

# Hypothalamische Aktivierung und Darstellung von Gefäßen im Cluster-Kopfschmerz: Die neuro-vaskuläre Hypothese

A. May<sup>1,2</sup>, Ch. Büchel<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Neurologische Universitätsklinik Regensburg

<sup>2</sup>Wellcome Department of Cognitive Neurology, Queen Square, London, UK

<sup>3</sup>Neurologische Universitätsklinik Hamburg

## Zusammenfassung

Im Rahmen des bisherigen Verständnisses von Cluster-Kopfschmerz als vaskulärem Kopfschmerz wurde ein entzündlicher Prozeß des Sinus cavernosus und der abführenden Venen als Ursache der Schmerzen und autonomen Symptome vorgeschlagen. Wenn man sich allerdings den ausgeprägt zirkadianen Rhythmus der Attacken und die Periodizität der aktiven Perioden vor Augen führt, kann eine ausschließlich vasogene Ursache das gesamte klinische Bild des Cluster-Kopfschmerzsyndroms nicht erklären. Mittels der funktionellen Bildgebung konnte eine spezifische Aktivierung von Hirnarealen ausschließlich im Cluster-Kopfschmerz, nicht jedoch bei anderen Schmerz- und insbesondere Kopfschmerzarten gezeigt werden. Diese Aktivierung im inferioren posterioren hypothalamischen Grau, einem Hirnareal, das für zirkadiane und Schlaf-Wach-Rhythmen verantwortlich ist, ist vermutlich bei Cluster-Kopfschmerzpatienten generell verändert und könnte die Triggerregion für die uhrwerkartig auftretenden Kopfschmerzattacken sein. Die Häufigkeit der pathologischen Veränderungen in der orbitalen Phlebographie ist im Cluster-Kopfschmerz nicht höher als im zervikogenen Kopfschmerz, bei der Migräne und beim Spannungskopfschmerz. Wenn pathologische Befunde gefunden wurden, waren diese nicht spezifisch für ein spezielles Kopfschmerzsyndrom. Da eine Dilatation von Gefäßen auch im experimentellen Schmerz nachgewiesen werden konnte, ist sie nicht wie bisher angenommen spezifisch für eine bestimmte Kopfschmerzform, sondern ein Epiphänomen eines starken trigeminalen Reizes. In Zusammenschau mit den klinischen Befunden einer gestörten zirkadianen Rhythmik im Cluster-Kopfschmerz legen diese Daten nahe, daß eine Aktivierung des Hypothalamus den Schmerzprozeß des Cluster-Kopfschmerzes direkt, z. B. im Sinne eines modulierenden Elementes, beeinflusst.

**Schlüsselwörter:** Cluster-Kopfschmerz, funktionelle Bildgebung, Hypothalamus, PET, Gefäße

## Synaptic activation of the hypothalamus and vasodilatation of vessels in acute cluster headache: The neuro-vascular hypothesis

A. May, Ch. Büchel

### Abstract

Until recently, it was supposed that no technique was able to visualize the pathophysiological background of headache or to look for its source. Functional imaging using PET has demonstrated the ability to visualize areas of activation specific for migraine. Cluster headache, like migraine, is still regarded as a vascular headache despite the fact that in both conditions a central nervous system cause has been suggested. We have used functional imaging with positron emission tomography (PET) to investigate 17 cluster headache patients (25-62 years, mean age 46 years) in the active period (9 patients) and out of the bout (8 patients). In the acute cluster headache attack, triggered with nitroglycerin (NTG), activation occurred in the ipsilateral posterior inferior hypothalamic grey. Two other types of ophthalmic trigeminal division pain (migraine and experimentally induced head pain), also investigated using PET, have not demonstrated hypothalamic activation. Our results therefore suggest that activation of the posterior hypothalamic area is specific for cluster headache and not due to head pain per se. Additionally we found a significant activation in the region of the major basal arteries that is most likely due to vasodilatation of these vessels. As vasodilatation has also been seen with PET in experimental first division of trigeminal nerve pain, we conclude that dilation of these vessels is not specific to any particular headache syndrome. Clinical and animal data suggest that vasodilatation is not pathogenically significant and probably results from a trigemino-parasympathetic reflex. These data suggest that cluster headache and migraine are central nervous system disorders and should be addressed as neurovascular headaches to respect the important neural influences at work in primary headaches.

