

## Trigeminale autonome cefalalgie: drie vormen van eenzijdige, kortdurende hoofdpijn met faciale autonome verschijnselen

I.Favier, M.D.Ferrari en J.Haan

- Tot de trigeminale autonome cefalalgieën (TAC's) behoren clusterhoofdpijn, paroxismale hemicrania en kortdurende unilaterale neuralgiforme hoofdpijnaanvallen met een rood, tranend oog ('short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing'; SUNCT).
- Het is in de praktijk niet altijd gemakkelijk om een TAC te herkennen, met name door haar zeldzaamheid. Kenmerkend zijn de strikt eenzijdige hoofdpijn bij het oog of de slaap, de begeleidende autonome verschijnselen en het tijds patroon van de aanvallen.
- De TAC's verschillen van elkaar in de duur en frequentie van de aanvallen. Het is belangrijk om ze van elkaar te onderscheiden, aangezien ze verschillend behandeld moeten worden.
- In een zeldzaam geval kan een TAC veroorzaakt worden door een onderliggende structurele aandoening. Geadviseerd wordt om bij elke patiënt met een TAC een MRI van de hersenen te verrichten.

Ned Tijdschr Geneeskd. 2008;152:139-42

De term 'cefalalgia' werd naar verluidt voor het eerst gebruikt door Aretaeus van Cappadocië (1e helft van de 2e eeuw n.Chr.) om bepaalde hoofdpijnpatronen te beschrijven.<sup>1</sup> De term 'trigeminale autonome cefalalgie' (TAC) is van veel recenter datum. Men spreekt van een TAC bij een strikt eenzijdige hoofdpijn met bepaalde begeleidende verschijnselen en een typisch tijds patroon.<sup>2</sup> 'Trigeminaal' duidt op de pijn distributie in de N. trigeminus, met name de eerste tak, dus bij het oog of de slaap; 'autonoom' wijst op de begeleidende verschijnselen in de vorm van een rood oog, tranend oog, ptosis, miosis, ooglidooedeem, loopneus, verstopte neus of zweten. Dit wordt toegeschreven aan een disfunctie van het autonome zenuwstelsel.

Tot de groep van de TAC's worden gerekend: clusterhoofdpijn, paroxismale hemicrania en kortdurende unilaterale neuralgiforme hoofdpijnaanvallen met een rood, tranend oog ('short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing'; SUNCT). Het is van belang om de verschillende TAC's van elkaar te onderscheiden, aangezien er een aanzienlijk verschil is in behandeling.

In dit artikel bespreken wij het klinische beeld en de therapie van elke TAC afzonderlijk. Vervolgens belichten wij de pathofysiologie, waarbij wij ook aandacht schenken aan mogelijke onderliggende structurele laesies. De diagnostische criteria van de 3 TAC's staan in de tabel.

### CLUSTERHOOFDPIJN

Hoewel clusterhoofdpijn de frequentste TAC is, gaat het toch om een relatief zeldzame aandoening.<sup>3</sup> Clusterhoofdpijn treedt vaker op bij mannen dan bij vrouwen. Er bestaan twee vormen. De episodische vorm komt bij 80-90% van de patiënten voor; hierbij hebben patiënten frequent aanvallen gedurende enkele weken tot maanden, waarna zij weer maanden tot jaren aanvalsvrij kunnen zijn. Chronische clusterhoofdpijn komt bij ongeveer 10-20% van de patiënten voor; hierbij ontbreken de aanvalsvrije perioden.

Aanvallen van clusterhoofdpijn worden gekenmerkt door ernstige, eenzijdige, orbitale, periorbitale of temporaal gelokaliseerde pijn, met ipsilaterale autonome verschijnselen (zie de tabel).<sup>2</sup> De diagnose wordt frequent gemist, zeker bij patiënten die niet volledig voldoen aan de criteria.<sup>4</sup> Vooral bij vrouwen kunnen de aanvallen van clusterhoofdpijn namelijk soms wat langer duren dan de maximale drie uur, waardoor de klachten kunnen worden verward met migraineklachten.

