

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ

Ръководител катедра: Чл.-кор. Проф. Д-р Л. Трайков, д.м.н.

Д-Р ВАСИЛ ПЕТРОВ ТОДОРОВ

**КЛИНИЧНИ И НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИ
ПРОУЧВАНИЯ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ГЛАВОБОЛИЕ**

ДИСЕРТАЦИЯ

ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА НАУЧНА И ОБРАЗОВАТЕЛНА СТЕПЕН

„ДОКТОР“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ:

Акад. Проф. Д-р Иван Миланов, д.м.н.

София 2018

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	4
I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	
I.1. Мигрена – определение, класификация, генетични фактори, разделяне на епизодична и хронична форма.	6
I.2. Клинична картина на епизодичната мигрена.....	7
I.3. Патофизиология на епизодичната мигрена.....	8
I.4. Клинична неврофизиология на епизодичната мигрена.....	11
I.5. Хронична мигрена – определение и епидемиология.....	23
6. Хронична мигрена - клинична картина, качество на живот и диференциална диагноза.....	24
I.7. Патофизиология на хроничната мигрена	26
I.8. Клинична неврофизиология на хроничната мигрена.....	30
I.9. Медикаментозно лечение на епизодичната мигрена.....	33
I.10. Медикаментозно лечение на хроничната мигрена.....	39
I.11. Немедикаментозно лечение на мигрена.....	41
I.12. Транскраниална магнитна стимулация – въведение, механизми на действие, терапевтично приложение и безопасност.....	45
I.13. Транскраниална магнитна стимулация – приложение при мигрена.....	49
II. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР.....	58
III. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ.....	59
IV. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ.....	61
V. МЕТОДИ.....	74
VI. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ	
VI.1. Клинични показатели на пациентите с епизодична и хронична мигрена	79
VI.2. Резултати от изследване на сетивния и болковия праг.....	82
VI.3. Резултати от изследване на нМР.....	87
VI.4. Резултати от изследване на нТЦР.....	92
VI.5. Резултати от клиничното изследване на ефекта на рТМС и topiramate	96
VII. ОБСЪЖДАНЕ	127
VIII. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ.....	155
IX. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	157
X. ЛИТЕРАТУРА.....	159

Използвани съкращения:

ВЧ рТМС – високо честотна репетитивна транскраниална магнитна стимулация

ВЧО – високо-честотни осцилации

ГЗМ - главоболие свързано със злоупотреба с медикаменти

ЕЕГ - електроенцефалография

ЕМ – епизодична мигрена

ЕП – евокирани потенциали

епТМС – еднопулсова транскраниална магнитна стимулация

ЗЕП – зрителни евокирани потенциали

КГСП - калцитонин –ген свързан пептид

КЕ – концентричен ноцицептивен електрод

КРД – кортикално разпространяваща се депресия

лДЛПФК – лява дорзо-латерална префронтална кора

ЛЕП – лазерни евокирани потенциали

М1 – първична моторна кора

МП – моторен праг

нМР – ноцицептивен мигателен рефлекс

НСПВС – нестероидни противовъзпалителни средства

нТЦР – ноцицептивен тригемино-цервикален рефлекс

НЧ рТМС – ниско честотна репетитивна транскраниална магнитна стимулация

рТМС – репетитивна транскраниална магнитна стимулация

СЕ – стандартен електрод

СОН – стимулация на окципиталния нерв

ССЕП – сомато-сензорни евокирани потенциали

ТЦР – тригемино-цервикален рефлекс

ХМ – хронична мигрена

ХТГ – хронично тензионно главоболие

BDNF – мозъчен трофичен фактор

ICF - - интракортикала фацитация

ICHD-1 - международна класификация на главоболието – 1 издание (International Classification of Headache Disorders 1st edition)

ICHD-2 - международна класификация на главоболието – 2 издание (International Classification of Headache Disorders 2nd edition)

ICHD-3 – международна класификация на главоболието – 3 издание (International Classification of Headache Disorders 3rd edition)

ICI - интракортикална инхибиция

SUNA – (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms)

SUNCT – (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing)

tDCS - транскраниална правотокова стимулация

TENS - транскутанната електро-невро стимулация

WDR - wide dynamic range

I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. МИГРЕНА – ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАСИФИКАЦИЯ, ГЕНЕТИЧНИ ФАКТОРИ, РАЗДЕЛЯНЕ НА ЕПИЗОДИЧНА И ХРОНИЧНА ФОРМА

Измежду първичните главоболия мигрената заема централно място със своите специфични патофизиология и клинична картина, голямата си честота и силното влияние върху качеството на живот на пациентите. Настоящият научен труд е посветен на изследване именно на пациенти с мигрена.

1.1. Класификация на мигрената.

Мигрената е нарушение на централната нервна система водещо до атаки от главоболие.

По най-новата класификация на Международното Дружество по Главоболие (International Classification of Headache Disorders 3rd edition - ICHD-3), мигрената се разделя на няколко вида с множество подтипове:

1. Мигрена без аура
2. Мигрена с аура
3. Хронична мигрена
4. Усложнения на мигрената
5. Вероятна мигрена
6. Епизодични синдроми вероятно асоциирани с мигрената (204)

1.2. Епидемиология на мигрената.

Мигрената е едно от най-честите заболявания срещано в клиничната неврологична практика (448). На базата на няколко големи епидемиологични проучвания е установено че честотата на мигрената е 18% при жените и 6% при мъжете, като общо за популацията честотата е 12% (259, 264, 411). Заболеваемостта от мигрена е най-висока през пубертета – за мигрена с аура 12 – 13-годишна възраст и за мигрена без аура – 14 – 17-годишна възраст (410), а болестността между 25 – 55-годишна възраст (264).

1.3. Генетични фактори при мигрена.

Много пациенти страдащи от мигрена имат роднини от първа линия също страдащи от мигрена (358). Установено е че съществува 1,5 пъти повишен риск за развитие на заболяването при първа линия роднини на пациенти с мигрена без аура и 4 пъти повишен риск при такива на пациенти с мигрена с аура (357). Няколко проучвания при близнаци потвърждават че генетичните фактори са важни за възникване на

заболяването, но показват, че факторите на средата също са от значение, тъй като няма пълна конкордантност между еднородни близнаци (188, 216, 310, 429) и разкриват мигрената като мултифакториално заболяване чийто наследствен компонент вероятно е обусловен от множество гени с ниска пенетрантност. Точно определени гени за момента са свързани само с фамилната хемиплегична мигрена 1 – 3 тип, които са редки подтипове на мигрената с аура - CACNA1A ген за субединицата на волтажозависим калциев канал (331), ATP1A2 ген за субединицата на Na /K помпа; (127), SCNA1 гена за субединица на волтажи зависим натриев канал (146), PRRT2 гена с ненапълно изяснена функция но вероятно свързан с невротрансмисията (186).

1.4 Разделяне на мигрената на епизодична и хронична форма.

Според IHS – 3 мигрената може да се раздели на епизодична (ЕМ) и хронична форма (ХМ) (204). Като цяло ЕМ се характеризира с относително стабилна клинична картина, с честота на главоболието обикновено от 1 до 4 дни на месец, стигаща понякога до 14 дни/месец (204). При ХМ от друга страна се наблюдава фаза на засилване на честотата на главоболието, последвана от стабилна фаза при което честотата на дните с главоболие варира от 15 до 30 дни на месец (204, 260). Двете форми се различават по клинична картина, начин на протичане, патофизиология, лечение и степен на инвалидизация. В следващите глави ЕМ и ХМ ще бъдат разгледани индивидуално с акцент върху познанията натрупани до сега за тяхната патофизиология, клинична неврофизиология и методи на лечение.

2. КЛИНИЧНА КАРТИНА НА ЕПИЗОДИЧНАТА МИГРЕНА

Епизодичната мигрена се характеризира с повтарящи се атаки от главоболие между които пациента е свободен от болка. Най-общо епизодичната мигрена се разделя на такава със и без аура. Мигренният епизод се състои от 4 фази – продромална фаза, аура (при мигрена с аура), фаза на главоболие и постдромна фаза (6). Симптомите от продромалната фаза включват раздразнителност, лесна уморяемост, повишено желание за консумация на определени храни (най-често шоколад и въглихидрати), като тези симптоми могат да се появят дни преди появата на фазата на главоболието (340). По време на фазата на аурата се появяват визуални, сензорни, говорни, двигателни, мозъчно-стволови и ретинални симптоми които се развиват за 5 до 20 минути и могат да продължат до 60 минути, отделните симптоми се появяват един след друг, поне един от симптомите е унилатерален и се последват до 60 минути от главоболие (204). Мигренното главоболие се характеризира с умерен до силен интензитет, често

унилатерално разположение (при до 60% от пациентите) предимно около едното око, често пулсиращ характер; засилва се при извършване на рутинна физическа активност като ходене и изкачване на стълби. Придружаващи болката симптоми са гадене, повръщане, фото и фонофобия, замайване, повишени уриниране, диария, болка по крайниците, парестезии по устните, езика или лицето, парестезии по пръстите хомолатерално на главоболието и личностови промени. (6). Мигренното главоболие продължава обикновено от 4 до 72 часа (6, 204). Типични за постдромната фаза са умората, дезориентацията, паметови промени и невъзможност за осъществяване на рутинни физически дейности. Понякога може да се наблюдава и прилив на енергия, еуфория и повишен апетит. Тази фаза продължава до 24 часа след мигренния пристъп (340). При 63% от пациентите се наблюдават 1 до 4 мигренни пристъпи на месец, при 14% има поне 1 епизод на седмица, при 35% от пациентите се наблюдава поне 1 ден на нарушена активност по време на мигренен епизод (259, 264).

3. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА ЕПИЗОДИЧНАТА МИГРЕНА

Досега са били предлагани различни теории за патогенезата и патофизиологията на мигрената, изтъкващи ролята на съдови и неврални механизми, участие на екстра и интракраниални кръвоносни съдове, автономната нервна система, серотонина и опиоидите (8, 244). През последните години се натрупаха нови данни от генетични, електрофизиологични и функционални невроизобразяващи методи, даващи възможност за създаване на нова концепция (9, 399). Мигрената може да се определи като фамилно епизодично нарушение чиято основна изява е главоболието с определени асоциирани белези (193). В днешно време е приета концепцията че при мигрената съществува централна невронална свръхвъзбудимост, която предразполага към развитие на пристъпи. Причината за тази централна свръхвъзбудимост по всяка вероятност е мултифакторна – генетична и свързана с фактори на средата и вероятно включва различни нарушения при отделните пациенти – споменатите вече нарушения в калциевите канали (331), Na /K помпа (127), нарушен метаболизъм на глутамата (219) и серотонина (451), митохондриална дисфункция и ниско ниво на магнезий (267). Така острата атака от мигрена възниква при индивиди с наследено ниво на уязвимост, когато вътрешните и външни отключващи фактори достигнат достатъчна интензивност.

Обикновено атаката започва с участието на централни структури свързани с генерирането на симптомите на продромите и аурата, а фазата на главоболието е

свързана с активирането на менингеалните ноцицептори на тригемино-цервикалната система (6, 322).

В генерирането на **продромните симптоми** вероятно вземат участие хипоталамуса (умора, депресия, раздразнителност, прозяване, повишен апетит за определени храни), мозъчната кора (абнормна чувствителност към светлина, шум и мирис) и лимбичната система (депресия и анхедония) (282).

Редица проучвания разкриват че **мигренната аура** се предизвиква от кортикална разпространяваща се депресия (КРД) – бавно разпространяваща се вълна на деполяризация последвана от хиперполяризация на кортикалните неврони и глия наред с което се наблюдават и последователни промени в мозъчния кръвоток (6, 118, 198, 247, 415). Все още точните механизми които поставят началото на КРД при човек не са известни (95). Вълната възниква в окципиталната област където броят на невроните е най-голям и има повишена невронна възбудимост (6). При разпространението си засяга съседни области без значение от тяхната корова функция и съдови територии. Скоростта на разпространение на КРД е бавна – 2-3 mm/min и продължава между 5 и 60 минути. (245). По време на КРД настъпват драматични промени в мозъчната йонна и метаболитна хомеостаза (245). От мозъчната кора в интерстициалното пространство се отделят йони (K, Cl, H⁺), цитокини, ноцицептивни субстанции (свободни кислородни радикали, протеази) и невромедиатори (арахидонова киселина и NO) (95, 245, 375). По време на КРД се отделят серотнин и ендотелин които предизвикват вазоконстрикция с намаляване на мозъчния кръвоток (95, 245, 375). Тази хипоперфузия се разпространява от окципиталните дялове към фронталните след вълната на разпространяваща се депресия също със скорост 2-3 mm/min и е с продължителност 2 - 6 часа (201). След олигемията следва вълна на хиперперфузия, която също води началото си от окципиталния дял, разпространява се напред и персистира над 24 часа. (6, 201).

Общо възприето е че фазата на **мигренната болка** се дължи на активирането на окончанията на тригемино-васкуларните неврони (329). Проучвания при животни показват че КРД може да предизвика както отложена, така и непосредствена активация на периферните и централните тригемино-цервикални неврони (458). Все още фините молекулярни механизми чрез които КРД води до активация на ноцицептивните окончания не са напълно изяснени натрупаните данни до сега сочат към следните механизми: преходна констрикция и дилатация на пиалните артерии, развитие на протеинова екстравазация в менингите, развитие на неврогенно възпаление, агрегация на тромбоцити и дегранулация на мастоцити (6). Изброените процеси водят до

освобождава в менингите на проинфламаторни молекули като хистамин, брадикинин, серотонин, простагландини, калцитонин – ген свързан пептид (КГСП) и водородни йони което води до активиране на сетивните тригеминални терминали (306, 307). От активираните тригеминални влакна започва ретроградно периваскуларно освобождаване на мощни вазоактивни пептиди и КФСП, които допълнително засилват процеса на невrogenно възпаление (183). Наред с активацията на тригемино-васкуларните неврони се наблюдава и сенситизация – намаляване на прага и увеличаване на степента на отговора след стимулация, както и поява на чувствителност към стимули към които нормално рецепторите не реагират (кръвни или други неидентифицирани фактори) (414). Възможно е при пациентите с мигрена без аура да съществува ствол генератор на мигренните пристъпи свързан с повишена активност на аминергични ядра – периакведуктално сиво ядро, *nuclei dorsalis raphe* и *locus ceruleus* които имат връзки с *nucleus trigeminalis caudalis* и водят до активация и сенситизация на тригеминалните еферентни влакна в менингите (338). Сенситизацията на тригемино-васкуларните неврони може да се разглежда като периферна и централна. Клиничната изява на периферната сенситизация по време на атака, която се развива за около 10 минути., включва усещането за пулсиращо главоболие и засилването на главоболието при навеждане и кашляне (51, 83). Сенситизацията на централните тригеминални неврони разположени в спиналното тригеминално ядро отнема 30-60 минути. и достига пълно развитие след 120 минути. Клинична изява са алодиния в областта на главата и хиперсензитивност към допир (51, 83). Сенситизацията на таламичните неврони се развива за 2 до 4 часа и включва алодиния от тялото (51, 56, 83). Хипервъзбудимостта е свързана и с възникването на фотофобия, фонофобия, осмофобия и виене на свят (поради активиране на вестибуларната система) (359). Гаденето и повръщането се дължат на хипервъзбудимост на ядрата на *n. vagus* (*n. caudalis*) в продълговатия мозък, свързани с центъра на повръщането (338).

Макар че следващите едно след друго събития при мигренна атака – развитие на аура; активиране на ноцицептивните окончания на тригемино-цервикалната система; последваща периферна и централна сенситизация и активация на структури в мозъчния ствол да е най-широко възприета, тя все още не е напълно доказана и вероятно съществуват и други последователности на патофизиологичните изменения. Някои проучвания разкриват възможността активацията на мозъчния ствол да предизвика промени в кортикалния кръвоток, което показва възможността кортикалните явления при мигрена да са епифеномен от първични изменения в ствола (13, 190). Не е изключено

в някои случаи да има едновременна активация на двата региона като това би обяснило наблюдаваната изява на клиничните симптоми без ясна граница и последователност при субгрупа пациенти (94). Независимо от реда на тяхната активация е ясно че и кората и мозъчния ствол участват в патофизиологията на мигрената и могат да бъдат обсъждани като области за изследване и терапевтично повлияване.

4. КЛИНИЧНА НЕВРОФИЗОЛОГИЯ НА ЕПИЗОДИЧНАТА МИГРЕНА

Тъй като при мигрена преобладават дисфункционалните нарушения на централната и периферната нервна система, най-пригодени за изучаването на това състояние са неврофизиологичните методи.

4.1. Евокирани потенциали.

Евокираните потенциали (ЕП) са методика която е широко прилагана в неврофизиологичните проучвания на мигрена. Чрез използване на различни модалности, ЕП могат да разкрият функционалното състояние на различни мозъчни региони, но особено значение при мигрена има функцията на сензорните корови полета.

По отношение на резултатите на класическите зрителни евокирани потенциали (ЗЕП) съществува хетерогенност на резултатите от литературата. Докато едни автори описват повишени амплитуди интериктално (242, 389) други описват намалени (416), а трети нормални такива (15, 440). Същото разнопосочие се открива по отношение на латенциите (325, 425). Когато обаче вниманието на изследователите е обърнато към модифицирането на потенциала след повтарящи се стимули се стига до по-повторяеми и последователни резултати. При нормални условия когато даден незаплашителен стимул се повтаря многократно се наблюдава постепенно намаляване на кортикалния отговор към него. Този феномен е известен като **хабитуация** и играе важна роля за адаптацията на организма, защото го предпазва от сензорно претоварване и запазва ресурсите на вниманието и паметта за по-важни нови стимули. По отношение на ЕП хабитуацията се дефинира като прогресивно намаляване на амплитудата на последователни блокове от осреднени отговори към повтарящи се сензорни стимули (294). Редица проучвания разкриват че при здрави индивиди има нормална хабитуация на амплитудите на N1-P1 и P1-N2 компонентите на ЗЕП докато при пациенти с мигрена със и без аура интериктално се наблюдава липса на промяна или увеличаване (потенциация) (14, 379, 440). Открито е още че непосредствено преди и по време на атака хабитуацията при пациентите се нормализира (222). Интерикталната липса на хабитуация на ЗЕП при мигрена е установена и при редица други модалности на ЕП –

слухови ЕП (22, 405, 439), соматосензорни ЕП (334), олфакторни ЕП (349), лазерни ЕП (431), събитийно-свързани ЕП (164). Има данни че тази характеристика има генетичен характер (364). Няколко проучвания показват възможността нарушената хабитуация да се нормализира след провеждане на профилактична терапия (148, 333). Допълнителни нарушения на ЕП, открити при мигрена са намалена амплитуда на първия блок осреднени отговори при мултимодални ЕП (111), намалена амплитуда на ранните високочестотни осцилации при соматосензорни ЕП (112) и повишена зависимост от интензитета на стимула на слуховите ЕП (439). Най-широко разпространената теория за наблюдаваните промени в ЕП е че при мигренозно болни интериктално съществува хипофункция на стволите моноаминергични системи и особено на *raphe*-системата. Това води до функционално нарушение на връзките между таламуса и сетивните корони полета които изпадат в по-ниско преактивационно ниво на възбудимост (23, 109). Икталното нормализиране на хабитуацията и повишаване на амплитудите на ЕП показва че кортикалните преактивационни нива се увеличават във времева близост до мигренната атака, което може да е част от хомеостатичен процес (23). Макар в литературата да преобладават данните че дефицитът на хабитуацията е електрофизиологичен маркер за мигрена се откриват и проучвания които не потвърждават тази хипотеза (324, 362, 330).

4.2. Мозъчностволови рефлекс.

Наред с ЕП, друг метод заемащ основно място при патофизиологичните изследвания на мигрена са мозъчностволовите рефлекс. Различни инхибиторни и възбудни рефлекс намират приложение при изследването на функционалното състояние на невронните пътища, свързани с ноцицептивната трансмисия на тригеминално-стволово ниво.

4.2.1. Мигателен рефлекс.

Мигателният рефлекс е златен стандарт в клиничната неврофизиология (2). Той е неврофизиологичния корелат на клиничния корнеален рефлекс. След електрическа стимулация на *n. supraorbitalis* се отвеждат 3 отговора – олигосинаптичен ипсилатерален R1 компонент с латенция около 11 ms, втори двустранен полисинаптичен R2 с латенция около 33 ms и понякога трети билатерален полисинаптичен R3 с латенция около 84 ms. (4, 158).

Първият отговор R1 се отвежда на мостово ниво през главното сетивно ядро на *n. trigeminus* (241). Вторият отговор R2 се предава на медуларно ниво през *tractus spinalis n. trigemini*, от там има проекции от втория неврон към контралатералното вентрално

ядро на таламус, след това рефлексната дъга продължава двустранно към ядрата на п. *facialis* (4, 241). Локализацията на R2 интерневроните в медуларната част на спиналното тригеминално ядро е потвърдена чрез изследвания при пациенти с мозъчно стволони лезии. Едностранна исхемична лезия в дорзолатералната медула, т. нар. синдром на Wallenberg, води до абнормен R2 в повече от 90% от пациентите докато R1 остава непроменен (159).

Докато R1 и R2 могат да бъдат предизвикани от безвредни механични и електрически стимули, само R2, но не и R1 може да бъде предизвикан от селективна активация на ноцицепторите при лазерна стимулация (156, 157). При едновременно използване на радиални топлинни стимули и слаби електрически стимули върху челото, R2 се увеличава и засилва, а R1 не се променя (157). Следователно и двата вида аференти – електрически стимулирани A β и топлинно-стимулирани A, водят до фасилитация на R2 чрез пространствена сумация. R2 компонента се инхибира от отдалечени топлинни стимули и се фасилитира при топичното прилагане на такива което демонстрира че втори ред неврони на този отговор са неврони с широк динамичен обхват (*wide dynamic range* (WDR). Това е така тъй като ноцицептивните аферентни импулси от тялото активират ноцицептивните неврони в *subnucleus reticularis dorsalis* в мозъчния ствол, което води до инхибиция именно на WDR невроните в гръбначния мозък и в тригеминалната система. R1 остава непроменен от подобни въздействия, което показва че се предава по нископрагови механоцептивни неврони (159).

За R3 се предполага участие на подобни на R2 невронални пътища (2). Ноцицептивната природа на R3 компонента подлежи на дискусия, но се поддържа от това че се появява при интензитет на стимула, който корелира с прага на болката и от чувствителността си към блокада с анестетик (353).

Досега стандартният мигателният рефлекс е изследван в редица проучвания при мигрена. В преобладаващата част от тях пациентите са изследвани интериктално.

В едно от най-ранните, Bank и съавт. (45) изследват рефлекса при 43 пациенти с мигрена интериктално и установява пролонгирана латенция на R2 отговора в сравнение със здрави контроли. Това се интерпретира като доказателство за стволова дисфункция при тези пациенти.

Aktekin и съавт. (18) изследват пациенти с мигрена, тензионно главоболие и здрави. Авторите установяват промени в параметрите на рефлекса при пациенти с тензионно главоболие - намален цикъл на възстановяване на R2, което авторите

интерпретират като доказателство за намалена възбудимост на интерневроните на мозъчния ствол.

В друго проучване включващо пациенти с мигрена, хронично тензионно главоболие (ХТГ) и цервикогенно главоболие не се установяват никакви разлики на параметрите на рефлекса между пациенти и здрави (363).

De Marinis и съавт. (129) също не установяват разлики в стандартните параметри на рефлекса (латенции и амплитуди) между пациенти с мигрена и здрави, но при изследване на хабитуацията установяват изразена редуцирана хабитуация на мигренозно болните в сравнение със здрави. Авторите дори установяват че намалението на хабитуацията е най-изявено в рамките на 72 часа преди пристъп и свързват това с дезинхибиция на мозъчния ствол в дните непосредствено преди мигренозна атака.

De Tommaso и съавт. (133) изследват мигренозно болни в зряла и в юношеска възраст и установяват и при двете групи намален праг и скъсена латенция на R3 отговора в сравнение със здрави, което интерпретират с нарушен инхибиторен контрол на тригеминалната система при пациенти.

В следващо проучване същия екип изследва пациенти с мигрена със и без аура и потвърждава наличието на редуциран праг на получаване на R3. Авторите описват още абнормна модулация на R2 и R3 отговорите при мигренозно болни спрямо кондициониращи стимули, което показва нарушени адаптационни физиологични механизми към промени във външната среда (137).

Sandrini и съавт. (366) прилагат електрическа стимулация върху корнеята за провокиране на мигателен рефлекс. Авторите изследват сетивните, болковите и праговете за получаване на рефлекса като установяват че пациентите с мигрена без аура имат значително по-ниски прагове в сравнение със здрави, като най-ниски стойности се установяват от симптоматичната страна при тези с предимно едностранно главоболие. Установяването на билатерални промени при пациентите се интерпретират като доказателство за налична централна дисфункция.

Богданова и Миланов провеждат изследване на мигателния рефлекс при пациенти с различни видове първично главоболие. При конвенционално изследване се установяват скъсена латенция и увеличена площ на R3 компонента само при пациентите с кластерно главоболие. При изследване с повтарящи се стимули се установява редукция на хабитуацията на R2 и R3 при мигренозно болни и болни с кластерно главоболие в сравнение със здрави (2, 3).

В няколко проучвания мигателният рефлекс е изследват при пациенти по време на мигренна атака.

De Tommaso и съавт. (132) установяват увеличена площ на R3 отговора от страната на болката, която се потиска при прием на zolmitriptan. Проучването потвърждава схващането за изразените променени които настъпват в мозъчния ствол по време на мигренна атака и действието на медикамента върху централните тригеминални пътища.

Avramidis и съавт. (430) изследват пациенти с мигрена, тензионно главоболие и здрави. Авторите установяват сигнификантно по-ниски амплитуди и площи на ипси - и контралатерлния R2 при мигренно болни само по време на атака, но не и интерикатално. След субкутанно инжектиране на sumatriptan се постига нормализиране на амплитудата и площта на R2. Проучването предполага супресия на рефлекса по време на мигренна атака, и предлагат изследването му като обективен метод за проследяване на ефекта от медикаментозна терапия (38). В друго проучване по време на мигренна атака се установяват значително увеличени латенции на R1 и R2 при пациенти със и без аура.

4.2.2. Тригемино-цервикален рефлекс.

Тригемино-цервикалният рефлекс (ТЦР) отразява взаимодействието между тригеминалната система и цервикалните мотоневрони. Тази връзка е очевидна от добре известния клиничен симптом на повишен мускулен тонус на шийните мускули при менингизъм, който се дължи на възбуда на окончанията на тригеминалния нерв, инервиращи менингите (135, 370). До момента съществуват ограничен брой проучвания на ТЦР при хора. Съществуват различни методи за изследване на рефлекса – възможно е отвеждане на отговор от различни шийни мускули - *m. sternocleidomastoideus*, *m. trapezius*, *m. semispinalis capitis* в покой, (161, 370) или при тонична мускулна активност (145, 314). При изследване на тригемино-цервикален рефлекс при мускулен покой се отвежда обикновено късен еднокомпонентен отговор. При изследване на усреднени тригемино-цервикални отговори от тонично активен мускул, се получава двукомпонентен рефлекс с поява на ранен компонент. Различните автори предпочитат стимулация на различни клонове на *n. trigeminus* – *n. supraorbitalis*, *n. infraorbitalis*, *n. mentalis*, с цел получаването на по-лесен за клиничната практика метод (145, 161, 314, 370). Milanov и съавт. (298) провеждат проучване на различните подходи за получаване на рефлекса с цел установяване на оптималния метод, приложим в клиничната практика. Те установяват че рефлексен отговор се отвежда най-лесно и с най-голяма

възпроизводимост при стимулация на *n. supraorbitalis* и запис от *m. sternocleidomastoideus*.

Аферентната дъга на рефлекс включва влакна от спиналния тригеминален тракт, които се свързват с десцендиращото спинално тригеминално ядро. Постъпващите към мотоневроните импулси се медираат от интерневрони в долните отдели на мозъчния ствол. Тригеминалните аферентни проекции при котки са организирани на реципрочен принцип (инхибиране/фацилитация) за флексорните и екстензорните мускули на шията. Те са активиращи за дорзалните шийни мускули и инхибиторни за флексорните мускули. (298). Ранните отговори на тригемино-цервикалните мускули са вероятно дисинаптични или полисинаптични, съответстват на ранният отговор при мигателния рефлекс R1 и са с латенция около 20 ms. Те се медираат основно от не-ноцицептивни влакна, провеждащи информация за допир (161). Ранен отговор се появява само при изследване на мускулите при волева активност. Късният отговор е полисинаптичен, сравним е с R2 на мигателния рефлекс и е с латенция около 40 – 100 ms. Вероятно той се провежда по предимно ноцицептивни влакна (161, 370). Ранните и късните отговори взаимно се потискат (298). Тригемино-цервикалните рефлексии носят информация за функциите на долните отдели на мозъчния ствол. Смята се, че тези рефлексии са дори по-чувствителни от R2 на мигателния рефлекс за разкриване на лезии в този регион (298, 370).

ТЦР е изследван в няколко проучвания при пациенти с мигрена.

Nardone и съавт. (316) изследват рефлексията чрез стимулация на *n. infraorbitalis* и отвеждане от активен *m. sternocleidomastoideus* при здрави и пациенти с мигрена със и без аура. Те установяват намалени амплитуди и удължени латенции по време на главоболие при пациентите с мигрена с/без аура и абнормности на рефлексията интериктално предимно при пациентите с мигрена, като промените са билатерални. Пациентите без абнормно променен ТЦР са с по-добър терапевтичен отговор към триптани. Резултатите показват че ТЦР е ценен метод за изследване на стволната функция. Билатералните промени сочат към централна дисфункция при мигрена. Тези резултати са потвърдени и в друго проучване от същия екип, в което са включени и пациенти с кластерно главоболие. По време на атака се наблюдават промени на рефлексията и при двата вида главоболие, но само при мигрена се откриват и интериктални промени. Докато абнормностите при кластерно главоболие са унилатерални, тези при мигрена са билатерални (317).

Същите автори установяват и уни- и билатерални промени в амплитудите и латенциите при пациенти с тригеминална невралгия. Пациентите с нормален или

унилатерално променен отговор имат по-добър терапевтичен отговор към carbamazepine (318).

Serraо и съавт. (385) изследват рефлексa чрез стимулация на n. supraorbitalis и отвеждане на отговор от m semispinalis capitis в покой. Те изследват пациенти с мигрена със и без аура. Не се откриват значими промени в латенциите и амплитудите при пациенти, но се установява ускорен цикъл на възстановяване на рефлексa при пациентите интерикатално.

В едно проучване се установяват сигнификантно скъсени латенции по време на менструална мигрена двустранно и двустранно удължени във фоликуларния период (434).

При изследване на пациенти с първични главоболия чрез стимулация на n. supraorbitalis и отвеждане от m sternocleidomastoideus в покой Bogdanova и Milanov установяват скъсена латенция на рефлексa от страната на главоболието при пациенти с мигрена и с ХТГ с преобладаваща страна и двустранно при пациенти с билатерално ХТГ (2, 297). Двустранно скъсена латенция се наблюдава и при пациенти с фибромиалгия (351).

4.2.3. Тригемино-тригеминални рефлексии.

M. masseter и m. temporalis участват в затварянето на долната челюст, а отварянето на долната се осъществява чрез отпускането им и контракция на m. pterigoideus externus (373). При болезнена стимулация приложена интра- или периорално се предизвикват два периода на супресия на активността на m. masseter и m. temporalis (екстероцептивна супресия, инхибиторни периоди, инхибиторни рефлексии или кожни периоди на мълчание) (373). При стимулация на долните два клона (инфраорбитален и ментален) на n. trigeminus се регистрират ранен (ES1 или SP1) и късен (ES2 или SP2) период на супресия, а стимулацията на n. supraorbitalis води само до късна супресия (2, 373).

При изследване на екстероцептивен инхибиторен рефлексии в две проучвания не се установяват разлики нито в ранния нито в късния инхибиторен период между здрави и болни с мигрена (18, 438).

В друго проучване Schoenen и съавт. (437) установяват че при прилагане на предхождащ рефлексa електричен стимул върху показалеца се наблюдава редукция на ES2 в най-голяма степен при пациенти с ХТГ, докато при мигрена редукцията е много по-слаба. Авторите заключват че при тензионно главоболие съществува

хипервъзбудимост на ретикуларните ядра (която е по-слабо проявена при мигрена), които инхибират медуларните потискащи неврони, отговорни за появата на ES2.

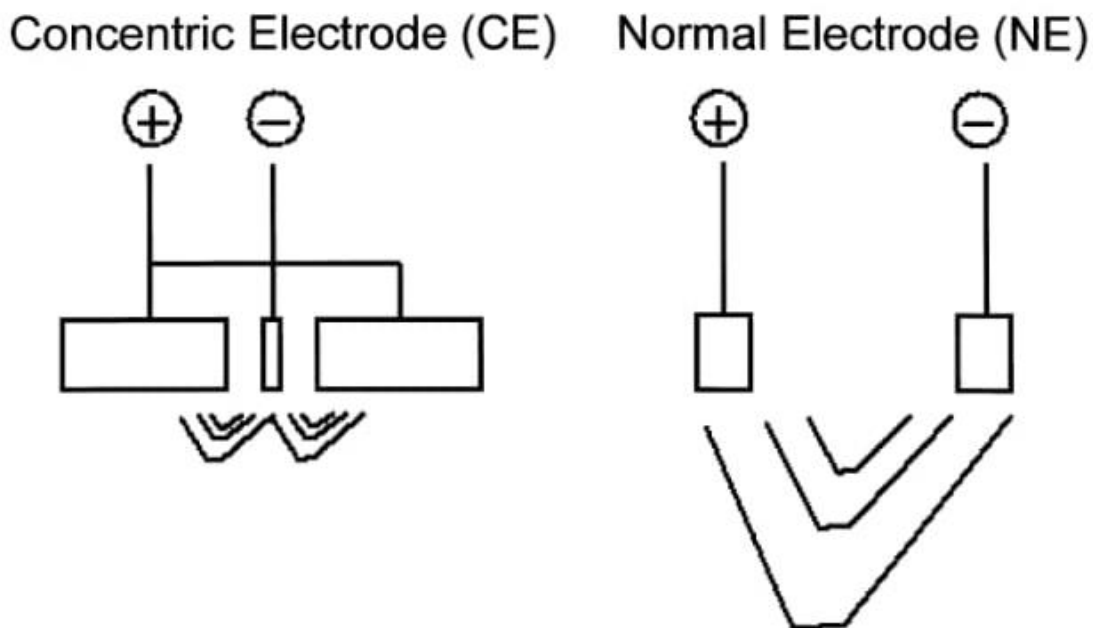
В серия от проучвания при изследване на рефлекс в група пациенти с първично главоболие се установява че при мигрена съществува редуция на ES2 от страната на главоболието, при ХТГ с преобладаваща страна има редуция на ES2 от страната с главоболие, както и двустранно удължаване на латенцията на ES1, а при двустранно ХТГ ES2 периода е редуциран от двете страни (2, 3, 68, 351). Подобни изменения се наблюдават и при пациенти с Паркинсонова болест което говори за възможните общи патологични промени на централните системи модулиращи болката при това състояние и първичните главоболия (68).

4.2.4. F – вълна от n. Facialis.

Magladery и McDougal през 1950 г. описват потенциал, наречен от тях F-вълна поради това, че се отвежда първоначално от мускулите на крака (feet) (234). Той се отвежда от дисталните мускули на крайниците при супрамаксимална електростимулация на съответните периферни нерви. По-късни проучвания показват, че се касае за възвратен залп на мотоневроните, активирани антидромно по двигателните влакна (7, 124). При лицевите мускули F-вълната също представлява антидромен импулс, който пропагира към ядрото на n. facialis и се връща ортодромно (2). Богданова провежда проучване с този метод за изследване на стволната функция при първично главоболие, което разкрива че при пациенти с мигрена F-вълната от лицев нерв е със скъсена средна начална латенция двустранно, а при пациентите с ХТГ е със скъсена средна латенция, с увеличено амплитудно съотношение F/M и с увеличена честота на поява (2).

4.2.5. Ноцицептивни стволни рефлекс

С цел специфично изследване на ноцицептивната система Kaube и съавт. (229) разработват нов повърхностен електрод способен да активира преференциално нервните окончания предаващи болкова информация. Електрода е конструиран с концентрична форма и по-малко разстояние между анода и катода в сравнение със стандартните стимулиращи електроди (5 mm/25 mm) както и с по-малък диаметър на катода (1 mm /5 mm). Това създава по-висока плътност на електричното поле и води до деполяризация на ноцицептивните A δ и C влакна в повърхностните слоеве на кожата при по-нисък интензитет на стимулация в сравнение със стандартния електрод. В същото време създаденото електрично поле не (Фиг. 1.) е достатъчно мощно за да деполяризира по-дълбоко разположените A β влакна (229).



Фиг. 1. Разлика между електричните полета, създадени от стандартен електрод (CE - NE) и ноцицептивен концентричен електрод (KE - CE). Kaube, H., Katsarava, Z., Käufer, T., Diener H., Ellrich J. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. Clin Neurophysiol, 2000, 111, 3, 413-416.

Стимулацията със стандартен електрод (CE) предизвиква притъпено, неопределено и леко болезнено усещане при интензитет 10-15 mA, докато стимулацията с концентричния електрод (KE) предизвиква добре обособено усещане като от убождане от игла при интензитет 0,4 -2,0 mA. Мигателния рефлекс предизвикан от KE има само двустранен R2 компонент с по-дълга латенция от R2, предизвикан от CE ($27\text{ ms} \pm 2,5 / 42,1\text{ ms} \pm 1,7$). При приложение на локален анестетик R2 отговора, предизвикан от CE, намалява с около 25%, докато предизвикания от KE намалява с 80-90%. При стимулация с интензитет над 2 mA ноцицептивния характер на отговора се губи поради повишено активиране на неболезнените A β влакна над този интензитет (229).

При изследване на ноцицептивния мигателен рефлекс (nMR) при здрави е установено че стимулацията със залп от стимули в сравнение с единичен пулс води до намаляване на сетивния и болковия праг, фацилитация на рефлекса и засилва ноцицептивната специфичност. Най добри резултати се получават при използване на залп от 3 пулса с междупулсов интервал от 5 ms (157).

Установено е че ноцицептивния мигателен рефлекс показва добра надеждност при повтаряне във времето и при различни оценители (113).

4.2.5.1. Ноцицептивен мигателен рефлекс

нМР е изследван в редица проучвания при мигрена и други първични главоболия.

Каубе и съавт. (230) изследват 17 пациента по време на мигренна атака със стандартен и ноцицептивен електрод. Докато иктално липсват промени в латенцията и площта на R1 и R2 на стандартния рефлекс, ноцицептивния разкрива скъсяване на латенцията на R2 повече от симптоматичната страна и нарастване на площта на рефлекса с 680% от страната с главоболие и с 230% от другата страна в сравнение с интерикталния период. Медикаментозната терапия със zolmitriptan и acetylsalicylate води до удължаване на латенциите и редуциране площта на отговора паралелно с клиничното подобрение. Наблюдаваните промени потвърждават схващането за наличие на временна централна сенситизация по време на атака.

В последствие е направено сравнение на параметрите на рефлекса при атака от мигрена и при главоболие предизвикано от синусит. Фацитация (скъсена латенция и увеличена амплитуда) на R2 съществува само по време на мигренната атака и повече от симптоматичната страна. Авторите предлагат икталната фацитация на отговора да се разглежда като специфичен белег при мигрена (227).

При изследване на хабитуацията на нМР интериктално и по време на атака се установява намалена хабитуация на рефлекса само интериктално (226). В последващо проучване е потвърдено наличието на нарушена хабитуация интериктално като съществува корелация с нарушената хабитуация на ЗЕП. Открива се още, че хабитуацията на нМР е позитивно свързана с честотата на атаките (143).

Хабитуацията е изследвана и в последващо проучване което включва пациенти с мигрена без аура, здрави без фамилна история за мигрена и здрави с фамилна история за мигрена на роднина от първа линия. Установено е че здравите с фамилна обремененост за мигрена имат дори в по-голяма степен нарушена хабитуация в сравнение с болните. При болни е потвърдена позитивната корелация между честотата на атаките и хабитуацията. Авторите обсъждат този неврофизиологичен параметър като генетичен ендотипен маркер за пресимптоматична мигрена подобно на нарушената хабитуация на ЕП (144).

Нарушена хабитуация на нМР е установена както при пациенти с мигрена без така и със аура, макар че при вторите това нарушение е проявено в по-слаба степен. Това показва общите патофизиологични механизми при двете състояния и възможната

модулираща роля на аурата върху възбудимостта на тригеминалните ноцицептивни пътища (24).

Изследвано е и влиянето на биофийдбек обучението върху параметрите на нМР. Докато приложението на тази техника за 3 м. води до редуциране на площта на R2, намалява честотата на главоболието и инвалидизацията, нарушената хабиутация не се променя. Това показва че това е стабилен неврофизиологичен маркер който не се повлиява от лечение базиращо се на обучение. Наблюдаваното клинично подобрене по-скоро би могло да се обясни с повлияване на поведенческия отговор към стрес и модифициране на кортикалните механизми свързани с тригеминална активация (131).

В едно проучване се наблюдава намаляване на амплитудата и увеличаване на латенцията на нМР при мигренозно болни след приложение на повтарящи се физиотерапевтични процедури в шийната област (442).

Неврофизиологичните характеристики на мигрена без аура е изследвана чрез цикъла на възстановяване на R2 компонента на нМР след прилагане на кондициониращи стимули върху показалеца и супрорбиталната област. При това не се откриват отклонения в сравнение със здрави контроли. Тези резултати сочат към липса на персистираща интериктална сенсibiliзация и нормално състояние на десцендиращите системи, контролиращи интерневроните на мозъчния ствол (107). Това се подкрепя и от резултатите на друго изследване на ноцицептивната система чрез провокиране на корнеален рефлекс при допир, при което няма разлика в латенциите и площта на R2 при здрави и пациенти с мигрена в интерикталния период (84).

За разлика от това в друго проучване при пациенти с ЕМ са намерени скъсени латенции и увеличени амплитуди и площ на R2 интериктално (406).

НМР е изследван и при други първични главоболия с противоречиви резултати.

При кластърно главоболие са установени намалени латенции на страната на главоболието при епизодична и хронична форма на заболяването (213), някои автори намират нарушена хабиутация от страната на болката по време и извън кластърен период (108, 342), докато други не намират такова нарушение (214). Нарушена хабиутация е докладвана и при пароксизмална хемикрания (342), а при хипнагнозно главоболие няма отклонения в параметрите на рефлекса (212).

При ХТГ са открити сигнификантно удължени латенции и намалени площи и амплитуди, (407), както и намалени рефлексни прагове (120).

4.2.5.2. Ноцицептивен тригемино-цервикален рефлекс

Serraо и съавт. (384) изследват параметрите на ноцицептивен тригемино-цервикален рефлекс (нТЦР) при здрави, провокиран с модифициран от авторите КЕ. Рефлекса е изследван чрез стимулация на n. supraorbitalis и отвеждане отговор от m. semispinalis capitis. Направено е сравнение с отговора предизвикан от стимулация със СЕ. Сетивните прагове между двата електрода не се различават, но стимулацията с КЕ води до сигнификантно по нисък болков праг. Латенцията на ноцицептивния рефлекс е сигнификантно по-дълга от тази на стандартния ($60,4 \text{ ms} \pm 16,4 / 40,2 \text{ ms} \pm 6,3$). Не се установяват разлики по отношение на площта и продължителността на двата вида рефлекса. Откриват се още по-бавен цикъл на възстановяване на ноцицептивния ТЦР и различна форма на кривата интензитет на стимулация/отговор. Няма разлика по отношение на хабитуацията на двата рефлекса. Авторите отдават наблюдаваните разлики на селективната активация на А δ влакната чрез ноцицептивния електрод.

До момента нТЦР е изследван само в едно проучване при пациенти с главоболие, при което са изследвани пациенти с епизодично и хронично тензионно главоболие. Авторите не откриват сигнификантни разлики в компонентите на рефлекса при здрави и пациенти (407).

4.3. Електроенцефалография.

Електроенцефалографията (ЕЕГ) е приложена в редица проучвания с противоречиви резултати. Някои от тях показват забавен основен ритъм генерализирано (268) и фокално (361) по време на мигренна атака и в междупристъпния период (5), докато други не потвърждават това (253). Описани са още унилатерално редуциране на алфа активността по време и в дните около атака (377) и намаляването ѝ в итерикталния период (165).

4.4. Церебеларни тестове.

Едно проучване открива лека субклинична хиперметрия, (365) а друго субклинична вестибулоцеребеларна дисфункция при пациенти с мигрена (203).

4.5. Електромиография на единично мускулно влакно (single fiber EMG)

Произлизайки от схващането за нарушение на йонните канали при пациенти с мигрена няколко изследователски групи провеждат електромиография на единично мускулно влакно и установяват субклинична невромускулна дисфункция при субгрупа от пациенти с мигрена с аура (20, 48, 152).

5. ХРОНИЧНА МИГРЕНА – ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЕПИДЕМИОЛОГИЯ

5.1. Определение за хронична мигрена.

Хроничната мигрена (ХМ) се развива от предхождаща ЕМ след постепенно засилване на честотата на пристъпите в рамките на месеци до години – “трансформация, прогресия, хронификация на мигрената”. Според определението на Международното дружество по главоболие (ICHD-3), ХМ е главоболие налично в 15 или повече дни месечно, за или повече от 3 месеца, което в поне 8 дни на месец има характеристиките на мигренозно главоболие или има анамнестични данни че при появата си главоболието е било мигренозно и понастоящем атаката се облекчава от прием на триптан или ерготаминов дериват. Диагнозата се поставя при пациент който вече е имал поне 5 атаки от мигрена с или без аура и главоболието не може да бъде отдадено на друга причина (204).

През годините се наблюдават промени в дефиницията на ХМ, което отразява развиващото се разбиране на патофизиологията и клиниката на заболяването и целта да се достигне до съответстващо в най-голяма степен до реалната клинична практика понятие.

По-ранни и вече не широко приети наименования, целящи да опишат това състояние включват „хронично всекидневно главоболие“ и „трансформирана мигрена“ (288, 290, 397). За първи път определението “хронична мигрена” е предложен от Manzoni през 1995 г. (283). През 2004 г. хроничната мигрена се появява във второто издание на международната класификация на главоболието (International Classification of Headache Disorders - ICHD-2), като усложнение на ЕМ. Там тя е дефинирана като главоболие при което има мигренни атаки в 15 или повече дни на месец и при пациента липсва наличие на медикаментозна злоупотреба (206). През 2006 г. в публикуван апендикс към критериите понятието се разширява – главоболие в 15 или повече дни на месец, от които поне 8 да са с главоболие с характеристика на мигрена и да липсва медикаментозна злоупотреба (206). През 2013 г. е публикувана бета версията на ICHD-3 в която са дефинирани настоящите критерии при които злоупотребата с медикаменти вече не е изключващ фактор (204).

5.2. Епидемиология на хроничната мигрена.

Хроничната мигрена е по-рядко срещана от ЕМ. Болестността е от 0,9% до 5,0% от общото население (85, 280, 319). Хроничната мигрена съставлява 8% от пациентите с мигрена изобщо (85). Пикът на ХМ е в средна възраст (около 40 години), в около 80% от

случаите засяга жените, като в юношеска възраст и след 55 години тази в разлика на засягане между половете намалява.

При по-дългосрочно проследяване се установява че мигрената е високо динамично състояние - всяка година приблизително 2,5% от пациентите с ЕМ преминават в ХМ (61), а при проследяване за 2 г. се установява че 26% от пациентите с ХМ се връщат към ЕМ (281).

Близо 45% от пациентите в специализираните центрове по главоболие са с хронично всекидневно или почти всекидневно главоболие от които хроничната мигрена заема по-голямата част (140, 187).

Други характеристики различаващи ХМ от ЕМ са значително по-ниския доход в домакинството, по-честата безработица, по-честата неработоспособност, по-ниското образование, по-честото тютюнопушене и по-високия индекс на телесната маса (67, 86, 228).

6. ХРОНИЧНА МИГРЕНА - КЛИНИЧНА КАРТИНА, КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ И ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА

6.1. Клинична картина на хроничната мигрена.