**Key words:** cluster headache, functional imaging, hypothalamus, PET, vessels

Neurol Rehabil 1999; 5 (5): 251-255

## Einleitung

Synonyma des Cluster-Kopfschmerzes (CK) sind Erythropropalgie, Histaminkopfschmerz oder Bing-Horton-Kopfschmerz. Von allen primären Kopfschmerzen ist der Cluster-Kopfschmerz am einfachsten zu diagnostizieren. Trotzdem erfolgt die Diagnosestellung meist viel zu spät. Der Cluster-Kopfschmerz ist relativ uniform und klinisch definiert als ein attackenartig auftretender, streng einseitiger, heftigster Kopfschmerz mit ipsilateralen autonomen Symptomen nach der Klassifikation der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft (IHS) [12]. Das Wort Cluster kommt aus dem Englischen (Haufen) und beschreibt eine der eindrucksvollsten Eigenschaften dieses Syndroms: Bei der überwiegend vorkommenden episodischen Form des CK (80%) werden die symptomatischen Perioden (bout), die wenige Wochen bis Monaten dauern, von symptomfreien Zeitspannen von Monaten bis Jahren unterbrochen. Die Attacken treten bis zu 8 mal täglich auf [25]. Dauert die Clusterperiode über ein Jahr ohne spontane Remission an oder sind die Remissionsphasen kürzer als 2 Wochen, so spricht man vom chronischen Cluster-Kopfschmerz. Die Attacken treten oft zur gleichen Stunde auf, gehäuft 1–2 Stunden nach dem Einschlafen (und/oder in der ersten REM-Phase) oder in den frühen Morgenstunden (>50%). Ein weiterer Hinweis auf das Vorliegen eines biologischen Rhythmus' zeigt sich in der gehäuften Frequenz von Cluster-Episoden im Frühjahr und Herbst [11, 25] sowie Störungen der zirkadianen Ausschüttung vieler Hormone [4, 15].

Die Frage, ob die Ursache primärer Kopfschmerzen wie Migräne oder Cluster-Kopfschmerz vaskulär oder neurogen sei, ist nach wie vor ungeklärt und wird auf physiologischer Ebene widergespiegelt durch Untersuchungen zur Existenz und Funktion der neuronalen Innervation zerebraler Gefäße. Das pathophysiologische Konzept der vaskulären Kopfschmerzen basiert auf der Vorstellung, daß Änderungen des Gefäßdurchmessers oder Änderungen des zerebralen Blutflusses den Schmerz auslösen können und, zumindest teilweise, die Mechanismen erklären, mittels derer Kopfschmerzmedikamente wie z. B. Ergotamin oder Sumatriptan ihre Wirkung entfalten. Vom physiologischen Standpunkt aus impliziert das Konzept der vaskulären Kopfschmerzen als pathophysiologische Einheit, daß es sich hierbei um eine Gefäßerkrankung handelt. Im Rahmen des Verständnisses von Cluster-Kopfschmerzen als vaskulären Kopfschmerzen ist ein entzündlicher Prozeß des Sinus cavernosus und der abführenden Venen als Ursache vorgeschlagen worden [11]. Diese Entzündung soll den venösen Abfluß einer Seite behindern und die durch den Sinus verlaufende Arteria carotis gegen den knöchernen Kanal drücken und komprimieren. Hierdurch würden die mit der A. carotis ziehenden sympathischen Fasern beeinträchtigt und das für den Cluster-Kopfschmerz typische Horner-Syndrom erklärt. Entsprechend dieser Theorie endet die aktive Periode, wenn die Entzündung nachläßt und die sympathischen Fasern sich teilweise oder ganz erholen.

