

Stymulacja podwzgórza w leczeniu klastrowego bólu głowy

Hypothalamic deep brain stimulation for treatment of cluster headache

Tomasz Tykocki^{1,2}, Paweł Nauman¹, Tomasz Mandat³

¹Klinika Neurochirurgii, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

²Studium Doktoranckie, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie

³Klinika Nowotworów Układu Nerwowego, Centrum Onkologii – Instytut w Warszawie

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2011; 45, 1: 57–62

Streszczenie

Bardzo silne, jednostronne, nawracające bóle twarzy i głowy, którym towarzyszą objawy autonomiczne, mogą być zaliczane do klastrowych bólów głowy. Pomimo optymalnej farmakoterapii u 20% chorych leczonych z powodu klastrowego bólu głowy nie można uzyskać zadowalającej poprawy. Nasiłenie dolegliwości w klastrowym bólu głowy jest tak duże, że bóle są niejednokrotnie przyczyną podejmowania prób samobójczych przez pacjentów. Stwierdzany w pozytonowej tomografii emisyjnej zwiększony metabolizm tylnej części tróstronnego podwzgórza podczas napadów klastrowego bólu głowy był przyczyną podjęcia licznych prób wykorzystania głębokiej stymulacji mózgu w leczeniu klastrowego bólu głowy. Autorzy przedstawiają aktualne poglądy na temat możliwości leczenia tego bólu za pomocą głębokiej stymulacji mózgu oraz analizę socjoekonomiczną leczenia neuromodulacyjnego lekoopornych klastrowych bólów głowy.

Słowa kluczowe: klastrowy ból głowy, głęboka stymulacja mózgu, podwzgórze.

Abstract

Extremely severe, unilateral, recurrent facial pain and headache, accompanied by autonomic symptoms and signs, can be identified as cluster headache attacks (CH). Despite optimal pharmacological treatment, 20% of patients will not achieve satisfactory improvement. The severity of pain is so extreme that CH has been a cause of multiple suicidal attempts among patients ineffectively treated because of CH. Hypermetabolism of ipsilateral posterior hypothalamus observed in PET studies led to multiple attempts of deep brain stimulation (DBS) utilization in CH treatment. The authors present current opinions about DBS treatment in CH. A socioeconomic analysis of neuromodulatory treatment of CH is presented.

Key words: cluster headache, deep brain stimulation, hypothalamus.

Wstęp

Klastrowe bóle głowy, obok napadowej hemikranii oraz krótkotrwałych napadów jednostronnego, podobnego do nerwobólu bólu głowy z naskrzyknięciem spojówek i łzawieniem (SUNCT), należą do grupy bólów głowy

związanych z układem trójdzielnym i autonomicznym. Kryterium różnicującym powyższe rodzaje bólów jest dobową częstość ataków (od jednego do ośmiu ataków dziennie w klastrowym bólu głowy) oraz czas trwania napadu bólu (od 15 do 180 min w klastrowym bólu głowy). Częstość występowania klastrowego bólu głowy

Adres do korespondencji: Tomasz Tykocki, Klinika Neurochirurgii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa, e-mail: ttomasz@mp.pl

