



Küme başağrısı

Cluster headache

Hulki FORTA

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği

Küme başağrısı (KB) çok sık rastlanmayan ancak ağrıya eşlik eden otonom sinir sistemi bulguları ile kolayca tanı konan bir hastalıktır. Baş ve yüz ağrıları için yapılan sınıflamada; "Tek gözde ve/veya çevresinde 15-180 dakika süreli, gün aşırı ila günde 8 kez olan sıklıkta tekrarlayan, ciddi ağrı atakları ve ağrıyla aynı tarafta göz sulanması, kızarıklığı, nazal konjesyon, pitoz, miosis veya yüzde terlemeden en az birinin eşlik ettiği haftalar veya aylar süren durum" olarak tanımlanmaktadır. (1) Bu kadar kolayca tanı konan çok az hastalık KB kadar ilgi çekmektedir. Ağrının olağanüstü ciddiyeti ilginin bir nedenidir. Esas neden ise son zamanlarda önemli ilerlemeler kaydedilen moleküler sirkadyen biyoloji dalına "hastalık modeli" olabilirliğidir. Gerçekte KB uyku, uyanıklık siklusuyla ve mevsimlerle uyum gösterir. Genetik özelliklerinin de araştırmaya uygun olduğu düşünülür. Sirkadiyen ritimlerin incelenmesi, rastlantı sonucu olmuştur. Elde edilen bir mutant sirke sineği türünün (*Drosophila Melanogaster*) ışık ve ısıya göre insana benzer biyolojik ritimler sergilediği ve bu ritmin zamansal olarak da insandaki 24 saatlik ritme uyduğu gözlenmiştir. (2) Biyolojik ritmin düzenleyicisi genler 1980'li yıllarda tespit edilmiştir.(2) Melatonin'in, körelmiş organ olarak düşünülen pineal glanddan salgılanarak biyolojik ritmimizi düzenlediği gösterilmiştir. (3) Ancak, endojen sirkadien zaman tutucu (Endogenous circadian

time-keeper), bir başka deyişle biyolojik ritm düzenleyici merkez nerededir? Sirke sineklerinden bildiklerimize göre tabiidir ki kafada yer almaktadır. Ritmi olan ve baş ağrısı yaratan KB incelemeleri bizi bu merkeze yaklaştırabilir mi?

TARİHÇE

Hollandalı doktor ve anatomist Nicolaas Tulp'un 1641 yılında hastalıktan bahseden ilk kişi olduğu kabul edilmektedir.(4) Gerhard van Swithen 1745 yılında tipik bir episodik KB olgusu yayınlamıştır.(5) Eulemburg 1878'de KB özelliklerini modern tıp anlayışıyla yayınlamıştır.(6) Harris 1926 senesinde patogenezin silier ganglionda olduğunu savunmuş ve KB, "Harris'in Siliar Nöraljisi" olarak bir süre adlandırılmıştır.(7) KB tarihçesinde Horton'un yeri çok farklıdır. Ağrının histaminle ilişkisini gündeme getirmiş ve 1939'da "Histaminic Cephalgia" olarak adlandırılmasını önermiştir. Ancak önerisi yerine KB "Horton Başağrısı"olarak adlandırılır olmuştur.(7) Günümüzde bile bu adı kullanan hekimler vardır. Ekbom 1947 yılında periodisiteye dikkat çekmiş ve 1952'de Kunkle bu özelliği etraflı olarak tanımlayarak KB adını önermiştir.(7) İlk epidemiyolojik çalışma da yine Ekbom ve arkadaşlarından 1978 yılında gelmiştir.(8)

Epidemiyoloji :

Ekbom ve arkadaşları 1978 yılında İsveç ordusu mensubu olan 9803 genç erkekte 92 / 100.000 oranında KB bildirdiler.(8) San Marino

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Hulki Forta
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği
Tel: (0 212) 231 22 09 / 1426

Cumhuriyetinde 21.792 kişiyi araştıran D'Alessandro ve arkadaşları 70 / 100.000 KB buldular.(9) Literatürdeki en yüksek oran, 1991 yılında Rasmussen ve arkadaşları tarafından kırsal Danimarka'da 740 kişi tanıyarak buldukları 140 / 100.000'dir.(7) Swanson ve arkadaşları ise Olmsted Minnesota'dan 98 / 100.000 KB bildirdiler. (10) Sonuç olarak KB için sıklık 0.7-1/1000'dir denebilir. Hesaplama ile İstanbul'da 12.000 – 15.000 KB olduğunu söyleyebiliriz.

