Aus der Klinik für Neurologie
Direktorin: Frau Prof. Dr. Daniela Berg
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Der Phänotyp von Clusterkopfschmerzen: Komplexität der klinischen Merkmale, des Krankheitsverlaufs und der Komorbidität vor stationärer Behandlung

Inauguraldissertation

zur
Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

Britta Koch

aus
Rostock

Kiel 2025

1. Berichterstatter*in (1st Reviewer): Priv.-Doz. Dr. med. Carl H. Göbel, Klinik für Neurologie, Schmerzklinik Kiel

2. Berichterstatter*in (2nd Reviewer): Prof. Dr. rer. nat. Frauke Nees, Institut für Medizinische Psychologie und Medizinische Soziologie, Institut für medizinische Psychologie, Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU)

Tag der mündlichen Prüfung: 17.08.2026

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 07.04.2026

gez.: PD Dr. Tim W. Rattay
(Vorsitzende/r der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 1

1.1 Erste Beschreibungen von Clusterkopfschmerzen 1

1.2 Klassifikation von Kopfschmerzen 2

1.3 Phänotyp von Clusterkopfschmerzen gemäß der ICHD-3 3

1.4 Epidemiologie 4

1.5 Pathomechanismen 5

1.6 Krankheitsverlauf und Komorbidität 7

1.7 Fragestellung 7

2. Methodik 8

2.1 Design 8

2.2 Kieler Kopfschmerzfragebogen 8

2.3 Migraine Disability Assessment Score 9

2.4 Beck-Depressions-Inventar 9

2.5 World Health Organization Disability Assessment Schedule 10

2.6 Statistik 11

3. Ergebnisse 12

3.1 Alter 12

3.2 Geschlecht 12

3.3 Familienstand 12

3.4 Familiäre Belastung 13

3.5 Berufliche Belastung 13

3.6 Schulbildung 14

3.7 Händigkeit 14

3.8 Familiäres Auftreten 14

3.9 Dauer der Erkrankung 15

3.10 MIDAS-Score 16

3.11 Remissionsphasen 17

3.12 Dauer der Attacken 18

3.13 Lokalisation 18

3.14 Intensität 21
3.15 Attackenhäufigkeit 21
3.16 Zusätzliche Kopfschmerzen 22
3.17 Beginn der Attacken 23
3.18 Tageszeit-Abhängigkeit 24
3.19 Schmerzqualität 24
3.20 Begleitsymptome 26
3.21 Verhalten und Umweltfaktoren 29
3.22 Schlafstörungen 32
3.23 Komorbiditäten 33
3.24 Beeinträchtigungen nach WHODAS-2.0 34
3.25 Psychische Symptome 36
4. Diskussion 41
4.1 Zusammenfassung des Phänotyps 41
4.2 Vergleich mit den ICHD-3 Kriterien 43
4.3 Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung 46
4.4 Limitierungen 47
4.5 Schlussfolgerung 48
5. Zusammenfassung 50
6. Literatur 52
7. Danksagung 58

1. Einleitung

1.1 Erste Beschreibungen von Clusterkopfschmerzen

Clusterkopfschmerzen wurde erstmals im Jahre 1745 vom englischen Arzt und Anatomen Thomas Willis beschrieben (1). Willis dokumentierte ein spezielles Kopfschmerzsyndrom, das dem Phänotyp des in der aktuellen internationalen Kopfschmerzklassifikation beschriebenen Clusterkopfschmerzes sehr ähnelt (2). Seine Beobachtungen wurden später von anderen Ärzten aufgegriffen und erweitert. Systematische und moderne Beschreibungen wurden jedoch erst im 20. Jahrhundert publiziert. Bekannt ist insbesondere die Arbeit von Wilfred Harris aus dem Jahr 1926, der den Begriff "migrainous neuralgia" prägte (3). Inhaltlich setzte er sich mit der sogenannten migränösen Neuralgie auseinander, die die Merkmale des Clusterkopfschmerzes umfasst. Er grenzte sowohl die Migräne als auch die Trigeminusneuralgie von der migränösen Neuralgie phänotypisch ab (4). Bayard T. Horton führte 1939 erstmals den Begriff "Clusterkopfschmerz" ein (5). Sein Name gab dem Syndrom die frühere Bezeichnung „Horton-Neuralgie“.

Gerhard van Swieten, Gründer der Wiener Schule, beschrieb 1745 in seinem Lehrbuch der klinischen Medizin erstmals umfassend den Phänotyp eines episodischen Clusterkopfschmerzes (6), der die aktuellen Kriterien der 3. Auflage der Kopfschmerzklassifikation der International Headache Society erfüllt (2). Erst 1992 wurde diese Beschreibung wiedergefunden, da van Swieten sie im Original in lateinischer Sprache veröffentlichte (7):

Der Originaltext lautet:

> "Vir robustus, et valetudine firmâ, ætate mediâ, dolore vexabatur, qui quotidie eodem temporis momento supercilium sinistrum invadebat, ubi nervus per foramen frontis emergit; paulo post oculus sinister rubescere incipiebat, et lacrymas effundere; tum sentiebat quasi oculus paulatim extra orbitam protruderetur cum tanto dolore, ut fere mente captus

videretur. Post paucas horas hoc malum omne cessabat, nec quidquam in oculo mutatum apparebat."

Mit dieser detaillierten Fallbeschreibung dokumentiert Gerhard van Swieten den Kopfschmerzverlauf eines gesunden, kräftigen Mannes mittleren Alters, der täglich zur gleichen Stunde Schmerzen über der linken Augenbraue verspürte, begleitet von Rötung und Tränenfluss des linken Auges. Er hatte das Gefühl, als würde das Auge aus der Augenhöhle gedrückt, verbunden mit so starken Schmerzen, dass er fast den Verstand verlor. Nach einigen Stunden verschwanden die Symptome vollständig, ohne dass Veränderungen am Auge sichtbar waren. Diese Schilderung entspricht umfassend den heutigen Diagnosekriterien für Clusterkopfschmerz (2) und gilt damit als eine der frühesten spezifischen Erwähnungen dieser Erkrankung in der medizinischen Literatur.

1.2 Klassifikation von Kopfschmerzen

In der Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft ICHD-3 werden Kopfschmerzen in vier Hauptgruppen unterteilt (2, 8).

- In der ersten Gruppe werden die primären Kopfschmerzen beschrieben. Darunter sind die Migräne, der Kopfschmerz vom Spannungstyp, die trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen und seltenere primäre Kopfschmerzen, wie z.B. der Münzkopfschmerz oder der schlafgebundene Kopfschmerz zu finden.
- Während die primären Kopfschmerzen eine eigenständige Erkrankung mit entsprechenden Pathomechanismen darstellen, werden in der zweiten Gruppe die sekundären Kopfschmerzen in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit einer zugrunde liegenden Ursache zusammengefasst. Darunter versteht man Kopfschmerzen, die auf ein Trauma des Kopfes oder der Halswirbelsäule oder auch durch Durchblutungsstörungen bei einem ischämischen Hirninfarkt oder Subarachnoidalblutung sowie einer Infektion des zentralen Nervensystems zurückzuführen sind.
- In der dritten Gruppe werden Neuropathien und Gesichtsschmerzen charakterisiert. Beispiele sind zum einen die Trigeminusneuralgie oder

Post-Zosterneuralgie, zum anderen der idiopathische Gesichtsschmerz sowie der zentrale neuropathische Schmerz bei Multiple Sklerose oder nach einem Hirninfarkt.

- In der vierten Gruppe werden bisher nicht ausreichend validierte Kopfschmerzformen beschrieben. Beispiele sind der Migräneaura-Status, Visual Snow oder Kopfschmerz aufgrund der Schwerelosigkeit im Weltall.

Die primären Kopfschmerzen sind eigenständige Schmerzerkrankungen. Sie werden nicht durch andere, fassbare Pathomechanismen bedingt. Die Diagnose erfolgt über die Analyse des Kopfschmerzphänotyps. Daher ist die Kenntnis der Kopfschmerzmerkmale Voraussetzung für die sachgerechte Diagnose und Behandlung.

1.3 Phänotyp von Clusterkopfschmerzen gemäß der ICHD-3

Clusterkopfschmerzen werden heute nach der Klassifikation der internationalen Kopfschmerzgesellschaft, 3. Auflage (ICHD-3) klassifiziert (2). Sie werden unter den primären Kopfschmerzen unter den sog. trigemino-autonomen Kopfschmerzerkrankungen eingruppiert. Der Clusterkopfschmerz ist durch schwere unilaterale, im Bereich der Augen, der Stirn, der Schläfe und des temporalen Kopfes auftretende Schmerzattacken von 15-180 Minuten Dauer gekennzeichnet. Die Attacken treten mit einer Häufigkeit von einer Attacke jeden zweiten Tag bis zu acht Attacken pro Tag auf. Es müssen fünf Attacken aufgetreten sein, um die Diagnose stellen zu können. Die Schmerzen werden durch mindestens eines der folgenden Symptome begleitet, die ipsilateral wie die Kopfschmerzen auftreten: Augenrötung, Lakrimation, nasale Kongestion, Rhinorrhoe, vermehrtes Schwitzen im Bereich von Stirn und Gesicht, Miosis, Ptosis, konjunktivale Injektion und körperliche Unruhe mit Bewegungsdrang oder Agitiertheit (2, 8-12).

Die Attacken treten typischerweise periodisch in festen Zeitabschnitten gehäuft auf, man spricht daher von einem zeitlichen Cluster der Kopfschmerzattacken. Zwischengeschaltet sind kopfschmerzfreie Zeiten unterschiedlicher Dauer. Die Perioden können sowohl episodisch als auch chronisch ohne

kopfschmerzfreie Zeitspannen auftreten. Unter dem episodischen Verlauf versteht man kopfschmerzfreie Phasen von mindestens drei Monaten, die auch mehrere Monate bis Jahre andauern können. Die serienhaft auftretenden Schmerzepisoden halten sieben Tage bis zu einem Jahr an, üblicherweise jedoch zwei Wochen bis drei Monate. Ein Viertel der Patienten erkrankt an einer Clusterkopfschmerzepisode in ihrem Leben. 80 % der Menschen mit einem episodischen Clusterkopfschmerzverlauf weisen nach 10 Jahren weiterhin einen episodischen Verlauf auf. Die chronische Verlaufsform ist durch anhaltende Clusterkopfschmerzattacken von mindestens einem Jahr oder länger ohne Remissionsphasen von drei Monaten charakterisiert. Etwa 10 % bis 20 % der Menschen mit Clusterkopfschmerz sind davon betroffen. Regelhaft ist das Auftreten der Clusterattacken zirkadianen und circannualen Rhythmen in Bezug auf das Auftreten zur gleichen Tageszeit, überwiegend nachts, sowie auch die Jahreszeit, überwiegend Frühjahr und Herbst, unterworfen (2, 8–13).

1.4 Epidemiologie

Die Epidemiologie des Clusterkopfschmerzes ist in mehreren populationsbezogenen Studien untersucht worden. Zusammengefasst finden sich folgende Auftretensmerkmale (14):

- **Prävalenz**: Die 12-Monats-Prävalenz des Clusterkopfschmerzes liegt bei etwa 0,1 % bis 0,2 %. In Deutschland sind damit ca. 80.000 bis 160.000 Menschen betroffen (15–19).
- **Geschlechterverhältnis**: Männer sind häufiger als Frauen betroffen, mit einem Verhältnis von etwa 3,5:1 (10, 13, 16, 19–22).
- **Ersterkrankungsalter**: Der Beginn der Erkrankung liegt typischerweise um das 30. Lebensjahr. Die Attacken können jedoch bereits in der Kindheit auftreten (14).
- **Familiäre Häufung**: Angehörige ersten Grades von Betroffenen haben ein 18-fach erhöhtes Risiko, ebenfalls zu erkranken. Bei Angehörigen zweiten Grades ist das Risiko bis zu dreifach erhöht (14).

1.5 Pathomechanismen

Die Pathomechanismen von Clusterkopfschmerzen sind Gegenstand intensiver Forschung. Aktuelle Studien fokussieren auf verschiedene Aspekte der Erkrankung:

1. **Rolle des Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)**: CGRP spielt nach aktuellen Studien eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes. Während einer Attacke sind erhöhte CGRP-Spiegel im Blut nachweisbar, die unter Behandlung mit Sauerstoff oder Triptanen wieder absinken können (23–32).
2. **Hypothalamische Beteiligung**: Bildgebende Verfahren wie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) dokumentieren eine Aktivierung des posterioren Hypothalamus während der Clusterkopfschmerzattacken. Dies wird auf eine zentrale Rolle des posterioren Hypothalamus in der Pathophysiologie interpretiert (31, 33–41).
3. **Genetische Faktoren**: Studien deuten auf eine familiäre Häufung des Clusterkopfschmerzes hin, was auf genetische Prädispositionen schließen lässt (42–47). Eine molekulargenetische Meta-Analyse von genomweiten Assoziationsstudien in Zusammenarbeit der Schmerzklinik Kiel mit der Uniklinik Hamburg untersuchte die genetischen Grundlagen dieser Erkrankung (48). Die geschätzte auf Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNP) basierende Erblichkeit von Clusterkopfschmerz betrug in dieser Studie 14,5 %. Die Studiengruppe identifizierte erstmals 9 unabhängige Signale an 7 genomweit bedeutsamen Loci in der primären Meta-Analyse und einen zusätzlichen Locus in der transethnischen Meta-Analyse. Fünf der Loci waren bereits bekannt. Die 20 Gene, die als potenziell kausal für Clusterkopfschmerz eingestuft wurden, zeigten eine Anreicherung in Arterien- und Hirngewebe. Das Auftreten von Clusterkopfschmerz war genetisch mit Zigarettenrauchen, Risikoverhalten, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS), Depression und Schmerzen des Bewegungsapparates korreliert. Die Mendelsche Randomisierungsanalyse zeigte einen kausalen Effekt der Intensität des Zigarettenrauchens auf den Clusterkopfschmerz. Drei der identifizierten Loci

wurden mit Migräne geteilt. Diese erste Meta-Analyse einer genomweiten Assoziationsstudie gibt somit Hinweise auf die biologischen Grundlagen des Clusterkopfschmerzes und deutet darauf hin, dass Rauchen ein kausaler Risikofaktor ist (48).

4. **Trigemino-vaskuläres System**: Die Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems kann zur Freisetzung von Neuropeptiden wie CGRP, Substanz P und Neurokinin A führen. Diese Neuropeptide sind in der Schmerzvermittlung und in der Entstehung von autonomen Symptomen des Clusterkopfschmerzes involviert (34, 35, 49-55).
5. **Inflammation im Sinus cavernosus**: Die sensorischen Fasern des Nervus trigeminus innervieren den Sinus cavernosus. Die sympathischen, parasympathischen und sensorischen Fasern sammeln sich als Plexus im Bindegewebe der Hypophysenregion. Daher scheinen die Nerven in dieser Region eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Hauptsymptome der Clusterkopfschmerzen einzunehmen. Eine Inflammation in diesem Bereich, begünstigt durch Rauchen und Infektionen, kann in der Entstehung von Clusterattacken involviert sein (56-68). Die entzündliche Genese, die Aktivierung des trigemino-vaskulären Systems, im Sinus cavernosus und im Bereich der V. ophthalmica superior führt zu einer Behinderung des venösen Abflusses und Beeinträchtigung der ipsilateralen sympathischen Fasern des N. facialis und des N. trigeminus. Die A. carotis interna und die sympathischen Nervenfasern ziehen durch den knöchernen Canalis carotis. Bei einem entzündlichen Prozess im Sinus cavernosus kommt es zur Schwellung der Gefäßwand und zur mechanischen Bedrängung der Nervenfasern mit Deaktivierung der sympathischen Neurone und zur Aktivierung sensorischer nozizeptiver Fasern, die die Vielfalt der Clusterkopfschmerzsymptome erklären würde (69). Ebenfalls könnte das Überwiegen von nächtlichen Clusterattacken durch die Druckänderung im Sinus cavernosus beim Liegen und der daraus resultierenden venösen Stauung erklärt werden. Es kommt zur Abnahme des venösen Druckes durch das Aufstehen während der Attacken und somit „Reduktion“ der Schmerzintensität. Die schnelle Wirkung der nasalen oder subkutanen Applikation von Sumatriptan könnte auf die

schnelle Vasokonstriktion der A. carotis interna im Canalis carotis zurückgeführt werden (56, 68, 69).

1.6 Krankheitsverlauf und Komorbidität

Die im Verlauf unvorhersehbar auftretenden häufig nächtlichen Attacken des Clusterkopfschmerzes stellen eine der schwersten Schmerzerkrankungen des Menschen dar. Es kommt zu einem gravierenden Einfluss auf das soziale, partnerschaftliche, familiäre, aber auch auf das berufliche und gesellschaftliche Leben. Zudem treten Komorbiditäten, wie Angststörung, Depression und Schlafstörung auf, die den Leidensdruck erhöhen (70–74). Zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr liegt der häufigste Erkrankungsbeginn (2, 8). Die Attacken können schon im Kindes- und Jugend- oder jungem Erwachsenenalter oder auch späteren Lebensjahren beginnen (75, 76). Im Mittel dauert es acht Jahre bis die Diagnose gestellt und eine adäquate Therapie eingeleitet wird (10, 77, 78).

1.7 Fragestellung

In dieser Studie soll der Phänotyp von Clusterkopfschmerzen mit Hilfe des standardisierten Kieler Kopfschmerzfragebogens (69) hinsichtlich der Komplexität der klinischen Merkmale, des Krankheitsverlaufes, der Behinderung, der Komplikationen sowie der Komorbiditäten bei Patientinnen und Patienten erfasst werden, die aufgrund der Therapierefraktärität in der ambulanten Behandlung zu einer vollstationären multimodalen Therapie in der Schmerzklinik Kiel eingewiesen wurden. Zur Erfassung der Auswirkungen von Clusterkopfschmerzen sollen auch der Migraine Disability Assessment Score (79–82), die Beschwerde-Liste, das Beck-Depressions-Inventar II (83–90) und das World Health Organization Disability Assessment Schedule (91–98) eingesetzt werden. Es sollen retrospektiv die Merkmale von Clusterkopfschmerzpatienten erfasst werden, die stationär in der Schmerzklinik Kiel von 2018 bis 2020 behandelt wurden.

2. Methodik

2.1 Design

In einer retrospektiven Datenanalyse wurden die Daten von Patientinnen und Patienten erfasst, die nach ambulanter therapierefraktärer Behandlung stationär in einem tertiären Kopfschmerzzentrum in den Jahren 2018, 2019 und 2020 in die Schmerzklinik Kiel zur multimodalen Schmerztherapie mit der Hauptdiagnose Clusterkopfschmerz eingewiesen wurden.

Die Daten des Kopfschmerzphänotyps wurden mit dem standardisierten Kieler Kopfschmerzfragebogen (69) vor der stationären Aufnahme erhoben. Zur zusätzlichen Erfassung der Auswirkungen der Clusterkopfschmerzen wurde auch der Migraine Disability Assessment Score (79–82), das Beck-Depressions-Inventar II (83–90) und das World Health Organization Disability Assessment Schedule WHODAS 2.0 (91–98) eingesetzt. Die verwendeten Fragebögen zur Erfassung von Kopfschmerzmerkmalen werden nachfolgend beschrieben.

2.2 Kieler Kopfschmerzfragebogen

Der Kieler Kopfschmerzfragebogen (69) ist ein standardisierter validierter Fragebogen, der neben den allgemeinen relevanten demographischen Daten schwerpunktmäßig zur Erfassung des Kopfschmerzphänotyps, aber auch anderer Schmerzsyndrome sowie zur Erfassung von Komorbiditäten und der Beurteilung der Lebensqualität mit den Einflussfaktoren auf das tägliche Leben konzipiert ist. Dieser Fragebogen versucht die subjektive Schmerzwahrnehmung in messbare Daten zu überführen. Vor jeder stationären Aufnahme in die Schmerzklinik Kiel wird er vom Patienten ausgefüllt, um einen Überblick über das Beschwerdebild des Patienten im Vorfeld zu gewinnen und die Aufnahmekriterien des Prozedurenschlüssels OPS 8-918 im Rahmen der stationären multimodalen Schmerztherapie zu prüfen.

Der allgemeine Aufbau besteht aus der Abfrage der demographischen Daten. Danach kommt es zur detaillierten Erfassung der Lokalisation, Intensität,

zeitlichem Verlauf, Häufigkeit, Charakter, Begleiterscheinungen sowie auch geschlechtsspezifischer Fragen zur Schmerzerkrankung und Begleiterkrankungen. Diese Merkmale werden in Form von geschlossenen Fragen erhoben und stellen u.a. die Diagnosekriterien des Kopfschmerzes vom Spannungstyp, der Migräne, des Clusterkopfschmerzes im Detail und anderer Schmerzsyndrome wie chronischer Rückenschmerzen sowie darüber hinaus dar. Bei diesen Fragen besteht die Möglichkeit je nach Frage Einfach- und Mehrfachnennungen auszuwählen. Die Schmerzen können im Verlauf auch als offene Frage in der Form eines freien Textes beantwortet werden. Vortherapeuten, bereits erfolgte medikamentöse, nicht medikamentöse, ambulante und stationäre Therapien werden erfasst. Danach folgen die validierten Fragebögen zur Erfassung von Komorbiditäten und der Beurteilung der Lebensqualität mittels MIDAS-Fragebogens, des Beck-Depressions-Inventars II und des World Health Organisation Disability Assessment Schedule 2.0.

2.3 Migraine Disability Assessment Score

Der MIDAS-Fragebogen (Migraine Disability Assessment Score) ist ein validierter Fragebogen, der speziell für die Migräne entwickelt wurde, um die Beeinträchtigung von Menschen mit Migräne im Alltag zu messen. Er besteht aus fünf Fragen, die die Beeinträchtigungen in der Schule oder Arbeit, der Leistungsfähigkeit im Haushalt sowie der Teilnahme an familiären, sozialen und Freizeitaktivitäten der letzten drei Monate durch Angabe der betroffenen Tage dokumentiert. Es wird abschließend in einem Punktesystem beurteilt: keine oder sehr geringe Beeinträchtigung besteht bei bis zu 5 Punkten, geringe Beeinträchtigung bis zu 10 Punkten, mäßige Beeinträchtigung bis zu 20 Punkten und ab 21 Punkten liegt eine schwere Beeinträchtigung vor (79-82).

2.4 Beck-Depressions-Inventar

Das Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II) ist ein validiertes, psychologisches Testverfahren, das als Kurzversion entwickelt wurde, um den Schweregrad der depressiven Symptome in Form eines Fragebogens ohne Zeitvorgabe zu

eruieren. Es werden 21 Kategorien mit 4 Antwortmöglichkeiten abgefragt, wobei die einzelnen Aussagen von 0-3 Punkten bewertet werden, und die einzelnen Punkte addiert werden. Die einzelnen Items lauten: Traurigkeit, Pessimismus, Versagensgefühle, Verlust von Freude, Schuldgefühle, Bestrafungsgefühle, Selbstablehnung, Selbstvorwürfe, Selbstmordgedanken, Weinen, Unruhe, Interessenverlust, Entschlussunfähigkeit, Wertlosigkeit, Energieverlust, Veränderung der Schlafgewohnheiten, Reizbarkeit, Veränderung des Appetits, Konzentrationsschwierigkeiten, Ermüdung oder Erschöpfung und Verlust an sexuellem Interesse. Die Auswertung erfolgt folgendermaßen: Werden 0-12 Punkte erreicht, liegt keine Depression vor oder die Depression ist remittiert. Eine milde Depression wird bei 13-19 Punkten, eine mittelgradige Depression bei 20-28 Punkten und eine schwere Depression bei 29-63 Punkten angenommen (83-90).

2.5 World Health Organization Disability Assessment Schedule

Das World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) ist ein Messinstrument in Form eines Fragebogens mit 36 Fragen, das unabhängig von der Erkrankung die Gesundheit, Funktionsfähigkeit und Invalidität erfasst. Die Domänen basieren auf dem konzeptionellen Rahmen der International Classification of Functioning Disability and Health (ICF) der WHO, die seit 2001 den internationalen Standard darstellen. Der WHODAS 2.0 bewertet den Gesundheitszustand der letzten 30 Tage anhand von 36 Fragen aus sechs verschiedenen Bereichen: Kognition – Verständnis und Kommunikation, Mobilität, Selbstfürsorge, sozialer Interaktion und sozialer Teilhabe. Jeder der 36 Antworten wird eine vordefinierte Punktzahl zugewiesen: “Keine” – 1, “Gering” – 2, “Mäßig” – 3, “Stark” – 4 und “Sehr stark/nicht möglich” – 5. Im Anschluss werden alle Punkte addiert und es entsteht eine Gesamtpunktzahl, die den Gesundheitszustand des Patienten widerspiegelt. Der Summenwert stellt den gesamtheitlichen Gesundheitszustand in Bezug auf alle sechs Gesundheitsbereiche dar. Je höher die Werte, umso größer die krankheitsbedingte Belastung des Menschen (91-98).

