

# Klasehodepine

Klasehodepine er svært smertefullt. Typisk for tilstanden er tilbakevendende anfall med strikt ensidig intens smerte bak eller rundt øyet, ledsaget av autonome symptomer i ansiktet på den samme siden. Det tar ofte lang tid før pasienten får riktig diagnose og behandling. Vi ønsker derfor å belyse tilstanden.

Klasehodepine (eng. *cluster*, klynge, klase) er en relativt sjeldent type hodepine, dog den vanligste av de såkalte trigeminale autonome kefalalgiene (gr. *kephalē*, hode). Tilstanden kjennetegnes av kortvarige episoder med smerte bak og rundt ett øye (i forsningssområdet til 1. gren av n. trigeminus) og samtidig autonome symptomer fra ansiktet på samme side (ramme 1) (1).

Anfallene opptrer i perioder (klaser) av ukers varighet. Den intense smerten, angivelig verre enn ved både nyrestein og fødsel, gjør at tilstanden på folkemunne er blitt kalt «selvmordshodepine». I en internettbasert amerikansk studie anga 55 % av de 1 134 deltakerne at de hadde tenkt på suicid, og 2 % hadde forsøkt å ta sitt liv (2). På tross av den intense smerten er tiden til korrekt diagnose lang, i en nyere nordnorsk studie 5,8 år (3). Mange blir vurdert av en rekke spesialister før riktig diagnose blir stilt. På bakgrunn av dette ønsker vi i denne artikkelen å belyse kliniske og patofisiologiske karakteristika.

## Forekomst og disponerende forhold

Insidensen av klasehodepine er i liten grad kjent. Prevalansen varierer i ulike studier fra 0,05 % til 0,3 % (4). Den eneste norske kartleggingen av forekomst ble gjort av doktor Sjästad ved personlig intervju av 1 838 personer i Vågå (5). Han fant sju vagværer (0,38 %) med klasehodepine (5). I en større svensk studie fra 1970-årene fant man at 0,09 % av voksne menn i befolkningen led av klasehodepine (6). Dersom prevalensen i den norske befolkningen anslås til 0,5–1 per 1 000, vil det altså være 2 500–5 000 nordmenn som lider av klasehodepine. Til sammenlikning er det anslått at det bor i underkant av 6 000 mennesker i Norge med multippel sklerose (7).

I motsetning til migrrene, der kvinner rammes hyppigst, rammes menn vel tre ganger hyppigere enn kvinner av klasehodepine (4). Sykdommen debuterer som oftest i alderen 20–40 år (1), men er beskrevet i alle aldre, fra tre år til over 90 år. Risikoen for å få klasehodepine er hos førstgradsslektninger estimert til 5–18 høyere enn i normalbefolkingen og hos andregradsslektninger til 1–3

ganger høyere (8). Det er påvist en assosiasjon til *alkoholdehydrogenase*-genet og til en variant av *hypokretinreceptor 2*-genet. Likevel forekommer klasehodepine i familiær relativt sjeldent, og trolig spiller mange gener og miljøfaktorer inn (9).

Historisk er klasehodepinepasienten blitt karakterisert, og til dels stigmatisert, som prototypen på en testosteronmann både av utseende og atferd, med høyt forbruk av tobakk og alkohol, dog ambisios og hardarbeidende (10). I en studie fra Nord-Norge fant man at kun et mindretall av klasehodepinepasientene ikke røykte eller aldri hadde røykt (3). Hvorvidt klasehodepinepasienter har et høyere alkoholforbruk enn andre, er mer usikkert.

## Klinisk presentasjon

Klasehodepine kjennetegnes av relativt kortvarige anfall med stereotyp, strengt ensidig og svært intens smerte i øyeregionen. Om lag 15 % kan erfare at klasehodepinen skifter side, men aldri under et anfall og svært sjeldent innenfor samme klasehodepineperiode. Autonome forstyrrelser i ansiktet på den affiserte siden (fig 1) er en signatur for både klasehodepine og andre mer sjeldne trigeminale autonome hodepiner.

Alle symptomer og tegn er prinsipielt forbigeende og forsvinner når smerten gir seg. Et partiet Horners syndrom kan imidlertid persistere mellom anfallene i sykdomsaktiv periode, en sjeldent gang også være permanent. Bevegelsestrang og agitasjon er også typisk for klasehodepineanfall. Migrenøse trekk som lys- og lydskyhet, kvalme, oppkast og visuell og sensorisk aura kan forekomme (11). Syndromet er karakterisert av at anfall tenderer til å hope seg opp i perioder, og at anfallene gjerne kommer på bestemte tidspunkter.

