

**Diplomarbeit**

**Ketamin als Behandlungsalternative bei  
therapierefraktärem Clusterkopfschmerz**

eingereicht von

**Johannes Neumann**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin**

unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr.med.univ. et scient.med. Helmar Bornemann-Cimenti MSc MBA**

**Ass.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup>med.univ. Gudrun Rumpold-Seitlinger**

Graz, 15.10.2023

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 15.10.2023*

*Johannes Neumann eh.*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen bedanken, die mich während des Schreibens dieser Diplomarbeit und während meines gesamten Studiums unterstützt und motiviert haben.

Ich bedanke mich herzlich bei meinem Betreuer/meiner Betreuerin Priv. – Doz. Dr. med. univ. et scient. med. Helmar Bornemann-Cimenti und Ass.-Prof.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med. univ. Gudrun Rumpold-Seitlinger. Sie haben diese Diplomarbeit möglich gemacht. Vielen Dank für die Bereitstellung des Themas, die Beratung, die Unterstützung und euren unermüdlichen Einsatz.

Zudem bedanke ich mich bei meinen Eltern. Ihr habt es möglich gemacht, dass ich dieses Studium absolvieren konnte. Auch meinem Bruder und meinen Großeltern möchte ich für die Unterstützung auf meinem Weg danken.

Abschließend bedanke ich mich herzlichst bei all meinen Freundinnen und Freunden, die mich auf meinem Weg begleitet haben. Vielen Dank für die Motivation und die Unterstützung.

# **Zusammenfassung**

## **Ziele**

Ziel dieser Arbeit ist es, die aktuelle Literatur zum Einsatz von Ketamin bei Cluster Kopfschmerzen systematisch zu sichten und eine Fallserie von Patient:innen vorzustellen, die an der Medizinischen Universität Graz mit Esketamin behandelt wurden. Die Ergebnisse sollen Aufschluss darüber geben, ob es sinnvoll ist, die Wirksamkeit von Ketamin bei Cluster Kopfschmerzen mit qualitativ besseren Studien zu untersuchen.

## **Methoden**

An der Medizinischen Universitätsklinik Graz werden Patienten mit der Diagnose Clusterkopfschmerz "off-label" mit Esketamin behandelt, wenn sie auf andere Therapien nicht ausreichend ansprechen. Zum Zweck der Qualitätssicherung wurden 10 Patienten auf freiwilliger Basis mit einem Fragebogen befragt. Dieser Fragebogen enthält Fragen zu den klinischen Daten der Patienten und spezifische Fragen dazu, ob sich die Lebensqualität durch die Therapie mit Esketamin verbessert hat.

## **Ergebnisse**

Betrachtet man die Ergebnisse des Fragebogens, so empfanden die Patienten mit episodischen Clusterkopfschmerzen nach der Therapie mit Ketamin überwiegend eine Verbesserung ihrer Lebensqualität. Es überrascht nicht, dass sie mit der Therapie zufrieden waren und sie bei Bedarf wiederholen würden. Interessanterweise würden die Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz eine Esketamin Therapie einer Occipitalis Blockade vorziehen. Die Patienten mit chronischem Clusterkopfschmerz waren laut Fragebogen weniger zufrieden mit der Esketamin Infusion.

## **Conclusio**

Die Ergebnisse dieser Fallserie entsprechen den wenigen bisherigen Veröffentlichungen hinsichtlich der Hinweise auf eine mögliche Wirkung von Esketamin bei Clusterkopfschmerz. Der einzige Unterschied besteht darin, dass in den früheren Veröffentlichungen ein Racemat verwendet wurde und in der hier vorgestellten Fallserie die Patienten alle Esketamin erhielten. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass weitere Studien erforderlich sind, um die Wirksamkeit von Esketamin/Ketamin bei episodischen Clusterkopfschmerzen und chronischen Clusterkopfschmerzen zu

untersuchen. Vor allem aber gibt es noch keine qualitativ hochwertige doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie zu diesem Thema.

## **Abstract**

### **Objectives**

The aim of this study is to systematically review the current literature on the use of ketamine in cluster headaches and to present a case series of patients treated with esketamine at the Medical University of Graz. The results are intended to shed light on whether it is advisable to investigate the effectiveness of ketamine in cluster headaches through higher-quality studies.

### **Methods**

At the Medical University Clinic Graz, patients diagnosed with cluster headaches are treated with esketamine "off-label" when they do not respond adequately to other therapies. For the purpose of quality assurance, 10 patients were voluntarily surveyed using a questionnaire. This questionnaire includes questions about the clinical data of the patients and specific questions regarding whether their quality of life has improved through esketamine therapy.

### **Results**

Considering the questionnaire results, patients with episodic cluster headaches mostly reported an improvement in their quality of life after ketamine therapy. It is not surprising that they were satisfied with the therapy and would repeat it if necessary. Interestingly, patients with episodic cluster headaches would prefer esketamine therapy over occipital nerve block. Patients with chronic cluster headaches, according to the questionnaire, were less satisfied with esketamine infusion.

### **Conclusion**

The results of this case series correspond to the limited previous publications in terms of indications of a possible effect of esketamine in cluster headaches. The only difference is that earlier publications used a racemate, whereas the patients in this case series all received esketamine. These results suggest that further studies are needed to investigate the efficacy of esketamine/ketamine in episodic and chronic cluster headaches. Above all, there is still no high-quality double-blind, placebo-controlled study on this topic.

# Inhaltsverzeichnis

<i>Danksagungen</i> .....	<i>i</i>
<i>Zusammenfassung</i> .....	<i>ii</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>iv</i>
<i>Inhaltsverzeichnis</i> .....	<i>v</i>
<i>Abkürzungen und deren Erklärung</i> .....	<i>vii</i>
<i>Abbildungsverzeichnis</i> .....	<i>viii</i>
<i>Tabellenverzeichnis</i> .....	<i>ix</i>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<b>2 Clusterkopfschmerz</b> .....	<b>1</b>
<b>2.1 Definition</b> .....	<b>1</b>
<b>2.2 Epidemiologie</b> .....	<b>2</b>
<b>2.3 Ätiologie</b> .....	<b>2</b>
<b>2.4 Pathophysiologie</b> .....	<b>3</b>
<b>2.5 Symptomatik</b> .....	<b>3</b>
<b>2.6 Diagnostik</b> .....	<b>3</b>
<b>2.7 Klassifikation</b> .....	<b>4</b>
<b>2.8 Therapie</b> .....	<b>4</b>
<b>2.8.1 Akute Therapie</b> .....	<b>4</b>
2.8.1.1 Sauerstoff.....	4
2.8.1.2 Triptane .....	5
2.8.1.3 Mutterkornalkaloide.....	5
2.8.1.4 Natriumkanalblocker.....	6
2.8.1.5 Somatostatin.....	6
<b>2.8.2 Präventionstherapie</b> .....	<b>6</b>
2.8.2.1 Verapamil.....	6
2.8.2.2 Lithium.....	7
2.8.2.3 Monoklonale Antikörper.....	7
2.8.2.4 Topiramat.....	7
2.8.2.5 Melatonin .....	8
<b>2.8.3 Neuartige Therapien</b> .....	<b>8</b>
2.8.3.1 Ketamin.....	8
2.8.3.2 LSD.....	8
2.8.3.3 Psilocybin.....	8
2.8.3.4 Vitamin D.....	9
<b>2.9 Lebensqualität</b> .....	<b>9</b>
<b>3 Ketamin</b> .....	<b>9</b>

<b>3.1</b>	<b>Pharmakodynamik</b> .....	<b>10</b>
3.1.1	<b>NMDA- Rezeptor</b> .....	<b>10</b>
<b>3.2</b>	<b>Pharmakokinetik</b> .....	<b>11</b>
<b>3.3</b>	<b>Indikationen</b> .....	<b>11</b>
<b>3.4</b>	<b>Nebenwirkungen</b> .....	<b>12</b>
<b>3.5</b>	<b>Kontraindikationen</b> .....	<b>12</b>
<b>3.6</b>	<b>Systematische Übersicht der Literatur über Therapie von CH mit Ketamin</b> .....	<b>13</b>
3.6.1	<b>Suchstrategie</b> .....	<b>13</b>
3.6.2	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>14</b>
3.6.2.1	Granata 2016.....	15
3.6.2.2	Moisset 2017.....	15
3.6.2.3	Moisset 2020.....	16
3.6.2.4	Petersen 2021.....	17
3.6.3	<b>Diskussion</b> .....	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>19</b>
4.1	<b>Fragestellung</b> .....	<b>19</b>
4.2	<b>Methoden</b> .....	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>21</b>
<b>6</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>24</b>
6.1	<b>Interpretation der Fallserie</b> .....	<b>24</b>
6.2	<b>Limitationen und Ausblick</b> .....	<b>25</b>
<b>7</b>	<b>Conclusio</b> .....	<b>26</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>27</b>

## Abkürzungen und deren Erklärung

cCH.....	chronic cluster headache
CGRP.....	Calcitonin Gene-Related Peptide
CH.....	cluster headache
eCH.....	episodic cluster headache
EKG.....	Elektrokardiogramm
FDA.....	Food and Drug Administration
GABA.....	$\gamma$ -Aminobuttersäure
i.v.....	intravenös
kg.....	Kilogramm
KG.....	Körpergewicht
mg.....	Milligramm
NMDA.....	N-Methyl-D-Aspartat
NRS.....	Numerische Rating-Skala
QoL.....	Quality of Life
SHT.....	Schädelhirntrauma

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Darstellung der systematischen Suche mittels Flowchart .....	14
--	----

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 klinische Daten der Patient:innen .....	21
Tabelle 2 Fragebogenantworten der Patient:innen .....	22
Tabelle 3 Mittlerer Wert der Antworten aller Patient:innen.....	23
Tabelle 4 Mittlerer Wert der Antworten aller Patient:innen mit eCH.....	23
Tabelle 5 Mittlerer Wert der Antworten aller Patient:innen mit cCH.....	23

# 1 Einleitung

Es ist erwiesen, dass chronische Schmerzen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führt(1). Der Schweregrad des Cluster Kopfschmerz hat erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patient:innen und kann in einigen Fällen mit psychiatrischen Komorbiditäten und Selbstmordgedanken einhergehen. (2) Daher sollte es in großem Interesse sein die Lebensqualität der Patient:innen, welche an CH leiden wieder zu verbessern. Das Ziel dieser Arbeit ist es die Krankheit CH zu definieren und aufzuzeigen mit welchem Leid sie einhergeht. Bewährte Behandlungsmethoden sollen beschrieben werden, genauso welche experimentellen Ansätze gerade erforscht werden. Da sich diese Arbeit speziell auf die Therapie mit Ketamin/Esketamin bezieht, wird auch diesem Wirkstoff ein Kapitel entwickelt.

Weiters sollen die Forschungslücken aufgezeigt werden, die gerade im Thema Therapie von CH mit Ketamin bestehen. Rentiert sich eine weitere Erforschung? Kann die Therapie mit Esketamin die QoL der Patient:innen wieder steigern? Welche Nebenwirkungen treten bei einer Therapie mit Ketamin auf? Gemeinsam mit einer Aufarbeitung der aktuellen Literatur und einer Fallserie sollen diese Fragen beantwortet werden.