2.6 Statistik

Das arithmetische Mittel, der Median und die Standardabweichung werden zur Darstellung kontinuierlicher Variablen verwendet. Die Häufigkeit (%) wird, sofern nicht anders angegeben, zur Beschreibung kategorialer Variablen verwendet. Die statistischen Angaben beruhen auf nicht fehlenden Daten. Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 27 durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1 Alter

Insgesamt wurden 207 Patienten mit Clusterkopfschmerzen in den Jahren 2018, 2019 und 2020 in diese Analyse eingeschlossen. Das mittlere Lebensalter beträgt 48,16 ± 13,60 Jahre. Die Alterspanne der Patienten liegt zwischen 18 und 77 Jahren.

3.2 Geschlecht

62,3 % der Clusterkopfschmerzpatienten sind Männer, 37,7 % sind Frauen (Abbildung 1). Das entspricht einem Geschlechterverhältnis von 1,6:1.

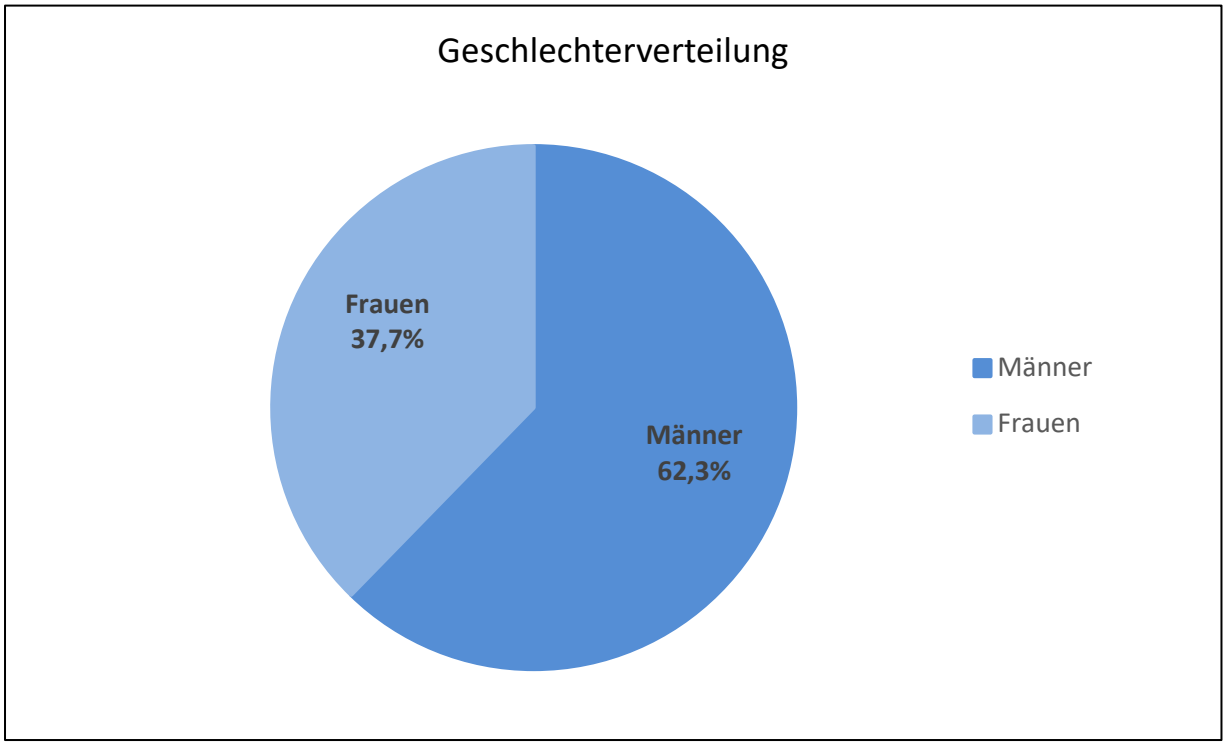

Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung des Geschlechts in Prozent

3.3 Familienstand

Der Familienstand der Untersuchten stellt sich folgendermaßen dar: 27,7 % sind ledig, 57,7 % verheiratet, 12,7 % geschieden und 2 % verwitwet.

3.4 Familiäre Belastung

Die Häufigkeitsverteilung der familiären Belastungen durch die Kopfschmerzen zeigt Abbildung 2. Danach geben 27,3 % keine, 9,4 % sehr schwache, 15,2 % schwache, 28,8 % mittlere, 11,3 % starke und sehr starke Belastungen 7,9 % der Patienten an.

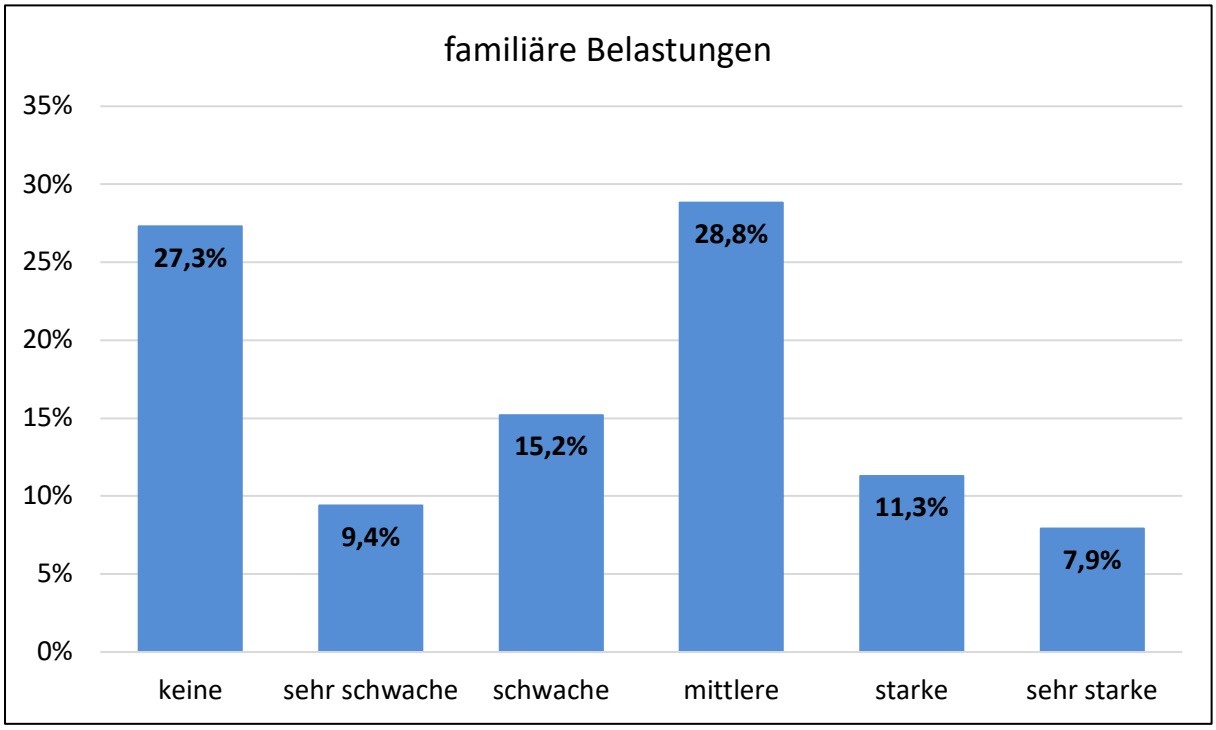

Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der familiären Belastungen in Prozent

3.5 Berufliche Belastung

Berufliche und/oder finanzielle Belastungen werden wie folgt angegeben: 16,5 % keine, sehr schwache 7,7 %, schwache 13,6 %, mittlere 26,2 %, 18,5 % starke und 17,5 % sehr starke Belastungen (Abbildung 3).

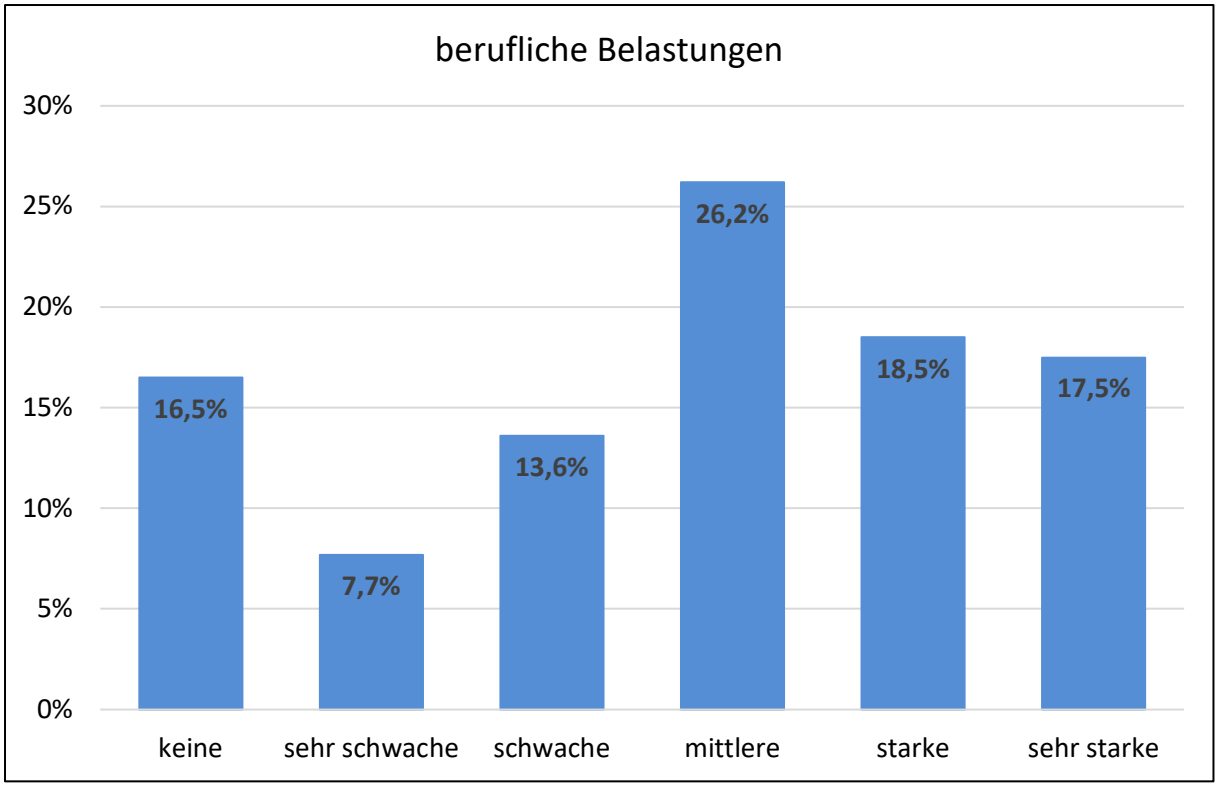

Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der beruflichen Belastungen in Prozent

3.6 Schulbildung

3,4 % der 207 Patienten haben keinen Schulabschluss, 33,8 % schlossen die Hauptschule und 34,3 % die Realschule ab, 28,5 % absolvierten das Abitur und besuchten eine Fachhochschule oder Universität.

3.7 Händigkeit

93,7 % der Patienten sind Rechtshänder, 5,8 % Linkshänder und 0,5 % bevorzugten keine der beiden Seiten.

3.8 Familiäres Auftreten

16,4 % der Untersuchten weisen Verwandte 1. Grades mit einer Migräne, 4,3 % mit einem Clusterkopfschmerz und 6,8 % mit anderen Kopfschmerzen auf (Abbildung 4).

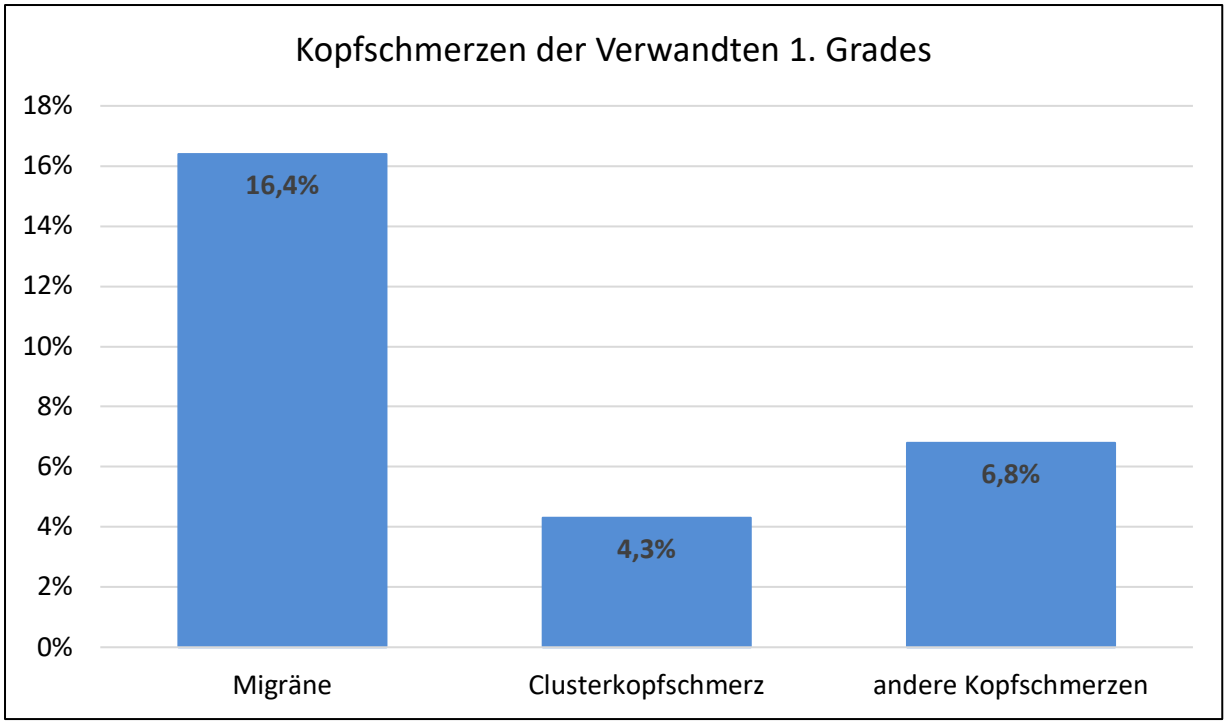

Abbildung 4: Häufigkeitsverteilung der Verteilung der Kopfschmerzen der Verwandten 1. Grades in Prozent

3.9 Dauer der Erkrankung

Die betrachteten 207 Patienten mit Clusterkopfschmerz sind insgesamt langfristig betroffen. Die Patienten beklagen zu 71,5 % Schmerzen über 5 Jahre (Abbildung 5).

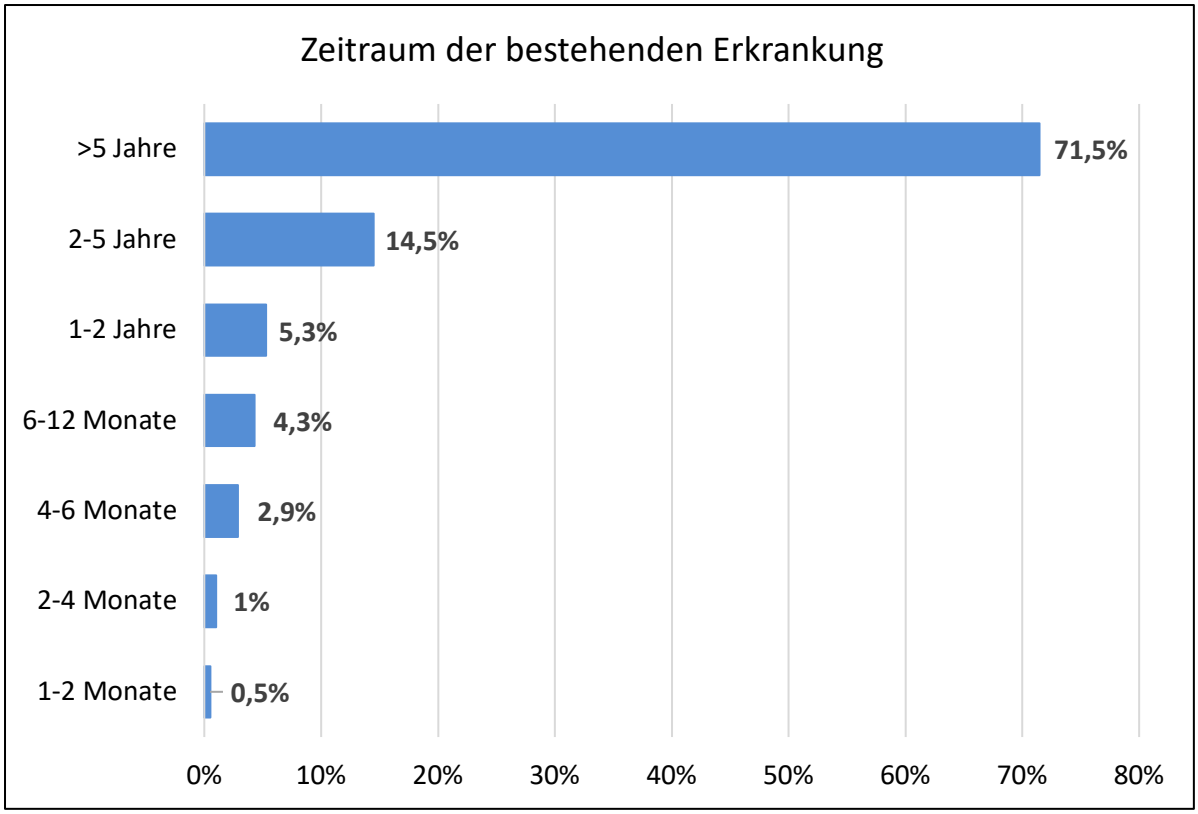

Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung des Zeitraums der bestehenden Erkrankung in Prozent

3.10 MIDAS-Score

Der MIDAS-Score betrug bei 195 Patienten von 207 Patienten (94,7 %) den Grad 4, entsprechend einer sehr schweren Beeinträchtigung (Abbildung 6).

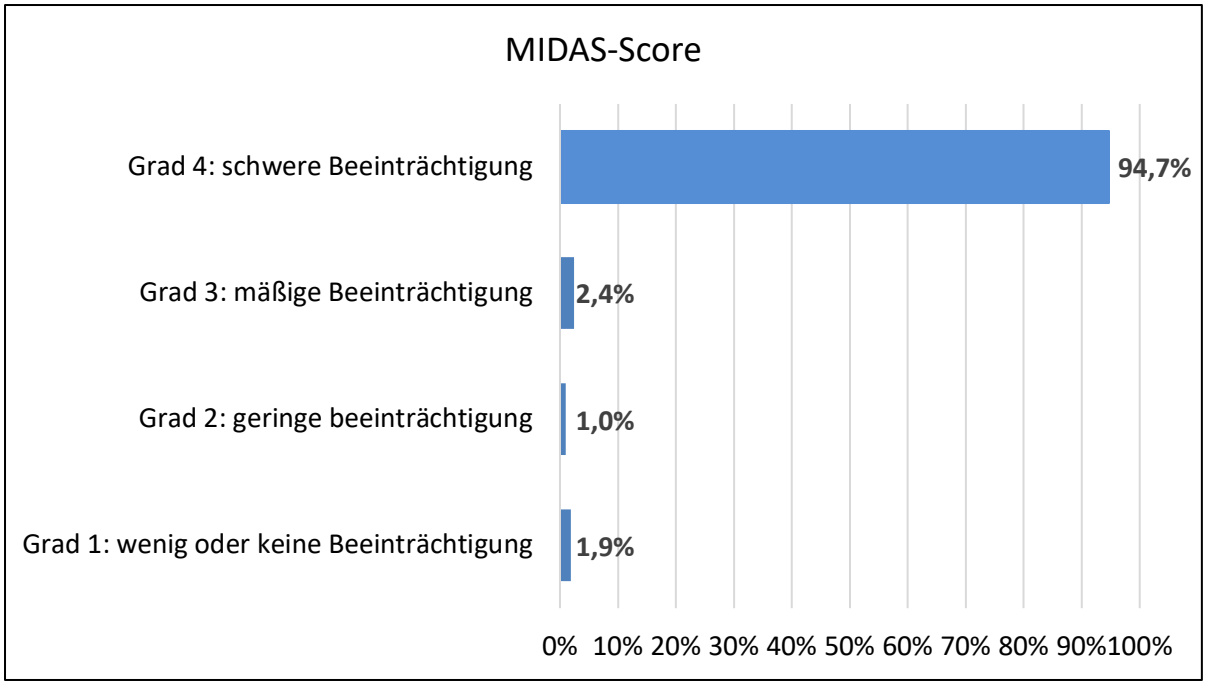

Abbildung 6: Häufigkeitsverteilung des MIDAS-Scores in Prozent

3.11 Remissionsphasen

61,8 % der Clusterkopfschmerzpatienten berichten über fehlende Remissionsphasen von 3 Monaten und sind somit einem chronischen Clusterkopfschmerz zuzuordnen. 38,2 % der Patienten leiden unter einem episodischen Clusterkopfschmerz (Abbildung 7).

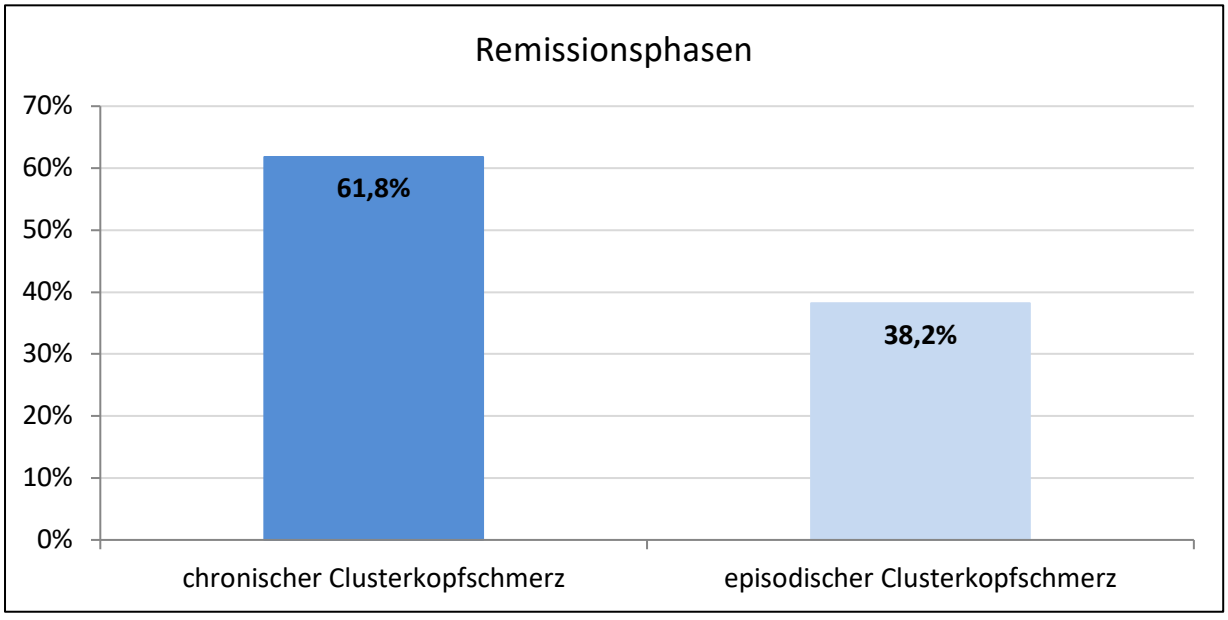

Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Remissionsphasen in Prozent

3.12 Dauer der Attacken

98,1 % der Patienten berichten von einer Dauer der Clusterkopfschmerzattacken von 15 bis 180 Minuten. 1,9 % der Betroffenen geben eine längere Zeitspanne der Clusterattacken an (Abbildung 8).