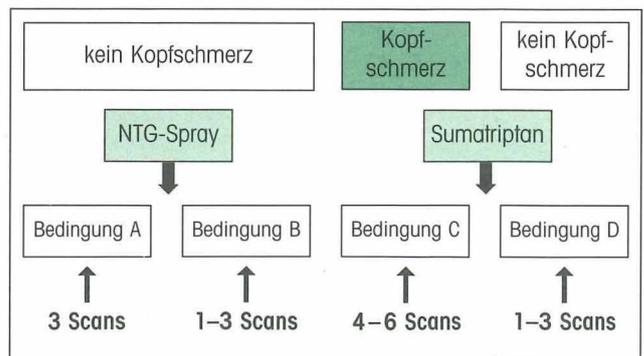
Diese Theorie basiert im wesentlichen auf pathologischen Befunden in der Phlebographie von Patienten mit Cluster-Kopfschmerz [10] und der Tatsache, daß Nitroglycerin (NTG) und andere Vasodilatoren (z. B. Alkohol, Histamin) [6] eine akute Clusterattacke auslösen können.

In einer großen MRI-Studie bei Cluster Kopfschmerzpatienten konnten allerdings keine morphologisch-pathologischen Veränderungen im Bereich des Sinus cavernosus dargestellt werden [26]. Darüber hinaus ist die Häufigkeit der pathologischen Veränderungen in der orbitalen Phlebographie beim Cluster-Kopfschmerz nicht höher als bei anderen Kopfschmerzarten wie dem zervikogenen Kopfschmerz, der Migräne und dem Spannungskopfschmerz [1]. Wenn man sich die ausgeprägte zirkadiane Periodizität der Attacken und die Zyklizität der aktiven Perioden vor Augen führt, kann eine ausschließlich vasogene Ursache nicht das gesamte klinische Bild des Cluster-Kopfschmerzsyndroms erklären [18]. Moderne PET-Kameras mit ihrer hohen räumlichen Auflösung erlauben es, subtile Blutflußänderungen im Vergleich von zwei Bedingungen (z. B. Kopfschmerz versus kein Kopfschmerz) zu visualisieren und damit den Index für synaptische Aktivität einer bestimmten Region zu messen. In unseren kürzlich veröffentlichten PET-Studien in der akuten Migräneattacke [28] und im experimentellen Kopfschmerz [20] wies sich PET darüber hinaus als Methode aus, um den pathophysiologischen Grundlagen von Kopfschmerzen auf die Spur zu kommen.