Klasehodepineperiodene varer vanligvis i uker til måneder, 8,6 uker i gjennomsnitt i en britisk serie (11), for så å forsvinne i måneder til år. Noen pasienter opplever bare én klasehodepineperiode i livet, mens andre har hyplige tilbakefall. Typisk er en periode én gang årlig med et par anfall i døgnet, gjerne ett tidlig på natten under søvn. Dersom det er fra-

## Karl B. Alstadhaug

*alstadhaug@operamail.com*  
Nevrologisk avdeling  
Nordlandssykehuset Bodø  
og  
Institutt for klinisk medisin  
Universitetet i Tromsø

## Hilde Karen Ofte

Nevrologisk avdeling  
Nordlandssykehuset Bodø



Engelsk oversettelse på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

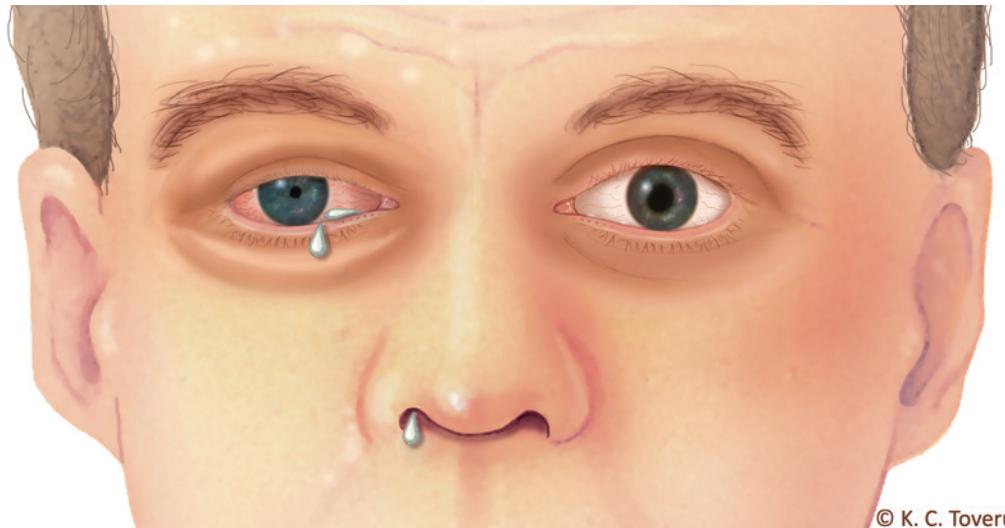
## HOVEDBUDSKAP

Klasehodepine er en særdeles smertefull primær hodepine

Tilstanden kjennetegnes av gjentatte anfall med strikt unilateral smerte bak og rundt et øye, og kraniale autonome fenomener på samme side og ledsagende motorisk rastløshet er typisk

Anfall opptrer 1–8 ganger per dag i perioder av ukers varighet

Patofisiologien er ikke klarlagt, men mye tyder på at hypothalamus har en sentral rolle



**Figur 1** Kraniale autonome tegn under et klasehodepineanfall. Partielt Horners syndrom (ptose, miosē), konjunktival injeksjon og tårer på venstre side. Et karakteristisk periorbitalt ødem ses også

vær av remisjon etter et år, eller remisjonsperiodene varer under en måned, har pasienten *kronisk klasehodepine*. Om lag 10–15 % av pasientene har en slik tilstand (1). I sykdomsaktive perioder triggas anfall hos majoriteten av små mengder alkohol, vanligvis innen én time etter inntak. Andre

(vasodilaterende) midler som histamin og nitroglyserin kan også utløse anfall (1).

### Patofysiologi

Mekanismene som ligger til grunn for klasehodepineanfall er kun delvis kjent. En synte gis i figur 2 (12–15).

**Trinn 1. Predisposisjon og starten på anfall**  
Et lite område i fremre del av hypothalamus bestemmer rytmiske døgnsvingninger i en rekke fysiologiske funksjoner. På bakgrunn av den slående anfallsregulariteten trodde man tidlig at denne delen av hjernen var ansvarlig for å generere klasehodepine. I 1970- og 80-årene ble det gjort en rekke studier der avvikende nivåer av hypofysehormoner i klasehodepineperioder ble påvist, noe som ga støtte til en hypotalamisk årsaksforklaring (12).