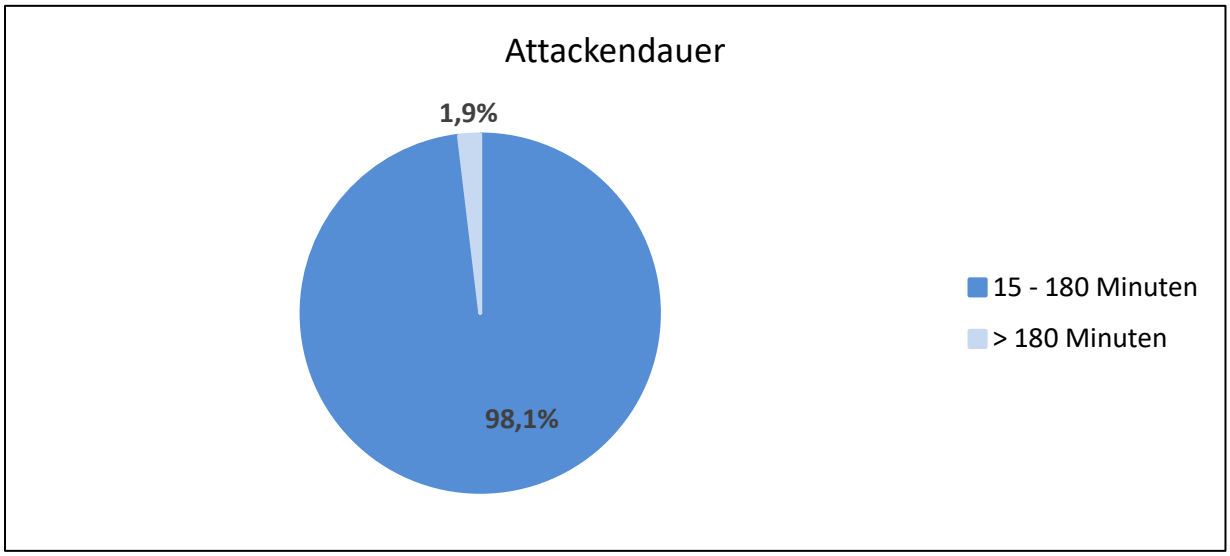

Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Attackendauer in Prozent

3.13 Lokalisation

86,5 % spüren den Clusterkopfschmerz immer an der gleichen Stelle des Kopfes (Abbildung 9).

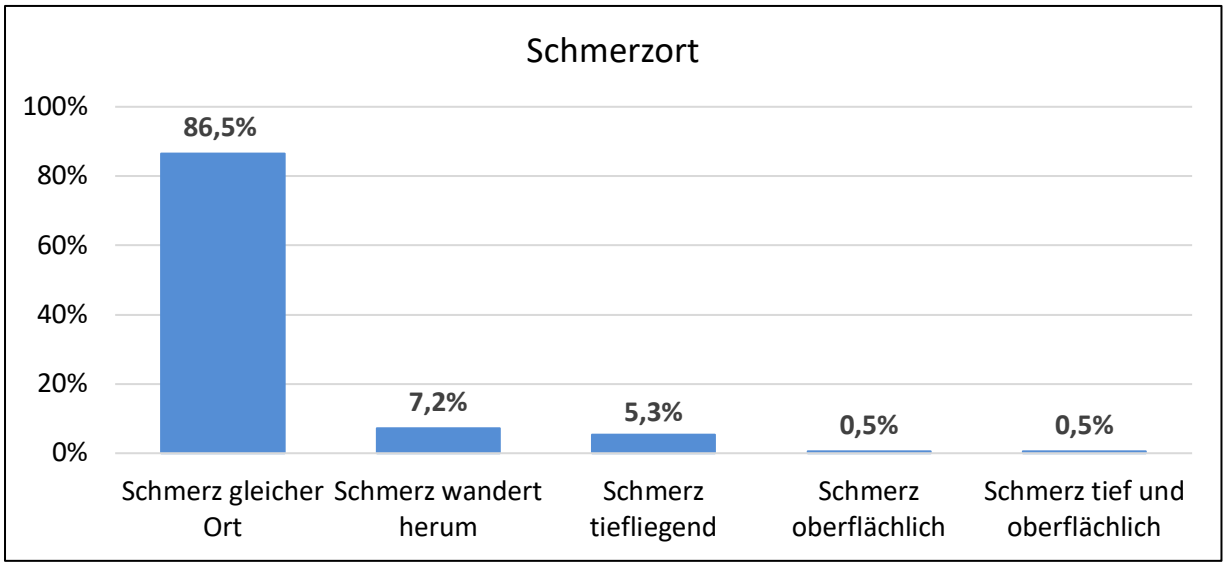

Abbildung 9: Häufigkeitsverteilung des Schmerzortes in Prozent

Bei den analysierten Clusterkopfschmerzpatienten geben 52 % die Schmerzen rechtshemispheriell, 46 % linkshemispheriell und 2 % auf beiden Seiten (Episodenwechsel) an (Abbildung 10). 36,2 % der Clusterpatienten berichten zusätzlich von anderen Lokalisationen (parietal, occipital, Oberkiefer, Unterkiefer) als den typischen bekannten Lokalisationen.

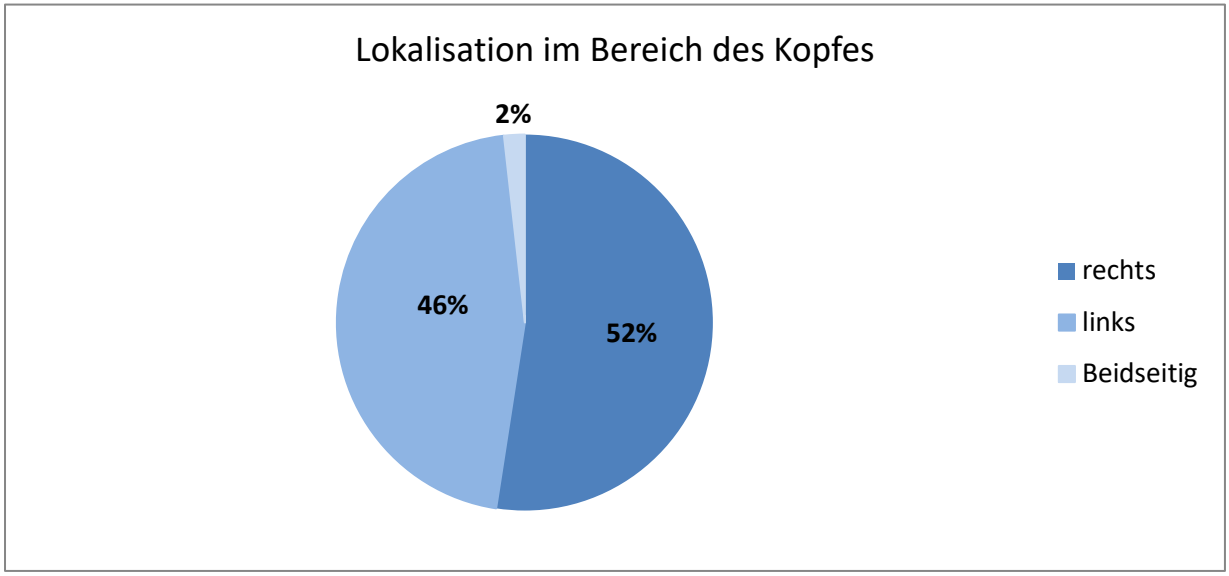

Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation im Bereich des Kopfes in Prozent

Clusterkopfschmerzen treten im Bereich der rechten Hemisphere mit der stärksten Intensität am häufigsten supra- (5,8 %) und retroorbital (7,7 %), orbital (14,5 %) sowie temporal (12,6 %) auf.

Im Bereich der linken Hemisphere wird der Schmerz auch überwiegend supra- (6,3 %), retroorbital (2,4 %) und orbital (15,5 %) mit maximaler Stärke wahrgenommen.

Beidseitige Clusterattacken werden überwiegend temporal mit der stärksten Intensität bemerkt. Jedoch zeigen auch bis zu 3,9 % rechts, 5,8 % links und 1,9 % beidseids (wechselnde Hemisphäre einzelner Episoden) die maximale Intensität der Schmerzen beim Clusterkopfschmerz im Bereich des Ober- und Unterkiefers oder auch parietal bzw. occipital. Die genauen Prozentangaben sind den Abbildungen 11 – 13 zu entnehmen.

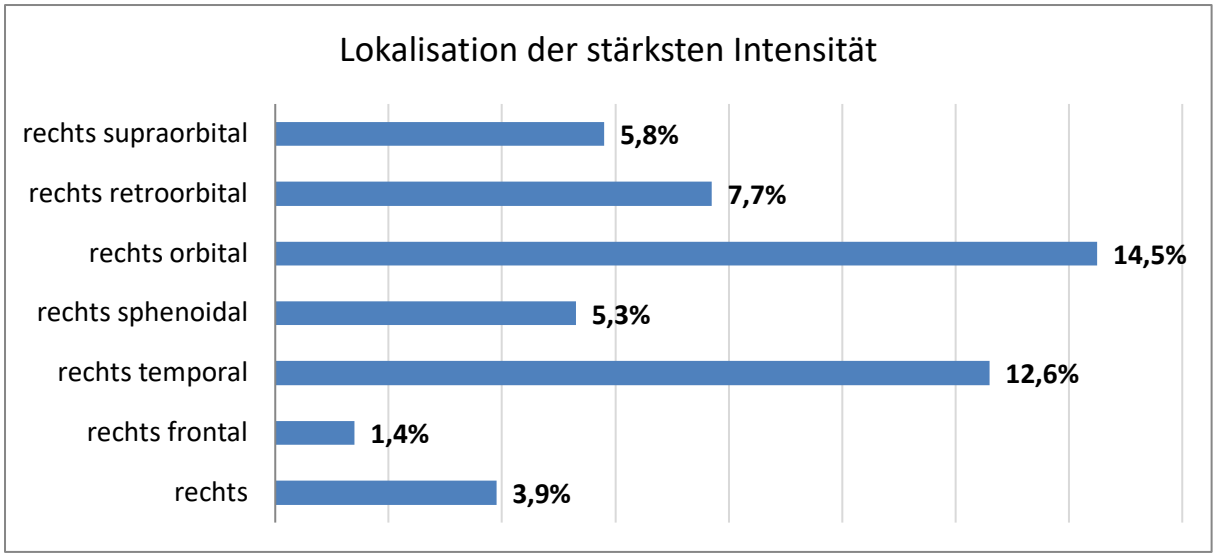

Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der stärksten Intensität

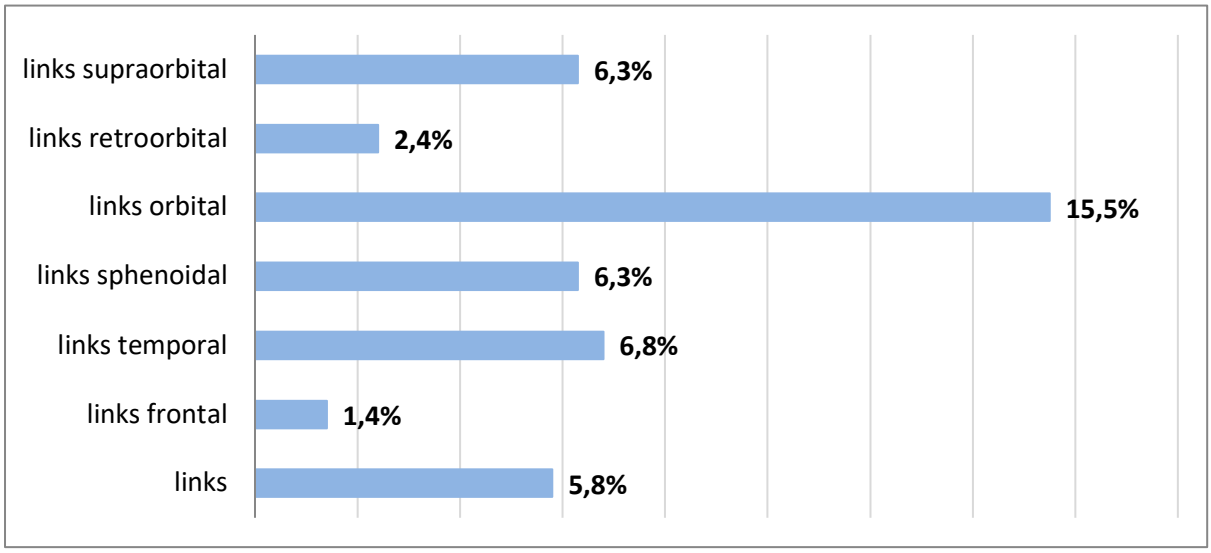

Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der stärksten Intensität

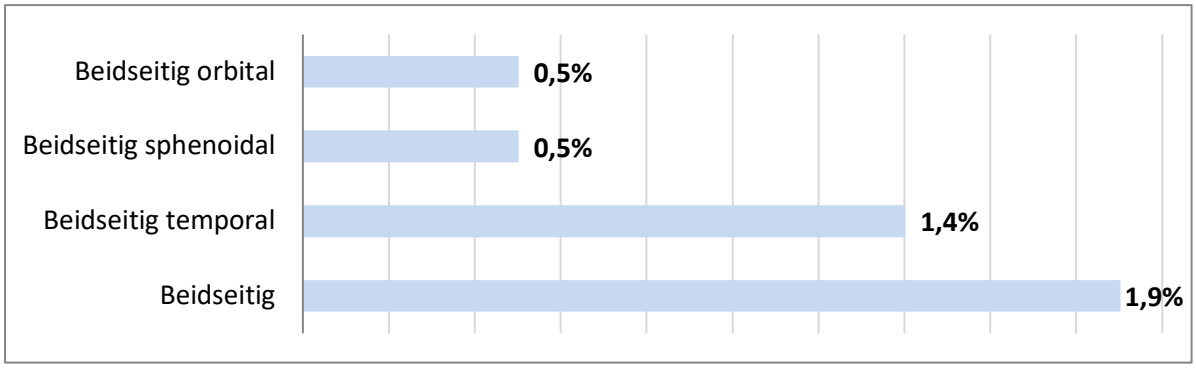

Abbildung 13: Häufigkeitsverteilung der Lokalisation der stärksten Intensität

3.14 Intensität

Die Intensität der Schmerzen wird von 98,6 % der Betroffenen als stark bis sehr stark beschrieben (Abbildung 14).

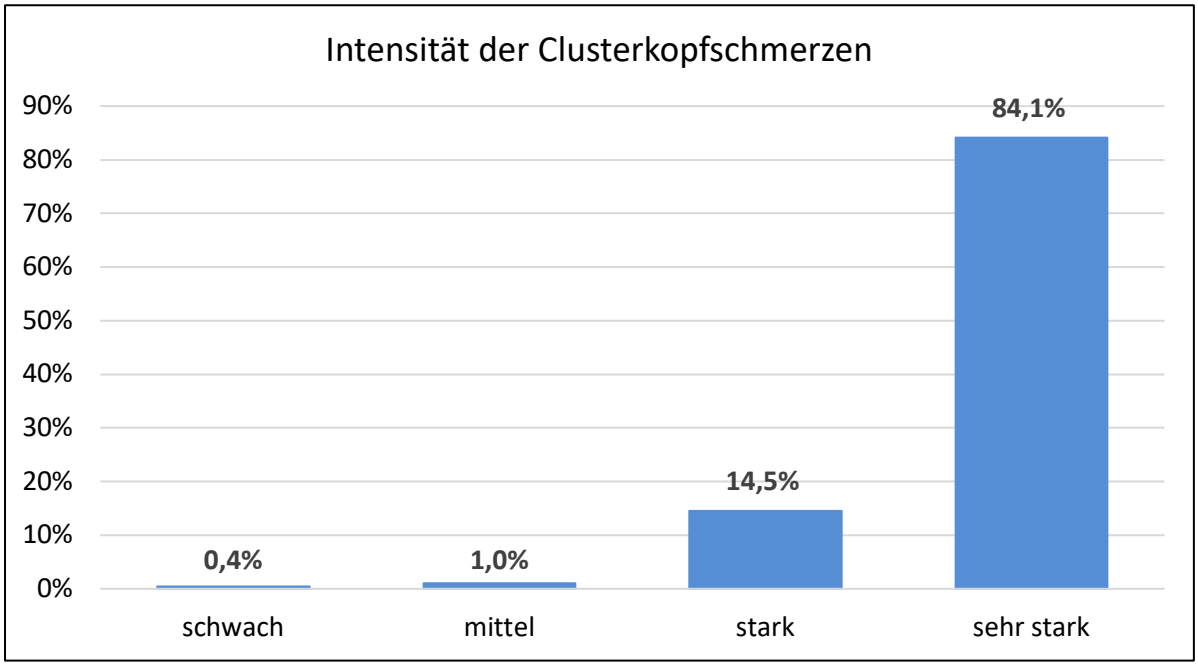

Abbildung 14: Häufigkeitsverteilung der Intensität der Kopfschmerzen in Prozent

3.15 Attackenhäufigkeit

Die Attackenhäufigkeit pro 24 Stunden wird in Abbildung 15 dargestellt. Mit 21,8 % beklagen die meisten Patienten 3 Clusterattacken/Tag. Am häufigsten leiden die Untersuchten unter 1 bis 6 Attacken/Tag.

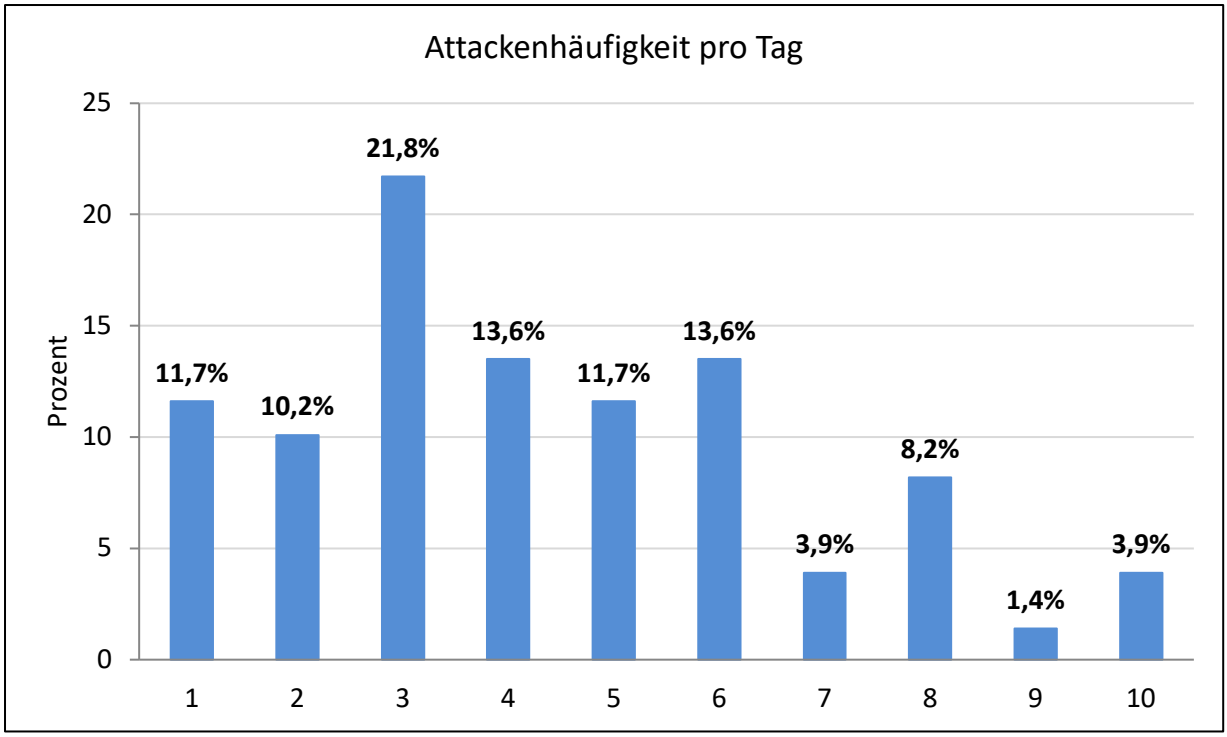

Abbildung 15: Häufigkeitsverteilung der Attacken/Tag in Prozent

3.16 Zusätzliche Kopfschmerzen

31,4 % der Clusterkopfschmerzpatienten beklagen einen Dauerschmerz im Clusterkopfschmerzareal (Abbildung 16).

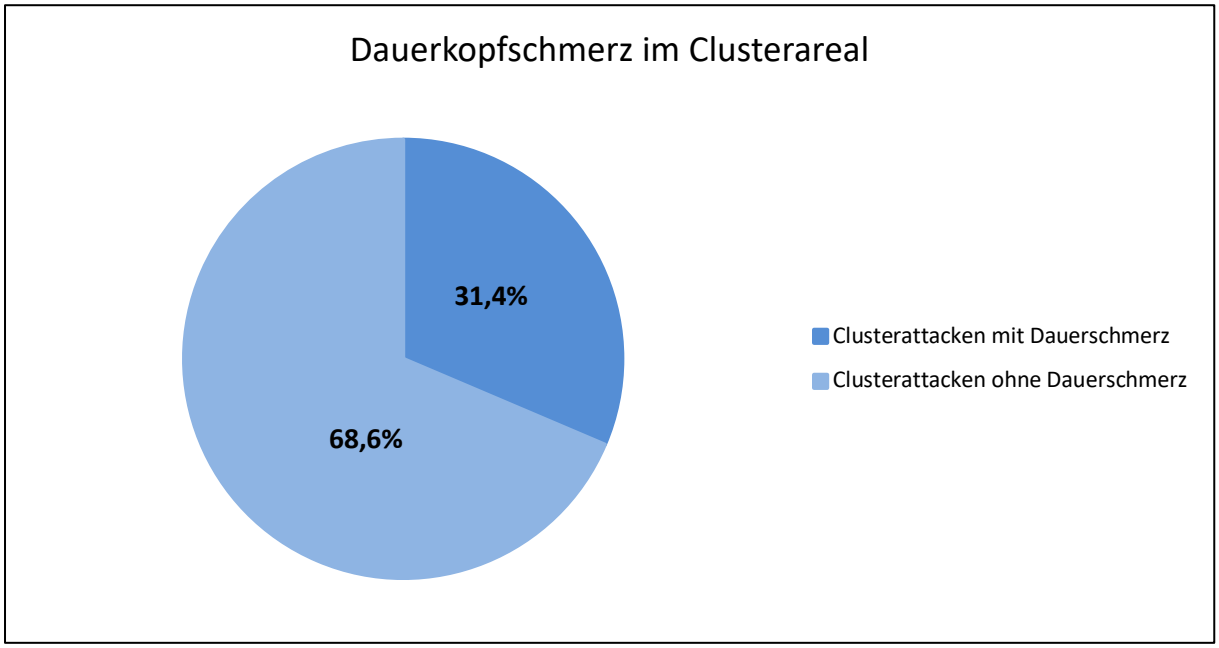

Abbildung 16: Häufigkeitsverteilung des Clusterkopfschmerzes mit Dauerschmerz

3.17 Beginn der Attacken

Der Beginn des Clusterkopfschmerzes zeigt sich bei den Befragten bei 71 % plötzlich und blitzartig, 46,4 % empfinden ihn als einschleichend (beide Nennungen waren möglich, Abbildung 17).

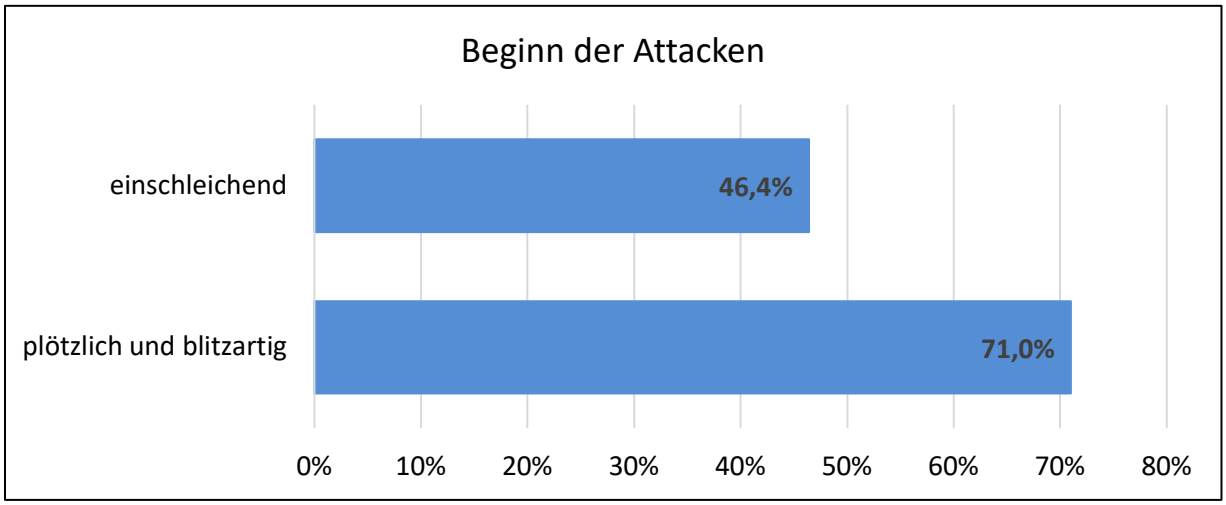

Abbildung 17: Häufigkeitsverteilung des Attackenbeginns in Prozent (Mehrfachnennungen möglich)

Der Schmerzverlauf wird von 32,4 % kurz und blitzartig, von 52,7 % mit einem sich verändernden Verlauf zu pulsierend, pochenden Kopfschmerzen und von 25,6 % als gleichmäßig dumpf beschrieben (Abbildung 18).

