

Estimulación del hipotálamo posteromedial: hechos e hipótesis para el tratamiento de los síndromes de dolor facial, trastornos de la conducta y epilepsia multifocal.



ANGELO FRANZINI, MD
NEUROCIRUJANO

AUTORES

¹ ANGELO FRANZINI, MD; ² GIUSEPPE MESSINA, MD;
³ MASSIMO LEONE, MD; ⁴ GENNARO BUSSONE, MD;
⁵ CARLO MARRAS, MD; ⁶ GIOVANNI BROGGI, MD.

^{1,2,5,6} Departamento de Neurocirugía, Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta", Milán, Italia.

^{3,4} Departamento de Neurología, Istituto Nazionale Neurologico "Carlo Besta", Milán, Italia.

E-mail: bsvjf@tin.it

Resumen

La estimulación cerebral profunda es un procedimiento que evoluciona a medida que se van teniendo en cuenta opciones terapéuticas más recientes y sofisticadas para los desórdenes funcionales resistentes a tratamientos médicos.

El hipotálamo posterior puede ser considerado, en base a los conocimientos actuales, como un ganglio crítico de un sistema complejo de múltiples circuitos que actúa en las funciones de atención, cognitivas, y por supuesto, fisiológicas autonómicas. En este artículo se resalta su participación en patologías tales como la cefalea trigeminal autonómica, trastornos de la conducta, dolor facial neuropático y neuralgia trigeminal secundaria a Esclerosis Múltiple, así como también epilepsia multifocal, las cuales son refractarias a los tratamientos conservadores.

En este manuscrito se abordan algunos temas sobre los aspectos técnicos de la estimulación cerebral profunda de esta región anatómica, y los resultados a largo plazo en pacientes sometidos a dicho procedimiento para las enfermedades mencionadas arriba, junto con algunas consideraciones fisiopatológicas.

Palabras clave: Hipotálamo posterior; cefaleas autonómicas trigeminales; epilepsia multifocal; conducta agresiva; neuromodulación

Recibido: Abril 2009
Aceptado: Mayo 2009

Introducción

La estimulación hipotalámica involucra la implantación de electrodos en el hipotálamo posteromedial junto con la inserción de generadores de pulso internos (GPIs) que impulsan al sistema en su totalidad. Este procedimiento fue originalmente introducido en el año 2003 con el fin de tratar pacientes afectados por cefalea en racimo crónica.¹

La razón para la elección del blanco derivó de un estudio de Tomografía por Emisión de Positrones la cual mostró activación focal del hipotálamo posteromedial durante los ataques de cefalea en racimo.² El objetivo de la estimulación de alta frecuencia fue introducir un campo eléctrico que inhiba la hiperactividad focal de las neuronas hipotalámicas responsables de los episodios de cefalea en racimo.

El mismo blanco ha sido utilizado en el pasado y el hipotálamo posteromedial fue identificado estereotácticamente para su lesión³ con el fin de tratar la conducta agresiva, la epilepsia multifocal y el dolor facial ipsilateral.

En la actualidad, la estimulación hipotalámica de alta frecuencia (AF) ha sido utilizada para tratar diversas enfermedades refractarias a las drogas y a los tratamientos conservadores.

- Cefalea en racimo crónica (aplicación original).¹
- SUNCT (ataque de cefalea neuralgiforme, unilateral, de corta duración, con inyección conjuntival, lagrimeo y rinorrea).⁴
- Neuralgia trigeminal asociada a EM (limitada a la primer división del quinto par craneal en la Esclerosis Múltiple).
- Conducta agresiva en pacientes con bajo coeficiente intelectual.⁵
- Epilepsia multifocal.⁶

Sorpresivamente, la AF crónica en el hipotálamo posteromedial a niveles terapéuticos, induce sólo cambios menores en el sistema nervioso autónomo⁷ y ningún cambio en el sistema endócrino (una paciente de sexo femenino con electrodos hipotalámicos tuvo un embarazo y un parto normal). El objetivo de este artículo es discutir algunos aspectos de nuestra experiencia en estimulación hipotalámica considerando las siguientes preguntas:

- ¿Es realmente el hipotálamo el área blanco cuya estimulación produce los efectos terapéuticos?
- ¿Por qué la epilepsia multifocal, la conducta agresiva, y las neuralgias trigeminales autonómicas responden a la neuromodulación de la misma área cerebral?
- ¿Por qué algunos pacientes resultaron curados inclusive luego de evaluaciones en seguimientos a largo plazo, mientras otras mostraron una mejoría parcial y otros resultaron no responder en absoluto?

Materiales y Métodos

Metodología quirúrgica

Identificación del blanco: La metodología operativa para dicho procedimiento parece ser prácticamente la misma que la de los diversos grupos que la llevan a cabo en diferentes países.⁸⁻¹⁴

La cirugía fue realizada con el marco Leksell (Elekta, Estocolmo, Suecia) bajo anestesia local. Se administraron antibióticos preoperatorios a todos los pacientes. Se utilizó RMN cerebral preoperatoria (axial volumetric fast spin echo, inversion recovery y T2) para obtener imágenes de alta resolución para la determinación precisa de ambas comisuras, anterior y posterior, y de las estructuras del mesencéfalo por debajo del plano comisural, tales como los cuerpos mamilares y el núcleo rojo. Las imágenes de RM fueron fusionadas con asistencia de software (Frame-link 4.0, Steathstation, Medtronic, Minneapolis, MN) con una TC volumétrica estereotáctica realizada con cortes de 15 mm de espesor. Las coordenadas para la estructura ipsilateral del lado involucrado fueron establecidas a 5mm por debajo del plano intercomisural y 2 mm lateral a la línea media.

La planificación del blanco de la coordenada anteroposterior basadas exclusivamente en coordenadas basadas en el punto medio comisural puede conducir a la ubicación errónea del electrodo.¹⁵ El error estereotáctico se debe a la variabilidad anatómica del ángulo entre el tronco del encéfalo y el plano intercomisural. Para corregir este error nosotros introdujimos una tercera referencia anatómica. A esta referencia la llamamos "punto interpeduncular",¹⁶ el cual se define como el vértice de la cisterna interpeduncular 8 mm por debajo del plano comisural a nivel del diámetro mayor de los cuerpos mamilares como se ve en un corte axial.

La última coordenada anteroposterior fue seleccionada 1-2 mm posterior al punto interpeduncular. En la mayoría de los pacientes, esta ubicación se encuentra 3 mm posterior al punto medio comisural. Nuestro grupo desarrolló un programa y un atlas para la identificación del blanco hipotalámico y están libremente disponibles online en www.angelo Franzini.com/BRAIN.html. Una cánula rígida fue insertada a través de un orificio coronal paramediano de 7mm hecho con taladro hasta 10 mm dorsales al blanco. Esta cánula se utilizó como guía para el microregistro y para la ubicación definitiva del electrodo. Los pacientes con episodios de dolor bilateral fueron sometidos al procedimiento bilateralmente.