De behandeling van clusterhoofdpijn is vrijwel altijd een combinatie van een behandeling van de aanvallen en een profylactische behandeling.<sup>5</sup> Aanvallen kunnen behandeld worden met sumatriptan in de vorm van subcutane injecties of neusspray. Tabletten zijn meestal zinloos, aangezien een aanval kort duurt en deze te langzaam werken. Subcutane injecties van sumatriptan werken snel, vaak binnen 5-10 min, bij ongeveer 80% van de patiënten. De neusspray is eveneens effectief, maar minder snel en bij minder patiënten.<sup>6</sup>

Een ander middel om aanvallen van clusterhoofdpijn te bestrijden, is het inademen van 100% zuurstof.<sup>5</sup> Dit middel is iets minder effectief dan sumatriptaninjecties, maar heeft geen bijwerkingen en mag vrijwel onbeperkt gebruikt worden.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Neurologie, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden.

Mw.I.Favier, arts in opleiding tot neuroloog; hr.prof.dr.M.D.Ferrari en hr.dr.J.Haan (tevens: Rijnland Ziekenhuis, afd. Neurologie, Leiderdorp), neurologen.

Correspondentieadres: hr.dr.J.Haan (j.haan@rijnland.nl).

#### clusterhoofdpijn

- 1 ernstige unilaterale hoofdpijnaanvallen gelokaliseerd rond het oog
- 2 duur: 15 min tot 3 h
- 3 frequentie: om de dag tot 8 keer per dag
- 4 gepaard gaande met minstens één van de volgende ipsilaterale autonome verschijnselen:
  - 1 rood oog
  - 2 tranend oog
  - 3 verstopte neus
  - 4 neusloop
  - 5 ooglidooedeem
  - 6 zweten in het gelaat
  - 7 ptosis
  - 8 miosis
- 5 vaak bewegingsdrang

#### paroxismale hemicrania

- 1 ernstige unilaterale hoofdpijnaanvallen gelokaliseerd rond het oog
- 2 duur: 2-30 min
- 3 frequentie: tenminste 5 keer per dag
- 4 gepaard gaande met minstens één van de volgende ipsilaterale autonome verschijnselen:
  - 1 rood oog
  - 2 tranend oog
  - 3 verstopte neus
  - 4 neusloop
  - 5 ooglidooedeem
  - 6 zweetend in het gelaat
  - 7 ptosis
  - 8 miosis
- 5 goede respons op indometacine

#### kortdurende unilaterale neuralgiforme hoofdpijnaanvallen met een rood, tranend oog (SUNCT)

- 1 ernstige unilaterale hoofdpijnaanvallen gelokaliseerd rond het oog
  - 2 duur: 5-240 s
  - 3 frequentie: 3-200 keer per dag
  - 4 gepaarde gaande met een ipsilateraal rood, tranend oog
- 

Bij profylactische behandeling is de eerste keus een verapamilpreparaat met gereguleerde afgifte. Onder frequente ecg-controle kan de dosis verapamil opgebouwd worden tot maximaal 240 mg 3 dd. Deze dosering is hoger dan in de bijsluiters aangegeven wordt, maar onder ecg-controle is dit een verantwoorde dosering. De ecg-controle is van belang, omdat verapamil een geleidingsstoornis van het hart kan veroorzaken. Indien verapamil geen goed effect teweegbrengt of hinderlijke bijwerkingen geeft, kan het gebruik van methysergide worden overwogen. Dit middel mag echter niet langer dan 4-6 maanden achtereen worden gebruikt in verband met de kans op retroperitoneale fibrose. Het is dus niet ideaal voor patiënten met chronische clusterhoofdpijn.

Een ander goed werkend profylacticum is lithium. Er kan gestart worden met 1200 mg a.n. Voordat met het gebruik wordt begonnen, moet bloedonderzoek plaatsvinden (ge-

richt op bloedbeeld, bezinking, nierfuncties, elektrolyten en schildklierfunctie). In de beginfase van het gebruik moeten men frequent de lithiumspiegel en de nierfuncties controleren. Andere, af en toe gebruikte en minder geschikte profylactica zijn pizotifeen, topiramaat en flunarizine. Indien profylaxe onvoldoende helpt, kan een korte prednisonstootkuur worden gegeven gedurende 5 dagen 60 mg per dag; daarna kan de dosis met 5 mg per 5 dagen worden vermindert. Wanneer een clusterperiode is afgelopen, kan het profylacticumgebruik weer worden afgebouwd. Bij chronische clusterhoofdpijn moet het gebruik echter soms zeer lang gecontinueerd worden.