Sınıflama :

Uluslararası baş ağrısı birliğinin, baş ağrısı sınıflama komitesinin yayınında KB üçüncü ana başlıkta yer almaktadır (1) :

- 3- Trigeminal otonomik sefaljiler
 - 3.1- Küme Baş ağrısı
 - Periodisitesi belirsiz
 - 3.1.1- Episodik
 - 3.1.2- Kronik
 - Başlangıçtan
 - Episodikten Gelişmiş
 - 3.2- Kronik Paroksizmal Hemikrani

Son üç yıldır bu sınıflamanın yetersiz olduğu ve trigeminal otonomik sefaljilerin yeniden düzenlenmesine ait öneriler yapılmaktadır. (11) Paroksizmal Hemicraniinin kronik ve episodik formunun ayrılması, SUNCT (Short-lasting Unilateral Neuralgiform head pain with Conjunctival injection and Tearing) ağrısının ve hipnik baş ağrısının sınıflamaya eklenmesi ve tanı kriterlerinin belirlenmesi gerçekleşecek görünmektedir.

Kronik KB diyebilmek için bir yılda ağrıda en fazla iki hafta ara olması gerekmektedir.

Tanı Kriterleri (1):

- A) En az 5 atak
- B) Tedavisiz 15-180 dakika süren, ciddi, gözde ve/veya çevresinde unilateral ağrı
- C) Ağrının olduğu tarafta aşağıdakilerden en az bir tanesi

- 1- Konjunktivada kızarıklık
- 2- Göz yaşarması
- 3- Nazal konjesyon
- 4- Rinore
- 5- Yüzde terleme
- 6- Miosis
- 7- Pitozis
- 8- Göz kapağı ödemi
- D) Gün aşırından günde 8 taneye atak sıklığı
- E) Sekonder baş ağrısı kuşkusu olmayacak

Klinik Özellikler :

Hastalık erkeklerde daha sık görülmektedir. Bu sıklık %80 – 90 erkeklerde görülür ibaresini klasik kitaplara sokacak kadar kesindir. Yoğun olarak genç-orta yaş diliminde görüldüğü bilinmektedir. En yüksek bildirilmiş yaş 73, en küçük yaş birdir. Sonuç olarak erkek kadın oranı 5/1'dir. En çok 20-45 yaş aralığında ortaya çıkar.

Tanımlanan ağrı, çok şiddetli, can yakıcı, yanıcı vasıftadır. Ağrıların şiddeti, sürekli tekrarlaması nedeniyle intihar vakaları bildirilmiştir. Ağrıların aurasız olduğu kabul edilir. Dr.Stephan Silberstein ve arkadaşlarının 101 KB olan hastalarında yaptıkları aura varlığı araştırmasında 6 hasta aura tanımlamışlardır. Bunlardan 5 tanesi migren benzeri görsel aura, 1 tanesi de olfaktor semptomlu auradır. Sözü edilen aura semptomlarının ağrıdan 5-120 dakika öncesinde başlamakta olduğu bildirilmiştir.

(12) Ünlü sinema yönetmeni Frank Capra kendi ağrısını bir otelde kaldığı sırada şu kelimelerle anlatmaktadır;" Aniden bir dev fantom kuşu kızgın pençelerini baş ve yüzümün derinliklerine geçirdi ve beni kaldırmaya çalıştı. İkaz yok, öncü işaret yok. Hemen, sağ gözümü masif,öldürücü bir ağrı kapladı..."

