan)
SD	Standardabweichung
TAK	Trigemino-autonome Kopfschmerzerkrankungen
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TS+	Patienten mit Tagesschläfrigkeit (ESS-Score ≥ 11)
TS-	Patienten ohne Tagesschläfrigkeit (ESS-Score < 11)
VBM	Voxel-basierte Morphometrie
VIP	Vasoaktives intestinales Peptid
w	weiblich
WKZ	Westdeutsches Kopfschmerzzentrum

8 Danksagung

Aufgrund ganz besonderer Unterstützung, die ich während der Fertigstellung dieser Arbeit erhalten habe, danke ich den folgenden Personen:

Dagny Natascha Holle-Lee und Steffen Naegel –
für die kontinuierliche Betreuung, die Möglichkeit diese Arbeit schreiben zu können und die aufgebrachte Geduld.

Meiner Mutter Marion Trampert und Tamira Schmidt –
für die moralische Unterstützung und zudem für das Korrekturlesen mit Augenmerk auf Rechtschreibung und Zeichensetzung.

Meinem Vater Andreas Trampert –
ebenfalls für die moralische Unterstützung und zudem wünsche ich ihm für die Zukunft das Fernbleiben weiterer Clusterkopfschmerzen und ich bin froh, mit dieser Dissertation einen Beitrag zum besseren Verständnis dieser belastenden Erkrankung leisten zu können.

Meinen Freund:innen –
für die Unterstützung, die Ablenkung und das entgegengebrachte Verständnis.

Zudem möchte ich meiner Ausbildungsstätte (Medizinische Fakultät der Universität Duisburg-Essen) für die medizinische Ausbildung danken.

9 Lebenslauf

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.