Bij een aantal patiënten is de chronische clusterhoofdpijn medicatieresistent. Bij hen kan een chirurgische interventie een optie zijn, zoals thermocoagulatie van het ganglion trigeminale, blokkade van de N. occipitalis major of coagulatie van het ganglion pterygopalatinum. Het effect van deze ingrepen is uitermate twijfelachtig, zeker op langere termijn. Een andere – recent gepropageerde – interventie is stimulatie van de ipsilaterale hypothalamus via stereotactische implantaten. Deze techniek liet een goed effect zien bij een klein aantal medicatieresistente patiënten met chronische clusterhoofdpijn.<sup>7</sup> Echter, er loeren veel gevaren. Eén patiënt overleed zelfs aan een hersenbloeding ten gevolge van de procedure. Recent werd een pilotstudie gepubliceerd waarin er enig gunstig effect werd gezien na stimulatie van de N. occipitalis major.<sup>8</sup> Benadrukt moet worden dat deze ingrepen nog experimenteel zijn.

#### PAROXISMALE HEMICRANIA

Paroxismale hemicrania wordt wel het zusje van de clusterhoofdpijn genoemd. Ook deze aandoening wordt gekenmerkt door ernstige, eenzijdige, (peri)orbitale of temporaal gelokaliseerde pijnaanvallen die gepaard gaan met ipsilaterale autonome verschijnselen (zie de tabel).<sup>2</sup> Paroxismale hemicrania is zeldzamer dan clusterhoofdpijn. Vroeger werd deze aandoening 'chronische paroxismale hemicrania' genoemd, tegenwoordig worden een episodische en chronische vorm onderscheiden, conform de definities bij clusterhoofdpijn. De chronische vorm komt frequenter voor dan de episodische vorm: 80 versus 20%.

Bij het stellen van de diagnose kan met name het onderscheid met clusterhoofdpijn lastig zijn. Er zijn echter drie belangrijke klinische verschillen: de aanvallen duren korter, komen frequenter voor en er is bij paroxismale hemicrania geen bewegingsdrang. Ook komt paroxismale hemicrania vaker bij vrouwen voor. Het geven van indometacine, meestal rond 150 mg/dag, doet de hoofdpijnaanvallen geheel verdwijnen. Deze goede reactie op indometacine is zo stereotiep dat die zelfs een vereiste is voor het stellen van de diagnose.<sup>2</sup>

SUNCT wordt gekenmerkt door zeer kortdurende en zeer frequent optredende unilaterale pijn aanvallen rond het oog, die gepaard gaan met ipsilaterale roodheid en tranen van het oog (zie de tabel).<sup>2</sup> SUNCT is een zeer zeldzaam ziektebeeld; er is maar een beperkt aantal gevallen in de literatuur beschreven, vaker bij mannen dan bij vrouwen.

In de praktijk zal het onderscheid met clusterhoofdpijn niet lastig zijn, aangezien de aanvallen bij SUNCT zeer kort duren en zeer frequent per dag kunnen optreden. Soms komen aanvallen van SUNCT echter in clusters en spreekt de patiënt over aanvallen die uren duren. Pas bij goed navragen wordt dan duidelijk dat het om uren durende series van meerdere aanvallen gaat. Het onderscheid met een paroxismale hemicrania kan lastiger zijn. Mocht er twijfel bestaan over de diagnose, dan moet een proefbehandeling gegeven worden met indometacine. Bij een gunstig effect zal er sprake zijn van een paroxismale hemicrania.