Ağrılar sıklıkla sabaha karşı uykuda gelmektedir. Hastaların pek çoğu sanki kurulu bir saat olduğunu ve ağrıların her gün aynı saat veya saatlerde geldiğini söylemektedirler. Haftalar, aylar süren ağrılar azalmadan, kendiliğinden, adeta geldikleri gibi ama bazen aylar bazen yıllar sonra dönmek üzere son bulurlar. Ağrılar hemen daima tek taraflıdır. Atak sırasında aynı tarafta çoğunlukla göz sulanması, miosis,pitozis gözlenir. Bu otonom

sinir sistemi bulgularının bazıları parasempatik overaktiviteden, bazıları da sempatik defisitten kaynaklanmaktadır. Atak dışında nörolojik muayene bulgusu olarak sadece miosis bazı hastalarda bulunabilir. Ağrının alkol alımıyla provake olduğu bilinmektedir. Mevsim değişim zamanları yeni atağın tercih ettiği zamandır. Özellikle ilk ve sonbaharlarda ataklar yoğunlaşır. Bu özellik KB'nın günlük periodisitesine bir de mevsimsel devinim kazandırır.

Hastalığın erkeklerde sık görülmesinin yanında erkeksi karakterlerin baskın olduğu tiplerde de daha sık olduğuna dikkat çekilmektedir. Kaslı, iri ve fazla kıllı olanlarda görülme olasılığı artar.

Genetik :

Ailelerde birden çok KB olgusu 1947 yılından buyana bilinmektedir. Russel ve arkadaşları normal popülasyona karşı, KB olanların I.derece akrabalarında 14.1 kat, II. derece akrabalarında ise 2.3 kat fazla KB saptıyorlar.(13) KB 5 çift monozygot ikizde de bildirilmiştir.(14,15) Bir erkek Japon KB hastasında mitokondrial RNA'da nokta mutasyon bildirilmiştir. Bu hastanın ailesinde ne KB ne de MELAS (mitokondrial Myopati +Encephalopaty+Lactic Acidosis+Stroke-like episodes) bulunamadı.(16) Japonya'dan KB yanında eksternal oftalmoplejisi olan başka bir hastada mitokondrial DNA'da multipl delesyon bildirilmiştir.(16)Genetikle uğraşanların sözü edilen bildirilere ilgisi, KB'nın mitokondrial geçişli olup olmadığından çok, Japonlarda mitokondrial genetik defektlerin normal popülasyondaki sıklığını araştırmak yönünde olmuş görünmektedir.

Patofizyoloji :

Parasempatik overaktivitenin, lakrimasyon ve nasal konjesyon gibi fokal belirtilerinin KB atağında ortaya çıkması, oküler sempatik yetmezliğin (pitoz ve miosis) ise pek çok kez kalıcı bulgu olması hekimlere daima ilginç gelmiş ve KB patofizyolojisinde araştırmaların otonomik bulgulara dayandırılmasına sebep olmuştur.

Bu güne kadar KB'nın, trigeminal sinirin

oftalmik dalı ve ikinci servikal rut alanındaki şiddetli ağrısını, lokal otonom bulgularını, erkekte görülme baskınlığını, sirkadien ve sirkannual ritm özelliklerini bir arada açıklayacak teori yaratılamamıştır. Tartışılan konu KB'nın nedeninin periferik mi, santral mi olduğudur? Periferik olduğunu düşündüğünüzde patoloji olsa olsa kavernöz sinüstedir diyebilirsiniz. Bu bölgede, büyük yüzeysel petrozal sinirin parasempatik lifleri, arteria Karotis interna çevresindeki pleksustaki sempatik lifler ve trigeminal sinirin oftalmik dalındaki duyuşal lifler (ağrı lifleri dahil) biraradadırlar. KB'nın periferik olduğunu savunan teoride bu bölgede episodik lokal inflamasyon veya venöz staz ile hasar oluşacağı öngörülmektedir. KB'nın periferik orijinli olduğunu destekleyen veriler; 5-Hidroksitriptamin agonisti maddelerin (triptanlar) pek çok atağı ve trigemino-vasküler aktivasyonu hızlıca önlemesi, intranazal capsaicin miosis hariç otonom bulguları düzeltilmesi ve kavernöz sinüs lezyonlarının benzer tablolara neden olmasıdır. Periferik teoriyi kanıtlayan bir objektif bulgu da çok yeni yapılan ölçümlerde KB olan hastaların kavernöz sinüslerinin normal popülasyondan dar olduğunun gösterilmesidir. Yine de KB'nın zamansal tekrarlamalarını açıklayacak bir periferik jeneratör gösterilememiştir. Bulguların, tek tarafta olmasını da periferik teoriyle açıklamak kolay olmamaktadır.