Microregistro: Los tres pacientes sometidos a registro de microelectrodo en estado de vigilia no recibieron ninguna droga para profilaxis de la cefalea durante las 24 horas previas a la cirugía. Los otros pacientes no fueron sometidos despiertos a la cirugía y se les permitió recibir sus drogas profilácticas usuales. Para todos los pacientes, registros fisiológicos continuos con el sistema Leadpoint® (Medtronic, Minneapolis, MN) comenzaron a medida que el microelectrodo alcanzaba el área blanco presuntiva. Se realizó análisis de data postquirúrgica con Spike2 analysis package® (CED, Cambridge, UK). Los eventos de unidad simple fueron discriminados utilizando la función de clasificación de espigas y equiparación de plantillas. El ritmo de descarga fue calculado dividiendo el número total de espigas aisladas por la longitud del registro. Las propiedades del patrón de descarga fueron inspeccionadas mediante la graficación de histogramas de los intervalos entre las espigas (ISI; 5 ms de ancho y retraso de hasta 100 ms). Se graficaron diagramas (5 ms de ancho y retrasos de hasta 1000 ms) para evaluar el ritmo. El promedio de ritmo de descarga fue aproximadamente 24 espigas/seg. Durante la mayoría del tiempo de registro, todas las neuronas generaron potenciales de acción aislados. De hecho, el intervalo entre espigas (IEE), como se muestra en el osciloscopio estuvo en el rango de 10-15 ms, con sólo 7.2% de los IEE menores a 5 ms, lo que refleja altas frecuencias entre las descargas. Los autocorrelogramas de dos células no mostraron ninguna regularidad en la ocurrencia de picos y valles, lo que indica una falta de periodicidad de la descarga. Sólo un autocorrelograma mostró algo de regularidad en la ocurrencia de picos y valles con un patrón oscilatorio de aproximadamente 1 Hz. En un paciente, el ritmo de descarga fue reducido por la estimulación táctil contralateral pero no ipsilateral del territorio cutáneo inervado por la rama oftálmica del nervio trigémino.¹⁷

Macroestimulación e implante del GPI: En los pacientes sometidos a cirugía en estado de vigilia, la macroestimulación fue probada a una frecuencia de 60 Hz y a 60 ms de ancho de pulso. La amplitud fue incrementada progresivamente. La desviación ocular hacia el lado estimulado se observó a los 3-4 Volts, seguida por respuestas motoras ipsilaterales del III par craneal (4 - 5 Volts). A mayores voltajes (5 - 6 Volts) se reportó sensación de miedo y pánico. Las respuestas vegetativas y/o cardiovasculares no fueron evocadas por macroestimulación intraoperatoria a estas amplitudes. Cuando se descartaron efectos colaterales con las amplitudes a ser utilizadas luego de la cirugía (1-3 Volts), la cánula guía fue removida y el electrodo de ECP fue asegurado al cráneo con microplacas. Nunca observamos efectos adversos relacionados a la inserción del electrodo. De todos modos, un efecto microlesional fue notado en tres pacientes quienes tuvieron desaparición inmediata de los episodios de dolor luego de la implantación de ECP sin estimulación activa. Siempre se realizó TC estereotáctica postquirúrgica para descartar complicaciones y se fusionó con la RM prequirúrgica para verificar la colocación del electrodo. Se creó una reconstrucción tridimensional de las imágenes fusionadas. Se colocaron generadores de pulso internos (GPI) (Soletta, Medtronic) en bolsillos subcutáneos subclaviculares y se conectaron al electrodo de ECP para estimulación eléctrica continua crónica.

Los parámetros de estimulación usados fueron: configuración monopolar con case como ánodo y configuración variable de los contactos del electrodo establecidos como cátodos; frecuencia de estimulación: 100-185 Hz (alta frecuencia de estimulación); ancho de pulso: 60-100 μ seg; amplitud: 0.6-3.3 V (en pacientes con cefalea en racimo), 1.8 V (para pacientes con SUNCT), 1.0 V-3.5 V (en pacientes agresivos), 1.5-3.5 V (en pacientes con epilepsia multifocal), 1.0-1.6 V (en dolor facial neuropático), 1.2-2.5 V (para neuralgia trigeminal en pacientes con EM).

Desde el año 2005 el electrodo cerebral profundo ha sido conectado al canal dual subclavicular GPI (Kinetra, Medtronic), previamente implantado para la estimulación del Gran Nervio Occipital (GNO); la única limitación para el uso del generador dual de pulso fue la necesidad de estimular a la misma frecuencia con ambos, el electrodo intracraneal y el occipital.

Criterios de Selección

Cefalea en racimo crónica y SUNCT: Diagnóstico de cefalea en racimo crónica y SUNCT (Short-lasting

Unilateral Neuralgiform Headache attacks with Conjunctival injection and Tearing) cumplimentando el criterio de la Sociedad Internacional de cefalea.¹⁸

El diagnóstico tiene que ser realizado por dos neurólogos independientes dedicados al tratamiento de cefaleas y dolor facial.

-Se probaron todas las drogas para profilaxis de ataques de dolor en dosis suficientes, solas y en combinación (verapamilo, carbonato de litio, metisergida, carbamazepina, oxcarbazepina, difenilhidantoína, valproato, topiramato, gabapentin, melatonina, pizotifeno, indometacina y esteroides).

-TC normal. RM cerebral normal incluyendo la unión cráneo-cervical y RM arterial y angiografía venosa.

Neuralgia trigeminal: Ataques de dolor paroxístico limitados a la primer rama trigeminal en pacientes afectados por neuralgia trigeminal refractaria *asociada con esclerosis múltiple*; intervenciones previas y sin éxito de descompresión microvascular y/o dos procedimientos percutáneos tales como termorizotomías y compresión por balón; terapia médica inefectiva.

Dolor facial neuropático: Presencia de dolor constante y a veces ardiente, falta de respuesta a la carbamazepina, adormecimiento asociado y a veces acompañado de disturbios psiquiátricos. Está representado por condiciones dolorosas primarias o secundarias debido a injuria trigeminal (trauma no intencional, incidental), neuralgia postherpética y anestesia dolorosa o dolor trigeminal por deaferentación.

Conducta agresiva

-Las enfermedades de los trastornos de la conducta son definidas como trastornos de oposición desafiante, incluidos bajo el criterio del DSM-IV. Estos trastornos están generalmente asociados con daño cerebral severo y retraso mental.