I slutten av 1990-årene klarte man med positronemisjonstomografi (PET) å påvise markant aktivering i bakre del av hypothalamus under nitroglyserininduserte anfall (16). Man antok lenge at dette var unikt for klasehodepine, senere for alle de andre trigeminale autonome hodepinene, men også ved migræne er hypotalamisk aktivering nylig blitt påvist (17).

### Trinn 2. Smerten

Det er første gren av femte hjernenerve (n. trigeminus) som medierer smerten under klasehodepineanfall. Hvorfor nermen aktiveres er ukjent, men når det skjer, frigjøres en rekke peptider fra de frie nerveendingene (13). Disse kan forårsake en lokal inflamatorisk respons med histaminfrigjøring, vaso-dilatasjon og ødem som følge. Økt nivå av både kalsitoningenrelatert peptid (CGRP)

og vasoaktivt intestinalt peptid (VIP) er påvist under både spontane og nitroglyserin-induserte klasehodepineanfall.

### Trinn 3. Lakrimasjon, rhinorrhea, konjunktival injeksjon og flushing

Parasympatiske nervefibre følger 7. hjerner-nerve og ender i et ganglion bak øyehulen (ganglion sphenopalatinum). Postganglionære fibre går til blant annet tårekjertelen, hjernehinner og kraniale blodkar. Man antar at sterk aktivitet i den trigeminale kjernen (smertesignaler) reflektorisk aktiverer disse fibrene (14). Under anfall er dilatasjon av ulike intrakraniale kar påvist med ulike teknikker, og temperaturen i ansiktet på den affiserte siden øker.

### Trinn 4. Miose, ptose

I tillegg til symptomer som indikerer økt parasympatisk aktivitet under klasehodepineanfall observeres hos mange symptomer på sympathisk svikt på den hodepineaffiserte siden, i form av et Horner-lignende syndrom. Den mest anerkjente teorien forklarer dette som avklemming eller strekk av de okulo-sympatiske fibrene, som ligger i adventitia av a. carotis interna, på grunn av den parasympatiske vasodilatasjonen (15).

### Utredning og differensialdiagnosør

Klasehodepinediagnosen er basert på en grundig sykehistorie som avdekker symptomer og tegn i henhold til diagnostiske kriterier (ramme 1) (1). Symptomatiske (sekundære) former er sjeldne, men bør utelukkes. Det er spesielt strukturelle lesjoner i hypofysen og nærliggende område samt arteriell disseksjon man bør være oppmerksom på (18). Enkelte anbefaler rutinemessig MR-

### RAMME 1

#### Diagnosekriterier (1)

Minst 5 anfall som oppfyller de to neste kravene

Kraftig unilateral orbital, supraorbital smerte og/eller tinningsmerte som ubehandlet varer 15–180 minutter

Hodepinen følges av én eller begge av følgende:

1 Minst ett av følgende symptomer eller tegn ipsilateralt til hodepinen:

Konjunktival injeksjon og/eller tåreflods

Tett nese og/eller rennende nese

Øyelokksødem

Svetting i panne eller ansikt

Rødme i panne eller ansikt

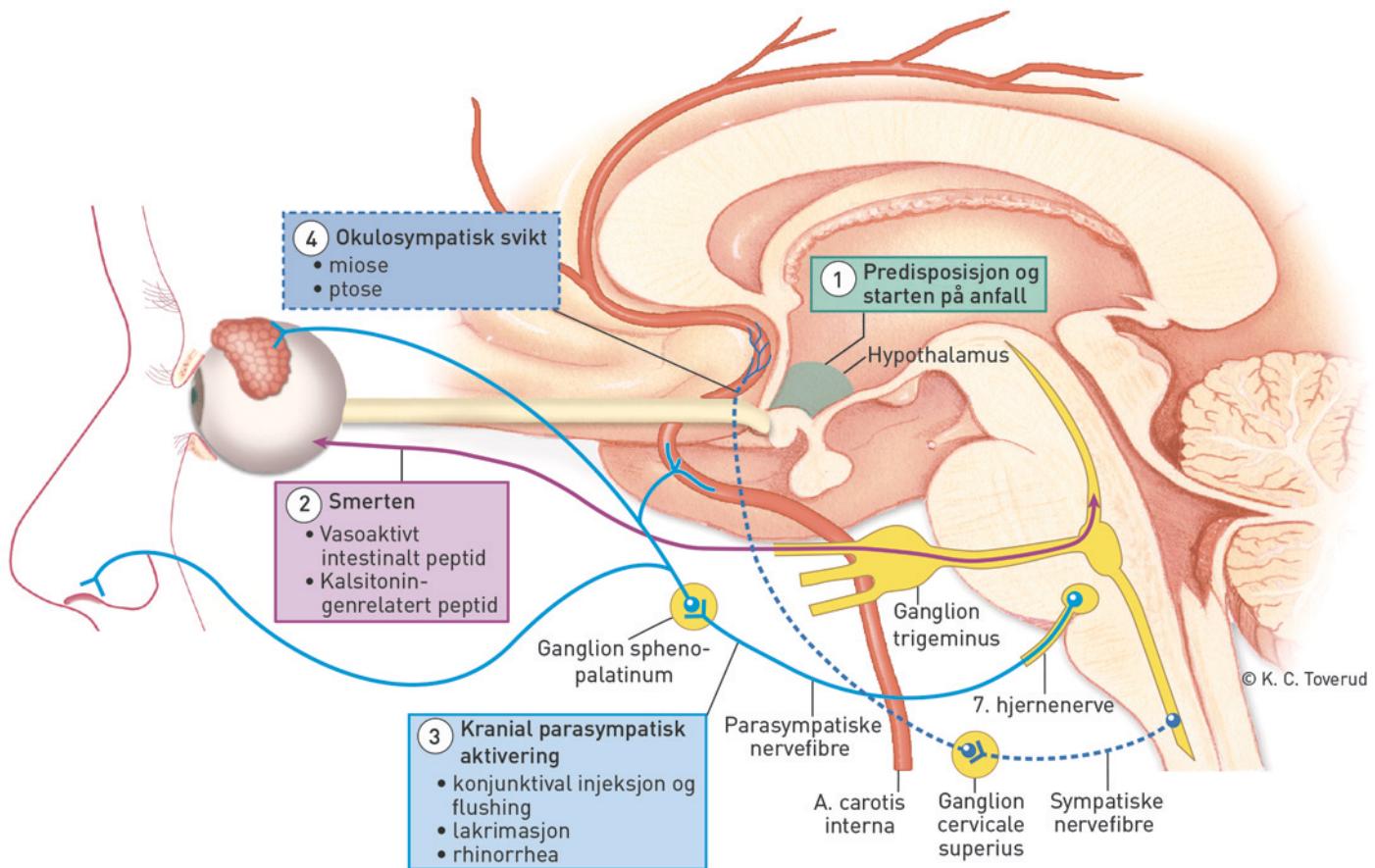
Tettetsfornemmelse i øret

Miose og/eller ptose

2 Rastløshet eller agitasjon

Anfallene forekommer fra én gang annenhver dag inntil 8 ganger daglig i mer en halvparten av tiden sykdommen er aktiv

Det foreligger ingen annen sykdom som kan forklare det kliniske bildet



**Figur 2** Postulert patofisiologisk mekanisme. Årsaken til klasehodepine er ukjent, og mekanismene som forårsaker symptomer og tegn er kun delvis forstått. Illustrert er teori for anfallsstart (trinn 1) [12], smerteaktivering (trinn 2) [13], kranial parasympatisk aktivering (trinn 3) [14] og okulosympatisk svikt (trinn 4) [15]

skanning av hypofysen. Ved en slik praksis risikerer man imidlertid å påvise tilfelige mikroadenomer, kanskje så hyppig som hos én av ti (19). Ved mistanke om carotiddisseksjon, for eksempel ved vedvarende Horner-s syndrom, eller noe patologisk i sinus cavernosus, bør MR-undersøkelsen suppleres med angiografi. Øyelidelser som keratitt og glaukom er differensialdiagnosar som ikke må glemmes.

Klasehodepine og migrrene er beslektede tilstander med overlappende kliniske symptomer. Ved migreneanfall varer smerten lenger, autonome symptomer er mindre fremtredende og ofte bilaterale, og ledsgagende symptomer som lyd-/lysskyhet og kvalme er kjennetegnende. Heller ikke den sterke assosiasjonen med sovn, alkohol og syklig opptræden av anfall er så utpreget ved migrrene som ved klasehodepine. Den typiske migrenepasient vil være i ro, gjerne ligge i et mørkt, svalt og stille rom, mens klasehodehodepinepasienten preges av uro og går gjerne hvileløst rundt trykker med hånden på det smertefulle området.