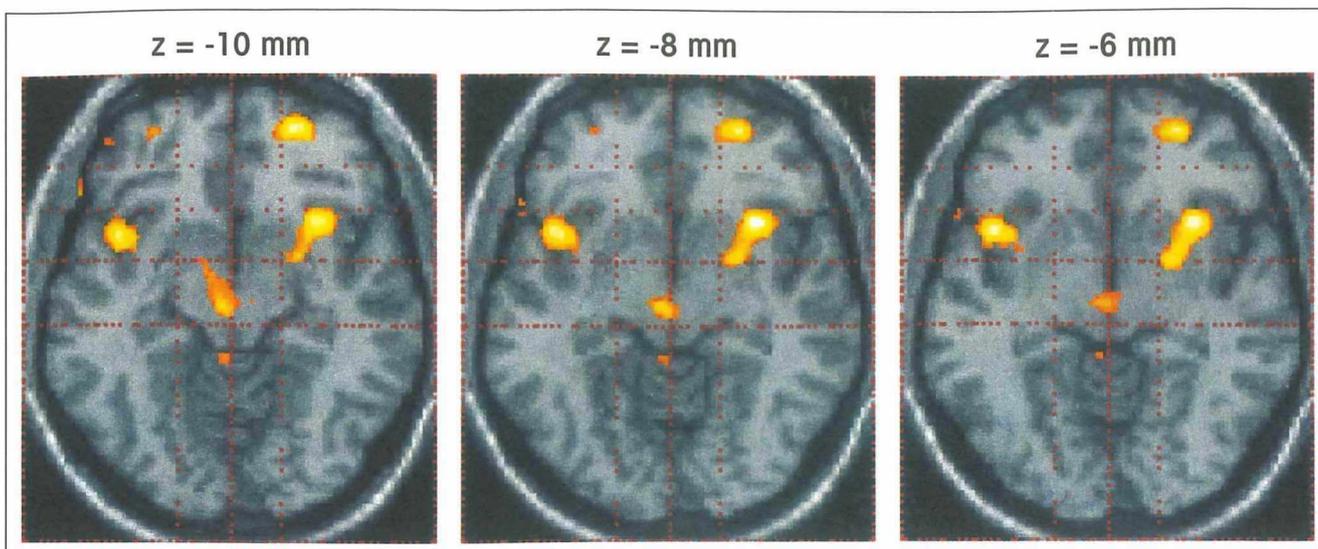
## Methoden

### Patienten

Neun rechtshändige männliche Patienten (Alter 25–62, mean 43 Jahre) mit chronischen Cluster-Kopfschmerzen nach den Kriterien der International Headache Society (IHS) [12] wurden während einer akuten Cluster-Attacke untersucht (Studiengruppe). Die akute Cluster-Attacke wurde



**Abb. 1:** Design der Studie. Jeder Patient hatte 12–13 konsekutive Scans während der vier Bedingungen: A) Baseline, B) nach Applikation von NTG, C) nach dem Auftreten der Kopfschmerzen und D) kopfschmerzfrei nach der Injektion von 6 mg Sumatriptan (s.c.). Die Statistik umfaßte den Vergleich des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) während der Bedingung Kopfschmerz (C) versus rCBF in der Bedingung »nach NTG-Applikation«, jedoch ohne Kopfschmerz (B)



**Abb. 2:** Regionale Aktivierung innerhalb der akuten Cluster-Kopfschmerzattacke im Vergleich zur kopfschmerzfren Phase. Die Zahlen beziehen sich auf die ACPC-Linie, die die anteriore und die posteriore Kommissur verbindet und als 0 mm definiert ist. Neben einer Aktivierung im rechten Frontallappen und in beiden Inselrinden fand sich auch eine, Cluster-Kopfschmerz spezifische, Aktivierung im zum Schmerz ipsilateralen, posterioren hypothalamischen Grau. Bildteil aus Lancet 1998; 352: 275-278

mittels der Inhalation von Nitroglycerin (NTG, 1–1,2 mg) [6] induziert. Bei fünf Patienten war die Schmerzseite links, bei den verbleibenden vier Patienten rechts. Die typischen autonomen Begleitsymptome wie ipsilaterale Miosis, Lakrimation und Rhinorrhoe bestätigten das Auftreten einer klassischen Cluster-Kopfschmerzattacke. Alle Patienten beschrieben die provozierte Attacke als identisch zu ihren spontan auftretenden Attacken. Keiner der untersuchten Patienten wurde mit einer prophylaktischen Medikation behandelt und alle waren gesund. Acht Cluster-Kopfschmerzpatienten außerhalb der aktiven Periode (Alter 36–61, mean 49 Jahre) unterzogen sich demselben Studienprotokoll, ohne jedoch eine akute Schmerzattacke nach der Inhalation von NTG zu erleben (Kontrollgruppe). Eine schriftliche Einverständniserklärung aller Patienten lag vor, und die Studie unterlag einem positivem Votum des Ethics Committee of the National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London.

#### Design

Jeder Patient der Studiengruppe (n=9) hatte 12–13 konsekutive Scans während der folgenden vier Bedingungen:

A) Baseline, B) nach Applikation von NTG, C) nach dem Auftreten der Kopfschmerzen and D) kopfschmerzfren nach der Injektion von 6 mg Sumatriptan (s.c.) (Abb. 1). Jeder Patient der Kontrollgruppe (außerhalb der aktiven Periode, n=8) hatte 12 aufeinanderfolgende Scans ebenfalls im Rahmen dieses Studiendesigns. Da keiner der Patienten der Kontrollgruppe eine akute Schmerzattacke nach der Applikation von NTG erlebte, definierten wir die Scans für die Bedingungen B+C entsprechend dem Mittelwert der Anzahl der Scans für diese Bedingungen in der Studiengruppe. Alle Patienten hatten die Augen während des Scannens geschlossen.