-La administración de neurolépticos a altas dosis y otras drogas sedativas a dosis adecuadas por tiempo adecuado ha sido inefectiva para el control de los ataques de ira.

Epilepsia multifocal

-Síndromes epilépticos resistentes a las drogas debidos a focos cerebrales múltiples no resecables evidenciados por EEG, observación clínica y estudios neuroradiológicos.

Resultados

Se reportan pacientes con resultados de largo plazo disponibles.

Cefalea en racimo crónica (16 pacientes)

Luego de un seguimiento promedio de 23 meses, 13 de 16 pacientes (15 de 18 implantes) han mejorado marcadamente, 10 de los cuales (11 implantes) están completamente libres de dolor. En 2 pacientes el control/reducción del dolor requirió además profilaxis de larga duración. Más del 70% de los días postquirúrgicos han cursado libres de dolor. Los beneficios ocurrieron gradualmente durante aproximadamente 42 días y requirieron un frecuente ajuste de la amplitud. Sólo en un caso la crisis finalizó dentro de las 24 hs. de iniciada la estimulación. Estos hallazgos indican que la estimulación hipotalámica no funciona por efecto placebo. Las funciones vitales y las variables pertinentes de laboratorio han sido cuidadosamente monitoreadas durante el seguimiento y no se observaron alteraciones clínicas relevantes. Los efectos colaterales fueron mínimos y transitorios, excepto por un paciente con cefalea en racimo crónica, en el cual el vértigo persistente y la empeorada bradicardia requirieron suspensión temporal de la estimulación bilateral.

SUNCT (1 paciente)

En el paciente operado por ataques de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo (SUNCT), el dolor y los fenómenos autonómicos desaparecieron luego de la cirugía. La amplitud fue gradualmente incrementada a 1.8 V y luego de 8 meses libres de dolor el estimulador fue apagado sin conocimiento de la paciente; permaneció libre de dolor por los 3 meses siguientes; en el mes 11, los ataques gradualmente reaparecieron y persistieron, por lo tanto, el estimulador fue encendido nuevamente y los ataques desaparecieron. La ECP permitió largos períodos sin dolor y un mayor control del dolor durante los ataques esporádicos. La paciente retornó a una vida social, familiar y de trabajo normal.

Neuralgia trigeminal en pacientes con EM (5 pacientes)

A los 1-3 años de seguimiento, 2 de 5 pacientes operados estuvieron libres de dolor y sin medicación luego de la estimulación crónica, mientras que el resto de los pacientes mejoraron y experimentaron

un control del dolor añadiendo medicación a la estimulación. En todos los pacientes la ECP tuvo efectos beneficiosos sobre el dolor limitado a la primera rama trigeminal por un promedio de 23 meses. Luego del primer implante (promedio 20 meses) tres pacientes fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos no relacionados a ECP, para aliviar el dolor en la II y III rama pero no en la primera.

Conducta agresiva (6 pacientes)

4 de 6 pacientes tuvieron disminución inmediata o progresiva de los ataques de ira y subsecuentemente adquirieron la posibilidad de ser reinsertados en la familia o en comunidades lidiando con pacientes con discapacidad mental. Un paciente se pudo liberar de la contención mayor, otro presentó reducción de la hipertensión arterial y mejoría en el patrón de sueño. Luego de evaluaciones seriales de seguimiento realizadas a intervalos regulares en nuestro instituto, notamos que aquellos pacientes en los cuales la enfermedad primaria causante de la conducta agresiva era conatal, tuvieron resultados clínicos significativamente mejores.

Epilepsia multifocal (2 pacientes)

En un paciente luego del primer mes de intervención, las convulsiones generalizadas habían desaparecido. El único tipo de convulsiones (complejas parciales, primaria generalizada) comenzaron a decrecer gradual y progresivamente en intensidad y frecuencia hasta que reobtuvo un total de 75% de reducción de las convulsiones a los seis meses. En es otro paciente operado por crisis gelásticas, desaparecieron completamente. Las crisis parciales complejas comenzaron a mejorar gradualmente y a los 6 meses se habían reducido sostenidamente en un 80%; las crisis con caída comenzaron a reducirse hasta que se observó un 80% de reducción a los 6 meses.

Dolor facial neuropático (3 pacientes)

Luego de la cirugía, los pacientes reportaron que no hubo reducción en su dolor. Los parámetros de estimulación fueron los mismos que para los pacientes con cefalea en racimo crónica y SUNCT (180 Hz, 60 ms, voltaje promedio 1.3). Luego de 4 meses de estimulación continua (6, 8, y 10 meses respectivamente) el dolor continuo fue igual que en el período prequirúrgico. El incremento de la amplitud no ofreció ningún alivio del dolor. La amplitud mayor a 3 V indujo mareo y activación oculomotora en todos los casos.

La estimulación bipolar no ofreció ninguna mejoría. Cuando el GIP fue apagado sin conocimiento del paciente, los episodios paroxísticos de dolor fueron descritos por el paciente como levemente más intensos que aquellos que ocurrían durante la estimulación.

Discusión y conclusión

Antes de la operación, ninguno de los pacientes afectados por cefalea en racimo crónica y SUNCT era capaz de trabajar. Como resultado de la estimulación, la mayoría de las vidas de estos pacientes retornaron gradualmente a la condición normal. La mayoría reanudó la actividad laboral y análisis económicos de largo plazo demostraron una marcada reducción en los costos del manejo de cefalea en racimo crónica resistentes a tratamiento médico en pacientes con ECP.¹⁹

El procedimiento también parece aceptablemente seguro a pesar de reporte de una hemorragia fatal ocurrida en las series Belgas.¹³ De todos modos, debido a que la complicación hemorrágica cerebral puede ser una ocurrencia de amenaza de vida, la implantación hipotalámica sólo debe ser considerada como último recurso en pacientes con cefalea en racimo crónica quienes no responden a los extensos ensayos de todos los tratamientos conservadores disponibles. Desde el año 2004 también la estimulación del nervio occipital (ENO) ha sido evaluada previa a la ECP y más del 50% de los pacientes con cefalea en racimo crónica no requirió la utilización de ECP hipotalámica.²⁰

Es notable que en ninguno de los cuatro pacientes con síntomas dolorosos bilaterales (presentes antes de la implantación en tres) la estimulación hipotalámica mejorara los ataques de cefalea contralaterales. Esto es evidencia adicional de que los procesos que dan origen a la cefalea en racimo son estrictamente lateralizados. También la ENO actúa en el lado ipsilateral del dolor.

