

---

# DIAGNOSI, TERAPIA SINTOMATICA E TERAPIA DI PROFILASSI DELLA CEFALEA A GRAPPOLO

## INTRODUZIONE

La denominazione italiana cefalea a grappolo (CG) deriva dalla traduzione letterale di cluster headache, dizione introdotta per la prima volta dall'americano Kunkle (1) nel 1952 che intendeva sottolineare, con il termine cluster, una delle caratteristiche principali di questa particolare forma di cefalea: il ricorrere degli attacchi "a grappoli". La CG era però certamente nota già negli anni '30, quando Horton l'aveva molto ben descritta su ampie casistiche (2) e, forse ancor prima, sotto diverse denominazioni (3-6).

I pochi studi epidemiologici della letteratura condotti sulla popolazione generale indicano una prevalenza della CG intorno allo 0,1% (7, 8). La CG predomina nettamente nel sesso maschile (9-12), anche se, nei casi con esordio dagli anni '80 in avanti, la netta predominanza maschile appare essersi attenuata (13, 14). L'età media d'esordio della CG è intorno ai 29-30 anni, ma è possibile un esordio dopo i 50 anni ed anche, seppur molto poco probabile, un esordio nell'infanzia (9-12).

Nonostante il quadro clinico della CG sia estremamente tipico, soprattutto in passato i casi di CG erano sottostimati perché non pochi pazienti con questa forma di cefalea venivano erroneamente diagnosticati come affetti da nevralgia del trigemino o sinusite o patologie dentarie. Grazie alla diffusione e generale accettazione della classificazione delle cefalee dell'International Headache Society (IHS) del 1988 (15), che ha provveduto a formulare precisi criteri clinici necessari per la diagnosi delle singole forme di cefalea, gli equivoci diagnostici relativi alla CG nella pratica clinica sono andati, fortunatamente, via via riducendosi.

## DIAGNOSI

La cefalea a grappolo (CG) è facile da diagnosticare perché è contraddistinta da attacchi che presentano caratteristiche cliniche chiare e specifiche e tendono a ripetersi con aspetti che si mantengono costanti sia intra che interindividualmente.

---

La sua diagnosi si basa essenzialmente sui dati anamnestici che, pertanto, è necessario siano raccolti con attenzione ed in modo dettagliato. Le domande da rivolgere al paziente ed il conseguente racconto che ne scaturirà devono riguardare non solo le manifestazioni dei singoli attacchi ma anche le modalità della loro ricorrenza nel tempo.

## **ANAMNESI**

Per quanto riguarda la diagnosi dei singoli attacchi, è consigliabile seguire la tecnica dell'intervista semistruutturata prendendo come base i criteri diagnostici formulati nella classificazione delle cefalee IHS (15).

## **CRITERI PER LA DIAGNOSI DI CG**

I seguenti criteri sono quelli sanciti dalla classificazione IHS (**Livello di evidenza D, Forza dell'evidenza +, Raccomandazione II**).

- A. Almeno 5 attacchi devono soddisfare i criteri B-D della Classificazione IHS per la CG.**
- B. Dolore severo, unilaterale, in sede orbitaria, sovraorbitaria e/o temporale della durata da 15 a 180 minuti (senza trattamento).**

Il dolore nella CG è d'intensità particolarmente severa; l'uso di una scala analogica visiva ha mostrato che l'87% dei pazienti colloca l'intensità massima raggiunta dal dolore nel corso dell'attacco tra l'ottavo ed il decimo centimetro con una media di 9,17 (16).

La CG è, per definizione, una cefalea a distribuzione strettamente unilaterale; anche se sono stati descritti in letteratura casi bilaterali, questi sono del tutto sporadici non superando l'1-2% dei pazienti totali nelle diverse e più ampie casistiche riportate (9-12).

Per quanto riguarda le regioni cranio-facciali interessate dal dolore, non è raro il coinvolgimento, oltre a quelle indicate nei criteri diagnostici della classificazione IHS, anche dell'area frontale (e non solo sovraorbi-

---

taria) e di quella occipitale (17). È inoltre opportuno chiedere al paziente se il dolore è avvertito anche in corrispondenza delle regioni zigomatica e dentaria, il cui riscontro può essere un ulteriore elemento positivo per la diagnosi (11).

La durata di un attacco spontaneo di CG può superare le 3 ore solo in un numero molto limitato di pazienti e, in questi casi, solo del tutto occasionalmente.

### **C. La cefalea è associata ad almeno uno dei seguenti 8 segni omolaterali al dolore:**

1. Iniezione congiuntivale
2. Lacrimazione
3. Ostruzione nasale
4. Rinorrea
5. Sudorazione facciale
6. Miosi
7. Ptosi palpebrale
8. Edema palpebrale.

Successivamente alla comparsa della classificazione IHS (15), attente revisioni di ampie casistiche di CG hanno documentato la possibilità di casi di CG senza sintomi associati al dolore (18, 19). L'eliminazione del punto C della Classificazione IHS per la cefalea a grappolo farebbe però correre il rischio di sovrastimare i casi di CG. Durante l'attacco di CG, la netta maggioranza dei pazienti presenta un comportamento altamente caratteristico: essi non riescono a stare fermi, sembrano presi dall'impulso di muoversi ed appaiono agitati (10, 11, 16). La modificazione del punto C dei criteri diagnostici per la CG della classificazione IHS aggiungendo, come non è possibile fattore associato al dolore, l'agitazione psicomotoria permetterebbe di recuperare alcuni casi certi di CG che altrimenti andrebbero persi (17). È pertanto consigliabile, al momento della raccolta dei dati anamnestici, indagare il comportamento che il paziente assume durante l'attacco.

Degli otto segni associati, quelli dotati di migliore indice di sensibilità/specificità sono la lacrimazione, l'ostruzione della narice e la rinorrea omolaterali al dolore. La ptosi palpebrale e la miosi, omolaterali al dolore, pur avendo una buona specificità, non sono di facile rilievo da parte del paziente e, di conseguenza, non vi sono molte probabilità

---

che possano essere riferite nel corso della raccolta, neppure scrupolosa, dei dati anamnestici.

**D. La frequenza degli attacchi è compresa tra 1 attacco ogni 2 giorni e 8 attacchi al giorno.**

Gli attacchi di CG ricorrono, nella maggior parte dei casi, 1-3 volte al giorno. Quando gli attacchi hanno una durata relativamente lunga (2-3 ore), la loro frequenza tende ad essere relativamente bassa (1 ogni 1-2 giorni). È utile chiedere ai pazienti se le loro crisi si manifestano in orari preferenziali, tenendo presente che vi sono momenti del giorno (h 14-15, h 21-22) e della notte (h 1-2 o, comunque, in corrispondenza della prima fase REM del sonno) in cui le possibilità di manifestare un attacco sono maggiori (11, 20).