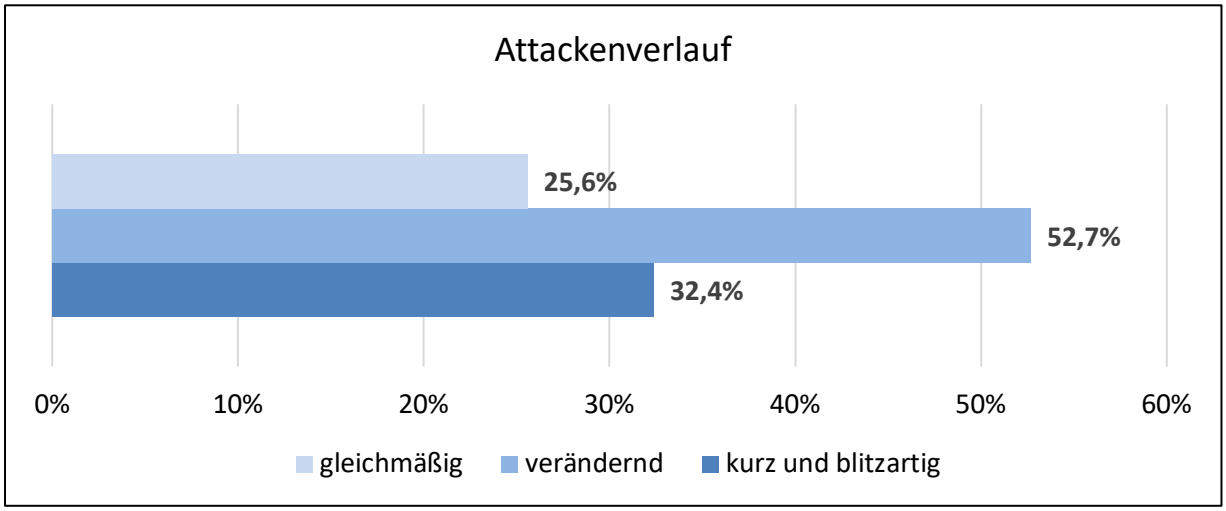

Abbildung 18: Häufigkeitsverteilung des Attackenverlaufes in Prozent (Mehrfachnennungen möglich)

3.18 Tageszeit-Abhängigkeit

55,6 % der Patienten geben einen individuell typischen Verlauf des Clusterkopfschmerzes an. Bei 50,2 % der untersuchten Personen wird eine bevorzugte bestimmte Tageszeit, zu der die Clusterattacken auftreten, angegeben (Mehrfachnennungen sind möglich). Dabei treten 79,3 % der Attacken zwischen 21.00 und 06.00 Uhr auf (Abbildung 19).

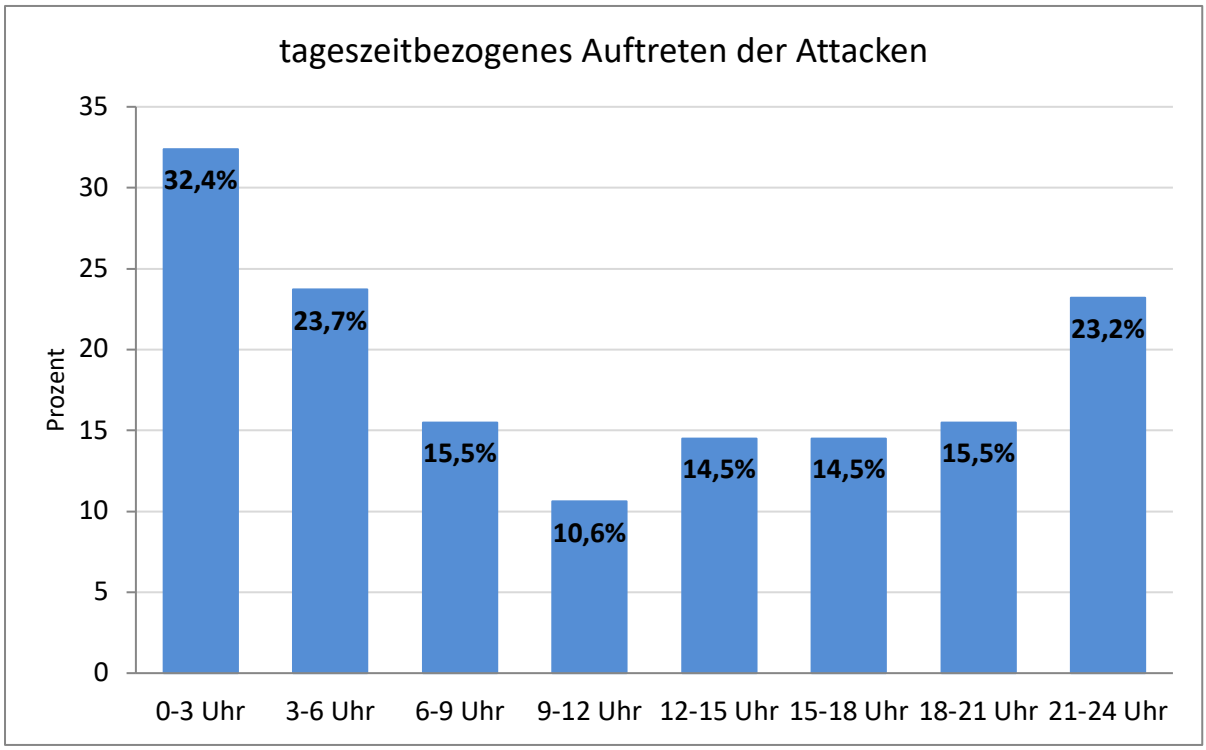

Abbildung 19: Häufigkeitsverteilung des Auftretens der Attacken bezogen auf die Tageszeit in Prozent

3.19 Schmerzqualität

Die meisten Patienten beschreiben die Qualität der Schmerzen mit 80,2 % als stechend, 50,2 % als bohrend, 43,5 % mit blitzartig, 42 % als pulsierend und 37,7 % als brennend (Abbildung 20).

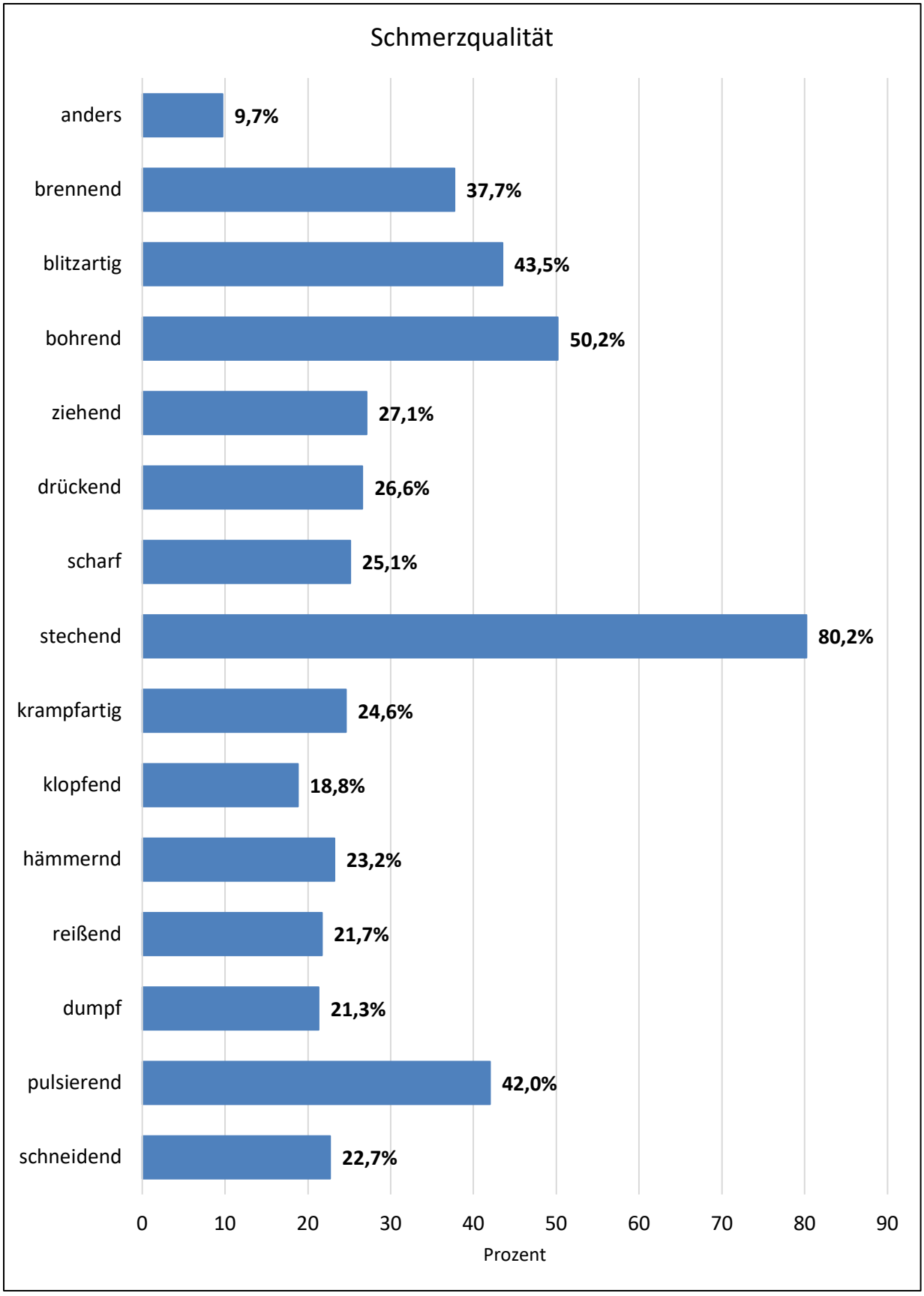

Abbildung 20: Häufigkeitsverteilung der Schmerzqualität in Prozent (Mehrfachnennungen möglich)

3.20 Begleitsymptome

61,2 % der Menschen mit Clusterkopfschmerzen dokumentieren Begleitsymptome (BGS) in Verbindung mit Schmerzen (Abbildung 21).

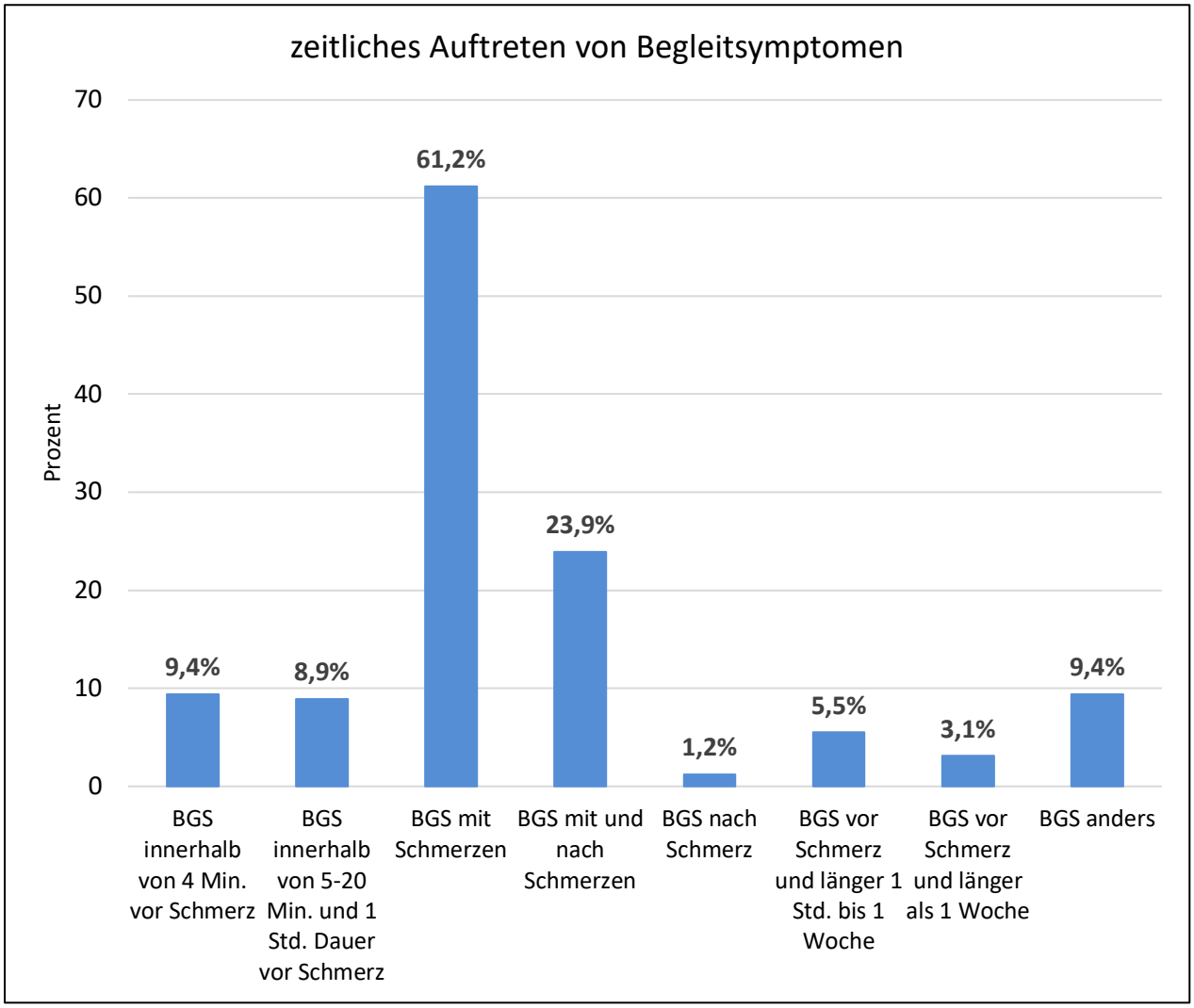

Abbildung 21: Darstellung des zeitlichen Auftretens von Begleitsymptomen (BGS) in Prozent

Die häufigsten Begleitsymptome werden mit Schlafstörungen (93,2 %), innere Unruhe (85,3 %), Tränenfluss (82,1 %), Agitiertheit (75,8 %), Augenrötung (70,5 %), behinderte Nasenatmung (62,8 %), Photophobie (51,2 %) und Schwitzen (51,2 %) angegeben (Abbildung 22).

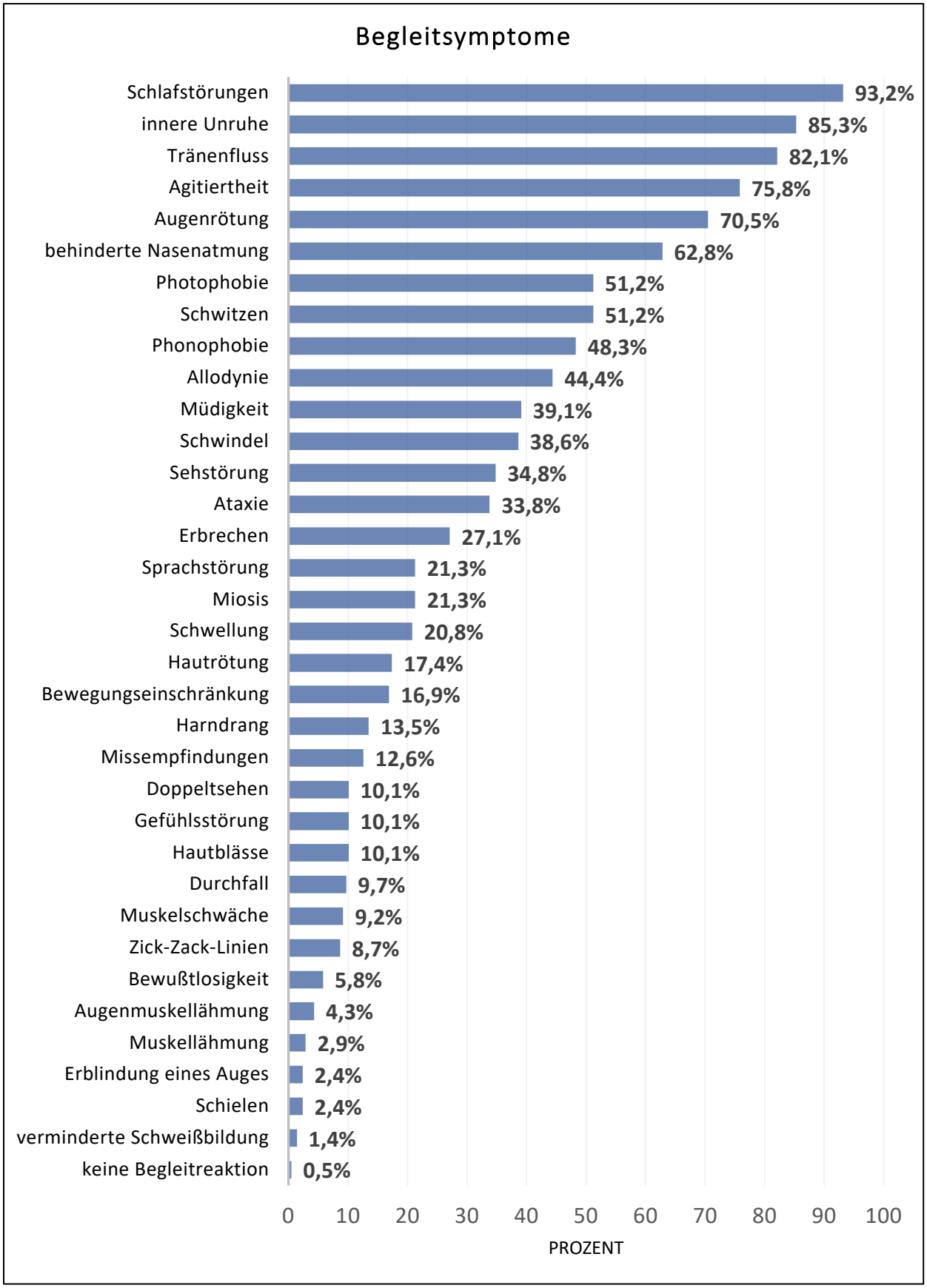

Abbildung 22: Häufigkeitsverteilung von Begleitsymptomen in Prozent (Mehrfachnennungen möglich)

85,3 % haben eine innere Unruhe während der Clusterattacken bemerkt (Abbildung 23).

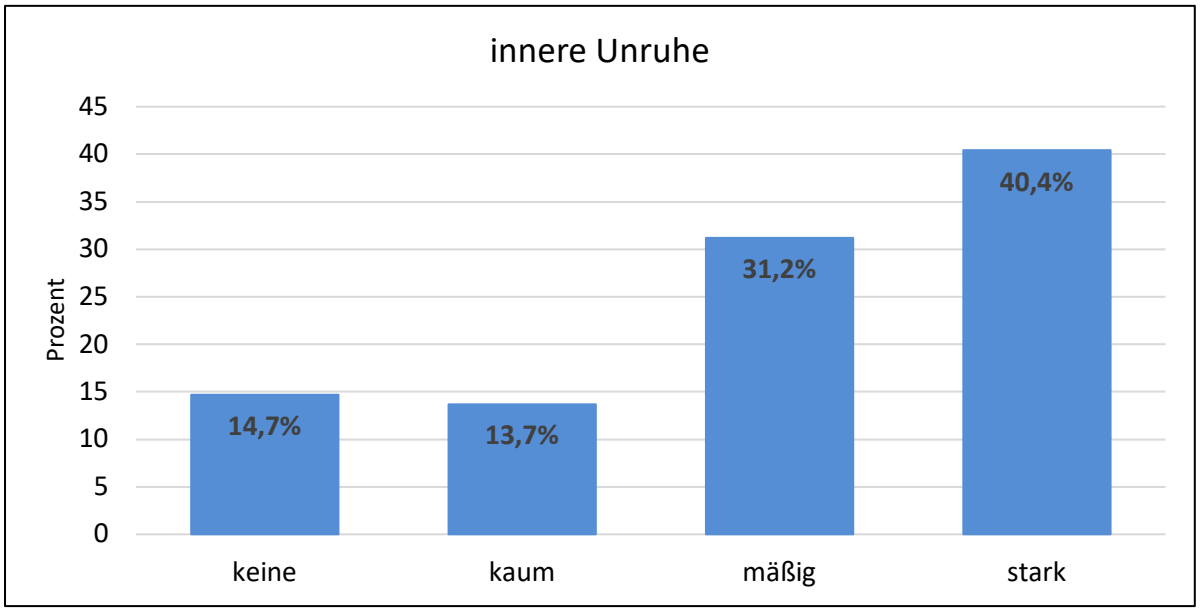

Abbildung 23: Häufigkeitsverteilung der auftretenden inneren Unruhe in Prozent

84,2 % der Patienten mit Clusterkopfschmerzen dokumentieren eine innere Gespanntheit (Abbildung 24).

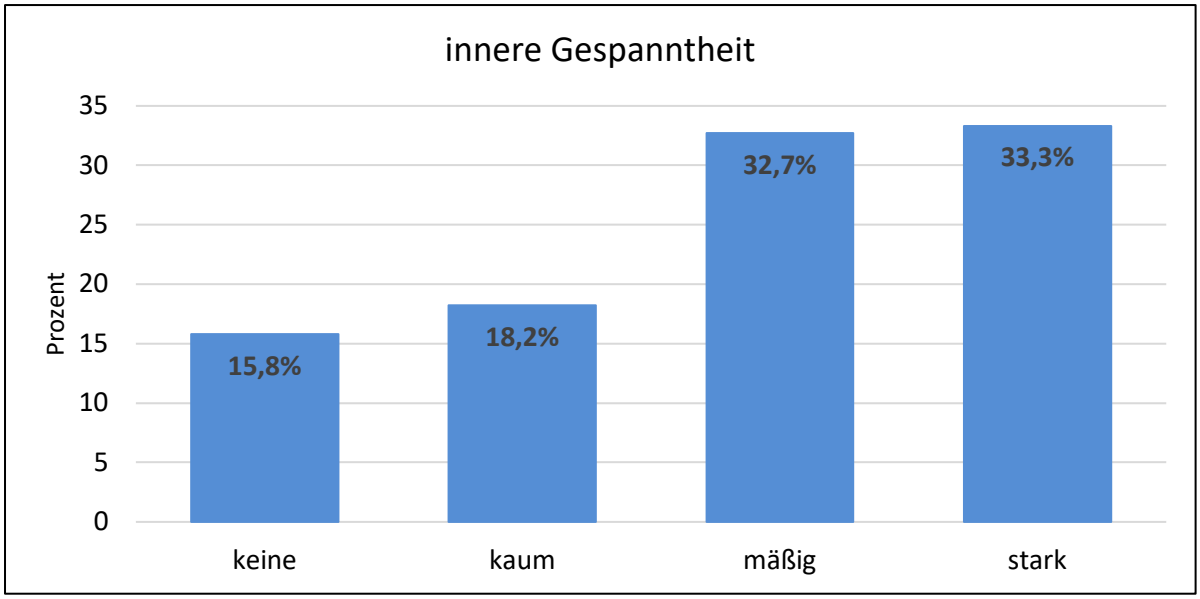

Abbildung 24: Häufigkeitsverteilung der auftretenden inneren Gespanntheit in Prozent

56,6 % der Clusterkopfschmerzpatienten nennen Übelkeit ebenfalls als Begleitsymptom (Abbildung 25).