Aunque la estimulación cerebral profunda es ampliamente usada para tratar movimientos anormales intratables y otras condiciones neurológicas, su mecanismo de acción permanece en gran medida desconocido. La estimulación de alta frecuencia, como la utilizada en este estudio, se cree que ejerce un efecto inhibitorio sobre neuronas y puede explicar la desaparición del temblor que ocurre en el temblor parkinsoniano tan pronto como se inicia la estimulación.

Hemos observado latencias mucho más largas (aunque variables) en el resultado clínico de nuestros pacientes con cefalea en racimo crónica, lo que sugiere que mecanismos más complejos son responsables del efecto terapéutico.

En el pasado, las lesiones por radiofrecuencia del hipotálamo posteromedial han demostrado ser exitosas en aliviar el dolor facial resistente a drogas inducido por enfermedades malignas,³ mientras las investigaciones neurofisiológicas sugieren la existencia de diversas vías que llevan información nociceptiva de territorios trigeminales al hipotálamo posterior, junto con la existencia de interconexiones múltiples entre tales regiones y la formación reticular del tronco del encéfalo.²¹

Nosotros sugerimos que la estimulación eléctrica del hipotálamo puede restaurar la modulación hipotalámica del núcleo trigeminal caudal, por ende previniendo la activación del reflejo trigémino-facial que se considera el responsable del dolor y de los fenómenos autonómicos en la cefalea en racimo. La ENO también puede actuar mediante modulación del núcleo trigeminal caudal (el cual está en conexión con regiones del asta dorsal de la primer metámera cervical) y entonces ambos procedimientos neuromodulatorios pueden tener un mecanismo de acción común.²²

Mecanismos similares que actúan dentro del tronco del encéfalo pueden explicar los efectos terapéuticos de la estimulación del nervio vago en pacientes con cefalea en racimo crónica, teniendo en cuenta las conexiones reticulares fisiológicas de las vías vagales centrales.²³

A la pregunta: "¿Es realmente el hipotálamo?" Nuestra respuesta es "no". El volumen realmente identificado como blanco incluye la unión entre el hipotálamo y el mesencéfalo, y ninguna función neuroendócrina puede ser evocada por estimulación eléctrica. Más aún, ninguna interacción con el apetito y la ingesta alimenticia ha sido demostrada en pacientes estimulados. Contrariamente, la estimulación eléctrica crónica indujo un cierto grado de cambios autonómicos involucrando primordialmente la regulación simpática de la presión sanguínea.²⁴

En varios pacientes apareció un tipo de condición hipotensiva ortostática, evidenciada sólo por el instrumental de monitoreo y en ausencia de cualquier síntoma clínico. Finalmente, debe ser notado el efecto

beneficioso en el sueño obtenido en la mayoría de nuestros pacientes,²⁵ lo que sugiere la existencia de conexiones extensas con el sistema reticular. Para nosotros, esta región no es realmente un núcleo verdadero pero parece actuar como un centro de actividad en el cual se integran diversos sistemas funcionales, resultando en cambios en funciones autonómicas y conductuales.

De todos modos, el término "hipotálamo posteromedial", ha sido originalmente introducido por Keji Sano, quien fue el primero en explorar dicho área y por ende este término debe ser mantenido por los cirujanos estereotácticos y en la literatura estereotáctica.

La respuesta a la pregunta "¿por qué algunos pacientes resultaron ser curados inclusive tras exámenes de seguimiento a largo plazo, mientras otros mostraron mejorías parciales y otros resultaron ser absolutamente no respondedores?" "Las aberraciones funcionales que ocurren en cada paciente son indudablemente debidas a la combinación de diversos factores tales como genéticos, experiencias emocionales personales y diferentes patrones de disrupción anatómica debida a todas las enfermedades que pueden perturbar la llamada actividad funcional "normal" de los diferentes subcircuitos del cerebro humano.

Sólo podemos esperar que en el futuro, herramientas más detalladas y refinadas como la RM basada en voxel-basal, espectroscopías y neuroimágenes funcionales, puedan ayudar en la selección de los pacientes y así permitir localizar y corregir cada alteración que se encuentra en el origen de la enfermedad en cada paciente.²⁶ Tales herramientas deben ser guiadas por trabajos experimentales con el fin de descubrir las conexiones anatómicas y funcionales reales entre las diferentes áreas del cerebro cuya disrupción esté ligada en forma simple o múltiple a una condición patológica dada.

Stimulation of the posteromedial hypothalamus: facts and hypotheses for the treatment of painful syndromes of the face, behavioural disorders and multifocal epilepsy.

Authors: Angelo Franzini, MD; Giuseppe Messina, MD; Massimo Leone, MD; Gennaro Bussone, MD; Carlo Marras, MD; Giovanni Broggi, MD.

Abstract

Deep-Brain Stimulation is an evolving procedure as far as more recent and sophisticated therapeutical options for drug-resistant functional disorders are taken into account.

Posterior Hypothalamus can be considered, at the actual state of knowledge, in the same way as a critical node of a complex multiloop system subserving attentional, cognitive and, of course, autonomic physiological functions. Its involvement in pathologies such as trigeminal autonomic cephalalgia, disruptive behaviour, neuropathic pain of the face and Multiple Sclerosis-secondary trigeminal neuralgia, as well as multifocal epilepsy which are refractory to conservative treatment is underlined in this manuscript.

Some issues about technical aspects in Deep-brain-Stimulation of this anatomical region, long-term results in patients submitted to such procedure for the above-mentioned procedures, together with pathophysiological considerations are addressed in this report.

Keywords: Posterior Hypothalamus; Trigeminal Autonomic Cephalalgias; Multifocal Epilepsy; Aggressive behaviour; Neuromodulation

Introduction

Hypothalamic stimulation involves the implantation of electrodes into the posteromedial hypothalamus together with the insertion of internal pulse generators (IPGs) that drive the overall system. This procedure was originally introduced in 2003 in order to treat patients affected by chronic cluster headache.¹ The rationale for target choice was derived from Positron Emission Tomography examination which showed focal activation of the posteromedial hypothalamus during cluster headaches attacks.² So the goal of high frequency stimulation of the postero-medial hypothalamus was to induce an electrical field inhibiting the focal hyperactivity of hypothalamic neurons responsible of cluster headache attacks.

The same target has been used in the past and the posteromedial hypothalamus was stereotactically targeted for lesioning³ to treat aggressive behaviour, multifocal epilepsy and ipsilateral facial pain.

Nowadays chronic high frequency (HF) hypothalamic stimulation has been used to treat different diseases refractory to drugs and conservative treatments:

- Chronic cluster headache (original application).¹
- SUNCT ⁴
- MS trigeminal neuralgia (limited to the first division of the fifth nerve on Multiple Sclerosis) (Data in press).
- Aggressive behaviour in subaverage IQ patients.⁵
- Multifocal epilepsy.⁶

Surprisingly chronic HF of the posteromedial hypothalamus at therapeutical levels induces only minor changes in the autonomic nervous system⁷ and no changes in the endocrine system (a female patient with hypothalamic electrodes had a normal pregnancy and delivery).

Aim of this paper is to discuss some aspects of our experience of hypothalamic stimulation considering the following questions:

- Is it really hypothalamus the target area whose stimulation produces the therapeutical effects?
- Why do multifocal epilepsy, aggressive behaviour and trigeminal autonomic neuralgias respond to the neuromodulation of the same cerebral area?
- Why some patients resulted to be cured even at long-term follow-up examinations, whereas others showed partial improvement and others again resulted absolutely not responders?

Material and Methods

Surgical methodology

Targeting: Operative methodology for such procedure appears to be nearly the same for the several groups that perform it in different countries.⁸⁻¹⁴

Surgery was performed with the Leksell frame (Elekta, Stockholm, Sweden) under local anesthesia. Preoperative antibiotics were administered to all patients. A preoperative brain MRI (axial volumetric fast spin echo inversion recovery and T2 images) was used to obtain high-definition images for precise determination of both anterior and posterior commissures and midbrain structures below the commissural plane, such as the mammillary bodies and the red nucleus. MR images were merged with software assistance (Frame-link 4.0, Steathstation, Medtronic, Minneapolis, MN) with a volumetric stereotactic CT acquired with 1.5 mm thick slices. Coordinates for the pHyp ipsilateral to the involved side were also set at 5 mm below the intercommissural plane and 2mm lateral from the midline. Target planning of the anteroposterior coordinate relying exclusively on midcommissural point-based coordinates may lead to electrode misplacement.¹⁵ This stereotactic error is due to the anatomical variability of the angle between the brain stem and the intercommissural plane. In order to correct for this possible error we introduced a third anatomical landmark. We have named this landmark the "interpeduncular point",¹⁶ which is defined as the apex of the interpeduncular cistern 8 mm below the commissural plane at the level of the maximum diameter of the mammillary bodies as visible in axial section. The final anteroposterior coordinate for the pHyp target was selected 1-2 mm posterior to the interpeduncular point. In most patients this location is 3 mm posterior to the mid-commissural point. A dedicated program and atlas for targeting the hypothalamus have been developed by our group and are freely available online at www.angelo Franzini.com/BRAIN.html.

A rigid cannula was inserted through a 7 mm coronal paramedian twist-drill hole to an off set 10 mm dorsal to the target. This cannula was used as both a guide for microrecording and placement of the definitive electrode. Patients with bilateral pain bouts underwent a bilateral procedure.

Microrecording: The three patients that underwent awake microelectrode recording did not receive any headache prophylactic drugs for the 24 hours pre-

ceding surgery. The other patients did not undergo awake surgery and were allowed to receive their usual prophylactic drugs. For all of the patients, continuous physiological recordings with the Leadpoint system (Medtronic, Minneapolis, MN) began as the micro-electrode reached the presumptive target area. Post-operative data analysis was performed with the Spike2 analysis package (CED, Cambridge, UK). Single-unit events were discriminated using template-matching spike sorting function. The firing rate was calculated by dividing the total number of the isolated spikes by the length of the recording. Properties of the firing pattern were inspected by plotting inter-spike interval histograms (SIH; 5 ms bin width and lag up to 100ms). Autocorrelograms (5 ms bin width and lags up to 1000 ms) were plotted to evaluate the rhythmicity of the spike trains. The average firing rate was approximately 24 spikes/s. For most of the recording time all the neurons generated isolated action potentials; in fact the inter-spike interval (ISI), as shown in the oscilloscope, was in the 10-15 ms range, with only 7.2% of ISI shorter than 5 ms, which reflects very high intraburst frequencies. Autocorrelograms of two cells did not display any regularity in the occurrence of peaks and troughs, which indicates a lack of periodicity of the firing discharge. Only one autocorrelogram displayed some regularity in the occurrence of peaks and troughs, with an oscillatory pattern at around 1 Hz. In one patient, firing rate was reduced by contralateral but not by ipsilateral tactile stimulation of the cutaneous territory innervated by the ophthalmic branch of the trigeminal nerve.¹⁷

Macrostimulation and IPG implant : In the patients who underwent awake surgery, macrostimulation was tested at 60 Hz frequency and 60 ms pulse width. Amplitude was increased progressively. Ocular deviation toward the stimulated side was observed at 3-4 Volts, followed by ipsilateral IIIrd nerve motor responses (4-5 V). At higher voltages (5-6 V), a sensation of fear and panic was reported. Vegetative responses and/or cardiovascular effects were not evoked by intraoperative macrostimulation at these amplitudes. When side effects were ruled out at the amplitudes expected to be used postoperatively (1-3 Volts), the guiding cannula was removed and the DBS electrode was secured to the skull with microplates. We never observed adverse effects related to electrode insertion. However, a microlesional effect was noted in three patients who had immediate disappearance of pain bouts after DBS implantation without active stimulation. Postoperative stereotactic CT was always performed to rule out complications and was merged with the preoperative MRI to verify

the electrode placement. A tridimensional reconstruction of the merged images was created. Internal pulse generators (IPG) (Solettra, Medtronic) were placed in subclavicular subcutaneous pockets and connected to the DBS electrode for chronic continuous electrical stimulation.

Stimulation parameters used were: monopolar configuration with case as anode and variable configuration of electrodes' contacts set as cathodes; stimulation frequency: 100-185 Hz (high frequency stimulation); pulse width: 60-100 μ sec- amplitude: 0.6-3.3 V (in CH patients), 1.8 V (for the SUNCT patient), 1.0 V-3.5 V (in aggressive patients), 1.5-3.5 V (in multifocal epilepsy patients), 1.0-1.6 V (in neuropathic facial pain), 1.2-2.5 V (for trigeminal neuralgia in MS patients).

Since 2005 the deep brain electrode has been connected to the subclavicular dual-channel IPG (Kinetra, Medtronic), previously implanted for Great Occipital Nerve (GON) stimulation; the only limitation of the use of the dual pulse generator was the need of stimulating at the same frequency with both the intracranial and the occipital electrode.

Selection Criteria

CCH and SUNCT:

- Diagnosis of chronic cluster headache and SUNCT (Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache attacks with Conjunctival injection and Tearing) fulfilling the International Headache Society criteria.¹⁸

Diagnosis had to be supported by two independent neurologists dedicated to headaches and facial pain treatment.

- All drugs for pain attacks prophylaxis tried in sufficient dosages alone and in combination (verapamil, lithium carbonate, methysergide, carbamazepine, oxcarbazepine, diphenylhydantoin, valproate, topiramate, gabapentin, melatonin, pizotifen, indomethacin and steroids).

- Normal CT scan. Normal cerebral MRI including cranio-cervical junction and MRI arterial and venous angiography.

Trigeminal Neuralgia: Paroxysmal pain attacks limited to the first trigeminal branch in patients affected from refractory trigeminal neuralgia associated with multiple sclerosis; previous and unsuccessful inter-

vention of microvascular decompression and/or two percutaneous procedures such as thermorhizotomies and balloon compression; ineffective drug therapy.

Neuropathic pain of the face: Presence of constant and sometimes burning pain, lack of response to carbamazepine, associated numbness and often accompanied by psychic disturbance. It is represented by primary or secondary painful conditions due to trigeminal injury (unintentional, incidental trauma), postherpetic neuralgia and by anesthesia dolorosa or trigeminal deafferentation pain.

Aggressive behaviour

- Disruptive behavior disorders are defined as oppositional defiant disorders, included under the criteria of DSM-IV. These disorders are often associated with severe brain damage and mental retardation.

- High-dose neuroleptics and other sedative drugs administered at adequate dosages for an adequate amount of time proving to be ineffective in controlling rage attacks.

Multifocal epilepsy

- Drug-resistant epileptic syndromes sustained by non-resectable multiple cerebral foci, as evidenced by EEG, clinical observation and neuroradiological studies.

Outcomes

Patients with available long term results are reported.

CCH (16 patients)

After a mean follow-up of 23 months, 13 of 16 patients (15 of 18 implants) have improved markedly, 10 of whom (11 implants) are completely pain free. In 2 patients, pain control/reduction required addition of long term prophylaxis. More than 70% of postoperative days have been crisis free. The benefit occurred gradually over approximately 42 days and required frequent amplitude adjustment. Only in one case did the crises cease within 24 hours of starting stimulation. These findings indicate that hypothalamic stimulation does not work by a placebo effect. Vital functions and pertinent laboratory variables have been carefully monitored during follow-up, and no clinically relevant alterations have been observed. Side effects have been minimal and transitory, except for one CCH patient, in whom persistent vertigo and

worsened bradycardia required temporary cessation of bilateral stimulation.

SUNCT (1 patient)

In the patient operated on for Short-lasting Unilateral Neuralgiform Headache attacks with Conjunctival injection and Tearing Pain and autonomic phenomena disappeared after surgery; the amplitude was gradually increased to 1.8 V and after 8 pain-free months the stimulator was turned off with the patient being unaware of it; she remained pain-free for the next 3 months; in month 11, the attacks gradually reappeared and persisted, hence, the stimulator was turned on again and the attacks disappeared. DBS allowed long lasting periods without pain and a major control of pain during sporadic attacks. The patient returned to a normal social, family and working life.

Trigeminal neuralgia in MS patients (5 patients)

At 1–3 years follow-up, two out of five operated patients were pain-free and off medication after chronic stimulation, while the remaining patients improved and felt their pain was controlled by adding medication to pHyp stimulation. In all patients DBS had beneficial effects on pain limited to the first trigeminal branch for an average of 23 months. After the implant (median 20 months), three patients underwent a non-DBS surgical procedure to alleviate the pain in the II and III branch, but not in the first.

Aggressive behaviour (6 patients)

4 out of 6 patients had prompt or progressive decrease in rage attacks and subsequent acquired possibility of being reinserted in family or into Communities dealing with mentally disabled patients; one patient could become free from major contention; another patient presented reduction of arterious hypertension and sleep pattern improvement. After serial follow-up examinations performed at regular intervals at our Institute, we noticed that patients in which the primary disease leading to aggressive behaviour was connatal had significant better clinical results.

Multifocal epilepsy (2 patients)

In one patient after the first month from intervention, generalized seizures had disappeared. The other seizure types (complex partial, primary generalized seizures) started to decrease gradually and progressively in intensity and frequency until a total 75% reduction

of seizures was obtained at six months. In the other patient operated on gelastic seizures had completely disappeared. Complex partial seizures started to improve gradually and at 6 months they had steadily reduced by 80%; seizures with fall started to reduce until a 80% reduction was observed at 6 months.

Neuropathic pain of the face (3 patients)

After surgery, the patients reported no reduction in their pain. The stimulation parameters were the same as for CCH and SUNCT patients (180 Hz, 60ms, mean voltage 1.3). After 4 months of continuous stimulation (6, 8, and 10 months, respectively) the continuous pain was the same as preoperatively. Increasing amplitude did not offer any pain relief. Amplitude higher than 3 V induced dizziness and oculomotor activation in all cases. Bipolar stimulation did not offer any improvement. When the IPG was switched off with the patient being unaware of it, the episodes of paroxysmal pain were described by the patient as being slightly more intense than those that occurred during stimulation.

Discussion and conclusion

Before the operation, none of the patients affected from CCH and SUNCT were able to work. As a result of stimulation, most of these patients' lives have gradually returned to a normal condition; most have resumed working activity and long term economic analysis demonstrated a marked reduction in the costs of managing drug-resistant CCH in DBS patients.¹⁹

The procedure also seems acceptably safe in spite of the report of one fatal haemorrhage occurred in the Belgian series.¹³ Anyway because cerebral hemorrhagic complication can be a life-threatening occurrence, hypothalamic implantation should only be considered as a last resort in CCH patients who do not respond to extensive trials of all available conservative treatments. Since 2004 also occipital nerve stimulation (ONS) has been tested before DBS and more than 50% of CCH patients treated by ONS did not requested further hypothalamic DBS.²⁰ It is noteworthy that in none of the four patients with bilateral painful symptoms (present before implantation in three) did hypothalamic stimulation improve the contralateral headache attacks. This is further evidence that the processes giving rise to CH are strictly lateralized. Also ONS acts only on the ipsilateral side of pain.

Although deep brain stimulation is widely used to treat intractable movement disorders and other neu-

rologic conditions, its mechanism of action remains largely unknown. High-frequency stimulation, such as used in the current study, is thought to exert an immediate inhibitory effect on neurons and may explain the disappearance of tremor which occur in parkinsonian tremor as soon as stimulation is started. We observed much longer (although variable) latencies in clinical outcome in our CCH patients, suggesting that more complex mechanisms are responsible for therapeutical effect.