#### Datenerhebung und Analyse

Die PET-Scans wurden mittels der Bolustechnik ( $H_2^{15}O$ ) an einem ECAT EXACT HR+ scanning System (CTI Siemens, Knoxville, TN) mit einem Interscanintervall von etwa 10 Minuten durchgeführt. Die Bilder wurden in 63 Bildschichten (2,4 mm Separierung) und einer 128 mal 128 Bildmatrix (Pixelgröße  $2,1 \times 2,1 \text{ mm}^2$ ) rekonstruiert. Die Daten wurden dann mit dem Analysepaket SPM98 des Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, England (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) analysiert. Zuerst wurde eine Bewegungskorrektur (»realignment«) der Bilder durchgeführt und diese dann mit dem strukturellen T1 gewichteten MR-Bild des jeweiligen Patienten koregistriert. Die koregistrierten Bilder wurden schließlich in denselben stereotaktischen Raum, definiert nach Talairach and Tournoux [27], überführt (d. h. räumlich normalisiert). Die normalisierten Bilder wurden dann mit einem Gaussfilter von 10 mm geglättet. Die Statistik umfaßte den Vergleich des regionalen zerebralen Blutflusses (rCBF) während der Bedingung Kopfschmerz (C) versus rCBF in der Bedingung »nach NTG-Applikation«, jedoch ohne Kopfschmerz (B). Darüber hinaus untersuchten wir im direkten Vergleich (Interaktion) mögliche signifikante Unterschiede des rCBF zwischen der Studiengruppe und der Kontrollgruppe. Da der Cluster-Kopfschmerz ein streng einseitiges Schmerzsyndrom ist [12], wurden die PET und NMR scans der Patienten mit rechtsseitigem Kopfschmerz in der sagittalen Ebene gespiegelt, um die Patienten für die Kopfschmerzseite zu normalisieren und somit auch subtile unilaterale Aktivierungen finden zu können. Die unkorrigierte Schwelle von  $p < 0.001$  wurde aufgrund der regionalen a priori Hypothese gewählt, die auf klinischen und experimentellen Daten basiert, die weiter oben beschrieben sind.

## Ergebnisse

Bei den neun Patienten, die eine akute Cluster-Kopfschmerzattacke erlebten, fanden wir im Vergleich »Kopfschmerz« versus »kopfschmerzfrei« signifikante Aktivierungen im der Schmerzseite ipsilateralen hypothalamischen Grau, bilateral im anterioren Cingulum, im kontralateralen posterioren Thalamus, den ipsilateralen Basalganglien, bilateral in der Inselrinde und in den Kleinhirnhemisphären. Mit der Schwelle von  $p < 0.001$  konnten wir die Aktivierung des hypothalamischen Graus ausschließlich bei den Patienten darstellen, die eine akute Cluster-Kopfschmerzattacke erlebten, nicht jedoch bei den Patienten außerhalb der aktiven Periode (Abb. 2). Mit gleicher Schwelle von  $p < 0.001$  konnten wir außerdem eine Interaktion (Studiengruppe vs. Kontrollgruppe; Kopfschmerz vs. kein Kopfschmerz) nachweisen. Mit anderen Worten: Im Vergleich »Kopfschmerz« zu »kopfschmerzfrei« ist der Unterschied im Anstieg des rCBF in der Region des Hypothalamus signifikant größer für die Studiengruppe als für die Kontrollgruppe.

## Diskussion

In unserer Studie, in der neun Cluster-Kopfschmerzpatienten in der akuten Kopfschmerzattacke im Vergleich zur kopfschmerzfreien Phase untersucht wurden, fanden sich zerebrale Aktivierungen, die grob in drei Gruppen eingeteilt werden können:

1. kortikale und subkortikale Areale, die bekanntermaßen in der Schmerzverarbeitung oder -erfassung beteiligt sind, wie das Cingulum, die Inselrinden und der kontralaterale Thalamus,
2. eine bilaterale Aktivierung in Mittellinienstrukturen, die am ehesten eine Dilatation von Gefäßen darstellt, und
3. ein Areal, das ausschließlich im Cluster-Kopfschmerz, nicht jedoch in anderen Schmerz- und insbesondere Kopfschmerzarten aktiviert ist [16].

