

Clusterhodepine – klinikk, patofysiologi og behandling

I Parma i Italia ble 0,82 % av befolkningen henvist til et hodepinesenter for clusterhodepine [1]. Blant 18 år gamle mannlige rekrutter i Sverige ble prevalensen anslått til 0,9 promille [2]. Disse tall indikerer at vi har ca. 4 000 norske pasienter med syndromet. Det er en betydelig overvekt av menn i de fleste pasientmaterialer, kanskje så mye som 5 : 1 [3]. Tilstanden kan debutere i alle aldre, gjennomsnittlig skjer det ved ca. 30 års alder.

Symptomer og funn

Kardinalsymptomet er anfallsvis meget sterk smerte lokalisert i og rundt ett øye. Pasienten vil ofte vandre hvileløst omkring. Kvinnelige pasienter uttrykker gjerne at smertene er verre enn fødselsrier. Anfallet varer fra 15 minutter til tre timer og opptrer oftest fra en til tre ganger per døgn, unntaksvis opp mot åtte ganger i døgnet. Under anfallet vil man oftest observere uttalt konjunktival injeksjon på den smertefulle siden, ledsaget av unilateral tåreflod og nesetetthet. En del pasienter har et Horners syndrom med miose og ptose på den smertefulle siden.

Slike anfall opptrer daglig eller flere ganger daglig i en periode på uker til få måneder, etterfulgt av full remisjon som varer i uker til flere år, før det ovenforbeskrevne mønster gjentar seg. Det intermitterende forløp har gitt tilstanden navnet clusterhodepine. 10–15 % av pasientene mangler remisjoner og har derfor kronisk clusterhodepine [3].

Patofysiologi

Er dette en vaskulær hodepine? Det finnes bare én rapport om cerebral angiografi under et anfall med clusterhodepine [4]. I denne beskrives en innsnevring av a. carotis interna i dens ekstradurale forløp distalt i og like kranialt for den beinete carotiskanal. Forfatterne mente at denne innsnevring kunne skyldes et ødem i karveggen. Det utgjorde dermed også en mulig forklaring på det partielle Horners syndrom som sees hos mange pasienter, idet et slikt ødem vil kunne affisere det sympatiske nervepleksus i arterieveggen. Imidlertid oppstod dette anfallet etter at angiografien var påbegynt, og kritikerne hevder derfor at de beskrevne funn kan oppfattes som en kontrastmiddelreaksjon.

Senere har MR-angiografi under spontane anfall vist en dilatasjon av a. ophthalmica på smertesiden med normalt kaliber av a. carotis interna [5]. Dilatasjonen gikk tilbake umiddelbart etter anfallet, og observasjonen kunne reproduseres under og etter ytterligere ett anfall.

Månadens nordiska artikel



Artikeln har tidigare varit publicerad i Tidsskrift for Den norska lägeforening 2001; 121: 582–4

SAMMANFATTAT

Clusterhodepine rammer i underkant av en promille av befolkningen, i alt vesentlig menn.

