

HORTONS HUVUDVÄRK – KLINIK, MEKANISMER OCH TERAPI

Hortons huvudvärk anses vara ett av de svåraste smärttillstånd man kan drabbas av. Smärtattackernas intensitet beskrivs vara i nivå med njurstenssmärta och förlösningssmärta; Hortons huvudvärk har även kallats »suicide headache«.



EVA LAUDON MEYER, med dr,
överläkare

eva.laudon.meyer@ki.se

CHRISTINA SJÖSTRAND, med dr,
överläkare

christina.sjostrand@ki.se

INGELA NILSSON REMAHL, med dr,
överläkare

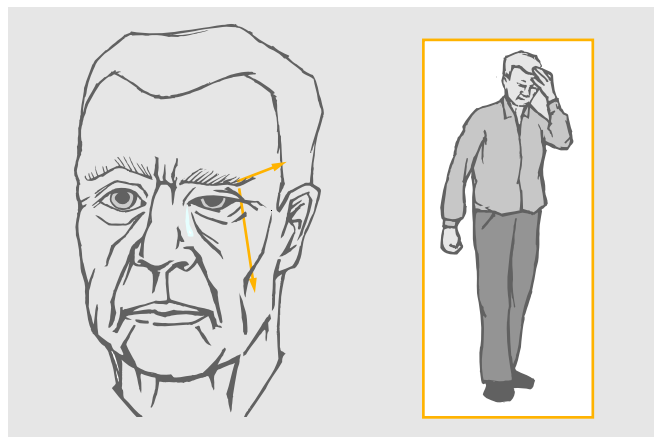
**ELISABET
WALDENLIND**, docent, överläkare;
samtliga Huvudvärkscentrum,
neurologiska kliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset
Huddinge

Hortons huvudvärk är en s k neurovaskulär huvudvärk som tillhör gruppen TAC (trigeminal autonomic cephalalgias) – dvs primära huvudvärkssyndrom med unilateral smärta och associerade autonoma symtom [1]. Till gruppen TAC hör även kronisk paroxysmal hemikrani och SUNCT (kortvarig, ensidig, neuralgiliknande huvudvärksattack med konjunktival kärinjektion och tårflöde) [2-4]. Dessa huvudvärksformer är grupperade tillsammans, eftersom man anser att det finns en gemensam bakomliggande patofysiologi omfattande aktivering av den trigeminoparasympatiska reflexen.

Epidemiologi

Prevalensen för Hortons huvudvärk angavs tidigare till ungefär 1/1 500, men senare studier visar att denna huvudvärksform sannolikt är mera vanligt förekommande, med en prevalens på cirka 1/500 [5, 6]; möjligen är även detta en osäker siffra. Prevalensen förefaller vara ungefär densamma över hela världen.

Hortons huvudvärk är av oklar anledning vanligare hos män, men även här har man sett en förändring under senare år med en ökad förekomst hos kvinnor. Den tidigare kvoten män:kvinnor var 6–8:1, men nuvarande relation är snarare 2–3:1 [7, 8]. Detta kan möjligen bero på ökad medvetenhet och kunskap om åkomsten, men man har också spekulerat över om förändrad livsstil (rökning, ändrade arbetsförhållanden m m) har lett till ökad förekomst hos kvinnor [7, 9].



Grafik: Typoform

Smärtan vid ett Horton-anfall är belägen runt och bakom ena ögat; smärtan strålar ofta ut i tinningen och ned mot överkäken och tänderna. Ett behov av att röra sig är vanligt under anfall, och de flesta patienter har svårt att ligga ned under huvudvärksattacken.

Debuten sker vanligen mellan 20 och 40 års ålder [7, 9], och besvären upphör oftast kring 65 års ålder. Dock förekommer även sen debut och svåra besvär även i högre åldrar. Hortons huvudvärk har således inte samma koppling till den fertila perioden hos kvinnor som t ex migrän. Besvären kan övergå från episodiska till kroniska, likaså förekommer det omvända.

Tidigare ansåg man att ärftlighet inte var av betydelse vid Hortons huvudvärk, men nyare studier visar på en familjär förekomst hos cirka 3–7 procent av fallen [10]. Det är något vanligare med hereditet bland kvinnor. Det finns inte någon tydlig ärftlighetsgång i de beskrivna familjerna, förutom i enstaka familjer där man sett en autosomalt dominant ärftlighetsgång [11].

Flertalet patienter med Hortons huvudvärk är rökare [12, 13]. Man har spekulerat över om det finns en speciell »Horton-personlighet« beträffande både personlighetsdrag och utseende [14]. Horton-patienten beskrivs ofta som en man med grova, fårade anletsdrag och med ett s k typ A-beteende. Det finns dock patienter som avviker ifrån denna karakteristiska bild.

SAMMANFATTAT

Hortons huvudvärk (cluster headache) är en neurovaskulär huvudvärksform som karakteriseras av perioder av hopade, ensidiga huvudvärksattackar med mycket hög smärtintensitet. Vanligtvis förekommer associerade ipsilaterala autonoma symtom.

Förekomsten är sannolikt högre än vi tidigare trott. Studier visar en prevalens av 1/500. Tillståndet är vanligare hos män, men ökad förekomst har observerats hos kvinnor. Det är oklart om det är en genuin ökning eller om symtomen på detta traditionellt manliga smärtsyndrom nu uppmärksammas även hos kvinnor.

Den patofysiologiska processen omfattar aktivering av hy-

potalamus och den trigeminoparasympatiska reflexen, med vasodilatation, parasympatisk påslag och störning av sympatiska nervsystemets funktion. Detta kan förklara den tydliga rytmiciteten, den typiska smärtutbredningen och de autonoma symtomen.

Tidigare har Hortons huvudvärk ansetts vara mycket svårbehandlad, men fungerande behandling finns nu. Akut anfallsbehandling omfattar främst triptaner och syrgas på mask. Den vanligaste profylaktiska behandlingen är verapamil, ibland i höga doser. **Tidig diagnos** kan möjliggöra effektiv behandling, varmed onödigt lidande kan undvikas.

Man kan inte heller utesluta att rökningen till viss del ger det karakteristiska utseendet (s k smoker's face). Sambandet mellan rökning och Hortons huvudvärk är inte känt, och besvären kvarstår vanligtvis även om patienten slutar röka. Man har även i en mindre studie sett att icke-rökande patienter med Hortons huvudvärk i stor utsträckning varit utsatta för indirekt rökning från föräldrarna under barndomen [15]. Likaså finns det indikationer på att de drabbade i en Horton-familj är, eller har varit, rökare i större utsträckning än sina friska släktingar [16].

Klinisk bild

Hortons huvudvärk är vanligtvis ett cykliskt tillstånd med perioder av hopade huvudvärksattacker (s k cluster periods), vilka är åtskilda av besvärsfria intervall (remissioner) på minst 1 månad. I 10–20 procent av fallen är sjukdomen kronisk [8]. Detta innebär att attackerna återkommer under minst 1 år utan besvärsfria intervall längre än 1 månad. I ett fåtal fall inträffar endast en enstaka period under hela livstiden, vilket numera räcker för diagnosen Hortons huvudvärk [17]. Kriterier för episodisk och kronisk Hortons huvudvärk är publicerade i »The International Classification of Headache Disorders II« (ICHD-II) [18] (Fakta).

Under huvudvärksperioden uppträder anfällen vanligen 2–4 gånger per dygn. Anfallslängden varierar från 15 minuter till 3 timmar, i regel 1–2 timmar. Anfällen kommer ofta på samma tidpunkt dygn efter dygn, och anfall nattetid är vanligt. Under besvärsperioden kan små mängder alkohol såväl som nitroglycerin utlösa anfall, vilket dock inte är fallet under remission.

Smärtan vid ett Horton-anfall är extremt svår. Smärtan är belägen runt och bakom ena ögat, men strålar ofta ut i tinningen och ned mot överkäken och tänderna [19]. Smärtan uppträder i regel alltid på samma sida period efter period, men sidoskifte mellan besvärsperioder kan förekomma. En känsla av rastlöshet i kroppen och ett behov av att röra sig är vanligt under anfallet, och de flesta har svårt att ligga ned under huvudvärksattacken.

I samband med attackerna ses hos de allra flesta patienterna (97 procent) kraniala, ipsilaterala, autonoma symtom. De vanligaste symtomen är ipsilateral ögonrodnad, tårflöde, nästäppa och nässekretion indikerande ökad parasympatikusaktivitet. Hos cirka 60 procent av patienterna ses ett partiellt s k Horners syndrom (mios och ptos), vilket indikerar minskad sympatikusaktivitet [20]. Ljuskänslighet och illamående kan förekomma, men är inte typiskt för Hortons huvudvärk.

Rytmiciteten av såväl huvudvärksattacker som besvärsperioder är typisk för Hortons huvudvärk och följer ofta ett förutsägbart mönster för enskilda patienter. Patienterna vet ofta när på dygnet attackerna uppträder och hur långa obehandlade anfall blir. De brukar även kunna förutsäga när på året besvärsperioden/-perioderna kommer att uppträda och vilken duration perioden kommer att ha.

Patofysiologi

Etiologin vid Hortons huvudvärk är inte klarlagd. Senare års forskning har dock kunnat knyta den patofysiologiska processen till hypotalamus. Dessutom sker en aktivering av den s k trigeminoparasympatiska reflexen med vasodilatation och pa-

»Hortons huvudvärk är av oklar anledning vanligare hos män, men även här har man sett en förändring under senare år med en ökad förekomst hos kvinnor.«

FAKTA. Diagnoskriterier

Diagnoskriterier (modifierade) för Hortons huvudvärk, enligt ICHD-II (International Classification of Headache Disorders) [18]

- Minst 5 attacker som uppfyller B–D
- Svår eller mycket svår unilateral smärta i trakten av ena ögat och/eller tinningen som obehandlad har en duration på 15–180 minuter
- Huvudvärken åtföljs av åtminstone ett av följande symtom:
 - Ipsilateral konjunktival kärlinjektion och/eller tårflöde
 - Ipsilateral täpphet i näsan och/eller rinorré
 - Ipsilateralt ögonlocksödem
 - Ipsilateral svettning i panna och ansikte
 - Ipsilateral mios och/eller ptos
 - Känsla av rastlöshet eller agitation
- Attackerna förekommer en gång varannan dag upp till 8 gånger/dygn
- Inte beroende på annan orsak/sjukdom

rasympatikuspåslag samt en störning av det sympatiska nervsystemets funktion. Detta kan ge en förklaring till den tydliga rytmiciteten, den typiska smärtutbredningen och de autonoma symtomen.

Den rytmicitet med vilken både huvudvärksattacker och besvärsperioder uppträder tyder på att hypotalamus och den biologiska klockan – nucleus suprachiasmaticus – är involverade i patofysiologin vid Hortons huvudvärk. Nucleus suprachiasmaticus fungerar som en pacemaker och genererar olika endogena rytmer i kroppen, t ex sömn–vakenhets- och hunger–mätt-nadscyklerna. Hypotalamus reglerar också frisättningen av en rad olika hormoner. Ett flertal studier har visat förändringar i frisättningen av dels melatonin, den viktigaste markören för cirkadiska rytmer (i nucleus suprachiasmaticus), dels andra hypotalamusreglerade hormoner som prolaktin, kortison och GH (growth hormone), indikerande en hypotalamisk störning i såväl aktiv period som remission [21–23].

De första direkta bevisen för en involvering av hypotalamus kom då man med positronemissionstomografi (PET) kunde visa en aktivering av ett område i den bakre, nedre delen av hypotalamus under nitroglycerininducerade såväl som spontana huvudvärksattacker [24, 25]. En sådan aktivering har inte kunnat påvisas vid migränattacker eller experimentellt framkallad smärta i området motsvarande smärtutbredningen för Horton-attacker. Däremot har snarlik aktivering iakttagits vid liknande sjukdomstillstånd som SUNCT och hemicrania continua [26]. Morfometriska studier med magnetkamera har vid Hortons huvudvärk visat en volymökning av grå substans i hypotalamus, motsvarande det område som aktiveras i samband med attacker [27]. Vad som orsakar denna förändring är ännu helt okänt.

Den trigeminoparasympatiska reflexen är sannolikt av stor betydelse för den patofysiologiska mekanismen vid Hortons huvudvärk. Den afferenta delen av reflexen utgörs av nervus trigeminus, som efter omkoppling i hjärnstammen aktiverar efferenta, parasympatiska fibrer, vilka försörjer körtlar och blodkärl i övre delen av ansiktet. En aktivering av reflexen kan således resultera i tårflöde, nässekretion, nästäppa, ögonrodnad och ansiktsflus.

Reflexaktiveringen resulterar sannolikt även i en vidgning av delar av arteria carotis interna. Detta kan underhålla smärtan, men också bidra till komprimering av sympatiska nervplexa runt kärlet, med lokal sympatikusskada och det typiska partiell-

la Horners syndrom som följd [28]. Förutom lokala autonoma symtom ses under huvudvärksattackerna en påverkan på hjärtrytm och blodtryck, vilket indikerar en generell autonom dysfunktion [29]. Huruvida detta har etiologisk betydelse eller är ett sekundärt fenomen till smärtan är oklart. Påverkan på autonoma styrda metabola funktioner i såväl aktiv period som remission stödjer misstanken om en primär, generell autonom störning [30].

Kraniella intra- och extracerebrala blodkärl utgående från arteria carotis är i huvudsak sensoriskt innerverade via nervus trigeminus. Experimentell eller kirurgisk dragnig i intrakraniella delar av arteria carotis interna leder till smärta i och runt samma sidas öga. I samband med Horton-attack ses vidgning av större intrakraniella kärl såsom arteria ophthalmica och arteria cerebri media [31, 32], vilket kan tala för att vasodilatationen som sådan är av betydelse för smärtan.

Detta antagande styrks av att nitroglycerin, som är en potent vasodilaterare, kan provocera fram en typisk Horton-attack under pågående Horton-period [33].

Sensitisering av smärthereptorer i kärlväggarna via aktivering av det trigeminovaskulära systemet bidrar sannolikt också till smärtan. Vasodilatation ses dock även vid experimentellt inducerad smärta. Detta indikerar att vasodilatationen vid Horton-attackerna är sekundär till smärtan och aktiveringen av den trigeminoparasympatiska reflexen och inte tvärtom [34, 35].

Det är fortfarande oklart hur smärtan uppkommer primärt, men sannolikt bidrar ökad sensitivitet av smärthereptorer på hjärnstamsnivå och sänkta smärttrösklar till smärtupplevelsen.

Differentialdiagnostik

Diagnosen vid Hortons huvudvärk ställs enbart på grundval av anamnestiska uppgifter, och det är därför inte ovanligt att patienter med klassisk symtombild har träffat ett flertal tandläkare och läkare under flera års tid utan att ha fått korrekt diagnos och behandling [36]. Typisk episodisk Hortons huvudvärk med perioder av likartade kortvariga, ensidiga smärtattacker med autonoma symtom och rastlöshet bör inte vålla diagnostiska svårigheter. Om patienten dock endast har haft en enstaka period, eller vid kortvariga alternativt långdragna anfall eller i de ovanliga fall där autonoma symtom saknas, kan diagnosen vara svårare.

De främsta differentialdiagnostiska alternativen är andra huvudvärksformer inom gruppen TAC. Vid paroxysmal hemikrani, som framför allt drabbar kvinnor, är dock huvudvärksattackerna kortare (2–20 minuter) än vid Hortons huvudvärk och återkommer oftare (5–40 gånger/dag). Behandling med indometacin skall ha en prompt effekt vid paroxysmal hemikrani, vilket kan användas i diagnostiskt syfte [2, 3]. Vid det ovanliga s k SUNCT-syndromet är de ensidiga smärtattacker ännu kortare (5–20 sekunder) och mera frekventa [4]. Även migränanfall kan åtföljas av autonoma symtom, och migrän med korta, täta anfall och autonoma symtom kan misstolkas som Hortons huvudvärk. Förekomst av motorisk oro och rastlöshet är i detta fall en viktig anamnestisk uppgift, som bör föra tankarna till Hortons huvudvärk.

Andra differentialdiagnostiska alternativ är akut glaukom (ensidig ögonsmärta och ögonrodnad), halskärlsdissektion (ensidig smärta och Horners syndrom) och smärttillstånd med smärtutbredning liknande den vid Hortons huvudvärk, t ex trigeminusneuralgi, tandåkommor och akut sinuit.

Behandling

Hortons huvudvärk har ansetts vara en svårbehandlad åkomma, men idag finns ett flertal behandlingsalternativ [37]. De

flesta fall som kräver mer än enklare anfallsbehandling bör handläggas av specialist med specifika kunskaper om denna åkomma.

Akut anfallsbehandling. Sedan triptanerna introducerades i början av 1990-talet finns en effektiv akutbehandling att erbjuda flertalet patienter. Ungefär 70–80 procent svarar på denna behandling, som bör ges som sumatriptan 6 mg i subkutan injektion för snabb effekt [38]. Ett flertal nyare triptaner och andra beredningsformer kan också prövas, t ex suma- eller zolmitriptan nässpray. Även triptaner i tablettform kan användas, men med tanke på att anfallen kan vara korta men mycket svåra är det av värde att ge behandling med snabb effekt.

Syrgas på mask är en ofta värdefull behandlingsform vid akuta anfall [39]. Man ger omkring 7 liter/minut under cirka 15 minuters tid, men högre flöden kan behövas i enskilda fall. Omkring 70 procent av patienterna svarar bra på denna behandling. För vissa har syrgasbehandlingen prompt effekt, medan andra menar att den »kappar udden« av den svåra smärtan och gör den mera uthärdlig. Syrgas på mask kan användas som akutbehandling enbart eller som komplement till triptanbehandling, i synnerhet om patienten har många anfall per dygn och triptankonsumtionen därmed riskerar att bli alltför hög. Syrgas kan även förskrivas för egenbehandling i hemmet. Samma instruktioner och föreskrifter gäller för dessa patienter som för andra patienter med syrgasbehandling i hemmet.

Ergotaminpreparat användes förr i stor utsträckning vid Hortons huvudvärk men har förlorat allt mer i popularitet, eftersom triptaner ofta har bättre effekt. Dessutom interagerar ergotaminpreparat med triptaner, varför dessa medel inte bör kombineras. Det finns dock ett fåtal patienter som har kvar medicinerat med ergotaminpreparat, vilka kan ges både som profylaktisk behandling och som anfallsbehandling.

Profylaktisk behandling. Kalciumantagonisten verapamil används idag i allt större utsträckning som profylaktisk behandling av Hortons huvudvärk, både för episodiska och för kroniska besvär. Mekanismen är inte helt känd, och avsevärda dygnsdoser kan behövas, 240–720 mg/dag. Man börjar med en lägre dos som sprids över dygnet. Dosen kan också med fördel spridas så att extra verapamil tas före förväntade anfall, dvs ökad dos på kvällen vid nattliga anfall osv. Omkring 70 procent av patienter med Hortons huvudvärk har god profylaktisk effekt av verapamil, med en förbättring på mer än 75 procent [40]. Dock kan man således behöva gå upp till mycket höga doser, som dessa patienter ofta tolererar förvånansvärt väl.

Man kan ibland överväga att ge steroider för att försöka häva en pågående period, t ex prednisolon i dosering 40–60 mg/dygn under cirka 3 dagar, för att därefter trappa ut behandlingen med cirka 10–20 mg/vecka. Intravenös behandling med metyprednisolon i dosering 500–1 000 mg/dag under 2–3 dagar följd av peroral prednisolonbehandling i minskande dos kan övervägas i svåra fall.

Pizotifen kan prövas, men effekten är ofta otillräcklig. Likaså kan antiepileptika som valproat eller topiramid övervägas i vissa fall. Litium kan övervägas vid kroniska besvär. Doseringen är individuell, och man bör eftersträva en serumkoncentration på 0,5–0,8 mmol/l. Metysergid är ett licenspreparat; 3–6 mg/dag

»Även triptaner i tablettform kan användas, men med tanke på att anfallen kan vara korta men mycket svåra är det av värde att ge behandling med snabb effekt.«

har ofta god effekt och kan prövas vid terapieresistenta, kroniska fall. Preparatet har dock allvarliga biverkningar och bör endast användas i för övrigt terapieresistenta fall. Behandling med hyperbar syrgas har i vissa fall visat sig kunna ge effekt [41].

Man har, som ovan nämnts, funnit ökad aktivering i hypotalamus på den ipsilaterala sidan i samband med Horton-attackerna. Detta har föranlett att man vid svåra former av kronisk Hortons huvudvärk har gjort försök med elektrostimulering av hypotalamus (s k DBS, deep brain stimulation) [42]. Hittills finns begränsad erfarenhet av denna behandlingsform, även om den har prövats vid några centra i världen. Behandlingen torde dock kunna vara av värde och mycket effektiv vid refraktära, kroniska fall.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

annons

REFERENSER

- Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain*. 1997; 120(Pt 1):193-209.
- Sjaastad O, Dale I. A new (?) clinical headache entity »chronic paroxysmal hemicrania« 2. *Acta Neurol Scand*. 1976;54(2):140-59.
- Sjaastad O, Saunte C, Salvesen R, Fredriksen TA, Seim A, Roe OD, et al. Shortlasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection, tearing, sweating, and rhinorrhea. *Cephalalgia*. 1989;9(2):147-56.
- Ekbom K, Svensson DA, Pedersen NL, Waldenlind E. Lifetime prevalence and concordance risk of cluster headache in the Swedish twin population. *Neurology*. 2006;12;67(5):798-803.
- Ekbom K, Svensson DA, Träff H, Waldenlind E. Age at onset and sex ratio in cluster headache: observations over three decades. *Cephalalgia*. 2002;22(2):94-100.
- Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol*. 2004;3(5):279-83.
- Sjöstrand C, Russell MB, Ekbom K, Hillert J, Waldenlind E. Familial cluster headache in family members part of the clinical spectrum? *Cephalalgia*. 2005;25(11):1068-77.
- Sjöstrand C, Waldenlind E, Ekbom K. A follow-up study of 60 patients after an assumed first period of cluster headache. *Cephalalgia*. 2000;20(7):653-7.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24 Suppl 1:1-160.
- Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia*. 1993;13(5):309-17.
- Laudon Meyer E, Marcus C, Waldenlind E. Nocturnal secretion of growth hormone, noradrenaline, cortisol and insulin in cluster headache remission. *Cephalalgia*. In press.
- May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet*. 1998;352(9124):275-8.
- May A, Ashburner J, Buchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med*. 1999;5(7):836-8.
- Drummond PD. Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. *Cephalalgia*. 2006;26(6):633-41.
- Meyer EL, Waldenlind E, Marcus C. Diminished nocturnal lipolysis in cluster headache: A sign of central sympathetic dysregulation? *Neurology*. 2003;61(9):1250-4.
- Waldenlind E, Ekbom K, Torhall J. MR-angiography during spontaneous attacks of cluster headache: a case report. *Headache*. 1993;33(6):291-5.
- Ekbom K. Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache. *Arch Neurol*. 1968;19(5):487-93.
- Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *N Engl J Med*. 1991;325(5):322-6.
- Nilsson Remahl AI, Ansjon R, Lind F, Waldenlind E. Hyperbaric oxygen treatment of active cluster headache: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Cephalalgia*. 2002;22(9):730-9.
- Franzini A, Ferroli P, Leone M, Broggi G. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery*. 2003;52(5):1095-9; discussion 1099-101.