### Unspezifisch schmerzverarbeitende Aktivierungen

Im akuten Schmerz, verglichen mit der schmerzlosen Phase, fand sich ein bilateraler Anstieg des rCBF in der anterioren Inselrinde (Brodmann Area, BA 13), dem kontralateralen Thalamus, dem ipsilateralen anterioren Cortex cinguli (BA 24/32) und bilateral im Cerebellum. Aktivierung des anterioren Gyrus cinguli wird in fast allen PET-Studien, die somatischen oder viszerale Schmerzen untersuchen, gefunden und der emotionalen Einfärbung und Verarbeitung des Schmerzereignisses zugeschrieben [3, 14]. Aktivierungen der Inselrinden fanden sich nach der Anwendung von Hitze [3], somatosensorischer Stimulation [2] und während Cluster-Kopfschmerzattacken [13] und atypischem Gesichtsschmerz [5]. Aufgrund ihrer anatomischen Verbindungen zu fast allen Großhirnarealen, vor allem dem limbischen System, wird angenommen, daß die Insel eine Schaltstelle für sensorische Informationen darstellt und eine wichtige Rolle in der Regulierung von autonomen Antworten spielt [21]. Akti-

vierungen im kontralateralen Thalamus als Antwort auf einen Schmerzreiz ist von Tierexperimenten [9] und funktioneller Bildgebung bei Menschen seit langem bekannt [3, 24].

### Cluster-Kopfschmerz spezifische Aktivierung

Die interessanteste Aktivierung fand sich im inferioren posterioren hypothalamischen Grau, einem Hirnareal, das für zirkadiane und Schlaf-Wach-Rhythmen verantwortlich ist. Dieses Areal ist vermutlich bei Cluster-Kopfschmerzpatienten generell verändert und könnte das Triggerorgan für die uhrwerkartig auftretenden Kopfschmerzattacken sein. Unterstützt wird dies durch die Tatsache, daß bei den acht Cluster-Kopfschmerzpatienten außerhalb der aktiven Periode keine Aktivierung im Hypothalamus nach NTG-Gabe zu sehen war. Es ist bezeichnend, daß sich weder die migränespezifischen [28] noch die für den Cluster-Kopfschmerz spezifischen Areale [16] im experimentellen Kopfschmerz nach subkutaner Injektion von Capsaicin finden [20]. In Bezug auf die Anatomie des trigeminovaskulären Systems ist es vor allem deshalb bemerkenswert, weil beide Kopfschmerzsyndrome den ersten, ophthalmischen Ast des trigeminalen Nerven betreffen. Die subkutane Injektion von Capsaicin in die Stirn aktiviert ebenfalls die afferenten Fasern des ersten Astes des trigeminalen Nerven und teilt sich somit die anatomischen und neuropeptidergen Korrelate der neurovaskulären Kopfschmerzen. Trotzdem ist die Verteilung der kortikalen Aktivierungen für jedes Syndrom unterschiedlich. Für den Cluster-Kopfschmerz implizieren die Daten, daß die beobachteten Aktivierungen am ehesten als Auslöser in der Pathogenese dieses Syndroms zu sehen sind und nicht einfach nur eine Antwort per se auf einen Schmerzreiz im ophthalmischen Ast des trigeminalen Systems darstellen. Wenn man darüber hinaus in Betracht zieht, daß dieses Areal die zirkadianen Rhythmen und Schlaf-Wach-Zyklen reguliert [22, 23], etablieren diese Daten eine Beteiligung des Hypothalamus als das *primum movens* in der akuten Cluster-Kopfschmerzattacke.