Pracę otrzymano: 10.06.2010; przyjęto do druku: 12.10.2010

w populacji ogólnej ocenia się na 0,05–0,3% [1]. Ból ten został w pełni opisany w 1926 r. przez Harrisa, który szczególną uwagę zwracał na znaczny odsetek prób samobójczych podejmowanych przez cierpiących chorych [3,4]. Zgodnie z definicją klastrowe bóle głowy mają charakter wyłącznie jednostronny, bóle pojawiają się nawet do ośmiu razy dziennie w tych samych porach dnia. Ból określany jest zwykle jako świdrujący, kłujący, palący lub żrący i może promieniować do szczęki, karku lub ramienia. Bólom towarzyszą nudności, niepokój oraz tożsronne objawy autonomiczne, takie jak zaczerwienie spojówek, łzawienie, pocenie twarzy, wyciek treści surowiczej z nosa, uczucie zatkania nosa, opadanie powieki lub zwężenie źrenicy [5,6]. Ból może być indukowany podaniem nitrogliceryny lub spożyciem alkoholu [7]. W epizodycznym klastrowym bólu głowy napady trwają od 2 tygodni do 3 miesięcy, a potem następuje co najmniej miesięczna remisja. Rzadziej ból ma postać przewlekłą – napady trwają nieprzerwanie przez rok, a remisja trwa krócej niż 2 tygodnie [5]. Brak skutecznego leczenia zachowawczego zmusza ok. 20% chorych do podjęcia prób leczenia operacyjnego. Próby wykorzystania termabłacji zwoju Gassera lub zwoju skrzydłowo-podniebiennego, rizotomii nerwu trójdzielnego, nerwu pośredniego lub nerwu skalistego większego nie przynoszą zwykle oczekiwanych rezultatów. Podobnie mikrodekompresja nerwu trójdzielnego oraz zabiegi stereoradiochirurgiczne nie dają trwałej poprawy [8–15].

Zwiększony metabolizm tylnej części podwzgórza stwierdzany w pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) był powodem podjęcia przez Leone i wsp. [16] próby wykorzystania głębokiej

stymulacji mózgu (*deep brain stimulation* – DBS) w leczeniu klastrowego bólu głowy, co można uznać za przełom w leczeniu chirurgicznym tego bólu głowy.

Autorzy prezentują aktualne poglądy na temat zastosowania DBS tylnej części podwzgórza w leczeniu lekoopornego klastrowego bólu głowy. Przedstawione zostaną kryteria kwalifikacyjne do takiej stymulacji, mechanizm działania stymulacji w klastrowym bólu głowy, przebieg procedury oraz analiza kosztów leczenia.

Kryteria kwalifikacyjne do procedury stymulacji podwzgórza

Głęboka stymulacja tylnej części podwzgórza może być rozważana u chorych ze stwierdzoną lekooporną, przewlekłą postacią klastrowego bólu głowy rozpoznaną zgodnie z kryteriami opracowanymi przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy w 2004 r. [5]. Objawy klastrowego bólu głowy powinny występować w ciągu co najmniej 24 miesięcy przed rozpoczęciem procesu kwalifikującego. Napady klastrowego bólu głowy powinny pojawiać się nie mniej niż 6 razy w tygodniu, a nasilenie dolegliwości we wzrokowej skali analogowej (*visual analog scale* – VAS) powinno wynosić od 6 do 10 punktów. Bóle mogą mieć charakter tylko jednostronny. Leczenie farmakologiczne z wykorzystaniem werapamilu w dawce do 960 mg/dobę, kwasu walproinowego (przy stężeniu w surowicy 0,6–1 mEq/l), topiramatu, gabapentyny, tryptanów, węglanu litu, kortykosteroidów, tlenoterapii musi być nieskuteczne. Podobnie próby wykorzystania stymulacji nerwów potylicznych powinny być nieefektywne przed rozpoczęciem procesu kwalifikującego do stymulacji tylnej części podwzgórza, gdyż ocenia się, że stymulacja nerwów potylicznych może zmniejszać częstość oraz nasilenie klastrowego bólu głowy o ponad połowę nawet u 60% chorych [19,20]. Kwalifikację do leczenia operacyjnego przeprowadza się w warunkach szpitalnych. Niezbędne jest wykonanie badań psychologicznych oraz ocena możliwości współpracy chorego w okresie około- i pooperacyjnym. Niejasny wpływ stymulacji tylnej części podwzgórza na gospodarkę hormonalną w okresie ciąży i porodu jest przyczyną niestosowania tej metody leczenia u kobiet w ciąży i porodu (tab. 1.) [17,18].