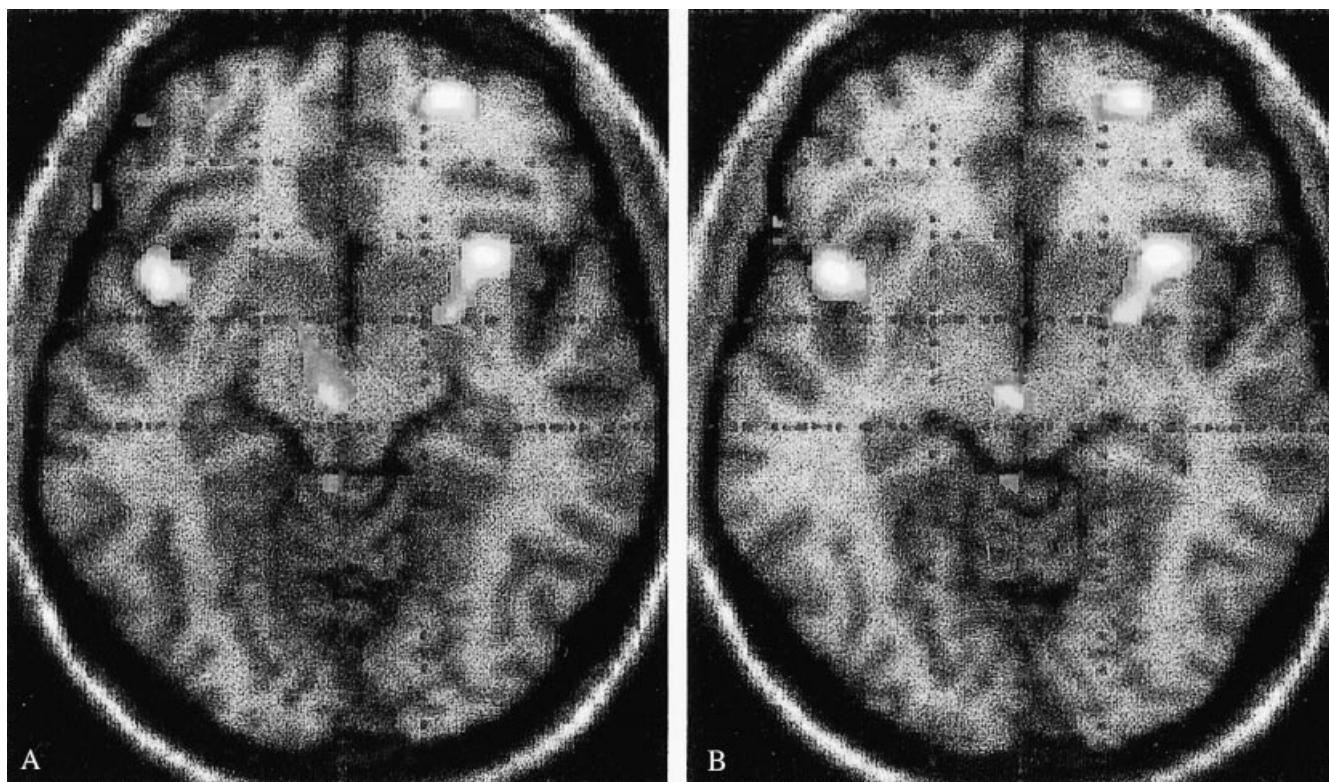
Tilstanden kjennetegnes ved hyppige anfall med meget sterke smerter lokalisert i og rundt ett øye, ledsaget av konjunktival injeksjon og tåreflod på dette øyet samt tetthet i neseboret på samme side, ofte også av et Horners syndrom. Alle symptomer er strikt unilaterale og opptrer i anfall som varer mellom 15 minutter og tre timer og opptrer fra en til åtte ganger per døgn i en periode på fra uker til måneder, etterfulgt av komplett remisjon. Etter en smertefri periode av varierende varighet vil et tilsvarende mønster gjenta seg.

Patofysiologien diskuteres med vekt på nyere resultater, som indikerer at dysfunksjon i hypothalamus spiller en sentral rolle.

Sumatriptaninjeksjon eller oksygeninhalasjon kuperer oftest anfallet effektivt. De mest anvendte profylaktiske midler er verapamil, litium og steroider.

Dahl & Russel fant med transkranial dopplerundersøkelse at blodstrøms hastigheten i a. cerebri media falt signifikant på begge sider under anfall, mest på symptomsiden [6]. Målinger med SPECT-teknikk etter inhalasjon av Xenon 133 viste ingen endring i den cerebrale blodgjennomstrømning. Funnet ble derfor oppfattet som uttrykk for vasodilatasjon under anfall, mest på symptomsiden.

Smerten er mediert via aktivering av nervus trigeminus. CGRP (kalsitonin genrelatert peptid) er et neuropeptid som frisettes fra trigeminusnervener når disse aktiveres. Nivået av



Figur 1. Aksiale snitt av hjernen ved magnettomografi, der resultater fra PET-undersøkelser er «tegnet inn» med datateknikk. Snittene er lagt henholdsvis 10 mm og 8 mm kaudalt for en linje som forbinder commissura anterior og posterior. De gule feltene markerer områder med signifikant økt regional blodgjennomstrømning under anfall med høyresidig clusterhodepine; de mest fremtredende svarer til insula bilateralt og til hypothalamus på høyre side. Gjengitt fra Goadsby & May [22] med tillatelse.

CGRP i v. jugularis externa på smertesiden er betydelig forhøyet under typiske anfall med clusterhodepine [7], og normaliseres etter behandling med sumatriptan. VIP (vasoaktivt intestinalt peptid) øker under anfall som indikasjon på økt aktivitet også i parasympatiske nervefibrer [7]. Neuropeptid Y, som er en sympatikusmarkør, øker derimot ikke.

Kan kasuistikker kaste lys over patofysiologien? Der finnes flere rapporter om pasienter som har hatt et klinisk bilde som ved typisk clusterhodepine, og samtidig har fått påvist en strukturell lesjon i sinus cavernosusregionen.