## 2 Clusterkopfschmerz

### 2.1 Definition

Das Krankheitsbild des Clusterkopfschmerz wird von der International Headache Society (3) wie folgt definiert. Anfälle starker, streng einseitiger Schmerzen, die orbital, supraorbital, temporal oder an einer beliebigen Kombination dieser Stellen auftreten. Diese Attacken dauern in der Regel zwischen 15-180 Minuten an und können bis zu achtmal am Tag auftreten. Die Schmerzen gehen mit mindestens einem vegetativen Symptom einher. Dazu zählen ipsilaterale konjunktivale Injektion, Tränenfluss, nasale Kongestion, Rhinorrhoe, Stirn- und Gesichtsschwitzen, Miosis, Ptosis, Augenlidödeme und Unruhe oder Agitation (3).

## ***2.2 Epidemiologie***

Die Prävalenz von Clusterkopfschmerz beträgt laut einer Metaanalyse von Fischera et al. (4) circa 0.1% (1 von 1000). Die Prävalenz war unabhängig von der Region, in der die Studie durchgeführt wurde und das Verhältnis von erkrankten Männern zu erkrankten Frauen wird mit 4.3 zu 1 angegeben (4). Eine aktuelle Studie (2022) von Liaw et al. (5), welche die Geschlechter bezogenen Unterschiede bei Clusterkopfschmerz in Taiwan untersucht, kommt auf ein ähnliches Verhältnis (4.7 zu 1). Tatsächlich konnten Liaw et al.(5) geschlechtsspezifische Unterschiede in Länge der Attacken und vegetativer Symptomatik feststellen, jedoch zeigten sich keine Unterschiede bei der Effektivität der Behandlung zwischen Männern und Frauen (5). Diese Ergebnisse sollten dazu anregen weitere genderwissenschaftliche Studien im Zusammenhang mit Clusterkopfschmerz durchzuführen. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 30 Jahre (5).

## ***2.3 Ätiologie***

Die genauen Ursachen von Clusterkopfschmerz bleiben ungeklärt, jedoch sind sich viele Autoren einig, dass eine genetische Komponente eine Rolle spielt (2,6–9). Clusterkopfschmerz scheint bei 6,3 % bis 8,2 % der Patient:innen familiär bedingt zu sein (9,10). Betrachtet man veröffentlichte Stammbäume, so wirkt es als ob eine genetische Ursache oder eine Kombination aus genetischen und umweltbedingten Faktoren wahrscheinlicher zu sein scheint als Umweltfaktoren alleine (10). Chen et al. (11) ist es zudem gelungen mögliche Genloci im Zusammenhang mit Cluster Kopfschmerz zu identifizieren, was die Hypothese der genetisch bedingten Ursache stützt (11). Wu et al. (12) konnten in einer Studie mittels Magnetresonanztomographie Messungen zeigen, dass Patient:innen mit Clusterkopfschmerz ein signifikant größeres Ganglion pterygopalatinum hatten, als gesunde Proband:innen in der Kontrollgruppe. Interessanterweise zeigten sich bei Patient:innen deren Clusterkopfschmerz streng einseitig auftrat, dass das Ganglion pterygopalatinum auf der betroffenen Seite im Schnitt größer ist als auf der symptomlosen Seite (12). Ob die Vergrößerung des Ganglion pterygopalatinum als Ursache oder Folge einer Erkrankung an Clusterkopfschmerz anzusehen ist, beantwortet diese Arbeit nicht.

## ***2.4 Pathophysiologie***

An der Entstehung von Clusterkopfschmerzattacken sind mehrere Strukturen im peripheren und im zentralen Nervensystem beteiligt. Weder wie diese Strukturen miteinander interagieren noch wie die Attacken ausgelöst werden und wo das Schmerzempfinden entsteht ist wissenschaftlich geklärt. Damit eine Abfolge von Attacken zustande kommen, müssen drei Schlüsselstrukturen zusammenwirken. Das trigeminovaskuläre System, die parasymphischen Nervenfasern und der Hypothalamus. Nur wenn alle drei Systeme beteiligt sind, können Cluster-Kopfschmerzattacken ausgelöst werden. In der Folge werden kortikale Bereiche des zentralen Nervensystem, die an der Verarbeitung und Wahrnehmung von Schmerzen beteiligt sind, aktiviert (2). Peripher können durch die Aktivierung der trigeminovaskulären Afferenzen an den kranialen Gefäßen und der Dura Mater nozizeptive Signale übertragen und Neuropeptide freigesetzt werden (13). Über das parasympathische System wird das Ganglion pterygopalatinum aktiviert. Dieser Reflexbogen führt zur Ausschüttung von vasoaktiven Neuropeptiden, unter anderem CGRP (14,15). CGRP induziert eine intrakranielle Vasodilatation und ist an der Schmerzübertragung beteiligt (16). Aufgrund von bildgebenden Studien wird dem Hypothalamus eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie des Clusterkopfschmerzes zugesprochen (17–19).

## ***2.5 Symptomatik***

Clusterkopfschmerz gehört zu den trigeminoautonomen Kopfschmerzen und hat auch eine dafür typische Symptomatik. Dazu gehören einseitiger stärkster Kopfschmerz. Dieser tritt typisch im Bereich der Orbita auf. Zusätzlich kommt es zu vegetativen Symptomen, wie in Abschnitt 2.1 beschrieben(3). Psychiatrische Symptome wie z.B. akute Suizidalität kommen als Komorbiditäten vor (20).

## ***2.6 Diagnostik***

Die International Headache Society (3) hat Kriterien publiziert, welche zur Diagnose von Clusterkopfschmerz verwendet werden können. Dazu gehören starker oder sehr starker einseitiger Schmerz der orbital, supraorbital und/oder temporal lokalisiert ist. Unbehandelt halten die Schmerzattacken zwischen 15-180 Minuten an. Die Schmerzattacken kommen mit

einer Frequenz bis zu acht Mal täglich. Als Begleiterscheinung kommt es zu Ruhelosigkeit beziehungsweise Aufregung und/oder mindestens einem ipsilateralen vegetativen Symptom (z.B. Tränenfluss, nasale Kongestion, Miosis/Ptoxis, Gesichtsschwitzen). Falls keine andere Diagnose besser in Frage kommt und mindestens 5 Attacken auftraten, welche alle Kriterien erfüllen, kann die Diagnose Clusterkopfschmerz gestellt werden (3).

## **2.7 Klassifikation**

Nach der Diagnosestellung kann der Clusterkopfschmerz noch als episodischer Clusterkopfschmerz oder chronischer Clusterkopfschmerz klassifiziert werden. Der episodische Clusterkopfschmerz ist dadurch charakterisiert, dass es immer wieder zu schmerzfreien Intervallen kommt, sogenannten Remissionen. Die Episoden mit Attacken halten 7 Tage bis 1 Jahr an. Die Remissionen müssen mindestens 3 Monate dauern, damit ein episodischer Clusterkopfschmerz diagnostiziert werden kann.

Der chronische Clusterkopfschmerz hat keine schmerzfreien Perioden oder Remissionen die kürzer sind als 3 Monate (3).

## **2.8 Therapie**

Die Therapie des Clusterkopfschmerzes besteht aus der Behandlung von akuten Attacken und der Prävention, deren Ziel es ist die Frequenz der Attacken so niedrig wie möglich zu halten (2).

### **2.8.1 Akute Therapie**

#### *2.8.1.1 Sauerstoff*

Die Inhalation von purem Sauerstoff gilt als effektiv und wird zur Therapie einer akuten Attacke empfohlen (21,22). Über 70 % aller Patient:innen mit Clusterkopfschmerz reagieren auf eine Sauerstofftherapie nach spätestens 30 Minuten mit einer deutlichen Besserung der Schmerzsymptomatik (21). Mit der Inhalation von Sauerstoff sollte alsbald nach Einsetzen der Symptome begonnen werden. Sie kann jedoch zu jedem Zeitpunkt des Anfalls erfolgen und die Inhalation sollte 15 Minuten dauern. Während der Sauerstofftherapie befinden sich

die Patient:innen am Besten in einer sitzenden, aufrechten Position (23). Drescher et al. (24) beobachteten in einer prospektiven Studie, dass Sauerstoff bei episodischem Clusterkopfschmerz signifikant besser wirkt als bei chronischem Clusterkopfschmerz. Weiters stellten sie fest, dass in ihrem Patientenkollektiv Raucher signifikant besser auf Sauerstofftherapie ansprachen als Nichtraucher (24). Die Inhalationstherapie mit reinem Sauerstoff hat nur sehr selten Nebenwirkungen (21,25).

### *2.8.1.2 Triptane*

Für die akute Therapie von Clusterkopfschmerzattacken werden Sumatriptan und Zolmitriptan verwendet (26).

Bis zu 75% zeigen nach subkutaner Injektion nach spätestens 15 Minuten eine deutliche Schmerzreduktion (27).

Giani et al. (28) konnten in einer retrospektiven Studie sogar eine Effektivität von 91 % nach subkutaner Injektion von Sumatriptan beobachten (28).

Die Injektionstherapie mit Sumatriptan verliert auch bei Langzeitanwendung nicht an Wirkung und gilt als sicher. Es werden nur selten schwere Nebenwirkungen beobachtet und das auch bei Patient:innen welche Sumatriptan über lange Zeit täglich verwenden (29–31). Die Effektivität von Zolmitriptan per nasaler Applikation ist nachgewiesen (32,33). Auch Sumatriptan kann alternativ nasal verabreicht werden (34).

### *2.8.1.3 Mutterkornalkaloide*

Ergotamin ist das älteste Medikament, das für die Behandlung von Clusterkopfschmerz eingesetzt wurde. Es wird heutzutage nicht mehr empfohlen (35). Es kann zu schweren Nebenwirkungen wie Myokardinfarkt oder Extremitätenischämie kommen (36) und den Abbruch von Clusterkopfschmerzattacken betreffend ist Ergotamin einem Placebo nicht überlegen. Aber Ergotamin konnte die Intensität einer Attacke signifikant reduzieren (37). Bislang hat noch keine prospektive randomisierte Studie Wirkung von Ergotamin auf Clusterkopfschmerz nachgewiesen (26).

#### 2.8.1.4 *Natriumkanalblocker*

Wenige Studien deuten auf eine mögliche Wirksamkeit von Lidocain bei akuten Clusterkopfschmerzattacken hin (38–42). Da es jedoch nur wenige Belege gibt und die Verabreichungsmethoden variieren, erfordert die Behandlung mit intranasalem Lidocain weitere Studien und sollte nur eingesetzt werden wenn Sumatriptan und Sauerstoff unwirksam oder kontraindiziert sind (43).

#### 2.8.1.5 *Somatostatin*

Zu Somatostatin oder dem Somatostatin-Analagon Octreotid gibt es nur wenige ältere Studien. Die Ergebnisse lassen auf eine mögliche Wirkung von Somatostatin auf Clusterkopfschmerz schließen (44). Die Wirkung hält allerdings nur extrem kurz an. Daher wurde das Somatostatin-Analagon Octreotid, welches über eine längere Halbwertszeit verfügt, als Alternative vorgeschlagen (45). Insgesamt ist die Datenlage mangelhaft und bislang scheint es das Triptane überlegen sind. Deshalb sollten Somatostatin-Analoga nur alternativ eingesetzt werden, falls Kontraindikationen zu Triptanen bestehen (43).

### 2.8.2 **Präventionstherapie**

#### 2.8.2.1 *Verapamil*

Die europäischen Guidelines sehen Verapamil als das Medikament erster Wahl zur Prophylaxe von Clusterkopfschmerzattacken (46). Amerikanische Guidelines sehen auch Verapamil als beste derzeit bestehende Option zur dauerhaften Prophylaxe. Sie kritisieren jedoch, dass es an kontrollierten Studien mangelt und sprechen deshalb nur eine Empfehlung nach Level C (möglicherweise effektiv) aus. Trotzdem handelt es sich um den am bisher besten untersuchten Wirkstoff zur Prophylaxe (22). Petersen et al. (47) kommen in ihrem Review zu einem ähnlichen Schluss wie die amerikanischen Guidelines (47). Verapamil zeigt im Vergleich zu Lithium weniger unerwünschte Nebenwirkungen (48).