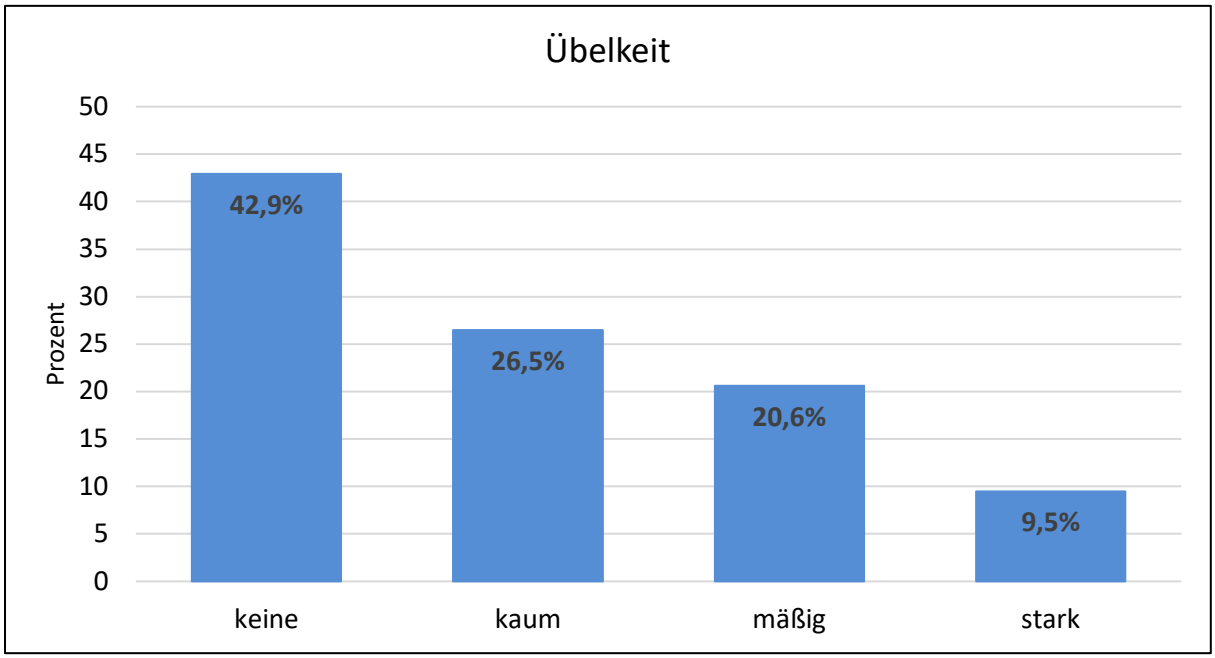

Abbildung 25: Häufigkeitsverteilung der Angabe von Übelkeit in Prozent

3.21 Verhalten und Umweltfaktoren

Psychische Zusammenhänge der Clusterkopfschmerzen werden vor allem in Bezug auf Stress 48 %, familiären Ärger 29 % und beruflichen Ärger 31,4 % bei den Clusterkopfschmerzpatienten gesehen (Abbildung 26).

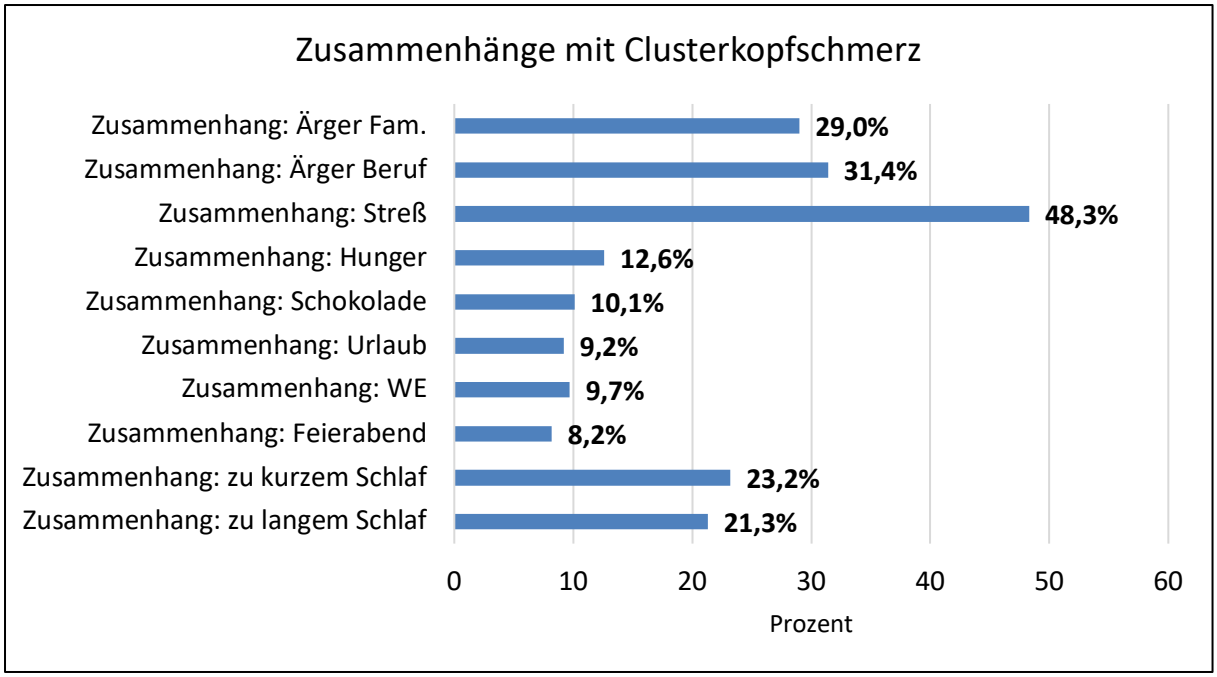

Abbildung 26: Häufigkeitsverteilung der Zusammenhänge mit dem Clusterkopfschmerz in Prozent

Eine Linderung der Beschwerden wird von 18,8 % durch körperliche Betätigung und 26,6 % durch körperliche Ruhe angegeben. 52,7 % sahen keine Einflussfaktoren auf den Clusterkopfschmerz (Abbildung 27).

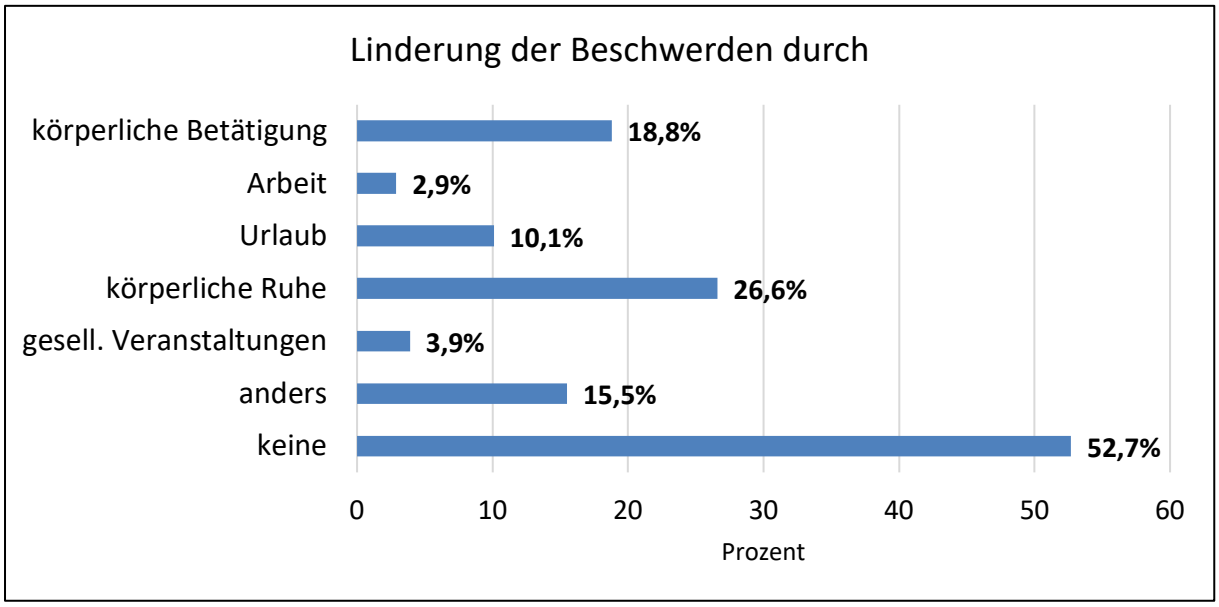

Abbildung 27: Häufigkeitsverteilung der Linderung der Beschwerden in Prozent (Mehrfachnennungen möglich)

Eine Verschlechterung der Beschwerden wird von 43 % durch die Jahreszeit, 37,7 % die Wetterlage, 33,3 % Genussmittel, 31,9 % seelische Belastungen und 30,9 % durch unbequeme Kopf- oder Körperhaltung beschrieben. 22,7 % sehen dabei keinen Zusammenhang (Abbildung 28).

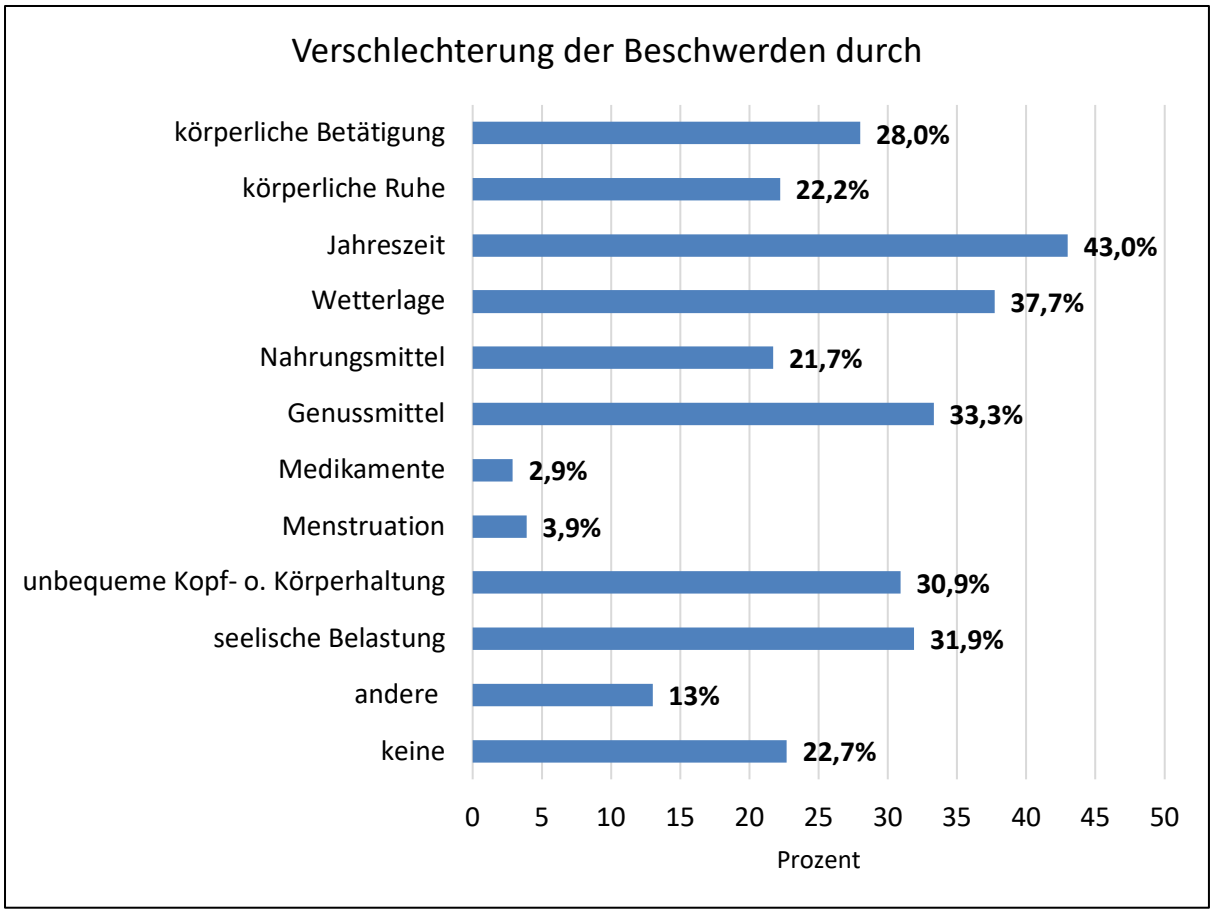

Abbildung 28: Häufigkeitsverteilung der Verschlechterung der Beschwerden in Prozent (Mehrfachnennungen möglich)

30,4 % der Menschen mit Clusterkopfschmerz konsumieren regelmäßig Alkohol, 56,5 % der Personen rauchen, 81,6 % nehmen regelmäßig Koffein zu sich und 6,8 % andere Drogen.

3.22 Schlafstörungen

93,2 % der Patienten beschreiben eine Schlafstörung, davon berichten 8,2 % über eine Einschlafstörung, 45,9 % eine Durchschlafstörung sowie 39,1 % über eine Ein- und Durchschlafstörung (Abbildung 29).

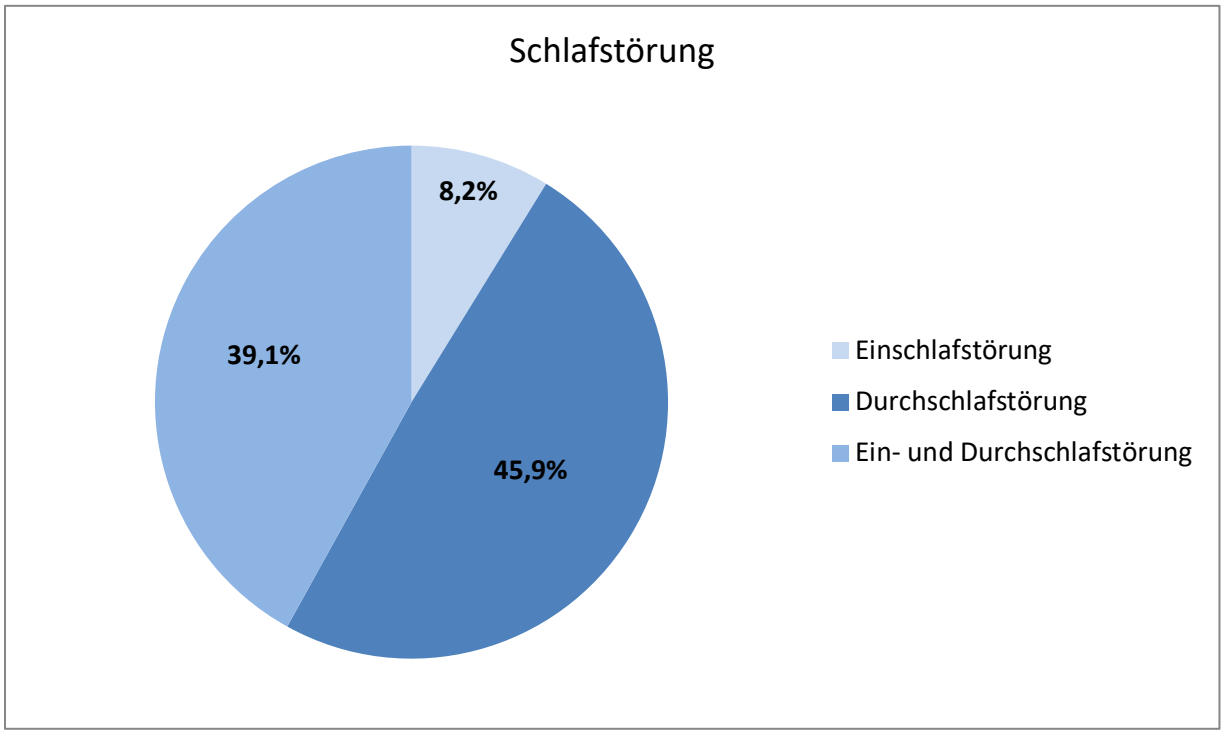

Abbildung 29: Häufigkeitsverteilung der Schlafstörung in Prozent

Außerdem berichten 88,2 % der Clusterkopfschmerzpatienten von einer schlechten Schlafqualität (Abbildung 30).

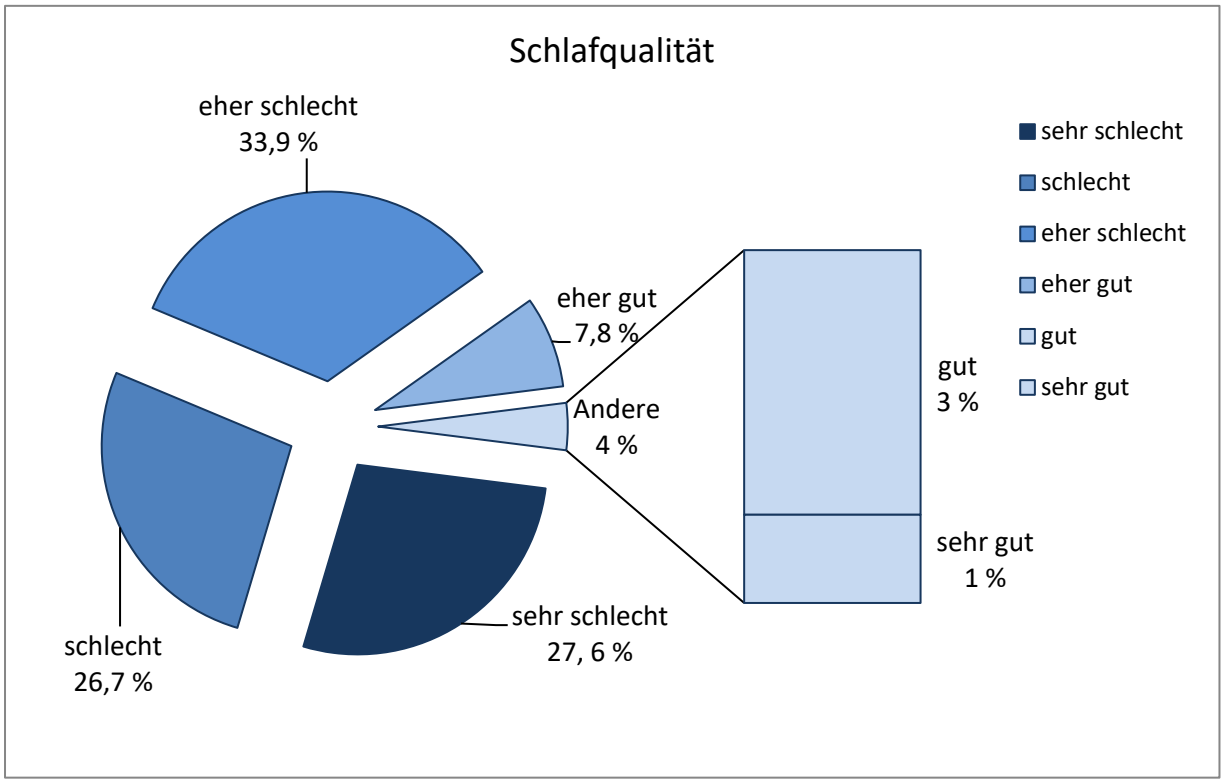

Abbildung 30: Häufigkeitsverteilung der Schlafqualität in Prozent

3.23 Komorbiditäten

79,3 % der Menschen mit einem Clusterkopfschmerz berichten über Symptome, die einer Depression zuzuordnen sind. 23,7 % erfüllen die Kriterien einer milden Depression, 27,1 % einer mittelgradigen Depression und 28,5 % einer schweren Depression (Abbildung 31).

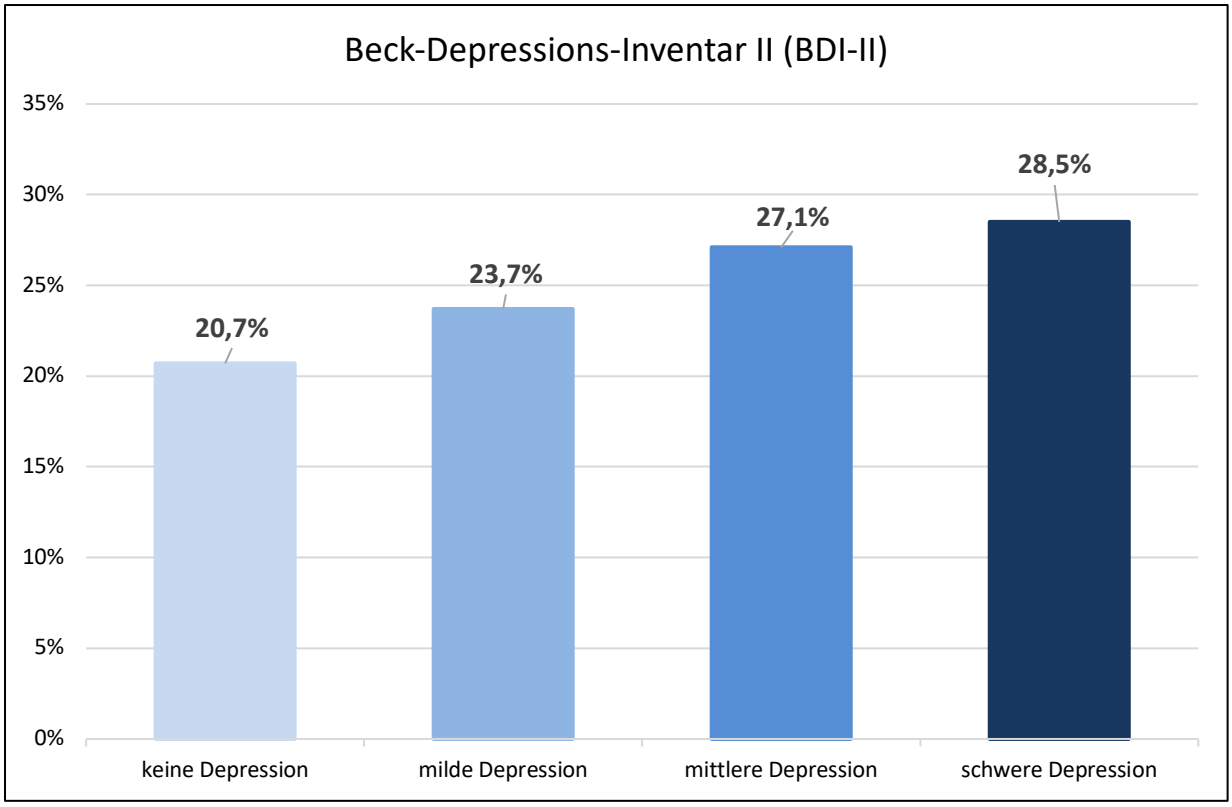

Abbildung 31: Häufigkeitsverteilung des Beck-Depressions-Inventar II (BDI-II) in Prozent

3.24 Beeinträchtigungen nach WHODAS-2.0

92,7 % der Clusterkopfschmerzpatienten sind in Gesundheit, Funktionsfähigkeit stark eingeschränkt und weisen ein hohes Maß an Beeinträchtigungen auf (Abbildung 32).

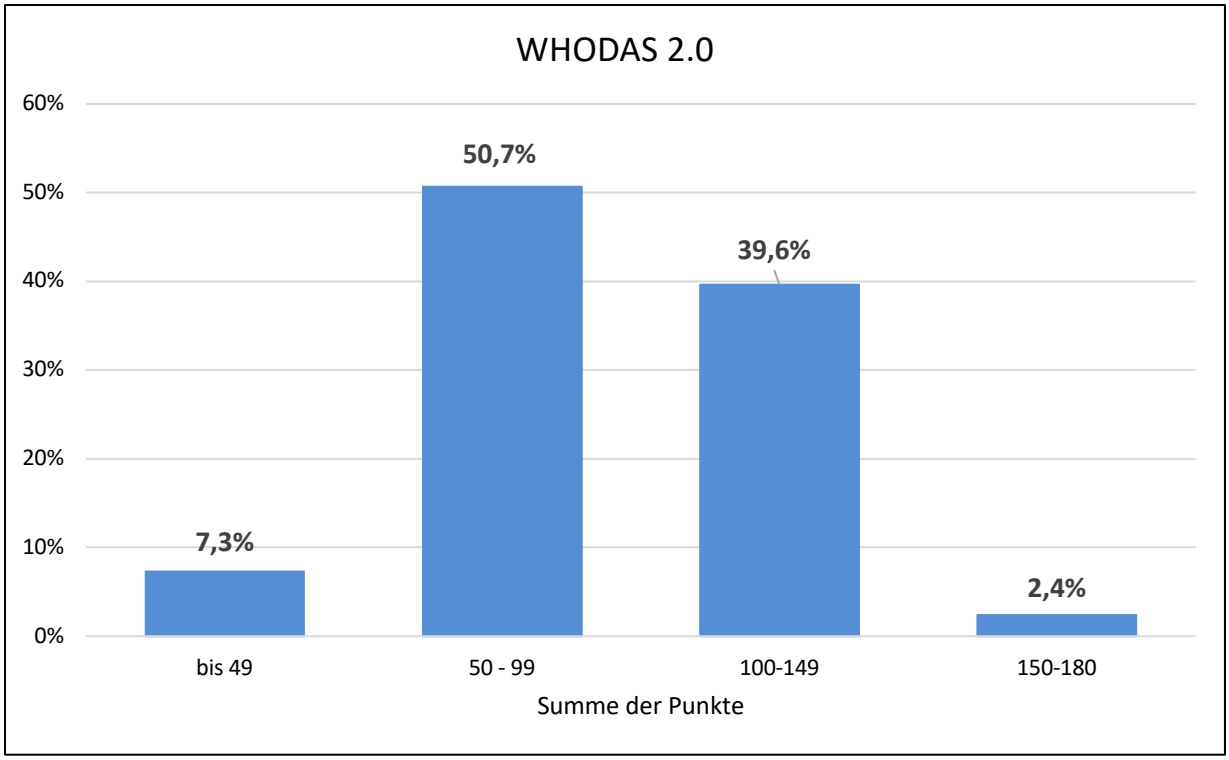

Abbildung 32: Häufigkeitsverteilung des WHODAS 2.0 in Prozent

In den letzten 30 Tagen traten die gesundheitlichen Schwierigkeiten der Clusterkopfschmerzpatienten, die im WHODAS 2.0 abgefragt wurden, durchschnittlich an 23 Tagen auf. Aufgrund der Gesundheitsprobleme waren die Patienten an 13 Tagen absolut unfähig und an 20 Tagen mussten sie ihre alltäglichen Aktivitäten oder ihre Arbeit reduzieren (Abbildung 33).