En pasient hadde venstresidige smerteanfall som ved clusterhodepine og et prolaktinom som vokste suprasellært og infiltrerte venstre temporallapp [8]. Angiografi viste at a. carotis interna var strukket og forskutt fremover. Mannen ble operert og senere bestrålt. Anfalletne forsvant etter behandlingen.

En annen pasient hadde venstresidig clusterhodepine og samtidig et parasellært meningiom, og ble også kvitt sine smerteanfall etter operativ ekstirpasjon av tumor [9]. Andre assosierte lesjoner har vært aneurisme på a. communicans anterior eller a. carotis interna [10], en forkalket lesjon like ved 3. ventrikel [11] og soppinfeksjon ved os sphenoidale like bak orbita [12].

Hva skyldes forstyrrelsene i det autonome nervesystem? Smerteanfallene ledsages typisk av symptomer mediert via det autonome nervesystem. Man har ment at en massiv trafikk av smerteimpulser i en trigeminuskjerne i hjernestammen medfører en reflektorisk aktivering av parasympatiske nevroner i nucleus salivatorius superior og dermed av fiber i 7. hjernenerve til tårekjertler og neseslimhinne [13]. En nylig publisert norsk kasuistikk, der de klassiske autonome symp-

tomer ved clusterhodepine opptrådte uten samtidige smerter, sår noe tvil om denne «refleksteorien» [14].

I tillegg til overaktivitet av parasympatikus sees hos mange pasienter en sympatikusdeficit, et Horners syndrom. Resultater fra egen forskning viser at disse pasientene har et Horners syndrom som likner en postganglionær nevroneksade – dokumentert ved målinger av pupillens respons på sympatomimetika og av svetteproduksjon i pannen [15]. Mønsteret er dog ikke identisk med det som sees ved en postganglionær nevroneksade, men har også elementer som ved en sentralt betinget dysfunksjon (i hypothalamus?).

Hypothalamus' (diencephalons) rolle. En tidlig indikasjon på dysfunksjon i hypothalamus var påvisning av betydelig nedsatt testosteronnivå i plasma hos menn med clusterhodepine i anfallsperiodene [16].

Melatonin utskilles fra corpus pineale, og sekresjonen hemmes av eksponering for lys. Således er det en nattlig topp i utskillingen, og denne rytmiske sekresjon styres fra nucleus suprachiasmaticus i hypothalamus [17]. Den nattlige utskilling av melatonin er nedsatt hos pasienter i anfallsperiode i forhold til i remisjonsfase [18], og nedsatt hos pasienter med clusterhodepine i forhold til kontrollpersoner [19]. Den nattlige utskilling av prolaktin er også nedsatt ved clusterhodepine [20].

PET(positronemisjonsstomografi)-undersøkelser har nylig vist en aktivering av hypothalamus på smertesiden under anfall med clusterhodepine [21]. Man kunne lokalisere dette området til grå substans i hypothalamus, svarende til nucleus suprachiasmaticus (hvor biorytmer genereres) (Figur 1) [22]. Dette området blir ikke aktivert ved andre smertetilstander, som for eksempel migrene, og ikke etter injeksjon av capsaicin i pannen. Man så heller ikke slik aktivering i remisjonsfa-

sen. Senere har man vist tilsvarende funn under et spontant anfall [Goadsby PJ, personlig meddelelse]. Nylig har MRI-basert morfometri vist strukturelle forandringer i hypothalamus i det samme området [23].

Genetisk arv. Clusterhodepine er rapportert hos eneggede tvillinger. Det er i noen familier funnet holdepunkter for autosomal dominant arv, der risikoen for syndromet hos førstegradsslektninger er 14 ganger større enn i den vanlige befolkning [24].

Anfallsbehandling

Sumatriptan. En randomisert dobbeltblind placebokontrollert kryssoverstudie viste komplett eller nesten komplett smertefrihet hos 74 % av pasienter med clusterhodepine innen 15 minutter etter subkutan injeksjon av 6 mg sumatriptan, mens den tilsvarende respons i placebogruppen var 26 % [25]. Det ble ikke rapportert alvorlige bivirkninger. Langtidsstudier viser at effekten vedvarer over tid.

Sumatriptan neseppray er mindre effektivt enn injeksjon. Mens 49 av 52 anfall hos 26 pasienter ble komplett kupert innen 15 minutter etter injeksjon, gjaldt dette bare sju av 52 anfall for neseppray. Bare to av 26 pasienter foretrakk neseppray [26].