Както е ясно и от определението на ICHD-3, централна клинична характеристика на ХМ е наличието на главоболие всеки ден или почти всеки ден (≥ 15 дни/месец с главоболие; ≥ 8 дни/месец с мигренозно главоболие). При ХМ отделните пристъпи могат в голяма степен да загубят специфичната си характеристика по отношение на локализацията и характера на болката която се среща при ЕМ при което има дни през които пациента има мигренни атаки с характерни асоциирани симптоми и дни с главоболие което прилича повече на тензионно. Често главоболието може да сменя характеристиката си не само в различни дни, а дори и в един и същи ден (204). При пациентите с ХМ атаките от мигренозно главоболие са с по-голяма продължителност, независимо дали се провежда лечение за тях или не и по-често са с много голяма по интензитет болка (67, 86). Пациентите с ХМ страдат много по-често от цефална и екстрацефална алодиния както интериктално така и иктално. Коморбидни състояния които се срещат значително по-често при ХМ са хронична болка с други локализации, нарушения в настроението, злоупотреба с медикаменти, наднормено тегло, заболявания на дихателната система и сърдечно-съдови заболявания (86). Така разликите в

клиничната картина между ХМ и ЕМ са много по-комплексни и не се свеждат само до честотата на главоболието.

6.2. Качество на живот на пациентите с хронична мигрена

Качеството на живот на пациенти с ХМ очаквано е значително по-лошо от това на пациентите с ЕМ. Това е обективизирано чрез резултатите при прилагане на различни въпросници - Migraine-Specific Quality of Life questionnaire (MSQ) (67), Headache Impact Test-6 (HIT-6) (87), Migraine Disability Assessment questionnaire (MIDAS) (60). Други характеристики на ХМ са значително по-ниския доход в домакинството, по-честата безработица, по-честата неработоспособност, по-ниското образование и по-честото тютюнопушене (67, 86, 228). Разликите се допълват и от изтъкнатата вече по-висока психиатрична и соматична коморбидност и по-честата медикаментозната злоупотреба.

Пациентите с ХМ по-често посещават лични лекари, специалисти и специализирани центрове по-главоболие. При тях по-често се осъществяват хоспитализации и диагностични изследвания (67, 412). Годишните директни и индиректни разходи при пациентите с ХМ са 4,4 пъти по-високи в сравнение с тези при ЕМ, като 70% от тях се дължат на загубено продуктивно време (311).

6.3. Диференциална диагноза на хроничната мигрена и други хронични главоболия

Хроничната мигрена е част от групата на хроничните първични главоболия. Обща черта на всички тях е наличието на главоболие в ≥ 15 дни/месец за ≥ 3 месеца. Те се диференцират допълнително на 2 подгрупи според продължителността на отделния пристъп от главоболие. Главоболия при които пристъпът е с продължителност < 4 часа са кластерното главоболие, SUNCT, SUNA, пароксизмалната хемикрания, главоболието при заспиване и първичното пробуждащо главоболие. Главоболия с пристъп ≥ 4 часа са ХМ, ХТГ, Hemicrania continua и новопоявилото се всекидневно главоболие (445).

Правилната диагноза на отделните хронични главоболия не винаги е лесна и често са необходими задълбочена анамнеза и провеждане на клинични и параклинични изследвания като в диференциално диагностичен план винаги трябва да се имат предвид и всички причини за вторични хронични главоболия.

За диференциране на **новопоявилото се всекидневно главоболие** са решаващи анамнестичните данни за началото на главоболието. Докато ХМ се развива при постепенно зачестяване на пристъпите, обикновено в рамките на месеци, новопоявилото се всекидневно главоболие остава постоянно още в първите 24 часа на своята поява.

Възможно е то да има клинични характеристики много подобни на ХМ, но начина на поява помага за различаването му (204).

Hemicrania continua предствлява главоболие ограничено само унилатерално, с лек до умерен интензитет, с периодично наслагване на силна болка асоциирана с ипсилатерални краниални автономни симптоми – лакримация, инекция на конюктивата, ринорея. Макар че е възможно да има наличие на леки автономни симптоми и при мигрена, тук те са много по-характерни и по-манифестни. Освен това Hemicrania continua представлява indometacin –отговарящо главоболие и адекватни дози от този медикамент водят до пълното му елиминиране (204).

Хроничното тензионно главоболие обикновено е двустранно, със стягащ или притискащ, но не и пулсиращ характер, с лек до умерен интензитет, не се засилва от рутинна физическа активност, не е свързано с изявено гадене и повръщане и хиперсензитивност към звук и светлина. Много често при пациентите с ХМ има дни с главоболие отговарящо именно на тези характеристики, но това което ги отличава е наличието на поне 8 дни в месеца на мигренозно главоболие (204).

7. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА ХРОНИЧНАТА МИГРЕНА

Все още патофизиологичните промени водещи до трансформация на ЕМ в ХМ не са напълно известни. Хронификацията по всяка вероятност е постепенен процес. Често повтарящите се мигренни атаки водят до функционални, структурни и фармакологични промени, настъпващи в неврологичната система на пациентите с ХМ. Макар не напълно изяснени вероятно функционалните промени включват сенситизация на триемино-васкуларната система и намален праг за нейната активация, което на свой ред води до още по-чести атаки и трансформация в ХМ. Наред с повишената честота на мигренните пристъпи, за хронификация допринасят генетичната предразположеност, наличието на рискови фактори и придружаващи заболявания (257, 287). Информация за патофизиологията на ХМ се обогатява от изучаването на рисковите фактори за хронификация и проведените образни и неврофизиологични проучвания.

7.1. Рискови фактори за възникване на ХМ.

Чрез провеждане на епидемиологични проучвания са установени определен брой рискови фактори асоциирани с развитието на ХМ. Рисковите фактори могат да се разделят на 2 групи – 1) непроменливи – женски пол, по-голяма възраст, ниско образователно ниво, нисък доход, генетични фактори, бяла раса, преживяни травми в областта на врата и главата 2) променливи – висока честота на атаките от ЕМ, наличие

на тревожност и депресия, водещи до стрес промени в живота, наднормено тегло, повишена консумация на кофеин, тютюнопушене, нарушения на съня, злоупотреба със симптоматични медикаменти (58, 67, 86). Все още не са установени точните патофизиологични механизми, чрез които всеки един рисков фактор води до хронификация на мигрената.

Цигареният дим е добре установен тригер на мигренни пристъпи. В него се съдържа СО, който нарушава достъпа на кислород до нервните клетки, за които и без това се предполага нарушен митохондриален метаболизъм. Допълнително тютюнопушенето намалява ефективността на симптоматичните медикаменти за лечение на мигрената и намалява активността на моноамин оксидазата което предразполага към по-чести пристъпи (11).

В ЦНС кофеинът предизвиква повишено освобождаване на възбудни медиатори чрез конкурентно инхибиране на аденозин А1 рецептора и вазоконстрикция чрез антагонизъм с А2 рецептора върху мозъчните кръвоносни съдове (176). Хроничният прием на кофеин би могъл да доведе до компенсаторно повишена експресия на аденозинови рецептори и повишаване на плазмената концентрация на аденозин, който има силни вазодилататорни свойства, може да провокира мигренна атака и да намали вазоконстриктивните ефекти на триптаните (221).

Наличието на кожна алодиния по време на мигренна атака говори за сенситизация на невроните на тригемино-вакуларната система. Наличието на алодиния в областта на главата е свързано със сенситизация на втори ред неврони на *nucl. tractus spinalis n. trigemini*, а екстрацефалната алодиния със сенситизация на трети ред неврони в задните таламични ядра (51). Веднъж възникнала сенситизацията на втори ред неврони става независима от постъпването на сетивната информация и продължава дълго време (поне 48ч). Установено е още че наличието на изразена алодиния при ЕМ е свързано с нарушена функция на периакведукталното сиво вещество и *nucl. cuneiformis* - структури свързани с модулацията на болката (381). Всичко това създава условия за по-нисък праг на възбудимост на ноцицепторите и по-лесно възникване на нови мигренни атаки (51, 271).

При пациенти със затлъстяване се намират повишени концентрации на различни проинфламаторни субстанции включително такива имащи отношение към патофизиологията на мигрената като интерлевкини и КГСП, които могат да засилят честотата и тежестта на мигренните пристъпи. Други фактори при тези пациенти които могат да допринесат за зачестяване на пристъпите са повишената симпатикова

активация, ниските нива на адипонектин (хормон отделян от мастната тъкан чийто ниски нива имат проноцицептивен ефект) и нарушената секреция на орексин (хипоталамусен хормон участващ в контрола на метаболизма, цикъла сън –бодърстване и модулацията на болката) (59).

Липсата на сън води до повишаване на усета за болка и нарушава функцията на десцендиращата болкова инхибиторна система (246, 422), което предразполага за по-чести мигренни атаки. Мигрената и сънните нарушения вероятно имат припокриващи се патофизиологични механизми свързани с нарушено действие на орексиновата система и ниските нива на мелатонин (101, 210). От друга страна наличието на хронична болка може допълнително да смуги съня чрез промени в невронната активност на *nucleus raphe magnus* – ядро участващо в регулацията на цикъла сън-бодърстване (174).

Травмата в областта на главата и врата може да доведе до хронично главоболие по няколко механизма. При увреда на менингите се развива неврогенно възпаление, което води до хипервъзбудимост на периферните тригеминални ноцицептори, с последващо развитие на централна сенситизация, алодиния и хипералгезия. Същият резултат се наблюдава и в случай на директно засягане на невроните на таламо-кортикалните пътища или десцендентната инхибиторна система. Развитието на пост-травматично стресово разстройство и свързаните с него депресия, тревожност и катастрофално възприемане на болката е трети механизъм чрез който наличното главоболие може да хронифицира (139).

Депресията и хроничната болка са двустранно свързани и имат общи патофизиологични механизми (63). От една страна депресията води до сенситизация на организма спрямо болкови стимули, от друга хроничната болка води до промени в емоционалното състояние и до депресия (423). И при двете състояния се наблюдават повишени концентрации на проинфламаторни цитокини като IL-6, IL-1b и TNF-a, които директно модулират невроналната активност в ЦНС и ПНС (332). Серотонина, норадреналина и субстанция P, които са намалени при депресия участват и в системите регулиращи болковата перцепция (70, 321). При депресия също както при хронична болка съществува централна сенситизация на ноцицептивните неврони свързана с активация на глутаматните NMDA – рецептори (236).

Най-важният рисков фактор свързан с хронифицирането на ЕМ е злоупотребата със симптоматични медикаменти. Тя се среща при близо половината от пациентите с хронична мигрена, лекувани в специализирани клиники по главоболие (123). Рискът от развитие на ХМ зависи от вида и честотата на прием на симптоматичния медикамент. От

най – висок към най-нисък е риска при прием на барбитурати (прием в ≥ 5 дни/месец), опиоиди (прием в ≥ 8 дни/месец) и триптани (прием в ≥ 10 дни/месец) (61, 262). Приемът на НСПВС може да намали риска от хронификация при пациенти които имат до 9 дни/месец с главоболие, но го увеличават при пациенти с 10-14 дни/месец с главоболие. 204. При пациенти с ХМ, които приемат НСПВС за в ≥ 15 дни/месец и/или триптани за ≥ 10 дни/месец в продължение от ≥ 3 месеца може да се постави съпътстваща диагноза главоболие свързано със злоупотреба с медикаменти (ГЗМ) (204).

По всяка вероятност симптоматичните медикаменти предизвикват хронично главоболие само при пациенти с вече налично главоболие. Пациенти приемащи регулярно противоболкова и противовъзпалителна медикация поради други състояния като артрит и без анамнестични данни за главоболие обикновено не развиват ГЗМ (43). Това води до предположението че медикаментите действат на специфични за главоболието болкови механизми (240). Мигрената заедно с тензионното главоболие са първичните главоболия с най-висок потенциал за хронификация при медикаментозна злоупотреба (102). Почти всички симптоматични медикаменти могат да доведат до хронификация на главоболието и тъй като различните препарати имат различна фармакодинамика са вероятни различни патофизиологични механизми. В същото време не е изключено и наличието на общ път на изменение и при различни фармакологични групи медикаменти (240). Вероятно съществува генетична предразположеност за развитието на хронификацията. (91).

Дългосрочния прием на симптоматични медикаменти води до настъпване на редица биохимични изменения, предразполагащи към по-чести атаки – нарушаване в допаминовата, серотониновата и ендоканабиноидната система, увеличени нива на КГСП, намалена активност на дифузната болкова инхибиторна система, увеличени нива на орексин-А (71, 90, 115, 126, 343, 369).

7.2. Фактори за ремисия на хроничната мигрена.

Преминаването от ХМ отново към ЕМ не е рядко явление. При двугодишно проследяване на 383 пациенти с ХМ се установява че 33,9% са с персистираща ХМ, 26,1% преминават към главоболие с честота < 10 дни/месец (ЕМ) а при 40% се наблюдава често преминаване от ХМ към ЕМ и обратно (205). Подобна промяна между ЕМ и ХМ в хода на времето се наблюдава и в други проучвания (372). Факторите асоциирани с ремисия към епизодично главоболие са по-ниската честота на хроничното главоболие (15-19 дни/месец срещу 25-31 дни/месец), липсата на алодиния, придържането към

профилактичната терапия, прекратяване на злоупотребата с медикаменти и практикуването на физически упражнения (281, 372).

8. КЛИНИЧНА НЕВРОФИЗИОЛОГИЯ НА ХРОНИЧНАТА МИГРЕНА

Неврофизиологичните проучвания при хронично ежедневно главоболие и хронична мигрена са значително по-малко на брой в сравнение с тези при ЕМ. Използвани са различни модалности. Разгледани са и данните за пациентите с главоболие свързано със злоупотреба с медикаменти (ГЗМ), тъй като по-голямата част от тях имат и ХМ, а от друга страна при ХМ често има медикаментозна злоупотреба.

8.1. Евокирани потенциали

Нарушена обработка на болковата информация при хронично главоболие е установена в проучване, при което авторите изследват болкови лазерни евокирани потенциали (ЛЕП) при здрави и пациенти с ЕМ и ХМ. Намерени са нарушения на обработката на болковата информация при болните с ХМ. И при двете групи с пациенти задаването на разсейваща аритметична задача по време на приложението на болковия стимул не редуцира амплитудата на ЛЕП както това се наблюдава при здрави контроли. Това говори за общите поведенчески и патофизиологични промени при ЕМ и ХМ с наличие на допълнително нарушение на болковата модулация при ХМ (138).

В друго проучване с ЛЕП е направен топографски анализ на най-изразения пик на P2 компонента при пациенти с ХМ, ЕМ и контроли с екстрацефална болка. При пациентите с ХМ се установява различие в локализацията P2 дипола в сравнение с ЕМ и контроли. При ХМ той е разположен в ростралната цингуларна кора – структура свързана с афективна обработка на информацията (88), като промяната в неговата локализация корелира с честотата на главоболието. Тези резултати потвърждават наличието на специфичен кортикален модел на обработката на информация при ХМ различен от този при ЕМ (135).

При изследване на ЛЕП при пациенти с ГМЗ развито от ЕМ, Ferraro и съавт. (171) описват нарушена хабитуация интериктално която се нормализира след успешно проведената детоксификация и прием на профилактичен медикамент. При пациентите които нямат клинично подобрене от терапията се открива и персистиране на неврофизиологичните отклонения.

Sorrola и съавт. (105) изследват сомато-сензорни евокирани потенциали (ССЕП) при пациенти с ГМЗ, ЕМ без аура и здрави. При ЕМ се наблюдава познатия модел на нарушена хабитуация и липса на сенситизация (преценена чрез амплитудите на

1 блок отговори) интериктално и нормализиране на хабитуацията и увеличаване на амплитудата на 1 блок отговори иктално. При пациентите с ГМЗ също има нарушена хабитуация, но и по-високи амплитуди на 1 блок отговори. Амплитудите при пациенти злоупотребяващи със НСПВС или комбинация от НСПВС и триптани са по-високи от тези при пациенти злоупотребяващи само с триптани. Установени са още негативна корелация на амплитудите с давността на заболяването и позитивна корелация с давността на хронификация. Авторите обсъждат сенситизацията като израз на провокирно от медикаментите нарушение на централната серотонинова трансмисия и правят паралел между сетивната и поведенческата сенситизация при пациентите с ГМЗ която може да ги подтиква към неконтролируем прием на медикаменти.

При изследване на ССЕП, след прилагане на високочестотен филтър (>500 Hz) се открива малка серия от високочестотни вълни в най-раната част на N20 вълната наречени високо-честотни осцилации (ВЧО). При ВЧО може да се различат ранен компонент вероятно генериран от пресинаптични таламо-кортикални аференти и късен компонент свързан със постсинаптична кортикална активация (194, 347, 348). Изследвани са ССЕП и ВЧО при здрави, пациенти с ЕМ и ХМ. При пациенти с ЕМ интериктално се установяват редуцирани ранни ВЧО, по-ниски амплитуди на първи блок отговори и намалена хабитуация на ССЕП. При пациенти с ЕМ иктално и при ХМ се установяват сходни промени – скъсяване на латенциите и нормализиране на амплитудите на ранните ВЧО, увеличаване на късните ВЧО, увеличаване на амплитудите на 1 блок ССЕП и нормална хабитуация. Установява се че по-големият брой дни с главоболие на месец корелира с по-голяма амплитуда на 1 блок ССЕП и с нормализиране на хабитуацията. На базата на промените във ВЧО авторите предполагат че централната сенситизация наблюдавана при ХМ и ЕМ иктално би могла да е свързана с увеличена сила на връзките между таламуса и сомато-сензорната кора (110).

Изхождайки от схващането че ренин/ангиотензиновата система има роля в невронната пластичност и поведението на зависимост, Lorenzo и съавт. (270) изследват генетичния I/D полиморфизъм на ангиотензин конвертиращия ензим и влиянието му върху ССЕП при пациенти ГЗМ. Резултатите показват че хабитуацията е най-нарушена при носители на D/D генотип, в сравнение с D/I и I/I генотип. Нарушената хабитуация при първата генетична субгрупа пациенти позитивно корелира с давността на медикаментозната злоупотреба, а големината на амплитудата на първи блок отговори нараства в ясна връзка с типа симптоматичен медикамент – най-висока е при злоупотреба

с комбинирани препарати, по-ниска при НСПВС и най-ниска при Триптани, като тази зависимост не се наблюдава при другите генетични субтипове.

При изследване на ЗЕП чрез магнитоенцефалография при здрави, пациенти с ЕМ и такива с ХМ, Chen и съавт. (98) установяват нарушена хабикуация при ЕМ която се нормализира по време на атака, докато при ХМ хабикуацията е запазена интериктално. Наблюдава се по - голяма амплитуда на P100m в първия блок стимули при ХМ интериктално и при ЕМ по време на пристъп. Изброените промени говорят за интериктално състояние на зрителната кора при ХМ, наподобяващо това което се наблюдава иктално при ЕМ (374).

8.2. Стволови рефлекс

De Marinis и съавт. (128) изследват стандартен мигателен рефлекс при пациенти с ХМ и здрави. Не се откриват различия в двете групи по отношение на латенции и амплитуди на рефлекса както интериктално така и по време на атака от главоболие. При изследване на хабикуацията се установява намалена хабикуация при пациенти интериктално и нормализирането ѝ по време на пристъп. По време на пристъп се наблюдават и по-ниски рефлексни прагове.

Brooks и съавт. (80) изследват стандартен мигателен рефлекс при голяма група пациенти с ХМ (n=160) и контроли, без да установят сигнификантни разлики между двете групи.

Auzenberg и съавт. (40), изследват здрави контроли, пациенти с ЕМ и пациенти с главоболие свързано със медикаментозна злоупотреба (ГМЗ). Те изследват тригеминалната ноцицепция посредством нМР и кортикални болкови ЕП и соматичната ноцицепция посредством кортикални болкови ЕП. Авторите докладват фацитация на тригеминалните и соматичните болкови ЕП, но не и на нМР при пациентите с ГМЗ. Това говори за нарушена болкова перцепция предимно на супраспинално ниво. Няма разлика в резултатите при сравняване на пациенти които злоупотребяват с аналгетици и такива които злоупотребяват с триптани. Промените в ЕП търпят обратно развитие след провеждане на детоксификация.

Sohn и съавт. (406) изследват нМР и болкови ЕП при здрави и пациенти с ЕМ и ХМ интериктално. По отношение на болковите ЕП се установяват сходни промени - намалени латенции и увеличени амплитуди, което показва фацитация на кортикално ниво. Резултатите при изследване на нМР показват намалени латенции и увеличени амплитуди и площ на R2 при ЕМ и удължени латенции и намалени амплитуда и площ на R2 при ХМ. Амплитудата на R2 на нМР е негативно, а латенцията позитивно свързана с

честотата на главоболието. Резултатите предполагат сенситизация на кортикално ниво и при двете групи пациенти, стволова сенситизация при ЕМ и стволова хиповъзбудимост при ХМ.

Същите автори провеждат и изследване на нМР и нТЦР при пациенти с епизодично тензионно и ХТГ. Отново при хроничната форма на главоболието са докладвани значително намалени амплитуди и площ на R2 отговора на нМР. Параметрите на нТЦР са без промяна в отделните групи. И тук се предполага мозъчно-стволова хиповъзбудимост като резултат на екцесивни десцендентни инхибиторни влияния (407).

8.3. Флексорен рефлекс

Filatova и съавт. (181) откриват по-ниски прагове за болка и за получаване на R3 компонента на стандартен МР и флексорен рефлекс при пациенти с хронична мигрена и хронично тензионно главоболие. В друго проучване от същите автори, при ХМ са установени намалени прагове за болка, получаване на флексорен рефлекс, получаване на RIII компонента на МР и нарушена хабитуация на МР като тези промени търпят обратно развитие след 3 месечно лечение с duloxetine (32).

Perrotta и съавт. (343) изследват праговете, площта и темпорално сумирания праг на флексорен рефлекс при пациенти с ГМЗ преди и след детоксификация, ЕМ и здрави контроли. Откриват се сигнификантно по-ниски прагове при пациентите с ГМЗ и ЕМ сравнени с контроли и при ГМЗ преди детоксификация в сравнение с ГМЗ след детоксификация и ЕМ. За изследване на състоянието на дифузната болкова инхибиторна система авторите прилагат студов пресорен тест, при което се открива сигнификантно по-малко нарастване на праговете на рефлекса при пациентите с ГМЗ преди детоксификация в сравнение с всички други групи. Това проучване показва че при тези пациенти има наличие на централна сенситизация не само на тригеминално но и на спинално ниво и съществува намалена супраспинална антиноцицептивна активност. Възможно е тези промени да са поне частично обратими след детоксификация.

9. МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ НА ЕПИЗОДИЧНАТА МИГРЕНА

Медикаментозно лечение на мигрената може да се раздели на два основни типа – лечение на пристъп от мигренозно главоболие (симптоматично лечение) и лечение, целящо да намали честотата и силата на мигренните атаки (профилактично лечение).

9.1. Медикаментозно лечение на пристъп на епизодична мигрена

Успешното лечение на мигренна атака може да се дефинира чрез няколко критерия – липса на болка 2 часа след прием на медикамента; значително повлияване на болката 2 ч след прием на медикамента; ефективно повлияване на 2 от 3 пристъпа, липса на възвръщане на главоболието и липса на прием на нови медикаменти 24 часа след успешно лечение на пристъпа (163, 346, 420).

Симптоматичните медикаменти могат да се разделят на неспецифични (аналгетици, НСПВС и антиеметици) и специфични (ерготаминови деривати и триптани) (6).

9.1.1. Аналгетици и НСПВС.

Първи избор медикаменти при лечение на лек до умерен пристъп от главоболие са аналгетите и НСПВС. Тук се включват множество медикаменти от различни фармакологични групи. Основен механизъм на тяхното противоболково действие е инактивирането на ензима циклооксигеназа. По този начин се потиска синтеза на простагландините, участващи във възникване на болката при възпаление (6).

До момента данните има от едно или повече плацебо контролирани проучвания сочат за ефикасност на ацетилсалицилова киселина (до 1000 mg/ден), ibuprofen (200–800 mg), diclofenac (50–100 mg), phenazon (1000 mg), metamizol (1000 mg), толфенаминова киселина (200 mg), paracetamol (1000 mg), valdecoxib (селективен COX-2 инхибитор 20–40 mg) и комбинацията от ацетилсалицилова киселина, парацетамол и кофеин (163).

От съществена важност при симптоматичното лечение е обучението на пациентите за възможността за възникване на ГЗМ. За избягване на това усложнение некомбинираните медикаменти не трябва да се приемат в повече от 15 дни/месец, а комбинирани в повече от 10 дни/месец (163, 204).

Опиоидните аналгетици (codeine, hydrocodone, oxycodone) не са медикаменти за рутинно лечение на мигренен пристъп. Тяхната употреба е оправдана само при противопоказание за прием на други симптоматични средства – при бременност, наличие на исхемична болест на сърцето, при редки и тежки пристъпи които не се повлияват от стандартно лечение (6). За избягване на злоупотреба те не трябва да се приемат в повече от 8 дни/месец.

9.1.2. Антиеметици.

Действието им се осъществява чрез блокиране на допаминовите D2 рецептори в хеморецепторната тригерна зона в продълговатия мозък. За момента не съществуват големи плацебо контролирани проучвания доказващи дефинитивно ползата от антиеметиците при мигренен пристъп. Използването им все пак е оправдано с цел

повлияване на съпровождащото гадене и повръщане и защото се предполага че те подобряват резорбцията на аналгетиците (355). При възрастни и юноши се препоръчва прием на metoclopramide 20 mg, докато при деца се препоръчва прием на domperidone 10 mg, поради възможните екстрапирамидни странични реакции от metoclopramide (163).

9.1.3. Ерготаминови алкалоиди.

Механизмът на действие на тези медикаменти е свързан с предизвикване на вазоконстрикция, потискане на освобождаването на CGRP от тригемино-васкуларните аференти и инхибиторно действие върху централните тригеминални неврони. Тези действия те осъществяват посредством различни рецептори – 5-НТ_{2/5/7}, 5-НТ_{1A/B/D/E/F}, α и β –адренергични и D₂ допаминови. Имат по-дълъг плазмен полуживот от триптаните и предизвикват по-дълготрайна вазоконстрикция (6).

Ерготамините намират все по-малко приложение в практиката поради своите странични реакции и поради бързото предизвикване на ГЗМ при ниски дози. Тяхното предимство е по-малката честота на повторна поява на главоболието при някои пациенти. Поради това употребата на ерготаминови деривати се ограничава до случаи на много дълги мигренни пристъпи или пристъпи с регулярна повторяемост. Медикаментите за които има най-голямо количество доказателства за ефикасност са ergotamine tartrate 2 mg и dihydroergotamine 2 mg. Основни странични реакции са гадене, повръщане, парестезия и развитие на ерготизъм (диария, психични промени, епилептични припадъци, трофични изменения на крайниците предизвикани от вазоконстрикция). Контраиндикации за прием са наличието на мозъчно-съдови и сърдечно-съдови заболявания, Болест на Raynaud, артериална хипертония, бъбречна недостатъчност, бременност и лактация (163).

9.1.4. Триптани.

Триптаните са 5-НТ_{1B/1D} рецепторни агонисти. Клиничната им ефективност се дължи на вазоконстрикцията на разширените кръвоносни съдове, блокиране на освобождаването на CGRP и субстанция Р от тригемино-васкуларните аференти, потискащ ефект върху възбудимостта на централните неврони на тригеминалната система и активират десцендиращите пътища модулиращи болката в периакведукталното сиво вещество (6).

Към тях спадат медикаментите sumatriptan, zolmitriptan, naratriptan, rizatriptan, almotriptan, eletriptan, frovatriptan. Те са специфични за мигрената медикаменти и не се използват при други главоболия като изключение прави само парентералната им

употреба при кластърно главоболие. Тяхната ефикасност за лечение на мигренна атака е доказана в големи плацебо контролирани проучвания (163, 170).

Триптаните могат да повлияват главоболието по всяко време на пристъпа. Въпреки това има данни за по-добро действие на медикаментите при по-ранния им прием. Все още не е напълно доказано схващането за по-малка ефикасност на Триптаните и дори липса на ефект при приема им след развитие на алодиния (192). Прекалено ранния прием на медикаментите от друга страна може да доведе до твърде честа употреба при някои пациенти. Не се препоръчва прием на триптани по време на аура без главоболие от една страна поради липса на ефикасност и от друга поради опасения за настъпване на съдови инциденти. Така най-подходящото време за прием е в най-ранните етапи на развитие на мигренната болка (163, 328).

Най-честите странични реакции са умора, сомнолентност, замаяност, изтръпване, безчувственост, затопляне и стягане в различни части на тялото. Рядко, при пациенти с подлежащи съдови заболявания може да се наблюдават сериозни странични ефекти като инфаркт на миокарда и мозъчен инсулт. Противопоказания за прием са неконтролируемата артериална хипертония, исхемична болест на сърцето, болест на Raynaud, прекаран исхемичен инсулт, бременност, лактация, тежка бъбречна и чернодробна недостатъчност. За избягване на ГЗМ приемът им не трябва да е в повече от 10 дни/месец. (6, 163, 204).

9.2. Медикаментозно профилактично лечение на епизодична мигрена

Все още няма изградени универсални критерии кога да бъде започната профилактична терапия при пациенти с ЕМ. Според последните препоръки на Европейската Академия по Неврология (EAN) може да се започна профилактика когато главоболието силно нарушава качеството на живот и служебните задължения на пациента; честота на мигренните атаки ≥ 2 месечно; мигренните атаки не се повлияват от симптоматично лечение, има чести пристъпи на главоболие с продължителна аура (163). За успешна се счита профилактика която води на намаляване на честотата на главоболието с $\geq 50\%$ в рамките на 3 месеца (163).

Групите медикаменти показали добра ефективност и поносимост в най-голям брой контролирани проучвания са антиепилептичните медикаменти, бета-блокери, блокери на калциевите канали, антидепресантите, медикаменти принадлежащи към други фармакологични групи.

9.2.1. Антиепилептични медикаменти.

Topiramate в доза 25 – 100 mg/ден и валпроева киселина в доза 600 mg/ден са медикаментите от тази група, за които има най-много доказателства за ефикасност (ниво А) (163).

Механизмът на действие на **topiramate** е свързан с блокиране на волтажно зависимите Na^+ и Ca^{2+} канали, блокиране на възбудните глутаматергични AMPA/kainite рецептори, повишаване на активността на инхибиторните ГАМК_A рецептори и инхибиране на някои подтипове на ензима карбоанхидраза (387). Възможни са различни фармакологични ефекти, които да обяснят ефективността на медикамента при мигрена – намаляване на кортикалната възбудимост и възникването на КРД, намаляване на възбудната глутаматергична медиация в тригеминалната система и модулиране на болковата аферентация посредством ГАМК рецепторите в тригеминалното nucleus caudalis и десцендиращите болко-модулиращи системи (387).

Ефикасността на медикамента е показана в няколко малки проучвания (154, 413, 435, 453) и в три големи плацебо контролирани проучвания (73, 150, 398). Като цяло резултатите от изследванията показват че дозата от 100 mg/ден е по-ефективна от 50 mg/ден и че 200 mg/ден не води до по-добър терапевтичен ефект. Така дозата от 100 mg/ден е възприета като оптимална таргетна доза за профилактика на мигрена.

Най-честите странични реакции са парестезии, умора, анорексия и гадене. Поредки значими странични реакции са паметовите нарушения, глаукома, метаболитна ацидоза и нефролитиоза (73, 150, 398).

Валпроевата киселина предизвиква увеличена активност на ГАМК в мозъка и активиране на ГАМК_A рецепторите което води до потискане на неврогенното възпаление. Тя предизвиква и намаляване на глутаматната активност в ЦНС и има ефект върху серотониновите рецептори в мозъчния ствол (117).

Страничните реакции са гадене, умора, наддаване на тегло, тремор и алоpecia. Медикаментът е противопоказан е по време на бременност, при панкреатит, чернодробни нарушения, тромбоцитопения и панцитопения (6).

Други антиепилептични медикаменти за които има слаби доказателства за ефективност са lamotrigine и gabapentin.

9.2.2. Блокери на калциевите канали

Няколко проучвания показват ефективност на неспецифичния калциев антагонист **flunarizine** за профилактика на мигрена в доза 5-10 mg/ден (ниво А). Механизмът на действие се свързва с предотвратяване на контракцията на съдовите гладки мускули, потискане на Ca^{2+} зависимите ензими свързани с образуването на

простагландини, потискане на освобождаването на субстанция P и CGRP, потискане на КРД чрез блокиране на калциевия поток (6, 163). Страничните реакции са свързани с наддаване на тегло, сомнолентност, сухота в устата, световъртеж, хипотония, депресия и Паркинсонов синдром (6).

9.2.3. Бета – блокери

Редица проучвания са показали ефективността на **propranolol** (80-160 mg/ден) и **metoprolol** (100 mg/ден)(ниво А). В по-малка степен доказателства има и за **bisoprolol**, **timolol** и **atenolol**. Профилактичното им действие при мигрена вероятно се дължи на намаляване на адренергичната активност в ЦНС чрез множество механизми – пресинаптично инхибиране на норадренергичните рецептори, намаляване на синтеза и освобождаването на норадреналин, потискане на активността на locus ceruleus (12). Най-честите странични реакции са студени крайници, ортостатична хипотония, брадикардия, диария, запек, импотентност, нарушения на съня (6, 163).

9.2.4. Антидепресанти

До момента антидепресантите за които има данни за най-голям профилактичен ефект са **amitriptyline** (50-150 mg/ден) и **venlafaxine** (75 – 150 mg/ден) (ниво В). По малко данни за ефикасност има за **femoxetine** и **fluoxetine**. Възможният механизъм на действие е свързан с инхибиране на обратния захват на норадреналина и серотонина, потискане на активността на бета-адренергичните рецептори, потискане на неврогенното възпаление чрез инхибиране на 5 – НТ рецептори, потискане на метаболизма на арахидоновата киселина, увеличаване на активността на ГАМК – В рецепторите (162). По-чести странични реакции са антихолинергични ефекти (сухота в устата, констипация, замъглено зрение), седация, постурална хипотония, наддаване на тегло, сексуална дисфункция (163).

9.2.5. Медикаменти от различни фармакологични групи

Макар и в по-малка степен съществуват данни за ефикасност и на редица медикаменти от различни фармакологични групи които могат да се прилагат като втора или трета линия профилактично лечение.

Naproxen (ниво В) (500 -1000 mg/ден) и **ацетил салицилова киселина** (500 mg/ден) (ниво С) вероятно имат ефект поради повлияване на метаболизма на простагландините и потискане на неврогенното възпаление. Могат да се приложат и като краткотрайна профилактика при менструална мигрена (6, 163).

Petasites hybridus (150 mg/ден) (ниво В) и **tanacetum parthenium** (18,75 mg/ден) (ниво С) са болкови препарати, които намаляват честотата и тежестта на пристъпите.

Механизмът на действие вероятно е свързан с блокиране на синтеза на левкотриени, простагландини и хистамин, намаляване на неврогенното възпаление и екстремния съдов спазъм (6, 162, 163).

Магнезият (400 – 600 mg/ден) (ниво С) инхибира глутаматните рецептори и потиска възникването на КРД. Страничните реакции са диария и гастроинтестинално дразнене. (6, 163).

Riboflavin (Витамин В2) (400 mg/ден) (ниво С) и **coenzyme Q10** (300 mg/ден) (ниво С) вероятно имат ефект чрез повлияване на наличната митохондриална дисфункция при мигрена. Описаните странични реакции са диария и полиурия (6, 162, 163).

Methysergide (4-12 mg/ден) (ниво С) действа върху серотониновите рецептори, упражнява вазоконстрикторно действие и инхибира освобождаването на хистамин. Страничните ефекти са замаяност, гадене, напълняване, психични нарушения, плеврална, ретроперитонеална и сърдечно-клапна фиброза. Поради изразените странични реакции приемът му не трябва да надвишава 6 месеца (6, 162, 163).

Инхибитора на ангиотензин-конвертиращия ензим **lisinopril** (20 mg/ден) (ниво С) и ангиотензин II рецепторния антагонист **candesartan** (16 mg/ден) (ниво С) са с непълно уточнен механизъм на действие при мигрена. Те въздействат на метаболизма на K^+ , Ca^{2+} и серотонина и повлияват метаболизма на медиаторите на възпалението. Почестите странични ефекти са кашлица, хипотония, бъбречни нарушения, хиперкалиемия, сексуални нарушения (162, 163, 315).

10. МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ НА ХРОНИЧНАТА МИГРЕНА

Лечението на ХМ има някои специфични особености в сравнение с това на ЕМ. Важно е симптоматичното лечение да се прилага с повишено внимание особено когато има съпровождащо ГЗМ, да се прилага медикаментозна и/или немедикаментозна профилактика и при нужда терапия за придружаващите заболявания. От голямо значение е воденето на дневник на главоболието от страна на пациента.

10.1. Медикаментозно лечение на пристъп на хронична мигрена

Медикаментите за лечение на пристъп от главоболие са същите които се използват при ЕМ като тук приложението им е задължително свързано с обучението на пациентите относно опасностите на медикаментозната злоупотреба. Възможно е пациентите с ХМ да имат по-слаб терапевтичен отговор към симптоматичната терапия (225).

10.2. Медикаментозно профилактично лечение на хронична мигрена

За момента големите плацебо контролирани проучвания, изследващи профилактични медикаменти специфично при ХМ са малко. Медикаментите за които има най-много натрупани доказателства за ефективност са topiramate и onabotulinumtoxin A. По-малко проучвани медикаменти с възможна ефикасност са gabapentin, pregabalin, валпроева киселина, atenolol, fluoxetine, tizanidine, zonisamide и memantine (287). На практика могат да се приложат и всички други профилактични медикаменти използвани за ЕМ.

Topiramate е показал ефективност при ХМ в няколко малки проучвания (47, 295, 403). и в две големи рандомизирани, плацебо - контролирани проучвания (149, 395). И при двете посочени проучвания таргетната доза е 100 mg/ден. При проследяване за около 3 м пациентите имат сравнително умерен, но сигнификантно по-добър ефект от плацебо. Медикаментът повлиява и подгрупата пациенти с медикаментозна злоупотреба (149, 395). Страничните реакции които се наблюдават са леки до умерени и не се различават съществено от тези при проучване на медикамента при ЕМ.

Onabotulinumtoxin A е невропептид, синтезиран от бактерията *Clostridium botulinum*. Той осъществява действието си на нивото на невро-мускулния синапс, където блокира освобождаването на ацетилхолин и предизвиква мускулна релаксация. Противоболковият ефект на токсина се проявява в дози които не водят до мускулна релаксация (6). При главоболие той се инжектира интрамускулно в определени точки на главата и врата. След инжектиране той се интернализира в невроните и се транспортира аферентно. Точният антиноцицептивен механизъм е все още неясен. Предполага се че потиска освобождаването на CGRP, субстанция P и глутамат (6). Медикамента не показва предимство пред плацебо в редица проведени проучвания с пациенти с ЕМ (141). За разлика от това токсина има ефикасност в няколко проучвания с пациенти с ХМ. Две от тях са големи, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания с идентичен дизайн (36, 147). В двойно-сляпата фаза на проучванията се прилагат два цикъла на инжектиране на медикамента като пациентите се проследяват до 24 седмица. Медикаментът показва сигнификантно по-добра ефективност от плацебо при всички анализи от 4 до 24 седмица ($p < 0,001$). По-чести странични реакции са болка във врата, друга мускулно-скелетна болка, болка в мястото на инжектиране, птоза на клепача, мускулна слабост и главоболие (36, 147).

Валпроева киселина в доза 1000 mg е показала ефективност спрямо плацебо ($p < 0,05$) в едно малко проучване с проследяване за 3 м. Страничните ефекти не се различават от тези описани в проучванията на медикамента с ЕМ (454).

Gabapentin в доза 2400 mg е изследван в плацебо-контролирано проучване при 95 пациенти с хронично всекидневно главоболие, от които 22 са с ХМ. При проследяване за 9 седмици медикамента е сигнификантно по-добър от плацебо ($p < 0,001$) при изследване на дните свободни от главоболие. По-чести странични реакции са замаяност, сомнолентност, атаксия и гадене (408).

Tizanidine в средна доза 18 mg/ден е изследван при 92 участници с хронично всекидневно главоболие, 77% от които имат ХМ. След 8 седмици лечение медикамента е значително по-добър от плацебо по отношение индекса на главоболие ($p < 0,01$), честотата, интензитета и продължителността на главоболието. Няма разлика в повлияването между пациентите с ХМ и ХТГ. По-чести странични реакции са сомнолентност, замаяност, сухота в устата и астения. Възможния механизъм на действие на медикамента е свързан с модулация на централната норадренергична активност (368).

Amitriptyline в доза 25-50 mg е сравнен с onabotulinumtoxin A при 72 пациента с ХМ в рандомизирано, но не-заслепено и не-плацебо контролирано проучване. Двата медикамента имат сходна добра ефективност за редуциране на честотата на главоболието, интензитета на болката и приема на симптоматични медикаменти (276).

11. НЕМЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ НА МИГРЕНА

Съществуват множество нефармакологични методи с различна инвазивност които могат да се приложат за лечение на атака от мигрена или за профилактика при пациенти с ЕМ и ХМ. За момента повечето от тях не са достатъчно добре проучени чрез плацебо контролирани проучвания и все още не присъстват във формалните препоръки за лечение на мигрена. От съществено значение е повлияването на факторите водещи до хронификация.

11. 1. Повлияване на рисковите фактори за хронификация

Мерките срещу променливите рискови фактори включват загуба на тегло, рутинно физическо натоварване, хигиена на съня, отбягване на прекаленото тютюнопушене и прекалената консумация на кофеин и алкохол, избягване на стреса или модифициране на поведенческите реакции спрямо стрес, профилактиране и прекратяване на медикаментозната злоупотреба (58).

11. 2. Немедикаментозно лечение на пристъп

Нефармакологични похвати които може да са ефективни по време на пристъп са **сънят, почивката в тиха и тъмна стая, поставяне на топли или студени компреси в областта на болката (6).**

Мигренният пристъп би могъл да се повлияе от приложение на **хипербарна терапия с 100% O₂ (6, 50).**

Невромодулаторни методи които възможно имат ефект за лечение на мигренна атака са **транскутанната стимулация на n. vagus** и окципиталното приложение на едно-пулсова ТМС (епТМС) (191).

11. 3. Немедикаментозно профилактично лечение

Към нефармакологичните профилактични методи за лечение на мигрена спадат поведенческото лечение, мануалната манипулация на гръбначния стълб, акупунктурата, оперативните интервенции и инвазивните и неинвазивните невромодулаторни техники - транскутанна електро невро стимулация, транскраниална правотокова стимулация, транскраниалната магнитна стимулация и стимулацията на окципиталния нерв.

11.3.1. Поведенческо лечение.

Поведенческото лечение включва три групи методи – **релаксационни техники, биофийдбек и когнитивно-поведенческа терапия.** Silberstein прави обзор на наличните проучвания и съставя препоръки свързани с този тип лечение – релаксационните техники, термалният биофийдбек, комбиниран с релаксационни техники, електромиографският биофийдбек и когнитивно-поведенческата терапия биха могли да имат ефективност за профилактика при мигрена. Не може да се даде препоръка за предпочитана техника в отделните клинични ситуации. Възможно комбинирането на поведенческа терапия с профилактичен медикамент води до допълнителна полза (394).

11.3.2. Мануална манипулация на гръбначния стълб и акупунктура.

Мануална манипулация на гръбначния стълб е показала ефективност в малко проучвания с ограничен брой пациенти и за момента не може да се препоръча като метод за профилактика (34).

Акупунктурата е изследвана в редица проучвания, повечето от които са с умерено методологично качество. Систематичният анализ на наличните данни сочи че курс от поне 6 сесии на акупунктура може да има терапевтична полза при мигрена. Прилагането на акупунктура към медикаментозното симптоматично лечение може да намали честотата на главоболието. Акупунктурата превъзхожда в малка степен плацебо манипулацията (256).

11.3.3. Оперативни интервенции

Проучване изследва ефекта от хирургична деактивация на мигренни тригерни точки в областта на главата и плацебо манипулация при 75 участници с умерена или силна по тежест мигрена. Пациентите с истинска манипулация постигат сигнификантно подобрене спрямо плацебо групата (197). Друго двойно –сляпо, плацебо контролирано проучване, включващо пациенти с мигрена с аура, не открива сигнификантна полза при хирургично облитериране на отворен foramen ovale (153).

11.3.4. Невромодуляция

11.3.4.1. Транскутанна електро-невро стимулация

От дълго време има данни за аналгетичен ефект на транскутанната електро-невро стимулация (TENS) при различни болкови състояния и потенциалната полза при мигрена е показана в няколко проучвания. Процедурата е свързана с малък риск от възникване на сериозни странични реакции. Поради ниското методологично качество на наличните проучвания използващи класически TENS за момента не могат да се направят сигурни препоръки (79).

Едно рандомизирано плацебо-контролирано проучване изследва ползата от приложението на преносим транскутанен супраорбитален невро-стимулатор (Cefaly) за профилактика при пациенти с ЕМ. Провеждани са около 20 минутни сесии с устройството всеки ден в продължение на 3 м. В групата в истинска стимулация се наблюдава умерен, но сигнификантно по-добър резултат от плацебо. Страничните ефекти са леки и преходни и включват парестезии, замайване и засилване на главоболието (378). Ефективността на устройството в последствие е потвърдена в отворено проучване включващо голям брой пациенти проведено от същите автори (277). Потенциалният механизъм за аналгетичен ефект при главоболие не е известен. Предполага се че стимулацията върху тригеминалните окончания води до потискане на болковата аферентация както на периферно, така и на централно ниво.

Транскутанната стимулация на n. vagus (gammaCore) е изследвана в плацебо-контролирано проучване при пациенти с ХМ, като след двумесечно лечение устройството не показва по-добри резултати от плацебо (401).

11.3.4.2. Транскраниална правотокова стимулация

Приложението на транскраниална правотокова стимулация (tDCS) води до модуляция на кортикалната възбудимост. Методиката предизвиква както краткотрайни така и по-дълготрайни промени. Прието е че при покой, катодната стимулация предизвиква намаляване, а анодната увеличаване на кортикалната възбудимост. Ефектите на процедурата по време на стимулация се медираат посредством промяна на

активността на йонните канали, докато по-дългосрочните ефекти се дължат на модулация на активността на NMDA рецепторите (255, 284).

Съществуват няколко плацебо-контролирани проучвания за профилактичната полза на методиката при пациенти с мигрена. В едното от тях, произхождайки от схващането за хипервъзбудимост на окципиталната кора, Antal и съавт. (30) прилагат катодна стимулация над тази зона. Прилагат се 3 сесии на седмица за 3 седмици. При групата с истинска стимулация се установява сигнификантно подобрене само по отношение на интензитета на болката.

Auvichayarat и съавт. (37) прилагат анодна стимулация над M1 при пациенти с ЕМ. Процедурата се прилага всеки ден в 20 последователни дни. При оценка на 4 и 8 седмица се установява сигнификантно намаляване на честотата на атаките и приема на симптоматични медикаменти в групата с истинска стимулация.

В друго плацебо-контролирано проучване е приложена анодна стимулация над M1 при пациенти с ХМ. Осъществяват се 10 сесии в рамките на 4 седмици. Установява се сигнификантно подобрене в групата с истинска стимулация само при дългосрочно проследяване (на 120 ден) (122).

По литературни данни процедурата е добре толерирана. Най-честите странични реакции са транзитни парестезии и сърбеж в кожата на главата под електрода, парещи усещания, главоболие, зачервяване на кожата, гадене, фотопсии при започване и спиране на процедурата (284).

11.3.4.3. Стимулация на окципиталния нерв

Стимулацията на окципиталния нерв (СОН) е не-деструктивна инвазивна процедура при която в окципиталната област се имплантира субкутанни електроди, свързани с батерия поставена в областта на гърдите или корема. След имплантация апаратът се програмира с параметри които да създават усещане за недискомфортна парестезия. Устройството остава включено през целия курс на лечение (284, 299).

Окципиталните нерви представляват таргет на стимулация, поради анатомичната конвергенция на тригеминалните и цервикалните аференти в тригемино-цервикалния комплекс. Това се затвърждава и от клиничните данни за позитивен ефект при субокципитално инжектиране на стероид при първични главоболия. Предполага се че стимулацията предизвиква неспецифична модулация на болко-модулиращите системи. (284, 299).

Методиката е използвана в 3 плацебо-контролирани проучвания при пациенти с ХМ с противоречиви резултати. И при трите проучвания оценката се прави 12 седмици

след началото на лечението. В едното проучване СОН не показва ефективност при пациенти с рефрактерна на медикаментозно лечение ХМ (263). В другите две проучвания се постига сигнификантен ефект по отношение на честотата и интензитета на главоболието при групата с истинска стимулация (367, 400). Откриват се още няколко малки отворени проучвания със СОН, в едно от което едновременното приложение на окципитална и супраорбитална стимулация води до $\geq 90\%$ подобрене в честотата на главоболието при 7 пациенти с ХМ. В същото време не се наблюдава сигнификантен ефект при приложение на всяка една от методиките по отделно (350).