KB'nın patofizyolojisi için ortaya konan santral teoride merkez hipotalamus olarak gösterilmektedir. Hipotalamus hormonal destekleriyle uzun zamandır KB oluşumunda şüpheli bölgedir. Arne May ve arkadaşları bu şüpheli alan için ilk doğrudan kanıtı temmuz 1998'de yayınladılar.(17) Aktif kronik KB olan 9 hastada nitrogliserinle provake edilerek ortaya çıkartılan ataklar sırasında anteroventral hipotalamusta aktivasyon yaratıldığını gösterdiler. Kontrol olarak aktif dönemde olmayan KB'lı 8 hastada sözü edilen aktivasyon yoktu. Aktivasyon, bölgesel kan akımı artışının PET (Positron Emission Tomography) ile gösterilmesiyle kanıtlandı. Böylece nöronal mekanizmaların primer olduğunu vasküler mekanizmaların onu izlediğini öne sürdüler. Ancak hala trigeminovasküler ağrı, otonomik nukleuslar ve

hipotalamus arasında nasıl bir ilişki olduğu net değildir. Örneğin hipotalamusta ortaya çıkan aktivasyon pekâlâ ağrıdan kaynaklanabilir. Somatik duyuşsal bilgi trigeminal sistemden hipotalamusa direkt veya soliter trakt çekirdekleri ile ulaşır. Ayrıca KB olan hastalarda bildirilen nöroendokrin değişiklikler aynen idiopatik trigeminal nevraljide bildirilenler gibidir ve bu hastalıkta periferik jeneratör varlığı kabul edilmektedir.(18)

KB olan hastalarda yapılan araştırmalar pek çok nöropeptid değişkenliğini de ortaya koymuştur. Bunların önemli olanları CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide), VIP (Vasoactive Intestinal Peptide), NPY (Neuro Peptide Y) ve substans P'dir. KB atağında trigemino-vasküler sistem aktivasyonunun başlıca göstergesi sayılan CGRP ile parasempatik sistem aktivasyonunda artan VIP tutulan tarafın jugular veninde yükselmektedir.

Atak ister triptanlarla ister oksijen ile söndürülün bu peptidler normal seviyelerine düşmektedirler. Substans P ve NPY değişmemektedir.(19)