Oksygen. Inhalasjon av 100 % oksygen 7 l/min på maske i 15 minutter gav effekt hos 75 % av pasientene innen 15 minutter når effekt ble definert som lindring ved minst sju av ti anfall [27]. Dette gode resultatet har senere vært vanskelig å reprodusere. Der finnes bare én dobbeltblind (kryssover) studie av inhalasjon av oksygen versus luft, denne viste at oksygen var signifikant bedre [28]. Behandlingen har ingen bivirkninger, men er ofte upraktisk.

Profylakse

Verapamil. Dette er kanskje det mest brukte profylaktikum ved clusterhodepine. En åpen studie med 48 pasienter (hvorav 15 hadde kronisk clusterhodepine) viste effekt i form av minst 75 % anfallsreduksjon hos to tredeler [29]. Gjennomsnittlig døgndose var 360 mg, men noen pasienter oppnådde først effekt på svært høye doser, opptil 1 200 mg i døgnet. Der er ikke gjort noen dobbeltblind studie mot placebo.

Litium. Litium er undersøkt i minst 28 kliniske studier som omfatter 468 pasienter. Medikamentet er i åpne studier effektivt hos nær 80 % av pasientene med kronisk clusterhodepine [30], men har klart mindre effekt ved episodisk clusterhodepine [31]. En blindet undersøkelse mot verapamil viste at begge midler var omtrent like effektive [32].

Bivirkninger av litium er vanlig og inkluderer polyuri, forverring av nyresvikt, tremor, diaré og endret thyreoideafunksjon. Serumkonsentrasjon må følges og bør ikke overstige 1,2 mmol/l, noen kan ha effekt ved så lave serumkonsentrasjoner som 0,3 mmol/l.

Steroider. 14 av 19 pasienter behandlet med prednison i døgndose. 40 mg erfarte mer enn 50 % lindring i en undersøkelse [33], og midlet er bedre enn methysergid [34]. Effekten er langt bedre ved episodisk (77 %) enn ved kronisk clusterhodepine (40 %). De fleste får tilbakefall under den nødvendige nedtrappingen. Det finnes ingen dobbeltblinde studier. Anbefalt dose er 60 mg daglig i ti dager, med videre nedtrapping til null i løpet av en uke [30]. Man kan begynne med verapamil samtidig, og kan da oppnå umiddelbar effekt av prednison og dermed få effekt av verapamil når nedtrappingen av prednison ellers ville ha resultert i tilbakefall.

Alternativt kan man benytte intravenøs pulsbehandling

med 500 mg metylprednisolon intravenøst som engangsdose. Denne behandlingen kan gjentas med samme gode effekt inn til en gang ukentlig ved tilbakefall [35].

Andre midler

Ergotamin tartrat stikkpiller ved sengetid kan forebygge anfall som opptrer på fornatten. Dokumentasjonen er dog sparsom.

Valproat medførte i en åpen studie at ni av 15 pasienter ble kvitt sine anfall i løpet av kort tid, mens ytterligere to rapporterte betydelig bedring, en responsrate på vel 70 % [36].

Melatonin 10 mg hver kveld i to uker medførte at fem av ti pasienter ble anfallsfri innen fem dager i en dobbeltblind placebokontrollert studie [37]. Det var ingen bivirkninger.

Capsaicin («rød pepper») applisert på neselimenningen to ganger daglig induerte remisjon hos fem av sju pasienter i en dobbeltblind placebokontrollert studie [38].

Topiramet i gjennomsnittlig døgndose 100 mg medførte anfallsfrihet innen 1–3 uker hos ni av ti pasienter, hvorav to hadde kronisk clusterhodepine [39].

Baklofen 10 mg x 3 medførte at seks av ni pasienter fikk induert remisjon innen en uke [40].

Kirurgisk behandling

Dette kan unntaksvis være aktuelt ved intraktable kronisk clusterhodepine hos mentalt stabile pasienter. En oversikt over hvilke inngrep som har vært utprøvd, med referanser, finnes i en nylig publisert oversiktsartikkel [41]. Det dreier seg om injeksjon av glyserol i ganglion Gasseri, lesjon av trigeminusnerven med radiofrekvensteknikk eller med gammakniv, lesjon av ganglion sphenopalatinum med radiofrekvensteknikk og om mikrovaskulær dekompresjon av trigeminusnerven.