**E. La storia clinica, l'esame obiettivo generale e neurologico e le eventuali indagini strumentali escludono una causa organica alla base della cefalea in oggetto.**

Tanto più sono presenti, nella raccolta dell'anamnesi, elementi atipici per la diagnosi di CG, tanto più è opportuno pensare ad una possibile situazione sottostante di natura organica e diviene quindi indispensabile effettuare un accurato esame obiettivo generale e neurologico e, se del caso, ricorrere agli opportuni accertamenti strumentali. Alcune decine di pazienti sono stati descritti in letteratura a partire dalla fine degli anni '70 ad oggi come casi di CG sintomatica (21). Per una parte di questi però gli aspetti clinici della cefalea non sono riportati nel dettaglio oppure gli aspetti clinici riportati non risultano effettivamente corrispondere alla CG; per altri, il follow-up dopo l'eliminazione della patologia organica, non è sufficiente per dirimere il dubbio tra un ruolo causale ed una semplice concomitanza. Rimane comunque la possibilità, seppure remota, che una patologia organica cerebrale (malformazioni artero-venose, aneurismi, processi espansivi ipofisari) o cervicale (meningiomi, aspergillomi) si manifesti anche con una sintomatologia algica al capo simile a quella della CG. Le indagini neuroradiologiche possono però essere prese in considerazione in casi particolari, anche in assenza di indicazioni specifiche, come in quei pazienti che sono eccessivamente

---

preoccupati di poter avere una grave patologia organica alla base della loro cefalea (**Forza dell'evidenza + Raccomandazione III**).

La raccolta accurata dell'anamnesi permette di distinguere due principali sottotipi di CG che è possibile differenziare in base al loro diverso pattern temporale: la CG episodica (circa 90% dei casi complessivi di CG) e la CG cronica (circa 10% dei casi).

## **CRITERI PER LA DIAGNOSI DI FORMA EPISODICA DI CG**

I criteri di seguito riportati sono gli stessi indicati nella classificazione IHS (15). (**Livello di evidenza D, Forza dell'evidenza +, Raccomandazione II**):

- Devono essere soddisfatti tutti i criteri elencati per la diagnosi di CG.
- Almeno 2 periodi attivi di cefalea (grappoli) della durata da 7 giorni a 1 anno (senza trattamento), separati da periodi di remissione della durata di almeno 14 giorni.
- Nella maggior parte dei casi il periodo attivo si protrae per 1-2 mesi ed il periodo intervallare di remissione dura da alcuni mesi a 2 anni. Molto raramente si possono verificare periodi attivi di meno di una settimana, i cosiddetti minigrappoli (22).
- Può capitare che, all'inizio di un periodo attivo, la frequenza degli attacchi sia inferiore al limite inferiore (un'attacco ogni due giorni) indicato nei criteri diagnostici della IHS (15).

## **CRITERI PER LA DIAGNOSI DI FORMA CRONICA DI CG**

I criteri di seguito riportati sono gli stessi indicati nella classificazione IHS. (**Livello di evidenza D, Forza dell'evidenza +, Raccomandazione II**):

- Devono essere soddisfatti tutti i criteri indicati per la diagnosi di CG.
- Assenza di periodi di remissione, o periodi di remissione di durata inferiore a 14 giorni, da almeno un anno.

---

L'assenza delle fasi intervallari può caratterizzare la CG fin dal suo esordio (CG cronica primitiva) oppure può intervenire dopo una più o meno lunga storia di CG episodica (CG cronica secondaria).

## ULTERIORI ELEMENTI

Il paziente dovrebbe essere interrogato anche sulle proprie abitudini voluttuarie, in particolare il fumo di sigaretta. Infatti, oltre l'80% dei pazienti con CG fuma e più della metà dei fumatori con CG fuma oltre 20 sigarette al dì (10, 11, 23).

È opportuno anche chiedere al paziente se è riuscito ad individuare possibili fattori scatenanti i singoli attacchi; a questo riguardo, particolare rilievo va dato all'assunzione di bevande alcoliche.

In passato, nei casi di diagnosi dubbia di CG, venivano effettuati test di attivazione farmacologica dell'attacco con sostanze ad azione vasodilatatrice, come la nitroglicerina (24) e l'istamina (25, 26). Con queste sostanze, l'attacco può essere scatenato durante il periodo attivo di CG ma non nella fase intervallare di remissione.

Il test con nitroglicerina (1 mg per via sublinguale) mostra un'apprezzabile sensibilità ma una scarsa specificità, mentre il test con istamina (0,3-0,5 mg per via sottocutanea) appare gravato da una pesante contraddittorietà di risultati (25-27).

Dei due test, quello con la nitroglicerina viene anche oggi utilizzato a scopo di ricerca per poter studiare l'attacco di CG non essendo facile assistere di persona ad una crisi spontanea.

Poiché la diagnosi di CG non presenta particolari difficoltà se la raccolta dei dati anamnestici è completa ed accurata, non è necessario ricorrere a test d'induzione farmacologica a scopo diagnostico (**Forza dell'evidenza ++, Raccomandazione III**).

## ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo generale, effettuato al momento della prima osservazione per cefalea, deve riguardare almeno i seguenti elementi: segni vitali (pressione arteriosa e frequenza del polso), situazione cardiaca, strutture extra-

---

craniche (seni paranasali, arterie extracraniche, muscoli cervicali paraspi-  
nali ed articolazioni temporo-mandibolari), motilità cervicale (**Livello di  
evidenza D, Forza dell'evidenza +, Raccomandazione I**).

Deve inoltre essere effettuato un esame obiettivo neurologico rivolto in par-  
ticolare alla valutazione del fondo dell'occhio, delle dimensioni e reattività  
pupillare, della motilità oculare estrinseca, delle rime palpebrali, della sen-  
sibilità nel territorio d'innervazione del V nervo cranico e del riflesso cor-  
neale (**Livello di evidenza D, Forza dell'evidenza +, Raccomandazione  
I**).

## **INDAGINI DI LABORATORIO, NEUROFISIOLOGICHE E DI NEURO-IMAGING**

Il rilievo di anomalie all'esame obiettivo, inabituali nella CG se si esclu-  
dono una possibile bradicardia ed un possibile segno di Bernard Horner par-  
ziale omolaterale al dolore, suggerisce l'effettuazione di indagini neurora-  
diologiche (**Forza dell'evidenza +**). A questo proposito, è opportuno ricor-  
dare che la RM può essere più sensibile della TC nell'individuare anomalie  
di irrilevante significato clinico, ma non più sensibile nell'individuare an-  
omalie clinicamente significative.

Molti studi sono stati effettuati nel corso degli ultimi decenni al fine di chia-  
rire i meccanismi fisiopatologici della CG e, sulla base, dei risultati scaturiti,  
sono state via via formulate diverse ipotesi eziopatogenetiche. Interes-  
santi rilievi hanno riguardato soprattutto il circolo carotideo (28), le funzioni  
neurovegetative (29-32), l'apparato neuroendocrino (33-39), il sistema im-  
munitario (40-42), gli aspetti neurofisiologici (43,44), quelli biochimici (45,  
46) ed il sistema trigemino-vascolare (47, 48). L'utilizzo di raffinate tecni-  
che di neuroimmagine ha, negli ultimi anni, dimostrato un'attivazione ipota-  
lamica durante l'attacco di CG indotto da nitroglicerina (49) e, più recente-  
mente, un'alterazione strutturale stabile dell'ipotalamo posteriore (50).

Purtroppo, però, a tutt'oggi, i notevoli progressi sulle conoscenze degli in-  
timi meccanismi alla base della CG non hanno ancora un riscontro a livello  
di possibili esami strumentali applicabili a fini diagnostici.

Per quanto riguarda l'elettroencefalogramma (51), il **Doppler transcranico**  
(52), la TC (53) e la RM (54, 55) non vi sono evidenze di una qualche utilità  
nella diagnosi di CG.

---

Relativamente alle indagini neuroradiologiche, esse a) dovrebbero essere evitate se non comportano alcuna variazione di atteggiamento terapeutico, b) non sono raccomandate se il paziente non ha maggiori probabilità di presentare significative anomalie rispetto alla popolazione generale.

## **TERAPIA**

### **TERAPIA SINTOMATICA**

Gli obiettivi della terapia sintomatica della CG debbono essere i seguenti:

- trattare l'attacco non appena si manifesta;
- determinare nel paziente la risoluzione o la significativa attenuazione del dolore e dei fenomeni vegetativi ad esso correlati;
- ottenere questo risultato nel più breve lasso di tempo (entro 15 minuti dall'assunzione del farmaco);
- limitare il più possibile gli effetti collaterali.

### **Sumatriptan per via sottocutanea**

Il sumatriptan appartiene alla classe farmacologica dei triptani. Due sono i trials clinici, controllati verso placebo, che hanno testato l'efficacia di questa molecola, somministrata per via sottocutanea (s.c.), nel risolvere la crisi di CG (56, 57), con risultati pienamente positivi. Tale esito è confermato dall'esperienza clinica dei Membri dell'Ad Hoc Committee. Il farmaco è stato utilizzato alla dose di 6 mg. Come indicato nel capitolo sul trattamento sintomatico dell'emicrania, gli effetti collaterali sono senz'altro più numerosi di quelli che compaiono con il placebo, ma sono in genere di lieve/moderata entità. Il più comune è un dolore transitorio a livello del sito di iniezione. Altri effetti collaterali riportati sono: dolore, sensazione di formicolio, calore, pesantezza, pressione o senso di costrizione. Questi sintomi, definiti anche "sintomi da triptani", sono transitori e possono interessare qualsiasi parte del corpo, torace e gola inclusi. I Membri dell'Ad Hoc Committee ritengono che tale sintomatologia, quando presente, sia molto più lieve di quanto si osserva nei pazienti con emicrania. Tali caratteristiche



---

fanno del sumatriptan s.c. il farmaco di prima scelta nella terapia sintomatica della CG.

Commento: Vi sono studi osservazionali che confermano una persistenza di efficacia del farmaco nel tempo accompagnata da una costante sicurezza di impiego (58, 59). Le indicazioni del Ministero della Sanità Italiano prevedono che questa formulazione di sumatriptan non venga assunta più di 2 volte al dì, con un intervallo di tempo tra una somministrazione e l'altra non inferiore ad un'ora, anche se dati della letteratura indicano che un uso pari a 3-4 volte al dì non sembra determinare effetti collaterali aggiuntivi o di particolare gravità (60). Un altro studio osservazionale ha valutato anche l'efficacia del sumatriptan sui fenomeni vegetativi di accompagnamento (61). È stato rilevato che congestione nasale, rinorrea, lacrimazione e fotofobia scompaiono generalmente con il dolore, mentre l'iperemia congiuntivale, la miosi e la ptosi palpebrale si risolvono un po' più tardivamente.

Controindicazioni: Sono riportate nel capitolo sulla terapia sintomatica dell'emicrania.

Interazioni farmacologiche: Deve essere posta particolare attenzione all'associazione con preparati contenenti ergotamina per la possibile comparsa di reazioni vasospastiche prolungate. Occorre pertanto attendere 24 ore dall'assunzione di ergotamina per poter somministrare sumatriptan, mentre, di converso, l'ergotamina può essere assunta a distanza di almeno 6 ore dalla somministrazione di sumatriptan.

## **Sumatriptan spray nasale**

L'efficacia del sumatriptan spray nasale, alla dose di 20 mg, è stata testata in un solo studio in aperto, controllato verso la formulazione sottocutanea del farmaco (6 mg) (62). I risultati indicano un'attività del sumatriptan spray nasale inferiore a quella della formulazione sottocutanea. Gli effetti collaterali sono rari e di lieve entità.

Commento: Il sumatriptan spray nasale, alla dose di 20 mg, può essere assunto solo una seconda volta nella stessa giornata, comunque non prima di

---

due ore dalla prima somministrazione. Le controindicazioni e le interazioni farmacologiche sono sovrapponibili a quelle della formulazione sottocutanea. La maggioranza dei Membri dell'Ad Hoc Committee non aveva, su tale preparazione, un'esperienza clinica sufficiente per esprimere un giudizio di efficacia terapeutica.

## **Zolmitriptan**

Esiste un solo studio clinico controllato verso placebo (63). Il farmaco, alla dose di 10 mg per os, si è dimostrato pienamente efficace solo nella CG episodica, e l'end-point primario era la riduzione dell'intensità del dolore di almeno 2 punti, in una scala verbale da 0 a 4, in 30 minuti. I Membri dell'Ad Hoc Committee ritengono che il farmaco, testato alla dose di 5 mg, sia inefficace.

Commento: È importante segnalare che il dosaggio di 10 mg eccede quello massimo raccomandato (5 mg) dal Ministero della Sanità Italiano.

## **Ossigenoterapia inalatoria**

In letteratura vi sono solo un trial clinico (64) ed uno studio in aperto (65). L'ossigeno, al 100 %, viene somministrato alla dose di 6-7 l/min per 15 min. I risultati degli studi sono concordi nell'attribuire a questo elemento una piena evidenza di efficacia ed anche i Membri dell'Ad Hoc Committee, sulla base della loro impressione clinica, hanno espresso un giudizio positivo. Questi dati permettono di considerare il farmaco una valida seconda scelta, nel caso vi siano controindicazioni all'uso del sumatriptan, o qualora le crisi giornaliere siano numerose, in attesa dell'effetto benefico di una terapia di profilassi.

Commento: Oggi la possibilità di disporre, anche a domicilio, di ossigeno gassoso o liquido non presenta particolari problemi, dato che l'elemento è disponibile in qualsiasi farmacia. Da segnalare che, dopo l'uso di ossigeno, accade, talvolta, di osservare la comparsa non attesa di una nuova crisi di CG.

---

## Ossigenoterapia iperbarica

Esistono solo uno studio clinico controllato verso placebo (66) e due studi osservazionali (67, 68). Tale terapia viene attuata, generalmente, somministrando O<sub>2</sub> al 100 %, per 30 minuti, in camera iperbarica alla pressione di 2 atmosfere. Viene riportata una durata ridotta delle crisi rispetto a quella delle crisi trattate con la procedura placebo. I dati presentati non raggiungono, però, una chiara significatività statistica. Non sono riportati effetti collaterali. I Membri dell'Ad Hoc Committee non sono stati in grado di esprimere una valutazione di efficacia clinica concernente tale procedura.

*Commento:* La somministrazione di ossigeno iperbarico è procedura di difficile attuazione. È infatti necessaria la disponibilità di una camera iperbarica al momento dell'insorgenza della crisi.

## Ergotamina in associazione a caffeina

Studi clinici sull'uso di ergotamina nella terapia sintomatica della CG, almeno nelle preparazioni tuttora disponibili in Italia, risalgono a molti anni fa. Si tratta di studi in aperto in cui è stata testata l'efficacia di associazioni tra l'ergotamina e la caffeina, tanto in compresse (ergotamina 1 mg + caffeina 100 mg) (69) che in supposte (ergotamina 2 mg + caffeina 100 mg) (70). I risultati degli studi non evidenziano una chiara efficacia di queste associazioni ed anche i Membri dell'Ad Hoc Committee, sulla base della propria esperienza clinica, non reputano questi farmaci, nelle combinazioni descritte, attivi nel trattamento dell'attacco di CG. L'associazione tra ergotamina e caffeina, nelle sue varie formulazioni, non viene, pertanto, raccomandata nella terapia sintomatica della CG.

## Diidroergotamina

Esiste un solo trial clinico, controllato verso placebo, che esamina l'efficacia della diidroergotamina, nella formulazione di spray nasale alla dose di uno spruzzo da 0,5 mg per narice, nell'attacco di CG (71). Lo studio riporta

---

che il farmaco non è in grado di interrompere la crisi, ma solo di ridurre l'intensità dei sintomi. I Membri dell'Ad Hoc Committee ritengono, altresì, sulla base della propria esperienza clinica, completamente inefficace questa molecola, in questa formulazione. La diidroergotamina spray nasale non viene, pertanto, raccomandata nella terapia sintomatica della CG.

## **Lidocaina**

Sono stati condotti solo due studi in aperto, non controllati (72, 73). Nel primo (72) è stato utilizzato 1 ml di soluzione di lidocaina al 4 % (40 mg), instillato nella narice ipsilaterale al dolore. Tutti gli attacchi trattati erano, però, provocati dalla somministrazione di nitroglicerina. Nel secondo studio (73) la lidocaina, al 4 %, veniva somministrata sotto forma di spray nasale, 4 spruzzi subito ed eventualmente altri 2 a distanza di 15' (la dose di farmaco erogata per spruzzo non viene però definita). I dati che emergono da questi due lavori non forniscono una decisa evidenza clinica di efficacia, considerando, altresì, che lo studio di Kitrelle et al. (72) non si riferisce ad attacchi spontanei di CG. I Membri dell'Ad Hoc Committee ritengono tale farmaco inefficace sul piano della valutazione clinica. La lidocaina non viene, pertanto, raccomandata nella terapia sintomatica della CG.

## **TERAPIA DI PROFILASSI**

### **Premessa**

Negli ultimi anni importanti innovazioni sono state introdotte nella terapia di profilassi della CG. Gli obiettivi principali della terapia di profilassi sono di indurre una rapida scomparsa degli attacchi e di ottenere di conseguenza una conclusione della fase di grappolo.

Obiettivi secondari sono la riduzione della frequenza, intensità e durata degli attacchi.

Il trattamento di profilassi è giudicato efficace con sicurezza solo nella CG cronica, in quanto nelle forme ricorrenti e cicliche nasce sempre il dubbio che il periodo di crisi si esaurisca spontaneamente piuttosto che a causa della terapia instaurata.

---

Di conseguenza, i principi del trattamento di profilassi sono:

- Instaurare precocemente il trattamento, in particolare nelle forme episodiche.
- Continuare il trattamento dopo la scomparsa delle crisi per almeno 10-14 giorni.
- La sospensione del trattamento deve essere graduale; qualora ricomparissero le crisi risalire alla dose terapeutica.
- Iniziare nuovamente il trattamento alla ripresa della successiva fase di grappolo.

La scelta del farmaco dipende da diversi fattori:

- Età e stile di vita del paziente (abolire alcool e fumo nei periodi di crisi).
- Durata prevista della fase di grappolo.
- Tipo di cefalea a grappolo (episodica o cronica).
- Risposta a trattamenti precedenti.
- Eventuali effetti collaterali riportati.
- Controindicazioni all'impiego dei farmaci consigliati.

## **Verapamile**

Il verapamile è oggi considerato il farmaco di prima scelta nel trattamento di profilassi della CG sia episodica che cronica.

È stata dimostrata l'efficacia del verapamile alla dose di 360 mg/die per os, ed esso risulta essere attualmente il farmaco più impiegato.

L'efficacia è stata confermata nella maggioranza dei pazienti ed il farmaco si è rivelato con scarsi effetti collaterali, anche alle dosi più elevate.

In uno studio in aperto che ha coinvolto 48 pazienti, il 69% dei pazienti ha riportato un miglioramento superiore al 75% durante il trattamento con verapamile (74).

In un altro recente studio in doppio cieco contro placebo è stata valutata l'efficacia del verapamile (360 mg/die) in 30 pazienti, per un periodo di 2 settimane: nei pazienti trattati (N=15) è stata dimostrata una riduzione statisticamente significativa della frequenza delle crisi e del consumo di analgesici, ancora più evidente nella seconda settimana di trattamento (75).

La dose iniziale è di 120 mg, 3 volte al giorno della preparazione a rilascio

---

prolungato. Due terzi dei pazienti manifestano un miglioramento superiore al 50% già alla dose giornaliera di 240 mg.

Il verapamile può essere associato con cautela al litio nei casi più severi; inoltre è generalmente ben tollerato e non vi sono interazioni con il sumatriptan, i corticosteroidi e con altri farmaci di profilassi.

L'effetto collaterale più fastidioso è la stipsi. È consigliabile un elettrocardiogramma prima di somministrare tale terapia per escludere un blocco atrio-ventricolare.

È utile ricordare che i farmaci appartenenti a questa categoria devono essere impiegati con cautela se somministrati insieme ai beta-bloccanti.

## **Prednisone**

Il prednisone è efficace e a rapida azione preventiva nel trattamento della CG episodica, come seconda scelta. Nella forma cronica il farmaco è in grado di indurre una rapida riduzione delle crisi, rivelandosi utile nelle fasi iniziali del trattamento, quando ancora i farmaci preventivi non hanno iniziato ad essere efficaci. L'associazione prednisone + litio è stata suggerita come la più efficace in uno studio condotto su 56 pazienti affetti da CG cronica, seguiti per 3,2 anni (76).

Un più ampio studio in aperto (77) ha riportato un marcato miglioramento nel 77% di un gruppo di pazienti (N=77) affetti da CG episodica ed un parziale beneficio in un altro 12% di pazienti trattati con prednisone per os. Sempre nello stesso studio solo il 40 % dei pazienti con CG cronica ha mostrato un considerevole beneficio.

Il prednisone viene impiegato alla dose di 50-60 mg/die per 2-3 giorni, scalandolo la dose di 10 mg/die ogni 2-3 giorni.

Fino a che non compaiono gli effetti collaterali, questo farmaco è impiegato solo per indurre la remissione nei casi più gravi con attacchi ad alta frequenza ed intensità, in particolare nella fase centrale del grappolo.

La cefalea può ricomparire quando la dose di prednisone viene ridotta al di sotto di 25 mg/die. In questo caso si può decidere di associare al prednisone uno dei farmaci di profilassi di prima scelta.

Il periodo di trattamento non deve superare le 3 settimane.

Commento: la maggioranza dei Membri dell'Ad Hoc Committee non ha

---

esperienza clinica dell'uso di prednisone nella CG cronica. Essa ritiene rischioso somministrare tale farmaco a pazienti che, affetti cronicamente da una patologia così intensamente dolorosa, potrebbero non rispettare le indicazioni terapeutiche del medico e andare così incontro ai gravi effetti collaterali che una terapia con cortisonici ad alte dosi può provocare, se protratta nel tempo.

## **Desametasone**

In uno studio in aperto (78) condotto su 15 pazienti con CG episodica il desametasone, somministrato per via parenterale, alla dose di 4 mg, due volte al giorno per le prime due settimane e poi di 4 mg/die per una restante settimana, si è dimostrato in grado di interrompere il grappolo.

I Membri dell'Ad Hoc Committee non hanno potuto esprimere alcun parere di efficacia.

## **Litio**

Il litio è stato impiegato in diverse patologie psichiatriche e mediche e si è dimostrato efficace sia nella profilassi della CG cronica che in quella episodica; è oggi largamente impiegato nella pratica clinica, sebbene i risultati derivano soprattutto da studi clinici in aperto.

Nell'insieme, in 28 studi clinici che hanno coinvolto 428 pazienti, risultati soddisfacenti sono stati riscontrati nel 78% (N=304) dei pazienti affetti da CG cronica (79).

Dopo la sospensione del trattamento è stato dimostrato in questo gruppo di pazienti, un passaggio dalla forma cronica a quella episodica (79).

Anche in un gruppo di pazienti affetti da CG episodica (N=164) il litio si è dimostrato efficace: è stato osservato un miglioramento nel 63% dei pazienti (80).

Uno studio in doppio cieco ha confrontato, in un gruppo di 30 pazienti affetti da CG cronica, il verapamile (360 mg/die) ed il litio (900 mg/die), dimostrando una eguale efficacia ma minori effetti collaterali ed un minor periodo di latenza con il verapamile (81).

Un unico studio clinico in doppio cieco contro placebo non è riuscito a dimostrare la maggior efficacia del litio (800 mg a rilascio prolungato) contro

---

placebo; questo studio è stato interrotto dopo 1 settimana dall'inizio del trattamento e, inaspettatamente, è stata rilevata una risposta al placebo pari al 31% (82).

La dose iniziale è in media di 300 mg, 3 volte al giorno e la dose massima è generalmente di 1200 mg/die; l'efficacia si dimostra già dopo pochi giorni di trattamento (al dosaggio di 600-900 mg/die).

Il litio è efficace a concentrazioni nel siero (0,4-1,2 mEq/l) più basse di quelle necessarie nei disturbi bipolari; il dosaggio su siero dovrebbe essere effettuato 12 ore dopo l'ultima assunzione e non dovrebbe superare 1,2 mEq/l.

Bisogna effettuare periodici controlli della litiemia e, prima e durante il trattamento, delle funzionalità tiroidea e renale. Gli effetti collaterali più frequenti con il litio sono tremori, diarrea, confusione mentale; deve essere impiegato con cautela in associazione ai calcio-antagonisti, ad alcuni inibitori selettivi del reuptake della serotonina, ai diuretici tiazidici, all'indometacina e al diclofenac.

## **Melatonina**

I livelli sierici ed urinari di melatonina sono ridotti nei pazienti affetti da CG, in particolare durante la fase del grappolo (38, 83). In base a queste osservazioni, il periodismo nella CG, ed il coinvolgimento ipotalamico nella sua patogenesi, è stata dimostrata l'efficacia della somministrazione orale di 10 mg di melatonina per os, attraverso uno studio in doppio cieco verso placebo in pazienti affetti da CG episodica (N=20) (84). La fase di remissione è stata ottenuta in 3-5 giorni nella metà dei pazienti trattati con melatonina, al contrario dei pazienti trattati con placebo.

## **Pizotifene**

Nell'unico studio in cieco condotto su 28 pazienti affetti da CG episodica, è stata riportata la scomparsa delle crisi nel 21% dei pazienti e il 36% ha riportato un miglioramento delle crisi superiore al 50% (85). La dose di mantenimento di pizotifene era di 3 mg/die, raggiunta progressivamente.



---

## Clonidina

La clonidina è stata impiegata, in uno studio pilota in aperto a breve termine, in un gruppo di 13 pazienti affetti da CG (N=8 forma episodica; N=5 forma cronica) ed è stata somministrata per via transdermica al dosaggio di 5-7,5 mg/die per 1 settimana, determinando una riduzione del 50% della frequenza, della durata e dell'intensità delle crisi (86).

In un altro studio in aperto la clonidina è stata somministrata, per via transdermica, per 2 settimane (5 mg/die la prima settimana, 7,5 mg/die la seconda settimana) a 16 pazienti affetti da CG episodica (87); si è assistito alla scomparsa delle crisi, dopo 7 giorni di trattamento, solo in 5 dei 16 pazienti.

Per quanto concerne l'uso della clonidina transdermica nella CG cronica, i Membri dell'Ad Hoc Committee non hanno ritenuto di poter esprimere alcun giudizio di efficacia clinica.

## Acido valproico

In uno studio clinico in aperto l'acido valproico è stato impiegato nel trattamento di 13 pazienti con CG episodica (88). In 9 di questi si è assistito alla scomparsa delle crisi dopo 1-4 giorni di trattamento, peraltro ben tollerato; l'unico effetto collaterale riportato è stato la nausea. Il dosaggio varia tra 600 e 2000 mg/die, in due somministrazioni. Anche se il farmaco può avere molti effetti collaterali, questi, in ogni caso, non sono di frequente riscontro (89). Essi sono rappresentati da incremento ponderale, perdita temporanea di capelli, tremore, problemi gastrointestinali, sedazione ed alterazioni cognitive. Tali effetti collaterali tendono a scomparire con la riduzione del dosaggio. L'acido valproico è controindicato in gravidanza, per i suoi potenziali effetti dannosi sul tubo neurale e non deve essere usato negli epatopatici. Poiché in caso di somministrazione contemporanea il farmaco può aumentare i livelli sierici di benzodiazepine e barbiturici, tali associazioni devono essere praticate con la dovuta cautela. È necessario eseguire una monitoraggio dei livelli ematici del farmaco, nonché controlli periodici della crasi ematica e delle funzionalità epatica e pancreatica.

I Membri dell'Ad Hoc Committee non hanno potuto esprimere alcun parere di efficacia.

---

## **Topiramato**

In un recente studio in aperto (90) è stato dimostrato un miglioramento in 10 pazienti affetti da CG dopo somministrazione di 50-125 mg di topiramato, in due dosi giornaliere. In 9 pazienti la fase di remissione è avvenuta dopo 1-3 settimane di trattamento; due di questi pazienti erano affetti da CG cronica. Il dosaggio e gli eventuali effetti collaterali possono essere ridotti iniziando il trattamento a basse dosi, da incrementare gradualmente. Gli effetti collaterali riportati sono sonnolenza, intontimento, atassia, disturbi cognitivi. I Membri dell'Ad Hoc Committee non hanno potuto esprimere alcun parere di efficacia.

## **Capsaicina**

In uno studio in doppio cieco la capsaicina, alla concentrazione dello 0,025%, applicata due volte al dì, per 7 giorni, nella narice omolaterale alla sede del dolore, si è dimostrata più efficace del placebo nel determinare la riduzione di frequenza ed intensità delle crisi (91). Le spiacevoli reazioni locali che il farmaco induce lo rendono però poco maneggevole nel trattamento a lungo termine della CG. I pazienti affetti da CG episodica sembrano trarre maggior beneficio da questo trattamento rispetto a quelli con la forma cronica.

Il farmaco, utilizzato in forma galenica, non è disponibile in Italia. I Membri dell'Ad Hoc Committee non hanno ritenuto di poter esprimere alcun parere di efficacia per tale preparazione.

## **Diidroergotamina**

La diidroergotamina e.v. si è dimostrata efficace nel determinare una rapida scomparsa degli attacchi se somministrata giornalmente, per un breve periodo di tempo (0,5-1 mg in otto ore fino alla scomparsa delle crisi) (92). Lo studio, retrospettivo, ha riguardato 54 pazienti, 21 affetti da CG episodica ed i rimanenti 34 dalla forma cronica. Questa molecola è controindicata nei pazienti affetti da vasculopatie periferiche, malattia coronarica ed ipertensione arteriosa. Non deve essere associata ai triptani.

La diidroergotamina per via e.v. non è disponibile in Italia.

---

## **Metisergide**

La metisergide è un alcaloide semisintetico dell'ergot. Vecchi studi in aperto hanno osservato che il farmaco è efficace nel 50-70 % dei casi (93, 94). Anche secondo uno studio di Curran e coll. (95), che hanno rivisitato tutta la letteratura prima del 1967, per un totale di 451 pazienti, i dati di efficacia si aggirano attorno al 73 %. Al contrario sia Kudrow (10), che ha studiato solo pazienti con CG cronica, che Krabbe (96), hanno riscontrato percentuali comprese tra il 20 e il 30 %. I dosaggi utilizzati variavano tra 4 e 10 mg/die. Il farmaco, comunque, richiede una sospensione di almeno 2 mesi, dopo 4 mesi di trattamento, a causa delle possibili complicanze fibrotiche (retroperitoneale, pleuropolmonare, endocardica).

Il farmaco non è più in commercio in Italia.

## **LIVELLO DI EVIDENZA, FORZA SCIENTIFICA DELL'EVIDENZA, VALUTAZIONE CLINICA**

Sono presentati in Tabella 1 per i farmaci usati nel trattamento sintomatico della cefalea a grappolo, per quelli usati nella profilassi sono riportati nelle Tabelle 2 e 3. Le raccomandazioni per il trattamento sintomatico e di profilassi sono riportate nelle Tabelle 3 e 4.

---

## Riferimenti bibliografici

1. Kunkle EC, Pfeiffer JB Jr, Wilhoit WM, Hamrick LW Jr. Recurrent brief headaches in "cluster pattern". *Trans Am Neurol Assoc* 1952;77:240-3.
2. Horton BT, MacLean AR, Craig WM. A new syndrome of vascular headache: results of treatment with histamine; preliminary report. *Mayo Clin Proc* 1939;14:257-60.
3. Moellendorff M. Ueber hemikranie. *Virchow Arch Path Anat* 1867;41:385-95.
4. Eulenburg A. Ueber Hemikranie. *Dtsch Med Wochenschr* 1883;9:637-9.
5. Bing R. *Lehrbuch des Nervenkrankheiten*. Urban & Schwarzenberg, Berlin, 1913;p418.
6. Harris W. *Neuritis and neuralgia*. Oxford University, London, 1926.
7. Ekbom K, Ahlborg B, Schele R. Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish men of 18. *Headache* 1978;18(1):9-19.
8. D'Alessandro R, Gamberini G, Benassi G, Morganti G, Cortelli P, Lugaresi E. Cluster headache in the Republic of San Marino. *Cephalalgia* 1986;6(3):159-62.
9. Ekbom K. A clinical comparison of cluster headache and migraine. *Acta Neurol Scand* 1970;(Suppl. 41):S1-44.
10. Kudrow L. *Cluster headache. Mechanisms and management*. Oxford University, New York, 1980.
11. Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, Micieli G, Martucci N, Nappi G. Cluster headache-clinical findings in 180 patients. *Cephalalgia* 1983;3(1):21-30.
12. Sjaastad O. *Cluster headache syndrome*. WB Saunders, London, 1992.
13. Manzoni GC. Male preponderance of cluster headache is progressively decreasing over the years. *Headache* 1997;37(9):588-9.
14. Manzoni GC. Gender ratio of cluster headache over the years: a possible role of changes in lifestyle. *Cephalalgia* 1998;18(3):138-42.
15. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(Suppl. 7):S1-96.
16. Torelli P, Manzoni GC. Pain and behaviour in cluster headache. 2001; In press.
17. Torelli P, Cologno D, Cademartiri C, Manzoni GC. Application of the International Headache Society classification criteria in 652 cluster headache patients. *Cephalalgia* 2001;21(2):145-50.
18. Ekbom K. Evaluation of clinical criteria for cluster headache with special reference to the classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1990;10(4):195-7.

- 
19. Nappi G, Micieli G, Cavallini A, Zanferrari C, Sandrini G, Manzoni GC. Accompanying symptoms of cluster attacks: their relevance to the diagnostic criteria. *Cephalalgia* 1992;12(3):165-8.
  20. Dexter JD, Riley TL. Studies in nocturnal migraine. *Headache* 1975;15(1):51-62.
  21. Nappi G, Manzoni GC. Primary headaches. In: Nappi G, Manzoni GC, (eds). *Clinical Approach and Management*. Smith-Gordon, London, 1996;pp127-208.
  22. Sjaastad O, de Souza Carvalho D, Fragoso YD, Zhao JM. Cluster headache: on the significance of so-called minibouts. *Cephalalgia* 1988;8(4):285-91.
  23. Manzoni GC. Cluster headache and lifestyle: remarks on a population of 374 male patients. *Cephalalgia* 1999;19(2):88-94.
  24. Ekbom K. Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache. *Arch Neurol* 1968;19(5):487-93.
  25. Horton BT. Histaminic cephalgia (Horton's headache or syndrome). *Md Med J* 1961;10:178-203.
  26. Peters GA. Migraine: diagnosis and treatment with emphasis on the migraine-tension headache: provocation tests and use of rectal suppositories. *Mayo Clin Proc* 1953;28:673-86.
  27. Symonds CP. A particular variety of headache. *Brain* 1956;79:217-32.
  28. Ekbom K, Greitz T. Carotid angiography in cluster headache. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1970;10(3):177-86.
  29. Fanciullacci M, Pietrini U, Gatto G, Boccuni M, Sicuteri F. Latent dysautonomic pupillary lateralization in cluster headache. A pupillometric study. *Cephalalgia* 1982;2(3):135-44.
  30. Saunte C, Russell D, Sjaastad O. Cluster headache: on the mechanism behind attack-related sweating. *Cephalalgia* 1983;3(3):175-85.
  31. Drummond PD. Autonomic disturbances in cluster headache. *Brain* 1988;111(Pt. 5):1199-209.
  32. Salvesen R, Sand T, Sjaastad O. Cluster headache: combined assessment with pupillometry and evaporimetry. *Cephalalgia* 1988;8(3):211-8.
  33. Kudrow L. Plasma testosterone levels in cluster headache preliminary results. *Headache* 1976;16(1):28-31.
  34. Nelson RF. Testosterone levels in cluster and non-cluster migrainous headache patients. *Headache* 1978;18(5):265-7.
  35. Romiti A, Martelletti P, Gallo MF, Giacobuzzo M. Low plasma testosterone levels in cluster headache. *Cephalalgia* 1983;3(1):41-4.
  36. Facchinetti F, Nappi G, Cicoli C, Micieli G, Ruspa M, Bono G, Genazzani AR. Reduced testosterone levels in cluster headache: a stress-related phenomenon? *Cephalalgia* 1986;6(1):29-34.

- 
37. Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekbom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(2):207-13.
  38. Leone M, Maltempo C, Gritti A, Bussone G. The insulin tolerance test and ovine corticotrophin-releasing-hormone test in episodic cluster headache. II: comparison with low back pain patients. *Cephalalgia* 1994;14(5):357-64.
  39. Leone M, Lucini V, D'Amico D, Moschiano F, Maltempo C, Fraschini F, Bussone G. Twenty-four hour melatonin and cortisol plasma levels in relation to timing of cluster headache. *Cephalalgia* 1995;15(3):224-9.
  40. Visintini D, Trabattoni G, Manzoni GC, Lechi A, Bortone L, Behan PO. Immunological studies in cluster headache and migraine. *Headache* 1986;26(8):398-402.
  41. Giacobazzo M, Martelletti P, Valeri M, Piazza A, Monaco PI, Casciani CU. Variations in the Leu7+ and LeuM3+ leukocyte subpopulations observed in cluster headache are dependent on HLA-DR antigens. *Headache* 1987;27(1):35-8.
  42. Giacobazzo M, Stirparo G, De Stefano L, Martelletti P, Rinaldi-Garaci C. Lymphokine-activated killer (LAK) cell phenomenon in cluster headache. "In vitro" activation by recombinant interleukin-2. *Headache* 1989;29(3):177-9.
  43. Sandrini G, Alfonsi E, Ruiz L, Pavesi G, Micieli G, Manzoni GC, Mancina D, Nappi G. Impairment of corneal pain perception in cluster headache. *Pain* 1991;47(3):299-304.
  44. Lozza A, Schoenen J, Wang W, Delwaide PJ. The trigeminal pathway is hyperexcitable on the painful side in cluster headache: a study of the recovery curve of the blink reflex R2 component. *Cephalalgia* 1995;15:197.
  45. D'Andrea G, Cananzi AR, Toldo M, Ferro-Milone F. Platelet activity in cluster headache. *Cephalalgia* 1986;6:163-7.
  46. D'Andrea G, Granella F, Alecci M, Manzoni GC. Serotonin metabolism in cluster headache. *Cephalalgia* 1998;18(2):94-6.
  47. Hardebo JE. The involvement of trigeminal substance P neurons in cluster headache. An hypothesis. *Headache* 1984;24(6):294-304.
  48. Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin* 1990;8(4):801-15.
  49. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;352(9124):275-8.
  50. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology* 2000;55(9):1328-35.
  51. Hasan Z, Sjaastad O, Lundervold A. An electroencephalographic investigation of patients with cluster headache. *Clin Electroencephalogr* 1976;7:203-7.

- 
52. Dahl A, Russell D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. Cluster headache: transcranial Doppler ultrasound and rCBF studies. *Cephalalgia* 1990;10(2):87-94.
  53. Russell D, Nakstad P, Sjaastad O. Cluster headache- pneumoencephalographic and cerebral computerized axial tomography findings. *Headache* 1978;18(5):272-3.
  54. Sjaastad O, Rinck P. Cluster headache: MRI studies of the cavernous sinus and the base of the brain. *Headache* 1990;30(6):350-1.
  55. Hannerz J, Greitz D. MRI of intracranial arteries in nitroglycerin induced cluster headache attacks. *Headache* 1992;32(10):485-8.
  56. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991;325(5):322-6.
  57. 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* 1993;88(1):63-9.
  58. Ekbom K, Krabbe A, Micieli G, Prusinski A, Cole JA, Pilgrim AJ, Noronha D. Cluster headache attacks treated for up to three months with subcutaneous sumatriptan (6 mg). Sumatriptan Cluster Headache Long-term Study Group. *Cephalalgia* 1995;15(3):230-6.
  59. Göbel H, Lindner V, Heinze A, Ribbat M, Deuschl G. Acute therapy for cluster headache with sumatriptan: findings of a one-year long-term study. *Neurology* 1998;51(3):908-11.
  60. Ekbom K, Waldenlind E, Cole J, Pilgrim A, Kirkham A. Sumatriptan in chronic cluster headache: results of continuous treatment for eleven months. *Cephalalgia* 1992;12(4):254-6.
  61. Hardebo JE. Subcutaneous sumatriptan in cluster headache: a time study of the effect on pain and autonomic symptoms. *Headache* 1993;33(1):18-21.
  62. Hardebo JE, Dahlöf C. Sumatriptan nasal spray (20 mg/dose) in the acute treatment of cluster headache. *Cephalalgia* 1998;18(7):487-9.
  63. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, Millson D, Breen SA, Goadsby PJ. Oral zolmitriptan is effective in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000;54(9):1832-9.
  64. Fogan L. Treatment of cluster headache. A double-blind comparison of oxygen v air inhalation. *Arch Neurol* 1985;42(4):362-3.
  65. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache* 1981;21(1):1-4.
  66. Di Sabato F, Fusco BM, Pelaia P, Giacobuzzo M. Hyperbaric oxygen therapy in cluster headache. *Pain* 1993;52(2):243-5.
  67. Weiss LD, Ramasastry SS, Eidelman BH. Treatment of a cluster headache patient in a hyperbaric chamber. *Headache* 1989;29(2):109-10.

- 
68. Porta M, Granella F, Coppola A, Longoni C, Manzoni GC. Treatment of cluster headache attacks with hyperbaric oxygen. *Cephalalgia* 1991;11(Suppl. 11):236-7.
  69. Horton BT, Ryan R, Reynolds JL. Clinical observations on the use of E.C. 110, a new agent for the treatment of headache. *Proc Mayo Clinic* 1948;23:105-8.
  70. Magee KR, Westerberg MR, DeJong RM. Treatment of headache with ergotamine caffeine suppositories. *Neurology* 1952;2:477-80.
  71. Andersson PG, Jespersen LT. Dihydroergotamine nasal spray in the treatment of attacks of cluster headache. A double-blind trial versus placebo. *Cephalalgia* 1986;6(1):51-4.
  72. Kittrelle JP, Grouse DS, Seybold ME. Cluster headache. Local anesthetic abortive agents. *Arch Neurol* 1985;42(5):496-8.
  73. Robbins L. Intranasal lidocaine for cluster headache. *Headache* 1995;35(2):83-4.
  74. Gabai IJ, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989;29(3):167-8.
  75. Leone M, D'Amico D, Frediani F, Moschiano F, Grazi L, Attanasio A, Bussone G. Verapamil in the prophylaxis of episodic cluster headache: a double-blind study versus placebo. *Neurology* 2000;54(6):1382-5.
  76. Boiardi A, Bussone G, Merati B, Tansini E, Boeri R. Course of chronic cluster headache. *Ital J Neurol Sci* 1983;4(1):75-7.
  77. Prusinsky A, Kozubsky W, Szulc-Kuberska J. Steroid treatment in the interruptions of clusters in cluster headache patients. *Cephalalgia* 1987;7(Suppl. 6):S332-3.
  78. Anthony M, Daher BM. Mechanism of action of steroids in cluster headache. In: Rose FC, (ed). *New Advances in Headache Research*. Smith-Gordon, London, 1992;pp:271-4.
  79. Ekbom K, Olivarius B. Chronic migrainous neuralgia: diagnostic and therapeutic aspects. *Headache* 1971;11:97-101.
  80. Ekbom K. Lithium for cluster headache: review of the literature and preliminary results of long-term treatment. *Headache* 1981;21(4):132-9.
  81. Bussone G, Leone M, Peccarisi C, Micieli G, Granella F, Magri M, Manzoni GC, Nappi G. Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990;30(7):411-7.
  82. Steiner TJ, Hering R, Couturier EG, Davies PT, Whitmarsh TE. Double-blind placebo-controlled trial of lithium in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1997;17(6):673-5.
  83. Waldenlind E, Ekbom K, Wetterberg L, Fanciullacci M, Marabini S, Sicuteri F, Polleri A, Murialdo G, Filippi U. Lowered circannual urinary melatonin



- 
- concentrations in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 1994;14(3):199-204.
84. 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* 1996;16(7):494-6.
  85. Ekbom K. Prophylactic treatment of cluster headache with a new serotonin antagonist, BC 105. *Acta Neurol Scand* 1969;45(5):601-10.
  86. D'Andrea G, Perini F, Granella F, Cananzi A, Sergi A. Efficacy of transdermal clonidine in short-term treatment of cluster headache: a pilot study. *Cephalalgia* 1995;15(5):430-3.
  87. Leone M, Attanasio A, Grazi L, Libro G, D'Amico D, Moschiano F, Bussone G. Transdermal clonidine in the prophylaxis of episodic cluster headache: an open study. *Headache* 1997;37(9):559-60.
  88. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia* 1989;9(3):195-8.
  89. Wheeler S. Significance of migrainous features in cluster headache: divalproex responsiveness. *Headache* 1998;38:547-51.
  90. Wheeler SD, Carrazana EJ. Topiramate-treated cluster headache. *Neurology* 1999;53(1):234-6.
  91. Marks DR, Rapoport A, Padla D, Weeks R, Rosum R, Sheftell F, Arrowsmith F. A double-blind placebo-controlled trial of intranasal capsaicin for cluster headache. *Cephalalgia* 1993;13(2):114-6.
  92. Mather PJ, Silberstein SD, Schulman EA, Hopkins MM. The treatment of cluster headache with repetitive intravenous dihydroergotamine. *Headache* 1991;31(8):525-32.
  93. Friedman AP, Elkind AH. Appraisal of methysergide in treatment of vascular headache of migraine-type. *JAMA* 1963;184:125-8.
  94. Graham JR. Methysergide for prevention of headache: experience in five hundred patients over three years. *N Engl J Med* 1964;270:67-72.
  95. Curran DA, Hinterberger H, Lance JW. Methysergide. *Res Clin Stud Headache* 1967;1:74-122.
  96. Krabbe A. Limited efficacy of methysergide in cluster headache: a clinical experience. *Cephalalgia* 1989;9(Suppl. 10):S404-5.