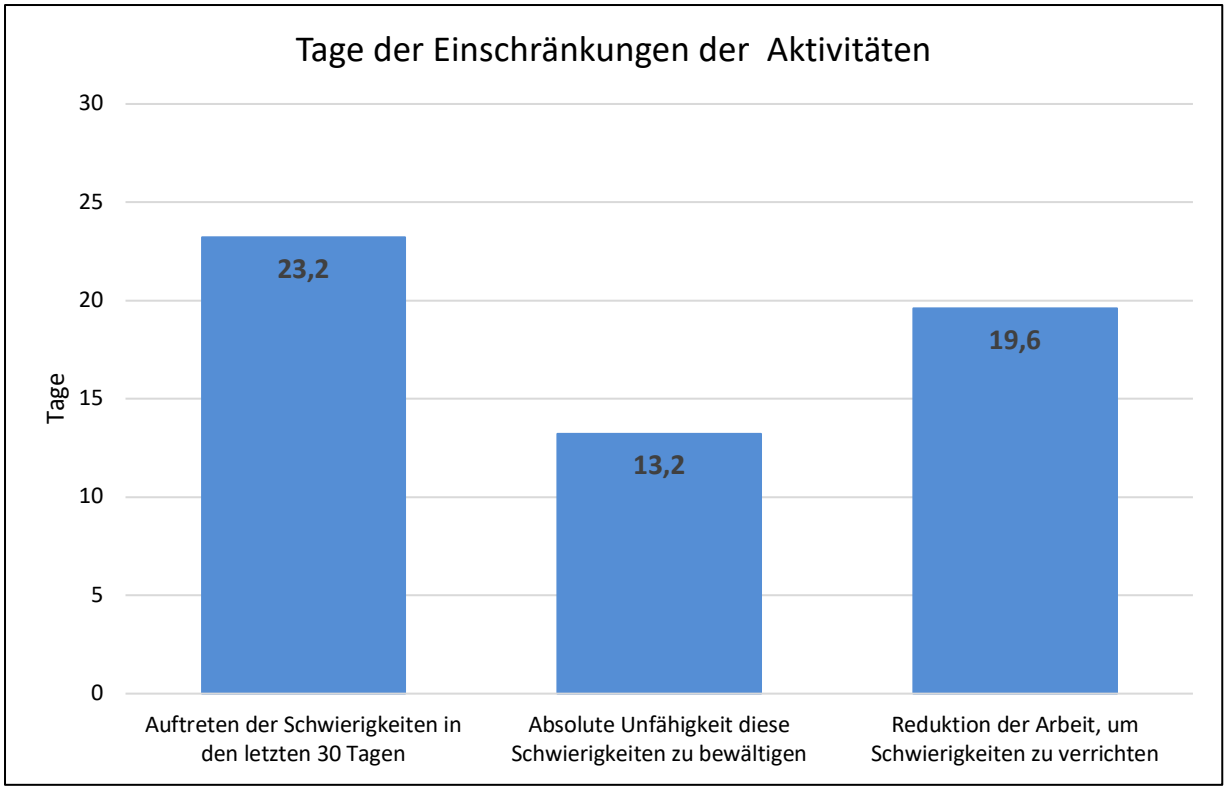

Abbildung 33: Häufigkeitsverteilung der Mittelwerte der Einschränkungen bezogen auf die letzten 30 Tage – WHODAS 2.0 in Prozent

3.25 Psychische Symptome

Abbildung 34 zeigt die Häufigkeitsverteilung von zusätzlichen psychisch belastenden Symptomen. 91,2 % der Clusterkopfschmerzpatienten leiden unter Energielosigkeit, 90,8 % unter Müdigkeit, 89,8 % unter Konzentrationsstörungen und 88,1 % unter Erschöpfung. Soziale Aktivitäten sind bei 87,7 % und Alltagsaktivitäten bei 86,8 % reduziert. 85 % leiden unter Grübeln, 84,9 % unter Gereiztheit und 81 % unter Leistungsminderung. 76,3 % geben trübe Gedanken, 66,5 % Spannungen im Beruf oder Familie, 66 % Ankämpfen gegen den Schmerz und 65,5 % Ängste an. Arbeitsunfähigkeit berichten 63,6 % und häufige Arztbesuche 63,6 %. Die Betroffenen leiden unter Reizbarkeit (63,1 %), Ratlosigkeit (55,9 %), vermehrter Sensitivität (53,4 %), gedrückter Stimmung (52 %) und Unruhe (50,1 %). Es bestehen Schmerzprogression (42,3 %) und Schonverhalten (37 %).

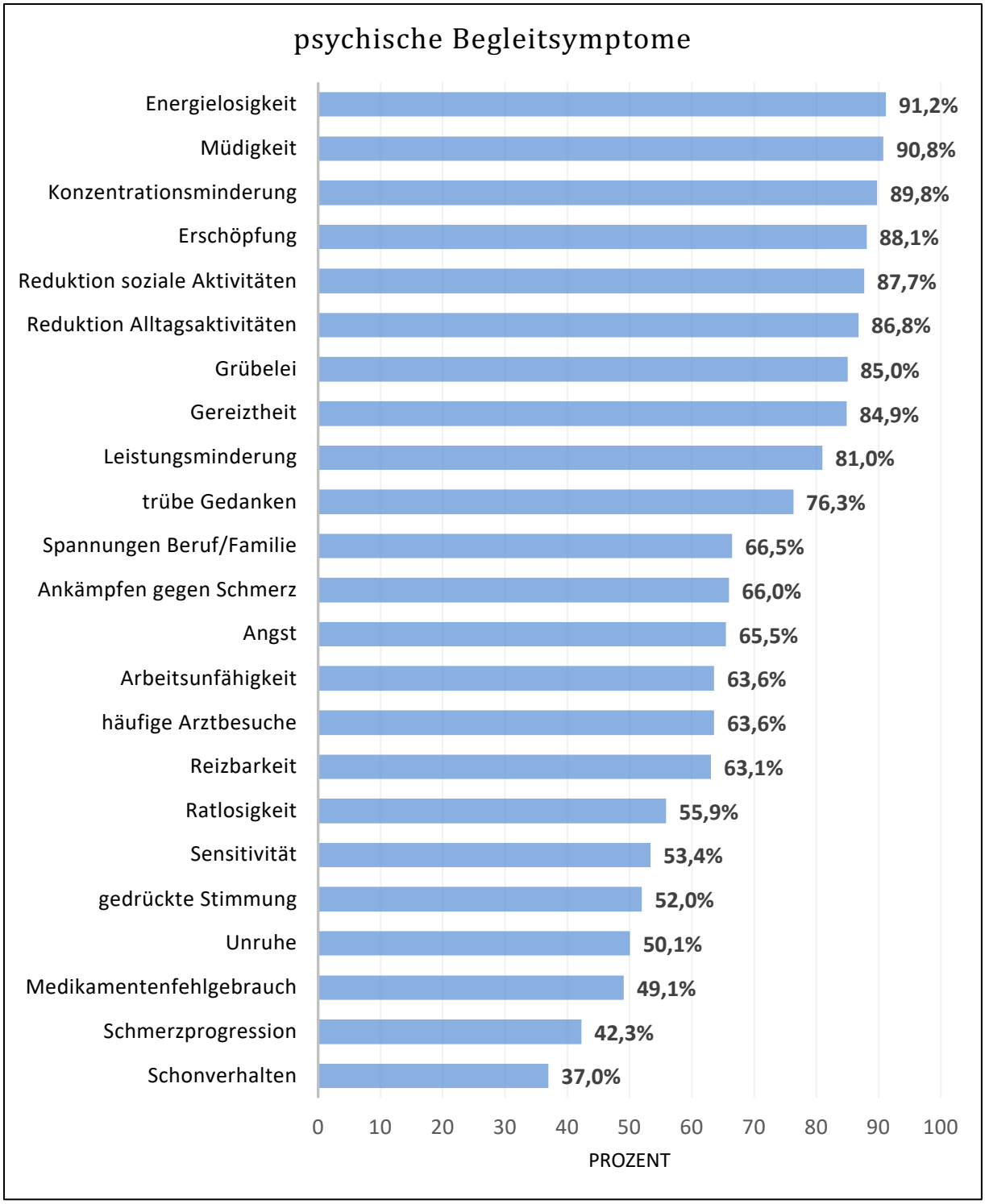

Abbildung 34: Häufigkeitsverteilung psychischer Begleitsymptome in Prozent

46,5 % der Clusterkopfschmerzpatienten haben Ängste (Abbildung 35) und 60 % leiden unter trüben Gedanken (Abbildung 36). 33,9 % der Betroffenen entwickeln eine Lebensmüdigkeit (Abbildung 37).

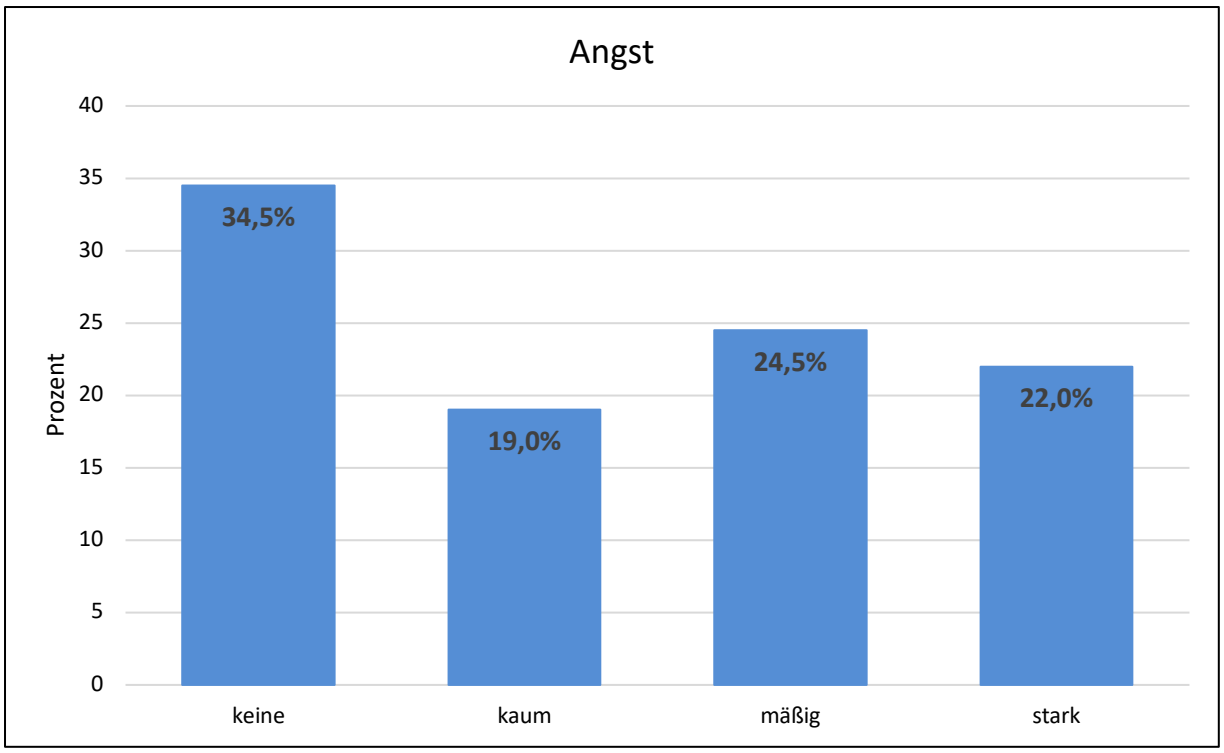

Abbildung 35: Häufigkeitsverteilung der auftretenden Angst in Prozent

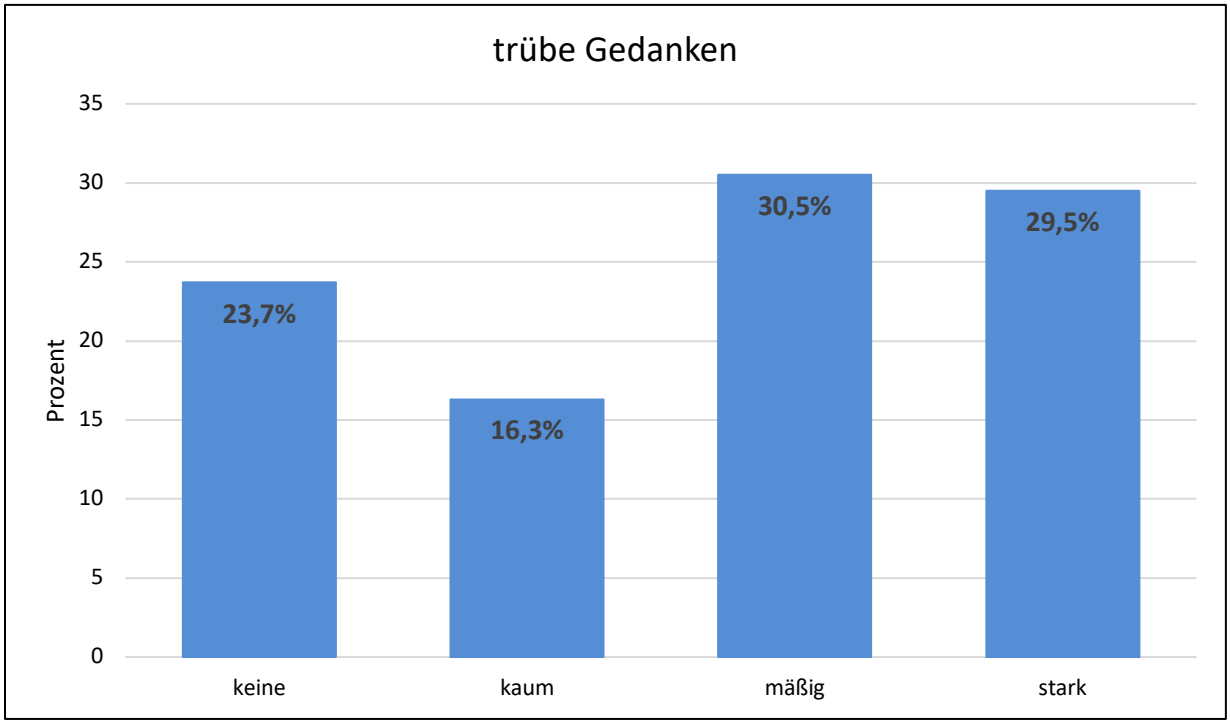

Abbildung 36: Darstellung der auftretenden trüben Gedanken in Prozent

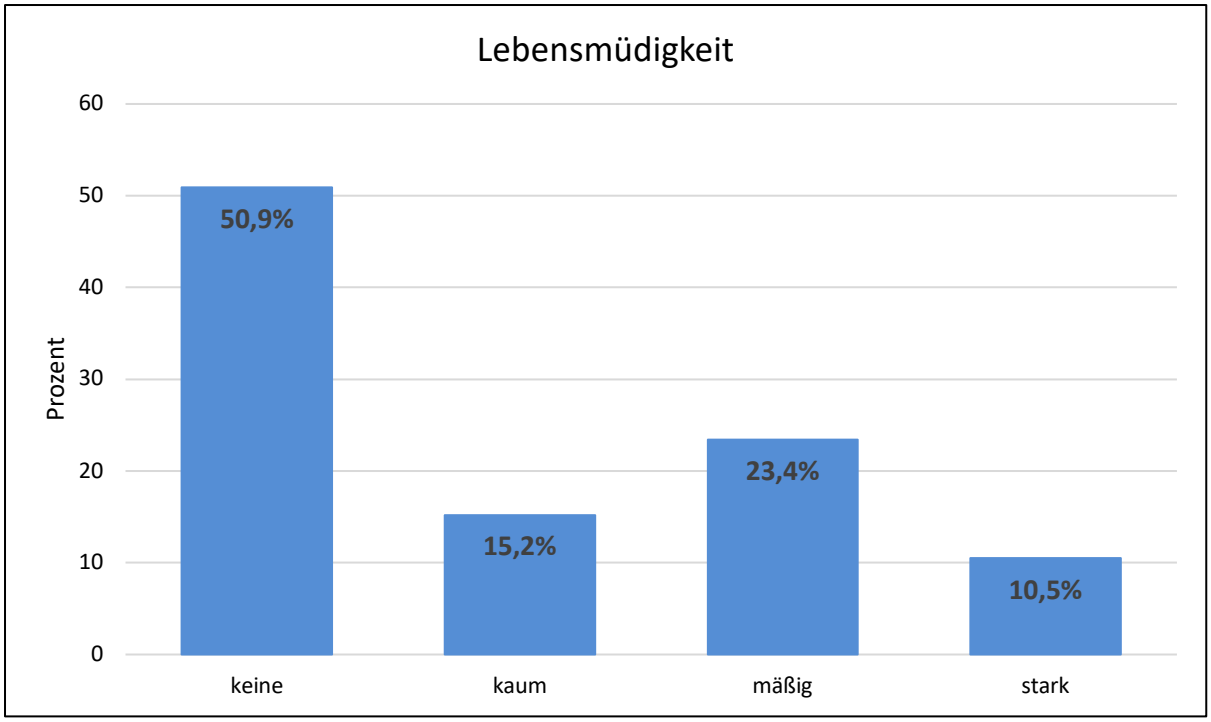

Abbildung 37: Häufigkeitsverteilung der auftretenden Lebensmüdigkeit in Prozent

82,7 % der betroffenen Clusterkopfschmerzpatienten beklagen eine Vergesslichkeit (Abbildung 38).

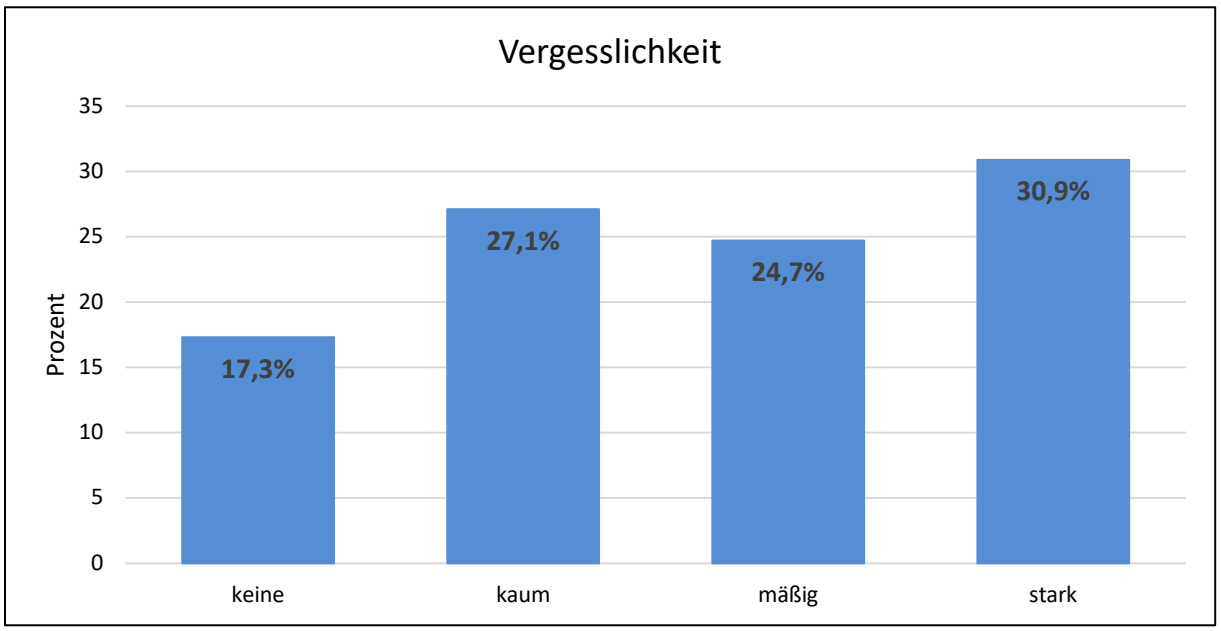

Abbildung 39: Häufigkeitsverteilung der auftretenden Vergesslichkeit in Prozent

40,5 % der untersuchten Patienten kennen zeitweise Selbstmordgedanken, 7,6 % leiden regelmäßig darunter, 1,8 % würden aktuell einen Suizid begehen, wenn sie die Gelegenheit dazu hätten (Abbildung 40).

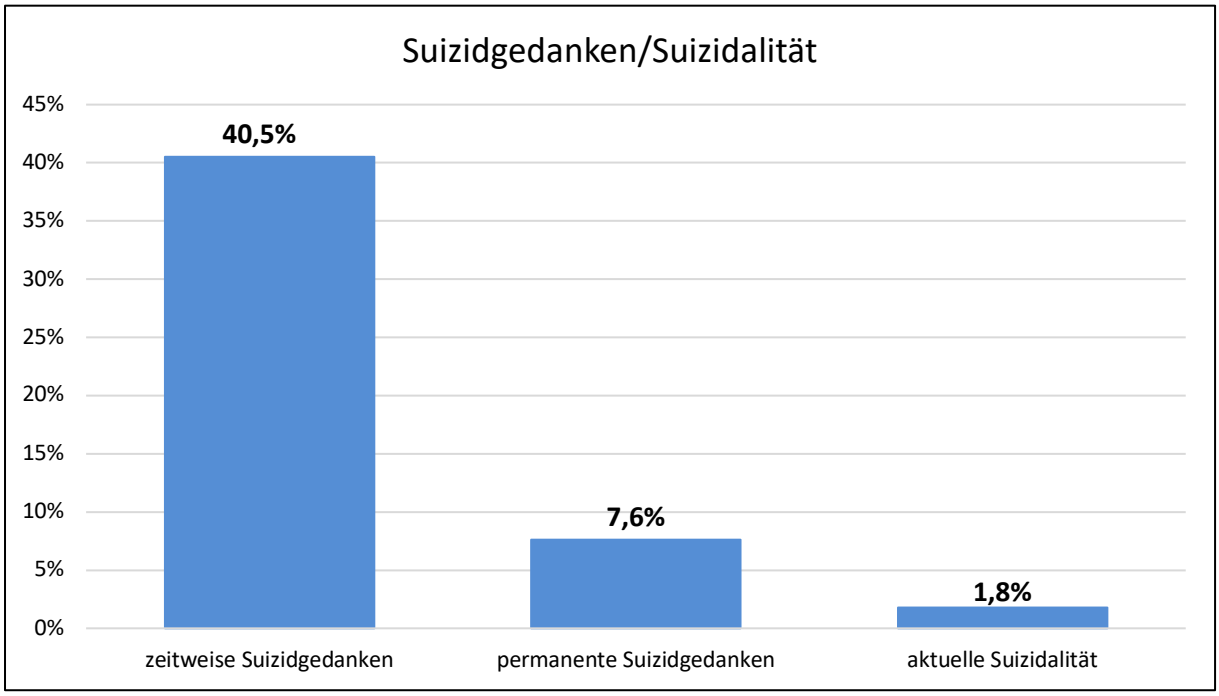

Abbildung 40: Häufigkeitsverteilung der auftretenden Suizidgedanken/Suizidalität in Prozent

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung des Phänotyps

In dieser retrospektiven Datenanalyse wurden die Daten von Patientinnen und Patienten erfasst, die in den Jahren 2018, 2019 und 2020 in einem tertiären Kopfschmerzzentrum zur stationären multimodalen Schmerztherapie mit der Hauptdiagnose Clusterkopfschmerz eingewiesen wurden. Der schwere Krankheitsverlauf erwies sich zuvor ambulant therapierefraktär. Die Daten des Kopfschmerzphänotyps wurden mit dem standardisierten Kieler Kopfschmerzfragebogen (69) vor der stationären Aufnahme erhoben. Zur zusätzlichen Erfassung der Auswirkungen der Clusterkopfschmerzen wurde auch der Migraine Disability Assessment Score (79–82), die Beschwerde-Liste, das Beck-Depressions-Inventar II (83–90) und das World Health Organization Disability Assessment Schedule (91–98) eingesetzt.