In the past, radiofrequency lesions of the posteromedial hypothalamus had demonstrated to be successful in relieving drug-resistant facial pain induced by malignancy,³ whereas neurophysiologic investigations suggest the existence of several pathways bringing nociceptive information from trigeminal territories to the posterior hypothalamus, together with the existence of multiple interconnections between such regions and brainstem reticular formation.²¹

We suggest that electrical stimulation of the hypothalamus may restore hypothalamic modulation of the caudal trigeminal nucleus, thus preventing activation of the trigeminofacial reflex thought to be responsible for the pain and autonomic phenomena in CH. ONS may also act trough modulation of the caudal trigeminal nucleus (which is in connection with dorsal horn regions of the first cervical myelomeres) and so both the neuromodulatory procedures may have a common mechanism of action.²²

Similar mechanisms acting within the brainstem may explain the therapeutic effects of Vagal Nerve Stimulation in CCH patients, taking into account the physiological reticular connections of central vagal pathways.²³

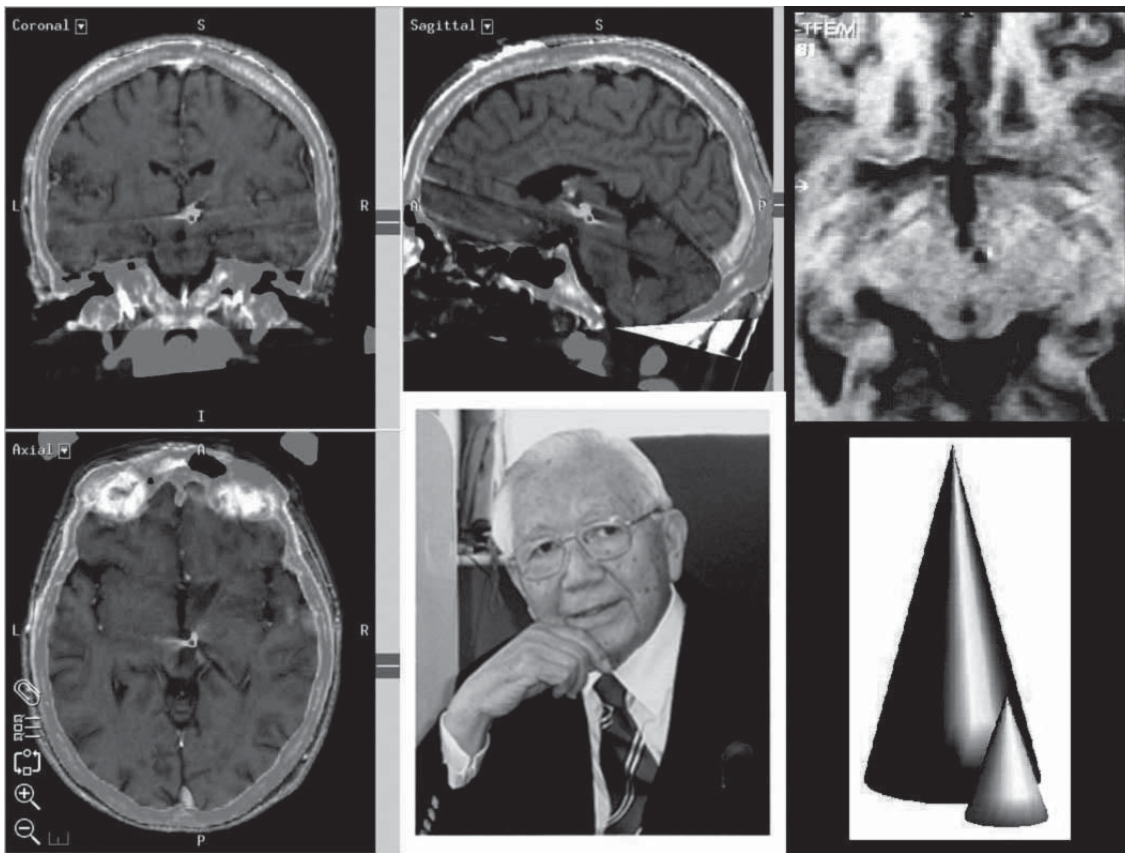
To the question: "is it really the hypothalamus?" we answer: "no". The really targeted volume includes the junction between the hypothalamus and the mesencephalon and no neuroendocrine function can be evoked by electrical stimulation. Moreover, no interaction with hunger and food intake has been demonstrated in stimulated patients. On the contrary, the chronical electrical stimulation induced a certain degree of autonomic changes involving mainly the sympathetic regulation of blood pressure.²⁴ In several patients a sort of orthostatic hypotensive condition appeared, evidenced only by instrumental monitoring and in absence of any clinical symptom. Finally, it has to be noted the beneficial effect on sleep obtained in most of our patients.²⁵ suggesting the existence of extensive connections with the reticular system. This

region according to us is really not a true nucleus but seems to act like a hub where several functional systems integrate, resulting in changes in overall autonomic and behavioural function.

Nevertheless, the term "posteromedial hypothalamus" has been originally introduced by Keji Sano, who was the first to explore such area and thus this term should be maintained by stereotactic surgeons and in stereotactic literature.

To answer to the question: "why do multifocal epilepsy, drug-resistant aggressive behaviour and trigeminal autonomic neuralgias respond to neuromodulation of the same cerebral area?", first of all we should not take into account the classical neuroanatomical schemes attributing every single specialized function or disfunction to a discrete brain areas or nuclei. Our data suggest an analogy between the organization of neural pathways in posterior hypothalamus and computer's networks in which different programs can run on the same workstation, thus establishing multiple and varying connections with remote clients and servers.

To address the last question: "why did some patients result to be cured even at long term follow-up examinations, whereas others showed partial improvements and others again resulted absolutely non responders?". Functional aberrations occurring in every single patient are undoubtedly due to a combination of several intermingling factors, such as genetics, personal emotional experience and different patterns of anatomic disruption due to all of the diseases which can disturb the so-called "normal" functional activity of the different subcircuits of the human brain. We can only hope that in future more detailed and refined tools such as voxel-based MRI, spectrography and functional neuroimaging will help in guiding the selection of patients, so allowing to localize and correct every single alteration which stays at the origin of the disease in single patients.²⁶ Such tools should be guided by experimental works aimed at uncovering the real anatomic and functional connections between different brain areas whose disruption is single or multilinked to any given pathological condition.



Imágenes de TC cerebral postquirúrgicas fusionadas con RM prequirúrgicas de un paciente sometido a Estimulación Cerebral Profunda unilateral del Hipotálamo posterior (dicho paciente sufrió una neoplasia fibrosa infiltrante de tejidos blandos y hemicara derecha); notar el posicionamiento correcto de los electrodos en los planos coronal (superior izquierdo), sagital (superior central), y axial (inferior izquierdo). En la parte superior derecha de la figura se aprecia una visualización magnificada del contacto más ventral del electrodo en el hipotálamo posteroinferior en un estudio de RM postquirúrgico. En la parte central inferior, Keji Sano. En la parte inferior derecha de la figura, el porcentaje promedio de reducción en frecuencia de episodios dolorosos (en rojo: condiciones basales prequirúrgicas; en verde: condición postquirúrgica) en pacientes con Cefalea en Racimo Crónica, a un promedio de 23 meses de seguimiento.