De behandeling van een SUNCT is erg lastig. De aandoening reageert vaak niet goed op medicatie. Lamotrigine is bij een aantal patiënten effectief gebleken; ook gabapentine en topiramaat zouden effectief kunnen zijn.<sup>5</sup>

#### HEMICRANIA CONTINUA

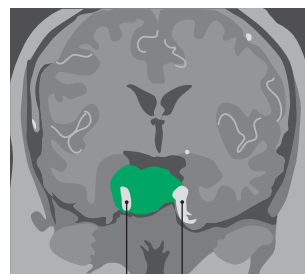
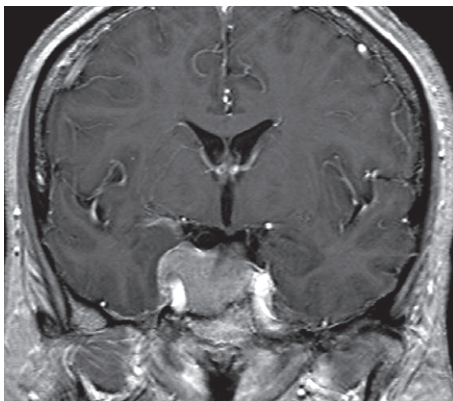
Hemicrania continua werd vroeger tot de TAC's gerekend, maar tegenwoordig, volgens de nieuwe criteria, niet meer.<sup>2</sup> Toch behandelen wij deze aandoening kort, want ook hier-

bij is er sprake van unilaterale hoofdpijn met ipsilaterale autonome verschijnselen. Echter, hemicrania continua is altijd wel een vreemde eend in de bijt geweest, aangezien er bij dit zeer zeldzame hoofdpijnsyndroom geen sprake is van aanvallen, maar van continue pijn, zoals de benaming al aangeeft. Deze continue hoofdpijn is unilateraal gelokaliseerd en vertoont exacerbaties. Tijdens deze exacerbaties treden ipsilaterale autonome verschijnselen op. Indometacine heeft – net als bij paroxismale hemicrania – een zeer goed effect.<sup>2</sup>

#### PATHOFYSIOLOGIE VAN DE TAC'S

De exacte pathogenese van de TAC's is onbekend. Er is een relatie met de N. trigeminus, aangezien de pijn optreedt in het innervatiegebied van de eerste tak van deze zenuw. Ook lijkt het autonome zenuwstelsel een rol te spelen, in de vorm van verminderde activiteit van de sympathicus (blijkend uit ptosis en miosis) en een verhoogde activiteit van de parasympathicus (onder andere blijkend uit de roodheid en het tranen van het oog).

Ten derde zijn er, zowel klinisch als radiologisch, aanwijzingen dat de hypothalamus een rol speelt. Aanvallen van clusterhoofdpijn vertonen vaak een circadiaan ritme en de perioden met clusters treden vaak op op vaste tijdstippen in het jaar. Met behulp van positronemissietomografie (PET) tijdens een aanval bij patiënten met clusterhoofdpijn bleek een hyperactieve focus aantoonbaar in de ipsilaterale hypothalamus.<sup>9</sup> Ook met zogenaamde op voxels gebaseerde



A. carotis interna

MRI-scan van de hersenen van een 60-jarige vrouw, die sinds 7 jaar aanvallen van ernstige pijn rond het rechter oog had. De aanvallen duurden 90 min, traden 3 keer per dag op en gingen gepaard met een ipsilateraal tranend oog, ptosis en neussloop. Er waren geen afwijkingen bij neurologisch onderzoek. Een CT-scan van de hersenen liet evenmin afwijkingen zien. De diagnose luidde 'clusterhoofdpijn' en er werd gestart met het gebruik van verapamil. Hiermee nam de frequentie van de aanvallen af. Tevens was er een effectieve aanvalsbehandeling met sumatriptan in de vorm van injecties en neusspray. Drie jaar later namen de aanvallen toe, zowel in frequentie als in intensiteit. Verapamil en sumatriptan waren niet meer effectief. Op een MRI van de hersenen was een hypofyse-tumor zichtbaar, met uitbreiding naar de rechter zijde. Er werd een prolactinoom vastgesteld (prolactine: 157 µg/l) en er werd gestart met het gebruik van cabergoline 0,5 mg 2 keer per week, waarop de hoofdpijnaanvallen verdwenen.

morfometrie, een speciale MRI-techniek, werd bilateraal een verschil in de grijze stof van de hypothalamus gevonden tussen clusterhoofdpijnpatiënten en een controlegroep.<sup>9</sup> Bij SUNCT werd door middel van functionele MRI activering gesignaleerd in de ipsilaterale hypothalamus tijdens de pijn-aanvallen.<sup>9</sup>

Tot slot lijkt vaatverwijding ook een rol te spelen: tijdens een aanval van clusterhoofdpijn komen allerlei vasoactieve stoffen vrij. Vasodilerende stoffen, zoals alcohol en nitraten, kunnen een aanval van clusterhoofdpijn uitlokken, terwijl vasoconstrictie met sumatriptan en zuurstof de aanval coupeert. Ook lage zuurstofspanning, zoals tijdens een vliegreis of tijdens een verblijf in de bergen, kan een aanval uitlokken.