### 2.8.2.2 *Lithium*

Die Guidelines von Evers et al. (46) empfehlen Lithium als Alternative zu Verapamil. Besonders bei chronischem Clusterkopfschmerz wenn andere Medikamente nicht effektiv oder kontraindiziert sind (46). Bezüglich dieser Empfehlung beziehen sie sich auf eine Placebo-kontrollierte Studie von Steiner et al. (49) welche keine Überlegenheit von Lithium gegenüber Placebo bei episodischem Clusterkopfschmerz feststellen konnte (49). Diener et al. (26) stellen die These auf, dass der Beobachtungszeitraum und die Lithiumkonzentration in der Studie von Steiner et al. (49) zu niedrig waren und das die Erklärung für das negative Studienergebnis sein könnte (26). Bussone et al. (48) verglichen in einer doppelt verblindeten Studie Lithium und Verapamil als Prophylaxe für chronischen Clusterkopfschmerz und stellten fest, dass beide Medikamente eine gute Wirksamkeit zeigten (48). Um die These, dass Lithium effektiv auf chronischen Clusterkopfschmerz wirkt und weniger auf episodischen, zu überprüfen müssten weitere Placebo-kontrollierte Studien durchgeführt werden. Dazu sollte auf einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum und höhere Lithiumplasmakonzentrationen geachtet werden.

### 2.8.2.3 *Monoklonale Antikörper*

Während Clusterkopfschmerzattacken ist das CGRP im Serum erhöht (50,51). Die daraus folgende Hypothese, dass CGRP Clusterkopfschmerzattacken provoziert, wurde von Vollesen et al. (52) in Vivo nachgewiesen (52). Goadsby et al. (53) haben die prophylaktische Wirksamkeit von Galcanezumab (humanisierter monoklonaler Antikörper) bei episodischen Clusterkopfschmerz belegt (53). Eine laufende Studie (54) untersucht die prophylaktische Wirksamkeit des gegen den CGRP-Rezeptor gerichtete monoklonale Antikörper Erenumab (55) bei chronischem Clusterkopfschmerz (54).

### 2.8.2.4 *Topiramat*

Das Antiepileptikum Topiramat kann alternativ zur Prophylaxe verwendet werden. Allerdings gibt es nur wenige Fallserien und offene Studien die auf eine mögliche Wirkung hindeuten

(56–59). Topiramat gilt als Reservemedikament und sollte nur verwendet werden, wenn eine Therapie mit Verapamil oder Lithium fehlgeschlagen oder kontraindiziert ist (43).

#### 2.8.2.5 *Melatonin*

Da Unterschiede der Melatoninkonzentration im Plasma zwischen an Clusterkopfschmerz Erkrankten und Gesunden festgestellt werden konnte, wurde die These aufgestellt, dass Melatonin als Präventivmedikation wirken könnte. Die Ergebnisse einer kleinen Placebo-kontrollierten Studie und einer Fallserie deuten vielversprechend auf eine mögliche Wirkung hin (60,61).

### 2.8.3 **Neuartige Therapien**

#### 2.8.3.1 *Ketamin*

Da diese Arbeit gezielt die Therapie von Clusterkopfschmerz mit Ketamin behandelt wird dieses Thema im Kapitel 3 ausführlich beschrieben.

#### 2.8.3.2 *LSD*

Ein erhöhter Gebrauch verbotener Substanzen unter Clusterkopfschmerzpatient:innen wurde in Studien nachgewiesen (62–64). Sewell et al. (65) veröffentlichten eine Fallserie die vielversprechende Ergebnisse liefert. Demnach könnte Lysergsäurediethylamid (LSD) prophylaktisch wirksam sein (65). Momentan laufen zwei Placebo-kontrollierte Studien, welche die Wirksamkeit von LSD auf Clusterkopfschmerz untersuchen. Eine der beiden Studien untersucht die Auswirkung besonders niedriger Dosen auf chronischen Clusterkopfschmerz. In der anderen Studie wird höher dosiert und die Auswirkung auf nicht näher beschriebenen Clusterkopfschmerz untersucht (66,67).

#### 2.8.3.3 *Psilocybin*

In der oben genannten Fallserie von Sewell et al. (65) wurden nicht nur mögliche positive Effekte von LSD, sondern auch von Psilocybin entdeckt. Psilocybin soll nicht nur

prophylaktisch, sondern auch akut wirksam sein (65). Auch zu Psilocybin läuft eine aktive Studie in Yale, welche die Wirkung von hoch und niedrig dosiertem Psilocybin mit einem Placebo vergleicht (68). Eine andere Studie welche die prophylaktische Wirkung von Psilocybin auf chronischen Clusterkopfschmerz untersuchte wurde abgebrochen, da aufgrund der Covid-19 Pandemie nicht genügend Patient:innen rekrutiert werden konnten (69).

#### *2.8.3.4 Vitamin D*

Sohn et al. (70) waren die ersten, welche die Häufigkeit von Vitamin D Mangel bei Clusterkopfschmerzpatient:innen untersuchten. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zu gesunden Proband:innen und Patient:innen mit Migräne festgestellt werden. Dennoch fiel auf, dass auch unter Clusterkopfschmerzpatient:innen ein Vitamin D Mangel häufig auftritt. Ob dieser einen Einfluss auf die Krankheit hat bleibt unbeantwortet (70). Eine laufende Placebo-kontrollierte Studie untersucht ob hochdosiertes Vitamin D plus Multivitaminpräparat als Präventionsmedikation für Clusterkopfschmerzen wirksam ist (71).

### **2.9 Lebensqualität**

Aufgrund der großen Schmerzen einer Clusterkopfschmerzerkrankung ist es wenig überraschend, dass Patient:innen die an Clusterkopfschmerzen leiden, während eines Clusters weniger Lebensqualität empfinden verglichen mit einer gesunden Population (72). Patient:innen mit Clusterkopfschmerz zeigen häufig selbstgerichtete Aggressionen und Depressionen (73). Während einer akuten Attacke steigt die Suizidalität, verglichen mit Attacken freien Intervallen (74). Der erste Fragebogen der die „Quality of Life“ speziell bei Clusterkopfschmerzpatient:innen abfragt, wurden von Abu Bakar et al. publiziert (75).

## **3 Ketamin**

Ketamin wurde als bessere Alternative zu Phencyclidin eingeführt und wird seit 1970 in der klinischen Praxis verwendet. Aufgrund seiner hypnotischen, analgetischen und amnestischen Wirkung hat Ketamin ein Alleinstellungsmerkmal in seiner Anwendung. Die Molekularstruktur enthält ein chirales Zentrum am C-2-Kohlenstoff des Cyclohexanon-Rings.

Deshalb existieren zwei Enantiomere des Ketaminmoleküls: S(+)-Ketamin und R(-)-Ketamin (76). Seit den 90er Jahren ist auch isoliertes S(+)-Ketamin in klinischer Verwendung (77).

Die Patient:innen welche in die retrospektive Fallserie einfließen, die diese Arbeit behandelt, wurden alle mit S(+)-Ketamin behandelt. Deswegen wird in der folgenden Ausführung versucht möglichst das S(+)-Ketamin Enantiomer zu berücksichtigen.

### **3.1 Pharmakodynamik**

Ketamin wirkt im Wesentlichen auf Glutamat-Bindungsstellen, NMDA- und Nicht-NMDA-Rezeptoren. Der allosterische Antagonismus des NMDA-Rezeptors ist für die spezifischen Eigenschaften von Ketamin verantwortlich (amnestische und psychosensorische Wirkungen, Analgesie und Neuroprotektion). Es gibt auch andere, von Glutamat unabhängige Mechanismen. Zu diesen zählen Bindungsstellen wie Opioid-, GABA-, monoaminerge, cholinerge, nikotinische und muskarinische Rezeptoren (78). Die anästhetische Wirkung von S(+)-Ketamin ist etwa drei- bis viermal so hoch wie die von R(-)-Ketamin (79).

#### **3.1.1 NMDA- Rezeptor**

Der Rezeptor enthält Bindungsstellen für Glutamat und NMDA. Im Rückenmark und in den unteren Hirnregionen auch für Glycin. Der NMDA-Rezeptor bildet einen Ionenkanal für Natrium, Kalium und Calcium. Je nach Agonistenbindung weist der Kanal unterschiedliche Leitungszustände auf. Die Magnesiumblockade des offenen NMDA-Rezeptorkanals ist spannungsabhängig, das heißt wenn die Zelle hyperpolarisiert ist, wird das Magnesium innerhalb der negativ geladenen Kanäle stabilisiert. Bei Ruhemembranpotentialen ist der NMDA-Rezeptor aufgrund einer spannungsabhängigen Blockade der Kanalpore durch Magnesiumionen inaktiv. Wenn die Zelle depolarisiert wird, werden aus dem Kanal die Magnesiumionen freigesetzt und bei der Repolarisierung rasch durch andere Magnesiumionen ersetzt. In der Phase in welcher keine Magnesiumionen den Kanal blockieren, können Calcium, Natrium und Kalium in die Zelle strömen (79). Ketamin blockiert den NMDA-Rezeptor nicht-kompetitiv, was zu einem sogenannten „use dependant Block“ führt (80). „Use dependant“ bedeutet, dass Ketamin um so stärker wirkt wenn der Kanal schon durch eine Bindung von Glutamat geöffnet war (78). Ketamin blockiert den offenen NMDA-Kanal und verringert dessen mittlere Öffnungszeit. Weiters wird auch die Häufigkeit der Öffnung

des Kanals durch Ketamin verringert. Beide Ketamin-Stereoisomere wirken über die gleichen Bindungsstellen, jedoch mit unterschiedlicher Affinität und Potenz. Das S(+)-Ketamin hat eine 3-4 mal höhere Affinität als das R(-)-Ketamin (80).

### **3.2 Pharmakokinetik**

Ketamin hat stark lipophile Eigenschaften. Dadurch kann die Blut-Hirn-Schranke gut überwunden werden, was auch die kurze Dauer zwischen i.v. Verabreichung und Wirkung erklärt. Die Plasmaproteinbindung beträgt unter 50 % (77). Aufgrund einer Oxidation durch ein mikrosomales Enzymsystem wird Ketamin größtenteils in Norketamin (80 %) umgewandelt, einen aktiven Metaboliten, der seinerseits hauptsächlich in 6-Hydroxy-Norketamin (15 %) hydroxyliert wird, welches schließlich nach Glucuronidierung mittels Galle und Urin ausgeschieden wird. Norketamin ist der bedeutendste aktive Metabolit, dessen Potenz im Vergleich zu Ketamin mit 20% - 30% angegeben wird. Die Clearance von Ketamin ist hoch (1000–1600 ml/min). Zu berücksichtigen ist das Frauen möglicherweise eine höhere Ketamin Clearance als Männer aufweisen. Weiters zu beachten ist der mögliche Einfluss von Enzyminduktoren bzw. Enzyminhibitoren auf Metabolismus und Clearance (78).