På grunn av den intense smerten forveksles av og til tilstanden med trigeminus-

nevralgi. Smerten ved trigeminusnevralgi er imidlertid støtliknende (1–2 sek), nesten alltid lokalisiert i ansiktet (2. eller 3. gren av trigeminus) og ledsages ikke av autonome fenomener (1). Andre trigeminale autonome hodepiner enn klasehodepine forekommer sjeldent (20). Man bør allikevel merke seg at både hemicrania continua og paroxysmal hemikrani kan forebygges ved bruk av indometacin, men at tolerabiliteten for slik behandling er dårlig (20).

### Behandling

De europeiske retningslinjene for behandling av klasehodepine er fra 2006 (21), men det foreligger få nyere studier som etter vårt skjønn i vesentlig grad kommer til å endre disse. Det vitenskapelige kunnskapsgrunnlaget for anbefalingene er gradert (A–C).

#### Anfallsbehandling

Anfall behandles med parenteralt triptan og/eller 100 % oksygen på maske (grad A). Et par subkutane injeksjoner av sumatriptan daglig anses som trygt hos yngre hjerte- og karfriske, også ved bruk i lengre perioder (21). Erfaringsmessig benytter mange hyp-

pigere doseringer, og vårt inntrykk er at risikoen for alvorlige bivirkninger ikke er høy. Triptaner er imidlertid kontraindert ved kardiovaskulær og cerebrovaskulær sykdom, og forsiktighet må generelt utvises (22), spesielt ved bruk hos eldre.

Nesespray med sumatriptan (20 mg) eller zolmitriptan (10 mg) er også dokumentert effektivt, men med langsommere innsettende effekt enn injeksjonsbehandlingen (grad A), det samme er peroral behandling med zolmitriptan (10 mg) (grad B). Lokalbehandling med 1 ml lidokain 4 % intranasalt ser ut til å ha effekt hos minst en tredel av pasientene, mens subkutant injeksjon av 100 µg octreotide reduserte hodepinnen innen 30 minutter hos halvparten (grad B).

#### Overgangsbehandling

Brobryggende behandling benyttes vanligvis i en overgangsfase inntil langtidsvirkende forebryggende medikamenter begynner å virke. Steroider kan raskt redusere og eventuelt midlertidig fjerne anfall ved klasehodepine (grad A). Det er uklart hva optimalt behandlingsregime er, men en høy dose prednisolon (60–80 mg/d) gitt i fem dager

med påfølgende reduksjon med 10 mg hver annen til tredje dag til seponering er innenfor de fleste anbefalinger.

Metylprednisolon, 100–500 mg/dag i fem dager med prednisolonhale, er også en vanlig anbefaling. Subokspitale injeksjoner av steroider og lokalanestetikum rundt n. occipitalis på smerteaffisert side kan også raskt redusere anfallsfrekvensen ved både episodisk og kronisk klasehodepine (23).

#### *Forebyggende behandling*

De aller fleste pasienter bør tilbys forebyggende behandling. Verapamil er utvilsomt førstevatget og er dokumentert i en mindre placebokontrollert multisenterstudie (grad A). Vanlig dosering er 240–480 mg per døgn, fordelt på tre doser. Noen trenger opp til 960 mg per dag, men får da gjerne bivirkninger i form av tretthetsfølelse, kvalme, svimmelhet, konstipasjon, perifere ødemer og eventuell hjerterytmeforstyrrelse. På grunn av det sistnevnte anbefales EKGundersøkelse før behandlingsoppstart, og det bør utføres regelmessig i behandlingsperioder, for eksempel ti dager etter doseøkning, for å avdekke eventuell forlengelse i PR-intervallet (AV-blokk).

Litium har vist en tilsvarende, men ikke så hurtig innsettende effekt som verapamil (360 mg) i en liten dobbeltblindet placebo-kontrollert studie (grad B). Basert på konsensus anbefales litium med plasmanivå 0,6–1,2 mmol/l (21), men på grunn av smalt terapeutisk vindu med potensial for forgiftning ved mindre endring i væske-elektrolytt-balansen og nyrefunksjon er dette stort sett forbeholdt pasienter med kronisk klasehodepine der annen behandling er kontraindisert eller ineffektiv.