Основните странични реакции са болка в областта на батерията, болезненост при стимулация, разместване на електрода, развитие на инфекция. Процедурата има по-малко странични реакции ако имплантирането и програмирането се осъществява в специализиран център (284, 299).

Към неизнвазивните невромодулаторни техники принадлежи и ТМС която е разгледана в следващата глава.

12. ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ – ВЪВЕДЕНИЕ, МЕХАНИЗМИ НА ДЕЙСТВИЕ, ТЕРАПЕВТИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ И БЕЗОПАСНОСТ

12.1 Транскраниална магнитна стимулация – въведение

Транскраниалната магнитна стимулация (ТМС) е неинвазивен метод за стимулация на невронални структури при човека. При него се използва принципа на електромагнитната индукция открит от Майкъл Фарадей през 1838 г. Методът се осъществява чрез използване на генератор на мощни краткотрайни магнитни полета – бобина. При поставянето на бобината върху скалпа създадените магнитни полета проникват фокално в подлежащите кортикални структури и предизвикват електрическа активност в тях, което води до деполяризация или хиперполяризация на неврони. ТМС може да се осъществява чрез приложението на единични магнитни пулсове – еднопулсова ТМС (епТМС) или чрез последователни серии от пулсове – репетитивна ТМС (рТМС) (215).

ТМС оказва пряко влияние на мястото на непосредствена стимулация и косвено на отдалечени невронални структури посредством трансинаптични взаимодействия. Докато неврофизиологичните ефекти на епТМС са предимно бързопреходни, приложението на рТМС (особено в последователни сесии) води до промени в коровата

възбудимост които продължават и след прекратяване на непосредствената стимулация. (215).

При класическата рТМС пулсовете се доставят в серии с продължителност няколко секунди разделени от междусериен времеви интервал. Ефектът върху подлежащата кора зависи от честотата на пулсовете – нискочестотната (НЧ) рТМС (<1Hz) има инхибиторен, а високочестотната (ВЧ) рТМС (>1Hz) възбуждащ ефект (97, 275, 339).

12.2. Механизми на действие на ТМС

Репетитивната ТМС е показала терапевтичен ефект в редица проучвания и при изследване на различни заболявания (249). Механизмите на непосредствения и продълготрайния ефект на процедурата все още не са добре известни. Възбудното действие на ВЧ рТМС и инхибиторното на НЧ рТМС би могло да се сравни с феномените на дългосрочната потенция и дългосрочната депресия на синапсите. Дългосрочната потенция и депресия са форма на зависима от активността невропластичност, която води съответно до засилване или намаляване на синаптичната трансмисия, като тези промени могат да персистират дни до месеци (65). Дългосрочната потенция е наблюдавана *in vivo* в хипокампа на анестезирани зайци, след приложение на високочестотна електрическа стимулация. В последствие е установено че нискочестотната електрическа стимулация (1 Hz) предизвиква дългосрочна депресия в невронни мрежи на хипокампа и кората (65).

Под действието на стимулацията се увеличава отделянето на невротрансмитери и хормони като допамин и ендогенни опиоиди, намалява нивото на β - адренорецепторите и се увеличава това на NMDA рецепторите (125, 232, 265). В едно проучване ВЧ рТМС предизвиква увеличаване на нивото на мозъчния трофичен фактор (BDNF), а НЧ води до намаляването му (436).

В редица проучвания е показано че рТМС може да влияе на експресията на различни гени и концентрацията на белтъци в различни мозъчни региони - c-fos, zif 268, тирозин хидроксилаза, NeuN (39, 182, 220). Трябва да се има предвид че е възможно генетични фактори като полиморфизма на гените за серотонинови рецептори и BDNF да влияят върху терапевтичния отговор към рТМС (96, 455).

Съществуват и данни за невропротективен и невротрофичен ефект както на ВЧ, така и на НЧ рТМС. В няколко предклинични проучвания е демонстриран стимулиращ ефект на процедурата върху синаптогенезата, ангиогенезата, глиогенезата, неврогенезата, размера на невроните, мозъчния кръвоток и миграцията на астроцитите

след лезия. В същото време тя има и анти-апоптичен ефект (166, 178, 291, 292, 428, 452). Действието на магнитната стимулация върху нервната тъкан не винаги е позитивно и зависи от параметрите на доставяните пулсове. Например в култура от хипокампадни клетки стимулация с нисък интензитет (1,14 T, 1 Hz) води до увеличаване на гъстотата на дендритните израстъци и синапсите, докато високо интензивна стимулация (1,55 T, 1 Hz) предизвиква невронни лезии и намалено количество на денрити, аксони и синаптични връзки (273).

Магнитната стимулация активира невроните не само локалните невронни мрежи, но и такива чийто неврони се проектират към по-далечни структури. Активацията на отделните влакна зависи от техните биологични свойства и геометричната им ориентация спрямо магнитното поле (175). Пример за такива отдалечени ефекти е взаимодействието между хомоложни невронални мрежи на първичната моторна кора на двете хемисфери и интракортикалните взаимодействия между първичната моторна кора и сензорната кора. При доставяне на магнитен стимул унилатерално над моторната кора, след няколко милисекунди могат да се наблюдават инхибиторни или възбудни ефекти върху контралатералната моторна зона (168, 200) и промяна на възбудимостта на сетивната кора (303). Проучвания с едновременно използване на рТМС и функционални образни методики дават допълнително потвърждение за наличие на отдалечените действия на метода (52, 392). Редица проучвания показват и възможността чрез стимулация на кората да се повлияе функцията на дълбоки подкорови структури – напр. ВЧ рТМС над първичната моторна кора (M1) и лявата дорзо-латерална префронтална кора (лДЛПФК) води до увеличаване на допаминовото освобождаване в базалните ганглии (327, 232), и до увеличаване на синтеза на ендогенни опиоиди вероятно в париакведукталното сиво вещество и предната цингуларна кора (125, 274). Възможно е чрез действието си рТМС да повлиява патологичните невронни кръгове между кората и базалните ганглии (249).

С увеличаване на интензитета на магнитното поле на стимулация се увеличава и дълбочината на проникването му в мозъчната тъкан. Стандартизирането на силата на магнитните пулсове в клиничната практика обикновено става чрез представянето на интензитета на стимулация като процент от прага за провокиране на евокиран моторен потенциал (моторен праг - МП), определен при всеки индивид (249). Чрез функционални образни изследвания е установено че ефектите на рТМС се наблюдават и при интензитети под прага на МП (52).

12.3. ТМС – терапевтично приложение

Терапевтичното приложение на ТМС е изследвано в редица проучвания и при различни неврологични и психиатрични състояния – невропатна болка, смесена болка, главоболие, болест на Паркинсон, дистония, есенциален тремор, синдром на Tourette, мозъчен инсулт, афазия, латерална амиотрофична склероза, множествена склероза, епилепсия, количествени нарушения на съзнанието, деменция, тинитус, депресия, паническо разстройство, генерализирана тревожност, обцесивно-компулсивно разстройство, шизофрения, състояния на зависимост и конверзионно разстройство (1, 249). През 2014 г Lefaucheur и съавт. (249) правят анализ на огромното количество натрупани клинични данни и съставят базирани на доказателствата до този момент препоръки за терапевтичната полза на рТМС. Ново А (сигурна ефективност) се постига за приложението на ВЧ рТМС над контралатералния М1 при невропатна болка и за ВЧ рТМС над левия ДЛПФК при депресия (249).

12.3. ТМС – безопасност

По настоящем съществува приет консенсус за приетите за безопасни комбинации от стойности на интензитета, честотата, продължителността на отделната серия и междусериен интервал при използване на ТМС (354, 441) като при осъществяване на клинични и научни изследвания при здрави контроли и пациенти те трябва да се имат в предвид, независимо от изследваното неврологично състояние.

Единствената абсолютна контраиндикация за провеждане на еп ТМС и рТМС е наличие на метален имплант в близост до работещата бобина (напр. кохлеарен имплант) (354).

Състояния с потенциално висок/неизвестен риск са всеки нов, неутвърден протокол на стимулация; стимулация извън приетите до сега за безопасни параметри; ТМС приложена върху повече от един регион на скалпа; наличие на поставени кортикални или дълбоко-мозъчни електроди; наличие на епилепсия; прием на медикаменти намаляващи епилептогенния праг; сънна депривация; алкохолизъм; бременност и силно увредено сърдечно състояние или наскоро прекаран сърдечен инцидент (354).

В сферата на главоболието медикаменти, които могат да намалят епилептогенния праг са някои от лекарствата използвани за профилактика на мигрена и тензионно главоболие - трициклични антидепресанти (amitriptyline, nortriptyline, imipramine) – силен потенциален риск; както и venlafaxine и mirtazepine – относителен потенциален риск (354).

13. ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ – ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ МИГРЕНА

На този етап проучванията на ТМС за лечение на главоболие са сравнително малко и данните от тях не са достатъчни за приемане на консенсус за приложението на даден ТМС протокол (249, 284).

Повечето от проведените досега проучвания за ТМС при лечение на главоболие са насочени към изследване на пациенти с мигрена. Част от тях са свързани с прилагане на рТМС и повлияване на нарушени неврофизиологични характеристики при мигрена. Макар че при тях не се изследва промяната в клинични, а в неврофизиологични показатели, те показват потенциала на рТМС да „нормализира“ функционирането на главния мозък при мигрена, а оттам и за терапевтичния потенциал на методиката. Клиничните изследвания разглеждат ефекта на епТМС за лечение на пристъп от мигрена и на рТМС за профилактика на мигрена.

Данните за ефекта на ТМС като терапия при останалите типове главоболия са все още значително по-оскъдни.

13.1. рТМС и неврофизиологични характеристики при мигрена

В едно от първите изследвания в тази област, Bohotin и съавт. (69) използват единични сесии НЧ (1 Hz), ВЧ (10 Hz) рТМС и плацебо стимулация приложени над окципиталната кора при 30 пациенти с ЕМ (20 без и 10 с аура) с бобина под формата на осмица като изследват ефекта върху ЗЕП. Прилагат се 900 импулса с интензитет на прага за получаване на фосфени или с интензитет 110% от моторния праг при невъзможност за получаване на фосфени. Високо честотната рТМС води до сигнификантно увеличаване на амплитудата на първия блок евокирани потенциали и нормализиране на нарушената хабитуация. Този ефект се наблюдава и при двата типа мигрена и е с продължителност поне 9 минути след стимулацията. Не се наблюдава промяна в изследваните показатели след нискочестотна или плацебо стимулация (179).

Същият екип в последствие прилага повтарящи се сесии от ВЧ (10 Hz) рТМС над окципиталната кора при 8 пациенти с мигрена за 5 последователни дни за да изследва наличието на по-дългосрочни ефекти. При 6 от 8-те пациента нормализацията на хабитуацията на зрителните евокирани потенциали е с по-дълга продължителност след всяка сесия, като обичайно достига няколко часа след последната сесия. При двама пациента обаче този период продължава съответно 2 дни и 1 седмица. Това показва

възможността за предизвикване на персистиращи промени в кортикалната възбудимост при пациенти с мигрена чрез всекидневни сесии от рТМС (180).

Corroia и съавт. (106) описват, че ВЧ рТМС (10 Hz), приложена над М1, води до увеличена амплитуда на първия блок ССЕП и индуцира тяхната хабитуация, както и до увеличаване на ранните високочестотни осцилации (които са намалени в сравнение с контроли) при 13 пациенти с мигрена без аура.

Произхождайки от схващането че при пациенти с мигрена с аура е налична хипервъзбудимост на окципиталната зрителна кора, а НЧ 1 Hz рТМС над окципиталната зона намалява възбудимостта на зрителната кора при здрави контроли, Brighina и съавт. (77) изследват нейният ефект върху зрителната кора при 13 пациенти с мигрена с аура и 15 здрави контроли. Те оценяват ефектите върху възбудимостта преди и след единична сесия посредством измерване промяната на прага за получаване на фосфени – най ниската интензивност на магнитният стимул при която пациента започва да възприема фосфени. Обратно на резултатите при здрави контроли, при пациенти НЧ 1 Hz рТМС парадоксално води до сигнификантно допълнително нарастване на възбудимостта на зрителната кора. Този феномен се наблюдава както за стриатумната (първичната, V1) така и за екстрастриатумната (асоциативна, V2) зрителна кора (172).

Неврофизиологичен метод който намира приложение за изследване на интракортикалните инхибиторни и фацитационни механизми в първичната моторна кора е двойно-пулсовата ТМС (paired-pulse TMS). Той представлява прилагането на два магнитни пулса – един подпрагов кондициониращ пулс, последван от надпрагов тест пулс с различен кратък времеви интервал между тях (1–20 ms) като се изследва амплитудата на моторния евокиран потенциал провокиран от тест пулса. Ефекта на кондициониращия пулс върху големината на моторния евокиран потенциал от тест пулса се определя от неговата интензивност и междупулсовия времеви интервал. Максимален инхибиторен ефект се наблюдава при междупулсов интервал от 1–4 ms, докато фацитаторния ефект се наблюдава при междупулсов интервал от 7–20 ms. Двата феномена се обозначават съответно като интракортикална инхибиция (ICI) и интракортикална фацитация (ICF) (239). При пациенти с мигрена с аура се наблюдават значително намалени нива на ICI в сравнение със здрави контроли (75, 76).

След прилагане на НЧ 1 Hz рТМС над М1 (зоната на десния abductor pollicis brevis) с интензитет 90% от МП, при здрави контроли се наблюдава значително намаляване на ICF. За разлика от тях при пациенти с мигрена с аура се наблюдава

парадоксално точно противоположния ефект. И при двете групи не се променя ICI (75, 76).

Авторите на предходното проучване впоследствие прилагат ВЧ 10Hz рТМС над М1 при 9 пациенти с мигрена с аура, като използват и контролна плацебо стимулация. Те откриват увеличаване на ICI и нормализиране на отговора на кората към последваща НЧ 1 Hz рТМС при пациентите с истинска високочестотна стимулация. Това им дава основание да обсъждат потенциалната полза от високочестотната рТМС за нормализиране на възбудимостта на кората при мигрена и използването ѝ за профилактично лечение (76).

De Tommaso и съавт. (248) показват че ВЧ рТМС (5 Hz, 90% от МП) приложена над левия М1 води до намаляване на амплитудата на ЛЕП в по-голяма степен при 13 пациенти с мигрена без аура отколкото при здрави контроли (130). Това потвърждава възможността за повлияване на ноцицептивната системна при пациенти с мигрена чрез невромодуляция, като вероятно ефектите на ВЧ рТМС са по-изявени когато възбудимостта на моторния кора е променена поради хронична болка.

13.2. епТМС за лечение на пристъп от мигрена

Holland и съавт. (211) показват че епТМС може да инхибира КРД при животни и по този начин разкриват потенциала на методиката да прекратява аурата и последващото главоболие при пациенти с мигрена.

Съществуват данни че епТМС няма ефект върху ноцицептивните тригемино-цервикални неврони (28), но инхибира ноцицептивните тригемино-таламични неврони и таламичните неврони от трети ред, вероятно посредством кортико-таламични пътища, (26, 27) в които участват ендогенни опиоиди (29).

Така базата за използване на епТМС за лечение на мигренен пристъп е способността на методиката да повлиява електрическата активност на мозъка и да прекъсва РКД (28). Използват се портативни апарати, чрез които се доставят от 2 до 4 единични магнитни пулса над окципиталната кора възможно най - рано при започване на мигренен пристъп (аура или начална болка). В проучванията за плацебо служат устройства които издават звук и вибрират подобно на истинските, но не доставят ефективна стимулация.

Съществуват 2 плацебо – контролирани проучвания включващи само пациенти с мигрена с аура. В едното (с 42 пациента) се използва стационарен апарат, като на втория час след приложение се открива сигнификантен ефект по отношение на фоно- и фотофобията и тенденция за повлияване на болката и гаденето (305). Второто проучване

включва 164 пациента, които използват портативен апарат. Пациентите без главоболие и без използване на медикаменти за остро лечение са сигнификантно повече в групата с истинска епТМС - на втория час (39%/22%; $p=0,018$), след 24 часа (29%/16%; $p=0,04$) и след 48 часа (27%/13%; $p=0,03$) (261). При субгрупов анализ се установява, че медикаментите за профилактика нямат влияние върху терапевтичния ефект на епТМС (19). И в двете проучвания броят на нежеланите реакции е нисък и е сравним с между терапевтичната и плацебо групата. При сравнение между епТМС и триптани при лечение на мигренен пристъп се установява че те имат съизмерим ефект (409).

В литературата се откриват и 3 отворени проучвания, използващи епТМС с общо 240 пациента които са с мигрена със и без аура, като са изследвани хиляди мигренни пристъпи (54, 100, 304). Обобщените резултати показват сигнификантно повлияване на болката при 62 до 81% от пациентите, повлияване на фото и фонофобията при 53 до 74% и повлияване на гаденето при 52 до 71%. Методиката показва по-добри резултати при мигрена с аура в сравнение с мигрена без аура. Наблюдава се добро повлияване и при пациенти с ГЗМ. В най-голямото от отворените проучвания, включващо 190 пациента, приложението на епТМС за лечение на пристъпи в продължение на 3 месеца води и до намаляване на броя на дните в месеца с главоболие. В същото проучване са включени 3 жени по време на бременност във втори триместър. И трите пациентки имат подобрене на мигренните симптоми. В последствие раждат без компликации здрави деца и продължават ТМС терапията в постпарталния период (54). В нито едно от проучванията не са описани сериозни нежелани реакции.

При провеждане на икономически анализ, лечението на ХМ с епТМС води до редуциране на цената на лечение в сравнение с Botox (17).

Нагрупаните доказателства от проучванията с епТМС дават основание първо на Food and Drug Administration (2013г), а в последствие и на United Kingdom's National Institute for Health and Care Excellence (2014 г.) да одобрят използването на епТМС устройства за лечение на мигрена в клиничната практика.

13.3. рТМС за профилактика на мигрена

Използването на рТМС за профилактика на главоболие е обусловено от дългосрочните пластични ефекти на методиката, които могат да нормализират коровата възбудимост и/или да модулират невронните мрежи, участващи в контрола на болката. Съществуват различни таргети на стимулация при използване на рТМС – първична моторна кора (M1), дорзо-латерална префронтална кора (ДЛПФК), вертекс и окципитална кора.

13.3.1. Проучвания с рТМС над М1

Misra и съавт. (301) изследват ефекта на рТМС за профилактика на мигрена в отворено проучване при 51 пациенти, които имат над 7 пристъпа на месец и са рефрактерни към поне 2 медикамента за профилактика. Те прилагат ВЧ (10 Hz) рТМС над лявата хемисфера в областта на М1 на десния *abductor digiti minimi* приложени с бобина под формата на осмица. Параметрите на стимулацията са 600 импулса/сесия, доставени в 10 серии, с междусериен интервал от 45 s, интензитет 70% от моторния праг. При всеки пациент се прилагат три сесии на стимулацията в алтерниращи дни. Ефектът се оценява в края на лечението и всяка седмица за 4 седмици. Петдесет (98%) от пациентите имат над 50% редукция на честотата на главоболие непосредствено след курса на лечение и 1 седмица след това, като подобрението се запазва до 4-тата седмица при около 80,4% от пациентите. Честотата на пристъпите, силата на главоболието, всекидневното функциониране, мигренният индекс и медикаментите за остро лечение са сигнификантно подобрени във всички времеви точки, но най-добър ефект се наблюдава в първите 2 седмици. Не се наблюдават сериозни странични реакции.

В последствие авторите провеждат рандомизирано, плацебо контролирано проучване със същите параметри на стимулацията при 100 пациенти с мигрена с повече от 4 пристъпа на месец. Пациентите са рандомизирани по равно ($n=50$) да получават истинска или плацебо рТМС. Един месец след края на стимулацията се наблюдава сигнификантно повлияване на изследваните показатели при истинската група. Резултатите показват редукция в честотата на пристъпите с $>50\%$ при 78,7% от пациентите с рТМС/ 33,3% с плацебо ($P = 0,0001$); редукция в силата на главоболието с $>50\%$ измерено чрез VAS при 76% с рТМС / 27,1% с плацебо ($P = 0,0001$), както и сигнификантно подобрение във всекидневното функциониране в групата с рТМС ($P = 0,0001$). При само един пациент се наблюдава преходно замаяване след рТМС, поради което е изтеглен от проучването. (302).

Проучване от същите автори изследват ефекта на ВЧ рТМС върху мигренното главоболие и нивата на β -ендорфин при 25 пациенти с повече от 4 атаки на месец и 25 здрави контроли. Изходните концентрации са по-ниски при пациенти в сравнение с контроли. След рТМС нивата значително нарастват в сравнение с изходната стойност, като това корелира с клиничното подобрение (300).

Проучване, включващо 9 пациенти с ХМ, които са рандомизирани да получават истинска ВЧ рТМС (6 пациента) или плацебо стимулация (3 пациента) над десния М1 не установява разлика в клиничните показатели след терапията. Стимулацията е с

параметри 10Hz, 80% от моторния праг, доставена в 20 серии от 50 пулса и междусериен интервал от 1 минута. Курсът на терапия продължава 10 дни. Трима от пациентите с истинска рТМС напускат преждевременно проучването поради засилващо се главоболие и дискомфорт (418).

13.3.2. Проучвания с рТМС над ДЛПФК

Brighina и съавт. (78) извършават двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване включващо 11 пациенти с ХМ. Стимулацията се извършва с бобина под формата на осмица над левия ДЛПФК с честота 20 Hz, 10 серии от 40 импулса и междусериен интервал от 30 s и с интензитет 90% от моторния праг. Всеки пациент получава 12 процедури в алтерниращи дни. Изследват се честота на пристъпите, индекс на главоболие, брой на приети медикаменти за остро лечение на главоболие в месеца преди, по време и след процедурите. Отчита се сигнификантно подобрение на изследваните показатели по време на и в месеца след стимулацията в групата с истинска рТМС. Не се отчита сигнификантно подобрение в плацебо групата. Пациентите са без сериозни странични нежелани реакции.

Conforto и съавт. (103) провеждат двойно сляпо, плацебо - контролирано изследване при което прилагат ВЧ рТМС или плацебо над левия ДЛПФК при 18 пациенти с ХМ. Стимулацията се прилага в 23 сесии за период от 8 седмици. Авторите установяват сигнификантно по-голямо намаление на дните с главоболие в плацебо групата в сравнение с групата с истинска рТМС. Средно намаляването на дните с главоболие е над 50% в плацебо групата. Интензитета на болката се подобрява в еднаква степен в двете групи. Процедурата е добре толерирана.

Ефекта на ВЧ рТМС е изследван при 8 пациенти с ГЗМ. При всички пациенти първоначалното главоболие е мигрена без аура. Проучването е двойно-сляпо и плацебо контролирано. Стимулацията се провежда в 10 сесии от 20 Hz рТМС над левия ДЛПФК, доставена в 10 серии от 40 пулса, с междусериен интервал 30 s и интензитет 100% от моторния праг. Авторите не намират сигнификантна разлика в болковите показатели 3 месеца преди и 2 месеца след терапията нито при истинската рТМС, нито при плацебо стимулацията (195).

Етапа и съавт. (160) прилагат ВЧ рТМС (5Hz) с интензитет 100% от моторния праг, приложена над левия ДЛПФК в 5 последователни сесии при 33 пациенти с ЕМ. Пациентите са разпределени в група с истинска стимулация (n=14) и плацебо група (n=19). При близо 70% от пациентите с истинска стимулация се наблюдава 50% редукция

на броя на атаките от главоболие и броя на дните с главоболие 1 месец след терапията, което е сигнификантно повече от плацебо групата.

Libera и съавт. (254) проследяват 22 пациенти с ХМ, които са резистентни на профилактична медикаментозна терапия. Авторите прилагат ВЧ рТМС (20 Hz) над префронталната кора с интензитет 110% от моторния праг. Осъществяват се 3 процедури на седмица за период от шест седмици с проследяване на 4, 8, 12 и 24 седмица след края на курса на лечение. Пациентите са оценявани чрез дневник на главоболието и скалите MIDAS, BDI, SF36. Десет пациенти реагират със сигнификантна редукция (>50%) на дните с главоболие ($p < 0,0001$), атаките на главоболие ($p = 0,02$), интензитета на болката ($p = 0,005$), намаляване на приема на медикаменти за остро лечение на болката ($p < 0,01$) и подобряване на качеството на живот ($p < 0,01$). При 7 пациенти се наблюдава частичен отговор (редукция на атаките с 20% - 40%). При 5 пациенти не се открива промяна в главоболието. Не се наблюдават нежелани странични ефекти.

Проучване изследва ефекта на сравнително новата техника „дълбока“ ТМС при пациенти с хронична мигрена. При дълбоката ТМС бобината която доставя магнитните импулси се означава като „Н“ бобина и осигурява по-дълбоко проникване на магнитното поле в подлежащите мозъчни структури. Четиринадесет пациенти с ХМ са рандомизирани да получават ВЧ дълбока ТМС ($n = 7$) или класическо лечение с антимигрени медикаменти ($n = 7$). Стимулацията се доставя в 12 сесии в алтерниращи дни билатерално над ДЛПФК. В сравнение с групата с класическа терапия пациентите със стимулация имат намален интензитет на болката, честота на атаките и прием на остри медикаменти по време на терапията и 1 месец след това (371).

13.3.3. Проучвания с рТМС над вертекса.

Teerker и съавт. (417) изследват 27 пациенти с мигрена (със и без аура) с поне 4 пристъпа на месец. Те прилагат НЧ рТМС – 1 Hz в 2 серии от по 500 импулса, разделени с междусериен интервал от 1 минута или плацебо над вертекса (Cz) за 5 последователни дни. Истинската стимулация се извършва с кръгла бобина. Пациентите са проследявани за период от 8 седмици. Наблюдава се сигнификантна редукция на пристъпите от мигрена, дните с мигрена и общия брой часове с главоболие при пациентите с ТМС в сравнение с изходна позиция, но при сравняване с плацебо групата не се достига сигнификантност. Не се открива ефект по отношение на силата на главоболието и приема на аналгетици. Стига се до заключението че рТМС върху вертекса с честота 1 Hz не е ефективна за профилактика на мигрена в сравнение с плацебо. Не се наблюдават сериозни странични нежелани реакции.

13.3.4. Проучвания с рТМС над окципиталната кора

D'Elia и съавт. (119) изследват ефекта на квадрипулсова ТМС (комплексна форма на рТМС) при пациенти с хронична мигрена. Квадрипулсовата ТМС се доставя в залпове от 4 монофазни магнитни импулса с определен междупулсов интервал, като залповете се повтарят през 5 s за общо 30 минути. Ефектът зависи от междупулсовия интервал – междупулсов интервал от 5 ms води до потенциация, а междупулсов интервал от 50 ms до инхибиция (387). Авторите на проучването използват бобина с формата на осмица над зрителната кора (Oz), като използват междупулсов интервал от 50 ms (водещ до инхибиция). Интензитетът на стимулация е 80% от прага за получаване на фосфени или 90% от моторния праг. Процедурата се прилага 2 дни в седмицата за 4 седмици. Проучването включва 10 пациенти с ХМ, от които 7 също покриват критериите за главоболие свързано със злоупотреба на медикаменти. В края на терапевтичния курс дните с мигрена намаляват средно от 20/месец на 11/месец, броят на атаките от тежко главоболие намалява с 54%, а 70% от пациентите преминават от хронична в епизодична форма на мигрена. Един месец след терапевтичния курс подобрието се запазва - наблюдават се средно 10,4 дни с мигрена /месец, като това е подобрене с 48% в сравнение с начална позиция. Наличието на злоупотреба с медикаменти не оказва влияние на отговора към квадрипулсовата ТМС. Не се наблюдават странични нежелани реакции.

13.4. ТМС при други главоболия

Нодај и съавт. (209) прилагат дългосрочен протокол с ВЧ рТМС при пациенти с хронична рефрактерна на лечение лицева болка. Проучването включва 55 пациенти - 19 с кластерно главоболие, 21 с тригеминална невралгия, 15 с атипична лицева болка. Стимулацията се осъществява над контралатералния на болката M1, 2000 пулса/сесия. Протоколът на стимулация включва индукторна фаза на стимулация от всекидневни сесии пет дни в две последователни седмици, последвана от поддържаща фаза за следващите 5 месеца. Пациентите се проследяват до 180 ден от началото на терапията. Резултатите показват че на 15 –ят ден сигнификантно намаляват изследваните болкови показатели – интензитетът на постоянната (фонова) болка (от $5,2 \pm 1,6$ на $3,2 \pm 1,9$), интензитетът на пароксизмалната болка (от $8,6 \pm 1,5$ на $4,5 \pm 3,4$), броят на атаките на ден (от $5,6 \pm 3,1$ до $2,3 \pm 3,1$). За респондери към терапията се определят пациенти при които има намаляване на болковите показатели с $> 30\%$. Броят на респондрите на 15 –я ден е 73%, а на 180-я ден спада на 40%. Аналгетичният ефект е сходен, независимо от типа на лицевата болка. Дневната сесия продължава 20 минути и включва 2000 пулса. При част

от пациентите времетраенето на процедурата е намалено от 20 на 10 мин, като броя на пулсовете на процедура не се променя. При тях, въпреки запазеният брой на пулсовете, се наблюдава сигнификантно по-слаб аналгетичен ефект.

Ekizoglu и съавт. (155) изследват ефекта на ВЧ (10 Hz) рТМС и плацебо стимулация над М1 при 17 пациенти със строго латерализирани първични главоболия, които имат алодиния. Авторите намират повлияване на симптома след истинската стимулация и предлагат рТМС като алтернативна терапия при клинично значима алодиния.

В едно проучване с 40 пациенти с ХТГ е сравнен ефекта от медикаментозна терапия комбинирана с ВЧ рТМС с този от самостоятелна медикаментозна терапия. Наблюдава се по-добър отговор в първата група - 83,3% имат намаляване на интензитета и честотата на главоболието срещу 60% от контролната група (10).

II. ИЗВОДИ ОТ ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

Мигрената е едно от най-честите неврологични заболявания. Тя представлява клиничен спектър и се дели на две големи групи – епизодична и хронична мигрена. Между тях съществуват съществени различия по отношение на клиничната картина, влиянието върху всекидневния живот на пациентите, начина на протичане, патофизиологичните механизми и възможностите за лечение.

Мигрената има сложна и не напълно изяснена патофизиология. Структури които заемат централно място в механизмите на заболяването са тригемино-цервикалната система и мозъчния ствол. Данните за тяхното функционално състояние са противоречиви – според едни изследвания между атаките в тях няма съществена промяна, според други има свръхвъзбудимост, а според трети повишена инхибиция.

Един от най-добрите методи за изучаване на стволовата функция е неврофизиологичното изследване на мигателен и тригемино-цервикален рефлекс.

До момента съществуват ограничен брой проучвания на тези два рефлекса с ноцицептивно-специфични методи при пациенти с епизодична и хронична мигрена.

Невромодулацията е бурно развиваща се област с голям терапевтичен потенциал. Репетитивната транскраниална магнитна стимулация (рТМС) е неинвазивен невромодулаторен метод, чиято ефективност при хронична болка и депресия се смята за доказана. В сферата на главоболието обаче терапевтичните ѝ ползи не са изяснени. Съществуват малко проучвания с противоречиви данни. Положителни резултати при главоболие са описани основно при приложение на високо честотна стимулация над първичната моторна кора и лявата дорзо-латерална префронтална кора.

До момента не са правени сравнителни проучвания на приложението на рТМС над тези две таргетни зони, както и сравнение между рТМС и медикаментозна профилактика при хронична мигрена.

III. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цел: 1. Да се установи функционалното състояние на мозъчния ствол в периода между атаките при пациенти с епизодична и хронична мигрена.

Цел: 2. Да се установи терапевтичната ефективност на рТМС при пациенти с хронична мигрена.

За постигането на тези цели е необходимо изпълнение на следните **задачи**:

1. Съставяне на групи от пациенти с епизодична и хронична мигрена и група от здрави контроли.
2. Провеждане на подробно клинично изследване и събиране на данни за честотните и интензитетните показатели на главоболието, употребата на симптоматични медикаменти и влиянието на главоболието върху всекидневния живот на пациентите.
3. Изследване на клиничните различия между пациентите с хронична и епизодична мигрена.
4. Провеждане на изследване на ноцицептивен вариант на два мозъчно-стволови рефлекс – мигателен и тригемино-цервикален рефлекс посредством специално изработен концентричен електрод.
5. Рандомизиране на контингента пациенти с хронична мигрена в 4 терапевтични групи.
6. Провеждане на високо-честотна рТМС над М1, лДЛПФК, плацебо стимулация и лечение с topiramate.

7. Оценка на поносимостта и терапевтичния ефект чрез сравняване на клиничните показатели месеца преди и 1 и 2 месец след проведената терапия.

IV. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

Настоящото проучване се извърши в УМБАЛНП “Св. Наум” в периода 2012 – 2017 г. Изследваха се както амбулаторни, така и стационарно пациенти от всички неврологични клиники.

В проучването бяха включени само пациенти с данни за първично главоболие – епизодична и хронична мигрена.

Включващи критерии бяха налична диагноза епизодична мигрена (с/без аура) или хронична мигрена поставена на базата на критериите на Международното Дружество по Главоболие (1), възраст от 18 до 60 г., наличие на средно или висше образование.

Изключвани бяха пациенти с: анамнестични и клинични данни за други увреждания на централната и периферна нервна система, водещи до вторично главоболие, както и пациенти с отклонение в параклиничните изследвания - Доплерова сонография, ЕЕГ, компютърна томография и магнитно резонансна томография на главен мозък, сериозни отклонения в лабораторните изследвания, наличие на бременност, тежка психиатрична симптоматика. При изследване на ноцицептивните стволони рефлексии бяха изключени тези пациенти с налична депресия установена посредством скалата на депресия на Beck – Beck’s Depression Inventory – резултата над 16 т., която би могла да модифицира стволоните функции.

IV.1. Общ клиничен контингент.

В рамките на дисертационния труд бяха изследвани общо 28 здрави контроли, 32 пациента с епизодична мигрена и 152 пациента с хронична мигрена.

Групата с епизодична мигрена включваше: 4 пациента с мигрена с аура (3 със зрителна и 1 със зрителна и сетивна) и 28 пациента с мигрена без аура; 11 пациента с унилатерално главоболие с несменяща се страна и 21 с двустранно главоболие или едностранно със сменяща се страна. Останалите характеристики на групата са представена на табл. 1.

Групата с хронична мигрена включваше: 2 пациенти с мигрена с аура, 3 пациенти с унилатерално главоболие с несменяща се страна. Останалите характеристики на групата са представена на табл. 2.

Групата на здравите контроли включваше 5 мъже и 23 жени, средна възраст 39,4 г., SD = 12,9; диапазон – 19-60 г.

Табл.1. Демографски и клинични характеристики на пациентите с ЕМ.

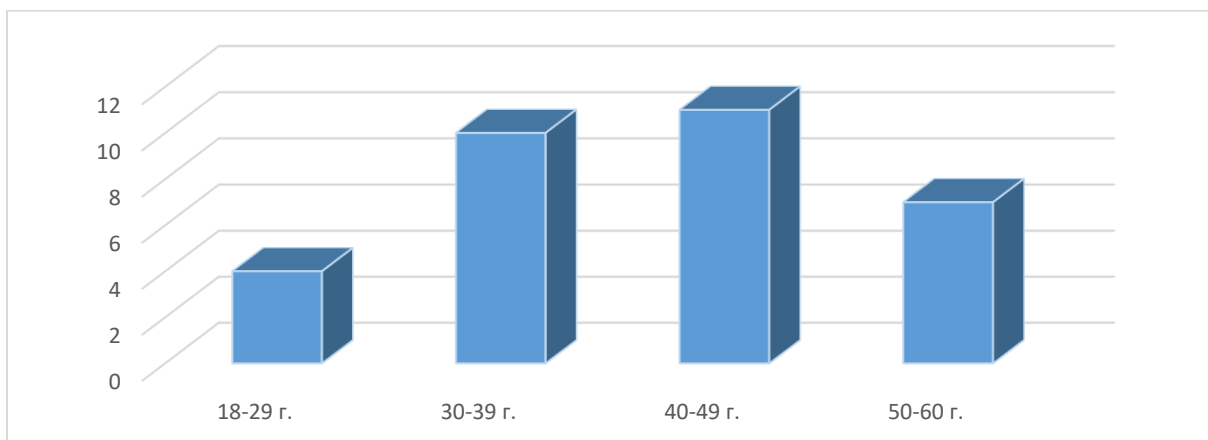
Епизодична мигрена – 6 мъже, 26 жени			
	Средна стойност	SD	диапазон
възраст (години)	36,9	8,7	19-57
давност на заболяването (години)	18,7	6,5	2-30
брой дни с мигренозно главоболие / месец	5,4	2,1	2-11
брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец	3,0	2,3	0-9
VAS при мигренозно главоболие	9,2	0,9	7-10
VAS – осреднен за месеца	1,6	0,6	0,7-2,7
резултат на НІТ 6	53,8	6,7	41-65

Табл. 2. Демографски и клинични характеристики на пациентите с ХМ.

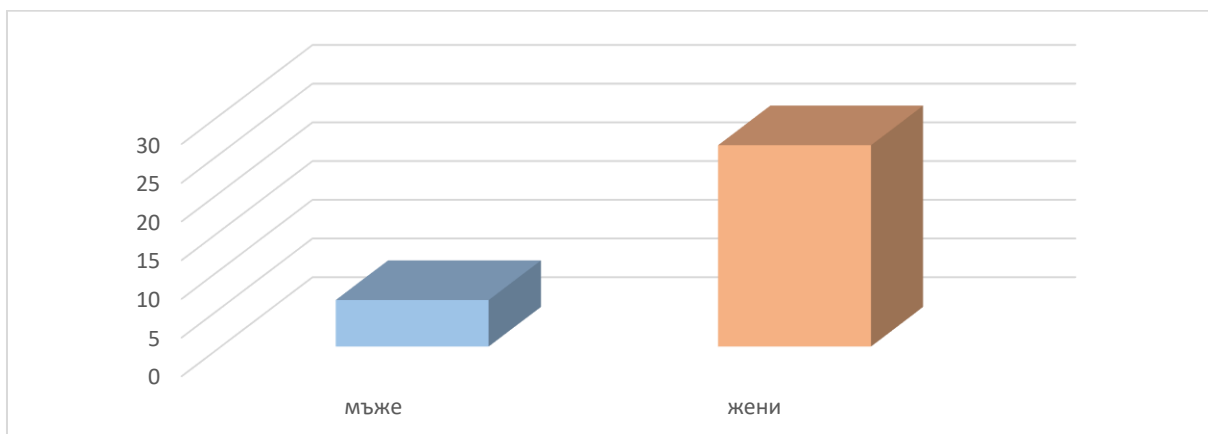
Хронична мигрена – 32 мъже, 120 жени			
	Средна стойност	SD	диапазон
възраст (години)	39,4	11,0	18-60
давност на заболяването (години)	19,6	9,6	3-45
брой дни с мигренозно главоболие / месец	14,2	4,8	8-30
брой дни със всякакво главоболие/ месец	24,6	4,6	15-30
брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец	12,5	6,4	0-30
VAS при мигренозно главоболие	9,1	1,0	6-10
VAS – осреднен за месеца	5,8	1,5	3,0-10,0
резултат на НІТ 6	64,2	6,1	50-78

IV.1.1. EM - разпределение по демографски и клинични показатели.

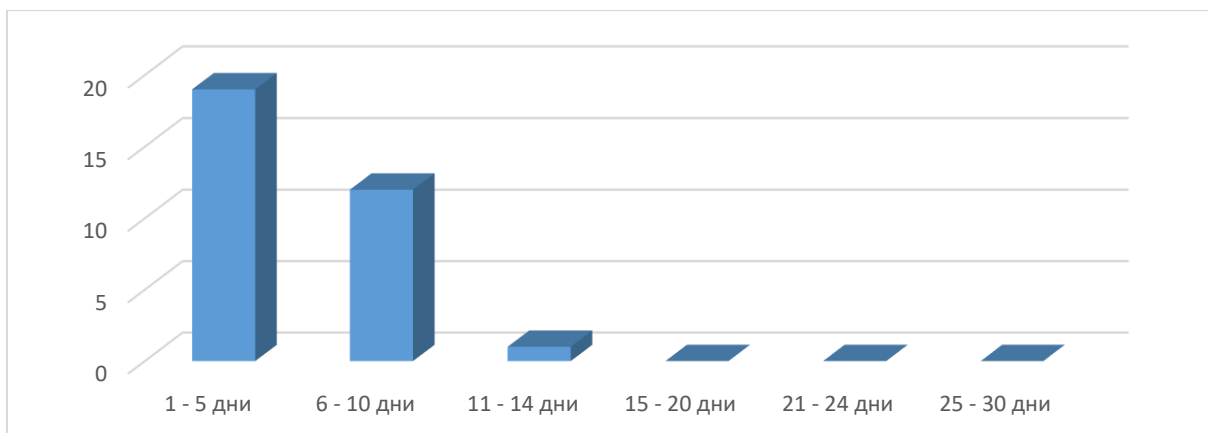
Фиг. 2. EM – разпределение по възраст.



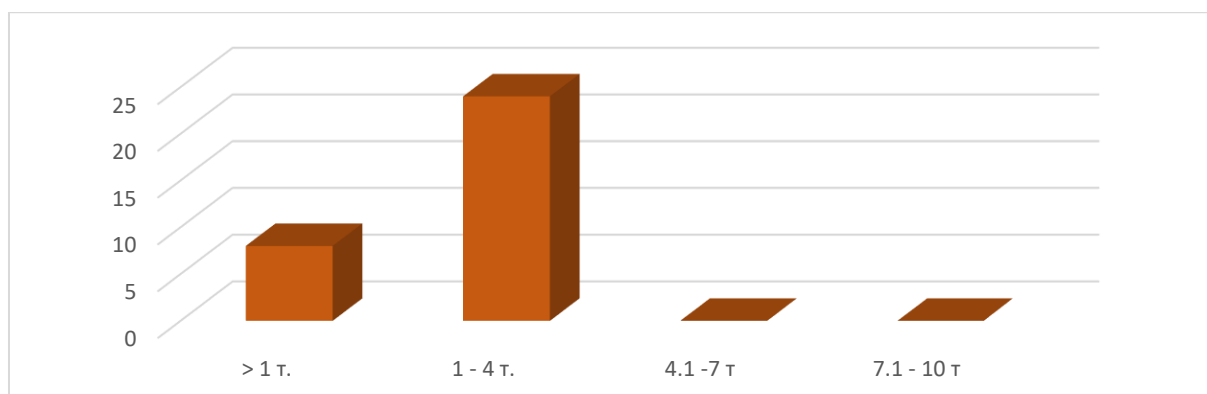
Фиг. 3. EM – разпределение по пол.



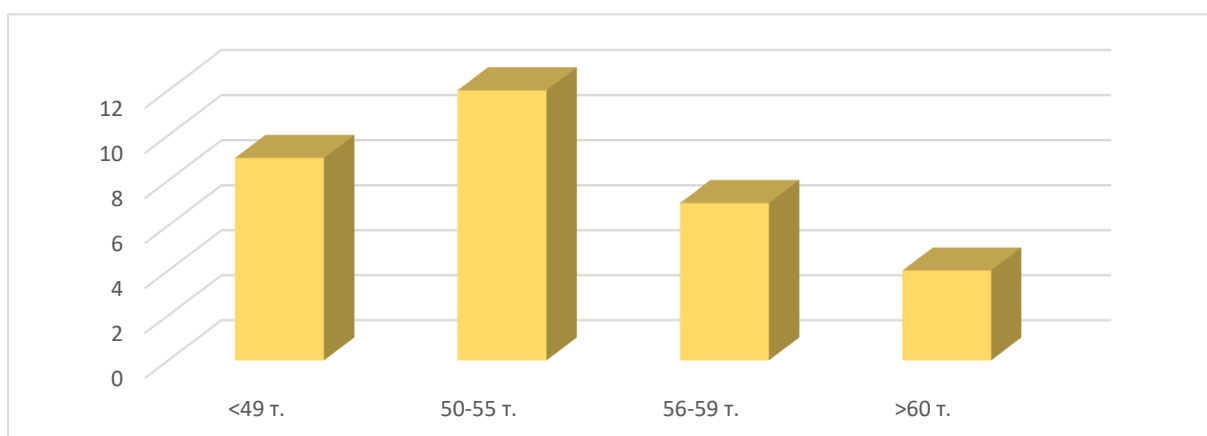
Фиг. 4. EM – разпределение по честота на мигренното главоболие/месец.



Фиг. 5. EM – разпределение по среден VAS за месеца.

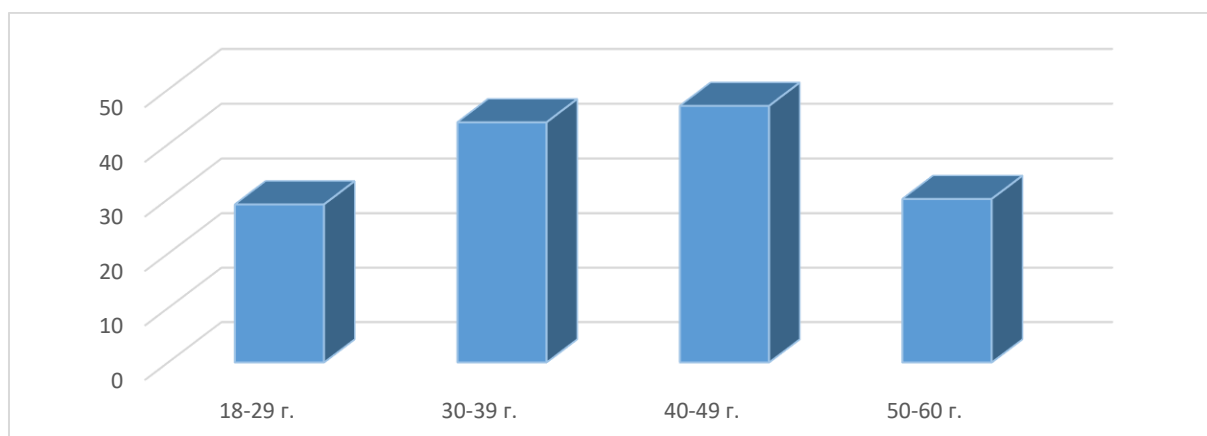


Фиг. 6. EM – разпределение по НГТ 6 резултат.

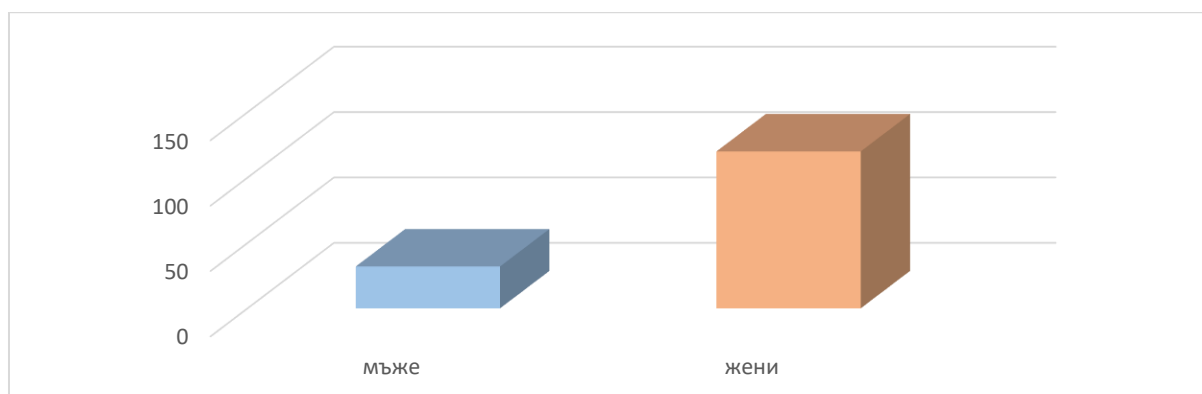


IV.1.2. XM - разпределение по демографски и клинични показатели.