Bei den untersuchten 207 Patienten mit Clusterkopfschmerzen stellt sich bei der Erkrankung ein Geschlechterverhältnis von Männer:Frauen 1,6:1 dar. Die Patienten beklagen zu 71,5 % Schmerzen über mehr als 5 Jahre. 38,2 % dieser Personen weisen Remissionsphasen von mindestens 3 Monaten auf und leiden somit an einem episodischen Clusterkopfschmerz, 61,8 % verzeichnen einen chronischen Verlauf. Bei 98,1 % der Menschen dauert eine Clusterattacke 15–180 Minuten, selten auch über 180 Minuten hinaus, an und 86,5 % beschreiben eine deutliche Konstanz des Schmerzortes. 52 % der Patienten weisen die Schmerzen auf der rechten Seite periorbital, 46 % auf der linken Seite periorbital und 2 % einen Seitenwechsel zwischen den Episoden auf. Andere Lokalisationen, wie parietal, occipital, Oberkiefer und Unterkiefer werden zu 36,2 % beschrieben. Die Intensität der Schmerzen wird von 98,6 % der Betroffenen als stark bis sehr stark empfunden. 55,6 % der Patienten geben einen individuell typischen Verlauf des Clusterkopfschmerzes an. Bei 50,2 % der untersuchten Personen wird eine bevorzugte bestimmte Tageszeit, zu der die Clusterattacken auftreten, angegeben (Mehrfachnennungen möglich). Dabei treten 79,3 % der Attacken zwischen 21.00 und 06.00 Uhr sowie gehäuft zu 32,4 %

zwischen 0.00 und 3.00 Uhr auf. 82,6 % der Clusterkopfschmerzpatienten leiden unter 1-6 Attacken/Tag, wobei bei 21,8 % durchschnittlich 3 Attacken/Tag auftreten. Die meisten Patienten empfinden die Qualität der Schmerzen mit 80,2 % als stechend, 50,2 % als bohrend, 43,5 % mit blitzartig, 42 % als pulsierend und 37,7 % als brennend. 31,4 % der Menschen mit einem Clusterkopfschmerz verzeichnen einen Dauerkopfschmerz im Clusterareal.

61,2 % der Betroffenen dokumentieren Begleitsymptome in Verbindung mit Schmerzen. Als häufigste Begleitsymptome werden Schlafstörungen (93,2 %), innere Unruhe (85,3 %), Tränenfluss (82,1 %), Agitiertheit (75,8 %), Augenrötung (70,5 %), behinderte Nasenatmung (62,8 %), Photophobie (51,2 %) und Schwitzen (51,2 %) angegeben. Eine Verschlechterung der Beschwerden wird von 43 % in Zusammenhang mit der Jahreszeit, von 37,7 % durch die Wetterlage, von 33,3 % durch Genussmittel, von 31,9 % durch seelische Belastungen sowie von 30,9 % durch unbequeme Kopf- oder Körperhaltung beschrieben.

30,4 % der Menschen mit Clusterkopfschmerz konsumieren regelmäßig Alkohol, 56,5 % rauchen, 81,6 % nehmen regelmäßig Koffein zu sich und 6,8 % andere Drogen.

Der MIDAS-Score beträgt bei 195 Patienten von 207 Patienten (94,7 %) Grad 4, entsprechend einer sehr schweren Beeinträchtigung. 79,3 % der Menschen mit einem Clusterkopfschmerz berichten im Beck-Depressions-Inventar II über Symptome, die einer Depression zuzuordnen sind. 23,7 % erfüllen die Kriterien einer milden Depression, 27,1 % einer moderaten Depression und 28,5 % einer schweren Depression. Die Analyse des WHODAS 2.0 ergibt, dass 92,7 % der Clusterkopfschmerzpatienten in ihrer Gesundheit und ihrer Funktionsfähigkeit stark eingeschränkt sind und ein hohes Maß an Beeinträchtigungen aufweisen. Die gesundheitlichen Schwierigkeiten der Personen mit einem Clusterkopfschmerz, die im WHODAS 2.0 erfasst werden, treten durchschnittlich an 23 von 30 Tagen auf. Aufgrund der Gesundheitsprobleme sind die Patienten an 13 Tagen von 30 Tagen zu Tätigkeiten absolut unfähig und an 20 Tagen von 30 Tagen müssen sie ihre alltäglichen Aktivitäten oder ihrer Arbeit reduzieren.

Weiterhin berichten viele Menschen, die an einem Clusterkopfschmerz erkrankt sind, von zusätzlichen psychisch belastenden Symptomen. 91,2 % der Clusterkopfschmerzpatienten dokumentieren Energielosigkeit, 90,8 % Müdigkeit, 89,8 % Konzentrationsstörungen und 88,1 % Erschöpfung. Soziale Aktivitäten sind bei 87,7 % und Alltagsaktivitäten bei 86,8 % deutlich reduziert. 85 % leiden unter Grübeln, 84,9 % unter Gereiztheit und 81 % unter Leistungsminderung. 76,3 % geben trübe Gedanken, 66,5 % Spannungen im Beruf oder Familie, 66 % Ankämpfen gegen den Schmerz und 65,5 % Ängste an. Arbeitsunfähigkeit berichten 63,6 % und häufige Arztbesuche 63,6 %. Die Betroffenen leiden unter Reizbarkeit (63,1 %), Ratlosigkeit (55,9 %), einer erhöhten Sensitivität (53,4 %), gedrückter Stimmung (52 %) und Unruhe (50,1 %). Es bestehen Schmerzprogression (42,3 %) und Schonverhalten (37 %).

40,5 % der untersuchten Patienten kennen zeitweise Selbstmordgedanken, 7,6 % leiden regelmäßig darunter. 1,8 % würden einen Suizid begehen, wenn sie die Gelegenheit dazu hätten.

Die Daten zeigen im Vergleich zur Definition des Clusterkopfschmerzes in der ICDH-3 Klassifikation (2) die große Variabilität der Symptome und Folgen dieser Erkrankung auf.

4.2 Vergleich mit den ICHD-3 Kriterien

Die Ergebnisse bestätigen, dass ein Großteil der Patienten mit Clusterkopfschmerzen klinische Merkmale aufweist, die von den diagnostischen Kriterien der ICHD-3 (2) abgebildet werden. Allerdings findet sich aufgrund der Variabilität der Symptomatik ein bedeutsamer Anteil von klinischen Erkrankungsbildern und Auswirkungen von Clusterkopfschmerzen, die nicht von den ICHD-3 Kriterien erfasst werden.

Eine schwere oder sehr schwere Schmerzintensität (B-Kriterium der ICHD-3) trifft für 14,5 % bzw. 84,1 % der Patienten zu. Nur im Ausnahmefall treten schwache oder mittelstarke Schmerzen bei 1,4 % auf.

Unilaterale Schmerzen immer am gleichen Ort weisen 86,5 % der Patienten auf, 7,2 % geben eine Änderung der Lokalisation an. Dieses Phänomen wird in den diagnostischen Kriterien nicht explizit aufgeführt und kann daher in der Diagnostik von Clusterkopfschmerzen zur Verzögerung und zu Fehldiagnosen führen (78, 99–101). Auf den Seitenwechsel wird in den diagnostischen Kriterien und in den Anmerkungen der ICHD-3 nicht eigens hingewiesen.

Die Dauer der Kopfschmerzen beträgt bei 98,1 % der Patienten 15 Minuten bis 180 Minuten. Es finden sich 1,9 % der Patienten mit einer längeren Schmerzdauer. Patienten mit dieser Attackendauer werden in der aktuellen Kopfschmerzklassifikation nicht erfasst.

Die häufigsten Begleitsymptome werden mit zu 93,2 % Schlafstörungen, 85,3 % innere Unruhe, 82,1 % mit Tränenfluss, 75,8 % Agitiertheit, 70,5 % Augenrötung, 62,8 % behinderte Nasenatmung, 51,2 % Photophobie, 51,2 % Schwitzen, 48,3 % Phonophobie und 44,4 % Berührungsempfindlichkeit beschrieben. Diese Vielfalt der Symptome geht über die in der ICHD-3 (2) beschriebenen Symptome hinaus.

Psychomotorische Begleitsymptome im Sinne von Restlessness und Agitation finden sich bei 75,8 % der Betroffenen. Die Daten stützen die besondere Berücksichtigung dieser psychomotorischen Symptome neben den autonomen Symptomen als eigenständiges diagnostisches Kriterium, das die Diagnose eines Clusterkopfschmerzes im Rahmen des C-Kriteriums alleine begründen kann (2).

Dauerschmerzen zwischen den einzelnen Clusterattacken finden sich bei 31,4 % der Patienten zwischen den Attacken. Dauerschmerzen können zu einer weiteren Verstärkung des Leidensdruckes und zur Behinderung beitragen. Da Dauerschmerzen von nahezu einem Drittel der Betroffenen berichtet werden, könnten sie dazu führen, dass andere Kopf- und Gesichtsschmerzen als Diagnose in Erwägung gezogen werden und die sachgerechte Diagnose verzögert wird (70, 78, 99, 102–107). Gerade wenn die Intervallschmerzen zwischen den Attacken stark oder sehr stark sind, können sie eine sachgerechte Diagnose

verzögern und erschweren (108-112). Dauerschmerzen sprechen erfahrungsgemäß auch nicht auf die für die Clusterkopfschmerzattacken wirksame vorbeugende Behandlung an und erfordern weitere therapeutische Erwägungen (9, 78, 99, 102, 113). Da diese Situation bisher wenig berücksichtigt wurde, erfordert dies weitere Studien. Dauerschmerzen im Clusterareal sind auch in anderen umfangreichen Analysen beschrieben (114), haben jedoch bisher noch keinen Eingang in die ICHD-Kriterien gefunden (2).

Bezüglich der Attackenfrequenz zeigt sich, dass 5,3 % der Patienten mehr als 8 Attacken pro Tag aufweisen. Wenn mehr als 8 Attacken pro Tag auftreten, ist das D-Kriterium der internationalen Kopfschmerzklassifikation für den Clusterkopfschmerz nicht erfüllt (2) und die Diagnose kann nicht gestellt werden. Bei der Diagnosestellung der Klassifikation sollte daher auch in Erwägung gezogen werden, dass bei einem Teil der Patienten mehr als 8 Attacken am Tag auftreten können. Dieser Sachverhalt ist eine weitere Ursache für einen erhöhten Leidensdruckes bei Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz (70, 113, 115).

Das Geschlechterverhältnis von Männer:Frauen beträgt 1,6:1. Es ist damit deutlich geringer als in der Gesamtpopulation der Betroffenen (10, 13, 16, 19-22). Auch Frauen sind somit von sehr schweren Verläufen betroffen, als allgemeine epidemiologische Zahlen annehmen lassen können.

Neben den in der ICHD-3 (2) beschriebenen diagnostischen Merkmalen leiden Betroffene besonders schwer an den psychischen Begleitsymptomen und den psychosozialen Auswirkungen von Clusterkopfschmerzen. Im Vordergrund stehen mit sehr hoher Häufigkeit Erschöpfung, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und Energielosigkeit. Soziale Aktivitäten und Alltagsaktivitäten können die meisten Betroffenen nicht mehr ausführen. Sie leiden unter Grübeln, Gereiztheit, Leistungsminderung, Schonverhalten, Ängsten, Schmerzprogression und trüben Gedanken. Es bestehen häufig Spannungen im Beruf oder Familie, Arbeitsunfähigkeit und häufige Arztbesuche.

Die belastenden Auswirkungen von Clusterkopfschmerzen werden besonders durch die hohe Häufigkeit von suizidalen Gedanken deutlich. Über 40 % der

untersuchten Patienten kennen zeitweise Selbstmordgedanken und über 7 % leiden regelmäßig darunter, 1,8 % würden Suizid begehen, wenn sie die Gelegenheit dazu hätten. Entsprechend berichten nahezu 80 % der Menschen mit einem Clusterkopfschmerz im Beck-Depressions-Inventar II über Symptome, die einer Depression zuzuordnen sind.

Die hohe Belastung durch therapierefraktäre Clusterkopfschmerzen wird auch im MIDAS-Score prägnant, der nahezu bei allen Betroffenen einen Grad 4, entsprechend einer sehr schweren Behinderung, aufweist. Dies wird auch in der Analyse des WHODAS 2.0 deutlich, in der über 92 % der Clusterkopfschmerzpatienten in ihrer Gesundheit und ihrer Funktionsfähigkeit stark eingeschränkt sind und ein hohes Maß an Beeinträchtigungen aufweisen.

Insgesamt zeigt diese Analyse bei den 207 Betroffenen einen ausgeprägten Symptomkomplex, der weit über die rein diagnostischen Kriterien der ICDH-3 (2) hinausgeht. Die in dieser Studie erhobenen Daten zeigen erstmalig die Schwere der Erkrankung und die Symptomvielfalt der Verläufe bei dieser Patientengruppe.

4.3 Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung

Die Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung von Clusterkopfschmerzen sind vielfältig. Sie schließen die relative Seltenheit der Erkrankung im Vergleich zu anderen Kopfschmerzformen, den episodischen Verlauf und die Ausbildung zur Diagnose und Behandlung von Kopfschmerzen ein (77, 78, 100, 103, 116, 117).

Relevant dabei ist, wie die Ergebnisse dieser Studie zeigen, auch das variable Krankheitsbild. Die sehr strikten expliziten Kriterien der ICHD-3 schließen möglicherweise einen Teil der Patienten von der Diagnose aus. Bei den Schmerzkriterien (Kriterium B) gilt dies für die Schmerzintensität, die Schmerzlokalisation und die Schmerzdauer. Insbesondere sollte der sequenzielle Wechsel der Seite zwischen aktiven Perioden bei der Diagnose berücksichtigt werden und nicht gegen die Diagnose eines Clusterkopfschmerzes sprechen.

Die Begleitsymptome im Kriterium C der ICHD-3 beschreiben umfassend die bedeutsamsten diagnostischen Kriterien. Dies gilt auch für Restlessness und Agitation, die eine eigenständige Ziffer unter den Begleitkriterien erhalten haben und für die Abgrenzung zu den Migräneformen hochrelevant sind.

Das Auftreten von Dauerschmerzen zwischen den Attacken sollte in Hinblick auf die hohe Häufigkeit und die Intensität sowie die Auswirkung auf den Leidensdruck bei Clusterkopfschmerzpatienten ebenfalls erfragt werden (118-120). Bei der Erstellung des Therapieplans sollte geprüft werden, ob auch bestehende Dauerschmerzen einer spezifischen Behandlung bedürfen und die Ausrichtung der Therapie sollte nicht allein auf die Clusterkopfschmerzattacken ausgerichtet sein (103). Das Kriterium D umfasst die Attackenfrequenz pro Tag. Es zeigt sich, dass ein Teil der Patienten mehr als 8 Attacken pro Tag aufweisen. Berücksichtigt man diese Situation nicht, können Fehldiagnosen resultieren. Im Vordergrund der Komorbidität bei Clusterkopfschmerz stehen psychische Erkrankungen wie Depression, Schlafstörungen und Ängste. Die Versorgung von Patienten mit Clusterkopfschmerzen sollte auch diese Begleiterkrankungen aufmerksam berücksichtigen. Sie sollten nicht dazu führen, dass bei diagnostischer Unsicherheit Clusterkopfschmerzen als psychosomatische Erkrankungen aufgefasst werden (121).

4.4 Limitierungen

Diese Studie hat mehrere Einschränkungen. Durch die retrospektive Analyse von Betroffenen, die zu einer stationären Therapie eingewiesen wurden, sind Patienten mit besonders ausgeprägten Kopfschmerzen in die Studie eingeschlossen worden. Der resultierende klinische Kopfschmerzphänotyp könnte daher besonders schwere Formen repräsentieren. Sie können nicht auf die Gesamtgruppe der Patienten mit Clusterkopfschmerzen verallgemeinert werden. Es wurde versucht, den Kopfschmerzphänotyp so genau wie möglich zu erfassen, indem eine große Anzahl von Teilnehmern rekrutiert wurde. Die Analysen beruhen auf den in den Fragebögen gegebenen Antworten. Ein großer Teil der Patienten gab den Phänotyp aus dem Gedächtnis an. Daher kann auch von einem Recall-Bias ausgegangen werden. Angesichts des sehr langen Verlaufs

der Erkrankung ist jedoch davon auszugehen, dass der Einfluss eines solchen Bias gering ist.

4.5 Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt bei Patienten mit Clusterkopfschmerzen, die in der ambulanten Versorgung einen therapierefraktären Verlauf aufweisen und zur stationären multimodalen Schmerztherapie eingewiesen werden, einen ausgeprägten Symptomkomplex, der weit über die rein diagnostischen Kriterien der ICHD-3 (2) hinausgeht. Zumeist besteht ein chronischer langjähriger Verlauf. Frauen sind häufiger von sehr schweren Verläufen betroffen, als allgemeine epidemiologische Zahlen annehmen lassen. Die Attacken treten mit einer starken bis sehr starken Schmerzintensität in einer hohen täglichen Häufigkeit auf. Aufgrund des nächtlichen Auftretens resultieren schwere Schlafstörungen mit Erschöpfung, Energielosigkeit und Arbeitsunfähigkeit. Dauerkopfschmerzen im Clusterareal tragen ebenfalls zu Behinderung bei. Betroffene leiden besonders schwer an den psychischen Begleitsymptomen und den psychosozialen Auswirkungen von Clusterkopfschmerzen. Die schwer belastenden Komplikationen von Clusterkopfschmerzen werden besonders durch die hohe Häufigkeit von suizidalen Gedanken bei über 40 % der untersuchten Patienten deutlich. Durch diese Analyse wird veranschaulicht, dass therapierefraktäre Clusterkopfschmerzen für Betroffene eine außerordentlich schwerwiegende Erkrankung darstellen. Die Auswirkungen der schweren Erkrankung betreffen nahezu alle Bereiche des beruflichen, sozialen und familiären Lebens. Psychischen Erkrankungen und ihren sozialen Auswirkungen sollte daher in der Versorgung von Patienten mit Clusterkopfschmerzen eingehende Aufmerksamkeit zuteilwerden. Die Variabilität des Phänotyps muss berücksichtigt werden, um eine schnelle und gezielte Diagnose sowie die Einleitung einer wirksamen Therapie zu ermöglichen. Aber auch das therapeutische Vorgehen durch Edukation, psychotherapeutische Maßnahmen und Einbeziehung der Angehörigen zur Vorbeugung der Clusterkopfschmerzen sollte frühzeitig erwogen werden. Psychische Komorbiditäten und daraus resultierende Komplikationen sind ein

wesentlicher Grund, warum Betroffene nicht mehr ausreichend ambulant versorgt werden können und eine vollstationäre multimodale Therapie benötigen.

5. Zusammenfassung

Rationale: Clusterkopfschmerzen treten mit 1-8 Attacken bis zu alle zwei Tage mit schweren, streng einseitigem orbital, supraorbital und/oder temporalem Schmerz für 15 bis 180 Minuten Dauer mit einseitiger konjunktivaler Injektion, Lakrimation, nasaler Kongestion, Rhinorrhoe, vermehrtes Schwitzen im Bereich von Stirn und Gesicht, Miosis, Ptosis und/oder Lidödem und/oder Unruhe oder Agitation auf.

Methodik: Analysiert wurden retrospektiv 207 Clusterkopfschmerzpatienten, die stationär nach ambulanter therapierefraktärer Behandlung in der Schmerzklinik Kiel in den Jahren 2018 bis 2020 behandelt wurden. In der retrospektiven Kohortenstudie wurde die Komplexität des Phänotyps, der Krankheitsverlauf, die Komplikationen sowie die Komorbiditäten des Clusterkopfschmerzes standardisiert erfasst. Die Daten wurden auf der Basis der Angaben im standardisierten Kieler Kopfschmerzfragebogen, dem Midas-Fragebogen, Beck-Depression-Inventar II sowie den World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) erhoben.

Ergebnis: Die Patienten weisen ein mittleres Lebensalter von 48 Jahren auf. Das Geschlechterverhältnis Männer:Frauen entspricht 2:1. Die Dauer der Erkrankung besteht bei 72 % über 5 Jahre. Bei 98,1 % der Menschen dauert eine Clusterattacke 15-180 Minuten. 98,6 % empfinden den Clusterkopfschmerz mit einer starken (14,5 %) bis sehr starken (81,1 %) Intensität. 82,6 % der Clusterpatienten leiden unter 1-6 Attacken/Tag. 31,4 % verzeichnen einen Dauerkopfschmerz im Clusterareal. Die Schmerzqualität wird 80,2 % als stechend, 50,2 % bohrend, 43,5 % blitzartig und zu 42 % als pulsierend empfunden. Als Begleitsymptome zeigen sich bei 93,2 % Schlafstörungen, 85,3 % innere Unruhe, 82,1 % mit Tränenfluss, 75,8 % Agitiertheit, 70,5 % Augenrötung, 62,8 % behinderte Nasenatmung, 51,2 % Photophobie, 51,2 % Schwitzen, 48,3 % Phonophobie und 44,4 % Berührungsempfindlichkeit, aber auch zusätzlich psychisch belastende Symptome wie 91,2 % Energielosigkeit, 90,8 % Müdigkeit, 89,8 % Konzentrationsstörungen und 88,1 % Erschöpfung. Der MIDAS-Score betrug bei 95 % der Patienten den Grad 4. 79,3 % der Menschen mit einem Clusterkopfschmerz berichten im Beck-Depressions-Inventar II über Symptome, die einer Depression zuzuordnen sind. Die Analyse des WHODAS 2.0 ergibt, dass 92,7 % der Clusterkopfschmerzpatienten in ihrer Gesundheit und ihrer Funktionsfähigkeit stark eingeschränkt sind und ein hohes Maß an Beeinträchtigungen aufweisen. 40,5 % der Menschen mit Clusterkopfschmerz

entwickeln Suizidgedanken aufgrund dieser Erkrankung und 1,8 % würden sich suizidieren, wenn sie die Gelegenheit dazu hätten.

Schlussfolgerungen: Die Mehrzahl der Patienten mit Clusterkopfschmerzen, die in der ambulanten Versorgung einen therapierefraktären Verlauf aufweisen und zur stationären multimodalen Schmerztherapie eingewiesen werden, weisen einen ausgeprägten Symptomkomplex auf, der weit über die rein diagnostischen Kriterien der ICHD-3 hinausgehen. Betroffene leiden besonders schwer an den psychischen Begleitsymptomen und den psychosozialen Auswirkungen von Clusterkopfschmerzen. Die schwer belastenden Komplikationen von Clusterkopfschmerzen werden besonders durch die hohe Häufigkeit von suizidalen Gedanken bei über 40 % der untersuchten Patienten deutlich. Die Variabilität des Phänotyps muss berücksichtigt werden, um eine schnelle und gezielte Diagnose sowie die Einleitung einer wirksamen Therapie zu ermöglichen.