En rekke andre medikamenter har vært forsøkt og benyttes en del, men det er sparsom dokumentasjon av virkning. Mange pasienter kan nok ha nytte av en moderat dose verapamil kombinert med et annet medikament.

#### *Behandling av kronisk klasehodepine*

Behandling med verapamil er førstevatget også for dem med kronisk klasehodepine. I tillegg er det konsensus om at litium kan

forsøkes (21). For pasienter med refraktær kronisk klasehodepine bør såkalt nevromodulerende behandling vurderes. I de senere år har dyp hjernestimulering i bakre nedre del av hypothalamus vist lovende resultater hos enkelte behandlingsrefraktære pasienter (24). Perifer stimulering av n. occipitalis eller ganglion sphenopalatinum ser ut til å fungere hos litt over halvparten (24).

#### **Konklusjon**

Klasehodepine er en relativt sjeldent sykdom. Tilstanden er svært smertefull, og rask diagnostikk er nødvendig. For bedre å kunne kartlegge forekomst, kvalitetssikre behandling, gi likt tilbud i de ulike helseregionene og tilrettelegge for forskning på tilstanden tar vi til orde for å utarbeide detaljerte nasjonale behandlingsretningslinjer og opprette et nasjonalt pasient-/kvalitetsregister.

Vi takker Lars Jacob Stovner for nyttige kommentarer og forslag til forbedringer.

---

#### **Karl Bjørnar Alstadhaug (f. 1972)**

er spesialist i nevrologi og førsteamansuensis. Han har i en årrekke forsket på primære hodepiner og har vært spesielt opptatt av hypothalamus' rolle. For tiden gjør han eksperimentelle studier ved Imperial College London. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

#### **Hilde Karen Ofte (f. 1977)**

er lege i spesialisering og ph.d.-student. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

#### **Litteratur**

1. The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition (beta version). Cephalgia 2013; 33: 629–808.
2. Rozen TD, Fishman RS. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. Headache 2012; 52: 99–113.
3. Ofte HK, Berg DH, Bekkelund SI et al. Insomnia and periodicity of headache in an arctic cluster headache population. Headache 2013; 53: 1602–12.
4. Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. Handb Clin Neurol 2010; 97: 3–22.
5. Sjaastad O, Bakkeig LS. Cluster headache prevalence. Vågå study of headache epidemiology. Cephalgia 2003; 23: 528–33.
6. Ekbom K, Ahlborg B, Schéle R. Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. Headache 1978; 18: 9–19.
7. Myhr KM. Epidemiologiske data om multippel sklerose. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 414.
8. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. Lancet Neurol 2004; 3: 279–83.
9. Zarrilli F, Tomaiuolo R, Ceglia C et al. Molecular analysis of cluster headache. Clin J Pain 2015; 31: 52–7.
10. Graham JR. Cluster headache. Headache 1972; 11: 175–85.
11. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. Neurology 2002; 58: 354–61.
12. Leone M, Busone G. A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. Cephalgia 1993; 13: 309–17.
13. Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. Cephalgia 1994; 14: 320–7.
14. Drummond PD. Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. Cephalgia 2006; 26: 633–41.
15. Nieman EA, Hurwitz LJ. Ocular sympathetic palsy in periodic migrainous neuralgia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1961; 24: 369–73.
16. May A, Bahra A, Büchel C et al. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. Lancet 1998; 352: 275–8.
17. Denuelle M, Fabre N, Payoux P et al. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. Headache 2007; 47: 1418–26.
18. Edvardsson B. Symptomatic cluster headache: a review of 63 cases. Springerplus 2014; 3: 64.
19. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT et al. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. Cancer 2004; 101: 613–9.
20. Miller S, Matharu M. Trigeminal autonomic cephalgias: beyond the conventional treatments. Curr Pain Headache Rep 2014; 18: 438.
21. May A, Leone M, Afrà J et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalgias. Eur J Neurol 2006; 13: 1066–77.
22. Roberto G, Piccinni C, D'Alessandro R et al. Triptans and serious adverse vascular events: data mining of the FDA Adverse Event Reporting System database. Cephalgia 2014; 34: 5–13.
23. Leroux E, Valade D, Taivas I et al. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2011; 10: 891–7.
24. Martelletti P, Jensen RH, Antal A et al. Neuro-modulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. J Headache Pain 2013; 14: 86.

Mottatt 25.6. 2014, første revisjon innsendt 17.9. 2014, godkjent 30.4. 2015. Redaktør: Trine B. Haugen.