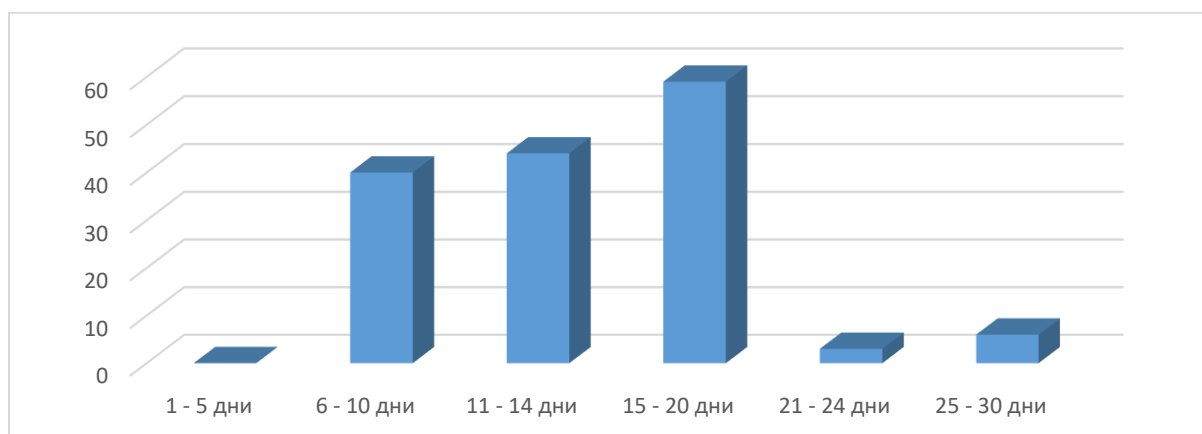
Фиг. 7. XM – разпределение по възраст.



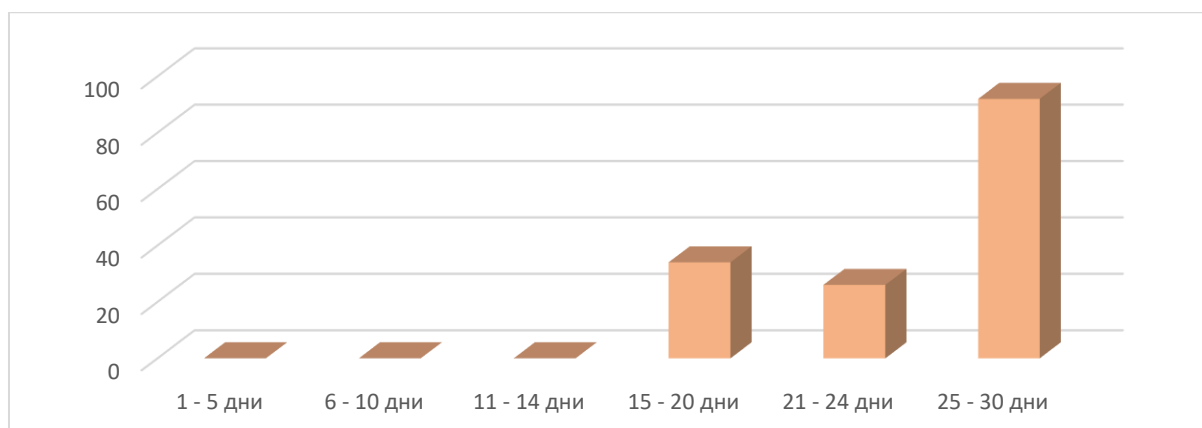
Фиг. 8. ХМ – разпределение по пол.



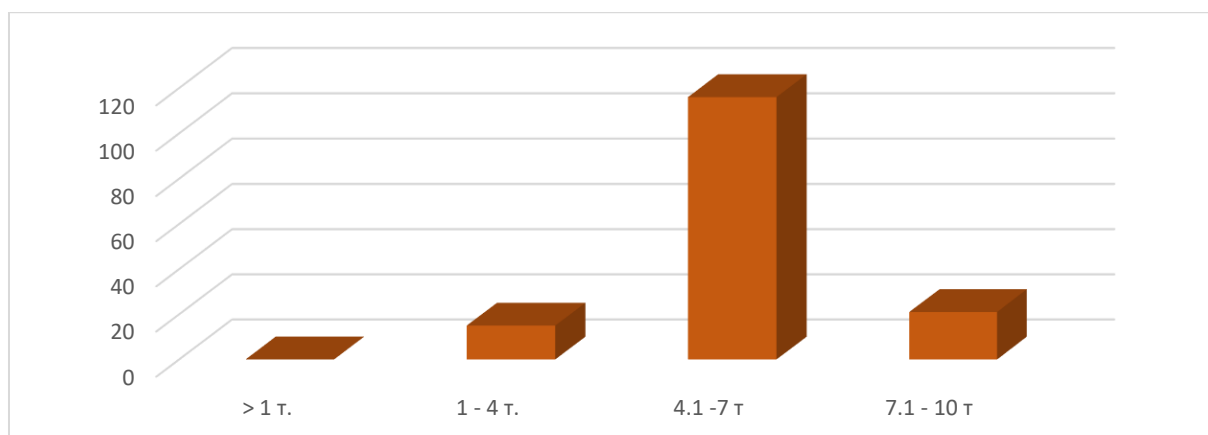
Фиг. 9. ХМ – разпределение по честота на мигренното главоболие/месец.



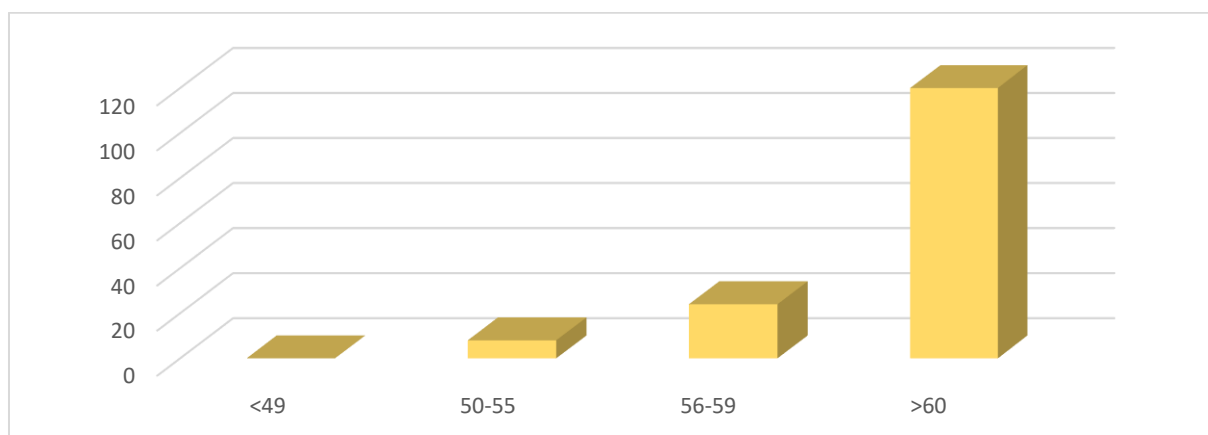
Фиг. 10. ХМ – разпределение по общия брой дни главоболие/месец.



Фиг. 11. ХМ – разпределение по среден VAS за месеца.



Фиг. 12. ХМ – разпределение по НТ 6.



IV.2. Характеристика на клиничен контингент при изследване на ноцицептивните стволони рефлекс.

За проучване на ноцицептивните стволони рефлекс изследвахме здрави контроли и пациенти.

Групата от здрави включваше общо 28 участника – при 12 бяха изследвани и двата ноцицептивни рефлекса, при 8 изследвахме само нМР, при 8 изследвахме само нТЦР.

Групата с ЕМ включваше 32 пациента – при 18 бяха изследвани и двата ноцицептивни рефлекса, при 7 изследвахме само нМР, при 7 изследвахме само нТЦР.

Групата с ХМ включваше 33 пациента – при 27 бяха изследвани и двата ноцицептивни рефлекса, при 3 изследвахме само нМР, при 3 изследвахме само нТЦР.

Така при изследването на всеки ноцицептивен рефлекс контингента се състоеше от:

1. Здрави контроли (n = 20)
2. Пациенти с епизодична мигрена (n = 25)
3. Пациенти с хронична мигрена (n = 30).

При пациентите с ЕМ и ХМ бяха събрани подробни клинични данни за главоболието в месеца преди провеждане на изследването.

Поради непълното припокриване на контингента при изследване на всеки от ноцицептивните рефлексии проведохме сравнение между групите здрави и пациенти при което не бяха установени сигнификантни разлики.

Табл. 3. Характеристики на участниците в проучването на ноцицептивните стволни рефлексии.

	Контроли - нМР	Контроли - нТЦР	ЕМ - нМР	ЕМ - нТЦР	ХМ - нМР	ХМ - нТЦР
възраст (години)	39,6 12,8	38,8 12,3	37,0 9,4	36,6 8,8	41,8 12,5	41,9 12,1
давност на заболяването (години)			18,7 7,1	18,5 6,9	21,2 10,7	21,1 9,9
брой дни с мигрено главоболие / месец			6,0 2,2	5,8 2,3	14,6 3,8	14,5 3,8
брой дни със всякакво главоболие/ месец			6,0 2,2	5,8 2,3	24,8 4,0	24,7 4,4
брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец			3,4 2,4	3,5 2,3	13,9 7,1	13,8 6,8
VAS при мигрено главоболие			9,3 0,9	9,2 0,9	9,1 1,1	9,0 1,2
VAS – осреднен за месеца			1,8 0,6	1,7 0,7	5,9 1,2	5,8 1,3
резултат на НІТ 6			53,3 7,3	53,9 6,9	64,1 5,6	64,4 5,7

IV.3. Характеристика на клиничен контингент при изследване на ефекта от лечение с рТМС и topiramate.

За проучване на терапевтичния ефект изследвахме 137 пациенти разпределени в 4 групи:

1. Пациенти с приложена терапия рТМС над първичната моторна кора (M1) – рТМС M1, (n = 38).
2. Пациенти с приложена терапия рТМС над лявата дорзо-латерална префронтална кора (лДЛПФК) – рТМС лДЛПФК, (n = 37).
3. Пациенти с плацебо стимулация – плацебо рТМС, (n = 28).
4. Пациенти на лечение с topiramate (n = 34).

Табл. 4. Характеристики на участниците в M1 групата.

рТМС M1 – 7 мъже, 31 жени			
	Средна стойност	SD	диапазон
възраст (години)	40,2	11,0	23-60
давност на заболяването (години)	19,3	8,7	6-40
брой дни с мигренозно главоболие / месец	14,5	4,5	8-27
брой дни със всякакво главоболие/ месец	25,4	3,9	18-30
брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец	13,1	7,2	0-30
VAS при мигренозно главоболие	8,9	0,9	7-10
VAS – осреднен за месеца	5,9	1,4	3,7-8,6
резултат на НIT 6	64,5	5,9	50-76

Табл. 5. Характеристики на участниците в лДЛПФК групата.

рТМС лДЛПФК – 7 мъже, 30 жени			
	Средна стойност	SD	диапазон
възраст (години)	38,7	11,0	18-60
давност на заболяването (години)	19,2	8,4	4-33
брой дни с мигренозно главоболие / месец	13,8	5,4	8-30
брой дни със всякакво главоболие/ месец	24,0	5,3	15-30

брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец	12,3	5,6	0-30
VAS при мигренозно главоболие	9,3	0,9	7-10
VAS – осреднен за месеца	5,7	1,6	3-10
резултат на НIT 6	65,2	6,4	54-78

Табл. 6. Характеристики на участниците в плацебо групата.

плацебо рТМС – 6 мъже, 22 жени			
	Средна стойност	SD	диапазон
възраст (години)	36,9	10,3	18-56
давност на заболяването (години)	18,5	9,8	3-38
брой дни с мигренозно главоболие / месец	14,1	6,2	8-30
брой дни със всякакво главоболие/ месец	23,6	4,9	15-30
брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец	11,2	6,1	0-27
VAS при мигренозно главоболие	9,1	1,1	7-10
VAS – осреднен за месеца	5,5	1,9	3,3-10,0
резултат на НIT 6	63,4	6,3	50-78

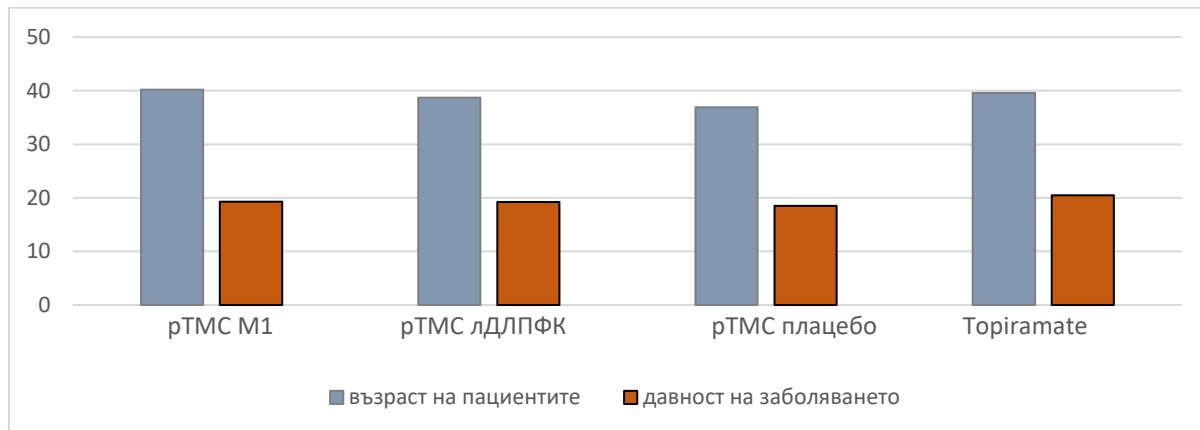
Табл. 7. Характеристики на участниците в topiramate групата.

Topiramate – 9 мъже, 15 жени			
	Средна стойност	SD	диапазон
възраст (години)	39,6	9,5	22-60
давност на заболяването (години)	20,5	10,7	2-45
брой дни с мигренозно главоболие / месец	14,8	4,5	10-30
брой дни със всякакво главоболие/ месец	24,7	4,3	15-30
брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец	12,2	4,8	0-22
VAS при мигренозно главоболие	9,2	1,0	6-10
VAS – осреднен за месеца	6,0	1,3	3,3-7,8

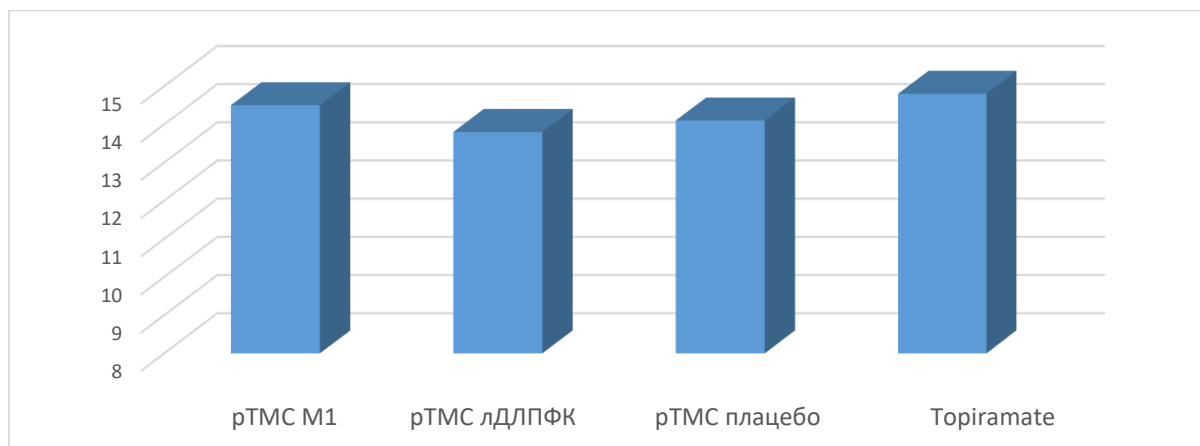
результат на НГТ 6	63,3	7,0	52-78
--------------------	------	-----	-------

IV.3.1. Характеристика на клиничните показатели при отделните групи.

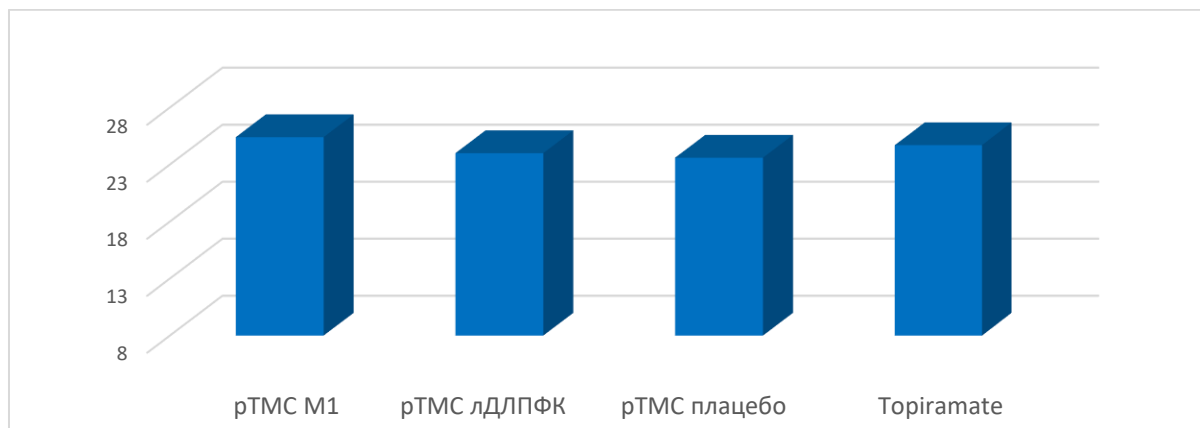
Фиг. 14. Възраст на пациентите и давност на заболяването.



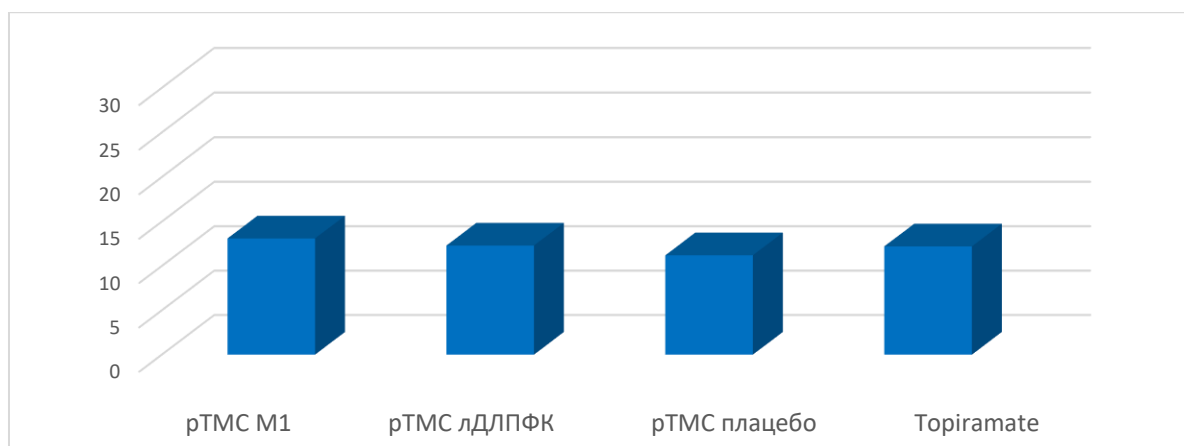
Фиг. 15. Брой дни мигренозно главоболие – baseline.



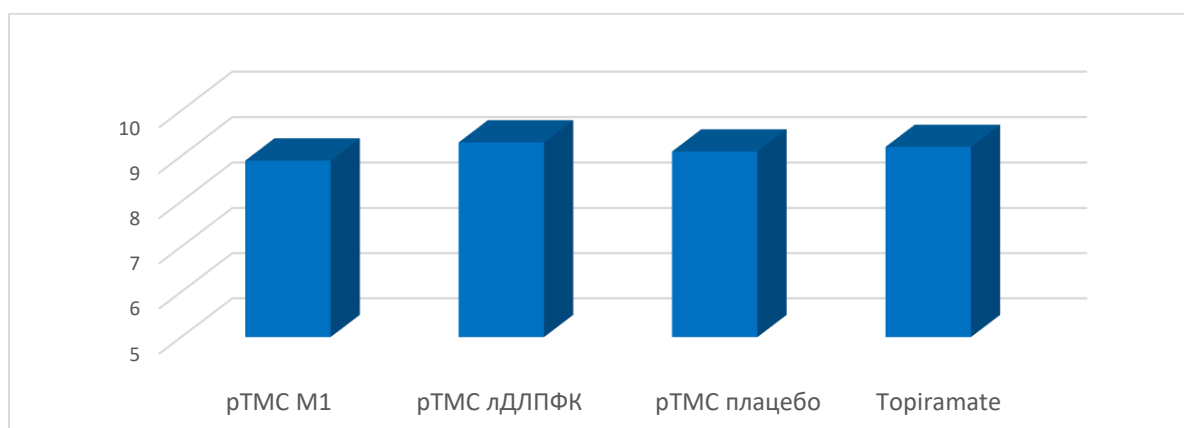
Фиг. 16. Общ брой дни с главоболие – baseline.



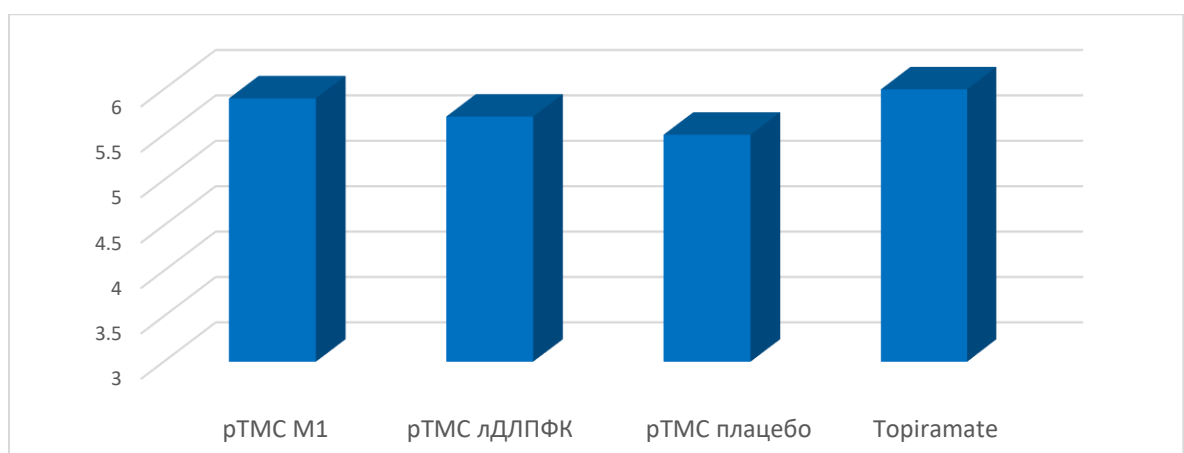
Фиг. 17. Брой дни с прием на медикаменти – baseline.



Фиг. 18. VAS силно главоболие – baseline.

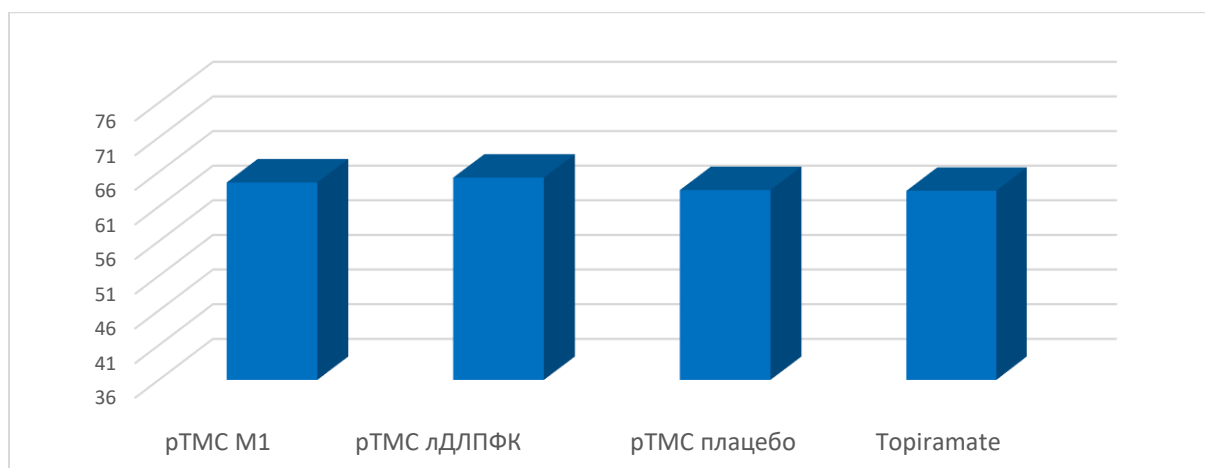


Фиг. 19. VAS средно за месеца – baseline.



Не се наблюдават статистически значими разлики по отношение на възраст, давност на заболяването, начална възраст на проява на заболяването и клинични показатели между 4 – те групи.

Фиг. 20. Резултат на НІТ – 6 – baseline.



При първоначална оценка 94,7% от пациентите от рТМС М1 групата приемаха симптоматични медикаменти, при 31,6% се наблюдаваше медикаментозна злоупотреба.

В рТМС лДЛПФК групата 97,4% приемаха симптоматични медикаменти и 29,7% бяха с медикаментозна злоупотреба.

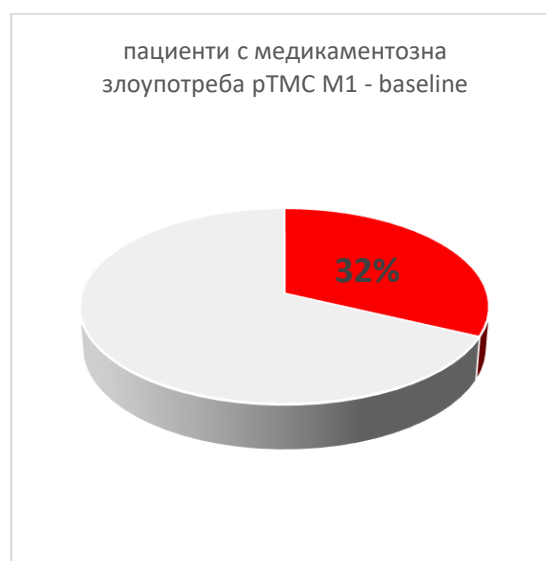
В рТМС плацебо групата 94,4% приемаха симптоматични медикаменти и 32,1% бяха с медикаментозна злоупотреба.

В topiramate групата 97,1% приемаха симптоматични медикаменти и 29,4% бяха с медикаментозна злоупотреба.

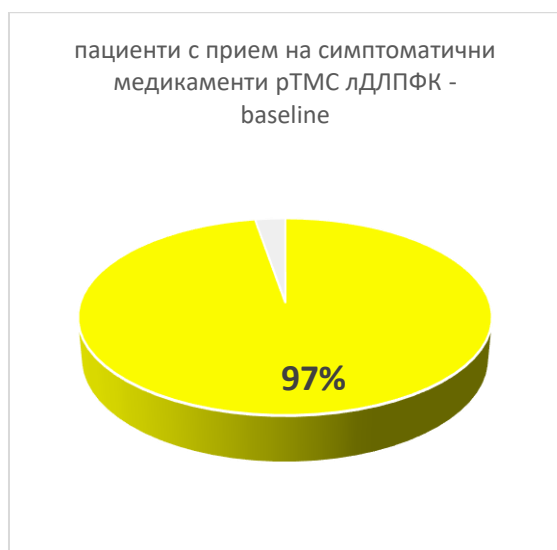
Фиг. 21.



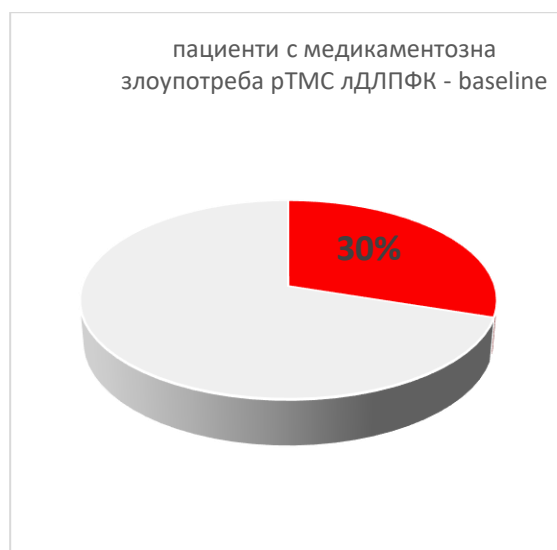
Фиг. 22.



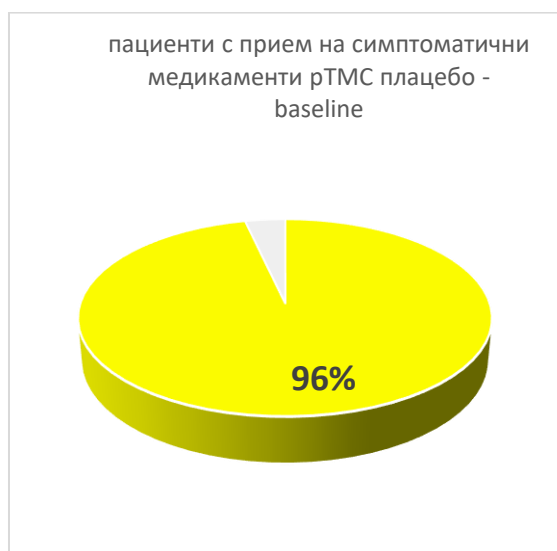
Фиг. 23.



Фиг. 24.



Фиг. 25.



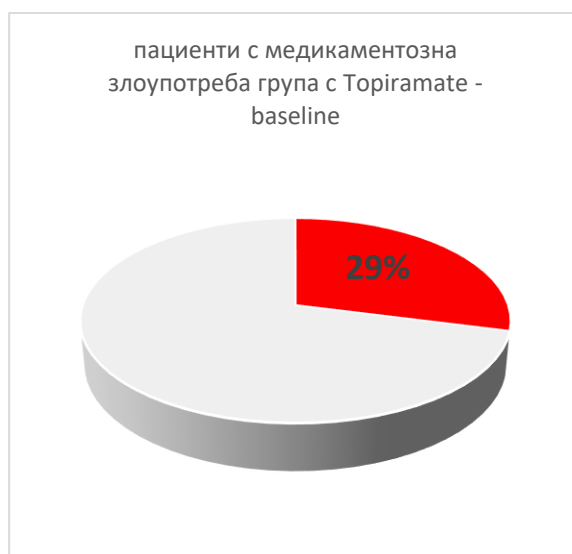
Фиг. 26.



Фиг. 27.



Фиг. 28.



V. МЕТОДИ.

V.1. Клинични методи.

При всички пациенти беше снета подробна анамнеза за основното и всички придружаващи заболявания ако бяха налични и беше събрана информация за прием на медикаменти. Особено внимание се обърна на характера на отделния пристъп от главоболие, наличието на асоциирани симптоми, влияние на физическата активност, влиянието на симптоматични медикаменти, началото и клиничния ход на оплакванията във времето, наличие на хронификация през последните 3 месеца. На всеки пациент беше осъществен подробен соматичен и неврологичен преглед.

При пациентите с главоболие изследвахме: възраст на пациентите, възраст при поява на заболяването, давност на заболяването, наличие на аура, двустранно или унилатерално главоболие, унилатерално главоболие с несменяща се или почти несменяща се страна, брой дни на месец с главоболие, брой дни с фоново главоболие, общ брой дни с главоболие, брой дни на месец с прием на таблетки за симптоматично лечение, сила на главоболието при отделен пристъп от силно мигренозно главоболие, измерено чрез визуална аналогова скала - VAS, сила на фоновото главоболие измерено чрез VAS, сила на осредненото за всеки ден главоболие което пациента изпитва като резултат на силното и фоновото главоболие изчислено по формулата - [(стойност на VAS фоново главоболие X броя дни с фоново главоболие) + (стойност на VAS мигренозно главоболие X броя дни с мигренозно главоболие)] / 30, резултат на българската версия на Headache Impact Test – 6 (HIT 6). По-високият резултат показва по-силен негативен ефект. Резултат над 60 т. показва извънредно силно влияние, 56-59 т. значително влияние, 50-55 т. известно влияние и 49 т. и по-малко – нищожно или никакво влияние, за установяване на депресивна симптоматика при участниците в изследване на стволните рефлексии приложихме българската версия на скала на депресия на Beck – Beck's Depression Inventory.

След получаване на информирано съгласие за участие в проучването на пациентите с хронична мигрена се предоставяше дневник на главоболието с цел акуратно проследяване на клиничния ход за следващите 2 месеца.

На пациентите които приемаха topiramate за профилактика на ХМ беше предоставена схема на титрация с начална доза 25 mg/ден до достигане на таргетна доза от 100 mg/ден с покачване на дозата с 25 mg/седмица.

Пациентите в терапевтичните групи бяха проследени за ефекта и страничните реакции на рТМС и topiramate на 1 и 2 месец след началото на проучването. Беше събрана информация от дневниците за главоболие, за наблюдаваните страничните реакции и поносимост и при нужда допълнителна информация. Пациентите бяха проследявани чрез преглед или телефонно обаждане а попълнените дневници бяха предоставяни в клиниката или пращани по електронна поща. При някои пациенти се проведеха и междинни проследяващи визити и/или телефонни интервюта.

V.2. Параклинични методи.

При всички пациенти бяха получени данни от образни изследвания на главен мозък – КТ или МРТ, които бяха проведени в МБАЛНП „Свети Наум“, в други болнични заведения или в амбулаторни условия. При повечето пациенти бяха събрани и данни от редица други изследвания - клинична лаборатория, Доплерова сонография на мозъчните съдове, ЕЕГ, отоневрологични изследвания, консултации с офталмолог, УНГ специалист, стоматолог, психиатър. На базата на проведените изследвания беше изключено наличието на симптоматичен цефалгичен синдром.

V.3. Неврофизиологични методи.

Бяха използвани неврофизиологични методи за отвеждане на ноцицептивни стволони рефлекс – ноцицептивен мигателен и ноцицептивен тригемино-цервикален рефлекс. В хода на изследване на тези рефлекс беше определян и сетивния праг и прага на болката на всеки един участник в проучването.

V.3.1. Ноцицептивно-специфичен електрод.

За получаване на ноцицептивните стволони рефлекс беше използван специално изработен стимулиращ електрод разработен от Kaube и съавт. (229) (inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen, Germany, <http://www.inomed.com>). Стимулиращият електрод беше с плоско-концентрична форма – централен катод с диаметър 0,5 мм, изолиращ слой с диаметър 5 мм и външен кръгов анод с диаметър 6 мм осигуряващ площ на стимулация от 19,6 mm². Благодарение на концентричната си форма и малкото разстояние между анода и катода стимулиращият електрод създава електрическо поле с висока плътност при нисък интензитет на стимулация което води до ограничаване на деполяризацията до повърхностния слой на дермата който съдържа ноцицептивни А δ влакна и не достига по-дълбоките слоеве съдържащи А β влакна (229).

V.3.2. Изследване на ноцицептивен мигателен рефлекс (нМР).

Изследването се провеждаше в кабинета на лабораторията по клинична неврофизиология в МБАЛНП „Свети Наум“, между 13 и 16 часа. Всички пациенти с ЕМ

бяха изследвани в интерикталния период (извън пристъп от главоболие). Пациентите с ХМ бяха изследвани в период без главоболие или при наличие на слабо фоново главоболие.

Пациентите бяха легнали на кушетка, с отпусната мускулатура и леко притворени клепачи. Рефлекса се изследваше след стимулиране на *n. supraorbitalis* в мястото на излизане на нерва на повърхността на черепа чрез ноцицептивно специфичен стимулиращ електрод и отвеждане на отговорите от *m. orbicularis oculi*. Бяха използвани стандартни отвеждащи повърхностни Ag/AgCl електроди поставени двустранно под окото върху *m. orbicularis oculi* леко латерално от срединната линия (активни) и леко латерално от страничния кантус (референтни). Заземяващият електрод беше поставен на брадичката.

При всеки участник бяха определени сетивни прагове и прагове на болката чрез серия от стимули с асцендиращ и десцендиращ интензитет с интервал от 0,1 mA. Стимулацията се осъществяваше със залп от три пулса всеки с монополарна квадратна форма, с продължителност 0,5 msec. и междупулсов интервал от 5 msec. Интензитета на стимулацията беше 1,5 пъти по-голям от определения болков праг. По литературни данни тези параметри на стимулация осигуряват отговор с най-добра възпроизводимост и повишават неговата болкова специфичност (189). Стимулацията се осъществяваше билатерално. При всички изследвани се наблюдаваше R2 отговор без наличие на R1 отговор. От всяка страна бяха проведени 3 до 8 стимулации доставени на псевдорандомизиран интервал от 12 до 18 s. Първият отговор от така получената серия от отговори се премахваше за избягване на контаминация със startle-отговор. Останалите отговори бяха ректифицирани и усреднени. Бяха измервани начална латенция на отговора в msec и площ на отговора в msec*mV.

V.3.3. Изследване на ноцицептивен тригемино-цервикален рефлекс (нТЦР).

Условията при изследването на нТЦР бяха същите като при нМР. При голяма част от участниците бяха изследвани и двата рефлекса. За избягване на прекалено дълга процедура и евентуална интерференция при изследване на двата рефлекса в един и същ ден, изследването на нТЦР се осъществяваше обикновено на предходния или следващия ден. Рефлекса се изследваше при стимулация на *n. supraorbitalis* в мястото на излизане на нерва на повърхността на черепа и отвеждане на отговор от отпуснат *m. sternocleidomastoideus* – методика с установена най-добра ефективност за отвеждане на стандартния ТЦР (298). Параметрите на стимулация бяха същите като описаните при нМР. Бяха използвани стандартни отвеждащи повърхностни Ag/AgCl електроди.

Активните бяха поставени на симетрични места на горната половина на *m. sternocleidomastoideus*, 8 см над референтните които бяха върху *clavicula*. Индиферентните електроди бяха поставени на *acromion scapulae*. При всеки участник бяха определени сетивни прагове и прагове на болката чрез серия от стимули с асцендиращ и десцендиращ интензитет с интервал от 0,1 mA. Стимулацията се осъществяваше билатерално.

V. 4. Приложение на рТМС.

За приложение на рТМС беше използван апарат MagVenture MagPro X100. Процедурата се осъществяваше в Клиника по Физиотерапия на МБАЛНП „Свети Наум“ в предиобедните часове на деня. Пациентите бяха седнали и във физически и психически покой по време на процедурата. Избрахме параметри на стимулация които са подобни на използваните в повечето проучвания за приложение на рТМС при болка и главоболие. Избора на параметри беше съобразен с наличните препоръки за безопасност при приложение на рТМС за терапевтични цели (354). Използвахме ВЧ стимулация – 15 Hz, 30 пулса на серия, 40 серии на сесия (общо 1200 пулса/сесия), 10 секунди междусериен интервал. Преди започване на всяка сесия беше определян индивидуалния праг за предизвикване на моторен евокиран потенциал (моторен праг – МП) от първия *musculus interosseus dorsalis* чрез асцендиращи по сила серия от пулсове с интервал 5% от максималната мощност на апарата. Интензитета на стимулация беше 70% от така установения МП. Беше използвана бобина под формата на цифрата осем. За стимулация на М1 бобината беше ориентирана тангенциално на скалпа над зоната при която се предизвика най-добър моторен отговор от контралатералния *musculus interosseus dorsalis*.

За локализация на лДЛПФК беше приложен най-широко използвания в литературата метод – чрез поставяне на бобината 5 cm пред определената моторна зона на ръката. При групата с плацебо параметрите на стимулация бяха същите като при другите групи но бобината беше ориентирана на 90° спрямо скалпа с допиране на двете крила като по този начин не се доставяше активна стимулация. Терапевтичният курс включваше 5 сесии в 5 последователни дни.

V.5. Статистически методи.

Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака и обобщаващи показатели – средна стойност, стандартно отклонение. Проведен е също така диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически

значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка и разлика между средни аритметични.

Използвана е дескриптивна статистика – средна стойност, стандартно отклонение, стандартна грешка, честотен анализ, минимум, максимум, графични изображения

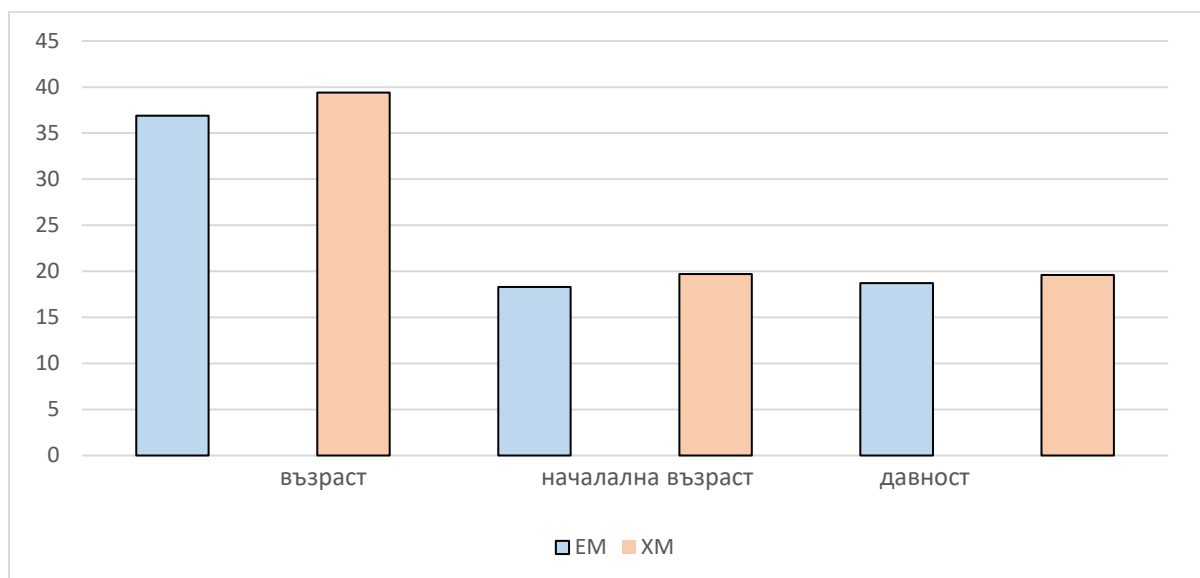
За проверката на статистически хипотези за разлика между средни аритметични величини е използван параметрични и непараметрични анализи – Students's T Test, ANOVA, Repeated Measures ANOVA с корекция на Greenhouse-Geisser, one-way ANOVA с пост хок тест на Tukey, Wilcoxon signed rank test, тест на Mann-Whitely. Изследвани са корелационни коефициенти на Spearman. Приложени са тестове на Kolmogorov – Smirnov и Shapiro – Wilk за проверка на разпределенията за нормалност.

VI. РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ

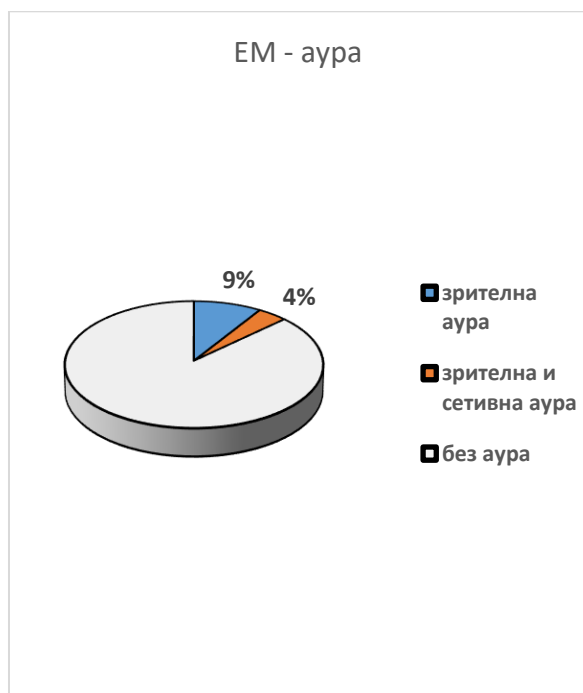
VI.1 Клинични показатели на пациентите с ЕМ и ХМ.

На фиг. 29-39. е направено сравнение на характеристиките на групите с епизодична мигрена (ЕМ) и хронична мигрена (ХМ).

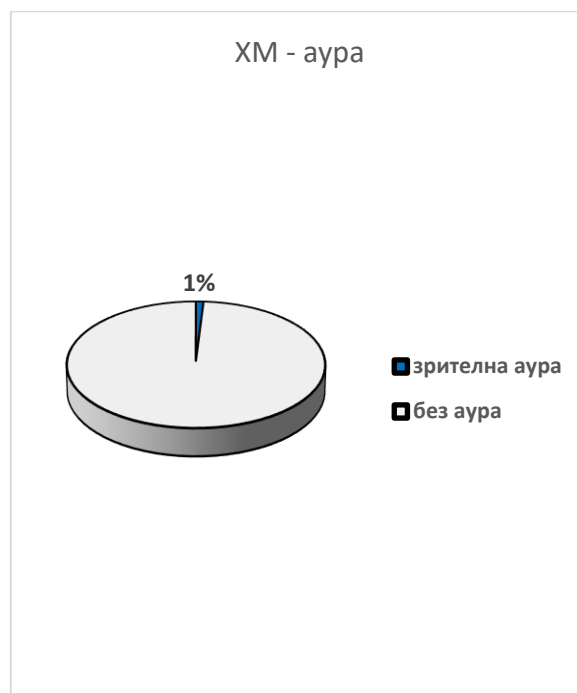
Фиг. 29. Давност на заболяването, начална възраст на заболяването и настояща възраст на пациентите с ЕМ и ХМ.



Фиг. 30.



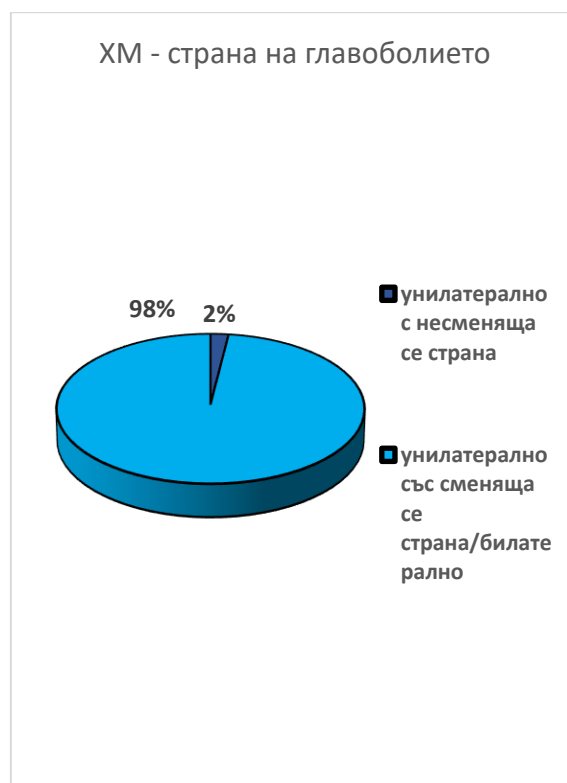
Фиг. 31.



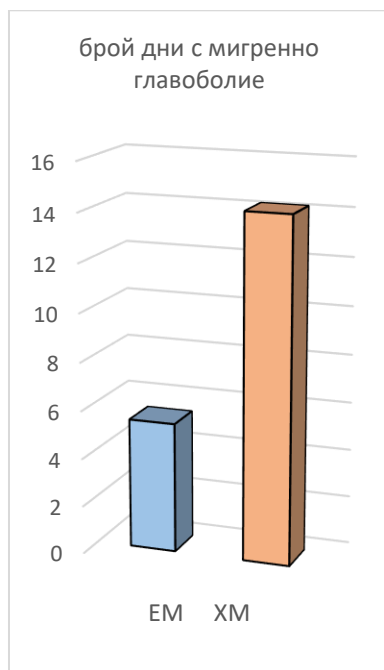
Фиг. 32.



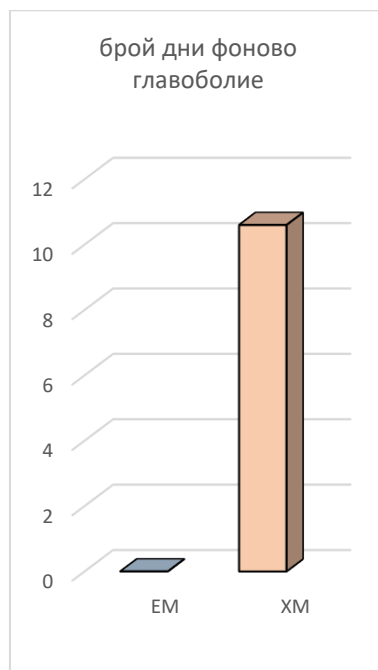
Фиг. 33.