Images of postoperative brain CT scan merged with preoperative MR scan in a patients submitted to unilateral posterior Hypothalamic Deep-Brain Stimulation (such patient suffered from infiltrating fibrous neoplasm of the soft tissues of his right hemiface); note the correct positioning of the electrodes in coronal (upper left), sagittal (upper middle) and axial (lower left) planes. In the upper right part of the figure, a magnified visualization of the most ventral electrode contact in the posteroinferior hypothalamus is seen at a postoperative MR examination. In the lower middle, Keji Sano. In the lower right part of the figure, note the mean percentage of reduction in frequency of pain bouts (in red: baseline preoperative condition; in green, postoperative condition) in patients with Chronic Cluster Headache, at a mean of 23 months follow up.

Referencias

- 1) Franzini A., Ferroli P., Leone M. and Broggi G. (2003) Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of chronic intractable cluster headaches: first reported series. *Neurosurgery* 52: 1095-9.
- 2) May A., Bahra A., Buchel C., Frackowiak R.S. and Goadsby P.J. (1998) Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 352: 275-8.
- 3) Sano K., Mayanagi Y., Sekino H., Ogashiwa M. and Ishijima B. (1970) Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. *J. Neurosurg.* 33: 689-707.
- 4) Leone M, Franzini A, D'Andrea G, Broggi G, Casucci G, Bussone G. Deep brain stimulation to relieve drug-resistant SUNCT. *Ann Neurol.* 2005 Jun;57(6):924-7.
- 5) Franzini A, Marras C., Ferroli P, Bugiani O., Broggi G. (2005) Stimulation of the Posterior Hypothalamus for Medically Intractable Impulsive and Violent Behavior *Stereotact Funct Neurosurg*;83:63-66.
- 6) Franzini A, Messina G, Marras C, Villani F, Cordella R, Broggi G. (2008) Deep brain stimulation of two unconventional targets in refractory non-resectable epilepsy. *Stereotact Funct Neurosurg.*;86(6):373-81
- 7) Van Vliet JA, Vein AA, Ferrari MD, van Dijk JG. (2006) Cardiovascular autonomic function tests in cluster headache. *Cephalalgia.* Mar;26(3):329-31
- 8) Sillay KA, Sani S, Starr PA. Deep brain stimulation for medically intractable cluster headache. *Neurobiol Dis.* 2009 Jun 6.
- 9) Halpern CH, Wolf JA, Bale TL, Stunkard AJ, Danish SF, Grossman M, Jaggi JL, Grady MS, Baltuch GH. Deep brain stimulation in the treatment of obesity. *JNeurosurg.* 2008 Oct;109(4):625-34.
- 10) Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, Kinfe T, Hertel F, Diener HC, Tronnier V, Mehdorn HM, Volkmann J, Deuschl G, Krauss JK. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache: experience from a new multicase series. *Cephalalgia.* 2008 Mar;28(3):285-95.
- 11) Rasche D, Klase D, Tronnier VM. Neuromodulation in cluster headache. Clinical follow-up after deep brain stimulation in the posterior hypothalamus for chronic cluster headache, case report--Part II. *Schmerz.* 2008 Feb;22 Suppl 1:37-40
- 12) Hernando V, Pastor J, Pedrosa M, Peña E, Sola RG. Low-frequency bilateral hypothalamic stimulation for treatment of drug-resistant aggressiveness in a young man with mental retardation. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2008;86(4):219-23.
- 13) Schoenen J, Di Clemente L, Vandenheede M, Fumal A, De Pasqua V, Mouchamps M, Remacle JM, de Noordhout AM. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain.* 2005 Apr;128(Pt 4):940-7.
- 14) Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Huff W, Klosterkoetter J, Sturm V. Disappearance of self-aggressive behavior in a brain-injured patient after deep brain stimulation of the hypothalamus: technical case report. *Neurosurgery.* 2008 May;62(5).
- 15) Franzini A., Ferroli P., Leone M., Bussone G., Broggi G. (2004) Hypothalamic Deep Brain Stimulation for the Treatment of Chronic Cluster Headaches: A Series Report *Neuromodulation* 7(1) 1-8.
- 16) Franzini A, Marras C, Tringali G, Leone M, Ferroli P, Bussone G, Bugiani O, Broggi G. (2007), Chronic high frequency stimulation of the posteromedial hypothalamus in facial pain syndromes and behaviour disorders. *Acta Neurochir Suppl.*;97(Pt 2):399-406.
- 17) Cordella R., Carella F., Leone M., Franzini A., Broggi G., Bussone G. et al (2007), Spontaneous neuronal activity of the posterior hypothalamus in trigeminal autonomic cephalalgias. *Neurol. Sci.* 28 (2): 93-5.
- 18) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edn. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl. 1):1-160.
- 19) Leone M, Franzini A, Proietti Cecchini A., Mea E., Broggi G., Bussone G (2009), Costs of hypothalamic stimulation in chronic drug-resistant cluster headache: preliminary data, *Neurol. Sci.* 30 :43-47.
- 20) Magis D., Allena M., Bolla M., De Pasqua V., Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study, *The Lancet Neurology*, Volume 6, Issue 4, April 2007 314-321.
- 21) Malick A, Strassman RM, Burstein R (2000) Trigeminohypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol* 84(4):2078-2112.
- 22) Bartsch T, Paemeleire K, Goadsby PJ. Neurostimulation approaches to primary headache disorders. *Curr Opin Neurol.* 2009 Jun;22(3): 262-8.
- 23) Mauskop A. Vagus nerve stimulation relieves chronic refractory migraine and cluster headaches. *Cephalalgia.* 2005 Feb;25(2):82-6.
- 24) Cortelli P, Guaraldi P, Leone M, Pierangeli G, Barletta G, Grimaldi D, Cevoli S, Bussone G, Baruzzi A, Montagna P. (2007) Effect of deep brain stimulation of the posterior hypothalamic area on the cardiovascular system in chronic cluster headache patients. *Eur J Neurol. Sep*;14(9):1008-15.
- 25) Vetrugno R, Pierangeli G, Leone M, Bussone G, Franzini A, Broggi G, D'Angelo R, Cortelli P, Montagna P. Effect on sleep of posterior hypothalamus stimulation in cluster headache. *Headache.* 2007 Jul-Aug;47(7):1085-90.
- 26) Wang SJ, Lirng JF, Fuh JL, Chen JJ. Reduction in hypothalamic 1H-MRS metabolite ratios in patients with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 May;77(5):622-5.