### Die Rolle zerebraler Gefäße in primären Kopfschmerzsyndromen

Um die Hypothese einer spezifischen Aktivierung von Hirnarealen für verschiedene Kopfschmerzsyndrome zu verifizieren, wurde durch die subkutane Injektion von Capsaicin in die Stirn bei Probanden ohne Kopfschmerzanamnese ein trigeminal vermittelter Schmerz in demselben Gebiet hervorgerufen, das Migräne- oder Cluster-Kopfschmerz betrifft, jedoch ohne den spezifischen pathophysiologischen Hintergrund dieser Erkrankungen. Hierbei fand sich neben der Aktivierung von unspezifisch schmerzverarbeitenden kortikalen Arealen auch eine bilaterale Dilatation der A. carotis interna [20]. Ein solches Verhalten impliziert eine trigeminal vermittelte Vasodilatation über den ophthalmischen Ast des trigeminovaskulären Systems und damit eine neuronal gesteuerte Vasodilatation. Daß eine Vasodilatation großer intrakranieller Gefäße nicht nur

im Cluster-Kopfschmerz, sondern auch nach der Injektion von Capsaicin in einer PET-Studie nachgewiesen werden konnte, belegt, daß vaskuläre Veränderungen ein Epiphänomen der Aktivierung des trigeminovaskulären Systems [19] sind und daß der Cluster-Kopfschmerz keine primäre Erkrankung der Karotiden oder des Sinus cavernosus ist [17]. Aufgrund klinischer und tierexperimenteller Befunde ist es naheliegend, daß die Aktivierung des trigeminalen Systems als solches einen Abfall des venösen oder Anstieg des arteriellen Flusses in diesen Gefäßen triggert. Auf der physiologischen Ebene bestehen die Gemeinsamkeiten in einer Beteiligung des ersten Astes des trigeminalen Nerven und einer neuronal vermittelten Dilatation der Karotiden.

#### Das neurovaskuläre Modell

In dieser Studie wurde erstmals überzeugend die klinisch schon lange vermutete Beteiligung hypothalamischer Strukturen in der akuten Cluster-Kopfschmerzattacke visualisiert. Im Vergleich zur spontanen Migräneattacke [28] wurde keine Hirnstammaktivierung gefunden, und beim experimentellen trigeminal vermittelten Schmerz war im Gegensatz zur NTG-induzierten Cluster-Kopfschmerzattacke der Hypothalamus nicht aktiviert [16]. Das unterstreicht die Tatsache, daß die jeweiligen Aktivierungen spezifisch für die jeweiligen primären Kopfschmerzsyndrome sind. Zusammenfassend unterstützen diese Beobachtungen das Konzept, daß die Pathogenese des Cluster-Kopfschmerzes auf eine Imbalance des zentralen Nervensystems in den Schrittmacher- oder zirkadianen Regionen des hypothalamischen Graus zurückzuführen ist. Für die Migräne gibt es klinische und Hinweise aus der funktionellen Bildgebung, die auf eine Störung der Zusammenarbeit bestimmter Hirnstammgebiete als Generator für die Migräneattacken hindeuten [28]. Eine eventuelle Dilatation der großen basisnahen Gefäße ist nicht spezifisch für eine bestimmte Kopfschmerzart, sondern stellt eine unspezifische Reaktion auf die trigeminale Aktivierung als solche dar. Tierexperimentelle Daten legen nahe, daß es sich hierbei um einen direkten trigemino-parasympathischen Reflex handelt, bei dem der afferente Schenkel der N. trigeminus ist und der efferente Schenkel, eventuell vermittelt über einen axo-axonalen Reflex, über den VII Hirnnerven vermittelt wird [7, 8]. Dies bedeutet, daß ein starker trigeminaler nozizeptiver Reiz direkt und unabhängig von dem pathophysiologischen Hintergrund der jeweiligen Kopfschmerzform für die Dilatation intrazerebraler Gefäße ausreicht. Aus diesen Gründen sollten Migräne und Cluster-Kopfschmerz als neurovaskuläre Kopfschmerzsyndrome zusammengefaßt werden, um der Interaktion von neuronalen Strukturen und zerebralen Gefäßen in der zerebrovaskulären Physiologie Rechnung zu tragen [19].