Mechanizm działania stymulacji podwzgórza

Objętość podwzgórza wynosi ok. 4 cm³, co stanowi 0,3% objętości mózgowia [21]. Podwzgórze, będąc

Tabela 1. Kryteria wykluczające z leczenia metodą stymulacji podwzgórza w klastrowych bólach głowy

Table 1. Exclusion criteria for hypothalamic deep brain stimulation in cluster headache

zaburzenia psychiczne
choroba nowotworowa/stan terminalny
obecność innych bólów głowy niż klastrowy ból głowy
nieprawidłowy obraz mózgu w badaniu za pomocą rezonansu magnetycznego – guzy mózgu i czaszki, zmiany pourazowe, malformacje naczyniowe, zmiany poudarowe, zaawansowany zanik mózgowia
wiek poniżej 18. roku życia
ciąża/położ
obecność innych neurostymulatorów i rozruszników
współistnienie innych chorób neurologicznych w znaczący sposób obniżających jakość życia oraz mających istotny wpływ na oczekiwane przeżycie

nadrzędnym ośrodkiem układu autonomicznego, ma wpływ m.in. na układ endokrynną, termoregulację, równowagę wodno-elektrolitową, łaknienie, funkcje rozrodcze, reakcje odpornościowe oraz emocje i ból. Podwzgórze łączy się z jądrami nerwu trójdzielnego, wstępującą i zstępującą drogą podwzgórzowo-trójdzielną. Bodźce inne niż nocycetywne przekazywane są przez drogę siatkowato-trójdzielną. W badaniu za pomocą PET u chorych w czasie napadów klastrowego bólu głowy stwierdzano wzrost metabolizmu tylnej części podwzgórza tożsamośnie do występującego bólu [22,23]. Wśród chorych na klastrowy ból głowy, zarówno z postacią przewlekłą, jak i epizodyczną, dochodzi do podniesienia progu wrażliwości na bodźce termiczne na twarzy i dłoniach. Stymulacja podwzgórza powoduje równoczesny wzrost aktywności wzgórze, kory somatosensorycznej, kory przedlinka, kory przedniej części zakrętu obręczy, jąder czuciowych nerwu trójdzielnego oraz zwoju Gassera. Równocześnie stwierdzano obustronne zmniejszenie metabolizmu zakrętu skroniowego środkowego i dolnego, tylnej części zakrętu obręczy oraz przedniej części kory wyspy [22]. Zapisy potencjałów polowych (*local field potentials* – LFP) z elektrody wszczepionej do tylnej części podwzgórza wykazały wzrost aktywności neuronów tylnej części podwzgórza podczas epizodów klastrowego bólu głowy z 16 Hz do 40 Hz, co stanowi bezpośredni dowód na rolę podwzgórza w patomechanizmie klastrowego bólu głowy [32]. W traktografii rezonansu magnetycznego stwierdzano wzrost gęstości połączeń neuronalnych wstęgi bocznej, konara górnego mózdzku, kory mózdzku, kory zakrętu kątownego oraz kory czołowo-oczodołowej [24,25]. Stymulacja podwzgórza podnosi próg bólowy dla bodźców elektrycznych już miesiąc po inicjacji stymulacji [26,27]. Obecne w tylnej części podwzgórza neuropeptydy, oreksyna A i oreksyna B, uczestniczą w regulacji dobowych rytmów snu i czuwania, wpływając na dobowy rytm klastrowego bólu głowy. Znaczna reprezentacja neuronów oreksynowych jest stwierdzana w jądrze skrzyżowania, które wraz z szyszynką odpowiada za regulację zegara biologicznego. W badaniach laboratoryjnych stwierdzano, że podanie oreksyn ma działanie przeciwbólowe poprzez modulację części doogonowej rdzeniowego jądra trójdzielnego [28–30]. U chorych na klastrowy ból głowy obserwowano korzystny wpływ DBS tylnej części podwzgórza na przebieg snu. W badaniach polisomnograficznych zanotowano zmniejszenie liczby nocnych przebudzeń, wzrost całkowitego czasu snu oraz snu wolnofalowego. Jednocześnie stymulacja nie powodowała wzmożonej

senności w ciągu dnia ani bezdechów sennych [31], a także zaburzeń czucia w zakresie unerwienia trójdzielnego i znieczulicy bolesnej.