### **3.3 Indikationen**

Ketamin ist für die Allgemeinanästhesie entweder allein oder in Kombination mit anderen Medikamenten zugelassen. Es ist für die Einleitung einer Allgemeinanästhesie oder als Prämedikation für andere Narkosemittel zugelassen. Ketamin ist von der FDA nicht für die Behandlung von Depressionen und Suizidgedanken zugelassen und wird daher nur im Off-Label-Bereich eingesetzt (81). Die FDA hat jedoch die Esketaminform (s(+)-Ketamin) für die Behandlung therapierefraktärer Depressionen in Verbindung mit einem anderen oralen Antidepressivum zugelassen (81,82).

Ketamin ist als Ergänzung zu niedrigpotenten Mitteln wie Lachgas geeignet. Ketamin wird auch für kurzzeitige Sedierungen und RSI (rapid sequence induction) verwendet. Aufgrund seiner bronchienerweiternden Eigenschaften ist es das Mittel der Wahl für Patient:innen mit Bronchospasmus. Es kann bei Eingriffen eingesetzt werden, die eine kurzzeitige Analgosedierung erfordern, wie z. B. bei der Reposition von Frakturen und Verrenkungen sowie bei der Wundversorgung von unkooperativen Patient:innen, insbesondere von Kindern (81). Ketamin ist nahezu ideal für den Einsatz in der Präklinik zur Aufrechterhaltung der

kardiovaskulären Funktion und der Atemreflexe insbesondere bei Schockpatient:innen, die besonders instabil sind und maximale Sympathikusaktivität benötigen (83).

Marchetti et al. (84) zeigten in einer retrospektiven Studie an 51 Patient:innen die Effektivität von Ketamin bei chronischen neuropathischen Schmerzen. Bei zwei Drittel der Patient:innen konnte eine deutliche Schmerzreduktion beobachtet werden (84).

### ***3.4 Nebenwirkungen***

Die häufigsten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Ketamin sind Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Diplopie, Schläfrigkeit, Dysphorie und Verwirrung. Es gibt Berichte über psychedelische Nebenwirkungen. Dabei können auch Halluzinationen auftreten (81,85).

Allgemein bekannt ist, dass eine zusätzliche Gabe eines Benzodiazepins wie Midazolam diesen psychedelischen Nebenwirkungen entgegenwirken. Dies wurde von Perumal et al. (85) in einer prospektiven Studie bestätigt (85).

Ketamin hat keine unerwünschten Nebenwirkungen auf Leber oder Nieren. Der Augeninnendruck kann sich nach der Verabreichung von Ketamin leicht erhöhen. Ketamin führt zu einer Erhöhung des Muskeltonus und manchmal zu Muskelkrämpfen, trotzdem wurde es bei Myopathien und maligner Hyperthermie sicher eingesetzt (86). Hypersalivation ist auch eine relevante Nebenwirkung, welche jedoch mit den Parasympatholytikum Atropin oder Glycopyrronium verringert werden kann (87).

### ***3.5 Kontraindikationen***

Bei der Verwendung von Ketamin gilt es folgende Kontraindikationen zu beachten. In dieser Arbeit wird sich an die Empfehlungen von Green et al. (88) gehalten, welche auch heute noch klinische Gültigkeit haben. Absolute Kontraindikationen stellen ein Alter unter drei Monate und eine Diagnose bzw. Verdacht auf Schizophrenie dar (88). Sogar geringe Dosen Ketamin können die Symptome schizophrener Patient:innen verschlechtern (89).

Folgende Kontraindikationen sind als relativ anzusehen und bedürfen einer strengen Indikationsstellung: Jegliche Eingriffe und Zustände, welche ein erhöhtes Risiko für einen Laryngospasmus darstellen. Dazu zählen Eingriffe an den oberen Atemwegen(77,88), Atemwegsinfekte, Trachealstenose und gastroendoskopische Eingriffe. Bei erhöhtem

Hirndruck wie z.B. einem SHT sollte Ketamin nur verwendet werden, wenn eine maschinelle Beatmung besteht. Aufgrund der sympathomimetischen Effekte von Ketamin gelten auch folgende Konditionen als Kontraindikation: Koronare Herzkrankheit, Hypertension, Herzinsuffizienz, Hyperthyreose und Porphyrrie. Auch ein Glaukom und eine akute Verletzung des Augapfels stellen eine Kontraindikation dar, wie oben beschrieben, da Ketamin eine kurzzeitige Erhöhung des Augeninnendrucks zur Folge haben kann (88).

### ***3.6 Systematische Übersicht der Literatur über Therapie von CH mit Ketamin***

#### **3.6.1 Suchstrategie**

Es wurde die Datenbank PubMed nach klinischen Studien, Fallserien und Fallberichten durchsucht, in denen die Wirksamkeit von Ketamin auf Clusterkopfschmerzen beschrieben wurden. Dazu wurden folgende Suchbegriffe verwendet: „ketamine“, „cluster headache“, „trigeminal autonomic cephalalgias“. Eingeschlossen werden Publikationen von Fallbeispielen, Fallserien, placebokontrollierte und/oder doppelverblindete Studien. Ausgeschlossen werden systematische Übersichtsarbeiten und Meta-Analysen, sowie Publikationen in denen CH nur als Randthema behandelt wird. Vier Publikationen konnten isoliert werden, welche die Wirkung von Ketamin auf episodischen und/oder chronischen Clusterkopfschmerz untersuchten. Noch sind keine randomisierten placebokontrollierten Studien verfügbar. Im folgenden Flowchart sind die Ergebnisse des PubMed-Screenings verdeutlicht. Die kombinierte Suche „ketamine“ und „trigeminal autonomic cephalalgias“ ergab keine Publikationen. Die kombinierte Suche „ketamine“ und „cluster headache“ ergab 14 Publikationen. Diese Publikationen wurden nach den Ein- und Ausschlusskriterien gescreent und so konnten 4 Publikationen eingeschlossen werden.

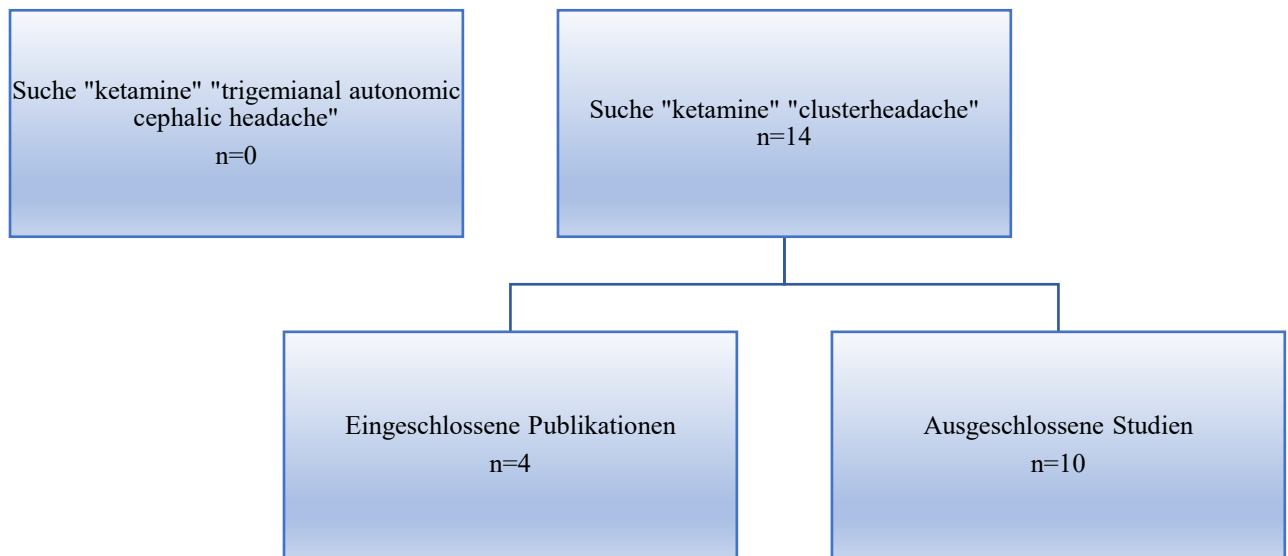


Abbildung 1 Darstellung der systematischen Suche mittels Flowchart

### 3.6.2 Ergebnisse

Für eine bessere Vergleichbarkeit wurden diese 4 Publikationen in zwei Gruppen getrennt. 3 untersuchten die präventive Wirkung und eine die Wirkung auf akute Clusterkopfschmerzattacken. Wenn man die 3 Publikationen zusammenfasst wurden 48 Patient:innen (davon 16 mit eCH) mit Ketamin therapiert. 18 Patient:innen erhielten zusätzlich eine Magnesiuminfusion.

Auf die Wirkung von Ketamin auf eCH ergab sich ein starker Hinweis. Alle 16 Patient:innen wurden mit Ketamin ohne Magnesiuminfusion therapiert. Bei allen 16 konnte eine Beendigung der Clusterkopfschmerzepisode beobachtet werden. Auch bei 7 von 13 cCH Patient:innen, welche mit Ketamin (ohne Magnesium) behandelt wurden, wurde eine Beendigung der Attacken beobachtet.

19 Patient:innen wurden mit Ketamin und Magnesiuminfusion therapiert. Bei 15 davon beobachtete man eine Reduktion der täglichen Clusterkopfschmerzattacken von über 50 % (90–92).

Die Studie welche die Wirkung von Ketamin intranasal auf akute Attacken untersuchte, inkludierte 23 Patient:innen von denen 20 auch therapiert wurden. Der primäre Endpunkt dieser Studie konnte nicht erreicht werden und es konnte kein starker Hinweis auf Wirkung während einer akuten Attacke gefunden werden (93).

### 3.6.2.1 *Granata 2016*

2016 veröffentlichten Granata et al. (92) eine Beobachtungsstudie in der 29 Patient:innen (2 Frauen) mit therapierefraktärem Clusterkopfschmerz mit Ketamin behandelt wurden. 16 Patient:innen hatten die Diagnose eCH und wiederum 13 die Diagnose cCH. Die meisten waren mit einer Basismedikation eingestellt. Dazu gehörten Verapamil, Lithium, Valproat, Topiramid und Kortisonpräparate. Als Akutmedikation waren Triptane mit/ohne Sauerstoff das häufigste Mittel. Im Schnitt berichteten die Patient:innen über 2-8 Attacken pro Tag. Die Patient:innen wurden innerklinisch mit Ketamin (Racemat) behandelt. Es wurden 0,5 mg/kg Körpergewicht i.v. verabreicht. Die Verabreichungsdauer betrug mindestens 40 Minuten und maximal eine Stunde. Je nach Therapieerfolg wurden die Infusionen bis zu vier Mal wiederholt. Die Infusionen wurden niemals während einer akuten Kopfschmerzattacke verabreicht. Um mögliche Nebenwirkungen vorzubeugen erhielten ein Drittel der Patient:innen 2,5 mg Midazolam i.v. bevor das Ketamin infundiert wurde.

Die Behandlung wurde von allen Patient:innen gut vertragen und es traten nur milde Nebenwirkungen oder gut behandelbare Nebenwirkungen auf. Dazu zählten leichte Derealisation, vorübergehende Hypertonie, bradykarde Phasen und leichte bis starke Müdigkeit.

In Folge der Therapie wurde beobachtet dass bei 54% der Patient:innen mit cCH die Attacken beendet wurden. Die Attackenfreiheit hielt zwischen 3 Monaten und 18 Monaten an. Wobei der maximale Beobachtungszeitraum 18 Monate betrug.

Bei den Patient:innen mit eCH wurde sogar bei 100% eine Remission erreicht.