Litteratur

1. Manzoni GC, Prusinski A. Cluster headache epidemiology. I: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, red. The headaches. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 675-7.
2. Ekbom K, Ahlborg B, Schele R. Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. Headache 1978; 18: 9-19.
3. Sjaastad O. Cluster headache syndrome. London: WB Saunders, 1992.
4. Ekbom K, Greitz T. Carotid angiography in cluster headache. Acta Radiol Diag 1970; 10: 177-86.
5. Waldenlind E, Ekbom K, Torhall J. MR-angiography during spontaneous attacks of cluster headache: a case report. Headache 1993; 33: 291-5.
6. Dahl A, Russel D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. Cluster headache: transcranial Doppler ultrasound and rCBF studies. Cephalalgia 1990; 10: 87-94.
7. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attack therapies. Brain 1994; 117: 427-34.
8. Tfelt-Hansen P, Paulson OB, Krabbe AA. Invasive adenoma of the pituitary gland and chronic migrainous neuralgia. A rare coincidence or a causal relationship? Cephalalgia 1982; 2: 25-8.
9. Hannerz J. A case of parasellar meningioma mimicking cluster headache. Cephalalgia 1989; 9: 265-9.
10. Greve E, Mai J. Cluster headache-like headaches: a symptomatic feature? Cephalalgia 1988; 8: 79-82.
11. Narbone MC, D'Amico D, Di Maria F, Arena MG, Longo M. Cluster-like headache and a median intracranial calcified lesion: case report. Headache 1991; 31: 684-5.
12. Heidegger S, Mattfeldt T, Rieber A, Wikström M, Kern P, Kern W

- et al. Orbitosphenoidal Aspergillus infection mimicking cluster headache: a case report. *Cephalalgia* 1997; 17: 676-9.
13. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic features, including new cases. *Brain* 1997; 120: 193-209.
 14. Salvesen R. Cluster headache sine headache: case report. *Neurology* 2000; 55: 451.
 15. Salvesen R. The pupil in cluster headache. A comparison with Horner's syndrome. Doktoravhandling. Trondheim: Tapir forlag, 1989.
 16. Kudrow L. Plasma testosterone levels in cluster headache. Preliminary results. *Headache* 1976; 16: 28-31.
 17. Hofman MA, Zhou JN, Swaab DF. Suprachiasmatic nucleus of the human brain: an immunocytochemical and morphometric analysis. *J Comp Neurol* 1996; 305: 552-6.
 18. Waldenlind E, Ekblom K, Friberg Y, Saaf J, Wetterberg L. Decreased nocturnal serum melatonin levels during active cluster headache periods. *Opusc Med* 1984; 29: 109-12.
 19. Chazot G, Claustrat B, Brun J, Jordan D, Sassolas G, Schott B. A chronological study of melatonin, cortisol, growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. *Cephalalgia* 1984; 4: 213-20.
 20. Waldenlind E, Gustafsson SA. Prolactin in cluster headache: diurnal secretion, response to thyrotropin-releasing hormone and relation to sex steroids and gonadotropins. *Cephalalgia* 1987; 7: 43-54.

Fullständig referenslista finns i
Tidsskrift for Den norske lægeforening 2001; 121: 582-4

SUMMARY

Cluster headache –
clinical features, pathophysiology and treatment

Salvesen Rolf

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 582-4
Läkartidningen 2001; 98: 2592-4

Epidemiology. Cluster headache afflicts somewhat less than one in thousand in the general population. The majority of sufferers are men. Clinical features. The syndrome is characterized by frequent attacks of intense pain localized in and around the eye on one side, characteristically accompanied by conjunctival injection and lacrimation in this eye, along with nasal stuffiness on the same side and sometimes a Horner's syndrome. All symptoms and signs are strictly unilateral and occur during attacks lasting between 15 minutes and three hours. The attacks occur from once to eight times daily during a period lasting from some weeks to months. After a remission of varying duration, the same pattern recurs.

Pathophysiology. Recent findings suggest a pivotal role of the hypothalamus in relation to the pathophysiology.

Treatment. Sumatriptan injection or oxygen inhalation aborts pain attacks in most patients. The most frequently used prophylactic agents are verapamil, lithium and steroids.

Correspondence: Rolf Salvesen, Neurologisk avdelning, Nordland Sentralsykehus, N-8092 Bodø, Norway.

Särtryck

Läkartidningen

När Försäkringsmedicinska Sällskapet bildades för att främja försäkringsmedicinens utveckling samlades 14 artiklar publicerade i Läkartidningen 1996 till ett särtryck. Detta belyser hur försäkringsläkare arbetar inom allmän och privat försäkring och tar upp försäkringsmedicinska problem från patientens synvinkel.

Riskbedömning vid barnförsäkringar, etiska problem i samband med gentestning och försäkring, samt de kniviga ärenden som gäller nack-skulderbesvär, inklusive pisksnärtskador, behandlas bland annat i artiklarna.

Priset är 50 kronor.

Försäkringsmedicin



Beställer härmed.....ex
av "Försäkringsmedicin"

.....
namn

.....
adress

.....
postnummer

.....
postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker