



# Voraussetzungen für die hypothalamische Tiefenhirnstimulation bei Patienten mit chronischen Clusterkopfschmerzen

A. May<sup>1</sup>, J. Vesper<sup>2</sup>, W. Hamel<sup>3</sup>, M. Westphal<sup>3</sup>, C. Weiller<sup>4</sup>, G. Nikkhah<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Institut für systemische Neurowissenschaften, Universitätsklinik Hamburg Eppendorf

<sup>2</sup>Abteilung Stereotaktische Neurochirurgie Freiburg

<sup>3</sup>Neurochirurgische Universitätsklinik Hamburg Eppendorf

<sup>4</sup>Neurologische Universitätsklinik Freiburg

## Schlüsselwörter

Clusterkopfschmerz, Tiefenhirnstimulation, Hypothalamus

## Zusammenfassung

Clusterkopfschmerzen zeichnen sich durch eine stereotype Symptomatik aus und gehören zu den schwersten primären Schmerzsyndromen. Bildgebungsstudien haben funktionelle und strukturelle Veränderungen im ipsilateral zum Schmerz gelegenen inferior-posterioren Hypothalamus nachgewiesen. Diese Veränderungen sind sehr spezifisch für das Syndrom und legen nahe, dass diese anatomische Region als Auslöser oder Generator der akuten Attacken und/oder der akuten Schmerzperioden fungiert. Diese Befunde führten dazu, dass einige nicht oder nur sehr schwer therapierbare Patienten einer hypothalamischen Tiefenhirnstimulation unterzogen wurden. Bislang wurden 19 Patienten erfolgreich behandelt, resultierend in zum Teil lang anhaltenden schmerzfreien Perioden, ohne dass wesentliche Nebenwirkungen auftraten. Vor kurzem wurde allerdings auch über einen Patienten berichtet, der auf Grund eines Blutdruckanstieges und nachfolgender Ruptur eines zuvor nicht diagnostizierten Aneurysmas, nach der Operation verstarb. Der folgende Artikel bietet eine zusammenfassende Übersetzung kürzlich publizierter Kriterien einer internationalen Konsensusgruppe (1), die neben einem positiven Ethikvotum erfüllt sein sollten, bevor eine Stimulation des Hypothalamus bei solchen Patienten erwogen wird.

## Key words

Cluster headache, deep brain stimulation, hypothalamus

## Summary

Cluster headaches show a stereotypic pathology and belong to the most severe primary pain syndromes. Imaging studies have proven functional and structural changes in the inferior-posterior hypothalamus. These changes are very specific for this syndrome and demonstrate that this anatomical region triggers and generates acute attacks and/or acute periods of pain. These results lead to deep-brain treatment of the hypothalamus region of patients, who were not treated or were difficult to treat. Until now, 19 patients have been treated successfully without any significant side effects. Recently, the case of a patient, who died following an operation because of increased blood pressure and rupture due to an undiagnosed aneurysm was reported. The following article gives an overview of recently published criteria of an international consensus group (1), which should be fulfilled, before a deep-brain stimulation can be considered in these patients.

## Hypothalamus deep-brain stimulation at patients with chronic cluster headache

Nervenheilkunde 2005; 24: 936–9

Eine wichtige Gruppe von Kopfschmerzen wird auf Grund der eindrücklichen klinischen Gemeinsamkeiten zu den „trigemino-autonomen Kopfschmerzen“ (TAK) zusammenfasst (2). Dazu gehören der Clusterkopfschmerz (CK), die paroxysmalen Hemikranien und das SUNCT-Syndrom (Short lasting unilateral neuralgiform headaches with conjunctivitis and tearing) (3). Die Kopfschmerzen sind streng einseitig und nur sehr selten wechselnd. Klassischerweise sind sie

frontoorbital lokalisiert, strahlen gelegentlich auch in Richtung Stirn, Kiefer, Rachen, Ohr, Nacken oder Schulter aus. Der Schmerzcharakter wird von den betroffenen Patienten häufig als wie ein „glühend heißes Messer im Auge“ oder wie ein „brennender Dorn in der Schläfe“ mit heftigster Intensität (VAS bis 10) beschrieben. Der Schmerz ist obligat von autonomen Symptomen wie Lakrimation, Chemosis, Rhinorrhoe, einem inkompletten Horner-Syndrom mit Miosis und Ptosis, konjunktivaler Injektion und

Gesichts- oder Stirnschwitzen begleitet. Die verschiedenen Syndrome der Gruppe der TAK unterscheiden sich wesentlich in der Frequenz und Dauer der Attacken sowie in der Ausprägung der autonomen Symptome (3). Wichtigster Vertreter ist der CK, dessen Attacken üblicherweise zwischen 30 und 120 Minuten andauern und bis zu acht Mal pro Tag auftreten.

Der Schmerz bei trigemino-autonomen Kopfschmerzen ist extrem und wird auf Grund seiner Schwere auch Suizidkopfschmerz genannt. Grundsätzlich unterteilt sich die Therapie der CK, ähnlich wie bei der Migräne, in eine Akuttherapie und eine medikamentöse Prophylaxe. Auf den Richtlinien der Deutschen Migräne und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG), die zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) entwickelt worden sind (4, 5) wird verwiesen. Zusammenfassend muss gesagt werden, dass die Therapie empirisch ist und dass die ungenauen pathophysiologischen Vorstellungen bislang die Entwicklung spezifischer Therapien erschwert haben. Trotzdem sind die meisten Patienten medikamentös gut behandelbar. Es gibt allerdings progrediente Verläufe, und gerade Patienten mit chronischen CK und SUNCT sind nicht selten therapieresistent (6, 7). Operative Verfahren am peripheren Anteil des Nervus trigeminus führen häufig zu Nebenwirkungen (8) einschließlich Anästhesie und Dysästhesie des Gesichtes, Anaesthesia dolorosa, kornealen Ulzerationen und nachfolgendem Visusverlust (9) und sind nicht selten wirkungslos (10, 11).

Bei der überwiegend vorkommenden episodischen Form des CK (80% der Fälle)



werden die Perioden mit Schmerzattacken, die wenige Wochen bis Monate dauern, von monate- bis jahrelangen symptomfreien Intervallen unterbrochen. Die Attacken treten bis zu 8 mal täglich auf (12). Dauert die Clusterperiode über ein Jahr ohne spontane Remission an oder sind die Remissionsphasen kürzer als 2 Wochen, so spricht man vom chronischen CK. Die Attacken treten oft zur gleichen Stunde auf, gehäuft 1 bis 2 Stunden nach dem Einschlafen (und/oder in der ersten REM-Phase) oder in den frühen Morgenstunden (>50%). Ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen einer biologischen Rhythmusstörung zeigt sich in der gehäuften Frequenz von Clusterperioden im Frühjahr und Herbst sowie Störungen der zirkadianen Ausschüttung vieler Hormone (13). In der Zusammenschau dieser klinischen und neuroendokrinen Parameter mit bildgebenden Befunden wird eine zentrale Dysregulation im Hypothalamus als dem letztlich auslösenden pathophysiologischen Substrat des CK diskutiert (14–16). Verbesserungen in bildgebenden Verfahren haben die genaue anatomische Lokalisation bestimmter Hirnregionen und damit auch die Bestimmung geeigneter stereotaktischer Zielkoordinaten erheblich erleichtert.

Die Erfahrungen der funktionellen Neurochirurgie in der Behandlung von Bewegungsstörungen, haben auch die Voraussetzungen für den Einsatz der Tiefenhirnstimulation geschaffen. Dabei werden Elektroden mit Hilfe stereotaktischer Operationsverfahren millimetergenau in geeignete Zielgebiete in den Basalganglien und im Thalamus implantiert. Die chronische Hochfrequenzstimulation ist zu einem etablierten Therapieverfahren bei Patienten mit Bewegungsstörungen geworden, die unter medikamentöser Behandlung nicht mehr ausreichend therapiert werden können. Langzeiteffektivität und Sicherheit des Verfahrens sind vielfach belegt worden (17–23).

Die Identifikation spezifischer hypothalamischer Veränderungen bei CK führte zu der Überlegung, dass eine dauerhafte elektrische Stimulation dieser Region zur Behandlung medikamentös therapierefraktärer Patienten eingesetzt werden könnte. Bislang wurde das Verfahren der chronischen hochfrequenten tiefen Hirnstimulation bei insgesamt 20 Patienten mit CK angewendet

(24, 25). Wegen der Schwere der Erkrankung und des hohen Leidensdrucks der Patienten ist davon auszugehen, dass diese Methodik in Zukunft bei medikamentös therapierefraktären Patienten häufiger angewandt werden wird. Da der Hypothalamus der entscheidende Taktgeber für die interne metabolische Homöostase und zirkadianer Rhythmen ist und da eine langfristige hypothalamische Stimulation vorher nicht beim Menschen eingesetzt wurde, sind eine sorgfältige Selektion der Patienten und ein engmaschiges postoperatives Monitoring implantierter Patienten unabdingbar, da schwere Nebenwirkungen und Komplikationen durch die vegetativen Begleitphänomene, wie etwa bei einem Patienten, der nach der Operation durch wiederholte Blutdruckanstiege, verursacht durch die hypothalamische Stimulation, an der Blutung eines nicht vorbekannten Aneurysmas verstarb (25) vermieden werden müssen. Der folgende Artikel bietet eine zusammenfas-

sende Übersetzung kürzlich publizierter Kriterien einer internationalen Konsensusgruppe (1), die neben einem positiven Ethikvotum erfüllt sein sollten, bevor eine unilaterale chronische Tiefenhirnstimulation des Hypothalamus bei solchen Patienten erwogen wird.

## Kriterien zur Patientenselektion

Tabelle 1 fasst die vorgeschlagenen Einschlusskriterien für die hypothalamische Tiefenhirnstimulation (1) bei chronischen CK-Patienten nach den Kriterien der International Headache Society (IHS) (2) zusammen. Einzelne Punkte sollen im Folgenden kommentiert werden.

*Die Operation sollte nur bei Patienten erwogen werden, bei denen ein chronischer CK*

**Tab. 1** Kriterien zur Patientenselektion

1. Chronischer CK nach den Kriterien der IHS, zusätzlich zu den folgenden:
  - a. chronischer CK für zumindest die letzten 24 Monate
  - b. Attacken sollten üblicherweise täglich auftreten
2. Attacken müssen streng einseitig und auf derselben Seite aufgetreten sein
3. Patienten müssen zur Verifizierung und Dokumentation der Attacken stationär behandelt worden sein
4. übliche prophylaktische Medikation zur Behandlung von CK muss in suffizienter Dosierung als Mono- oder, wo möglich, als Kombinationstherapie versucht worden sein (z.B. außer bei Kontraindikationen und schweren Nebenwirkungen). Die Liste der üblichen prophylaktischen Medikation umfasst Verapamil, Lithium, Methysergid, Valproinsäure, Topiramat, Gabapentin, Melatonin, Pizotifen, Indometacin und Corticosteroide.
5. normales psychologisches Profil
6. Kontraindikationen auf Grund medizinischer oder neurologischer Vorerkrankungen:
  - a. vor kurzem stattgehabter Herzinfarkt
  - b. Arrhythmie
  - c. kardiale Missbildungen
  - d. Epilepsie
  - e. Hirninfarkt
  - f. Tiefenhirnstimulation aus anderer Indikation
  - g. degenerative Erkrankungen des ZNS
  - h. medikamentös nicht behandelbare arterielle Hyper- oder Hypotension
  - i. Erkrankungen des autonomen Nervensystems
  - j. endokrinologische Erkrankungen
  - k. signifikante Entgleisung des Elektrolythaushaltes (z.B. bei Niereninsuffizienz oder Hyperaldosteronismus)
7. normaler neurologischer Status mit Ausnahme für CK typischer neurologischer Befunde (z.B. persistierendes Horner-Syndrom)
8. normales kraniales CT (Knochenfenster zur Beurteilung der Schädelbasis). Normale kraniale Kernspintomographie inklusive kraniozervikalem Übergang und arterieller und venöser MR-Angiographie
9. funktionell-neurochirurgisches Team mit Erfahrung in der Tiefenhirnstimulation
10. eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen sein
11. positives Votum einer Ethikkommission
12. Patient gibt Nikotin- und Alkoholgenuss auf
13. schriftliche Einverständniserklärung des Patienten



seit mindestens 24 Monate besteht und die Attacken üblicherweise täglich auftreten.

Der Grund für diesen Vorschlag ist aus klinischer Sicht entstanden: Zwei Jahre sind nötig, um das ganze Spektrum erhaltlicher prophylaktischer Medikation auszuschöpfen (26, 27), inklusive kürzlich publizierten Open-Label-Studien über Therapieversuche mit Valproinsäure, Topiramid und Gabapentin (28). Bei manchen Patienten müssen Medikamente der ersten Wahl, wie zum Beispiel Verapamil (29) sukzessive bis zu Dosen über 900 mg/die aufdosiert werden, bis ein Erfolg eintritt (30). Andere, wie zum Beispiel Gabapentin, die vor allem effektiv sind, wenn sie als Add-on-Therapie verwandt werden (28). Es ist ebenfalls nötig, den Patienten ausreichend lange beobachtet zu haben, um den Spontanverlauf beurteilen zu können und sicher zu sein, dass keine spontane Remission eintritt (was bei 15% der Patienten der Fall sein kann).

Die Attacken müssen für die letzten 12 Monate streng einseitig und auf derselben Seite aufgetreten sein.

Zum jetzigen Zeitpunkt sollte eine hypothalamische Tiefenhirnstimulation nur bei Patienten mit strikt unilateralem CK, also ohne Seitenwechsel im Verlauf, erwogen werden, da bekannt ist, dass kontralaterale Attacken vermehrt nach (zerstörenden) trigeminalen Maßnahmen auftreten können (12). Schon wegen der oben erwähnten Tatsache, dass der Hypothalamus der entscheidende Taktgeber für die interne metabolische Homöostase und zirkadiane Rhythmen ist, sollte eine bilaterale Stimulation erst erwogen werden, wenn weitere Erfahrungen zur langfristigen einseitigen Stimulation vorliegen.

Die Patienten müssen zur Verifizierung und Dokumentation der Attacken stationär behandelt worden sein.

Prinzipiell wichtig ist ein genaues Monitoring, um die Diagnose zu verifizieren und die eigentliche Attacke aus erster Hand beurteilen zu können.

Die Patienten müssen ein normales psychologisches Profil aufweisen.

Es wird vorgeschlagen, dass neben einer klinischen Beurteilung auch neuropsychologische Tests sowohl vor als auch periodisch nach der Operation durchgeführt werden.

Keine medizinischen/neurologischen Voraussetzungen, die einer Tiefenhirnstimulation widersprechen.

Da der Hypothalamus mehrere lebenswichtige Funktionen besitzt, sollten zum jetzigen Stand des Wissens die Kontraindikationen in Tabelle 1 eingehalten werden.

Normale kraniale Bildgebung mit kranialem CT mit Knochenfenster und kranialer Kernspintomographie nach Kontrastmittelgabe inklusive kraniio-zervikalem Übergang und arterieller und venöser MR-Angiographie.

Es ist wichtig, präoperativ pathologische intrakranielle Befunde und damit auch mögliche symptomatische Ursachen für den CK (26) auszuschließen. Dies ist besonders deshalb von Bedeutung, weil die Tiefenhirnstimulation des Hypothalamus zu Blutdruckanstiegen führen kann, die bei unerkannten intrakraniellen Gefäßläsionen zu Rupturen und Blutungen führen können. Dies wurde kürzlich für einen von sechs Patienten in Rahmen einer CK nach hypothalamischer Tiefenhirnstimulation publiziert (19). Wegen der begrenzten Datenlage wird von ei-

nem Eingriff bei symptomatischem CK abgeraten.

*Ausschluss einer Schwangerschaft*

Die Effekte der hypothalamischen Stimulation auf eine Schwangerschaft sind völlig unbekannt. Aus diesem Grund sollten schwangere Patientinnen nicht operiert werden. Patienten müssen generell darüber aufgeklärt werden, dass eine kontinuierliche hypothalamische Stimulation potenziell einen Effekt auf Fertilität und sexuelles Verhalten haben könnten, auch wenn dieser Aspekt bisher nicht untersucht wurde.

*Rauchen und Alkoholkonsum*

Beide Verhaltensweisen können, wenn sie beendet werden, einen chronischen CK in die episodische Form überführen. Weitere Empfehlungen sind in Tabelle 2 aufgelistet.

*Andere*

- Nach der Implantation der Elektrode sollte der Stimulator nicht eingeschaltet werden, bevor nicht eine typische spontane CK-Attacke aufgetreten ist.
- Auf Grund der bisherigen Datenlage wird empfohlen, dass der Stimulator nach einer attackenfreien Periode von 3 Monaten versuchsweise ausgeschaltet wird. Dies sollte nur mit Einverständnis des Patienten durchgeführt und dieser hinsichtlich des Zeitpunktes verblindet werden. Der Stimulator darf nur nach Auftreten einer erneuten typischen und spontanen CK-Attacke wieder angeschaltet werden.

## Die Wahl des Zielpunktes der Elektrode

Der Einsatz der Tiefenhirnstimulation in der Behandlung von Bewegungsstörungen ist gut etabliert, und mögliche Elektrodenziele sind klar identifiziert. Für die Tremorbehandlung z.B. wird die korrekte Positionierung der Elektrode durch den Effekt der intraoperativen Stimulation sichergestellt. Deshalb müssen diese Patienten auch in Lokalanästhesie operiert werden. Für die Tiefenhirnstimulation in der Behandlung des CK existieren zur Zeit keine objektiven in-

1. Routine-Blutuntersuchungen
2. Bestimmung der Hormonspiegel, die unter hypothalamischer Kontrolle stehen (z.B. Cortisol, Prolaktin, Wachstumshormon, FSH, LH, Aldosteron, Angiotensin und Releasing Factors)
3. Blutdruckmonitoring
4. EKG, Langzeit-EKG, Echokardiographie
5. Elektrolyte und Kreatinin-Clearance im 24 Stunden Sammelurin
6. neurologische Untersuchung
7. Patient hat bevorzugten Zugang zum behandelnden Arzt mit der Möglichkeit einer sofortigen stationären Aufnahme, falls nötig.
8. Verfügbarkeit einer Intensivstation

### Tab. 2

Zusätzliche Kriterien. Es wird empfohlen, die folgenden Untersuchungen durchzuführen (Punkte 1 bis 3 und 5 bis 7 vor und nach der Implantation)  
Abkürzungen: LH Luteinisierendes Hormon, FSH Follikelstimulierendes Hormon.



traoperativen Testparameter, die Rückschlüsse auf die Lage der quadripolaren Elektrode (DBS Elektrode 3389, Medtronic Inc, Minneapolis, MN, USA) im Verhältnis zum vorberechneten Zielpunkt erlauben (16). Der erreichte Zielpunkt selbst erlaubt prinzipiell nur eine Abschätzung auf der Basis einer Gruppenstudie. Eine Zielpunktbestimmung mittels Positronen-Emissions-Tomographie kann allerdings in näherer Zukunft eine Annäherung an die Lösung sein. Zum jetzigen Zeitpunkt wird die höchstmögliche Präzision dadurch sichergestellt, dass auf der Basis der stereotaktischen Daten der Bildgebungsstudie (15, 16) eine Anpassung mit Hilfe einer Serie anatomischer und funktioneller Referenzpunkte (erhoben in den vorangegangenen stereotaktischen Operationen) benutzt wird. Diese individuellen Punkte wurden benutzt, um einen anatomisch-funktionellen Atlas zu erstellen, der langfristig eine größtmögliche Sicherheit zur Erreichung des Zielpunktes erlauben soll (31). Selbstverständlich muss die Lage der Elektrode intraoperativ durch orthogonales Röntgenaufnahme und postoperativ in einer Kernspintomographie dokumentiert werden. Zukünftige Studien sind nötig, um intraoperative Techniken identifizieren zu können, die sicherstellen, dass die Elektrodenspitze im hypothalamischen Zielgebiet platziert ist.

## Literatur

1. Leone M et al. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. *Cephalalgia* 2004; 24: 934–7.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> edition. *Cephalalgia* 2004; 24: 1–160.
3. 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: 193–209.
4. May A, Evers S, Straube A, Pfaffenrath V, Diener H. Therapie und Prophylaxe von Clusterkopfschmerzen und anderen Trigemino-Automen Kopfschmerzen. Überarbeitete Empfehlungen der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft. *Nervenheilkunde* 2004; 23: 478–90.
5. May A, Evers S, Limmroth V, Straube A. DGN-Leitlinien. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/awmf-frs.htm>, access December 2004
6. Dodick D, Rozen T, Goadsby P, Silberstein S. Cluster headache. *Cephalalgia* 2000; 20: 787–803.
7. May A, Leone M. Update on cluster headache. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 333–40.
8. Black D, Dodick DW. Two cases of medically and surgically intractable SUNCT: a reason for caution and an argument for a central mechanism. *Cephalalgia* 2002; 22: 201–4.
9. O'Brien M, Kirpatrick P, MacCabe J. Trigeminal nerve section for chronic migraine neuralgia. In: *Cluster Headache and Related Conditions*. Olesen J, Goadsby P (eds.). Oxford: Oxford University Press 1999, pp 291–5.
10. Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain* 2002; 125: 976–84.
11. Donnet A, Valade D, Regis J. Gamma knife treatment for refractory cluster headache: prospective open trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 218–21.
12. Sjaastad O (ed.). *Cluster Headache Syndrome*. London: W B Saunders Company Ltd 1992.
13. Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia* 1993; 13: 309–17.
14. Goadsby PJ, Bahra A, May A. Mechanisms of cluster headache. *Cephalalgia* 1999; 19 Suppl 23: 19–21
15. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998; 352: 275–8.
16. May A, Ashburner J, Büchel C, McGonigle DJ, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999; 5: 836–8.
17. Benabid AL, Pollak P, Gao D, Hoffmann D, Limousin P, Gay E, Payen I, Benazzouz A. Chronic electrical stimulation of the ventralis intermedialis nucleus of the thalamus as a treatment of movement disorders. *J Neurosurg* 1996; 84: 203–14.
18. Obeso JA, Rodriguez MC, Gorospe A, Guridi J, Alvarez L, Macias R. Surgical treatment of Parkinson's disease. *Baillieres Clin Neurol* 1997; 6: 125–45.
19. Lohr TJ, Hasdemir MG, Burgunder JM, Krauss JK. Long-term follow-up study of chronic globus pallidus internus stimulation for posttraumatic hemidystonia. *J Neurosurg* 2000; 92: 457–60.
20. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 956–63.
21. Vesper J, Chabardes S, Fraix V, Sunde N, Ostergaard K. Dual channel deep brain stimulation system (Kinetra) for Parkinson's disease and essential tremor: a prospective multicentre open label clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 275–80.
22. Vesper J, Klostermann F, Wille C, Funk T, Brock M. Long-term suppression of extrapyramidal motor symptoms with deep brain stimulation (DBS). *Zentralbl Neurochir* 2004; 65: 117–22.
23. Nikkhah G, Prokop T, Hellwig B, Lucking CH, Ostertag CB. Deep brain stimulation of the nucleus ventralis intermedialis for Holmes (rubral) tremor and associated dystonia caused by upper brainstem lesions. Report of two cases. *J Neurosurg* 2004; 100: 1079–83.
24. Leone M, Franzini A, Broggi G, May A, Bussone G. Long-term follow-up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Brain* 2004; 127: 2259–64.
25. Schoenen J et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005; 128: 940–7.
26. Tfelt-Hansen P. Prophylactic pharmacotherapy of cluster headache. In: *Cluster Headache and related conditions*, vol 9. Olesen J, Goadsby P (eds.) Oxford, New York: Oxford University Press 1999, pp 257–63.
27. Dodick D, Campbell K. Cluster Headache. Diagnosis, Management, and Treatment. In: *Wolff's Headache*. Silberstein S, Lipton R, Dalessio D (eds.). New York, Oxford: Oxford University Press 2001, pp 283–309.
28. Dodick DW, Capobianco DJ. Treatment and management of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 83–91.
29. 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: 1382–5.
30. Gabai II, Spierings EL. Prophylactic treatment of cluster headache with verapamil. *Headache* 1989; 29: 167–8.
31. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 2001; 345: 1428–9.

### Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Arne May  
Institut für systemische Neurowissenschaften  
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf (UKE)  
Martinistr. 52, 20246 Hamburg  
Tel. 040/42803-9189, Fax -9955  
E-Mail: a.may@uke.uni-hamburg.de