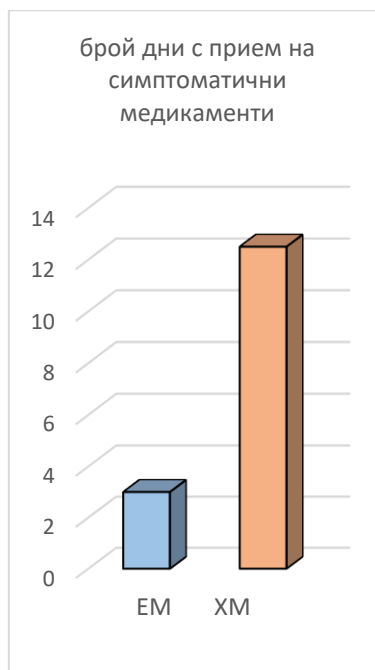
Фиг. 34.



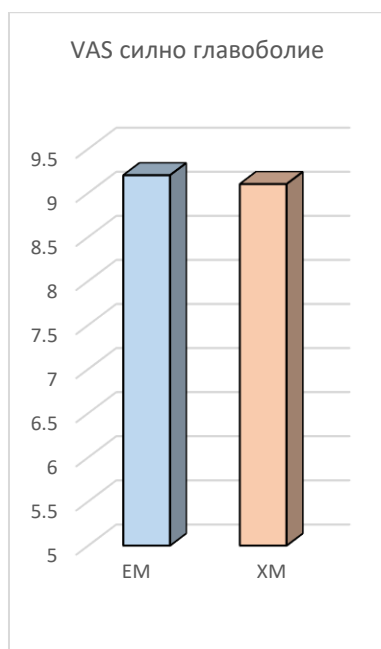
Фиг. 35.



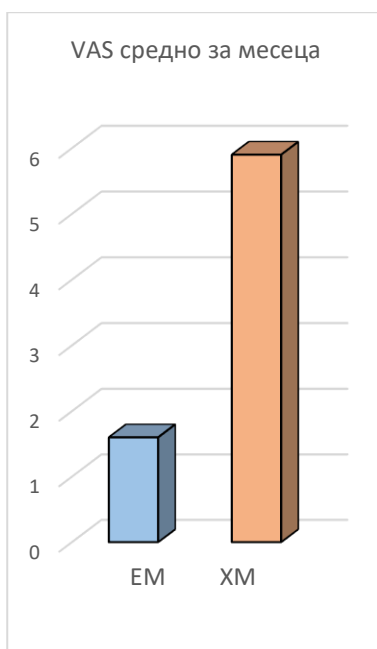
Фиг. 36.



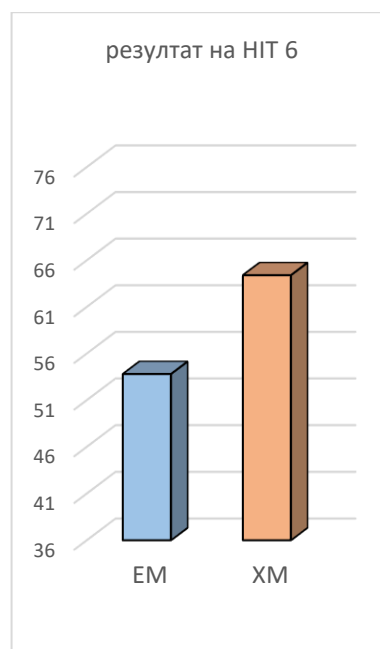
Фиг. 37.



Фиг. 38.



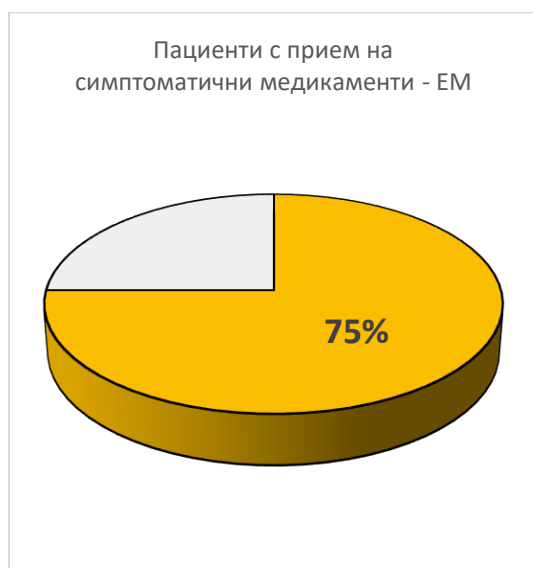
Фиг. 39.



В групата с епизодична мигрена 24 пациента (75,0%) приемаха медикамент за симптоматично лечение на главоболието в поне 1 ден от месеца преди изследването. При нито един пациент от тази група нямаше медикаментозна злоупотреба (прием на симптоматичен медикамент > 15 дни/месец).

В групата с хронична мигрена 146 пациента (96,1%) приемаха медикамент за симптоматично лечение на главоболието в поне 1 ден от месеца преди изследването. При пациента 56 (36,8%) се наблюдаваше медикаментозна злоупотреба.

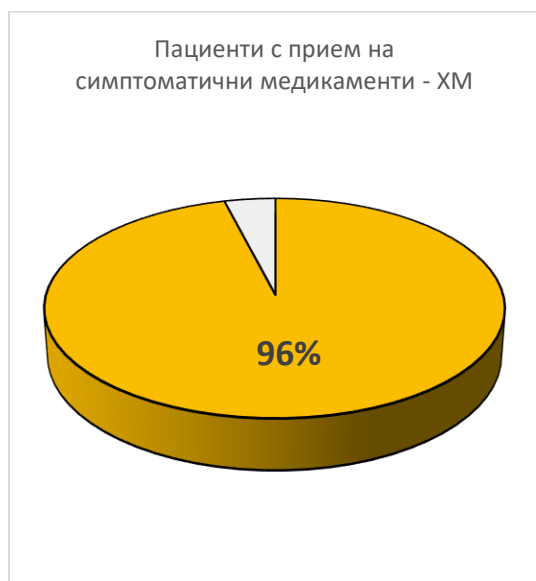
Фиг. 40.



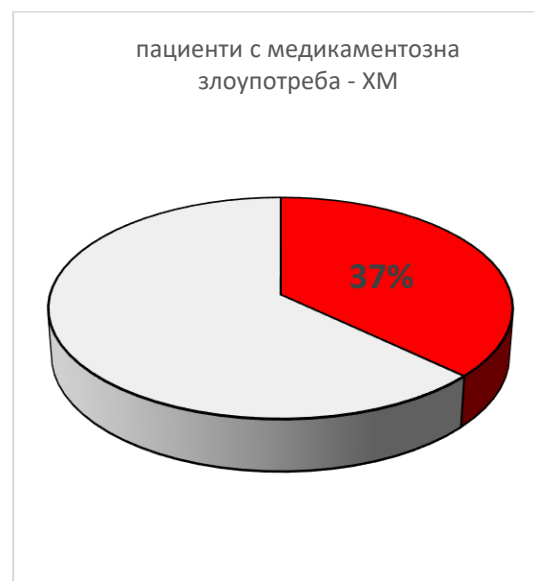
Фиг. 41.



Фиг. 42.



Фиг. 43.



Не се наблюдаваха значими различия по отношение на възраст, давност на заболяването и начална възраст при поява на заболяването при двете групи.

Наблюдаваше се статистически значима разлика по отношение на броя дни с главоболие, броя дни с прием на медикаменти, VAS среден за месеца, резултата на НПТ 6, $p < 0,01$. В групата с ЕМ се наблюдаваше по-голям дял на пациентите с мигрена с аура в сравнение с групата с ХМ (13% / 1%). В групата с ХМ имаше по-голям дял на пациентите с двустранно главоболие в сравнение с групата с ЕМ (98% / 66%).

VI.2. Резултати от изследване на сетивния и болковия праг.

При всички пациенти които участваха в изследването на стволите ноцицептивни рефлексии бяха определени сетивен и болков праг. При изследването електродът беше поставен върху н. supraorbitalis в горната част на орбитата. При постепенно покачване на интензитета на стимулация пациентите съобщиха първоначално за необособено сетивно, но неболезнено усещане, при появата на което беше определен сетивния праг. С покачване на интензитета се появи неприятно болково усещане което повечето пациенти определиха като от „убождане от игла“, при появата на което беше определен болковия праг.

При здрави контроли праговете бяха определени унилатерално, а при пациенти – билатерално.

Групата с **ЕМ** беше разделена на пациенти с унилатерално главоболие със засягане предимно на една и съща страна (n=11) и пациенти с двустранна болка или унилатерална със сменяща се страна (n=14).

В групата с **ХМ** имаше само 3 пациента с предимно унилатерално главоболие с несменяща се страна. Поради малкия им брой те не бяха разглеждани като отделна група.

Табл. 8. Средна стойност на сетивния праг (mA) при отделните групи участници.

	дясно / страна с главоболие		ляво / страна без главоболие	
	сетивен праг (mA)		сетивен праг (mA)	
	средна	SD	средна	SD
Здрави	0,40	0,11		
ЕМ със страна	0,37	0,11	0,38	0,12
ЕМ без страна	0,40	0,11	0,39	0,13
ХМ	0,36	0,13	0,36	0,11

Табл. 9. Средна стойност на болковия праг (mA) при отделните групи участници.

	дясно / страна с главоболие		ляво / страна без главоболие	
	болков праг (mA)		болков праг (mA)	
	средна	SD	средна	SD
Здрави	0,68	0,17		
ЕМ със страна	0,61	0,12	0,61	0,13
ЕМ без страна	0,61	0,12	0,60	0,11
ХМ	0,57	0,11	0,58	0,11

Табл. 10. Средна стойност на интензитета на стимулация (mA) при отделните групи участници.

	дясно / страна с главоболие		ляво / страна без главоболие	
	интензитет на стимулация (mA)		интензитет на стимулация (mA)	
	средна	SD	средна	SD
Здрави	1,10	0,27		
ЕМ със страна	0,90	0,18	0,92	0,2

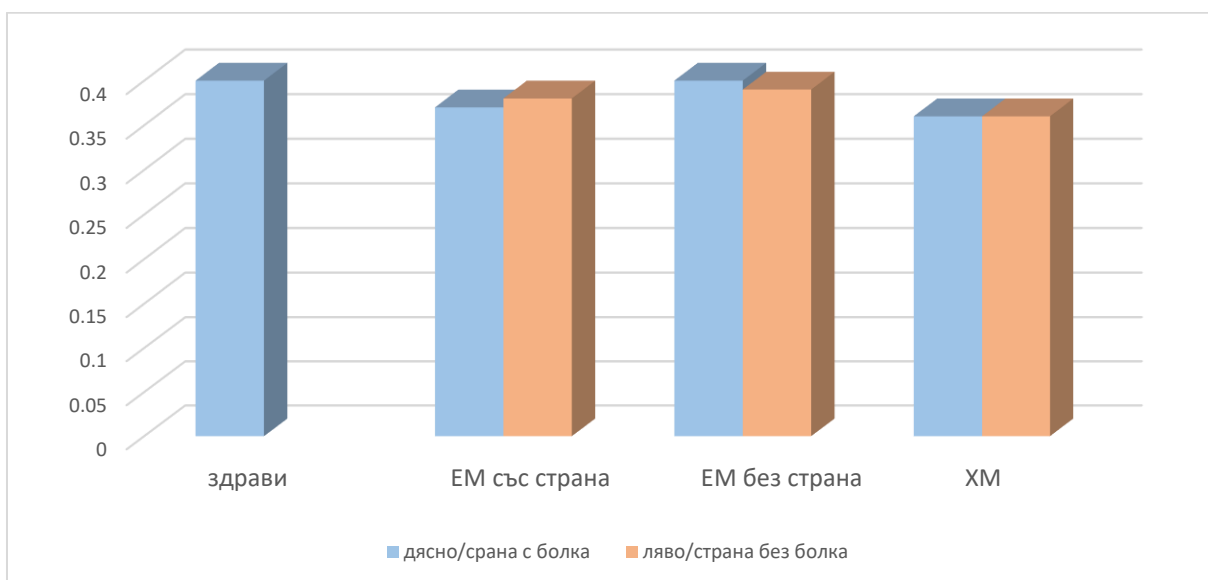
ЕМ без страна	0,91	0,20	0,89	0,19
ХМ	0,88	0,17	0,89	0,17

Въпреки че болковите прагове бяха с по-ниски стойности при пациентите с главоболие и особено при тези с ХМ тези различия не достигнаха статистическа значимост.

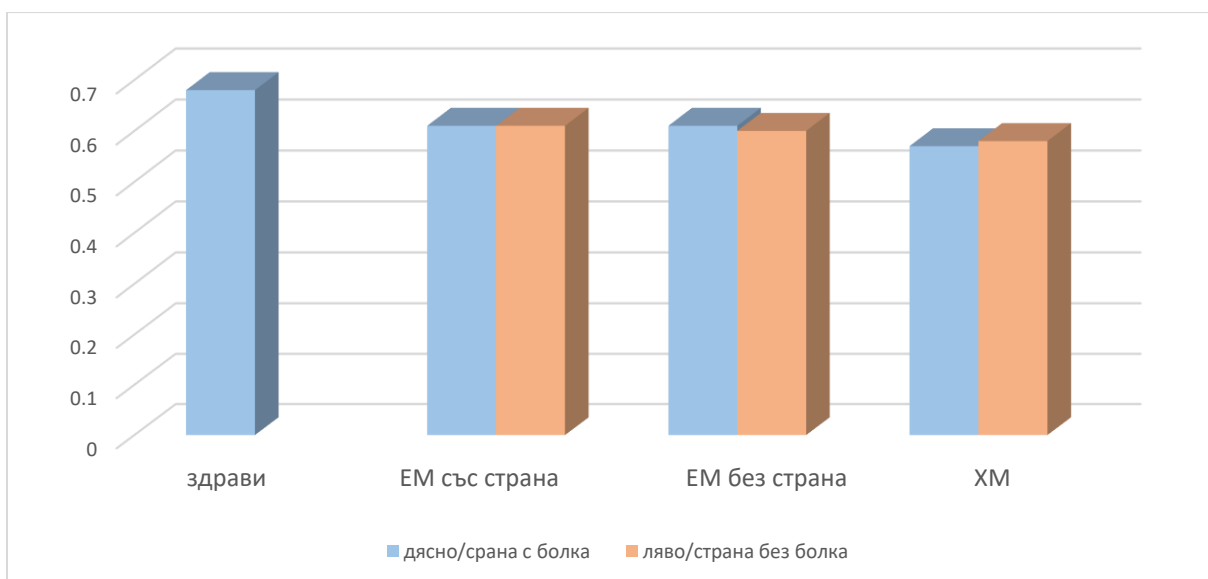
Не се наблюдаваха и различия между групите по отношение на сетивните прагове и интензитета на стимулация.

Не се наблюдаваха статистически различия по отношение на страната (ляво – дясно) при пациентите с главоболие.

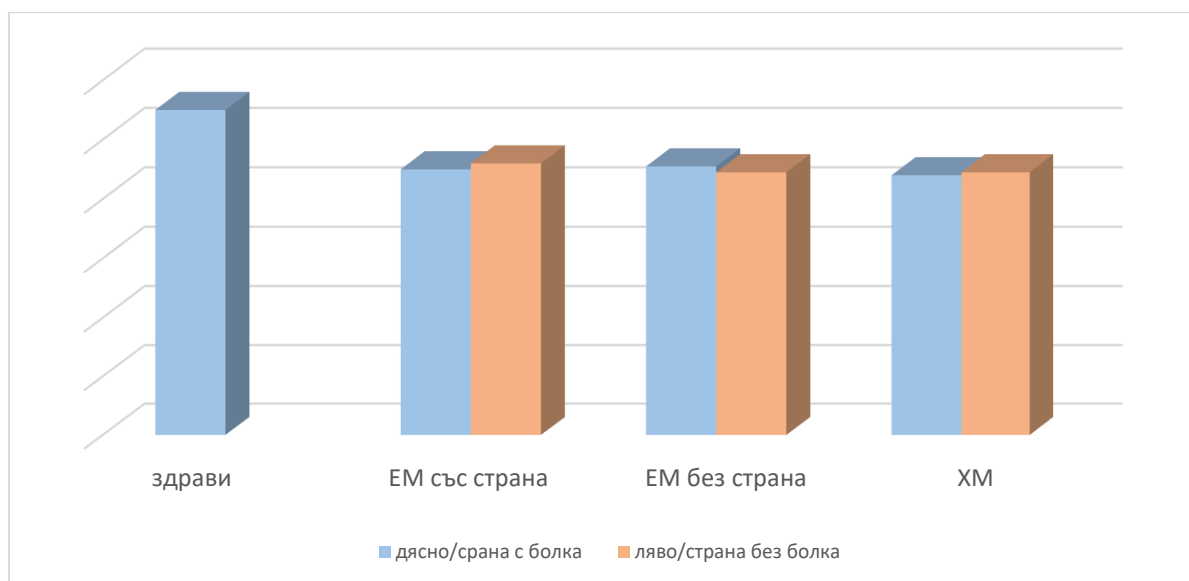
Фиг. 44. Сетивни прагове (mA).



Фиг. 45. Болкови прагове (mA).

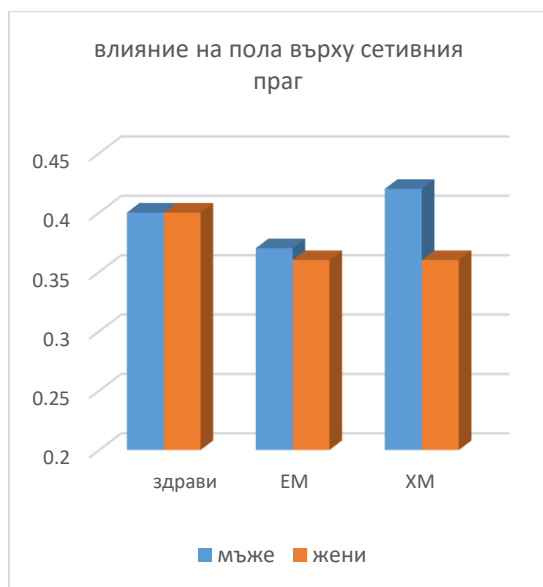


Фиг. 46. Интензитет на стимулация (mA).



Не се установи сигнификантно влияние на факторите „пол“ и „възраст“ върху изследваните прагове при отделните групи.

Фиг. 47 .



Фиг. 48.

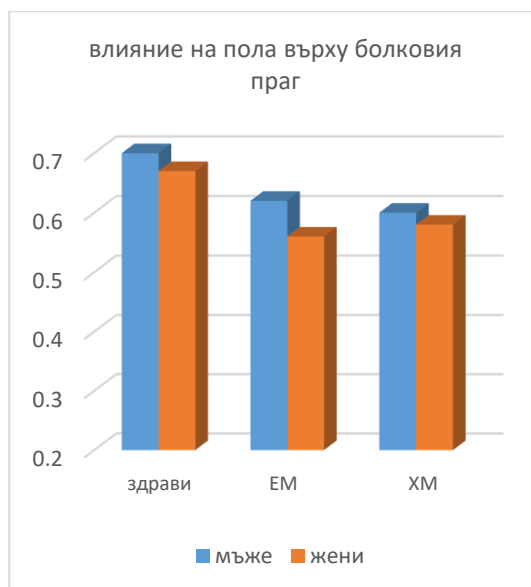


Табл. 11. Влияние на възрастта върху сетивния и болковия праг.

			Spearman correlation coefficient
зdrави	възраст	сетивен праг	-0,019
	възраст	болков праг	-0,122

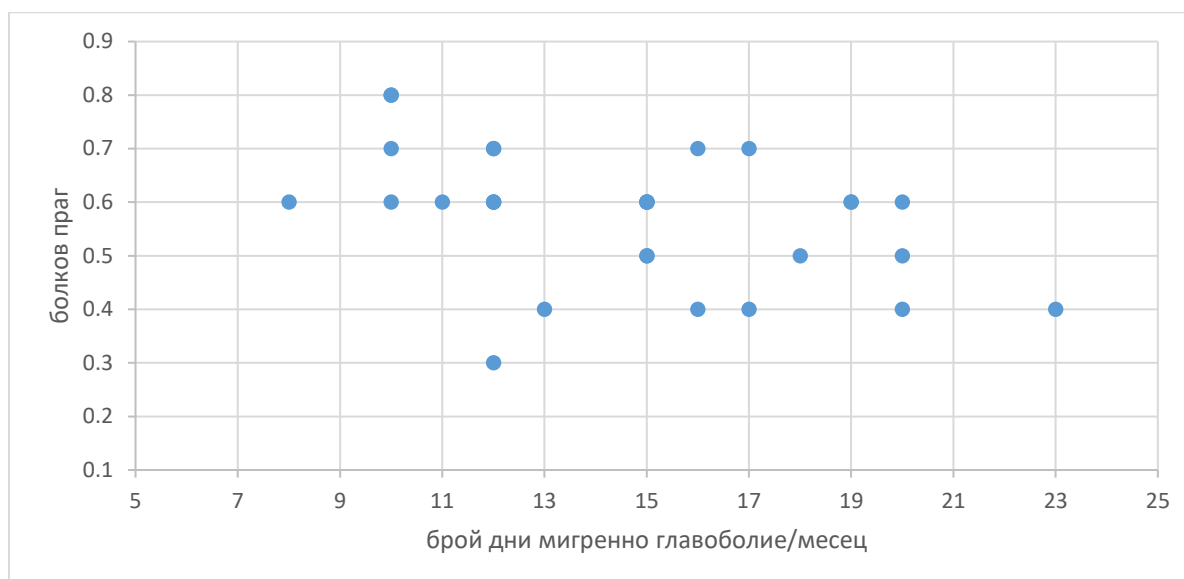
ЕМ	възраст	сетивен праг	0,124
	възраст	болков праг	0,207
ХМ	възраст	сетивен праг	0,111
	възраст	болков праг	0,072

При пациентите се извърши изследване на корелацията между давността на заболяването, клиничните характеристики и изследваните прагове при което се установи сигнификантна негативна корелация между броя дни на месец с мигренозно главоболие и болковия праг при пациентите с ХМ.

Табл. 12. Влияние на давността на заболяването и клиничните характеристики на главоболието върху сетивните и болковите прагове.

			Spearman correlation coefficient
ЕМ	давност на заболяването	сетивен праг	0,026
	давност на заболяването	болков праг	-0,231
ХМ	давност на заболяването	сетивен праг	0,264
	давност на заболяването	болков праг	0,207
ЕМ	брой дни мигренозно главоболие	сетивен праг	0,185
	брой дни мигренозно главоболие	болков праг	0,247
	общ брой дни с главоболие	сетивен праг	0,185
	общ брой дни с главоболие	болков праг	0,247
	среден VAS за месеца	сетивен праг	0,245
	среден VAS за месеца	болков праг	0,349
ХМ	брой дни мигренозно главоболие	сетивен праг	-0,306
	брой дни мигренозно главоболие	болков праг	-0,463 *
	общ брой дни с главоболие	сетивен праг	0,195
	общ брой дни с главоболие	болков праг	0,199
	среден VAS за месеца	сетивен праг	-0,219
	среден VAS за месеца	болков праг	-0,140

Фиг.49. Корелация между броя дни мигренно главоболие/месец и болковия праг.



Обобщени резултати при изследване на сетивните и болковите прагове:

- **нямаше сигнификантни различия по отношение на праговете при отделните групи**
- **нямаше сигнификантни разлики билатерално при пациентите**
- **установи се сигнификантна негативна корелация между броя дни с мигренно главоболие/месец и болковия праг при пациентите с ХМ**

VI.3. Резултати при изследване на нМР.

Участниците понесоха изследването добре и нямаше преждевременно напуснали. При всички изследвани се отведе билатерален R2 отговор и при никой не се наблюдаваше R1 отговор. Бяха изследвани латенцията и площта на нМР. Всички участници бяха изследвани билатерално.

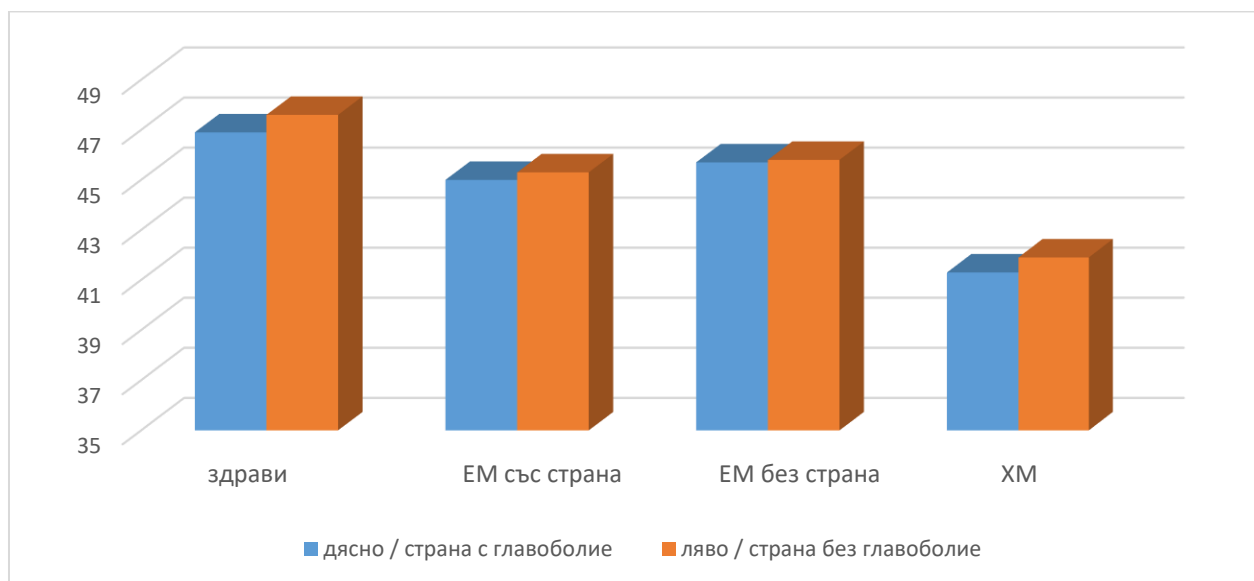
Подобно на изследването на сетивните и болковите прагове при изследване на компонентите на рефлексата участниците бяха разпределени в следните групи – здрави, ЕМ със страна, ЕМ без страна, ХМ.

Табл. 13. Средна стойност на латенцията на нМР (ms) при отделните групи участници.

	дясно / страна с главоболие		ляво / страна без главоболие	
	латенция (ms)		латенция (ms)	
	средна	SD	средна	SD

Здрави	46,9	6,64	47,6	6,78
ЕМ със страна	45,0	4,59	45,3	4,65
ЕМ без страна	45,7	6,42	45,8	6,28
ХМ	41,3*	5,05	41,9*	5,16

Фиг. 50. Латенция на нМР.

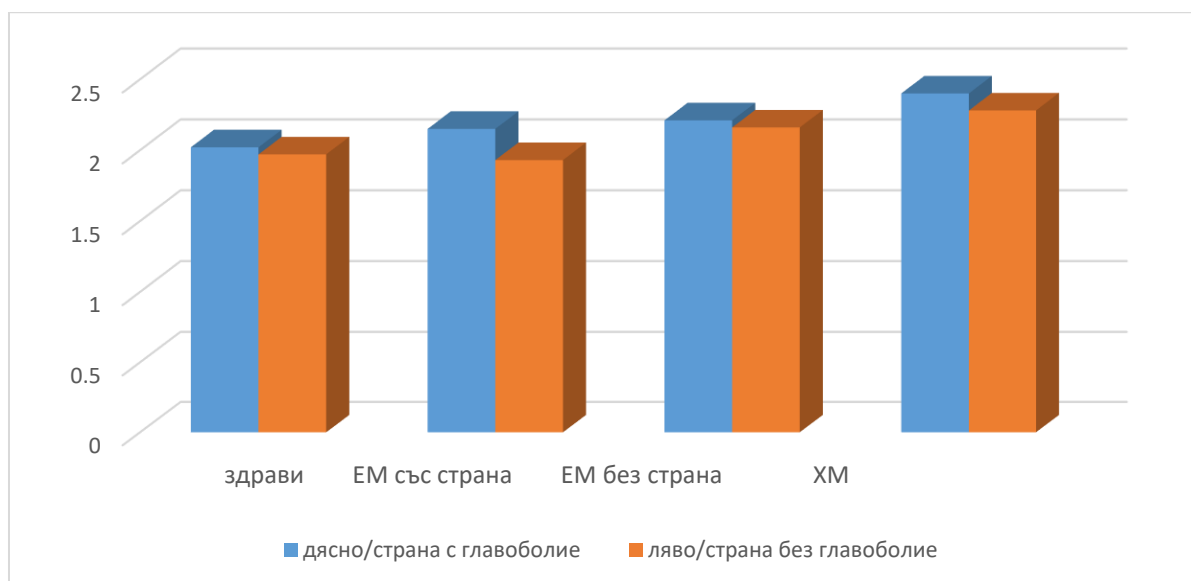


** ХМ vs здрави контроли ($p < 0,01$); *ХМ vs ЕМ ($p < 0,05$)

Табл. 14. Средна стойност на площта на R2 ($ms \cdot mV$) при отделните групи участници.

	дясно / страна с главоболие		ляво / страна без главоболие	
	площ ($ms \cdot mV$)		площ ($ms \cdot mV$)	
	средна	SD	средна	SD
Здрави	2,02	0,68	1,97	0,60
ЕМ със страна	2,15	1,06	1,93	0,94
ЕМ без страна	2,21	1,27	2,16	1,13
ХМ	2,40	1,11	2,28	1,00

Фиг. 51. Площ на нМР.

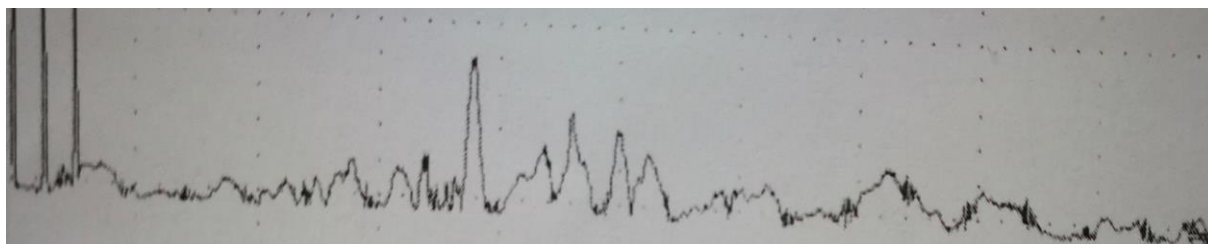


Установяват се сигнификантно скъсени латенции двустранно при пациенти с XM в сравнение с пациенти с EM и здрави. Не се установяват значими различия в площите между отделните групи. В изследваните група няма сигнификантни билатерални различия.

На фиг. 52 – 54 са представени примерни отговори от всяка група.

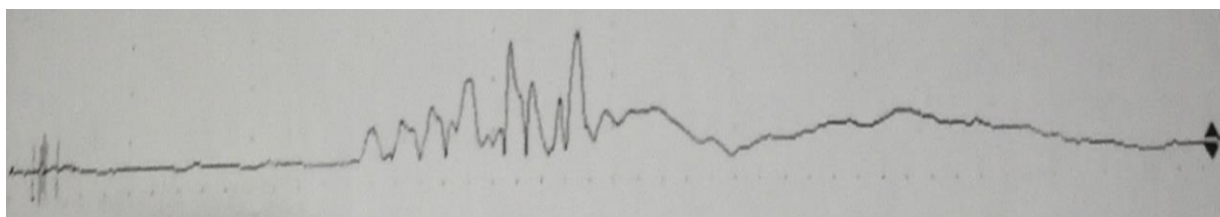
Фиг. 52. нМР - Здрава контрола

0.2mV/D
20ms/D

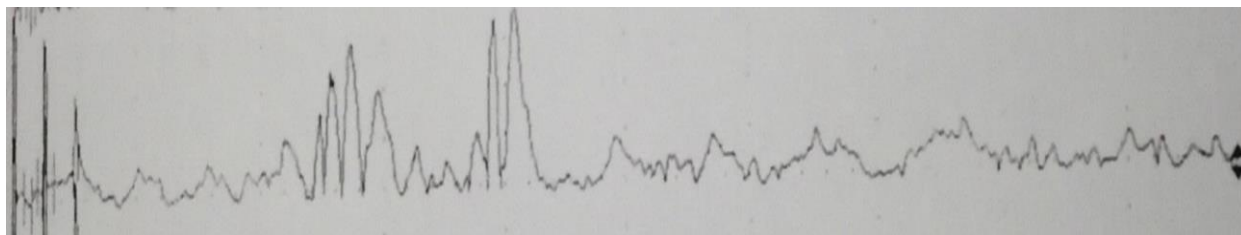


Фиг. 53. нМР - пациент с EM.

0.2mV/D
20ms/D

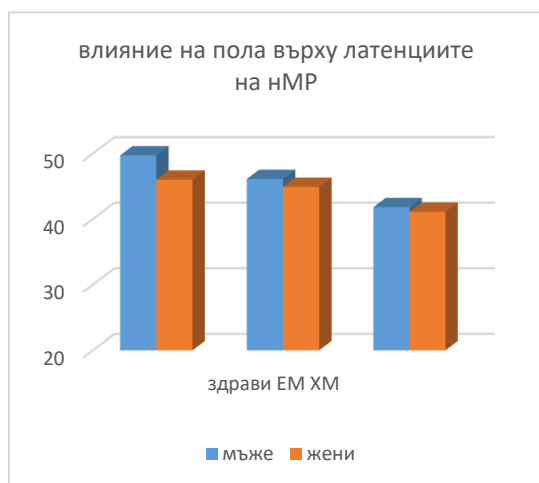


Фиг. 54. нМР – пациент с ХМ.

0.2mV/D
20ms/D

Не се установи сигнификантно влияние на факторите „пол“ и „възраст“ върху параметрите на рефлексa при отделните групи.

Фиг. 55.



Фиг. 56.

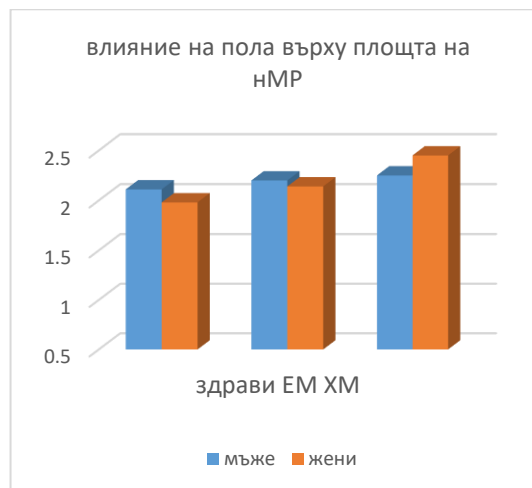


Табл. 15. Влияние на възрастта върху латенцията и площта на нМР.

			Spearman correlation coefficient
зdravi	възраст	латенция нМР	-0,015
	възраст	площ нМР	0,179
ЕМ	възраст	латенция нМР	-0,258
	възраст	площ нМР	-0,131
ХМ	възраст	латенция нМР	0,195
	възраст	площ нМР	0,205

При пациентите не се установиха сигнификантни корелации между параметрите на рефлексa и клиничните показатели при отделните групи.

Табл. 16. Влияние на клиничните показатели върху параметрите на рефлексa при отделните групи.

			Spearman correlation coefficient
ЕМ	давност на заболяването	латенция нМР	-0,251
	давност на заболяването	площ нМР	0,024
ХМ	давност на заболяването	латенция нМР	0,234
	давност на заболяването	площ нМР	0,180
ЕМ	брой дни мигренно главоболие	латенция нМР	-0,077
	брой дни мигренно главоболие	площ нМР	-0,335
	общ брой дни с главоболие	латенция нМР	-0,077
	общ брой дни с главоболие	площ нМР	-0,335
	среден VAS за месеца	латенция нМР	-0,051
	среден VAS за месеца	площ нМР	-0,275
ХМ	брой дни мигренно главоболие	латенция нМР	-0,339
	брой дни мигренно главоболие	площ нМР	0,169
	общ брой дни с главоболие	латенция нМР	-0,176
	общ брой дни с главоболие	площ нМР	-0,092
	среден VAS за месеца	латенция нМР	-0,300
	среден VAS за месеца	площ нМР	-0,038

Обобщени резултати при изследване на нМР:

- установи се сигнификантно скъсена латенция двустранно при пациентите с ХМ

- нямаше сигнификантни разлики билатерално при участниците

-

VI.4. Резултати при изследване на нТЦР.

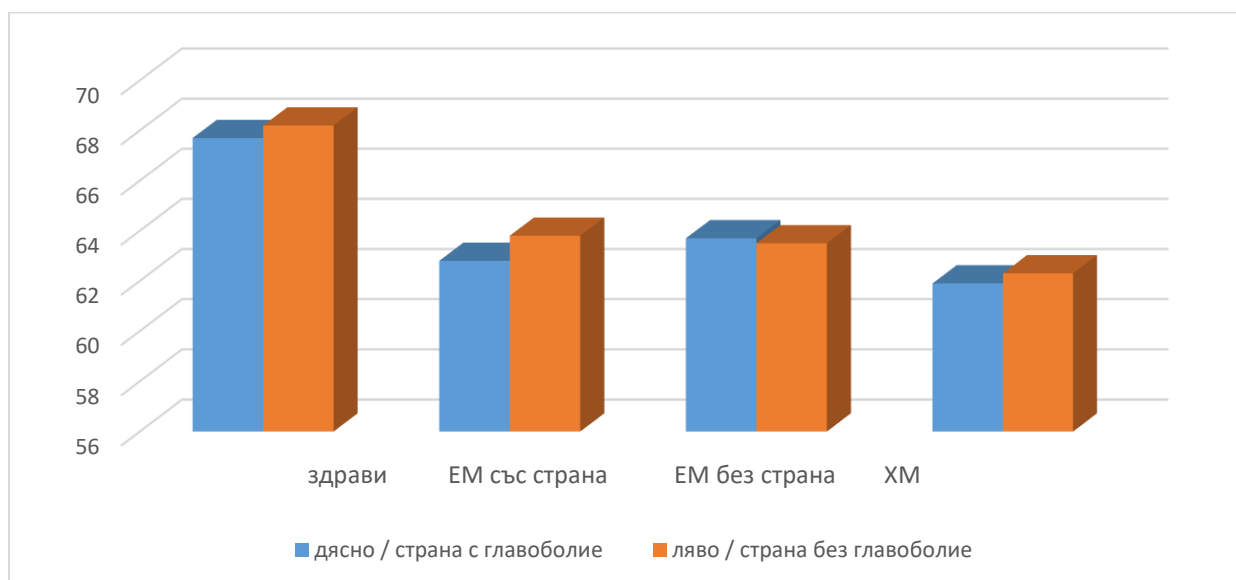
Участниците понесоха изследването добре и нямаше преждевременно напуснали. При всички изследвани се отведе късен отговор и при никой не се наблюдаваше ранен отговор. Бяха изследвани латенцията и площта на нТЦР. Всички участници бяха изследвани билатерално.

При изследване на компонентите на рефлексa участниците бяха разпределени в следните групи – здрави, ЕМ със страна, ЕМ без страна, ХМ.

Табл. 17. Средна стойност на латенцията на нТЦР (ms) при отделните групи участници.

	дясно / страна с главоболие		ляво / страна без главоболие	
	латенция (ms)		латенция (ms)	
	средна	SD	средна	SD
Здрави	67,7	5,50	68,2	5,53
ЕМ със страна	62,8 *	3,70	63,8 *	3,13
ЕМ без страна	63,7 *	5,31	63,5 *	4,69
ХМ	61,9 **	5,86	62,3 **	5,70

Фиг. 57. Латенция на нТЦР.



**ХМ vs здрави контроли ($p < 0,01$);

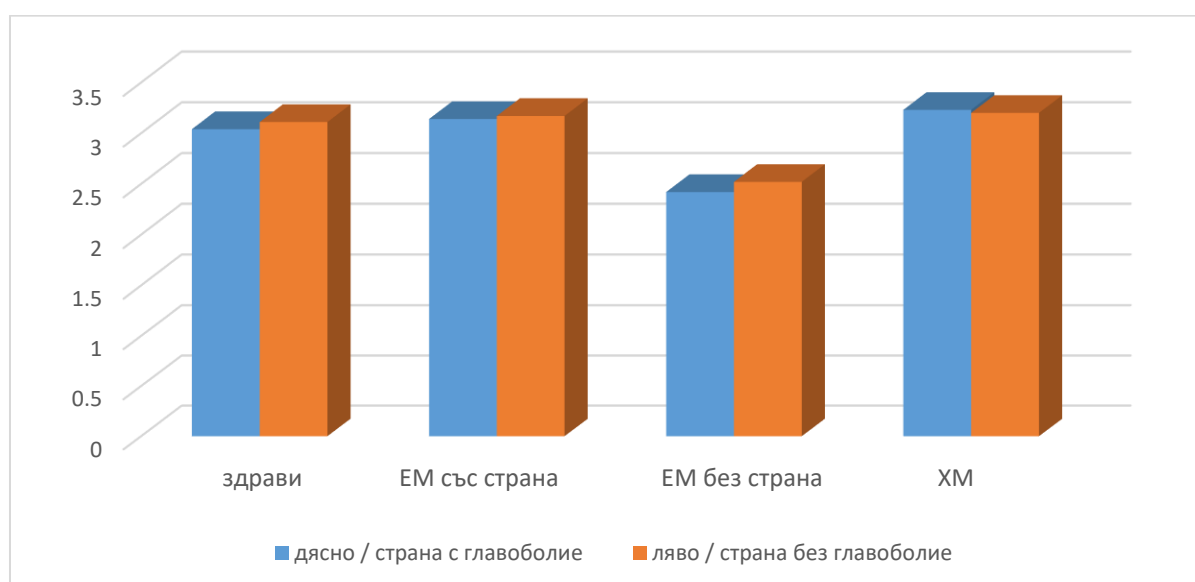
*ЕМ без страна vs здрави контроли ($p < 0,05$)

*ЕМ със страна vs здрави контроли ($p < 0,05$)

Табл. 18. Средна стойност на площта на нТЦР (ms^*mV) при отделните групи участници.

	дясно / страна с главоболие		ляво / страна без главоболие	
	площ (ms^*mV)		площ (ms^*mV)	
	средна	SD	средна	SD
Здрави	3,04	0,78	3,11	0,9
ЕМ със страна	3,14	0,93	3,17	0,82
ЕМ без страна	2,42	0,92	2,52	0,98
ХМ	3,23	0,91	3,20	0,75

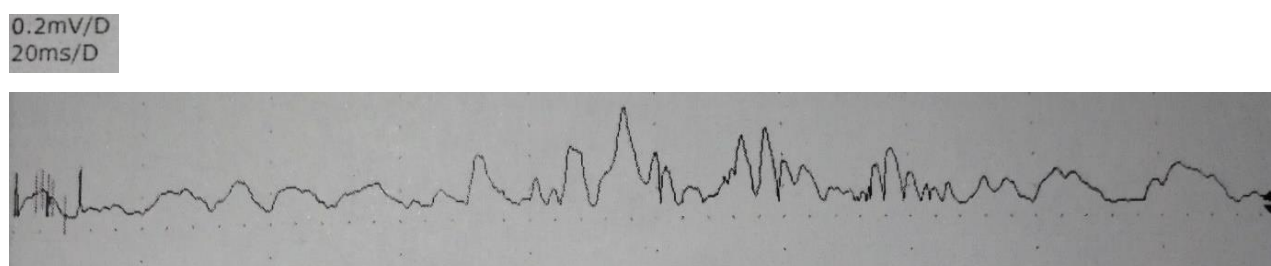
Фиг. 58. Площ на нТЦР.



Установиха се сигнификантно скъсени латенции двустранно при пациенти с ЕМ независимо от страната с преобладаващо главоболие и двустранно скъсени латенции при пациентите с ХМ.

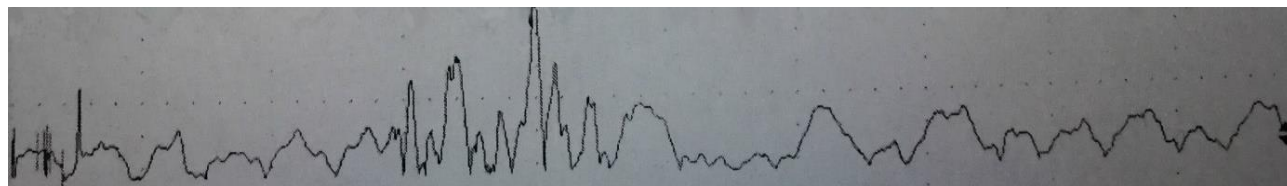
На фиг. 59 – 61 са представени примерни отговори от всяка група.

Фиг. 59. нТЦР – здрава контрола.



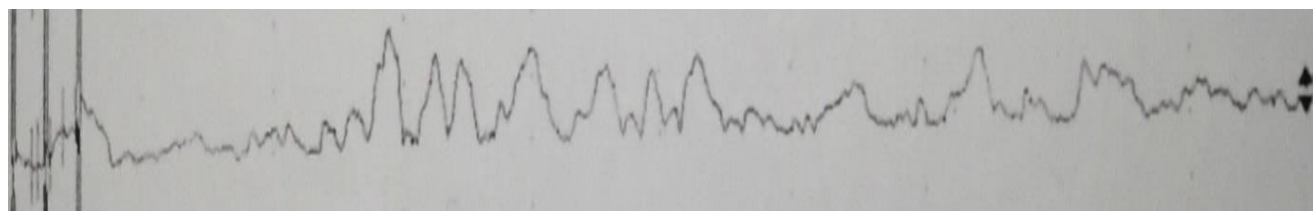
Фиг. 60. нТЦР – пациент с ЕМ.

0.2mV/D
20ms/D



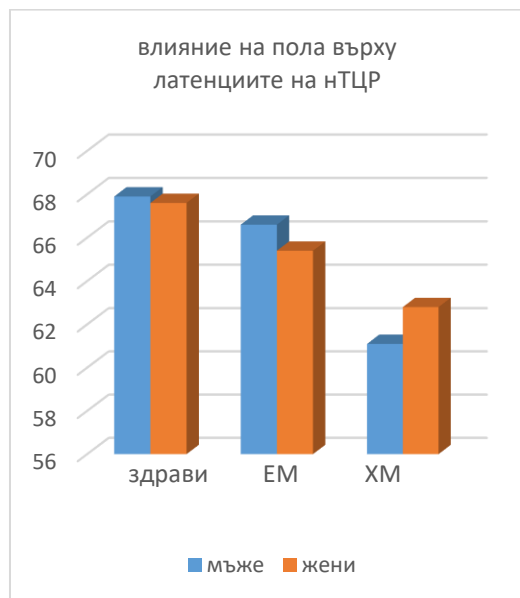
Фиг. 61. нТЦР – пациент с ХМ.

0.2mV/D
20ms/D



Не се установи сигнификантно влияние на факторите „пол“ и „възраст“ върху параметрите на рефlekса при отделните групи.

Фиг. 62.



Фиг. 63.

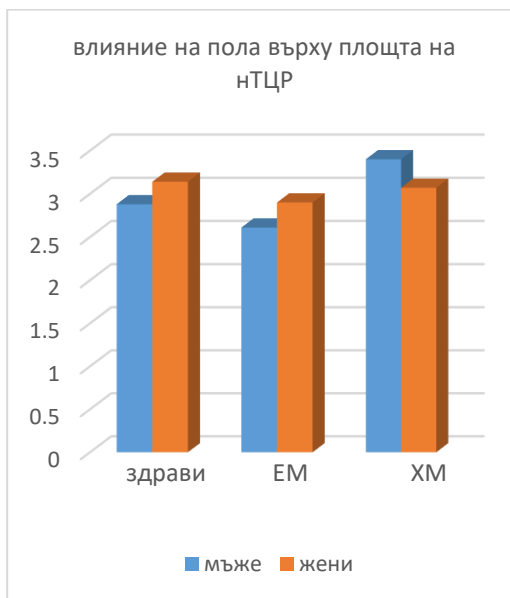


Табл. 19. Влияние на възрастта върху латенцията и площта на нТЦР.