Wpływ stymulacji podwzgórza na leczenie klastrowego bólu głowy

Dotychczas opublikowano wyniki leczenia metodą DBS tylnej części podwzgórza u 50 chorych na klastrowy ból głowy [37]. Całkowite ustąpienie dolegliwości po włączeniu stymulacji stwierdzano u 33–100% pacjentów; wyniki różnią się w zależności od ośrodka, w którym wykonywano procedurę. Oveń i wsp. zastosowali DBS tylnej części podwzgórza u 3 chorych, uzyskując całkowite ustąpienie objawów u wszystkich pacjentów w dwuletniej obserwacji. Z kolei Leone i wsp. operowali 16 pacjentów z przewlekłym klastrowym bólem głowy i w czteroletniej obserwacji całkowity brak napadów stwierdzili u 10 chorych (62%) [37]. Częściową poprawę, ocenianą jako zmniejszenie częstości napadów klastrowego bólu głowy oraz ich nasilenia co najmniej o połowę, obserwowano u 50–100% chorych (wyniki z 5 ośrodków) [17,34–36]. W badaniu z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby nie stwierdzono różnic w częstości napadów między grupą pacjentów z włączoną i wyłączoną stymulacją [33]. Jednak randomizacja trwała tylko miesiąc i wydaje się, że czas trwania badania był zbyt krótki, aby uzyskać wiarygodne wyniki, szczególnie mając na uwadze fakt, że kliniczne efekty DBS tylnej części podwzgórza opisywane są dopiero po upływie miesiąca od inicjacji stałej stymulacji. W tym samym badaniu po okresie randomizacji włączono stymulację u wszystkich chorych ($n = 11$). W 10-miesięcznej obserwacji u 6 osób stwierdzano ustąpienie napadów lub spadek ich częstości o ponad połowę. Jednocześnie obserwowano znaczne zmniejszenie zaburzeń lękowych i depresyjnych. Spadek częstości napadów skorelowany był ze zmniejszeniem natężenia bólu o 70–80% w VAS. Nie stwierdzano wpływu DBS na układ hormonalny osi podwzgórzowo-przysadkowej [35]. U chorych na klastrowy ból głowy leczonych za pomocą DBS tylnej części podwzgórza nie dochodziło do wystąpienia lub nasilenia dolegliwości bólowych po stymulacji nitrogliceryną. Jednostronna DBS w tej lokalizacji ma wpływ na funkcje układu autonomicznego, zwiększając aktywność współczulną podczas testu pionizacyjnego. Przy pionizacji dochodziło do wzrostu rozkurczowego ciśnienia tętniczego oraz wzrostu oporu obwodowego w porównaniu z wynikami sprzed operacji. Podobnych zmian nie odnotowano podczas próby Valsalvy, ćwiczeń izometrycznych, testów hipotermicznych, co może świadczyć o jedynie

wybiórczej modulacji odruchów ortostatycznych [37]. Średni czas odpowiedzi klinicznej po inicjacji stymulacji wynosił 16 dni (6–46 dni), natomiast nawrót napadów po zaprzestaniu stymulacji występował średnio po 73 dniach (zakres: 2–290 dni) [18].

Najczęściej stwierdzane objawy niepożądane wynikające ze stymulacji tylnej części podwzgórza to podwójne widzenie oraz zawroty głowy. Objawy te zwykle ustępują po kilku minutach od inicjacji stymulacji [37]. W przeciągu pierwszych 6 miesięcy stymulacji może dochodzić do utraty masy ciała (średnio 3 kg), która prawdopodobnie wynika z zaprzestania steroidoterapii. Prowadzona stymulacja podwzgórza nie miała wpływu na termoregulację, gospodarkę hormonalną, gospodarkę wodno-elektrolitową, odczuwanie łaknienia lub sytości. Powikłanie wynikające ze wszczepienia elektrod to śmiertelne krwawienie śródmózgowe opisywane w jednym przypadku (2%) [18,35].