### 3.6.2.2 *Moisset 2017*

Moisset et al.(90) haben einen Fallbericht über 2 Patienten veröffentlicht, welche sie mit Ketamin und Magnesium behandelt haben. Beide Patienten waren mit cCH diagnostiziert. Patient 1 war zum Zeitpunkt der Behandlung 45 Jahre alt. Er leidet seit 6 Jahren an CH, wobei die Erkrankung seit einem Jahr die chronische Form angenommen hat. Die Prophylaxe war mit Verapamil und Lithium Maximaldosen ausgereizt. In den letzten drei Monaten traten zwischen 8 und 10 Attacken täglich auf. Als Akuttherapie während der Attacken verwendete er subkutanes Sumatriptan. Weitere Therapien, die wenig Erfolg brachten waren Cortivazol, Methylprednisolon und Chlorpromazin. In einem ambulanten Setting erhielt der Patient eine Einzeldosis Ketamin (0,5 mg/kg Körpergewicht) in einer Kurzinfusion über 2 Stunden.

Zusätzlich bekam er 3 g Magnesiumsulfat innerhalb von 30 Minuten infundiert. Der Patient hat während dieser Therapie keinerlei Nebenwirkungen verspürt. Schon am nächsten Tag war der Patient in kompletter Remission, welche für 6 Wochen anhielt. Nach diesen 6 Wochen hatte der Patient wieder 6-10 Attacken täglich, welche mittels elektrischer Stimulation des Nervus occipitalis major erfolgreich therapiert wurde.

Patient 2 war 28 Jahre alt und litt seit 6 Jahren an Clusterkopfschmerz. 4 Jahre davon als cCH. Der Patient erleidet 1-7 Attacken täglich, wobei im Mittel 4 Attacken täglich auftreten. Diese behandelt er mit subkutanem Sumatriptan. Prophylaktisch nimmt der Patient Verapamil. Therapieversuche mit Lithium, Cortivazol und Amitriptylin waren ineffektiv. Auch dieser Patient erhielt ambulant Ketamin und Magnesiumsulfat auf die gleiche Weise wie Patient 1. Daraufhin verbesserten sich seine Symptome. Die täglichen Attacken konnten um 50 % reduziert werden. Die weiteren Attacken wurden nur mit Sauerstoff therapiert. Seitdem erhält der Patient alle 8 Wochen eine Infusion mit Ketamin und Magnesiumsulfat.

### *3.6.2.3 Moisset 2020*

2020 veröffentlichten Moisset et al.(91) erneut Daten. In dieser Veröffentlichung befinden sich Daten aus einer Fallserie als retrospektive Beobachtungsstudie. Daten von 17 Patient:innen (14 Männer) wurden veröffentlicht. Alle Patient:innen hatten die Diagnose cCH, waren über 18 Jahre alt und litten seit mindestens einem Jahr an der Krankheit. Sie alle zeigten sich behandlungsrefraktär auf mindestens 3 verschiedene präventive Methoden. Alle Patient:innen hatten im Mittel mehr als 2 Attacken pro Tag. Die Behandlung mit Ketamin erfolgte in einem tagesklinischen Setting. Die Patient:innen erhielten eine Einzeldosis Ketamin (0,5 mg/kg Körpergewicht) in einer Kurzinfusion über 2 Stunden. Zusätzlich wurden 3 g Magnesiumsulfat innerhalb von 30 Minuten infundiert. Die Patient:innen wurden mindestens 60 Minuten lang nach der Infusion klinisch überwacht, wobei Blutdruck und Herzfrequenz vor der Infusion und stündlich danach kontrolliert wurden. Die präventive Medikation und die Behandlung der Anfälle wurden nicht verändert. Die Patient:innen wurden über die möglichen Nebenwirkungen und Risiken der Behandlung mit Ketamin informiert, insbesondere über Sedierung und Halluzinationen. Der primäre Endpunkt war der Gesamtunterschied in der Häufigkeit der mittleren täglichen Anfälle zwischen den Tagen 7 und 8 nach der Ketamin-Magnesium-Infusion und den mittleren täglichen Anfällen, die über einen Zeitraum von zwei Wochen davor berechnet wurden. Der wichtigste sekundäre

Endpunkt war der Anteil der Patient:innen mit einer  $\geq 50\%$ igen Verringerung der Häufigkeit der täglichen Anfälle an den Tagen 7 und 8 nach der Infusion.

Die Patient:innen wurden gebeten, die Anzahl der Attacken, die sie in den Wochen nach der Infusion erlebten, in einem Kopfschmerztagebuch festzuhalten. Einige Patient:innen konnten sich jedoch erst bei der Nachuntersuchung an die Häufigkeit der Kopfschmerzen erinnern.

Diese Entwicklung wurde bei der Nachuntersuchung, die telefonisch oder persönlich 4-6 Wochen nach der Infusion durchgeführt wurde, in der Krankenakte vermerkt. Der Beginn der schmerzlindernden Wirkung wurde als der erste Tag definiert, an dem die täglichen Attacken um 50 % zurückgingen (mit anhaltender Abnahme in den folgenden Tagen), und die Dauer der Linderung entsprach der Anzahl der Wochen, in denen die Häufigkeit der täglichen Attacken kontinuierlich um mindestens 50 % abnahm. Während der Infusion wurden auch etwaige Nebenwirkungen erfasst, wobei den Patienten offene Fragen gestellt wurden. Die Zahl der täglichen Anfälle betrug vor der Infusion  $4,3 \pm 2,4$ . Sieben und acht Tage nach einer einmaligen Infusion der Ketamin-Magnesium-Kombination verringerte sich die Zahl der täglichen Anfälle klinisch signifikant (Differenz:  $-2,75$  (95% CI:  $-4,0$  bis  $-1,75$ ),  $P < .001$ ) auf nur noch  $1,3 \pm 1,0$  Anfälle pro Tag, das heißt eine Verringerung um insgesamt 63,2% und um 78,4% bei den Respondern. Die analgetische Wirkung begann 1 bis 6 Tage (Median = 3) nach der Infusion und hielt 2 bis 68 Wochen (Median = 4) lang an. Von diesen 17 Patient:innen hatten 13 (76,5 %; 95 % CI 56,3-96,6) eine  $\geq 50\%$ ige Verringerung der Häufigkeit der täglichen Anfälle. Bei 7 Patient:innen verschwanden die Kopfschmerzen vollständig (zwischen 75 % und 100 %), und bei 6 Patient:innen verringerten sich die Kopfschmerzen um mindestens 50 %, gemessen an der durchschnittlichen Anzahl der Attacken pro Tag. Von den 4 Patient:innen, die nicht auf die Behandlung ansprachen, zeigten 2 innerhalb der ersten Woche keine Reaktion und 2 erlebten einen Rückgang von 20,0-33,3 %.

Bei keinem der Patient:innen traten während der Infusion Halluzinationen auf, und obwohl eine vorübergehende Sedierung häufig auftrat (7/17, d. h. 41,2 %), zeigte keiner der Patient:innen eine Stunde nach Ende der Infusion eine schwächende Sedierung. Es wurde keine Bradykardie oder hoher Blutdruck festgestellt.

#### *3.6.2.4 Petersen 2021*

Im Jahr 2021 veröffentlichten Petersen et al. (93) eine offene Studie, welche die Wirkung von intranasalem Ketamin auf eine akute CH Attacke untersucht. Dazu wurden 23 Patient:innen mit der Diagnose cCH ausgewählt. Diese Patient:innen waren zwischen 18 und 60 Jahre alt,

wogen mehr als 49 kg und hatten einen BMI unter 31. Patient:innen wurden ausgeschlossen wenn sie eine hohe Neigung zu allergischen Reaktionen in den oberen Atemwegen hatten oder wenn in der Anamnese ein erhöhter Augeninnendruck festgestellt wurde, eine schwere Herzerkrankung (z. B. früherer Herzinfarkt und Herzinsuffizienz), eine schwere Lebererkrankung, eine schwere neurologische Erkrankung (mit Kopfschmerzen), eine schwere Depression, eine Psychose, eine Überempfindlichkeit gegenüber Ketamin, eine Nasenanomalie/-funktionsstörung oder eine Schwangerschaft oder Stillzeit. Außerdem durften Patient:innen nicht an der Studie teilnehmen, wenn sie in den letzten 6 Monaten Drogen missbraucht und/oder illegale Drogen konsumiert hatten. Ketamin wurde in Form eines Nasensprays verabreicht. Die intranasale Formulierung enthält 150 mg R,S-Ketamin pro ml. Die Teilnehmer erhielten alle 6 Minuten 15 mg Ketamin (100 µl) maximal fünfmal, was eine Maximaldosis von 75 mg ergibt. Die Patient:innen konnten wählen, ob sie das Nasenspray selbst oder mit Hilfe anwenden wollten. Ketamin wurde nur bei regelmäßigen Attacken mit einer Intensität von mindestens 6 auf einer 11-stufigen numerischen Bewertungsskala verabreicht, wobei 0 für keine Schmerzen und 10 für die schlimmsten vorstellbaren Schmerzen steht. Die Patienten erhielten mindestens drei Ketamindosen im Abstand von 6 Minuten, wobei zwei zusätzliche Verabreichungen zulässig waren. Wenn ein Patient jedoch schmerzfrei oder fast schmerzfrei war (definiert als NRS < 4), wurde kein Ketamin verabreicht. Allen Teilnehmern wurde 15 Minuten nach der ersten Ketaminverabreichung eine Notfallmedikation angeboten. Während der CH-Attacke wurden die Patienten von auf Kopfschmerzen spezialisiertem medizinischem Personal beobachtet, das zu vorgegebenen Zeitpunkten (0, 6, 12, 15, 18, 24, 30, 60, 120 und 180 Minuten nach der ersten Ketamin-Gabe) einen Beobachtungsbogen ausfüllte. Das wichtigste Ergebnis dieser Studie ist, dass Ketamin bei akuten CH-Anfällen bei Patient:innen mit CH innerhalb von 30 Minuten wirksam sein könnte. Ketamin-Nasenspray scheint jedoch nicht innerhalb von 15 Minuten nach der Verabreichung der Behandlung wirksam zu sein. Weiters konnte gezeigt werden, dass die intranasale Anwendung in der verwendeten Dosierung als wahrscheinlich sicher vor schweren Nebenwirkungen zu bewerten ist.

### **3.6.3 Diskussion**

Aufgrund dieser Publikationen ergeben sich Hinweise auf die mögliche Wirksamkeit von Ketamin auf Clusterkopfschmerz. Auffällig ist das Studien zu diesem Thema noch eine Rarität darstellen. Hochqualitative Studien wie randomisierte Studien mit Vergleichsgruppen

sind gar nicht zu finden. Die Vergleichbarkeit der vorhandenen Studien ist limitiert aufgrund verschiedener Endpunkte, Applikationsart und zusätzlich verwendeter Medikamente. Auch innerhalb einzelner Studien ist die Vergleichbarkeit erschwert aufgrund der heterogenen Präventiv- und Akuttherapie.

Positiv zu sehen ist, dass in allen Studien nur wenige Nebenwirkungen von geringer Intensität aufgetreten sind. Die vorgestellten Studien liefern den Hinweis, dass Ketamin ein sicheres Medikament für Patient:innen mit CH darstellen kann. Dieser Umstand ist ermutigend für weitere Studien und eine mögliche zukünftige Anwendung. Weitere Studien mit einer höheren Patientenzahl und einer Kontrollgruppe sind erstrebenswert, um die positive Wirkung von Ketamin auf Clusterkopfschmerz möglicherweise zu bestätigen.