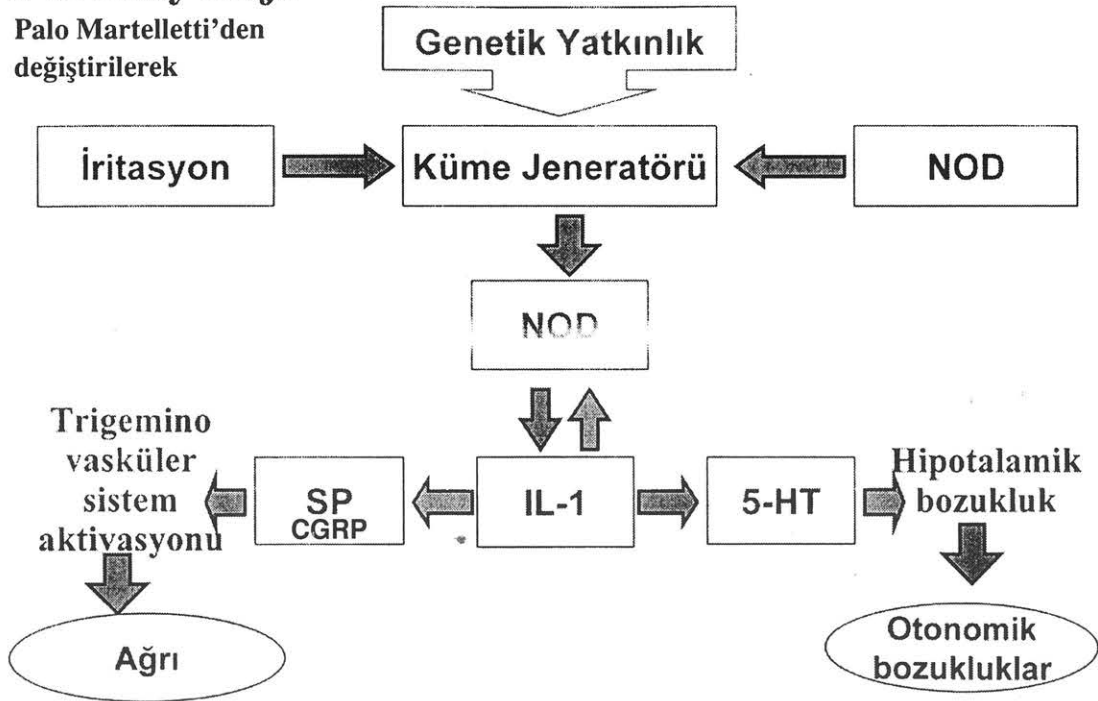
KB olan hastalarda nitrik oksit (NO), çeşitli hormonlar, ve maddelerdeki değişiklikler de çalışılmıştır. NO plazma seviyeleri KB hastalarda normal kontrollerle kıyaslandığında hem atak sırasında hem de remisyonda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Remisyonda ataktan da yüksektir.(20) Melatoninin 24 saatlik plazma konsantrasyonu KB olanlarda azalmakta, aynı zamanda gece melatonin piki de gecikmektedir.(21) Büyüme hormonu, ACTH, kortizol, gonodotropinler ve testosteron çalışmaları çok önemsenmemektedir.

Patofizyoloji hakkında söylediklerimiz tabloda gösterilmeye çalışılmıştır.

Ayırıcı Tanı :

Patofizyoloji

Palo Martelletti'den değiştirilerek



VIP : Vazoaktif intestinal peptid
SP : Substant P

CGRP : Calcitonin bağlantılı peptid
IL - 1 : interlokin - 1

NOD : Nitrik oksit donörü

Ayırıcı tanının birinci kuralı KB'nı sekonder KB'ndan ayırmaktır. Çok iyi nörolojik muayene ile bu kolaydır. Ancak KB'nda ağrının şiddeti ayrıntılı muayeneye pek izin vermemekte ve hekim ızdıraplı bir hastaya nörolojik muayene süresince dayanamamakta muayeneyi kısaltmaktadır. Bu güne kadar KB'nı aynen taklid eden pek çok olgu yayımlanmıştır. Bunlar;

- 1) Sfenoid küçük kanat menengiomu
- 2) Vertebral arter disseksiyon veya anevrizması
- 3) Üst servikal menengioma
- 4) Baş – boyun travması
- 5) Hipofiz adenomu
- 6) Oksipital lobta arteriovenöz malformasyon
- 7) Yüz travması
- 8) Karotis interna arterinin kavernoöz parçasında anevrizma
- 9) Göze cerrahi girişimleri izleyerek
- 10) Diğer durumlar...

Ayrılması gereken diğer baş ağrıları ise; diğer trigemino-otonomik baş ağrıları, ilaçlara bağlı baş ağrıları (nitrogliserin, kloro-fenil piperazin, vazodilatatörler v.d.), iyatrojenik lezyonlara bağlı (diş çekimi, enokülasyon, yüzde estetik v.d.) ve kranial cerrahi girişimlere sekonder (hipofiz ve karotis cerrahisi) ağrılarıdır.