Wyznaczanie celu i mikrorejestracja

Koordinaty dla tylnej części podwzgórza opracowane przez Leone [16] w 2001 r. i zmodyfikowane przez Franziniego [38] to (mid AC-PC): x (+2 mm), y (–3 mm), z (–5 mm). Dla zwiększenia dokładności identyfikacji celu wprowadzono trzeci punkt anatomiczny (obok AC i PC), zwany punktem międzykonarowym (*interpeduncular point* – IPP), który znajduje się w dole międzykonarowym na wysokości ciał suteczkwatych [37]. Współrzędna „y” w stosunku do IPP to –1 do –2 mm. Wprowadzenie trzeciego punktu anatomicznego ma wpływ na zmniejszenie ryzyka uszkodzenia perforatorów okolicy dołu międzykonarowego. Podczas śródoperacyjnej mikrorejestracji z tylnej części podwzgórza stwierdzano zapis o częstotliwości 20 ± 17 Hz w punkcie celu. Wprowadzenie bodźców motorycznych, autonomicznych czy emocjonalnych nie miało wpływu na zapis [24].

Parametry stymulacji tylnej części podwzgórza w klastrowym bólu głowy to: 60 μ s, 185 Hz, 1–3 V. Prowadzono stymulację jednobiegunową, katodálną. Przy braku odpowiedzi przy amplitudzie stymulacji 3 V decydowano o zmianie kontaktu na bardziej proksymalny [24,35,36].

Koszty leczenia klastrowych bólów głowy metodą głębokiej stymulacji mózgu

Koszty bezpośrednie związane z procedurą jednostronnej DBS tylnej części podwzgórza związane są

z ceną implantu, zabiegiem neurochirurgicznym, opieką okołoperacyjną oraz wizytami kontrolnymi. Szacuje się, że cena implantów wynosi ok. 13–16 tys. euro, koszt zabiegu to ok. 11 tys. euro [39]. Zatem całkowity koszt takiej stymulacji oceniany jest na ok. 25 tys. euro w krajach Europy Zachodniej [41], ok. 50 tys. dolarów w USA [40] i ok. 50 tys. zł w Polsce. Mniejszy koszt procedury w Polsce wynika z niższej ceny stymulatora (cena ustalana jest przez producenta zależnie od poziomu refundacji procedury w danym kraju), kosztów hospitalizacji oraz niższego honorarium lekarzy. Analiza farmakoeconomiczna leczenia pacjentów z klastrowym bólem głowy za pomocą DBS ($n = 19$) wykazała w pięcioletniej obserwacji znaczny spadek rocznych kosztów bezpośrednich i pośrednich u chorych na klastrowy ból głowy [41]. Oceniana grupa nie była jednorodna pod względem odpowiedzi klinicznej po leczeniu DBS. Sumaryczne oszczędności związane ze zmniejszeniem stosowania tryptanów to 3 573 125 euro (397 013 euro w ciągu roku; 20 895 euro rocznie na jednego pacjenta). Uwzględniając wydatki związane z implantacją elektrod oraz wizytami kontrolnymi, spadek kosztów wyniósł 2 848 125 euro (316 458 euro/rok; 16 655 euro/pacjent/rok). Porównano koszty leczenia chorych z licznymi (1487/rok) i rzadkimi (140/rok) napadami. W badaniu nie uwzględniano kosztu wymiany stymulatora, uważa się jednak, że stymulator średnio wymienia się po 4–5 latach [41]. Zmniejszenie wydatków wyniosło 16 720 euro rocznie dla chorego z częstymi napadami, czyli koszty leczenia metodą DBS zostaną pokryte po 2 latach. Natomiast w przypadku osoby z rzadkimi napadami, redukcja kosztów wyniosła 1480 euro rocznie, a szacowany zwrot kosztów operacji przewidywany jest po ok. 20 latach [42].