			Spearman correlation coefficient
--	--	--	----------------------------------

зdravi	възраст	латенция нТЦР	0,198
	възраст	площ нТЦР	0,230
ЕМ	възраст	латенция нТЦР	-0,240
	възраст	площ нТЦР	- 0,080
ХМ	възраст	латенция нТЦР	0,128
	възраст	площ нТЦР	0,064

При пациентите не се установиха сигнификантни корелации между параметрите на рефлексa и клиничните показатели при всяка група.

Табл. 20. Влияние на клиничните показатели върху параметрите на рефлексa при отделните групи.

			Spearman correlation coefficient
ЕМ	давност на заболяването	латенция нТЦР	-0,346
	давност на заболяването	площ нТЦР	-0,045
ХМ	давност на заболяването	латенция нТЦР	0,128
	давност на заболяването	площ нТЦР	-0,053
ЕМ	брой дни мигренозно главоболие	латенция нТЦР	0,113
	брой дни мигренозно главоболие	площ нТЦР	0,097
	общ брой дни с главоболие	латенция нТЦР	0,113
	общ брой дни с главоболие	площ нТЦР	0,097
	среден VAS за месеца	латенция нТЦР	0,071
	среден VAS за месеца	площ нТЦР	0,103
ХМ	брой дни мигренозно главоболие	латенция нТЦР	-0,304
	брой дни мигренозно главоболие	площ нТЦР	0,322
	общ брой дни с главоболие	латенция нТЦР	-0,011
	общ брой дни с главоболие	площ нТЦР	-0,140
	среден VAS за месеца	латенция нТЦР	-0,305
	среден VAS за месеца	площ нТЦР	0,266

Обобщени резултати при изследване на нТЦР:

- установи се сигнификантно скъсена латенция на рефlekса двустранно при пациентите с ЕМ
- установи се сигнификантно скъсена латенция на рефlekса двустранно при пациентите с ХМ
- нямаше сигнификантни разлики билатерално при участниците

VI. 5. Резултати от клиничното изследване на ефекта на рТМС и topiramate.

VI.5.1. Участници завършили проучването.

На 1 м. от проучването се отказаха 2 пациенти от групата с рТМС М1 поради странични реакции.

На 2 м. от проучването отпаднаха общо 16 пациента – 3 отказали се поради странични реакции (група с topiramate) и 13 поради невъзможност за проследяване – непровели преглед в клиниката, неоткриваеми за проследяване по телефон или електронна поща.

Табл. 21. Брой проследени участници на 1 и 2 месец.

	рТМС М1	рТМС лДЛПФК	Плацебо рТМС	Topiramate
Проследени на 1 м.	36	37	28	34
Проследени на 2 м.	32	35	25	27

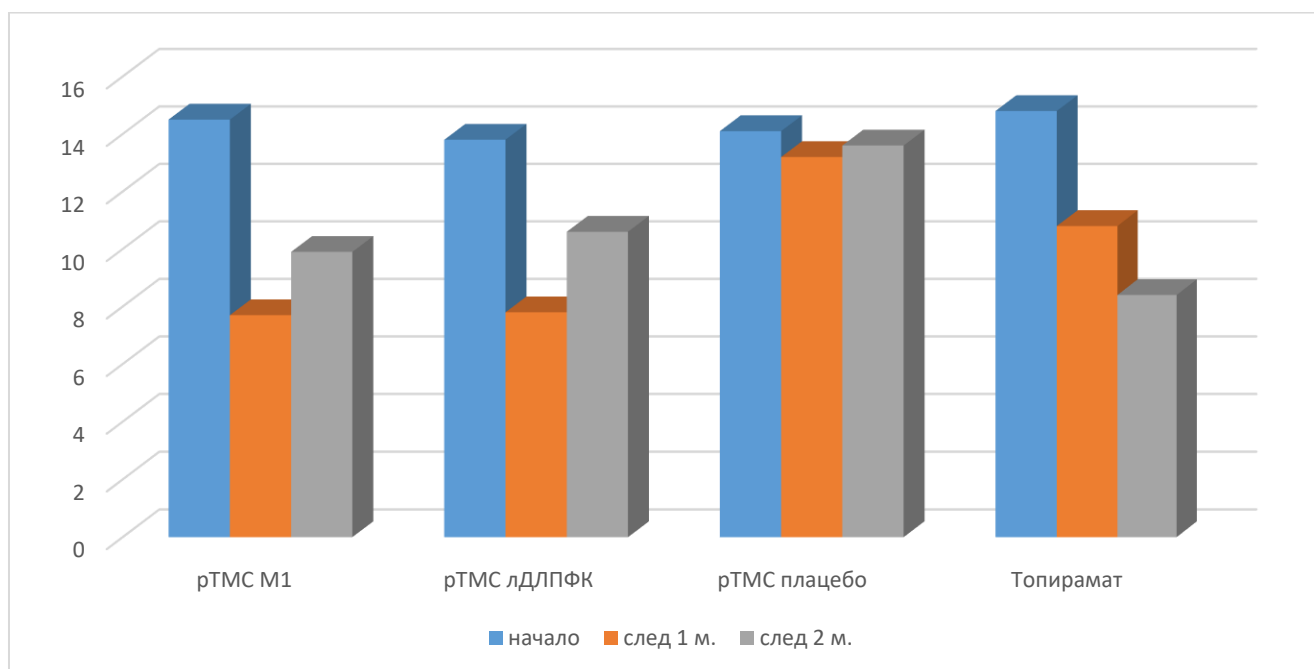
VI.5.2. Брой дни с мигренозно главоболие

Табл. 22. Среден брой дни мигренозно главоболие/месец в отделните групи.

	брой дни мигренозно главоболие / месец - 1 месец	брой дни мигренозно главоболие / месец - 2 месец

	средна	SD	средна	SD
рТМС М1	7,7	6,97	9,9	6,3
рТМС лДЛПФК	7,8	5,39	10,6	7,2
рТМС плацебо	13,2	7,02	13,6	6,6
Топирамат	10,8	4,83	8,4	5,2

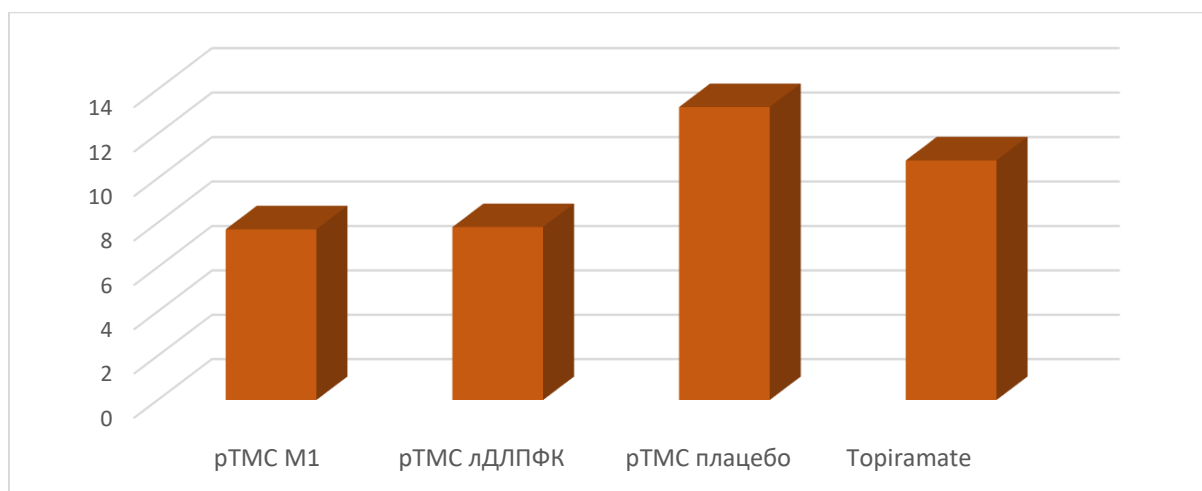
Фиг. 64. Брой дни с мигренозно главоболие.



В сравнение с начална позиция се наблюдава сигнификантно подобрение на този показател в 3 – те групи с активна терапия – рТМС М1, рТМС лДЛПФК, topiramate ($p < 0,01$) както на 1 м. така и на 2 м.

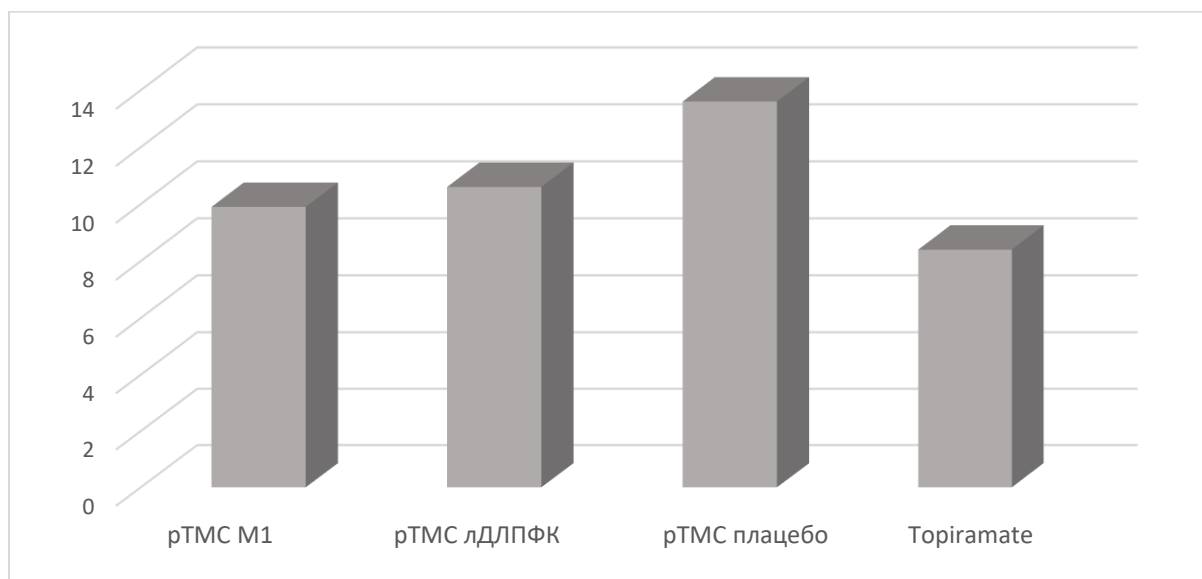
При сравнение между 4 – те групи на 1 м. (one-way ANOVA с пост хок тест на Tukey) се установява сигнификантно по-добър резултат при групите с активна стимулация спрямо рТМС плацебо ($p < 0,01$).

Фиг. 65. Брой дни мигренно главоболие – 1 м.



При сравнение между 4 – те групи на 2 м. (one-way ANOVA с пост хок тест на Tukey) се установява сигнификантно по-добър резултат при групата с topiramate спрямо rTMS плацебо ($p < 0,05$).

Фиг. 66. Брой дни мигренно главоболие – 2 м.



Не се установяват сигнификантни различия по изследвания показател между 3 те групи с активно лечение нито на 1, нито на 2 м.

Като респондери към терапията бяха дефинирани пациентите с $> 50\%$ редукция на изследвания показател.

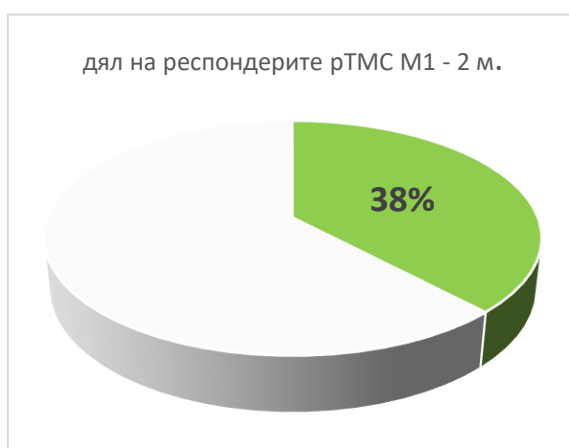
На 1 месец > 50% редукция в дните с мигренно главоболие имаха 23 (60,5%) от пациентите от рТМС М1 групата, 20 (54,1%) от рТМС лДЛПФК групата, 3 (10,7%) от рТМС плацебо групата и 10 (29,4%) от групата с topiramate.

На 2 месец > 50% редукция в дните с мигренно главоболие имаха 12 (37,5%) от пациентите от рТМС М1 групата, 13 (37%) от рТМС лДЛПФК групата, 2 (8%) от рТМС плацебо групата и 14 (51,9%) от групата с topiramate.

Фиг. 67.



Фиг. 68.



Фиг. 69.



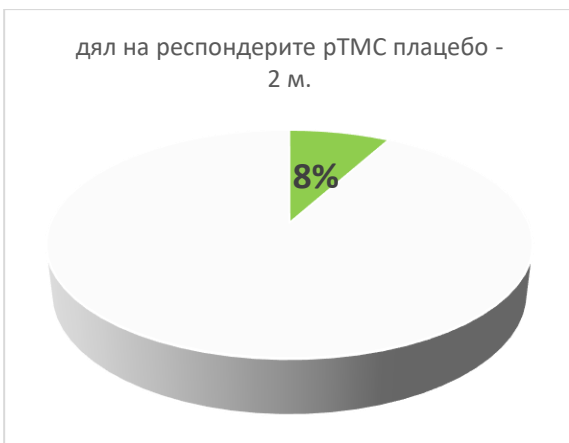
Фиг. 70.



Фиг. 71.



Фиг. 72.



Фиг. 73.



Фиг. 74.

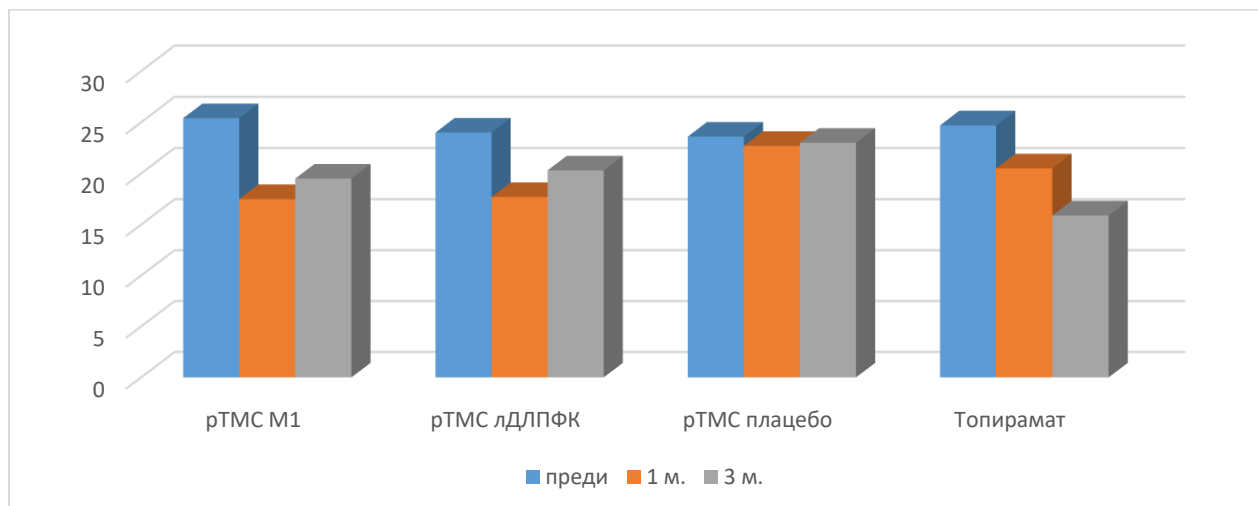


VI.5.3. Общ брой дни с главоболие

Табл. 23. Среден брой дни с всякакво главоболие/месец в отделните групи.

	общ брой дни главоболие / месец - 1 месец		общ брой дни главоболие / месец - 2 месец	
	средна	SD	средна	SD
pTMC M1	17,5	7,1	19,5	7,9
pTMC лДЛПФК	17,7	6,7	20,3	6,6
pTMC плацебо	22,7	6,6	23,0	5,3
Topiramate	20,5	6,4	15,9	5,3

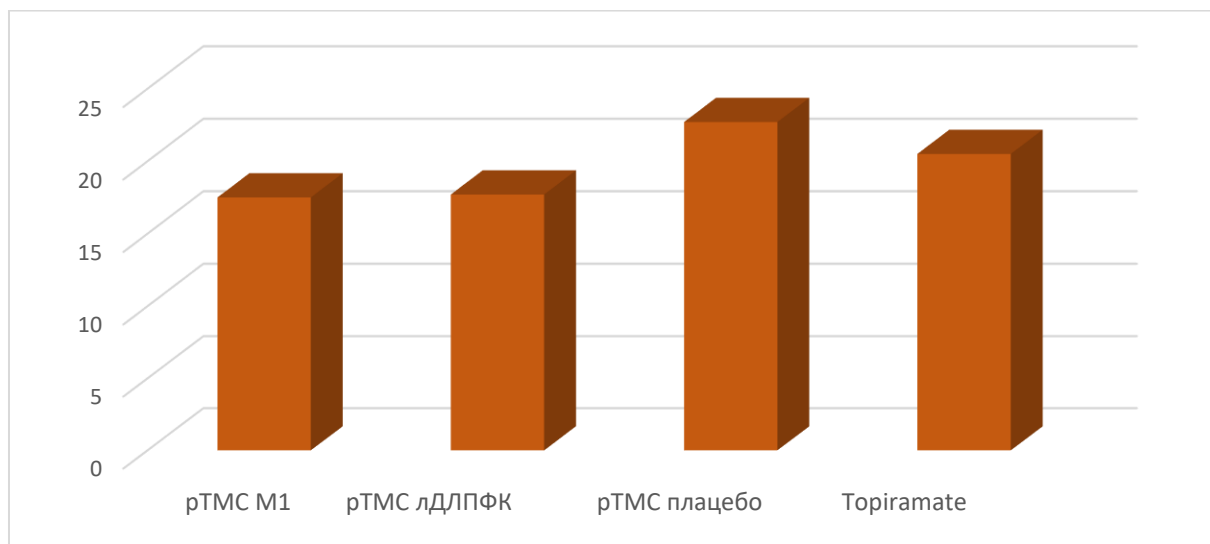
Фиг. 75. Общ брой дни с главоболие.



В сравнение с начална позиция се наблюдава сигнификантно подобрене на този показател в 3 – те групи с активна терапия – рТМС М1, рТМС лДЛПФК, topiramate ($p < 0,01$) както на 1 м. така и на 2 м.

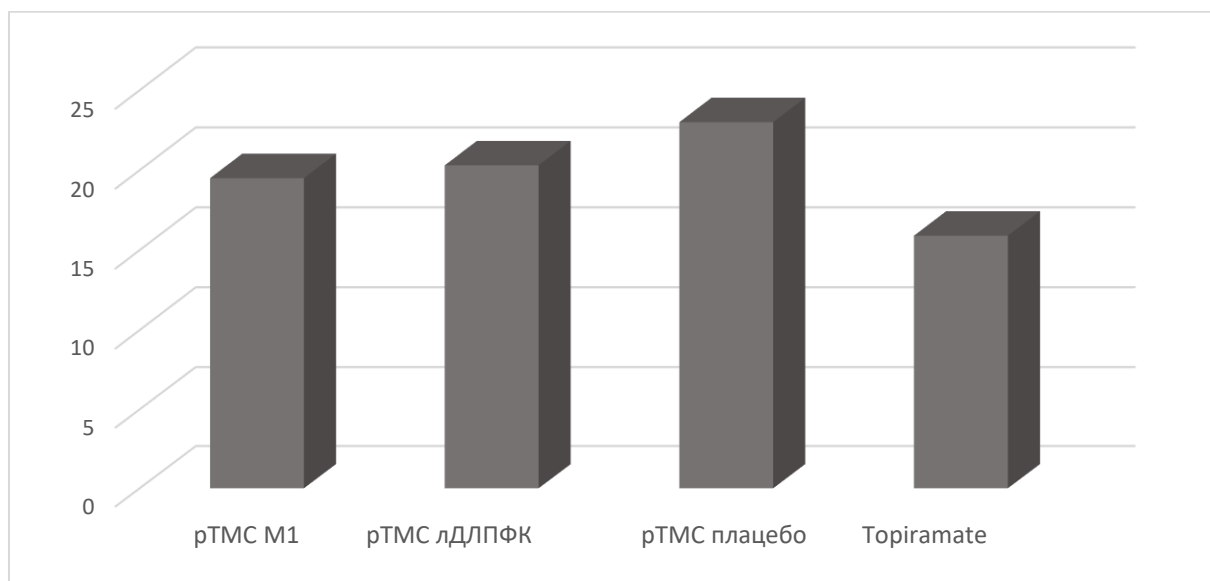
При сравнение между 4 – те групи на 1 м. се установява сигнификантно подобър резултат при групите с активна стимулация спрямо рТМС плацебо ($p < 0,05$).

Фиг. 76. Общ брой дни главоболие – 1 м.



При сравнение между 4 – те групи на 2 м. се установява сигнификантно подобър резултат при групата с topiramate спрямо рТМС плацебо ($p < 0,01$).

Фиг. 77. Общ брой дни главоболие – 2 м.



Не се установяват сигнификантни различия по изследвания показател между 3-те групи с активно лечение нито на 1, нито на 2 м.

На 1 месец > 50% редукция в общия брой дни с главоболие имаха 9 (23,7%) от пациентите от рТМС М1 групата, 8 (21,6%) от рТМС лДЛПФК групата, 3 (10,7%) от рТМС плацебо групата и 5 (14,7%) от групата с toripamate.

На 2 месец > 50% редукция в общия брой дни с главоболие имаха 6 (18,8%) от пациентите от рТМС М1 групата, 4 (11,4%) от рТМС лДЛПФК групата, 2 (8%) от рТМС плацебо групата и 8 (29,6%) от групата с toripamate.

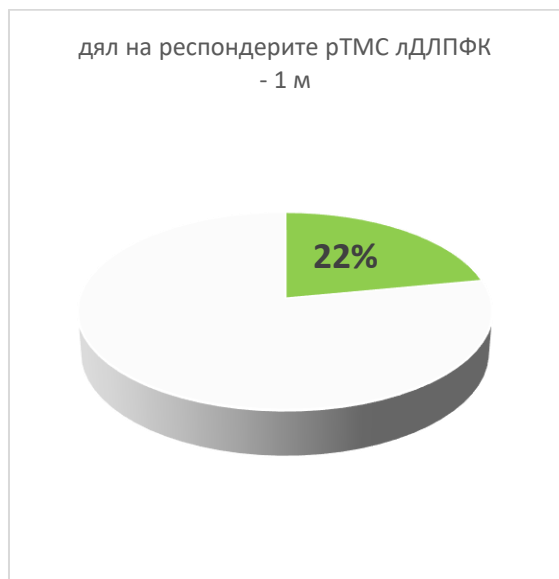
Фиг. 78.



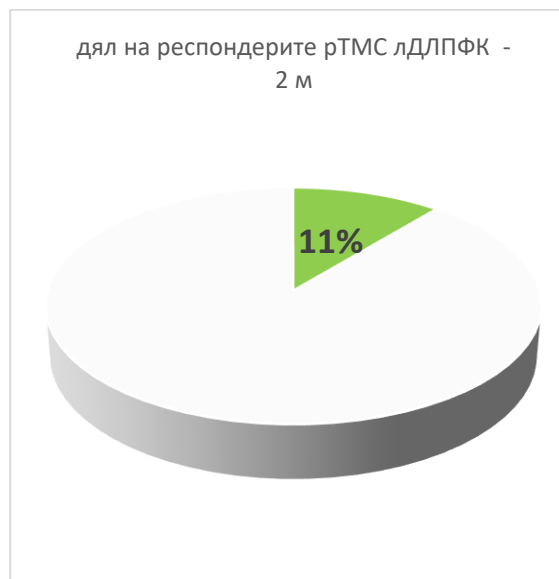
Фиг. 79.



Фиг. 80.



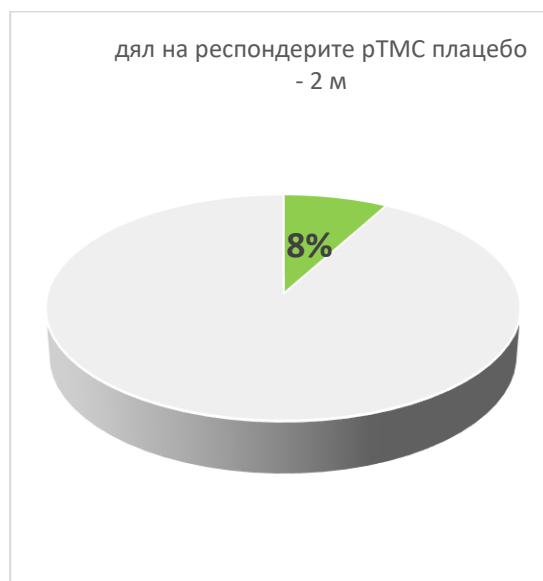
Фиг. 81.



Фиг. 82.



Фиг. 83.



Фиг. 84.



Фиг. 85.



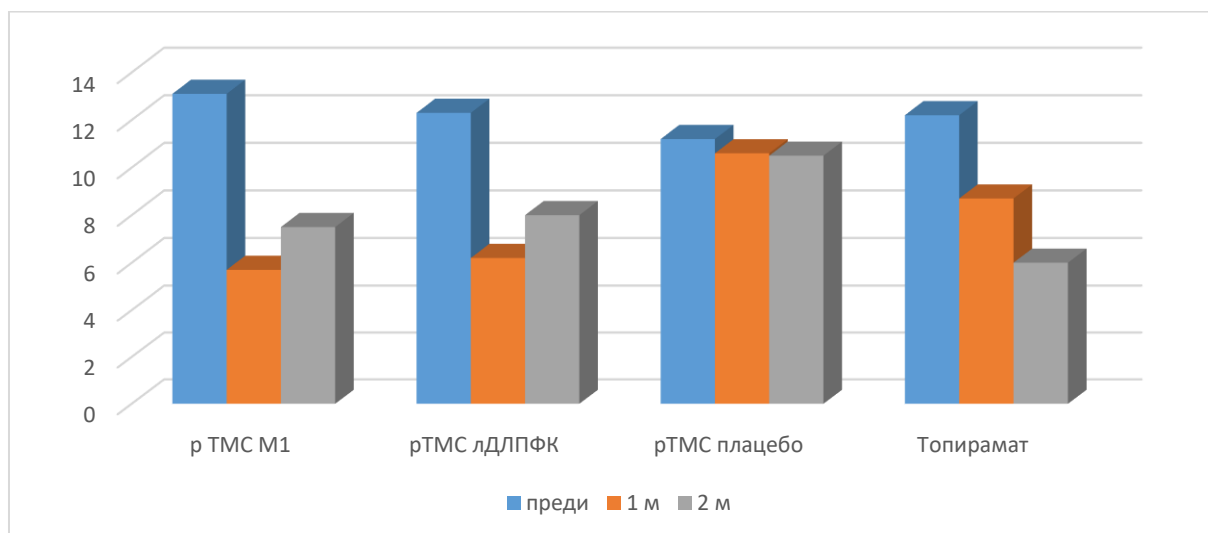
VI.5.4. Брой дни с прием на симптоматични медикаменти.

Табл. 24. Среден брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец в отделните групи.

	общ брой дни главоболие / месец - 1 месец	общ брой дни главоболие / месец - 2 месец

	средна	SD	средна	SD
рТМС М1	5,7	5,3	7,5	6,2
рТМС лДЛПФК	6,2	5,0	8,0	5,2
рТМС плацебо	10,6	7,4	10,5	7,8
Топирамат	8,7	5,6	6,0	5,4

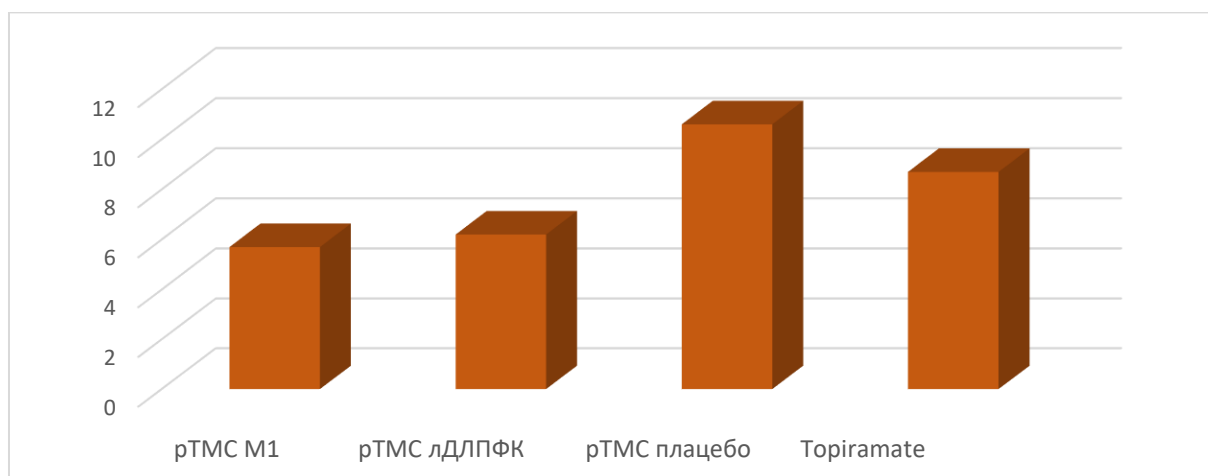
Фиг. 86. Брой дни с прием на медикаменти.



В сравнение с начална позиция се наблюдава сигнификантно подобрение на този показател в 3 – те групи с активна терапия – рТМС М1, рТМС лДЛПФК, topiramate ($p < 0,01$) както на 1 м. така и на 2 м.

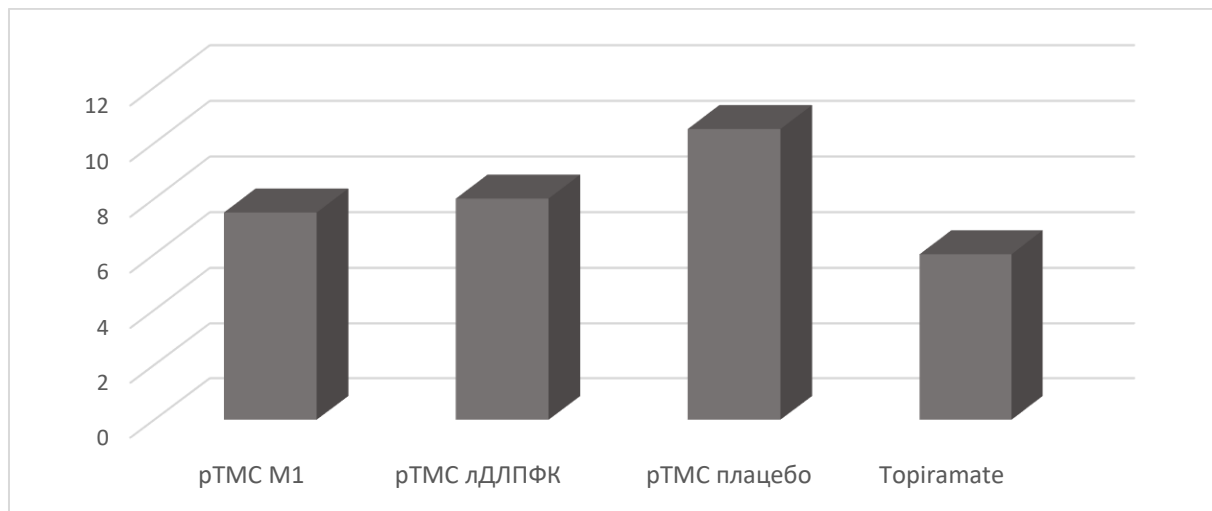
При сравнение между 4 – те групи на 1 м. се установява сигнификантно подобър резултат при групите с активна стимулация спрямо рТМС плацебо (рТМС М1 $p < 0,01$; рТМС лДЛПФК $p < 0,05$).

Фиг. 87. Брой дни с прием на симптоматични медикаменти – 1 м.



При сравнение между 4 – те групи на 2 м. се установява сигнификантно по-добър резултат при групата с topiramate спрямо рТМС плацебо ($p < 0,05$).

Фиг. 88. Брой дни с прием на симптоматични медикаменти – 2 м.



Не се установяват сигнификантни различия по изследвания показател между 3-те групи с активно лечение нито на 1, нито на 2 м.

На 1 месец > 50% редукция в дните с прием на симптоматични медикаменти се наблюдаваше при 24 (63,2%) от пациентите от рТМС М1 групата, 22 (59,5%) от рТМС лДЛПФК групата, 6 (21,4%) от рТМС плацебо групата и 11 (32,4%) от групата с topiramate.

На 2 месец > 50 редукция в дните с прием на симптоматични медикаменти се наблюдаваше при 16 (50,0%) от пациентите от рТМС М1 групата, 16 (45,7%) от рТМС лДЛПФК групата, 8 (32%) от рТМС плацебо групата и 17 (63,0%) от групата с topiramate.

Фиг. 89.



Фиг. 91.

Фиг. 90.



Фиг. 92.



Фиг. 93.



Фиг. 94.



Фиг. 95.



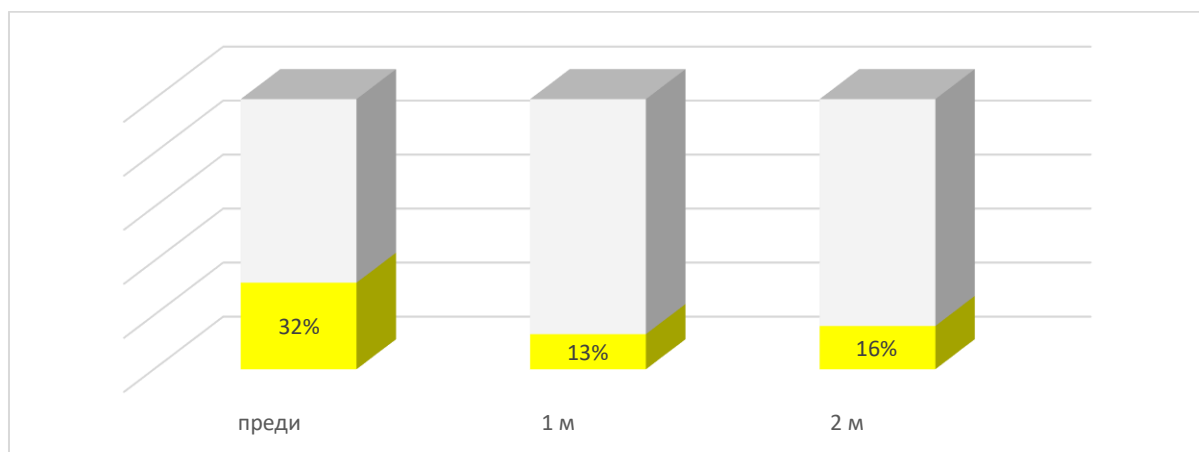
Фиг. 96.



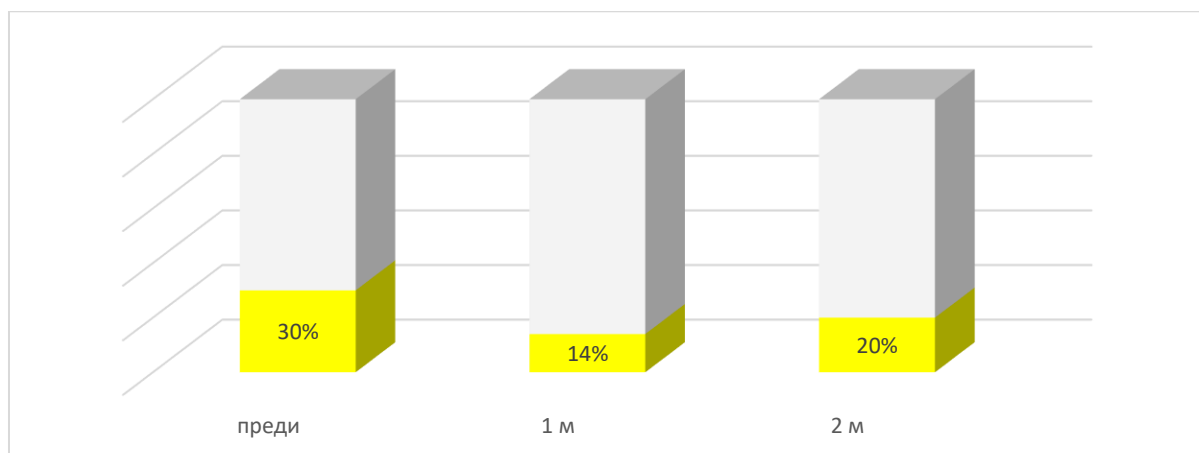
На 1 месец с медикаментозна злоупотреба бяха 5 (13,2%) от пациентите от рТМС М1 групата, 5 (13,5%) от рТМС лДЛПФК групата, 8 (28,6%) от рТМС плацебо групата и 6 (17,6%) от групата с topiramate.

На 2 месец с медикаментозна злоупотреба бяха 5 (15,6%) от пациентите от рТМС М1 групата, 7 (20%) от рТМС лДЛПФК групата, 8 (32%) от рТМС плацебо групата и 4 (14,8%) от групата с topiramate.

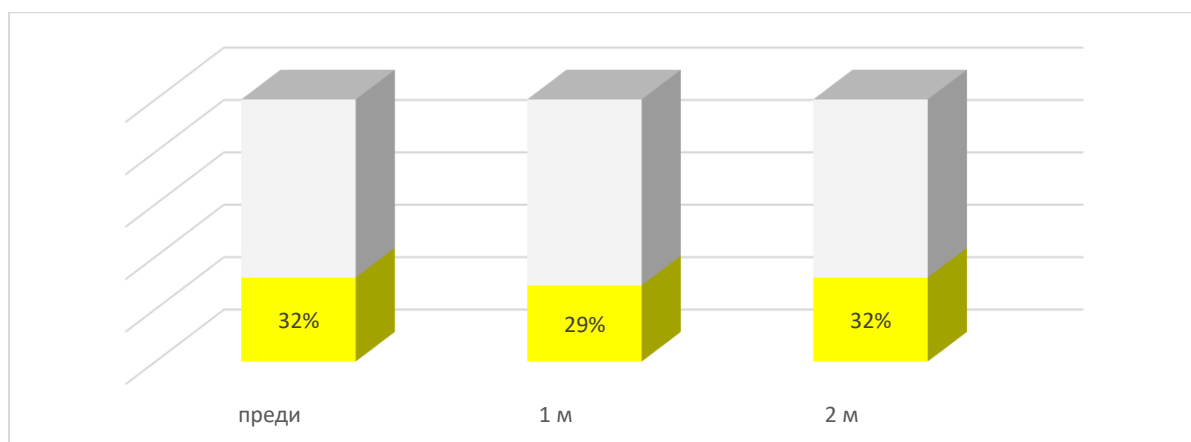
Фиг. 97. Дял на пациентите с медикаментозна злоупотреба рТМС М1.



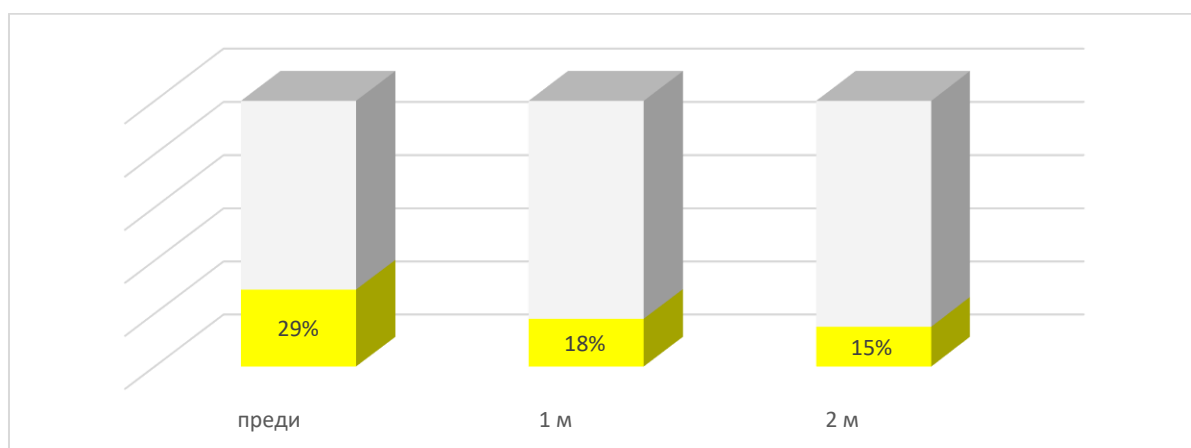
Фиг. 98. Дял на пациентите с медикаментозна злоупотреба рТМС лДЛПФК.



Фиг. 99. Дял на пациентите с медикаментозна злоупотреба плацебо стимулация.



Фиг. 100. Дял на пациентите с медикаментозна злоупотреба topiramate.

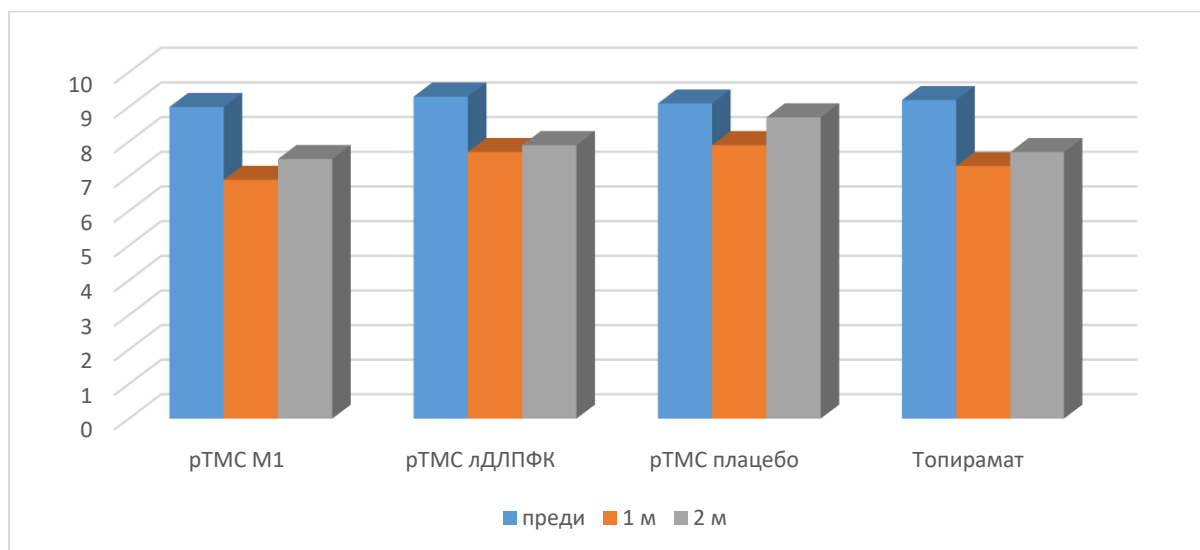


VI.4.4. Интензитет на мигренното главоболие.

Табл. 25. Среден интензитет на мигренното главоболие (VAS) в отделните групи.

	общ брой дни главоболие / месец - 1 месец		общ брой дни главоболие / месец - 2 месец	
	средна	SD	средна	SD
рТМС М1	6,9	1,9	7,5	2,5
рТМС ЛДЛПФК	7,7	2,3	7,9	1,9
рТМС плацебо	7,9	2,1	8,7	1,3
Topiramate	7,3	1,5	7,7	2,1

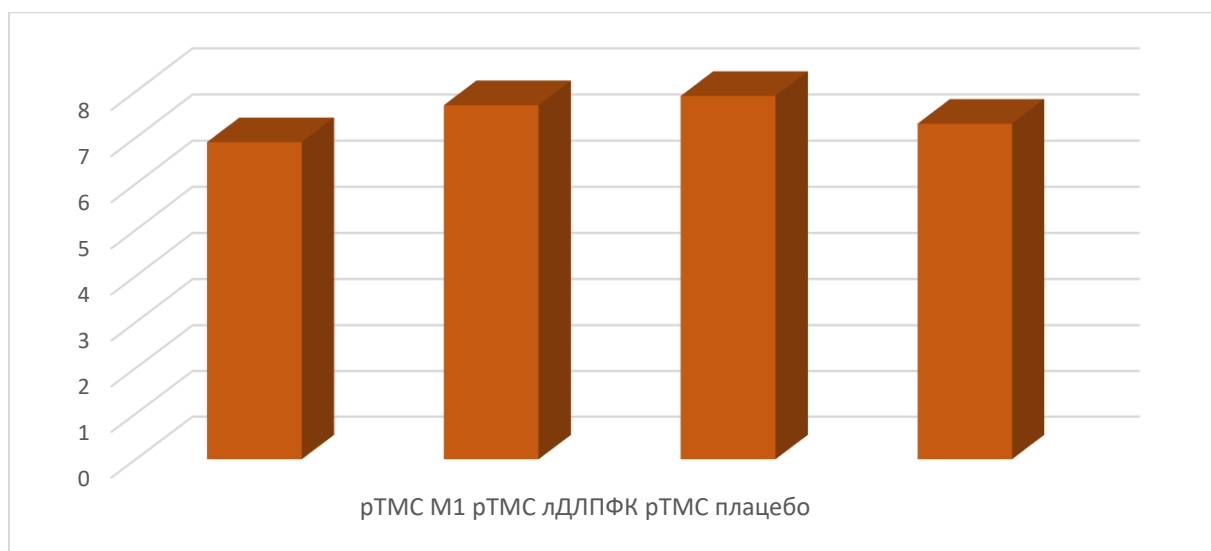
Фиг. 101. VAS оценка на мигренното главоболие.



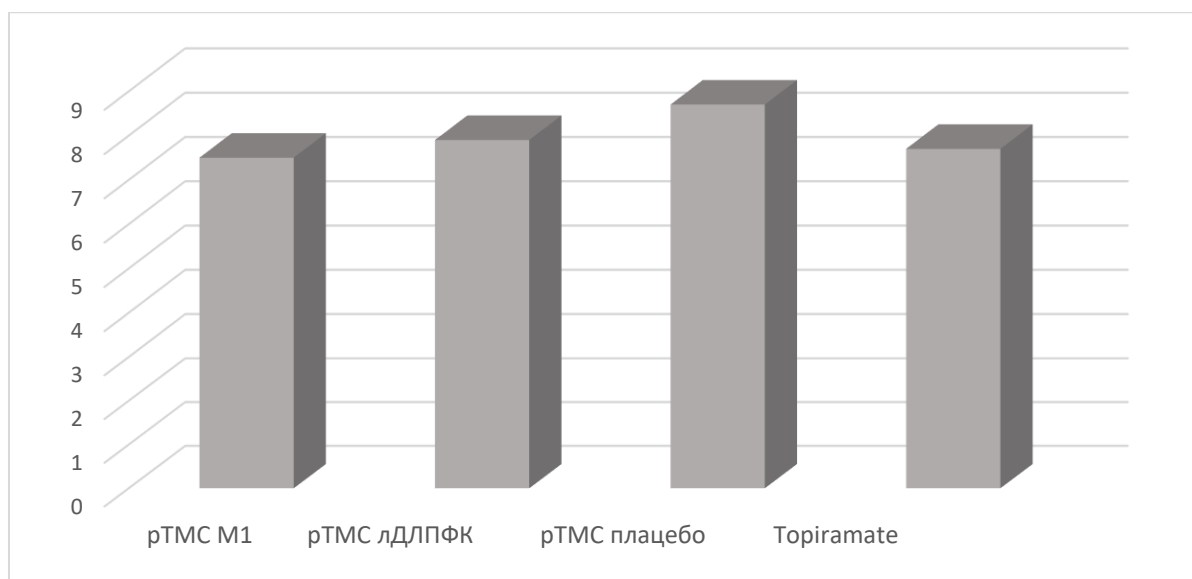
В сравнение с начална позиция се наблюдава сигнификантно подобрене на този показател в 3 – те групи с активна терапия – рТМС М1, рТМС лДЛПФК, topiramate ($p < 0,01$) както на 1 м. така и на 2 м. В групата с плацебо стимулация се наблюдава сигнификантно подобрене спрямо изходна позиция на 1 м. ($p < 0,01$).

При сравнение на резултатите между 4 –те групи няма статистически различия нито на 1 , нито на 2 м.

Фиг. 102. VAS оценка на мигренното главоболие – 1 м.



Фиг. 103. VAS оценка на мигренното главоболие – 2 м.



На 1 месец > 50% редукция на този показател се наблюдаваше при 7 (18,4%) от пациентите от pTMS M1 групата, 6 (16,2%) от pTMS лДЛПФК групата, 3 (10,7%) от pTMS плацебо групата и 6 (17,6%) от групата с topiramate.