## **4 Methoden**

### ***4.1 Fragestellung***

Aufgrund der geringen Evidenz können auch einzelne Fallserien noch immer zum besseren Verständnis dieser potenziellen Therapieoption beitragen. Insbesondere die Fragestellung der subjektiven Veränderung der Lebensqualität ist bisher noch nicht beleuchtet. Auch das subjektive Verhältnis zwischen Wirkung und möglichen Nebenwirkungen ist bisher kaum in der Literatur bearbeitet worden.

Sollte sich eine Besserung der Lebensqualität durch Ketamininfusionen bei Patient:innen zeigen, welche unter Symptomen des Clusterkopfschmerzes leiden, könnte es sinnvoll sein, in Zukunft prospektive Studien durchzuführen. Diese sollten größere Fallzahlen beinhalten und auch randomisiert, doppel- verblindet und placebokontrolliert sein. Wenn diese die bisher erhobenen Ergebnisse bestätigen, kann eine klinische Empfehlung ausgesprochen und die Therapie des behandlungsresistenten Clusterkopfschmerzes erweitert werden.

Diese Fallserie soll untersuchen, ob sich eine therapeutische Wirkung von Ketamininfusionen auf die Symptome von Clusterkopfschmerz an Patient:innen zeigen lässt.

## Fragestellung

1. Beeinflusst die Behandlung die QoL (Quality of Life) positiv?
2. Würde die Behandlung gerne wiederholt werden?
3. War die Behandlung zufriedenstellend?
4. War die Behandlung einer Occipitalis-Blockade überlegen?
5. Waren Nebenwirkungen (falls vorhanden) dem positiven Effekt überlegen?

## **4.2 Methoden**

In der Schmerzambulanz der Universitätsklinik in Graz werden seit 2019 Patient:innen die unter therapierefraktären Clusterkopfschmerz leiden mit Ketamin „off-label“ therapiert. Wenn herkömmliche Therapieoptionen unter nicht zufriedenstellendem Erfolg ausgeschöpft wurden, wird den Patient:innen die Therapie mit Ketamin angeboten. Sie werden über den „off-label“ – Charakter dieser Therapie aufgeklärt und auch darüber, dass es bis jetzt außer weniger Studien bzw. Fallberichte und guter klinischer Erfahrung keine Daten gibt, die den Nutzen dieser Therapie nachweisen. Wenn die Patient:innen dieser Therapie zustimmen, wird ihnen unter ambulanter Überwachung im Zeitraum von einer Stunde 0,25 mg/kg/KG Esketamin i.v. verabreicht. Die Überwachung erfolgt mittels Pulsoxymetrie, EKG und Intervallblutdruckmessung. Eine Stunde danach werden die Patient:innen entlassen, wenn sie sich in gutem Allgemeinzustand befinden. Die Entscheidung ob eine oder mehrere Esketamininfusionen verabreicht wurden, haben die Behandler gemeinsam mit den Patient:innen subjektiv getroffen. Im Sinne der Qualitätsüberwachung werden die mit Esketamin therapierten Patient:innen mit einem einfachen Fragebogen über den gefühlten Therapieerfolg und die möglichen Nebenwirkungen befragt. In dem von der Klinik verwendeten Fragebogen wurden fünf Fragen gestellt. Im Sinne eines Multiple Choice Systems gab es 6 Antwortmöglichkeiten von „Trifft absolut zu“ (6 Punkte) bis „Trifft absolut nicht zu“ (1 Punkt). Es wurden die Behandlungszufriedenheit der Patient:innen erfragt, ob die Quality of Life positiv beeinflusst wurde und ob die Patient:innen die Therapie wiederholen würden. Auch wurde eine Frage gestellt, welche die Ketamin-Therapie mit einer Occipitalis-Blockade vergleicht. Zuletzt wurde erfragt, ob positive Effekte der Therapie etwaige Nebenwirkungen überwiegen.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit, werden diese Informationen mit der Erlaubnis der Patient:innen im Rahmen einer Fallserie präsentiert. Die Ethikkommission der Medizinischen

Universität Graz hat der Verarbeitung und Veröffentlichung der Fallserie in ihrem Votum zugestimmt (EK-Nummer: 35-146 ex 22/23).

## 5 Ergebnisse

Es wurden 10 Patient:innen in der Fallserie inkludiert. Davon waren 8 männlichen Geschlechts. Es sind sowohl Patient:innen mit eCH (6 Personen) und cCH (4 Personen) inkludiert. Die mittlere Dauer seit der Diagnose beträgt  $12 \pm 6,6$  Jahre. Das mittlere Alter der Patient:innen beträgt  $42,2 \pm 7,0$  Jahre. Im Schnitt betrug die Körpergröße  $179,9 \pm 12,3$  cm und das Körpergewicht  $85,3 \pm 20,6$  kg. Die Patientinnen erhielten durchschnittlich  $4,1 \pm 1,7$  Esketamininfusionen mit einer mittleren Frequenz von  $2,4 \pm 1,3$  Infusionen pro Woche. Die Anzahl an Infusionen erstreckt sich von nur einer bis zu sieben Infusionen insgesamt.

*Tabelle 1 klinische Daten der Patient:innen*

<i>Anzahl Patient:innen</i>	<i>Anteil M</i>	<i>Anteil eCH</i>	<i>Mittleres Alter (Jahre)</i>	<i>Mittleres Körpergewicht(kg)</i>	<i>Mittlere Körpergröße(cm)</i>	<i>Jahre seit Diagnose</i>	<i>KT Fr</i>	<i>KT Anzahl</i>
10	8 (80%)	60 %	$42,2 \pm 7,0$	$85,3 \pm 20,6$	$179,9 \pm 12,3$	$12 \pm 6,6$	$2,4 \pm 1,3$	$4,1 \pm 1,7$

*Anteil M...Anteil an männliche Patienten, KT Fr...Frequenz Ketamintherapie pro Woche, KT Anzahl...Gesamtanzahl an Ketamintherapie*

Diesen Patient:innen wurden folgende Fragen gestellt:

1. Beeinflusst die Behandlung die QoL (Quality of Life) positiv?
2. Würde die Behandlung gerne wiederholt werden?
3. War die Behandlung zufriedenstellend?
4. War die Behandlung einer Occipitalis-Blockade überlegen?
5. Waren Nebenwirkungen (falls vorhanden) dem positiven Effekt überlegen?

Es gab folgende Antwortmöglichkeiten:

- Trifft absolut zu (6 Punkte)
- Trifft zu (5 Punkte)
- Trifft eher zu (4 Punkte)
- Trifft eher nicht zu (3 Punkte)
- Trifft nicht zu (2 Punkte)
- Trifft absolut nicht zu (1 Punkt)

In der folgenden Auflistung (Tabelle 2) sind die Einzelergebnisse dieser Befragung aufgelistet.

*Tabelle 2 Fragebogenantworten der Patient:innen*

	<i>Frage 1</i>	<i>Frage 2</i>	<i>Frage 3</i>	<i>Frage 4</i>	<i>Frage 5</i>
<i>Pat 1</i>	6	6	6	4	1
<i>Pat 2</i>	6	6	6	6	1
<i>Pat 3</i>	5	4	5	6	1
<i>Pat 4*</i>	2	2	1	x	1
<i>Pat 5</i>	5	5	6	6	1
<i>Pat 6*</i>	2	2	1	1	1
<i>Pat 7*</i>	5	4	5	3	1
<i>Pat 8</i>	6	6	6	6	1
<i>Pat 9</i>	6	6	6	6	1
<i>Pat 10*</i>	6	6	6	6	1

*x...hat keine Occipitalisblockade erhalten, \*...Patient:innen mit cCH*

In den folgenden weiteren 3 Auflistungen sind die durchschnittlichen Werte der gesamten Fallserie und einmal getrennt nach Patient:innen mit eCH und cCH dargestellt.

*Tabelle 3 Mittlerer Wert der Antworten aller Patient:innen*

	<i>Frage 1</i>	<i>Frage2</i>	<i>Frage 3</i>	<i>Frage 4</i>	<i>Frage 5</i>
<i>Mittlerer Wert +Standardabweichung</i>	4,9±1,5	4,7±1,6	4,8±1,9	4,8±1,7	1±0,0

*Tabelle 4 Mittlerer Wert der Antworten aller Patient:innen mit eCH*

	<i>Frage 1</i>	<i>Frage2</i>	<i>Frage 3</i>	<i>Frage 4</i>	<i>Frage 5</i>
<i>eCH Mittlerer Wert +Standardabweichung</i>	5,6±0,5	5,5±0,8	5,8±0,4	5,6±0,7	1±0,0

*Tabelle 5 Mittlerer Wert der Antworten aller Patient:innen mit cCH*

	<i>Frage 1</i>	<i>Frage2</i>	<i>Frage 3</i>	<i>Frage 4</i>	<i>Frage 5</i>
<i>cCH Mittlerer Wert +Standardabweichung</i>	3,8±1,8	3,5±1,7	3,3±2,3	3,3±2,1	1±0,0

Die Patient:innen wurden auch zur laufenden prophylaktischen Therapie und Anfallstherapie befragt. Bei der prophylaktischen Therapie wurden Sauerstoff, Verapamil, Gabapentin, Lithium, Valproinsäure und Galcanezumab genannt. In den Antworten für die akute Anfallstherapie waren Sauerstoff, Zolmitriptan, Frovatriptan, Sumatriptan und Eletriptan vertreten.

Mit einer offenen Frage wurde nach der Wirkungsdauer der Esketamininfusion gefragt. Genau gesagt nach der Wirkdauer in Wochen. Die Antworten vielen so unterschiedlich aus,

dass sie sich objektiv nicht vergleichen lassen. Von keiner Wirkung bis zu über 2 Jahre wurde geantwortet. Teilweise wurde einfach beschrieben, dass die Wirkung anhaltend sei.

## **6 Diskussion**

### ***6.1 Interpretation der Fallserie***

An dieser Stelle soll gleich angemerkt werden, dass auf Grund der geringen Patient:innen Anzahl, der fehlenden Placebokontrolle und fehlenden Verblindung von Behandler:innen und Patient:innen die aus der Fallserie gezogenen Schlüsse nicht allgemein angewendet werden können.

Die gestellten Fragen bezogen sich mehr auf eine Wirkung auf die Lebensqualität als auf eine Reduktion der Symptome. Wenn man sich die Ergebnisse des Fragebogens ansieht, so erkennt man dass die Patient:innen mit eCH großteils eine Verbesserung der Lebensqualität nach der Therapie mit Esketamin verspürt haben. Nicht überraschend ist daher, dass sie mit der Therapie zufrieden waren und diese auch gegebenenfalls wiederholen würden.

Interessanterweise würden die Patient:innen mit eCH die Therapie mit Esketamin der Occipitalisblockade vorziehen.

Die Patient:innen mit cCH waren laut Fragebogen weniger zufrieden mit der Esketamin Infusion. 2 von den 4 Patient:innen verspürten keine Verbesserung der Lebensqualität und würden diese Therapie nicht wiederholen. Sie beschrieben die Therapie sogar als „absolut nicht zufriedenstellend“. Die beiden anderen Patient:innen waren schon zufrieden mit der Therapie und würden diese Therapie auch wiederholen. Beide verspürten eine Besserung der Lebensqualität. Nur bei der Überlegenheit der Occipitalisblockade unterscheiden sich diese 2 Patient:innen in ihren Angaben. Eine/Einer würde die Esketamininfusion als überlegen ansehen, die/der andere eher die Occipitalisblockade.