Podsumowanie

Skuteczność stosowania DBS tylnej części podwzgórza w leczeniu lekoopornych klastrowych bólów głowy oceniana jest różnie zależnie od ośrodka. Opublikowane dotychczas wyniki stosowania tej metody odnoszą się do małych grup pacjentów (3–16 chorych) oraz cechują się dużą rozpiętością. Średnio ponad połowa operowanych chorych uzyskuje znaczną poprawę dotyczącą zmniejszenia częstości i intensywności napadów wraz z towarzyszącymi im objawami autonomicznymi. Natomiast długotrwała, całkowita poprawa obserwowana jest u 33–100% chorych (wyniki z różnych ośrodków). Efekty kliniczne występują zwykle po kilku tygodniach od inicjacji stymulacji. Przechodzący progra-

stawianie parametrów stymulatora daje możliwość modulacji stymulacji w sytuacji, gdy dojdzie do nasilenia clusterowego bólu głowy. Nie stwierdzono odchylenia endokrynologicznych, zaburzeń termoregulacji, zaburzeń funkcji seksualnych, zaburzeń odżywiania ani rytmu dobowego po DBS tylnej części podwzgórza. Stwierdzony wzrost rozkurczowego ciśnienia krwi podczas testów pionizacyjnych, bez innych zaburzeń czynności układu krążenia nie miał wpływu na jakość życia chorych. Obserwowany jest korzystny wpływ DBS tylnej części podwzgórza na jakość snu, zaburzenia depresyjne i lękowe u chorych na clusterowy ból głowy. Analiza socjoekonomiczna kosztów leczenia clusterowego bólu głowy za pomocą DBS uzasadniła stosowanie tej metody, szczególnie wśród chorych z częstymi napadami bólów, gdzie zwrot kosztów procedury neurochirurgicznej może nastąpić już po 2 latach leczenia.

Długość obserwacji po wszczępieniu stymulatora do tylnej części podwzgórza sięga 8–10 lat. Ocena długofalowych wyników i następstw tej metody wymaga dalszej obserwacji.

Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Torelli P, Castellini P, Cucurachi L. i wsp. Cluster headache prevalence: methodological considerations. A review of the literature. *Acta Biomed* 2006; 77: 4-9.
2. Russell M.B. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol* 2004; 3: 279-283.
3. Harris W. Ciliary (migrainous) neuralgia and its treatment. *Br Med J* 1936; 1: 457-460.
4. Horton B.T., Maclean A.R., Craig W.M. A new syndrome of vascular headache: results of treatment with histamine: preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1939; 14: 257-260.
5. International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (supl. 1): 44-45.
6. Bahra A., May A., Goadsby P.J. Cluster headache: a prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology* 2002; 58: 354-361.
7. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005; 366: 843-855.
8. Ekblom K., Lindgren L., Nilsson B.Y. i wsp. Retro-Gasserian glycerol injection in the treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia* 1987; 7: 21-27.
9. Mathew N.T., Hurt W. Percutaneous radiofrequency trigeminal gangliorhizolysis in intractable cluster headache. *Headache* 1988; 28: 328-331.
10. Sanders M., Zuurmond W.W. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: a 12- to 70-month follow-up evaluation. *J Neurosurg* 1997; 87: 876-880.
11. Donnet A., Valade D., Regis J. Gamma knife treatment for refractory cluster headache: prospective open trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 218-221.
12. Jarrar R.G., Black D.F., Dodick D.W. i wsp. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology* 2003; 60: 1360-1362.
13. Rowed D.W. Chronic cluster headache managed by nervus intermedius section. *Headache* 1990; 30: 401-406.
14. Taha J.M., Tew J.M. Jr. Long-term results of radiofrequency rhizotomy in the treatment of cluster headache. *Headache* 1995; 35: 193-196.
15. McClelland S. 3rd, Tendulkar R.D., Barnett G.H. i wsp. Long-term results of radiosurgery for refractory cluster headache. *Neurosurgery* 2006; 59: 1258-1262.
16. 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: 1428-1429.
17. Leone M., May A., Franzini A. i wsp. Deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: proposals for patient selection. *Cephalalgia* 2004; 24: 934-937.
18. Sillay K.A., Sani S., Starr P.A. Deep brain stimulation for medically intractable cluster headache. *Neurobiol Dis* 2010; 38: 361-368.
19. Burns B., Watkins L., Goadsby P.J. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 2007; 369: 1099-1106.
20. Magis D., Allena M., Bolla M. i wsp. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 314-321.
21. Swaab D.F. The human hypothalamus: basic and clinical aspects. Vol. 2. W: Aminoff M.J., Boller F., Swaab D.F. [red.]. Handbook of clinical neurology, 3rd series. *Elsevier*, Amsterdam 2003, s. 385.
22. May A., Leone M., Boecker H. i wsp. Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *J Neurosci* 2006; 26: 3589-3593.
23. May A., Buchel C., Bahra A. i wsp. Intracranial vessels in trigeminal transmitted pain: a PET study. *Neuroimage* 1999; 9: 453-460.
24. Owen S.L., Green A.L., Davies P. i wsp. Connectivity of an effective hypothalamic surgical target for cluster headache. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 955-960.
25. Grover P.J., Pereira E.A., Green A.L. i wsp. Deep brain stimulation for cluster headache. *J Clin Neurosci* 2009; 16: 861-866.
26. Becser N., Sand T., Pareja J.A. i wsp. Thermal sensitivity in unilateral headaches. *Cephalalgia* 1998; 18: 675-683.
27. Ellrich J., Ristic D., Yekta S.S. Impaired thermal perception in cluster headache. *J Neurol* 2006; 253: 1292-1299.
28. Holland P., Goadsby P.J. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches. *Headache* 2007; 47: 951-962.
29. Peyron C., Tighe D.K., van den Pol A.N. i wsp. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci* 1998; 18: 9996-10015.