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Arne May  
Neurologische Universitätsklinik Regensburg  
Universitätsstr. 84  
93053 Regensburg  
arne.may@klinik.uni-regensburg.de

#### Literatur

1. Bovim G, Jenssen G, Ericson K: Orbital phlebography: a comparison between cluster headache and other headaches. *Headache* 1992; 32: 408-412
2. Burton H, Videen TO, Raichle ME: Tactile vibration activated foci in insular and parietal opercular cortex studied with positron emission tomography. *Somatosens Mot Res* 1993; 3: 297-308
3. Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA: Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 1994; 71: 802-807
4. Chazot G, Claustrat B, Brun J, Jordan D, Sassolas G, Schott B: A chronobiological study of melatonin, cortisol, growth hormone and prolactin secretion in cluster headache. *Cephalalgia* 1984; 4: 213-220
5. Derbyshire SW, Jones AK, Devani P, Friston KJ, Feinmann C, Harris M, Pearce S, Watson JD, Frackowiak RS: Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1166-1172
6. Ekblom K: Nitroglycerin as a provocative agent in cluster headache. *Arch Neurol* 1968; 19: 487-493
7. Goadsby PJ: Characteristics of facial nerve-elicited cerebral vasodilatation determined using laser Doppler flowmetry. *Am J Physiol* 1991; 260: R255-262
8. Goadsby PJ, Lambert GA, Lance JW: Stimulation of the trigeminal ganglion increases flow in the extracerebral but not the cerebral circulation of the monkey. *Brain Res* 1986; 381: 63-67
9. Goadsby PJ, Zagami AS, Lambert GA: Neural processing of craniovascular pain: a synthesis of the central structures involved in migraine. *Headache* 1991; 31: 365-371
10. Hannerz J, Ericson K, Bergstrand G: Orbital phlebography in patients with cluster headache. *Cephalalgia* 1987; 7: 207-211
11. Hardebo JE, Moskowitz MA: Synthesis of Cluster Headache Pathophysiology. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (Eds): *The Headaches*. Raven Press, New York 1993, pp. 569-576
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society: Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8: 1-96
13. Hsieh JC, Hannerz J, Ingvar M: Right-lateralised central processing for pain of nitroglycerin-induced cluster headache. *Pain* 1996; 67: 59-68
14. Jones AK, Friston K, Frackowiak RS: Localization of responses to pain in human cerebral cortex. *Science* 1992; 255: 215-216
15. Leone M, Patrino G, Vescovi A, Bussone G: Neuroendocrine dysfunction in cluster headache. *Cephalalgia* 1990; 10: 235-239
16. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ: Hypothalamic Activation in Cluster Headache Attacks. *Lancet* 1998; 352: 275-278
17. May A, Büchel C, Bahra A, Goadsby PJ, Frackowiak RSJ: Intra-cranial vessels in trigeminal transmitted pain: a PET study. *Neuroimage* 1999; 9: 453-460
18. May A, Goadsby PJ: Cluster headache: imaging and other developments. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 199-203
19. May A, Goadsby PJ: The trigeminovascular system in humans: pathophysiological implications for primary headache syndromes of the neural influences of the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 115-127
20. May A, Kaube H, Büchel C, Eichten C, Rijntjes M, Jüptner M, Weiller C, Diener HC: Experimental cranial pain elicited by Capsaicin: a PET-study. *Pain* 1998; 74: 61-66
21. Mesulam MM, Mufson EF: The insula of Reil in man and monkey. *Architectonics, connectivity and function*. Plenum, New York 1985, 179-226
22. Moore R: Circadian rhythms: basic neurobiology and clinical applications. *Ann Rev Med* 1997; 48: 253-266
23. Nitz D, Siegel JM: GABA release in posterior hypothalamus across sleep-wake cycle. *Am J Physiol* 1996; 271: R1707-1712
24. Rosen SD, Paulesu E, Frith CD, Frackowiak RS, Davies GJ, Jones T, Camici PG: Central nervous pathways mediating angina pectoris. *Lancet* 1994; 344: 147-150
25. Sjaastad O (ed): *Major Problems in Neurology, Vol. 23, Cluster Headache Syndrome*. WB Saunders Company Ltd, London 1992
26. Sjaastad O, Rinck P: Cluster headache: MRI studies of the cavernous sinus and the base of the brain. *Headache* 1990; 30: 350-351
27. Talairach J, Tournoux P (eds): *Coplanar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme, New York 1988
28. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC: Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658-660