Einen sehr positiven Ausblick auf weitere Untersuchungen gibt die Befragung nach Nebenwirkungen. Kein einziger der Patient:innen in dieser Fallserie hat Nebenwirkungen in irgendwelcher Art wahrgenommen.

Aus diesen Ergebnissen werden die Schlüsse gezogen, dass weitere Studien notwendig sind, um die Wirksamkeit von Esketamin auf eCH und cCH zu untersuchen. Vor allem gibt es noch keine hoch qualitative plabokontrollierte doppelverblindete Studie zu diesem Thema.

Möglicherweise könnte sich die Wirkung unterscheiden je nachdem ob der/die Patient:in an

eCH oder cCH erkrankt ist. Dies sollte in zukünftigen Studien berücksichtigt werden. Möglicherweise eignet sich Esketamin bei Patient:innen mit eCH besser, um eine Phase der Remission einzuleiten.

In Frankreich läuft eine Rekrutierung (Stand September 2023) zu einer placebokontrollierten, doppelverblindeten Studie in der die Wirkung von Ketamin + Magnesium auf Patient:innen mit cCH untersucht werden soll. Rekrutiert wird an 10 verschiedenen Standorten. Es bleibt abzuwarten, welche Ergebnisse diese Studie liefern wird(94).

Die Ergebnisse aus dieser Fallserie decken sich bezüglich der Hinweise auf eine mögliche Wirkung von Esketamin auf CH mit den wenigen bisherigen Veröffentlichungen. Nur das in den bisherigen Veröffentlichungen ein Racemat verwendet wurde und den Patient:innen in der hier dargestellten Fallserie allen Esketamin verabreicht wurde. Im Unterschied zu dieser Fallserie in der keine Nebenwirkungen angegeben wurden, wurde in den bisherigen Publikationen zumindest von leichten Nebenwirkungen berichtet. Möglicherweise stellt Esketamin eine sicherere Alternative dar als das Racemat (90–92).

## **6.2 *Limitationen und Ausblick***

Die aus der Fallserie geschlossenen Ergebnisse sind subjektiver Natur. Das ist der Charakteristik einer Fallserie geschuldet. In diesem Unterkapitel werden daher die Limitationen dieser Arbeit und ihrer Interpretation angeführt. Dies dient der Transparenz und könnte die Planung für mögliche weitere Studien verbessern. Die Art wie die Dauer der Therapiewirksamkeit erfragt wurde, stellte sich als nicht optimal heraus. Es wurden nicht nur die Anzahl in Wochen, sondern in Tagen, Monaten und Jahren angegeben. Teilweise wurde auch nur angegeben, dass die Therapie anhaltend sei. So war es unmöglich diese Ergebnisse miteinander zu vergleichen. In Zukunft wäre eine konkrete Frage, nach einem konkreten Therapieziel sinnhafter wie z.B. ob die Wirkung länger oder kürzer als 6 Wochen anhielt. Die einfache Frage nach der Verbesserung der Lebensqualität, gibt zwar Aufschluss über das subjektive Empfinden des/der Patient:in. Für eine bessere Vergleichbarkeit könnte man einen Fragebogen verwenden der speziell für die Erfassung der Lebensqualität bei chronischen Kopfschmerzpatient:innen erstellt wurde(95).

## 7 Conclusio

CH ist eine Erkrankung, welche mit großem Leid und Einschränkungen einhergeht. Auch wenn es schon einige etablierte Behandlungsoptionen gibt, bleiben noch Patient:innen die mit den etablierten Behandlungsmethoden nicht zufriedenstellend therapiert werden können. So ist es von großem Interesse für diese Patient:innen mit therapierefraktärem CH weitere Therapieoptionen zu erschließen. Dazu gibt es einige Ansätze, die in dieser Arbeit in Punkt 2.8.3 angeführt werden. Die Therapie mit Ketamin bzw. Esketamin stellt eine davon dar. Wie die systematische Übersicht zur aktuellen Literatur zeigt, gibt es interessante Ergebnisse, aber noch nichts auf das sich konkrete Behandlungsempfehlungen stützen lassen. Jedoch sind die Ergebnisse der vorhandenen Fallserien bzw. Fallstudie äußerst vielversprechend. Auch die beschriebenen Nebenwirkungen sind als leicht zu bewerten. Die Ergebnisse der in dieser Arbeit vorgestellten Fallserie decken sich Großteils mit jenen der vorhandenen Publikationen. Aufgrund dieser Arbeit und der weiteren vorhandenen Publikationen kann man zum Schluss kommen, dass weitere Untersuchungen angezeigt sind. Wissenschaftlich gesehen wären placebokontrollierte doppelverblindete Studien ideal, um die Wirksamkeit von Ketamin und/oder Esketamin auf CH zu bestätigen. Jedoch können auch weitere Fallserien zu einem Wissensgewinn beitragen und zukünftig in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Ein Problem stellt die Seltenheit von CH dar, die es schwierig machen könnte genug Patient:innen an einem Standort zu generieren. Wahrscheinlich wäre es sinnvoll, wenn sich mehrere Standorte koordinieren um eine gemeinsame Studie durchzuführen. Dies würde eine größere logistische Herausforderung darstellen und einen größeren Mehraufwand bedeuten. Wenn das den einzigen Weg darstellt, ein ausreichend großes Patientenkollektiv zu rekrutieren ist es überlegenswert sich die Umsetzbarkeit näher anzuschauen.

Abschließend wird noch einmal darauf hingewiesen, dass weitere Studien unbedingt erforderlich sind, bevor eine offizielle Behandlungsempfehlung für Ketamin bzw. Esketamin bei CH möglicherweise ausgesprochen werden kann. Im Verlauf der Erstellung dieser Arbeit wurden nur Hinweise dafür gefunden, die für die Fortführung der off-label Behandlung bei entsprechend geeigneten und aufgeklärten Patient:innen sprechen.

## Literaturverzeichnis

1. Hadi MA, McHugh GA, Closs SJ. Impact of Chronic Pain on Patients' Quality of Life: A Comparative Mixed-Methods Study. *J Patient Exp.* Juni 2019;6(2):133–41.
2. Hoffmann J, May A. Diagnosis, pathophysiology, and management of cluster headache. *Lancet Neurol.* Januar 2018;17(1):75–83.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia Int J Headache.* Januar 2018;38(1):1–211.
4. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia Int J Headache.* Juni 2008;28(6):614–8.
5. Liaw YC, Wang YF, Chen WT, Chen SP, Wu JW, Chen ST, u. a. Sex-related differences in cluster headache: A hospital-based study in Taiwan. *Cephalalgia Int J Headache.* Dezember 2022;42(14):1532–42.
6. Russell MB, Andersson PG, Thomsen LL. Familial occurrence of cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* März 1995;58(3):341–3.
7. Kudrow L, Kudrow DB. Inheritance of cluster headache and its possible link to migraine. *Headache.* 1994;34(7):400–7.
8. Leone M, Russell MB, Rigamonti A, Attanasio A, Grazi L, D'Amico D, u. a. Increased familial risk of cluster headache. *Neurology.* 8. Mai 2001;56(9):1233–6.
9. O'Connor E, Simpson BS, Houlden H, Vandrovcova J, Matharu M. Prevalence of familial cluster headache: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain.* 25. April 2020;21(1):37.
10. Waung MW, Taylor A, Qualmann KJ, Burish MJ. Family History of Cluster Headache: A Systematic Review. *JAMA Neurol.* 1. Juli 2020;77(7):887–96.
11. Chen SP, Hsu CL, Wang YF, Yang FC, Chen TH, Huang JH, u. a. Genome-wide analyses identify novel risk loci for cluster headache in Han Chinese residing in Taiwan. *J Headache Pain.* 21. November 2022;23(1):147.
12. Wu JW, Chen ST, Wang YF, Lai KL, Chen TY, Chen SP, u. a. Sphenopalatine ganglion volumetry in episodic cluster headache: from symptom laterality to cranial autonomic symptoms. *J Headache Pain.* 3. Januar 2023;24(1):2.
13. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* Februar 1999;19(2):115–27.
14. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol.* Februar 1988;23(2):193–6.
15. Goadsby PJ. Autonomic nervous system control of the cerebral circulation. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:193–201.
16. Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide and its receptors: molecular genetics, physiology, pathophysiology, and therapeutic potentials. *Endocr Rev.* Oktober 1996;17(5):533–85.
17. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet Lond Engl.* 25. Juli 1998;352(9124):275–8.
18. Morelli N, Pesaresi I, Cafforio G, Maluccio MR, Gori S, Di Salle F, u. a. Functional magnetic resonance imaging in episodic cluster headache. *J Headache Pain.* Februar 2009;10(1):11–4.
19. Möller M, Mehnert J, May A. Hypothalamic activation discriminates painful and non-

- painful initiation of the trigeminal autonomic reflex - an fMRI study. *Cephalalgia Int J Headache*. Januar 2020;40(1):79–87.
20. Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. *Headache*. Januar 2012;52(1):99–113.
  21. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA*. 9. Dezember 2009;302(22):2451–7.
  22. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of Cluster Headache: The American Headache Society Evidence-Based Guidelines. *Headache*. Juli 2016;56(7):1093–106.
  23. Petersen AS, Barloese MC, Lund NL, Jensen RH. Oxygen therapy for cluster headache. A mask comparison trial. A single-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia Int J Headache*. März 2017;37(3):214–24.
  24. Drescher J, Khouri A, Amann TK, Gaul C, Kropp P, Siebenhaar Y, u. a. Effectiveness of medication in cluster headache. *BMC Neurol*. 22. April 2021;21(1):174.
  25. Pearson SM, Burish MJ, Shapiro RE, Yan Y, Schor LI. Effectiveness of Oxygen and Other Acute Treatments for Cluster Headache: Results From the Cluster Headache Questionnaire, an International Survey. *Headache*. Februar 2019;59(2):235–49.
  26. Diener HC, May A. Drug Treatment of Cluster Headache. *Drugs*. Januar 2022;82(1):33–42.
  27. Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose comparison study. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *Acta Neurol Scand*. Juli 1993;88(1):63–9.
  28. Giani L, Cecchini AP, Astengo A, Lauria G, Leone M. Cluster headache not responsive to sumatriptan: A retrospective study. *Cephalalgia Int J Headache*. Januar 2021;41(1):117–21.
  29. Leone M, Proietti Cecchini A. Long-term use of daily sumatriptan injections in severe drug-resistant chronic cluster headache. *Neurology*. 12. Januar 2016;86(2):194–5.
  30. Kallweit U, Sándor PS. Sumatriptan in excessive doses over 15 years in a patient with chronic cluster headache. *Headache*. 2011;51(10):1546–8.
  31. Ekbom K, Waldenlind E, Cole J, Pilgrim A, Kirkham A. Sumatriptan in chronic cluster headache: results of continuous treatment for eleven months. *Cephalalgia Int J Headache*. August 1992;12(4):254–6.
  32. Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache: a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol*. November 2006;63(11):1537–42.
  33. Rapoport AM, Mathew NT, Silberstein SD, Dodick D, Tepper SJ, Sheftell FD, u. a. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache: a double-blind study. *Neurology*. 28. August 2007;69(9):821–6.
  34. van Vliet JA, Bahra A, Martin V, Ramadan N, Aurora SK, Mathew NT, u. a. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology*. 25. Februar 2003;60(4):630–3.
  35. May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. *Nat Rev Dis Primer*. 1. März 2018;4:18006.
  36. Meyler WJ. Side effects of ergotamine. *Cephalalgia Int J Headache*. Februar 1996;16(1):5–10.
  37. Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial versus placebo. *Cephalalgia Int J Headache*. März 1986;6(1):51–4.
  38. Hardebo JE, Elnor A. Nerves and vessels in the pterygopalatine fossa and symptoms of cluster headache. *Headache*. November 1987;27(10):528–32.