6. Literatur

1. Willis T. De Anima Brutorum quae Hominis Vitalis ac Sensitiva Est, Exercitationes Duae. London: William Wells & Robert Scott; 1672.
2. Headache Classification Committee. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
3. Harris W. Neuritis and Neuralgia. London: Oxford University Press.; 1926.
4. Boes CJ, Capobianco DJ, Matharu MS, Goadsby PJ. Wilfred Harris' early description of cluster headache. Cephalalgia. 2002;22(4):320-6.
5. Horton BT, MacLean AR, Craig WM. A new syndrome of vascular headache: Results of treatment with histamine. Mayo Clinic Proceeding. 1939;14:257-60.
6. Swieten Gv, Boerhaave H. Commentaria in Hermanni Boerhaave aphorismos, de cognoscendis et curandis morbis: Taurini, ex Typographia Regia, 1747; 1747.
7. Isler H. Episodic cluster headache from a textbook of 1745: van Swieten's classic description. Cephalalgia. 1993;13(3):172-4; discussion 49.
8. Olesen J. International Classification of Headache Disorders. Lancet Neurol. 2018;17(5):396-7.
9. Moon HS, Cho SJ, Kim BK, Lee MJ, Chung PW, Sohn JH, et al. Field testing the diagnostic criteria of cluster headache in the third edition of the International Classification of Headache Disorders: A cross-sectional multicentre study. Cephalalgia. 2019;39(7):900-7.
10. Wei DY, Yuan Ong JJ, Goadsby PJ. Cluster Headache: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Features, and Diagnosis. Ann Indian Acad Neurol. 2018;21(Suppl 1):S3-S8.
11. Burish M. Cluster Headache and Other Trigeminal Autonomic Cephalalgias. Continuum (Minneap Minn). 2018;24(4, Headache):1137-56.
12. San-Juan D, Velez-Jimenez K, Hoffmann J, Martínez-Mayorga AP, Melo-Carrillo A, Rodríguez-Leyva I, et al. Cluster headache: an update on clinical features, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Front Pain Res (Lausanne). 2024;5:1373528.
13. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet. 2005;366(9488):843-55.
14. Gaul C, Diener H-C, Müller OM. Cluster Headache—Clinical Features and Therapeutic Options. Dtsch Arztebl Int. 2011;108(33): 543-9.
15. Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence. Vågå study of headache epidemiology. Cephalalgia. 2003;23(7):528-33.
16. Torelli P, Beghi E, Manzoni GC. Cluster headache prevalence in the Italian general population. Neurology. 2005;64(3):469-74.
17. Ekbom K, Svensson DA, Pedersen NL, Waldenlind E. Lifetime prevalence and concordance risk of cluster headache in the Swedish twin population. Neurology. 2006;67(5):798-803.
18. Katsarava Z, Dzagnidze A, Kukava M, Mirvelashvili E, Djibuti M, Janelidze M, et al. Prevalence of cluster headache in the Republic of Georgia: results of a population-based study and methodological considerations. Cephalalgia. 2009;29(9):949-52.
19. Katsarava Z, Obermann M, Yoon MS, Dommes P, Kuznetsova J, Weimar C, et al. Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany. Cephalalgia. 2007;27(9):1014-9.
20. Liaw YC, Wang YF, Chen WT, Chen SP, Wu JW, Chen ST, et al. Sex-related differences in cluster headache: A hospital-based study in Taiwan. Cephalalgia. 2022;42(14):1532-42.
21. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. Lancet Neurol. 2004;3(5):279-83.

22. Fourier C, Ran C, Steinberg A, Sjöstrand C, Waldenlind E, Belin AC. Sex Differences in Clinical Features, Treatment, and Lifestyle Factors in Patients With Cluster Headache. Neurology. 2023;100(12):e1207-e20.
23. Membrilla JA, Cuadrado ML, Gonzalez-Garcia N, Porta-Etessam J, Sanchez-Soblechero A, Lozano Ros A, et al. The profile of refractory chronic cluster headache. Neurol Sci. 2024.
24. Al-Karagholi MA, Peng KP, Petersen AS, De Boer I, Terwindt GM, Ashina M. Debate: Are cluster headache and migraine distinct headache disorders? J Headache Pain. 2022;23(1):151.
25. Alabbad S, Figueredo N, Yuan H, Silberstein S. Developments in targeting calcitonin gene-related peptide. Expert Rev Neurother. 2024;24(5):477-85.
26. Chen ST, Wu JW. CGRP-Targeted Therapy for Episodic and Chronic Cluster Headache. Curr Pain Headache Rep. 2022;26(9):667-75.
27. Kashiwagi K, Katsuki M, Kawamura S, Tachikawa S, Ono A, Koh A. Fremanezumab and Non-High-Dose Galcanezumab for Comorbid Cluster Headache in Patients with Migraine: Three Cases. Neurol Int. 2023;15(1):318-24.
28. Lamas Perez R, Millan-Vazquez M, Gonzalez-Oria C. Efficacy and safety of galcanezumab as chronic cluster headache preventive treatment under real world conditions: Observational prospective study. Cephalalgia. 2024;44(3):3331024231226181.
29. Lund NLT, Petersen AS, Fronczek R, Tfelt-Hansen J, Belin AC, Meisingset T, et al. Current treatment options for cluster headache: limitations and the unmet need for better and specific treatments-a consensus article. J Headache Pain. 2023;24(1):121.
30. Membrilla JA, Roa J, Diaz-de-Teran J. Preventive treatment of refractory chronic cluster headache: systematic review and meta-analysis. J Neurol. 2023;270(2):689-710.
31. Peng KP, Burish MJ. Management of cluster headache: Treatments and their mechanisms. Cephalalgia. 2023;43(8):3331024231196808.
32. Petersen AS, Lund N, Messlinger K, Christensen SL, Barloese M, Jorgensen NR, et al. Reduced plasma calcitonin gene-related peptide level identified in cluster headache: A prospective and controlled study. Cephalalgia. 2024;44(3):3331024231223970.
33. Ballesta-Martinez S, Del Pilar Navarro-Perez M, Bellosta-Diago E, Santos-Lasaosa S. Theory of mind: a new perspective on cluster headache-a cross-sectional study. Neurol Sci. 2022;43(10):6047-51.
34. Coppola G, Abagnale C, Sebastianelli G, Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: From the trigeminovascular system to the cerebral networks. Cephalalgia. 2024;44(2):3331024231209317.
35. Moreno-Ajona D, Hoffmann J. From basic mechanisms to therapeutic perspectives in cluster headache. Curr Opin Neurol. 2022;35(3):336-42.
36. Pant A, Farrokhi F, Krause K, Marsans M, Roberts J. Ten-Year Durability of Hypothalamic Deep Brain Stimulation in Treatment of Chronic Cluster Headaches: A Case Report and Literature Review. Cureus. 2023;15(10):e47338.
37. Pohl H, Neumeier MS, Gantenbein AR, Wegener S, Rosio M, Hennel F, et al. Circadian functional changes of pain-processing brainstem nuclei and implications for cluster headache: A 7 Tesla imaging study. Headache. 2024;64(7):729-37.
38. Rizzi M, Giordano M, Cojazzi V, Innocenti N, Castelli N, Messina G, et al. Posterior Hypothalamic Region Deep Brain Stimulation for Aggressive Disorder: Hints from a Series with 15 Years of Follow-Up. Stereotact Funct Neurosurg. 2022;100(5-6):346-7.
39. Schor LI, Pearson SM, de Castro Sousa B, Ettore U, Rohrer U, Gu Y, et al. The location of pain in cluster headache: Data from the International Cluster Headache Questionnaire. Headache. 2024;64(7):783-95.
40. Silvestro M, Tessitore A, Orologio I, Battista G, Siciliano M, Tedeschi G, et al. Cluster headache pathophysiology: What we have learned from advanced neuroimaging. Headache. 2022;62(4):436-52.

41. Wei DY, O'Daly O, Zelaya FO, Goadsby PJ. Areas of cerebral blood flow changes on arterial spin labelling with the use of symmetric template during nitroglycerin triggered cluster headache attacks. Neuroimage Clin. 2022;33:102920.
42. Belin AC, Barloese MC. The genetics and chronobiology of cluster headache. Cephalalgia. 2023;43(10):3331024231208126.
43. Chen SP, Hsu CL, Wang YF, Yang FC, Chen TH, Huang JH, et al. Genome-wide analyses identify novel risk loci for cluster headache in Han Chinese residing in Taiwan. J Headache Pain. 2022;23(1):147.
44. Cui J, Peng W, Yi T, Gao P, Zhou M, Zhu T. No significant association between SNPs in the CLOCK and ADH4 genes and susceptibility to cluster headaches: A systematic review and meta-analysis. Ann Hum Genet. 2022;86(4):159-70.
45. de Freitas Dias B, Robinson CL, Villar-Martinez MD, Ashina S, Goadsby PJ. Current and Novel Therapies for Cluster Headache: A Narrative Review. Pain Ther. 2024.
46. Jennysdotter Olofsgard F, Ran C, Qin Y, Fourier C, Waldenlind E, Steinberg A, et al. Genetic and Phenotypic Profiling of Triptan Users in a Swedish Cluster Headache Cohort. J Mol Neurosci. 2024;74(2):45.
47. Petersen AS, Barloese M, Lund N, Pedersen AF, Soborg MK, Chalmer MA, et al. Cluster headache polygenetic risk and known functional variants of CYP3A4 are not associated with treatment response. Eur J Neurol. 2023;30(5):1425-34.
48. Winsvold BS, Harder AVE, Ran C, Chalmer MA, Dalmasso MC, Ferkingstad E, et al. Cluster Headache Genomewide Association Study and Meta-Analysis Identifies Eight Loci and Implicates Smoking as Causal Risk Factor. Ann Neurol. 2023;94(4):713-26.
49. Akerman S, Goadsby PJ, Romero-Reyes M. PACAP-38 related modulation of the cranial parasympathetic projection: A novel mechanism and therapeutic target in severe primary headache. Br J Pharmacol. 2024;181(3):480-94.
50. Buture A, Boland JW, Dikomitis L, Ahmed F. Update on the pathophysiology of cluster headache: imaging and neuropeptide studies. J Pain Res. 2019;12:269-81.
51. Iscan D, Dal C. The relation of cluster headache to alexithymia, depression, and anxiety. Arq Neuropsiquiatr. 2024;82(11):1-5.
52. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. Headache. 2019;59(5):659-81.
53. Ran C, Olofsgard FJ, Wellfelt K, Steinberg A, Belin AC. Elevated cytokine levels in the central nervous system of cluster headache patients in bout and in remission. J Headache Pain. 2024;25(1):121.
54. San-Juan D, Velez-Jimenez K, Hoffmann J, Martinez-Mayorga AP, Melo-Carrillo A, Rodriguez-Leyva I, et al. Cluster headache: an update on clinical features, epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. Front Pain Res (Lausanne). 2024;5:1373528.
55. Terrier LM, Hadjikhani N, Destrieux C. The trigeminal pathways. J Neurol. 2022;269(7):3443-60.
56. Göbel H, Mehdorn H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Austermann K, Lindner V. Symptomatic cluster headache associated with granulomatous tissue in the cavernosus sinus: a case report. Cephalalgia 2000;20:328–.
57. Arkink EB, Schoonman GG, van Vliet JA, Bakels HS, Sneeboer MA, Haan J, et al. The cavernous sinus in cluster headache - a quantitative structural magnetic resonance imaging study. Cephalalgia. 2017;37(3):208-13.
58. Koenigsberg AD, Solomon GD, Kosmorsky G. Psuedoaneurysm within the cavernous sinus presenting as cluster headache. Headache. 1994;34(2):111-3.
59. Kuramoto Y, Adachi H, Sakai N, Ueno Y, Sakai C, Imamura H, et al. [Cluster-like headache cause by cavernous sinus dural arteriovenous fistula, cured by transvenous embolization: a case report]. No Shinkei Geka. 2013;41(6):493-8.

60. Levy MJ, Robertson I, Howlett TA. Cluster headache secondary to macroprolactinoma with ipsilateral cavernous sinus invasion. Case Rep Neurol Med. 2012;2012:830469.
61. Mathew NT. Is cluster headache due to indolent inflammation in the cavernous sinus? Cephalalgia. 1998;18(4):172.
62. Menku SF, Benbir Senel G, Saip S. [Secondary cluster headache due to cavernous sinus meningioma]. Agri. 2015;27(2):119-20.
63. Moskowitz MA. Cluster headache: evidence for a pathophysiologic focus in the superior pericarotid cavernous sinus plexus. Headache. 1988;28(9):584-6.
64. Palmieri A, Mainardi F, Maggioni F, Dainese F, Zanchin G. Cluster-like headache secondary to cavernous sinus metastasis. Cephalalgia. 2005;25(9):743-5.
65. Schoenen J. Comment on "The use of radiolabelled human serum albumin and SPECT/MRI coregistration to study inflammation in the cavernous sinus of cluster headache patients" by Schuh-Hofer et al. Cephalalgia. 2006;26(12):1493; author reply
66. Schuh-Hofer S, Richter M, Israel H, Geworski L, Villringer A, Munz DL, et al. The use of radiolabelled human serum albumin and SPECT/MRI co-registration to study inflammation in the cavernous sinus of cluster headache patients. Cephalalgia. 2006;26(9):1115-22.
67. Sjaastad O, Rinck P. Cluster headache: MRI studies of the cavernous sinus and the base of the brain. Headache. 1990;30(6):350-1.
68. Göbel H, Czech N, Heinze-Kuhn K, Heinze A, Brenner W, Muhle C. Evidence of regional plasma protein extravagation in cluster headache using Tc-99m albumin SPECT. Cephalalgia. 2000;20:287.
69. Göbel H. Die Kopfschmerzen. Ursachen, Mechanismen, Diagnostik, Therapie. 4 ed. Berlin, Heidelberg: Springer Nature; 2025. 826 p.
70. Sohn JH, Park JW, Lee MJ, Chung PW, Chu MK, Chung JM, et al. Clinical factors influencing the impact of cluster headache from a prospective multicenter study. Sci Rep. 2020;10(1):2428.
71. Pergolizzi JV, Jr., Magnusson P, LeQuang JA, Wollmuth C, Taylor R, Jr., Breve F. Exploring the Connection Between Sleep and Cluster Headache: A Narrative Review. Pain Ther. 2020;9(2):359-71.
72. Louter MA, Wilbrink LA, Haan J, van Zwet EW, van Oosterhout WP, Zitman FG, et al. Cluster headache and depression. Neurology. 2016;87(18):1899-906.
73. Robbins MS. The psychiatric comorbidities of cluster headache. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(2):313.
74. Liang JF, Chen YT, Fuh JL, Li SY, Liu CJ, Chen TJ, et al. Cluster headache is associated with an increased risk of depression: a nationwide population-based cohort study. Cephalalgia. 2013;33(3):182-9.
75. Manzoni GC, Camarda C, Genovese A, Quintana S, Rausa F, Taga A, et al. Cluster headache in relation to different age groups. Neurol Sci. 2019;40(Suppl 1):9-13.
76. Rozen TD, Fishman RS. Female cluster headache in the United States of America: what are the gender differences? Results from the United States Cluster Headache Survey. J Neurol Sci. 2012;317(1-2):17-28.
77. Buture A, Ahmed F, Dikomitis L, Boland JW. Systematic literature review on the delays in the diagnosis and misdiagnosis of cluster headache. Neurol Sci. 2019;40(1):25-39.
78. Frederiksen HH, Lund NL, Barloese MC, Petersen AS, Jensen RH. Diagnostic delay of cluster headache: A cohort study from the Danish Cluster Headache Survey. Cephalalgia. 2020;40(1):49-56.
79. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. Neurology. 1999;53(5):988-94.

80. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Liberman J, Sawyer J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. Cephalalgia. 1999;19(2):107-14; discussion 74.
81. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. Pain. 2000;88(1):41-52.
82. Stewart WF, Lipton RB, Dowson AJ, Sawyer J. Development and testing of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. Neurology. 2001;56(6 Suppl 1):S20-8.
83. D'Iorio A, Maggi G, Guida P, Aiello EN, Poletti B, Silani V, et al. Early Detection of Depression in Parkinson's Disease: Psychometrics and Diagnostics of the Spanish Version of the Beck Depression Inventory. Arch Clin Neuropsychol. 2024;39(4):418-22.
84. Datzer L, Geisler P, Rosskopf M, Cronlein T. Depressive symptoms in patients with hypersomnia measured with Beck Depression Inventory. J Psychiatr Res. 2024;179:366-71.
85. Gray JS, Petros T, Stupnisky R. Confirmatory factor analysis of Beck Depression Inventory-II with two American Indian samples. Am J Orthopsychiatry. 2023;93(4):316-20.
86. Lee A, Park J. Diagnostic Test Accuracy of the Beck Depression Inventory for Detecting Major Depression in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Nurs Res. 2022;31(8):1481-90.
87. Oner A, Sinim Kahraman N, Sevik MO, Kelek Tulu K, Sahin O, Ozsoy S. Emotional State Evaluation of Retinitis Pigmentosa Patients with the Beck Depression Inventory. Turk J Ophthalmol. 2024;54(4):205-11.
88. Seppanen M, Lankila T, Auvinen J, Miettunen J, Korpelainen R, Timonen M. Cross-cultural comparison of depressive symptoms on the Beck Depression Inventory-II, across six population samples. BJPsych Open. 2022;8(2):e46.
89. Tung VS, Thong NV, Mai NP, Linh LT, Son DC, Ha TT, et al. Diagnostic Value in Screening Severe Depression of the Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Beck Depression Inventory Scale, and Zung's Self-Rating Anxiety Scale Among Patients with Recurrent Depression Disorder. Acta Inform Med. 2023;31(4):249-53.
90. Woods R, Lavoie KL, Bacon SL. The Factor Structure and Stability of the Beck Depression Inventory-II (BDI-II) in a Population Undergoing Bariatric Surgery. Obes Surg. 2022;32(11):3732-9.
91. de Oliveira ACS, Zacarias LC, de Souza CCC, Bezerra J, Viana-Junior AB, Sobreira-Neto MA, et al. Validity, reliability, and responsiveness of the Brazilian version of the instrument World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) for individuals with obstructive sleep apnoea. Heart Lung. 2024;67:183-90.
92. de Souza CCC, Zacarias LC, Campos NG, Fortaleza SCB, Madeira CA, Sousa Almondes JG, et al. Validation of the World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0) for individuals with asthma. Disabil Rehabil. 2024:1-8.
93. Ferro MA, Dol M, Basque D, Elgie M. Validating the 12-item proxy-administered World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS) 2.0 in young children with chronic physical illness in Canada. Disabil Rehabil. 2023;45(19):3135-42.
94. Ferro MA, Elgie M, Dol M, Basque D. Measurement invariance of the 12-item self-administered World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS) 2.0 across early and late adolescents in Canada. Disabil Rehabil. 2023;45(19):3118-24.
95. Iwanaga M, Yamaguchi S, Sato S, Usui K, Nakanishi K, Nishiuchi E, et al. Comparison of the 12-item and 36-item versions of the World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS) 2.0 using longitudinal data from community mental health outreach service users. Neuropsychopharmacol Rep. 2024;44(2):457-63.
96. Tarvonen-Schroder S, Koivisto M. World Health Organization Disability Assessment Schedule versus Functional Independence Measure in Traumatic Brain Injury. J Rehabil Med. 2023;55:jrm16274.

97. Theotokatos G, Escorpizo R, Angelopoulos TJ, Chrysagis NK, Bickenbach J, Venieri A, et al. Psychometric Properties of the 12-Item World Health Organization Disability Assessment Schedule (WHODAS 2.0), Greek Version: A Cross-Sectional Study on Applicants of Welfare Benefits. Cureus. 2023;15(11):e48588.
98. Wong JJ, DeSouza A, Hogg-Johnson S, De Groote W, Southerst D, Belchos M, et al. Measurement Properties and Minimal Important Change of the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0 in Persons With Low Back Pain: A Systematic Review. Arch Phys Med Rehabil. 2023;104(2):287-301.
99. Snoer AH, Lund N, Jensen RH, Kristoffersen ES, Barloese M, Hansen JM. More precise phenotyping of cluster headache using prospective attack reports. Eur J Neurol. 2019;26(10):1303-e85.
100. Vikelis M, Rapoport AM. Cluster headache in Greece: an observational clinical and demographic study of 302 patients. J Headache Pain. 2016;17(1):88.
101. Bahra A, Goadsby PJ. Diagnostic delays and mis-management in cluster headache. Acta Neurol Scand. 2004;109(3):175-9.
102. Steinberg A, Josefsson P, Alexanderson K, Sjostrand C. Cluster headache: Prevalence, sickness absence, and disability pension in working ages in Sweden. Neurology. 2019;93(4):e404-e13.
103. van Vliet JA, Eekers PJ, Haan J, Ferrari MD, Dutch RSG. Features involved in the diagnostic delay of cluster headache. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2003;74(8):1123-5.
104. Göbel CH, Karstedt SC, Münte TF, Göbel H, Wolfrum S, Lebedeva ER, et al. Explicit Diagnostic Criteria for Transient Ischemic Attacks Used in the Emergency Department Are Highly Sensitive and Specific. Cerebrovasc Dis. 2020:1-6.
105. Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Göbel CHH. Modern migraine therapy-interdisciplinary long-term care. Internist (Berl). 2020;61(3):326-32.
106. Göbel CH, Karstedt SC, Münte TF, Göbel H, Wolfrum S, Lebedeva ER, et al. ICHD-3 is significantly more specific than ICHD-3 beta for diagnosis of migraine with aura and with typical aura. J Headache Pain. 2020;21(1):2.
107. Göbel A, Göbel CH, Göbel H. Phenotype of migraine headache and migraine aura of Richard Wagner. Cephalalgia. 2014;34(12):1004-11.
108. Marmura MJ, Abbas M, Ashkenazi A. Dynamic mechanical (brush) allodynia in cluster headache: a prevalence study in a tertiary headache clinic. J Headache Pain. 2009;10(4):255-8.
109. Marmura MJ, Pello SJ, Young WB. Interictal pain in cluster headache. Cephalalgia. 2010;30(12):1531-4.
110. Gaul C, Christmann N, Schroder D, Weber R, Shanib H, Diener HC, et al. Differences in clinical characteristics and frequency of accompanying migraine features in episodic and chronic cluster headache. Cephalalgia. 2012;32(7):571-7.
111. Wilbrink LA, Louter MA, Teernstra OPM, van Zwet EW, Huygen F, Haan J, et al. Allodynia in cluster headache. Pain. 2017;158(6):1113-7.
112. Gil-Martinez A, Navarro-Fernandez G, Mangas-Guijarro MA, Diaz-de-Teran J. Hyperalgesia and Central Sensitization Signs in Patients with Cluster Headache: A Cross-Sectional Study. Pain Med. 2019;20(12):2562-70.
113. Sjostrand C, Alexanderson K, Josefsson P, Steinberg A. Sickness absence and disability pension days in patients with cluster headache and matched references. Neurology. 2020;94(21):e2213-e21.
114. Göbel CH, Karstedt S, Heinze A, Koch B, Göbel H. Phenotype of Cluster Headache: Clinical Variability, Persisting Pain Between Attacks, and Comorbidities-An Observational Cohort Study in 825 Patients. Pain Ther. 2021;10(2):1121-37.
115. Negro A, Sciattella P, Spuntarelli V, Martelletti P, Mennini FS. Direct and indirect costs of cluster headache: a prospective analysis in a tertiary level headache centre. J Headache Pain. 2020;21(1):44.

116. Chung PW, Cho SJ, Kim BK, Kim SK, Lee MJ, Choi YJ, et al. Development and Validation of the Cluster Headache Screening Questionnaire. J Clin Neurol. 2019;15(1):90-6.
117. Wheeler SD, Carrazana EJ. Delayed diagnosis of cluster headache in African-American women. J Natl Med Assoc. 2001;93(1):31-6.
118. Ford JH, Nero D, Kim G, Chu BC, Fowler R, Ahl J, et al. Societal burden of cluster headache in the United States: a descriptive economic analysis. J Med Econ. 2018;21(1):107-11.
119. Choong CK, Ford JH, Nyhuis AW, Joshi SG, Robinson RL, Aurora SK, et al. Clinical Characteristics and Treatment Patterns Among Patients Diagnosed With Cluster Headache in U.S. Healthcare Claims Data. Headache. 2017;57(9):1359-74.
120. Goadsby PJ, Cittadini E, Burns B, Cohen AS. Trigeminal autonomic cephalalgias: diagnostic and therapeutic developments. Curr Opin Neurol. 2008;21(3):323-30.
121. Kim BS, Chung PW, Kim BK, Lee MJ, Park JW, Chu MK, et al. The impact of remission and coexisting migraine on anxiety and depression in cluster headache. J Headache Pain. 2020;21(1):58.

7. Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, PD Dr. Carl Göbel, und meinem langjährigen Chef Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Hartmut Göbel, meinen tief empfundenen Dank aussprechen. Ihre fachliche Expertise, Ihre geduldige Unterstützung, engagierte Betreuung und Ihr Vertrauen in meine Arbeit haben mich während der gesamten Promotionszeit begleitet und inspiriert.

Ein großes und besonderes Dankeschön möchte ich meinen Eltern und meiner Familie aussprechen, die mir in herausfordernden Momenten beigestanden und mich immer wieder ermutigt haben.