Tedavi :

Bu gün için kabul edilen en etkin atak tedavisi 5-Hidroksitriptamin (5-HO-TR) agonisti ilaçların parenteral kullanımınıdır. Sumitriptan en çok denenmiş ilaçtır. Bir 5-HO-TR 1B / 1D reseptör agonisti olan bu ilaç, 6mg. / 0.5 ml. dozunda subkutan verildiğinde 15 dakika sonra % 74 – 90 olguda atağı sonlandırmaktadır. Aynı ilacın nazal sprey olarak 20mg.kullanılmasında 15 dakika sonra atak % 54 oranında sonlanmaktadır. Oral yolla 100 mg. kullanıldığında etkisiz bulunmuştur.(22) Triptanların ülkemizde bulunan bir diğer üyesi zolmitriptanın yalnız oral formu piyasadadır ve 10 mg.verildiğinde 30 dakika sonra %47 atak sonlandırdığı bildirilmiştir.

Atakta bir diğer etkin tedavi %100 oksijen inhalasyonudur. Saf oksijenin 6-7 litre / dakika dozunda 15 – 20 dakika solunması KB atağını %45-70 sonlandırmaktadır.(23) Atakta ergotamin

tartaratın 0.2-0.3mg. intravenöz verilmesiyle ağrı kontrolü mümkün olabilmektedir. Bir başka ergo preparatu dihidroergotamin ise nazal yolla olduğu gibi subkutan ve kas içi enjeksiyon şeklinde kullanılabilir.

KB olan hastalar için profilaksi de en az atak tedavisi kadar önemlidir.

Proflakside kullanılan önemli ilaçların dozları aşağıda listelenmiştir. Ancak kullanım süreleri ilaca, hastaya ve hekime göre değişiklik gösterir.

- 1) Metilergometrin 3-4 *0.2mg./gün
- 2) Prednisolon 60-80mg./gün
- 3) Verapamil 3 * 80 mg./gün
- 4) Metiserjit 3 * 2 mg. / gün (İnflamatuar fibrozis yapıyor)
- 5) Li-Karbonat 2-3*300 mg/gün (serum seviyesi 0.5-1.5 arası)
- 6) Kombinasyonlar

Tedavide alternatif pek çok öneri ve cerrahi yardımlar (trigeminal ganglionagliserol enjeksiyonu, mikrovasküler dekompresyon, gamma-knife radyoterapi v.d.) burada ele alınmayacaklardır.

Olgu Örnekleri :

Üç örnek vakanın özellikleri özetlenecektir. Bunlardan biri tipik KB (olgu 1), biri sekonder KB (olgu 2) ve sonuncusu daha önce hiç bildirilmemiş gamma-knife cerrahiyi izleyerek gelişen muhtemelen o da sekonder KB olan hastalardır.

OLGU-1

SA, 41 yaşında, erkek...

15 gündür sol göz ve çevresinde şiddetli ağrı atakları...

Berberinde gözde kızarma, yaşarma ve terleme...
"Saat kurulmuş gibi" 02.45, 07.00 ve 22.00'de başlıyor...

40 dakika kadar sürüyor...

Ağrı 5 yıldır ilk kez, daha önceki yıllarda 6-7 kez 2-3 ay süren benzer ağrılar...

Nörolojik bakı solda miosis dışında normal...

Kranium ve sinüs Bilgisayarlı tomografisi normal.

OLGU-2

EK, 60 yaşında, kadın...

Sol gözde ağrı, yaşarma, kızarma atakları...

Üç yıldır var, ağrı 1-1.5 saat sürüyor...

Her gün 2-3 kez tekrarlıyor...

Üç yıldır şubat aylarında başlıyor 7-8 ay sürüyor...

Üç yıl önce aynı gözden glokom ameliyatı ve iki yıl önce mercek implantasyonu...

Eski migren hastası... (15 yıldır yok)

Timoptik kullanıyor...

Nörolojik bakı normal.

OLGU-3

ŞÇ, 28 yaşında, kadın, bankacı...

Sağ göz çevresinde dayanılmaz ağrı atakları...

Sabaha karşı her gün, 1-2 saat sürüyor...