39. Kittrelle JP, Grouse DS, Seybold ME. Cluster headache. Local anesthetic abortive agents. *Arch Neurol.* Mai 1985;42(5):496–8.
40. Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache.* Februar 1995;35(2):83–4.
41. Mills TM, Scoggin JA. Intranasal lidocaine for migraine and cluster headaches. *Ann Pharmacother.* 1997;31(7–8):914–5.
42. Costa A, Pucci E, Antonaci F, Sances G, Granella F, Broich G, u. a. The effect of intranasal cocaine and lidocaine on nitroglycerin-induced attacks in cluster headache. *Cephalalgia Int J Headache.* März 2000;20(2):85–91.
43. Brandt RB, Doesborg PGG, Haan J, Ferrari MD, Fronczek R. Pharmacotherapy for Cluster Headache. *CNS Drugs.* Februar 2020;34(2):171–84.
44. Sicuteri F, Geppetti P, Marabini S, Lembeck F. Pain relief by somatostatin in attacks of cluster headache. *Pain.* 1. April 1984;18(4):359–65.
45. Harris AG. Somatostatin and somatostatin analogues: pharmacokinetics and pharmacodynamic effects. *Gut.* 1994;35(3 Suppl):S1-4.
46. Evers S, Áfra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, u. a. Cluster Headache and Other Trigemino-Autonomic Cephalgias. In: *European Handbook of Neurological Management [Internet].* Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2010 [zitiert 26. Januar 2023]. S. 179–90. Verfügbar unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781444328394.ch11>
47. Petersen AS, Barloese MCJ, Snoer A, Soerensen AMS, Jensen RH. Verapamil and Cluster Headache: Still a Mystery. A Narrative Review of Efficacy, Mechanisms and Perspectives. *Headache.* September 2019;59(8):1198–211.
48. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, u. a. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache.* Juni 1990;30(7):411–7.
49. Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, Davies PT, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia Int J Headache.* Oktober 1997;17(6):673–5.
50. Fanciullacci M, Alessandri M, Figini M, Geppetti P, Michelacci S. Increase in plasma calcitonin gene-related peptide from the extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster headache attack. *Pain.* Februar 1995;60(2):119–23.
51. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain J Neurol.* Juni 1994;117 ( Pt 3):427–34.
52. Vollesen ALH, Snoer A, Beske RP, Guo S, Hoffmann J, Jensen RH, u. a. Effect of Infusion of Calcitonin Gene-Related Peptide on Cluster Headache Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 1. Oktober 2018;75(10):1187–97.
53. Goadsby PJ, Dodick DW, Leone M, Bardos JN, Oakes TM, Millen BA, u. a. Trial of Galcanezumab in Prevention of Episodic Cluster Headache. *N Engl J Med.* 11. Juli 2019;381(2):132–41.
54. Reuter PU. Efficacy of Erenumab in Chronic Cluster Headache: A 10 Week Double-blind, Randomized, Placebo Controlled, Multicentric Trial. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 Sep [zitiert 2. Februar 2023]. Report No.: NCT04970355. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04970355>
55. Andreou AP, Fuccaro M, Lambu G. The role of erenumab in the treatment of migraine. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420927119.
56. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Prophylaxis of migraine, transformed migraine, and cluster headache with topiramate. *Headache.* September 2002;42(8):796–803.
57. Wheeler SD, Carrazana EJ. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology.* 13. Juli 1999;53(1):234–6.
58. Leone M, Dodick D, Rigamonti A, D’Amico D, Grazi L, Mea E, u. a. Topiramate in

- cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia Int J Headache*. Dezember 2003;23(10):1001–2.
59. Huang WY, Lo MC, Wang SJ, Tsai JJ, Wu HM. Topiramate in prevention of cluster headache in the Taiwanese. *Neurol India*. 2010;58(2):284–7.
  60. Leone M, D'Amico D, Moschiano F, Frascini F, Bussone G. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia Int J Headache*. November 1996;16(7):494–6.
  61. Peres MF, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia Int J Headache*. Dezember 2001;21(10):993–5.
  62. Govare A, Leroux E. Licit and illicit drug use in cluster headache. *Curr Pain Headache Rep*. Mai 2014;18(5):413.
  63. de Coo IF, Naber WC, Wilbrink LA, Haan J, Ferrari MD, Fronczek R. Increased use of illicit drugs in a Dutch cluster headache population. *Cephalalgia Int J Headache*. April 2019;39(5):626–34.
  64. Rossi P, Allena M, Tassorelli C, Sances G, Di Lorenzo C, Faroni JV, u. a. Illicit drug use in cluster headache patients and in the general population: a comparative cross-sectional survey. *Cephalalgia Int J Headache*. Oktober 2012;32(14):1031–40.
  65. Sewell RA, Halpern JH, Pope HG. Response of cluster headache to psilocybin and LSD. *Neurology*. 27. Juni 2006;66(12):1920–2.
  66. University Hospital, Basel, Switzerland. Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as Treatment for Cluster Headache: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase II Study [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 Mai [zitiert 5. Februar 2023]. Report No.: NCT03781128. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03781128>
  67. Mulleners W. Efficacy and Safety of Minidosing Lysergic Acid Diethylamide (LSD) for Chronic Cluster Headache: a Randomized Placebo-controlled Study [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 Juli [zitiert 5. Februar 2023]. Report No.: NCT05477459. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05477459>
  68. D'Souza DC. Safety and Efficacy of Psilocybin for the Treatment of Headache Disorders [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 Juli [zitiert 5. Februar 2023]. Report No.: NCT02981173. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02981173>
  69. Knudsen GM. Prophylactic Effects of Psilocybin on Chronic Cluster Headache: an Open-label Clinical Trial and Neuroimaging Study [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 Aug [zitiert 5. Februar 2023]. Report No.: NCT04280055. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04280055>
  70. Sohn JH, Chu MK, Park KY, Ahn HY, Cho SJ. Vitamin D deficiency in patients with cluster headache: a preliminary study. *J Headache Pain*. 17. Juli 2018;19(1):54.
  71. Burish MJ. High Dose Vitamin D Plus Multivitamin in the Prevention of Cluster Headache: a Randomized, Double-blind, Placebo Controlled Trial. [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2022 Okt [zitiert 5. Februar 2023]. Report No.: NCT04570475. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04570475>
  72. Torkamani M, Ernst L, Cheung LS, Lambru G, Matharu M, Jahanshahi M. The neuropsychology of cluster headache: cognition, mood, disability, and quality of life of patients with chronic and episodic cluster headache. *Headache*. Februar 2015;55(2):287–300.
  73. Luerding R, Henkel K, Gaul C, Dresler T, Lindwurm A, Paelecke-Habermann Y, u. a. Aggressiveness in different presentations of cluster headache: results from a controlled multicentric study. *Cephalalgia Int J Headache*. Mai 2012;32(7):528–36.
  74. Ji Lee M, Cho SJ, Wook Park J, Kyung Chu M, Moon HS, Chung PW, u. a. Increased suicidality in patients with cluster headache. *Cephalalgia Int J Headache*. September 2019;39(10):1249–56.
  75. Abu Bakar N, Torkamani M, Tanprawate S, Lambru G, Matharu M, Jahanshahi M.

- The development and validation of the Cluster Headache Quality of life scale (CHQ). *J Headache Pain*. Dezember 2016;17(1):79.
76. Reich DL, Silvey G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience. *Can J Anaesth*. März 1989;36(2):186–97.
  77. Tonner PH, Hein L, Herausgeber. *Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin*. Berlin Heidelberg: Springer; 2011. 439 S.
  78. Mion G, Villeveille T. Ketamine Pharmacology: An Update (Pharmacodynamics and Molecular Aspects, Recent Findings). *CNS Neurosci Ther*. 10. April 2013;19(6):370–80.
  79. Sinner B, Graf BM. Ketamine. *Handb Exp Pharmacol*. 2008;(182):313–33.
  80. Zeilhofer HU, Swandulla D, Geisslinger G, Brune K. Differential effects of ketamine enantiomers on NMDA receptor currents in cultured neurons. *Eur J Pharmacol*. 17. März 1992;213(1):155–8.
  81. Rosenbaum SB, Gupta V, Patel P, Palacios JL. Ketamine [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 5. Januar 2023]. Verfügbar unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470357/>
  82. Mischel NA, Balon R. Esketamine. *J Clin Psychopharmacol*. 2021;41(3):233–5.
  83. Braun P, Wenzel V, Paal P. Anesthesia in prehospital emergencies and in the emergency department. *Curr Opin Anaesthesiol*. August 2010;23(4):500–6.
  84. Marchetti F, Coutaux A, Bellanger A, Magneux C, Bourgeois P, Mion G. Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: A retrospective 5-year study of 51 patients. *Eur J Pain Lond Engl*. August 2015;19(7):984–93.
  85. Perumal DK, Adhimoolam M, Selvaraj N, Lazarus SP, Mohammed MAR. Midazolam premedication for Ketamine-induced emergence phenomenon: A prospective observational study. *J Res Pharm Pract*. 2015;4(2):89–93.
  86. Pai A, Heining M. Ketamine. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain*. April 2007;7(2):59–63.
  87. Mogensen F, Müller D, Valentin N. Glycopyrrolate during ketamine/diazepam anaesthesia. A double-blind comparison with atropine. *Acta Anaesthesiol Scand*. Mai 1986;30(4):332–6.
  88. Green SM, Roback MG, Kennedy RM, Krauss B. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update. *Ann Emerg Med*. Mai 2011;57(5):449–61.
  89. Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, Tamminga CA. Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. August 1995;13(1):9–19.
  90. Moisset X, Clavelou P, Lauxerois M, Dallel R, Picard P. Ketamine Infusion Combined With Magnesium as a Therapy for Intractable Chronic Cluster Headache: Report of Two Cases. *Headache J Head Face Pain*. 2017;57(8):1261–4.
  91. Moisset X, Giraud P, Meunier E, Condé S, Périé M, Picard P, u. a. Ketamine-Magnesium for Refractory Chronic Cluster Headache: A Case Series. *Headache J Head Face Pain*. November 2020;60(10):2537–43.
  92. Granata L, Niebergall H, Langner R, Agosti R, Sakellaris L. Ketamin i. v. zur Behandlung von Clusterkopfschmerz. *Schmerz*. 1. Juni 2016;30(3):286–8.
  93. Petersen AS, Pedersen AS, Barloese MCJ, Holm P, Pedersen O, Jensen RH, u. a. Intranasal ketamine for acute cluster headache attacks—Results from a proof-of-concept open-label trial. *Headache J Head Face Pain*. Januar 2022;62(1):26–35.
  94. University Hospital, Clermont-Ferrand. Evaluation of the Efficacy of a Single Infusion of Ketamine Combined With Magnesium Sulfate to Treat Refractory Chronic Cluster Headache [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/); 2023 Juni [zitiert 11. September 2023]. Report No.: NCT04814381. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04814381>
  95. Haywood KL, Achana F, Nichols V, Pearce G, Box B, Muldoon L, u. a. Measuring

health-related quality of life in chronic headache: A comparative evaluation of the Chronic Headache Quality of Life Questionnaire and Headache Impact Test (HIT-6). *Cephalalgia Int J Headache*. September 2021;41(10):1100–23.