30. Rainero I., Gallone S., Valfre W. i wsp. A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene is associated with cluster headache. *Neurology* 2004; 63:1286-1288.
31. Vetrugno R., Pierangeli G., Leone M. i wsp. Effect on sleep of posterior hypothalamus stimulation in cluster headache. *Headache* 2007; 47: 1085-1090.
32. Brittain J.-S., Green A., Jenkinson N. i wsp. Local field potentials reveal a characteristic neural signature of cluster headache in the hypothalamus. *Cephalalgia* 2009; 29: 1165-1173.
33. Fontaine D., Hamani C., Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. *J Neurosurg* 2009; 110: 251-256.
34. Bartsch T., Pinsker M.O., Rasche D. i wsp. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache – experience from a new multicase series. *Cephalalgia* 2008; 28: 285-295.
35. Schoenen J., Di Clemente L., Vandenheede M. i wsp. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005; 128: 940-947.
36. Starr P.A., Barbaro N.M., Raskin N.H. i wsp. Chronic stimulation of the posterior hypothalamic region for cluster headache: technique and 1-year results in four patients. *J Neurosurg* 2007; 106: 999-1005.
37. Leone M., Cecchini A.P., Franzini A. i wsp. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Cephalalgia* 2008; 28: 787-797.
38. Franzini A., Ferroli P., Leone M. i wsp. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery* 2003; 52: 1095-1099.
39. Meissner W., Schreiter D., Volkmann J. i wsp. Deep brain stimulation in late stage Parkinson's disease: a retrospective cost analysis in Germany. *J Neurol* 2005; 252: 218-223.
40. Tomaszewski K.J., Holloway R.G. Deep brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease: a cost-effectiveness analysis. *Neurology* 2001; 57: 663-671.
41. Ondo W.G., Meilak C., Vuong K.D. Predictors of battery life for the Activa Soletra 7426 Neurostimulator. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 240-242.
42. Leone M., Franzini A., Cecchini A.P. i wsp. Costs of hypothalamic stimulation in chronic drug-resistant cluster headache: preliminary data. *Neurol Sci* 2009; 30 (supl. 1): S43-47.