На 2 месец > 50 редукция на този показател се наблюдаваше при 4 (12,5%) от пациентите от pTMS M1 групата, 4 (11,4%) от pTMS лДЛПФК групата, 1 (4%) от pTMS плацебо групата и 6 (22,2%) от групата с topiramate.

Фиг. 104.



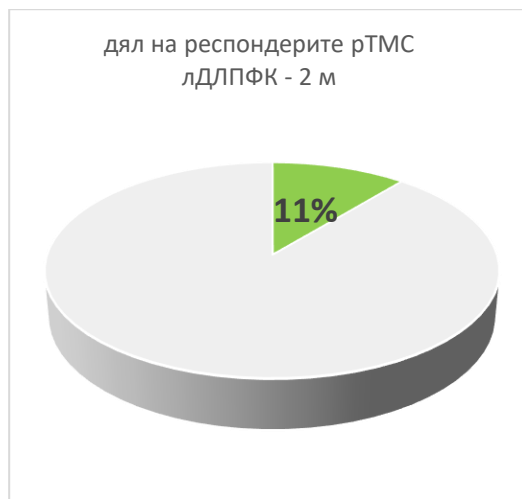
Фиг. 105.



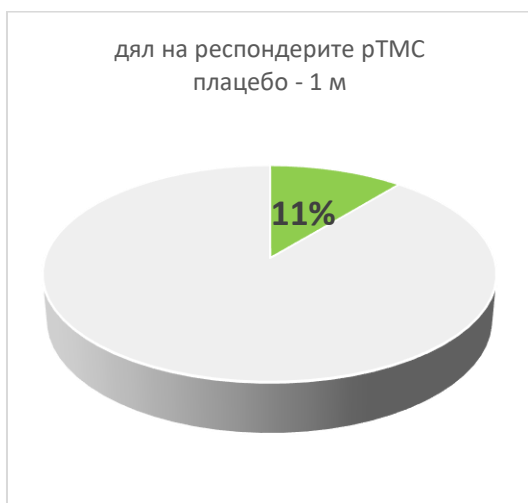
Фиг. 106.



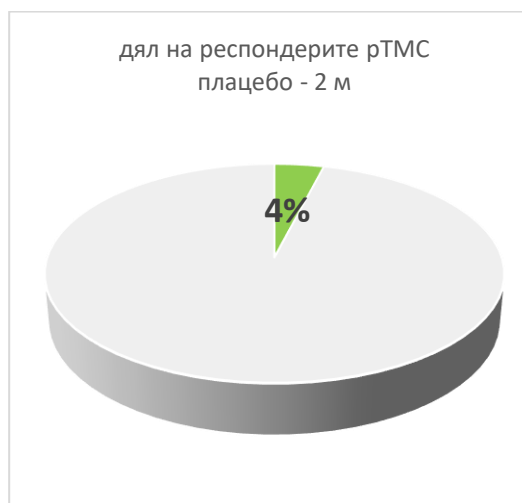
Фиг. 107.



Фиг. 108.



Фиг. 109.



Фиг. 110.



Фиг. 111.

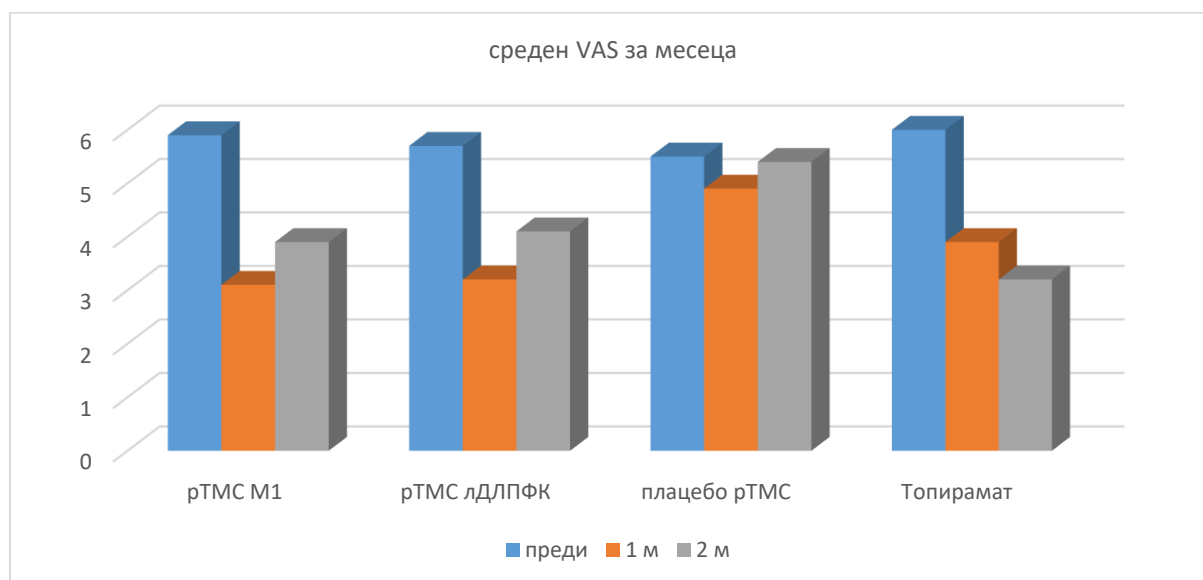


VI. 5.5. Среден интензитет на главоболието в месеца (среден VAS за месеца).

Табл. 26. Среден VAS за месеца в отделните групи.

	среден VAS за месеца / месец - 1 месец		среден VAS за месеца / месец - 2 месец	
	средна	SD	средна	SD
рТМС М1	3,1	2,1	3,9	1,9
рТМС лДЛПФК	3,2	1,6	4,1	1,9
рТМС плацебо	4,9	2,0	5,4	2,1
Топирамат	3,9	1,5	3,2	1,5

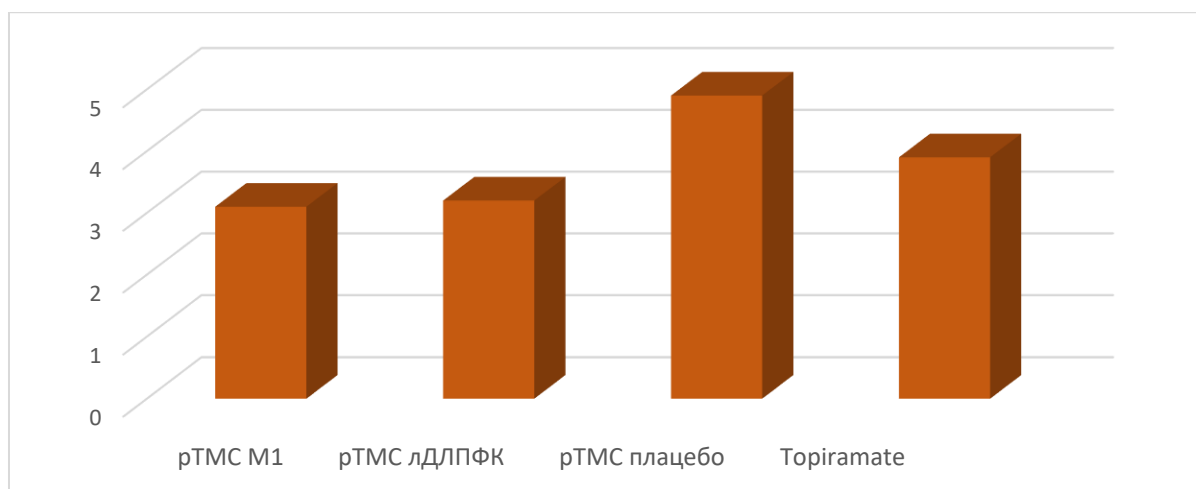
Фиг. 112. Среден VAS за месеца.



В сравнение с начална позиция се наблюдава сигнификантно подобрение на този показател в 3 – те групи с активна терапия – рТМС М1, рТМС лДЛПФК, topiramate ($p < 0,01$) както на 1 м. така и на 2 м.

При сравнение между 4 – те групи на 1 м. се установява сигнификантно подобър резултат при групите с активна стимулация спрямо рТМС плацебо (рТМС М1 $p < 0,01$, рТМС лДЛПФК $p < 0,05$).

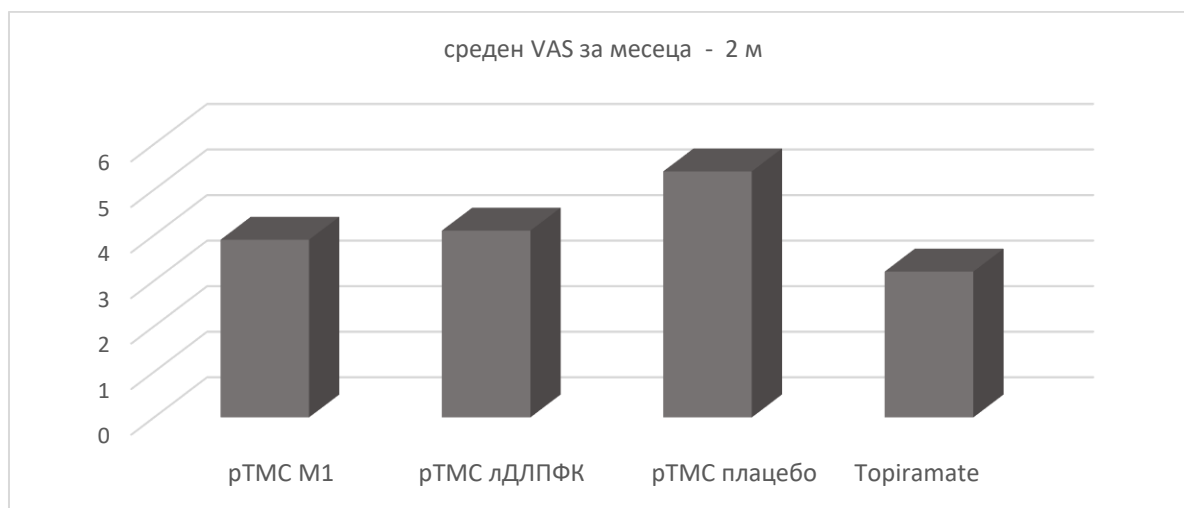
Фиг. 113. Среден VAS за месеца - 1 м.



При сравнение между 4 – те групи на 2 м. се установява сигнификантно по-добър резултат при групата с pTMS M1 ($p < 0,05$) и topiramate ($p < 0,01$) спрямо pTMS плацебо.

Не се установяват сигнификантни различия по изследвания показател между 3-те групи с активно лечение нито на 1, нито на 2 м.

Фиг. 114. Среден VAS за месеца – 2 м.



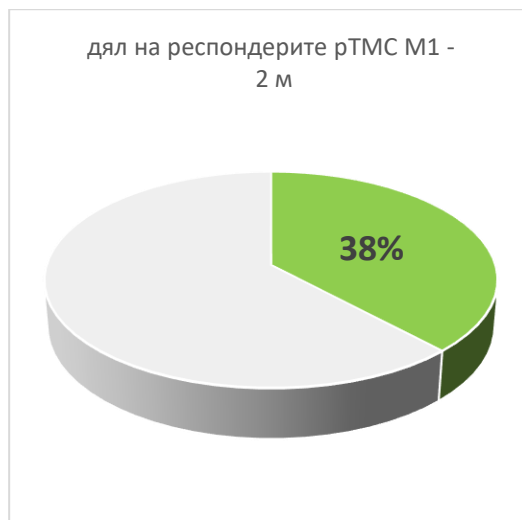
На 1 месец $> 50\%$ редукция на този показател се наблюдаваше при 7 (18,4%) от пациентите от pTMS M1 групата, 6 (16,2%) от pTMS лДЛПФК групата, 3 (10,7%) от pTMS плацебо групата и 6 (17,6%) от групата с topiramate.

На 2 месец $> 50\%$ редукция на този показател се наблюдаваше при 4 (12,5%) от пациентите от pTMS M1 групата, 4 (11,4%) от pTMS лДЛПФК групата, 1 (4%) от pTMS плацебо групата и 6 (22,2%) от групата с topiramate.

Фиг. 115.



Фиг. 116.



Фиг. 117.



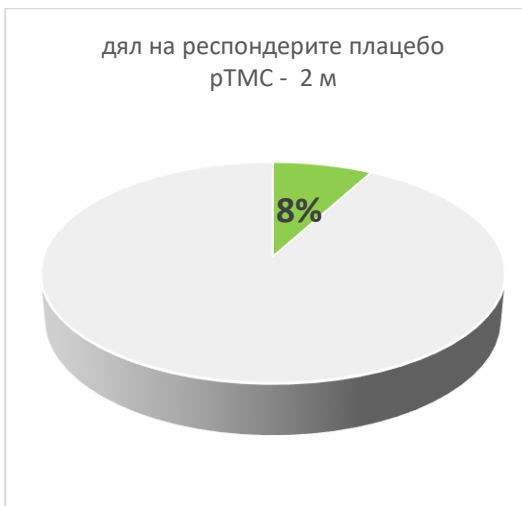
Фиг. 118.



Фиг. 119.



Фиг. 120.



Фиг. 121.



Фиг. 122.

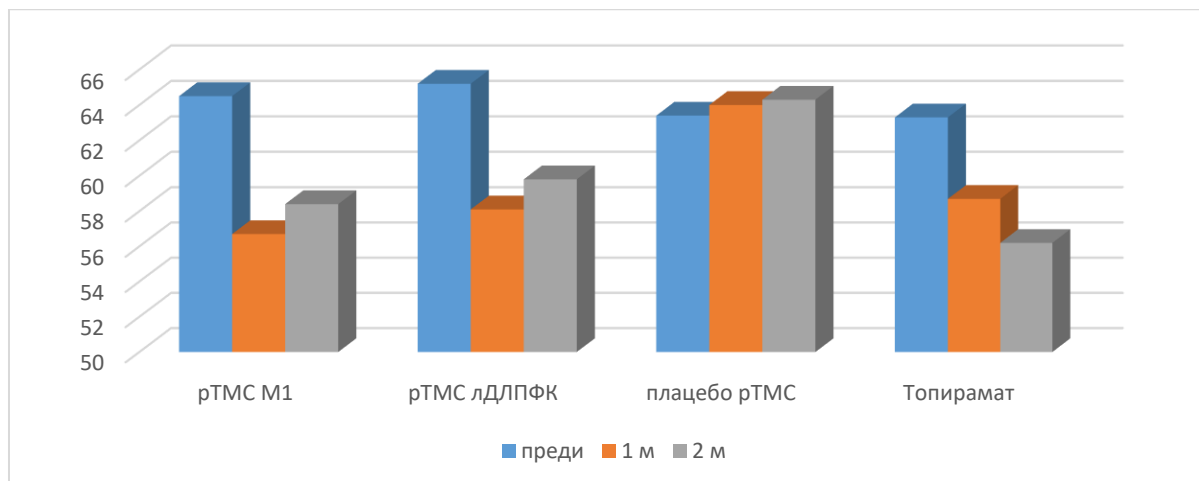


VI.5.6. Резултат на НІТ 6.

Табл. 27. Среден резултат на НІТ 6 в отделните групи.

	резултат на НІТ 6/ месец - 1 месец		резултат на НІТ 6/ месец - 2 месец	
	средна	SD	средна	SD
рТМС М1	56,7	8,0	58,4	9,0
рТМС лДЛПФК	58,1	8,3	59,8	10,6
рТМС плацебо	64,0	8,7	64,3	8,8
Топирамат	58,7	8,9	56,2	10,8

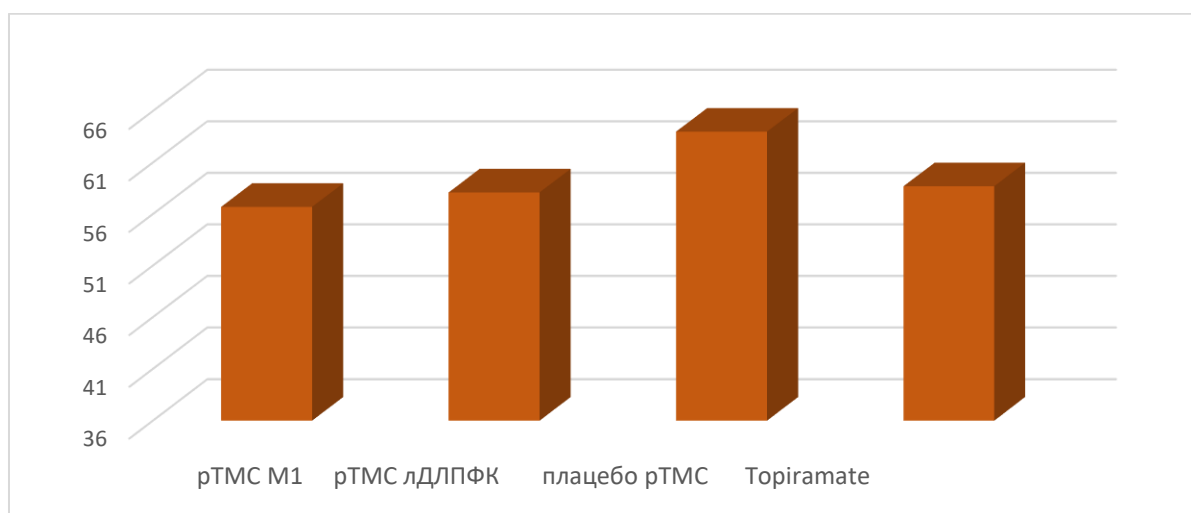
Фиг. 123. Резултат на НІТ 6.



В сравнение с начална позиция се наблюдава сигнификантно подобрене на този показател в 3 – те групи с активна терапия – рТМС М1, рТМС лДЛПФК, topiramate ($p < 0,01$) както на 1 м. така и на 2 м.

При сравнение между 4 – те групи на 1 м. се установява сигнификантно подобър резултат при групите с активна стимулация спрямо рТМС плацебо (рТМС М1 $p < 0,01$; рТМС лДЛПФЛ $p < 0,05$).

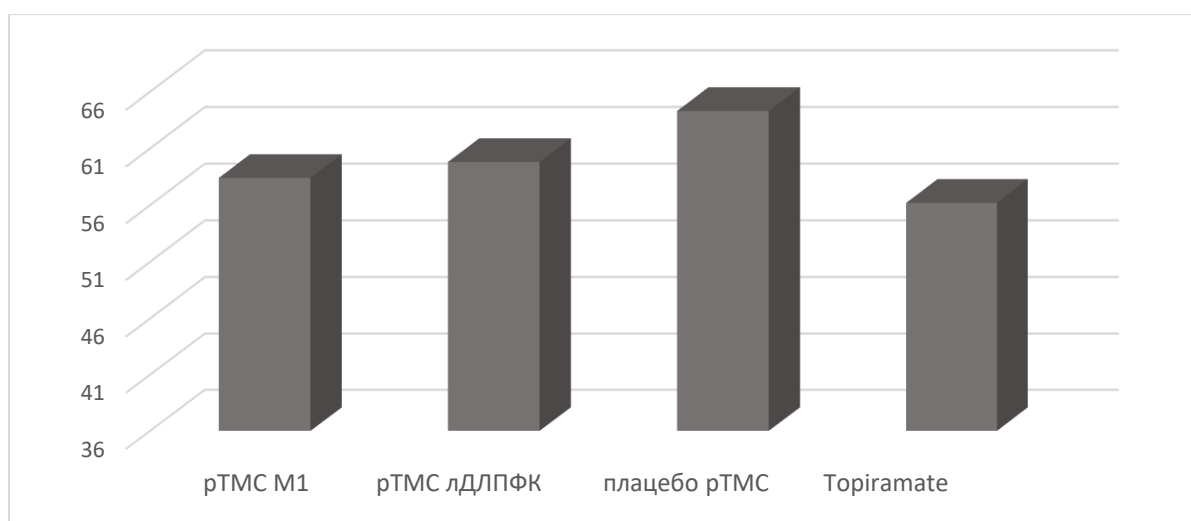
Фиг. 124. Резултат на НІТ 6 – 1 м.



При сравнение между 4 – те групи на 2 м. се установява сигнификантно подобър резултат при групата с topiramate спрямо рТМС плацебо ($p < 0,05$).

Не се установяват сигнификантни различия по изследвания показател между 3-те групи с активно лечение нито на 1, нито на 2 м.

Фиг. 125. Резултат на НІТ 6 – 2 м.



На 1 месец клинично значима промяна в резултата на скалата (преминаване от по-висока към по-ниска категория) се наблюдаваше при 23 (60,5%) от пациентите от рТМС М1 групата, 21 (56,8%) от рТМС лДЛПФК групата, 6 (21,4%) от рТМС плацебо групата и 14 (41,2%) от групата с topiramate.

На 2 месец клинично значима промяна в резултата на скалата (преминаване от по-висока към по-ниска категория) се наблюдаваше при 17 (53,1%) от пациентите от рТМС М1 групата, 16 (45,7%) от рТМС лДЛПФК групата, 7 (28%) от рТМС плацебо групата и 14 (51,9%) от групата с topiramate.

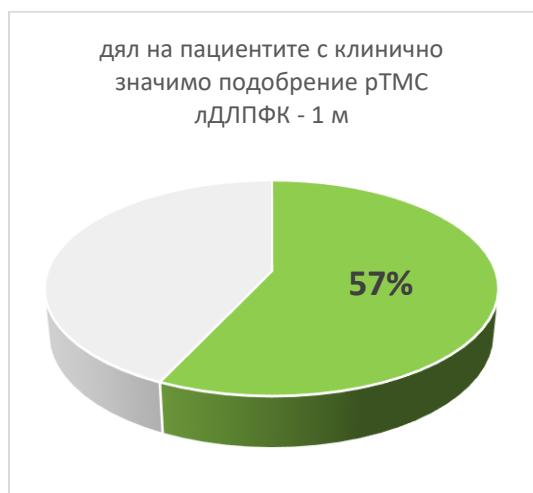
Фиг. 126.



Фиг. 127.



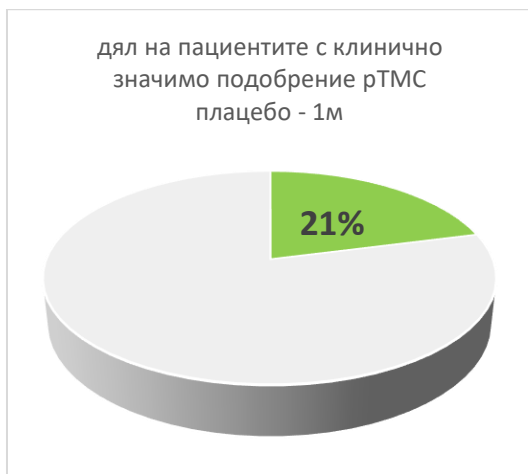
Фиг. 128.



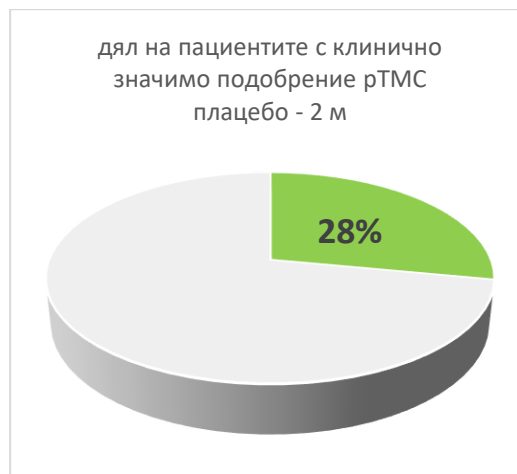
Фиг. 129.



Фиг. 130.



Фиг. 131.



Фиг. 132.



Фиг. 133.

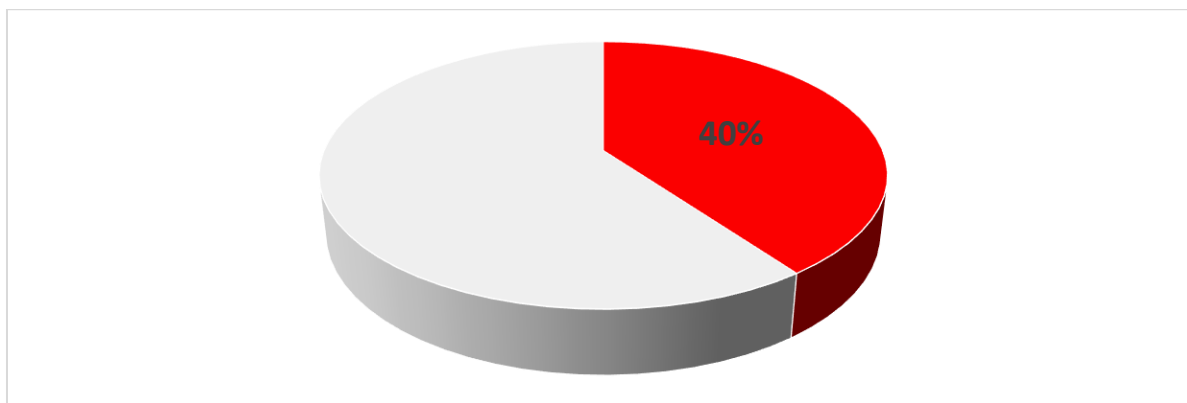


VI. 5.7. Поносимост и странични реакции.

VI. 5.7.1. рТМС М1

В рамките на цялото проучване странични реакции се установиха при 15 пациента (39,5%). Шест (16%) имаха преходно засилване на главоболието, 5 (13,2%) имаха преходна замаяност, 2 (5%) имаха преходно заглъхване на ухото, 1 (3%) беше с преходно неприятно тръпнене в областта на скалпа, 1 (3%) получи паническа атака по време на стимулацията.

Фиг. 134. Дял на пациентите със странични реакции рТМС М1.



Фиг. 135. Странични реакции рТМС М1.



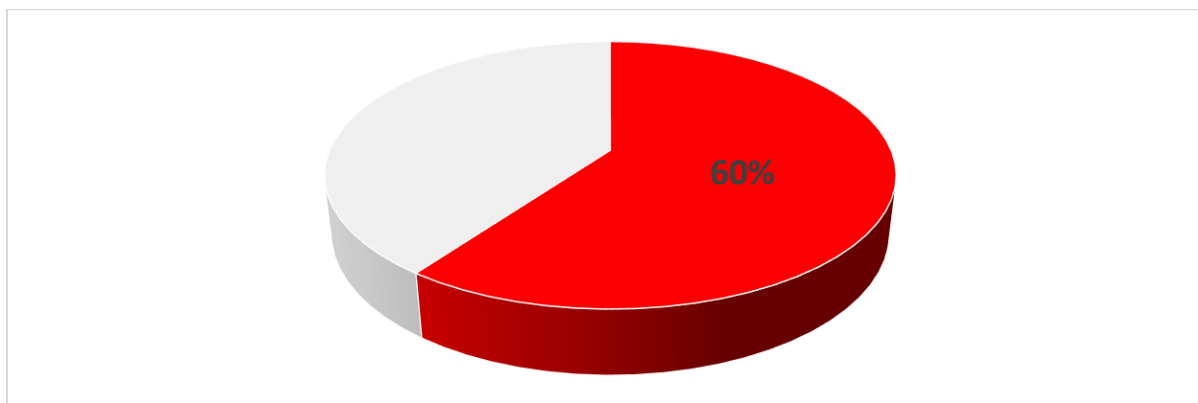
Двама пациенти от рТМС М1 групата напуснаха проучването през 1 м. – 1 поради засилено главоболие след 2 сесия на стимулация и 1 поради паническа атака по време на 1 сесия на стимулация (пациента не беше с установено паническо разстройство).

При последващо проследяване и двамата напуснали бяха без допълнителни нови оплаквания.

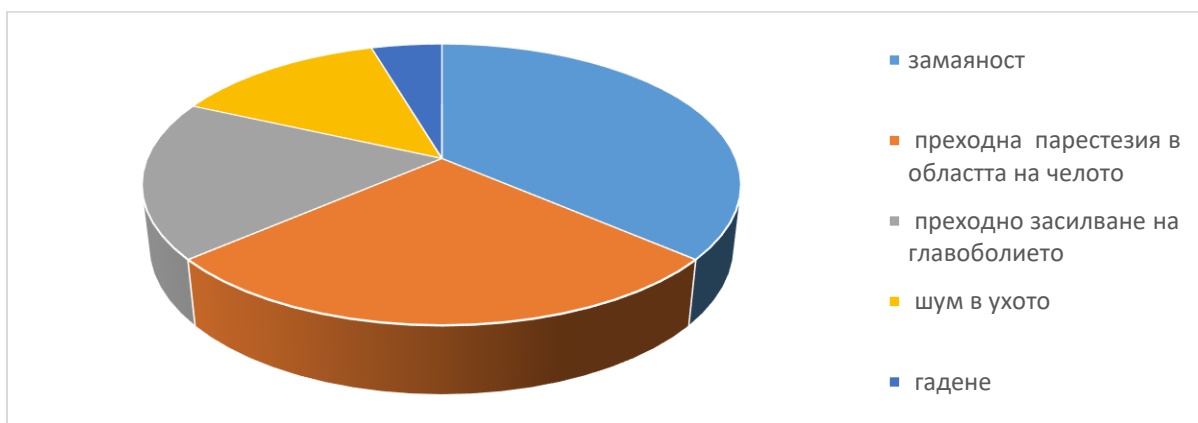
VI. 5.7.2. рТМС лДЛПФК

В рамките на цялото проучване странични реакции се установиха при 22 пациента (59,5%). Осем (21,6%) имаха замаяност, 6 (16,2%) имаха преходна парестезия в областта на челото, 4 (10,8%) имаха преходно засилване на главоболието, 3 (8%) имаха шум в ухото проксимално на бобината, 1 (3%) имаше гадене.

Фиг. 136. Дял на пациентите със странични реакции рТМС лДЛПФК.



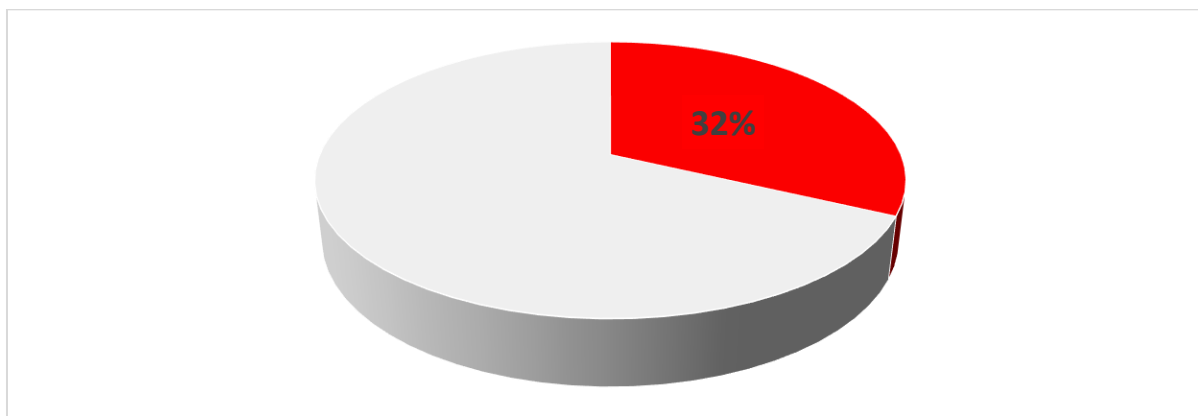
Фиг. 137. Странични реакции рТМС лДЛПФК.



VI. 5.7.3. Плацебо рТМС

В рамките на цялото проучване странични реакции се установиха при 9 пациента (32,1%). Пет (17,9%) имаха замаяност, 3 (11,0%) имаха шум в ухото, 1 (4,0%) съобщи за стомашен дискомфорт.

Фиг. 138. Дял на пациентите със странични реакции плацебо рТМС.



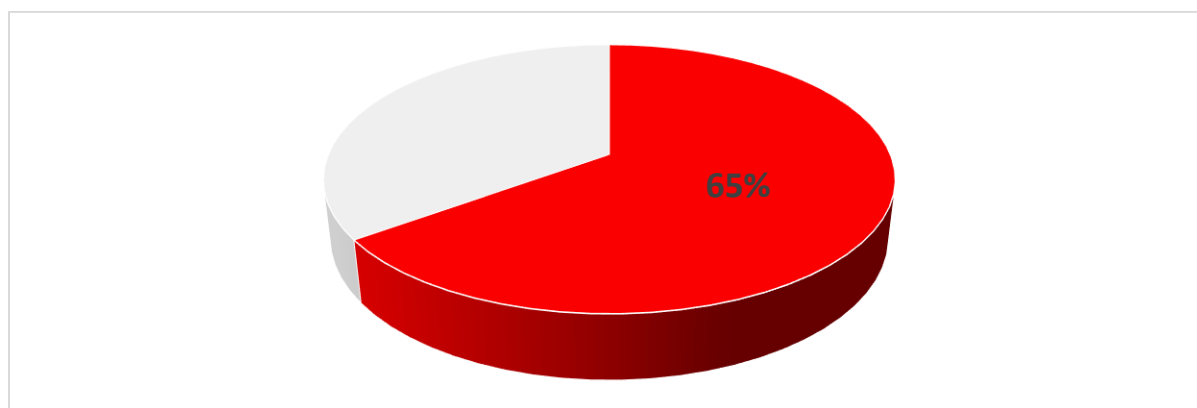
Фиг. 139. Странични реакции плацебо рТМС.



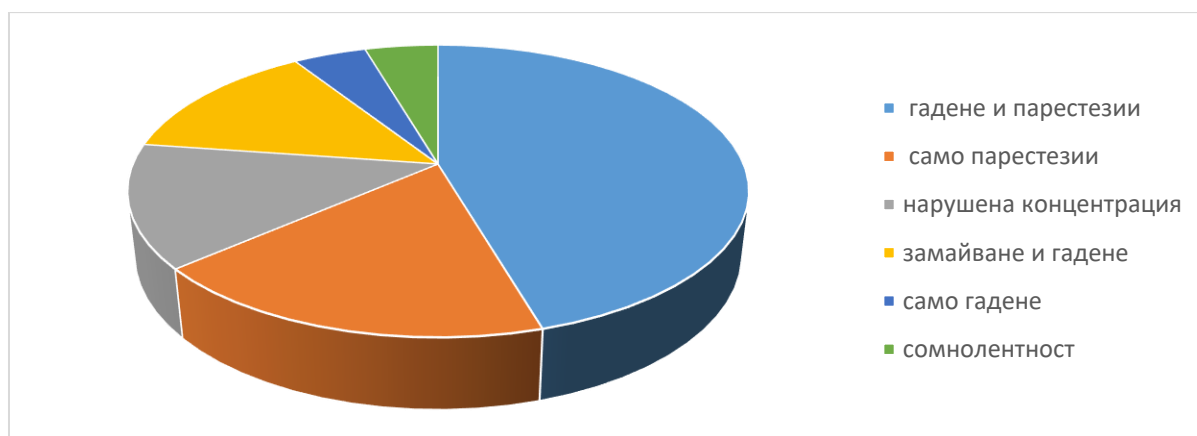
VI. 5.7.4. Topiramate

В рамките на цялото проучване странични реакции се установиха при 22 пациента (64,7%). Десет (29%) имаха парестезии и гадене, 4 (11,8%) имаха парестезии, 3 (9,0%) имаха нарушена концентрация, 3 (9%) имаха замаяване и гадене, 1 (3%) имаше гадене, 1 (3%) имаше сомнолентност.

Фиг. 140. Дял на пациентите със странични реакции topiramate.



Фиг. 141. Странични реакции topiramate.



Двама пациенти от topiramate групата напуснаха проучването между 1 и 2 месец – 2 поради замайване и гадене и 1 поради сомнолентност.

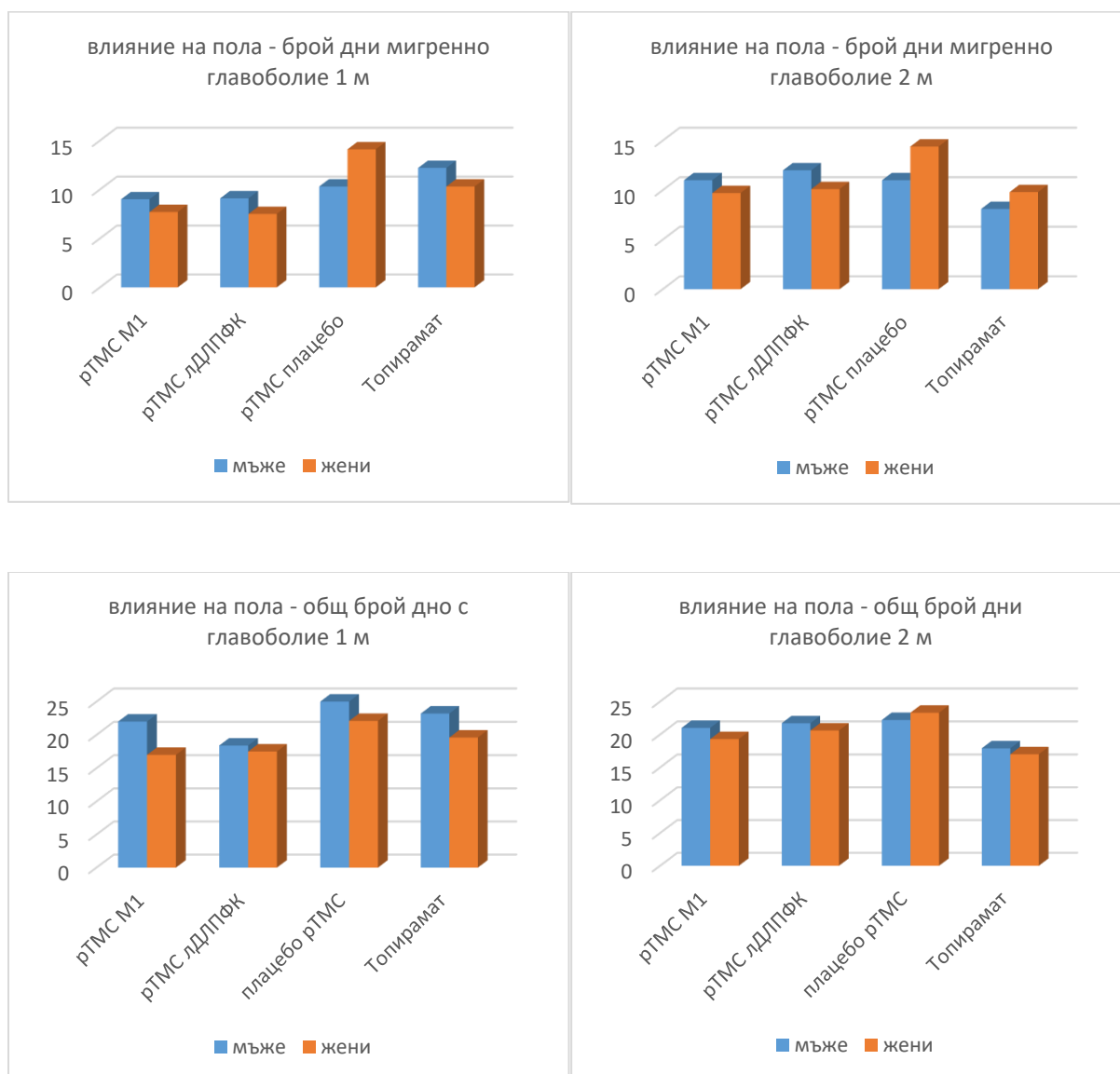
При последващо проследяване и двамата напуснали бяха без допълнителни нови оплаквания.

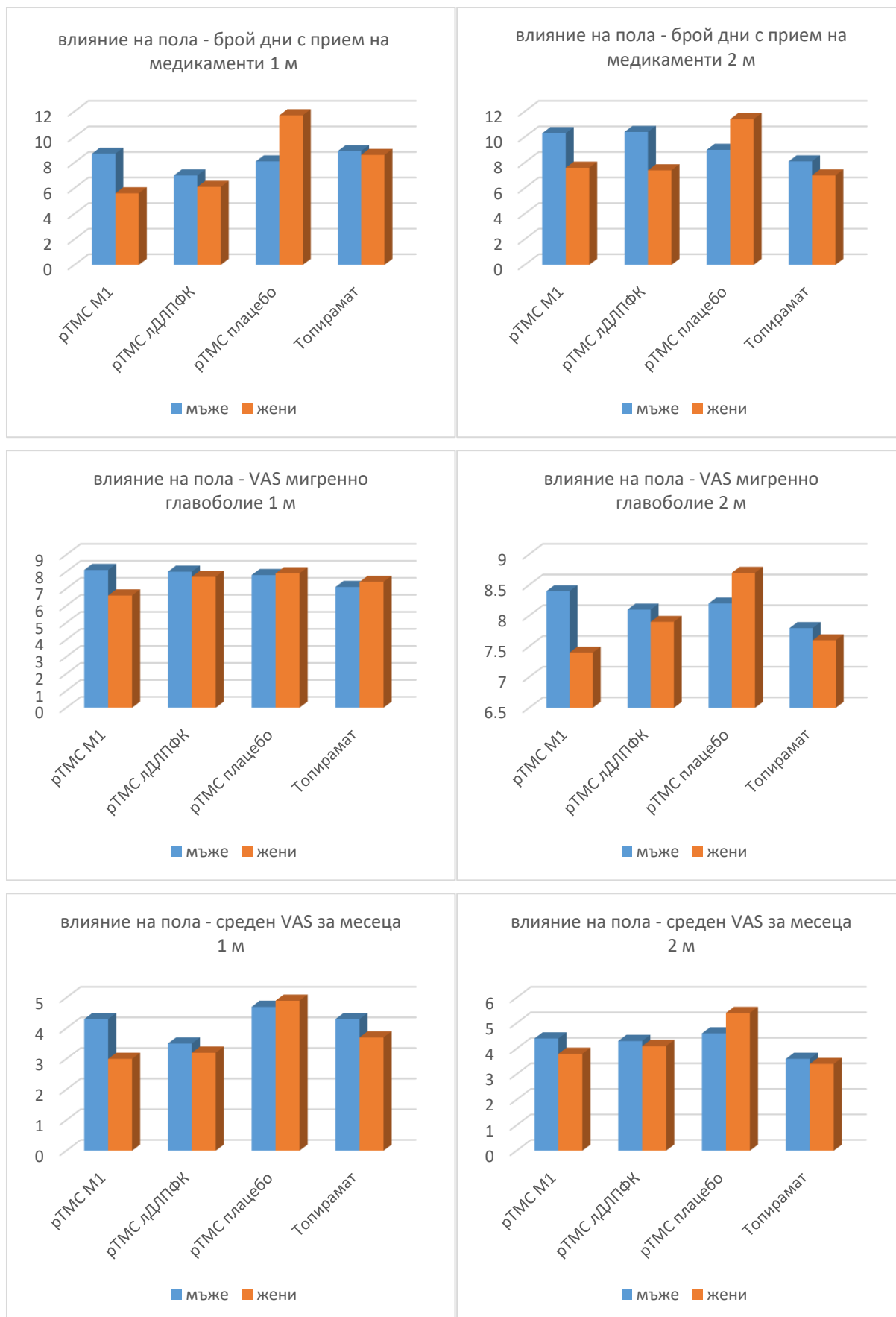
При нито една група не се наблюдаваха сериозни нежелани реакции.

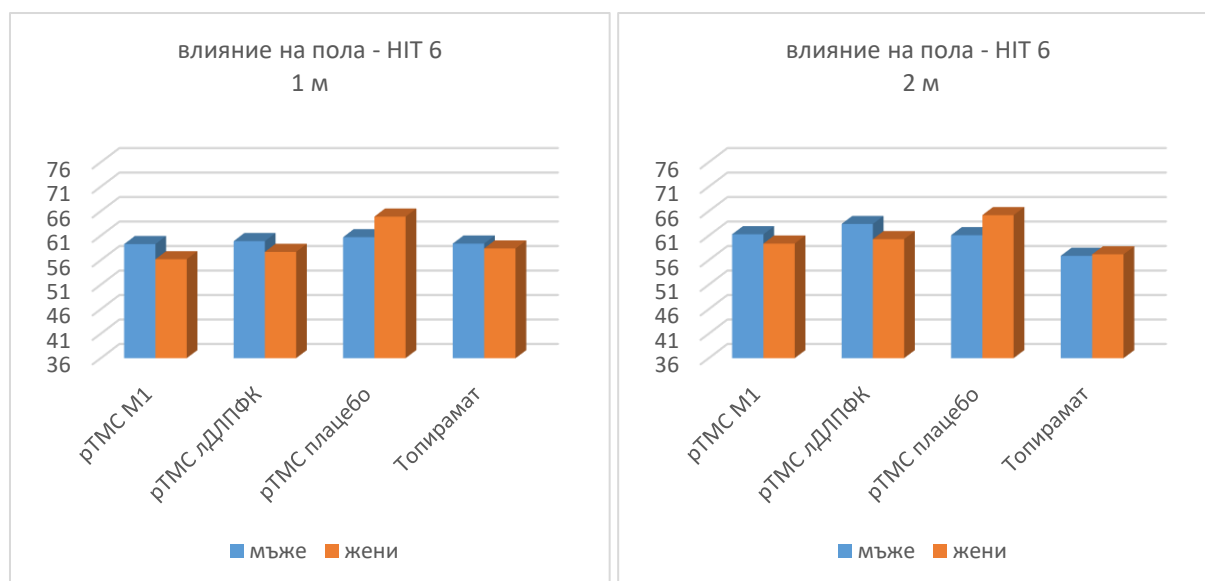
VI.5.8. Влияние на пол, възраст и давност на заболяването върху терапевтичния отговор.

Не се установи сигнификантно влияние на факторите пол, възраст и давност на заболяването върху терапевтичния отговор в никоя от изследваните групи.

VI.5.8.1. Влияние на пола. (Фиг. 142 – 153)







VI.5.8.2. Влияние на възрастта.

Табл. 28. Влияние на възрастта върху терапевтичния отговор.

		Spearman correlation coefficient	
		1 м	2 м
pTMS M1	брой дни мигренозно главоболие	0,011	-0,031
	общ брой дни главоболие	0,018	0,234
	брой дни с прием на медикаменти	0,152	0,034
	VAS оценка мигренозно главоболие	-0,276	-0,289
	среден VAS за месеца	0,235	-0,003
	резултат на HIT 6	0,060	-0,003
pTMS лДЛПФК	брой дни мигренозно главоболие	-0,237	-0,231
	общ брой дни главоболие	0,180	-0,227
	брой дни с прием на медикаменти	0,039	-0,231
	VAS оценка мигренозно главоболие	0,237	0,203
	среден VAS за месеца	-0,201	-0,232
	резултат на HIT 6	0,055	-0,180
Плацебо pTMS	брой дни мигренозно главоболие	-0,178	-0,233
	общ брой дни главоболие	-0,280	-0,230
	брой дни с прием на медикаменти	-0,254	-0,133

	VAS оценка мигренозно главоболие	-0,276	-0,289
	среден VAS за месеца	-0,204	-0,285
	резултат на НИТ 6	-0,237	-0,000
Topiramate	брой дни мигренозно главоболие	0,266	-0,101
	общ брой дни главоболие	0,193	0,245
	брой дни с прием на медикаменти	0,160	0,094
	VAS оценка мигренозно главоболие	0,124	-0,080
	среден VAS за месеца	0,059	-0,09
	резултат на НИТ 6	0,135	0,017

VI.5.8.3. Влияние на давността на заболяването.

Табл. 29. Влияние на давността на заболяването върху терапевтичния отговор.

		Spearman correlation coefficient	
		1 м	2 м
pTMC M1	брой дни мигренозно главоболие	0,278	0,197
	общ брой дни главоболие	0,246	0,261
	брой дни с прием на медикаменти	0,09	0,193
	VAS оценка мигренозно главоболие	0,131	0,338
	среден VAS за месеца	0,111	0,077
	резултат на НИТ 6	0,199	0,152
pTMC лДЛПФК	брой дни мигренозно главоболие	-0,252	-0,214
	общ брой дни главоболие	-0,230	0,085
	брой дни с прием на медикаменти	0,199	-0,206
	VAS оценка мигренозно главоболие	-0,01	0,281
	среден VAS за месеца	0,239	0,041
	резултат на НИТ 6	0,180	-0,07
Плацебо pTMC	брой дни мигренозно главоболие	-0,389	-0,217
	общ брой дни главоболие	-0,290	-0,329
	брой дни с прием на медикаменти	-0,195	-0,293
	VAS оценка мигренозно главоболие	-0,313	-0,324
	среден VAS за месеца	-0,290	-0,289

	результат на НІТ 6	-0,182	0,057
Topiramate	брой дни мигренно главоболие	0,215	0,194
	общ брой дни главоболие	0,252	0,119
	брой дни с прием на медикаменти	0,387	0,246
	VAS оценка мигренно главоболие	-0,034	0,044
	среден VAS за месеца	-0,292	-0,329
	результат на НІТ 6	0,121	0,157

VII. ОБСЪЖДАНЕ НА РЕЗУЛТАТИТЕ

Настоящият дисертационен труд представлява комплексно клинично и неврофизиологично изследване на пациенти с ЕМ и ХМ. Необходимостта му се обуславя от няколко фактора - голямата социална значимост на мигрената; големият брой пациенти които посещават неврологичните клиники с това страдание; все още неясни подлежащи механизми свързани с патогенезата на епизодичната и хроничната му форма; необходимостта от разширяване на терапевтичния арсенал за лечение; необходимостта от приложението в практиката на нови и по-акуратни методи за изследване на болковата система и изследване на възможностите в бурно развиващата се съвременна сфера на невромодулацията.