Aynı göz atakta kızarıp yaşıyor...

Bazen günde iki kez oluyor...

Hipofiz adenom ameliyatı 1997 11.ay...

Nüks operasyonu 1999 yılında...

2001 2. ayda nüks nedeniyle gamma-knife...

Gamma-knife'ı takiben hemen ağrı başlıyor.

KAYNAKLAR

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society, Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain, Cephalalgia, 8suppl.7 (1-96), 1988
2. Charalambos P.Kyriacou, Molecular Circadian Biology. In Olesen & Goadsby (eds.) Cluster Headache & Related Conditions, Oxford, New-York 2000, 3-12
3. Penev, P.D. & Zee, P.C., Melatonin: A Clinical Perspective, Ann Neurol,42:541-44,1997
4. Koehler, P.J., Prevalance of headache in Tulp's "observationes medicae" (1641) with a description of cluster headache, Cephalalgia,13:318-20, 1993
5. Isler, H., Episodic cluster headache from a textbook of 174 5: van Swieten's classic description. Cephalalgia,13:172-74, 1993
6. Monteiro, P.J.M., Maio, R. & Calheiros, J.M., Cluster headache prevalence in a general population. In Olesen & Goadsby (eds) Cluster Headache & Related Conditions, Oxford, New-York 2000, 57-60
7. Karl Ekbom, Cluster headache: A Clinical and pathophysiological overview. In Olesen & Goadsby (eds) Cluster Headache & Related Conditions, Oxford, New_York 2000 13-22
8. Ekbom, K., Ahlberg, B., Schéele, R., Prevalance of migraine and cluster headache in Swidish men of 18, Headache, 18: 9-19, 1978
9. D'Allesandro, R. Ve ark., Cluster Headache in Republic of San Marino, Cephalalgia, 6:159-162, 1986
10. Swanson,J.W. ve ark. Incidence of cluster headache: A population-based study in Olmsted, County, Minnesota. Neurology,44:433-437, 1994
11. Goadsby, J.P. & Lipton, R.B., International Headache Society classification of trigeminal autonomic cephalgias (TACs).In Olesen & Goadsby (eds) Cluster Headache & Related Conditions, Oxford, New-York, 2000, 83-95
12. Silberstein, S., ve ark., Aura may accompany cluster headache, Neurology, 54:219-221, 2000
13. Russel, M.B., Genetic epidemiology migraine and cluster headache, Cephalalgia, 17: 683-701, 1997
14. Sjaastad, O., ve ark. Cluster Headache in identical twins, Headache, 33: 214-217, 1993
15. Roberge, C., ve ark. Cluster headache in twins, Neurology, 42: 1255-1256, 1992
16. Russel, M.B., Genetic of cluster headache. In Olesen & Goadsby (eds) Cluster Headache & Related Conditions, Oxford, New-York, 2000, 186-190
17. Arne May ve ark., Hypothalamic activation in cluster headache attacks, Lancet, 352: 275-278, 1998
18. Schoenen, J., Cluster Headache- Central or peripheral origin (commentary) Lancet, 352: 1998
19. Edvinson, L., Neuropeptides in cluster headache. In Olesen & Goadsby (eds) Cluster Headache & Related Conditions, Oxford, New-York, 2000, 125-131
20. D'Amico, D. ve ark. Nitric oxide plasma concentrations in both phases of cluster headache. In Olesen & Goadsby (eds) Cluster Headache & Related Conditions, Oxford, New-York, 2000, 132-134
21. Chazot, G.,ve ark., A choronobiological study of melatonin, cortisol, growth hormone and prolactin secretion in cluster headache, Cephalalgia, 4:213-220, 1984
22. Ekbom, K., Sumatriptan in the treatment of cluster headache. In Olesen & Goadsby (eds) Cluster Headache & Related Conditions, Oxford, New-York, 2000, 242-247
23. Ekbom, K., Cluster Headache: Treatments other than sumatriptan in acut attacks. In Olesen & Goadsby (eds) Cluster Headache & Related Conditions, Oxford, New-York, 2000, 233-241