In de literatuur is een aantal patiëntbeschrijvingen van TAC's te vinden die aannemelijk maken dat er een causaal verband is met een onderliggende structurele laesie (onder andere hypofysetumoren, vaatafwijkingen), aangezien de hoofdpijn verminderde na een therapeutische interventie (figuur).<sup>10</sup> Na analyse van deze casussen concludeerden wij dat een typische TAC met een goede reactie op adequate medicatie (en bij clusterhoofdpijn ook met een typisch episodisch tijds patroon) soms wordt veroorzaakt door een structurele laesie. Het overgrote deel van deze patiënten zal echter geen structurele laesie hebben.

Categorieën van patiënten die een grotere kans hebben op een onderliggende laesie zijn: patiënten met atypische klinische kenmerken, met een anderszins onverklaarde toename van pijnfrequentie en -intensiteit, en met zich ontwikkelende afwijkingen bij lichamelijk en/of neurologisch onderzoek. Het is op dit moment onmogelijk om exact aan te geven welke patiënt een structureel onderzoek moet krijgen. Zolang er geen prospectief onderzoek voorhanden is, gaat onze voorkeur ernaar uit om bij elke patiënt met een TAC een MRI van de hersenen te verrichten.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 17 september 2007

---

## Literatuur

- 1 Pearce JMS. Cephalic. *Eur Neurol.* 2005;53:153-4.
- 2 Headache classification subcommittee of the international headache society. The international classification of headache disorders. *Cephalalgia.* 2004;24 Suppl 1:9-160.
- 3 Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalgias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72 Suppl 2:ii19-26.
- 4 Vliet JA van, Eekers PJE, Haan J, Ferrari MD. Evaluating the IHS criteria for cluster headache – a comparison between patients meeting all criteria and patients failing one criterion. Dutch RUSSH Study Group. *Cephalalgia.* 2006;26:241-5.
- 5 May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, et al. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalgias. *Eur J Neurol.* 2006;13:1066-77.
- 6 Vliet JA van, Bahra A, Martin V, Ramadan N, Aurora SK, Mathew NT, et al. Intranasal sumatriptan in cluster headache: randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology.* 2003;60:630-3.
- 7 Schoenen J, di Clemente L, Vandenheede M, Fumal A, de Pasqua V, Mouchamps M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain.* 2005;128(Pt 4):940-7.
- 8 Magis D, Allena M, Bolla M, de Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol.* 2007;6:314-21.
- 9 Cohen AS, Goadsby PJ. Functional neuroimaging of primary headache disorders. *Expert Rev Neurother.* 2006;6:1159-71.
- 10 Favier I, Vliet JA van, Roon KI, Witteveen RJ, Verschuuren JJ, Ferrari MD, et al. Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases. *Arch Neurol.* 2007;64:25-31.

---

## Abstract

### Trigeminal autonomic cephalgias: three forms of unilateral, short-lasting headache with facial autonomic symptoms

- Trigeminal autonomic cephalgias (TACs) include cluster headache, paroxysmal hemicranias and short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCTs).
  - Because they are rare, it is often difficult to recognise TACs in practice. Hallmarks of TACs include the strictly unilateral pain near the eye or temple, the accompanying autonomic symptoms, and the specific pattern in the timing of the attacks.
  - The TAC subtypes differ in the duration and frequency of attacks. Differentiating TAC subtypes is important because it affects the treatment approach.
  - In rare cases, TAC results from an underlying structural disorder. Neuroimaging (cerebral MRI) is advised in all patients with TAC.
- Ned Tijdschr Geneesk. 2008;152:139-42