VII.1.Обсъждане на клиничния контингент

За момента не съществуват биологични маркери за мигрена и диагнозата се поставя на базата на клиничната картина и анамнезата. Голямо развитие в сферата на изследването на мигрената се постига чрез въвеждане на формални критерии за диагностициране и класифициране на всяка една форма на главоболието посредством Международната Класификация на Главоболието на IHS.1 По този начин се постига до голяма степен унифициране на критериите за подбор на пациентите участващи в клиничните проучвания. Важен етап от диагностичния процес е изключването на вторично главоболие посредством клиничните данни и параклиничните изследвания. Именно с тази цел в нашето проучване при всички пациенти беше осъществено образно изследване на главен мозък и при нужда бяха проведени допълнителни изследвания за изключване на заболявания на очите, синусите, ушите, устната кухина, патология в шийния отдел и интракраниална патология. Друга важна стъпка беше диференцирането между отделните първични главоболия – понякога по-силни варианти на тензионното главоболие както и форми на кластърното главоболие трябваше да се диференцират от епизодична мигрена. Не винаги диагнозата при различните всекидневни главоболия е лесна, имайки предвид известното унифициране на симптоматиката при хронифициране на различните епизодични главоболия. В такива случаи максималното придържане към критериите на IHS беше от основно значение.

Научният интерес към възможността ЕМ да се трансформира във форма с почти всекидневно главоболие датира от над 30 г. (290). Хроничната мигрена се смята от много автори за най-четата форма на хронично всекидневно главоболие (140, 187, 337). През годините дефиницията на заболяването търпи интензивно развитие. В голяма част от

проучванията от 90-те години до 2006 г. се използва критериите на Silberstein и съвт. (396, 397) (1994 г., 1996 г.) известни още като критерии на Silberstein - Lipton. Те използват понятието „трансформирана мигрена“ и я дефинират като главоболие в ≥ 15 дни/месец; за ≥ 1 месец; за > 4 ч/ден (нелекувано); анамнестични данни за ЕМ или наличие (поне в част от времето) на главоболие което покрива критериите за ЕМ (с изключение на критерия за продължителност на пристъпа). В първоначалният си вариант критериите изискват сигурни анамнестични данни за постепенно зачестяване на главоболието (397), но в следствие това изискване става незадължително поради трудността много от пациентите да си спомнят обстоятелствата за развитие на главоболието (396). В критериите на Silberstein – Lipton не е нужно отделните пристъпи от главоболие да отговарят на определени характеристики. Трансформираната мигрена допълнително се разделя на такава със и без медикаментозна злоупотреба.

В първия вариант на международната класификация на главоболието - ICHD – 1 (1988 г.) (205) няма дефиниция за ХМ, а по критериите на вторият вариант - ICHD - 2 (2004 г.), за да се постави тази диагноза, пациента трябва да има почти всекидневно главоболие с мигренни атаки в 15 или повече дни на месец и да липсва наличие на медикаментозна злоупотреба (207). При изследване на нашия контингент се убедихме в недостатъците на тези критерии. В реалната клинична практика е необичайно пациент който изпитва умерена или силна болка в 15 или повече дни на месец да не злоупотребява със симптоматични медикаменти. От друга страна не всички пациенти които имат всекидневно главоболие, развило се от ЕМ преминават прага за мигренни главоболия ≥ 15 дни/месец и въпреки това имат достатъчно чести и тежки атаки които предизвикват силно влошаване на качеството им на живот и ги отличават от пациентите с редки пристъпи. Това схващане е илюстрирано в екстреман вариант и в проучването на Bigal и съвт. (62) включващо 638 пациенти с хронично всекидневно главоболие. Прилагайки напълно стриктно критериите на ICHD - 2 (2004 г.) те установяват наличие на ХМ само в 9 случая. Така в този си вид класификацията не задоволява нуждите на диагностиката и изследването на ХМ. Напредък се постига през 2006 г. с публикацията на добавката към ICHD - 2 (2004) при която броят дни с мигренозно главоболие необходими за диагнозата са вече 8 дни/месец (206). През 2013 г. в ICHD – 3 beta са дефинирани настоящите критерии в които медикаментозната злоупотреба не е изключващ фактор. В момента тази дефиниция на заболяването е най-широко приета и именно нея сме използвали и ние в нашето проучване (204). Независимо от непълното съвпадение между критериите на Silberstein – Lipton и ICHD – 3 beta, те в голяма степен се припокриват,

което прави възможно съпоставянето на проучвания, в които са приложени едните или другите от тях.

Полезно би било и разделянето на пациентите с ХМ на поддаващи се и рефрактерни на лечение – мнение обсъждано и от много други автори (285). Неотговарящите на медикаментозна терапия биха били подходящи кандидати за инвазивни или неинвазивни невромодулаторни техники. При такова разделение обаче е нужна ясна дефиниция за „неподатливост“ към лечение. Често в клиничната практика се срещат пациенти изпитали и прекратили няколко профилактични медикамента без да достигат нужната доза или продължителност на курса на лечение, които погрешно биха могли да се класифицират като медикаментозно резистентни.

Непрекъснато променящите се определения и критерии отразяват комплексния характер на заболяването. Затрудненията в дефинирането на ХМ се обуславя от редица фактори – наличие на главоболие с различна клинична характеристика при един и същ пациент; честата невъзможност за определяне на продължителността на отделната атака от главоболие; относително честата невъзможност пациентите да предоставят точни анамнестични данни за особеностите на първоначалните си епизоди от главоболие и обстоятелствата около тяхната трансформация; честото наличие на медикаментозна злоупотреба, която може да промени фенотипа на наличното главоболие и сама по себе си е свързана с отделен тип главоболие – ГЗМ.

Нашето проучване включваше 152 пациенти с ХМ (включени в изследването на ноцицептивните стволони рефлексии и терапевтичното приложение на рТМС и topiramate) и 32 пациенти с ЕМ (включени в изследването на ноцицептивните стволони рефлексии). По пол и възраст нашият контингент не се различава съществено от други клинични и епидемиологични проучвания на пациенти с ЕМ и ХМ (36, 60, 66, 67, 86, 87, 147, 412). Средната възраст на пациентите с ХМ беше 39,4 (SD = 11,0), а на тези с ЕМ - 36,9 (SD = 8,7). В различните проучвания средна възраст на ХМ варира между 34,5 и 47,7 г., като се забелязва малко по-ниска средна възраст за пациентите от Средиземноморието в сравнение с тези от САЩ и Канада и Северна Европа – САЩ (46,8 – 47,7 г.), Канада (47,1 г.), Великобритания (42,9 г.), Франция (40,8 г.), Германия (37,9 г.), Италия (34,5 г.), Испания (36,2 г.). В световен мащаб средната възраст на пациентите с ХМ е 41,7 г. Средната възраст при ЕМ варира между 35,1 – 47,2 г. - САЩ (46,0 – 47,2 г.), Канада (46,6 г.), Великобритания (44,3 г.), Франция (37,8 г.), Германия (38,0 г.), Италия (37,1 г.), Испания (35,1 г.). Средната възраст за ЕМ глобално е 40,2 г. В нашето проучване жените

са 81,3% от контингента с ЕМ и 78,9% от контингента с ХМ. При други проучвания този процент варира между 72,5 – 91,3% за ХМ и 68,6 – 98,6% (60, 67)

Нашите пациенти с ХМ, подобно на всички други проучвания имаха > 15 дни/месец с главоболие. Средният брой дни с мигренозно главоболие беше 14,2 дни/месец – честота близка до наблюдаваната и в други проучвания (36, 147). Пациентите с честота на мигренозното главоболие > 15 дни/месец бяха 44,7% т.е. близо половината от изследваните пациенти с ХМ изпитваха умерено силна или силна болка през повечето дни от месеца. Средната честота на главоболието при ЕМ беше 5,4 дни/месец. При нито един от нашите пациенти с ЕМ не се наблюдаваха дни с фоново главоболие, докато всички участници от групата с ХМ имаха такава. Наличието на неспецифично главоболие между атаките от мигрена е забелязано още при първите опити за дефинирането на ХМ (92, 396, 397). Дори в едни от първите предложения за класификация присъства терминът „мигрена с интерпароксизмално главоболие“ (283). Често това главоболие има характеристиката на тензионно или неспецифично главоболие, което понякога подвежда невролога към грешна диагноза. В нашето проучване пациентите често го описваха като „тъпо“, „стягащо“, „притискащо“ „като тежест“, „като изтръпване“ главоболие, което понякога е свързано с леко гадене, замаяност и лесна уморемост. Обикновено е двустранно, интензитета му не надвишава 5 по 10 балната VAS и продължителността му е през целия ден. Върху него се наслаждат атаките от силна мигрена болка. Silberstein и съавт. (402) съобщават за наличие на малка субпопулация от пациенти, при които напълно изчезват атаките от главоболие което да покрива критериите за мигрена. В нашия контингент не наблюдавахме подобен клиничен фенотип, а и той не би покрил критериите на ИНСД – 3. Наличието на фоново (интервално) главоболие несъмнено води до влошаване на качеството на живот на пациентите и вероятно допринася за медикаментозната злоупотреба. В добавката към ИНСД – 3 (Appendix) е предложено допълнително разделяне на ХМ на такава с продължителна болка и такава с интервали без болка, което би било полезно за стратифициране на пациентите, но предложените критерии все още не са добре дефинирани (204).

Клинична характеристика която различава пациентите с ХМ и ЕМ в нашето проучване е засягането на страната на главата при отделния пристъп. При групата с ХМ при само 2% от пациенти се наблюдаваше унилатерално главоболие с несменяща се страна, а при тази с ЕМ – при 34%. Клиничната трансформация на отделната атака може да даде насоки за подлежащите патофизиологични изменения. Преобладаването на

билатерална или често сменяща страната си болка би могло да се свърже с изменения в ЦНС като персистираща централна сенситизация (173).

Пациентите с мигрена с аура бяха 2 (1%) в групата с ХМ и 4 (12,5%) в групата с ЕМ. Това затвърждава мнението че ХМ е много по-често срещана при пациенти с предхождаща мигрена без аура. По всяка вероятност по-четата медикаментозна злоупотреба при тези пациенти допринася за хронификацията (207).

В някои проучвания е докладвано че при пациентите с ХМ по-често се наблюдава много силна болка (67). При сравняване на интензитета на атаката от мигренното главоболие не открихме различия между пациентите с ХМ и ЕМ като и при двете групи тя беше висока – 9,1 / 9,2 по VAS. Обяснимо, пациентите с ХМ изпитваха много по-висока осреднена болка за месеца.

При около 37% от пациентите с ХМ се наблюдаваше медикаментозна злоупотреба. В различните проучвания медикаментозната злоупотреба при пациентите с ХМ варира най-често между 23 – 65% (36, 92, 147, 240). Забелязват се вариации според географския регион, които могат да са обусловени от културални различия – напр. честотата на ГЗМ е по-висока в САЩ от колкото в Европа (240).

Средният резултат на НІТ – 6 при пациентите с ХМ беше 64,2 (SD 6,1) което съответстваше на клиничната категория „извънредно силно негативно влияние“ на главоболието и съпада с наблюдаваните резултати при други проучвания използващи тази скала (87). Средният резултат на пациентите с ЕМ беше по-нисък – 53,8 (SD 6,7) съответстващо на „известно влияние на главоболието“ върху всекидневния живот.

Неизненадващо, при статистическо сравняване на показателите между групите с ХМ и ЕМ се достига до значими разлики по отношение на броя дни с главоболие, броя дни с прием на медикаменти, VAS среден за месеца и резултата на НІТ 6 ($p < 0,01$).

VII.2.Обсъждане на неврофизиологичните резултати

Основна задача при изучаването на различните болкови състояния е неврофизиологичното изследване на ноцицептивната система. Централно място заемат болковите евокирани потенциали и ноцицептивните стволови рефлексии. Основният проблем при тези изследвания е разделянето на ноцицептивните от не-ноцицептивните сигнали поради едновременното активиране на не – ноцицептивните А β и ноцицептивните А δ и С влакна (432). Правени са различни опити за селективно увеличаване на ноцицептивната специфичност на различни методи чрез селективно активиране на болковите влакна. Използвани са интракутанна нискоинтензивна стимулация (224), термална стимулация чрез контактен термод (432), провокиране на

мигателен рефлекс чрез електрическа или механична стимулация на корнеята тъй като тя съдържа само ноцицептивни влакна (84, 114), кратки пулсове на CO₂ лазер (53). В различните проучвания всички тези техники са показали добра сензитивност, но не са лишени и от недостатъци. Интракутанната нискоинтензивна стимулация, термалната стимулация и стимулацията на корнеята са свързани с инвазивност и повишено ниво на дискомфорт. Прилагането на лазерна стимулация е свързано със скъпа апаратура, която е налична в ограничен брой специализирани неврофизиологични лаборатории (326).

Разработеният от Kaube и съавт. (229) концентричен електрод (КЕ) за селективно изследване на ноцицептивната система и използван в нашето проучване, има някои предимства пред всички тези методи. Неговата специално конструирана форма и малкото анодно-катодно разстояние осигуряват активиране на ноцицептивните влакна при по-нисък интензитет на стимулация което прави изследването с него по-поносимо за пациентите. (229). В сравнение с лазер провокирания мигателен рефлекс, мигателния рефлекс от КЕ е с по-къса латенция (40 мс/70мс) поради директната деполяризация на нервните влакна вместо трансдукцията на топлинна енергия. Цената на КЕ е сравнително ниска, което го прави достъпен за по-широк кръг неврофизиологични лаборатории (229).

В нашето проучване КЕ е използван за изследване на два тригеминални стволони рефлекса – ноцицептивен мигателен рефлекс (нМР) и ноцицептивен тригемино-цервикален рефлекс (нТЦР). Мозъчния ствол и специално тригемино-цервикалната система играят ключова роля в патофизиологичните механизми при мигрена. Те са основното място на провеждане и модулация на болковата аферентация от областта на главата. Изследването на стволоните рефлексии е един от най-ценните неврофизиологични методи при пациенти с главоболие. Чрез него се оценяват не само активността на тригеминалните аференти, а и феномените на свръхчувствителност, функциите на стволоните интерневронни мрежи и баланса между инхибиторните и възбудни системи в обработката на болковата информация. Чрез изследване на два стволони рефлекса се осъществява по-комплексна оценка за участието на ствола в патофизиологията на мигрената – на ниво дорзолатерална медула и на долната част на медулата и горната част на цервикалния отдел (156). Докато има редица изследвания на кортикалната реактивност при мигрена чрез ЕП, стволоната функция е изследвана в много по-малка степен. Още по-малко до момента са проучванията включващи пациенти с ХМ.

Може да се очаква че при хронични болкови състояния изолирането изследване на ноцицептивната система е по-информативно отколкото това на другите сетивни

модалности. Открити са разнопосочни неврофизиологични промени при изследване на болкови и неболкови стимули при едни и същи състояния – напр. при ЕМ е наблюдавана абнормна хабикуация на ЛЕП както интериктално (както е при ССЕП), така и иктално (за разлика от ССЕП) (136). Подобни са и резултатите за ЛЕП и при ГЗМ. (171). В някои проучвания при пациенти с мигрена и тригеминална невралгия, изследването със СЕ не дава отклонения, но при приложение на КЕ се откриват абнормности (230, 233).

Напоследък все по-голям интерес представляват различията в патофизиологията между ЕМ и ХМ и механизмите на хронификация. Въпреки наличието на противоречиви данни в литературата, като персистираща абнормност при ЕМ се открива нарушената хабикуация на различни сетивни модалности ЕП (109). По време на атака, повечето налични публикации докладват за нормализиране на хабикуацията, но в същото време се съобщава за развитието на сенситизация (109).

Сенситизацията засяга предимно невроните участващи в болковата трансмисия и модуляция. Тя представлява намаляване на болковия праг, повишаване на отговора към болкови и неболкови стимули и разширяване на рецептивното поле на централните ноцицептивни неврони. Клинична изява на сенситизацията е алодинията – предизвикване на болка от неболкови стимули (51). Подробни проучвания при експериментални животни са дали възможност за създаване на добър модел за развитието на периферна и централна сенситизация в хода на мигренната атака (51). Главоболието с пулсиращ характер показва сенситизация на периферните тригемино-васкуларни неврони, алодинията от областта на главата е израз на сенситизация на втори ред тригеминални неврони разположени в спиналното тригеминално ядро, а алодинията от тялото е резултат от сенситизацията на ноцицептивните таламичните неврони (51). Редица клинични проучвания потвърждават високата честота на алодинията при мигренна атака (172, 258). Данните за наличие на интериктална сенситизация при ЕМ са противоречиви – в едни проучвания е докладван снижен праг на болката (133, 366), докато в други прагът е нормален (376).

В редица проучвания е докладван снижен болков праг и алодиния интериктално при ХМ (104, 173, 343, 456). Установено е още че интерикталната алодиния е по-честа при ХМ отколкото при ЕМ (56). Тези клинични данни поддържат схващането за наличие на персистираща централна сенситизация при ХМ (104, 173, 343, 456). В тази насока сочат и резултатите от няколко неврофизиологични проучвания - de Tommaso и съавт. (40) установяват повишена амплитуда на N2-P2 компонента на ЛЕП интериктално при ХМ, Coppola и съавт. (105) докладват за сигнификантно повишена амплитуда на първи

блок на N20-P25 компонента интериктално при ГЗМ, а Auzenberg и съавт. установяват повишена амплитуда на болково-свързаните потенциали при стимулация в цефална (челото) и екстрацефална област (гърба на ръката) при ГЗМ (138).

Все още е спорно дали централната сенситизация играе роля при хронифицирането на всички първични главоболия или е специфична за мигрената. В проучването си Filatova и съавт. (173) не откриват значими разлики в нивото на централна сенситизация между пациентите с ХМ и ХТГ. Авторите обсъждат наличието на сходни механизми за развитието и поддържането на хронификацията при главоболие което възможно може да обясни сходния клиничен фенотип при хроничните форми на различни първични главоболия. От друга страна популационните изследвания показват значително по-голяма честота на алодинията при пациентите с мигрена отколкото при други хронични всекидневни главоболия (56).

В нашето проучване, въпреки че болковия праг при пациентите с ХМ имаше по-ниска средна стойност, разликите в сетивните и болковите прагове между участниците не достигнаха сигнификантност. Това се наблюдава и в други проучвания в които се прави измерване на болковия праг между пациенти с ЕМ и ХМ чрез ноцицептивен КЕ (40, 406). Проучванията при които се установяват значими снижения на болковите прагове използват алгометър (173) или калибриран филамент на von Frey (456), включват различен контингент пациенти и не на последно място изследват праговете в различни анатомични области.

Клиничните и неврофизиологични данни за наличието на интериктална сенситизация при ХМ и до голяма степен липсата на такава при ЕМ дават възможност за създаване на модел на мигренната хронификация. При състояние на ЕМ, когато атаките са рядко се наблюдава транзиентна централна сенситизация само по време на мигренната атака, но не и интериктално. Под влияние на мигренни тригери, генетични фактори и различни рискови фактори за хронификация мигренните атаки увеличават своята честота (57). Има доказателства че повтарящите се мигренни атаки водят до функционална увреда на невроните на тригеминалната система като едно от последствията е по-лесното им преминаване в състояние на сенситизация (51). В началото на мигренната атака сенситизацията на втори ред тригемино-цервикални неврони се поддържа от постъпващите болкови импулси от ноцицепторите. Веднъж вече установена обаче тя става независима от болковата аферентация и може да продължи и извън периода на силната болка (51). Повтарящите се атаки водят и до повтаряща се активация на модулиращите болката супраспинални системи, започващи предимно от

периакведукталното сиво вещество и ростралната вентромедиална медула (51). Най-вероятно тази повтаряща се активност води до увреда на невроните на тези структури, което се разкрива и от образни изследвания, показващи абнормна акумулация на желязо в периакведукталното сиво вещество при пациенти с дълга история за мигрена. От друга страна увредите в болко-модулиращите структури предразполага към допълнителни снижаване на прага за сенситизация в тригеминалните неврони (446). Така честите главоболия водят до функционални и структурни промени които предразполагат към още повече мигренни атаки (57). При нашите пациенти с ХМ се установи сигнификантна отрицателна корелация между болковия праг и честотата на мигренното главоболие което би могло да се дължи именно на по-изразена интериктална сенситизация в резултат на по-честите атаки.

Докато неврофизиологичните промени в реактивността на мозъчната кора при пациенти с ЕМ и ХМ, иктално и интериктално са сравнително добре характеризирани, промените които настъпват във функцията на мозъчния ствол при мигрена са недостатъчно изяснени.

Изследването на нМР в нашия контингент пациенти показва скъсени латенции на рефлекс двустранно само при пациенти с ХМ. Трябва да се отбележи изключително хетерогенните данни които се наблюдават в литературата по отношение на неврофизиологичните изследвания в тази област. При пациенти с ЕМ изследвани интериктално със стандартен електрод едни автори установяват удължена латенция на R2 отговора (45, 430), други – скъсена латенция на R3 отговора (133), а трети не откриват промяна в латенциите и амплитудите (2, 18, 129, 363). Описана е и нарушена хабитуация на рефлекса интериктално (2, 18) и абнормна модулация на R2 и R3 компонентите от кондициониращи стимули (137). При пациенти с ЕМ по време на атака са докладвани повишена площ на R3 отговора от страната на болката (132), по-ниски амплитуди и площи на R2 (38), значително увеличени латенции на R1 и R2 (430) или липса на промяна на параметрите. При ХМ и ГЗМ са докладвани липса на изменения в латенциите и амплитудите на рефлекса (128), нарушена хабитуация интериктално, което се нормализира иктално (128), намалени прагове за получаване на R3 компонента (173).

При прилагане на ноцицептивния КЕ при ЕМ интериктално едни автори докладват липса на изменения на латенциите и амплитудите на R2 (84, 226), докато други откриват скъсяване на латенцията и увеличаване на площта (406). Редица проучвания сочат към намалена хабитуация в интерикталния период която изчезва по време на атака (24, 131, 143, 144, 226). Едно проучване показва нормален цикъл на възстановяване на

рефлекса интериктално (107). По време на пристъп се установява скъсяване на латенциите и увеличаване на площта (227, 230). В някои проучвания се прави връзка между тежестта на заболяването и увеличената площ и скъсена латенция на R2 (131, 442). Едно проучване не открива сигнификантни промени в параметрите на рефлекса при пациенти с ГЗМ (40), а друго показва увеличени латенции и намалени амплитуди при пациенти с ХМ (406).

Трудно може да се състави теория за функционалното състояние на мозъчния ствол на базата на тези хетерогенни резултати. Все пак при анализ на данните от клиничните проучвания е възможно съотнасянето им към наличните теории за патофизиологията на мигрената. При ЕМ интериктално в мозъчния ствол съществува определена степен на абнормна невронна активност която може да се установи само чрез по-специфични неврофизиологични изследвания като хабитуацията на стандартния и нМР (2, 24, 129, 131, 143, 144, 226), но тя не е достатъчно развита за да предизвика изменения в латенциите и амплитудите на рефлекса (2, 18, 84, 129, 226, 363), което се наблюдаваше и в нашето изследване. При ЕМ по време на атака, както и при ХМ в итерикталния период съществува централна сенситизация, която наред с дисфункцията на стволите интерневрони би обяснила скъсените латенции и/или увеличени амплитуди на рефлекса. (227). При ХМ съществува и допълнително нарушение на болко-модулиращите системи, наред с по-тежки анатомични изменения на мозъчния ствол, което личи и от невроизобразяващите проучвания (57, 446).

Противоречивите данни от неврофизиологичните проучвания и особено тези изследващи мозъчния ствол биха могли да бъдат обяснени от редица фактори. В мозъчният ствол са разположени множество ядра и пътища и там конвергират редица невронни модулаторни влияния, което създава възможността за възникване на разнообразни по посока и степен патологични изменения. От значение е дали се използва ноцицептивно-специфичен метод или не (230). От изследвания на кортикални ЕП е ясно че даден неврофизиологичен показател при мигрена и (особено ЕМ), може да се променя във времето при един и същ пациент спрямо времето на атака – така кортикални ЕП с различни модалности са с нарушена хабитуация интериктално, но тя се нормализира иктално и няколко дни преди атаката – фактор който е непредвидим и не винаги може да се контролира успешно в клиничните проучвания (109). Такава вариабилност е наблюдава и на стволово ниво по отношение на мигателния рефлекс (2, 24, 129, 131, 143, 144, 226). Показано е и че неврофизиологичните резултати при пациенти с един и същ тип главоболие могат да варират поради полиморфизъм на гените свързани с

невроналната пластичност (270). Може да се отбележи че и резултатите на клиничните проучвания, които изследват слухови ЕП отведени от мозъчния ствол (късолатентни слухови ЕП) при мигрена също се характеризират с голяма вариабилност и противоречивост (21).

При изследването на нТЦР се установиха двустранно скъсена латенция при пациентите с ЕМ, независимо от преобладаващата страна на главоболието и двустранно скъсени латенции при пациентите с ХМ. Въпреки добрата му физиологична и анатомична пригоденост за изследване на пациенти с главоболие, анализът на литературата разкрива малкото публикации в които той е приложен. Съществуват няколко проучвания при пациенти с ЕМ. И тук се наблюдават различия в резултатите между отделните проучвания, но повечето от тях показват абнормности на рефлекса. Интериктално са описани абнормно намалени амплитуди и увеличени латенции (316, 317), ускорен цикъл на възстановяване на рефлекса, (385), значително скъсена латенция (2, 437), значително удължени латенции във фоликуларната фаза на менструалният цикъл при пациентки с менструална мигрена (434). Иктално са докладвани абнормно намалени амплитуди и увеличени латенции (316) и скъсени латенции по време на перименструалния период при менструална мигрена. (434). До момента ноцицептивният тригемино-цервикален рефлекс е изследван при главоболие само в едно проучване включващо пациенти с епизодично и хронично тензионно главоболие при което авторите не откриват промени в параметрите му (407). В литературата не намерихме проучвания при които е изследван нТЦР при пациенти с ЕМ или ХМ.

Нашите резултати показаха промени на рефлекса както при ЕМ, така и при ХМ. Това заедно с резултатите от повечето други проучвания разкриват, че той може да е почувствителен маркер от от R2 на мигателния рефлекс за разкриване на функционални и анатомични лезии в ствола (2, 298, 370). И тук както при резултатите за нМР при ХМ, скъсяването на латенцията предполага намаление на инхибиторната активност на стволите инхибиторни интерневрони (2, 235). Освен при мигрена двустранно скъсени латенции са открити и при пациенти с ХТГ, което говори за възможни общи елементи в патофизиологията на тези първични главоболия (2). При пациентите с ЕМ имаше двустранни промени независимо от преобладаващата страна на главоболието. Това показва централна увреда, при която е възможно функционалното преобразуване да засяга двустранно спиналното тригеминално ядро (2, 316)

Както здравите контроли, така и пациентите с ЕМ и ХМ показаха добра поносимост при изследване с ноцицептивно специфичния КЕ. Процедурата беше

свързана с минимален дискомфорт на участниците и всички преминаха през пълния протокол на изследване при всеки един от двата ноцицептивни рефлекс.

В обобщение нашите неврофизиологични резултати показват наличие на стволова дисфункция при ЕМ и ХМ. Промените бяха по-изразени при пациентите с ХМ.

VII.3. Обсъждане на резултатите от приложението на рТМС и topiramate за лечение на хронична мигрена

Терапевтичната невромодуляция се дефинира като „промяна в невронната активност чрез таргетно доставяне на стимул, като електрически стимул или химично вещество, до специфична неврологична структура“ (218). Репетитивната транскраниална магнитна стимулация (рТМС) е метод , който навлиза във все по-голям мащаб в неврологичната клинична практика. През 1831 г., Майкъл Фарадей формулира закон, според който променящото се електрично поле, води до възникване на магнитно поле, което на свой ред индуцира електрично поле и електричен ток в електропроводима среда. След 150 г., през 1985, Barker и съавт. (46) представят първият магнитен стимулатор, конструиран за транскраниална стимулация на мозъка, като по този начин отварят пътя за последващото клинично приложение на ТМС. Оборудването за рТМС се състои от пулсов генератор на мощно електрично поле със стойност от няколко хиляди ампера, което преминава през стимулираща бобина и генерира кратък магнитен пулс, с мощност на полето от до няколко Тесла (Т) (249). При поставяне на бобината върху черепа, създаденото от нея магнитно поле се атенюира само в малка степен от екстрацеребралните тъкани (скалп, кости на черепа, и слоя cerebro-спинална течност) и е достатъчно силно за да деполяризира повърхностните аксони и да активира кортикални невронни мрежи. Репетитивната ТМС има локален ефект на мястото на непосредствена стимулация и отдалечени биологични ефекти, медиирани от активирането на различни невронни мрежи (249).

Точните механизми на действие на рТМС върху мозъчната тъкан не са напълно изяснени. Широко възприето е че високо честотната (ВЧ) стимулация (>1 Hz) има възбуждащ ефект, докато ниско честотната (НЧ) (< 1Hz) стимулация има инхибиторен ефект върху подлежащите тъкани (97, 275, 339). Според някои автори тези ефекти биха могли да се свържат с феномените на дългосрочната потенциация и дългосрочната депресия на синапсите (65). Трябва да се отбележи обаче, че разделянето на действието на рТМС на „възбудно“ или „инхибиторно“, не е напълно догматично, а по-скоро е в известна степен релативно (249). Така възбудното действие на ВЧ рТМС, може да се дължи на намаляване на ГАМК-медираната интракортикална инхибиция – с други думи

инхибиция на инхибицията, отколкото на директно увеличаване на кортикалната възбудимост (449), а потискащото действие на НЧ рТМС да се дължи на увеличаване на инхибиторния кортикален контрол. (249). Повечето данни за действието на даден протокол като възбуден или инхибиторен произхождат основно от изучаване на приложението на рТМС върху първичната моторна кора (M1) и промяната на стойностите на праговете за получаване на моторен евокиран потенциал (МЕП) (249). При стимулиране на M1 с единичен магнитен пулс с надпрагов интензитет се провокира мускулен отговор – МЕП, като големината на този моторен отговор определя възбудимостта на моторните кортико-спинални пътища (249). Така е установено че предхождащо приложение на ВЧ рТМС води до увеличаване на големината на МЕП, а приложението на НЧ рТМС води до обратния ефект (249, 391). Широко възприето е интензитета на стимулация на различни таргетни зони да се определя като процент от установения праг за получаване на МЕП, означаван като моторен праг - МП. Не е напълно сигурно обаче дали тези възбудни и инхибиторни неврофизиологични ефекти, както и определения спрямо МЕП интензитет на стимулация напълно се съотнасят към други мозъчни региони (249).

До сега терапевтичният ефект на рТМС е изследван в редица проучвания при пациенти с различни неврологични заболявания, включително и главоболие, често с разнопосочни резултати. При анализиране и сравняване на данните от отделните проучвания трябва да се имат предвид няколко особености на процедурата.

Освен честотата на стимулация, всеки терапевтичен рТМС протокол включва още няколко елемента – интензитет на стимулация, брой пулсове в серия, брой серии, интерсериен интервал, продължителност на отделната серия, брой пулсове на сесия, брой и продължителност на сесиите в терапевтичния курс. Възможно е разликите в някои от тези параметри да допринесе за успеха или липсата на ефективност на процедурата. Пример са две проучвания, проведени през 2007 г., с приложение на рТМС над лявата дорзо-латерална префронтална кора (лДЛПФК) при пациенти с депресия. Едното е голямо, мулти-центрово, рандомизирано и плацебо контролирано проучване, проведено в САЩ и Австралия, което използва ВЧ рТМС (10 Hz) и разкрива сигнификантен позитивен ефект на процедурата. Това води до одобрение от страна на FDA за приложение на рТМС за депресия (323). В същото време друго мултицентрово проучване проведено в Германия и Австрия, използващо същата честота и таргет на стимулация не показва по-добър ефект от плацебо (208). Между двете проучвания съществуват разлики по отношение на интензитета на стимулация (120%/110% от МП), начин за локализиране

на лДЛПФК (5 cm пред M1/F3), продължителността на отделната серия (4 s/2 s), междусерииния интервал (26 s/8 s), броя стимули на сесия (3000 срещу 2000) и продължителността на курса на лечение (4-6 седмици/3 седмици). Най-съществената разлика обаче е медикаментозната употреба (без медикамент/с добавъчен антидепресант).

Друг важен елемент който трябва да се отчете във всяко проучване с рТМС е използваната бобина за стимулация. Съществуват няколко вида бобини осигуряващи различна мощност и дълбочина на стимулация. Циркулярните бобини имат голям радиус на стимулация и не са приложими когато се търси по-локализирана стимулация. Бобината с формата на цифрата 8 е най-широко използвана в клиничната практика и в проучванията с рТМС и е използвана и в нашето проучване. Тя позволява стимулиране на зона до няколко квадратни сантиметра (421). Бобината под формата на двоен конус е съставена от 2 големи циркулярни бобини, съединени под ъгъл. Стимулацията с нея е свързана с по-малко фокусиране на магнитните импулси, но осигурява достигане на по-дълбоки кортикални таргети (249). Съществуват и сравнително нови бобини - Н-бобини (Hesed-coil , ‘‘C-core coil) които осигуряват по-дълбока стимулация с по-малко загуба на мощност, чрез които се прилага така наречената „дълбока ТМС“.

Потенциална причина за вариабилност в ефекта на рТМС е и нивото на кортикалната възбудимост при всеки индивид преди стимулацията. Например когато кортикалната възбудимост се намали от предхождащо прилагане на сесия от tDCS, класически инхибиторната НЧ рТМС (1 Hz), може да има фацитиращ ефект (390). От друга страна, ако кортикалната възбудимост е повишена преди стимулацията, приложението на ВЧ рТМС над M1 води до повишаване на ICI (248). Последното явление е наблюдавано при пациенти с хронична болка и мигрена (75, 76, 248). Така фоновата невронална възбудимост, променена от болестно състояние или от медикаментозна терапия, оказва влияние върху биологичния и клиничния ефект на рТМС (249).

Не трябва да се забравят и индивидуални генетични различия, свързани с невроналната пластичност и способността за възникването на дългосрочна потенция и инхибиция на синаптичните връзки под влияние на рТМС (217).

VII.3.1. Обсъждане на резултатите при приложение на рТМС над M1.

Класическото схващане за болката е че тя е симптом на увреда или патология и представлява чист сетивен феномен (296). За разлика от това съвременния интегративен модел за болката включва сензорно-дискриминативен компонент свързан с обработката

на информация за локализацията и типа на болката и мотивационно-афективен компонент свързан със субективното неприятно усещане на болката (296). Образните изследвания разкриват наличието на комплексна мрежа от мозъчни структури асоциирани с различни аспекти на болката – таламуса, първичната и вторичната соматосензорна кора, инсулата, предната цингуларна кора и префронталната кора (344). Проучвания използващи функционални невро-изобразяващи методи показват, че обработката на болковото усещане е свързано освен с активност в тези структури още и с хемодинамични промени в региони свързани с моторната функция, включително и първичната моторна кора (296, 344).

Връзката между моторните корови зони и болката се изучава от десетилетия. За първи път Penfield съобщава за сетивен отговор след стимулация на моторната кора при пациенти подложени на операция по повод на епилепсия (341). Lende и съавт. (252) докладват за траен аналгетичен ефект след резекция на пост- и прецентралния гирус при пациенти с лицева невропатна болка, докато резекцията само на постцентралния гирус няма значим ефект. Hardy (202) съобщава за сигнификантно увеличаване на латенциите на ноцицептивния отговор при плъхове след стимулация на префронталната кора. Tsubokawa и съавт. (426) осъществяват стимулация на моторната кора чрез епидурални електроди при серия от пациенти с таламична болка. Авторите съобщават за значима редукция на болката при повечето участници, която се задържа поне 1 г. (426). Аналгетичният ефект на процедурата се проявява при стимулация с интензитет под МП. При никой от участниците не се наблюдават клинични или ЕЕГ данни за епилептична активност. При стимулация на постцентралния гирус не се отчита промяна или се наблюдава увеличаване на болката (426). В последствие добрите резултати от процедурата са потвърдени от различни автори при пациенти с тригеминална болка и централна невропатна болка с различен произход (426). В публикуваните до сега проучвания стимулацията се осъществява с честота между 40 и 100 Hz, интензитета е от 1,5 до 10 V, а продължителността на отделния пулс е от 90 до 450 msec (81).

На базата на тези резултати, започва да се прилага рТМС над М1 с цел неинвазивно възпроизвеждане на аналгетичните ефекти на епидуралната стимулация (249). Проведени са десетки проучвания с пациенти с централна и периферна невропатна болка с различен произход – тригеминална невралгия; увреда на брахиалния плексус, cauda equina и периферни нерви; диабетна полиневропатия; травми на гръбначния мозък; фантомни болки след ампутация на крайник; постинсултни болкови синдроми, невропатна болка при малигнени заболявания (249). Lefaucheur и съавт. (249) правят

анализ на наличните публикации и докладват че докато НЧ рТМС над М1 няма ефект при хронична невропатна болка (Ниво В), то ВЧ рТМС над М1 контралатерално на страната на болката води до сигнификантен аналгетичен ефект (Ниво А). Обобщените данни от литературата показват намаляване на болката >30% при 42-62% от пациентите и намаляване на болката >50% при 29% от пациентите след ВЧ рТМС. В описаните проучвания плацебо стимулацията води до от 0 до 12% редуция на болката при 0% до 15% от участниците. В повечето проучвания със стимулация на М1, таргет са моторните зони на ръката или лицето. За да се постигне противоболков ефект не е задължително да се стимулира моторната зона кореспондираща на зоната от тялото откъдето произлиза болката. Съществуват данни за дори по-добър противоболков ефект след стимулиране на корова зона съседна на зоната съответстваща на болезнения участък. Например при стимулиране на моторната зона на ръката могат да се получат добри резултати по отношение на тригеминална невралгия. Като цяло приложението на рТМС при болка не води до сериозни нежелани реакции и се толерира добре от пациентите (249). В повечето проучвания стимулацията се прилага с честота от 5-20 Hz, най-често 10 Hz или 20 Hz; интензитета е най-често 80 или 90% от МП; броят на пулсовете за сесия е от 500 до 4000, най-често – между 1000 и 2000; сесиите в терапевтичния курс са 5 до 20, най-често 5 или 10.

Механизмите на аналгезия при стимулиране на М1 не са напълно изяснени. По вероятност значение има не само локалните, но и отдалечените ефекти на стимулацията. Данните от неврофизиологични и функционално – образни изследвания сочат към няколко възможни начина за въздействие – активиране на цингуларни и орбито-фронтални кортикални зони, свързани с емоционалния и афективния аспект на болката; активиране на периакведукталното сиво вещество, от което започват десцендиращи пътища потискащи болката; задействане на пътища водещи до отделянето на ендогенни опиоиди и възстановяване на нарушената ICI (76, 185, 243, 248, 300).

В нашето проучване, след стимулация на М1, наблюдавахме сигнификантно подобрене спрямо начална позиция и спрямо плацебо стимулация на всички изследвани показатели с изключение на силата на мигренното главоболие при оценка след 1 м. При оценка на 2 м. тази промяна все още беше значима спрямо начална позиция, но спрямо плацебо стимулацията се наблюдаваше сигнификантно по-добър резултат само по отношение на средната сила на главоболието в месеца. За момента в литературата се откриват малко проучвания със стимулация на рТМС над М1 при ЕМ и ХМ (223, 301, 302, 388, 418, 457), като някои от тях са с ограничен брой участници (418, 457) и няколко

са проведени от един и същ екип изследователи (301, 302) . Плацебо –контролираните изследвания са още по-малко (302, 418). Използваните от нас параметри, както и тези в отделните други проучвания са близки, но не идентични. В публикациите до сега стимулацията се доставя с честота 10 Hz; с интензитет от 70 до 80% от МП; броят на пулсовете за сесия в е от 600 до 2000; сесиите в терапевтичния курс са от 1 до 12 (223, 301, 302, 388, 418, 457). В повечето проучвания оценката на резултата се прави 1 м. след проведената стимулация като обобщено се наблюдава редукция на дните с главоболие от 32% до 75% и редукция на дните с прием на медикаменти от 38% - 75%. Вариабилността на резултатите може да се дължи на непълното съвпадение на протоколите на стимулация, наличието в някои проучвания на съпровождаща медикаментозна профилактика (457), включването на пациенти с ЕМ и ХТГ (223) и различията в начина на оценка на лечебния резултат – използването на различни скали за интензитет на главоболието и качеството на живот и проследяване на честотата на броя дни с главоболие без разделянето им на мигрено и фоново главоболие. Независимо от това, както нашето така и повечето други проучвания показват сигнификантен ефект от приложението на ВЧ рТМС над М1 при пациенти с мигрена (223, 301, 302, 388, 457). Вероятно същите механизми обсъдени при повлияване на невропатна болка водят до подобрене и при мигрена.

VII.3.1. Обсъждане на резултатите при приложение на рТМС над дДЛПФК.

Дорзо-латералната префронтална кора е голям и функционално хетерогенен регион, включващ зони на Brodmann 9, 8 и 46 (383). Тя е със значително увеличена площ при хора, което говори за участие в комплексни когнитивни процеси (320). Тази зона се свързва с редица важни мозъчни функции като регулация на поведенческите реакции, вниманието, работната памет, езекутивния контрол и регулация на емоциите (320, 383). Освен това дДЛПФК е основно звено в невронални мрежи, участващи в обработката и модулацията на болката (383). Logenz и съавт. (269) показват че активността на левия дДЛПФК негативно корелира с неприятното изживяване на болката. При съзнателен опит за потискане на продължителна експериментална болка се наблюдава двустранна, повече левостранна активация на дДЛПФК (177). Дорзо-латералната префронтална кора води до редуциране на активността на инсулата и таламуса по време на болково усещане и потиска възникването на сенситизация (74). Връзките между лявата и дясната дДЛПФК са свързани с индивидуалната чувствителност към болка, като по-силните интерхемисферни връзки са свързани с по-голям толеранс към болка (386). При хронична болка в гърба се наблюдава намален обем на дДЛПФК (31). И тази зона, подобно на М1

има анатомични връзки със структури модулиращи ноцицепцията в мозъчния ствол и с лимбичната система (199). Предполага се че ДЛПФК е свързан и с когнитивен контрол над болката (447). Seminowicz и съавт. (382) докладват че билатералното активиране на ДЛПФК има негативна корелация с психологичния феномен на катастрофизация и чувството за неконтролируема болка. На базата на натрупаните данни за отношението на ДЛПФК към контрола на болката са проведени няколко проучвания със стимулиране на този регион при пациенти с болкови състояния. Съществуват данни за ефективност на ВЧ рТМС над лДЛПФК и на НЧ рТМС над дДЛПФК при пациенти с невропатна болка, фибромиалгия и хронична висцерална болка (249). Проведени са и редица проучвания със стимулация на тази зона при депресия като вече е установено че ВЧ рТМС над лДЛПФК има доказан антидепресивен ефект (Ниво А), а НЧ рТМС над дДЛПФК има вероятен ефект (ниво В) (249). Този факт трябва да се отбележи поради добре установената връзка между депресията и хроничната болка и участието на свързани или припокриващи се невронални мрежи при двете състояния (321). В наличните проучвания при пациенти с различни видове болка, стимулацията се прилага с честота от 10 Hz над лДЛПФК или 1 Hz над дДЛПФК; интензитет 80 до 120% от МП; брой на пулсовете за сесия от 1200 до 4000; от 3 до 20 сесии в терапевтичния курс.

Аналгетичните механизми при стимулация на ДЛПФК най-вероятно са свързани с отдалечено активиране на периаквадукталното сиво вещество, nucleus cuneiformis, и предната цингуларна кора (382). Съществуват данни че противоболковия ефект е независим от антидепресивния (72, 360). Все пак, повлияването на съпровождащата депресия по всяка вероятност допринася за лечението на пациентите с хронична болка чрез подобряването на качеството на живот и стимулирането на здравословно поведение като повишена физическа активност, социални контакти и повишена мотивация за справяне с болката (383).

В нашето проучване, след стимулация на лДЛПФК, наблюдавахме сигнификантно подобрение спрямо начална позиция и спрямо плацебо стимулация на всички изследвани показатели с изключение на силата на мигренното главоболие при оценка след 1 м. При оценка на 2 м. тази промяна все още беше значима спрямо начална позиция, но не и спрямо плацебо стимулацията. Съществуват няколко проучвания с този таргет на стимулация при мигрена (78, 103, 160, 195, 254, 371), само някои от които са плацебо контролирани (78, 103, 160, 195). Използваните параметрите на стимулация в тях са: честота от 5 до 20 Hz, интензитет от 90 до 110% от МП, от 400 до 1600 пулса/сесия, от 5 до 23 сесии. Подобно на нашето проучване в няколко публикации се открива

сигнификантен ефект на стимулацията спрямо плацебо (78, 160) и спрямо изходна позиция (78, 160, 254, 371). Тези данни, заедно с нашите резултати сочат, че наред с М1, лДЛПФК е друг таргет на стимулация, чрез който може да се постигне успешно повлияване на болката при ХМ. Наблюдаваните от нас резултати при ВЧ стимулиране на М1 и лДЛПФК са близки, което възможно се дължи на подобните механизми на аналгезия при стимулиране на тези две зони (влияние върху афективно-емоционалния компонент на болката, повлияване на болко-модулиращите системи в ствола).

Често задаван въпрос, на който се търси отговор в прочуванията използващи рТМС е колко време продължава лечебният ефект след стимулацията. *Нашите резултати показаха сигнификантен ефект на рТМС над М1 и лДЛПФК спрямо плацебо само на 1 м. след стимулацията за повечето изследвани показатели.* Анализа на проучванията при които се провежда лечение на невропатна болка показва че трайността на аналгетичния ефект след единична сесия ВЧ рТМС над М1 около 8 дни, като той е най-силно изразен не непосредствено след сесията, а 2-4 дни след това (250). При повтарящи се рТМС сесии може да се постигне персистиращ аналгетичен ефект – от 2 седмици до поне 2 месеца (249). Голяма част от наличните проучвания с пациенти с главоболие показват задържане на клинично значимия ефект поне 1 м. след стимулацията (78, 160, 301, 302, 371). При проследяване за 2 м. след приложение на ВЧ рТМС над М1 Shehata и съавт. (388) докладват сигнификантен ефект само на 1 м. след стимулацията. Kalita и съавт. (223) показват задържане на аналгетичния ефект на ВЧ рТМС над М1 поне за 3 м.. Libera и съавт. (382) докладват за персистиране на ефекта за 6 месеца при 45% от изследваните пациенти след прилагане на ВЧ рТМС над лДЛПФК. За момента не може да се намери пряка зависимост между параметрите на даден рТМС протокол, броя сесии в терапевтичен курс и трайността на противоболковия ефект. Няколко доклада показват че не винаги по-големият брой пулсове за сесия и брой сесии води до по-добри и по-трайни резултати. Например Conforto и съавт. (103) прилагат курс на лечение който включва ВЧ рТМС над лДЛПФК с интензитет 110% от МП, 1600 пулса на сесия и 23 сесии без ефект, докато Brighina и съавт. (78) прилагат ВЧ рТМС над същия кортикален таргет с интензитет 90% от МП, 400 пулса на сесия и 12 сесии със значимо повлияване на болковите показатели за поне 1 м. Kalita и съавт. (223) докладват за еднакъв сигнификантен ефект при приложение на 1 или 3 сесии рТМС над М1. Вероятно за постигане на възможно най-дълготрайно противоболково действие е необходимо повтарянето на целите курсовете стимулация или на отделни поддържащи сесии през определен период от време както е демонстрирано при други неврологични заболявания

и при депресия (249, 251). При повтарянето на рТМС курса би могло да се наблюдава терапевтична полза и за пациенти които не са отговорили на първия курс (251).

VII.3.2. Обсъждане на резултатите при приложение на плацебо стимулация.

Важно е проучванията които изследват ефекта на дадено ново лечение да бъдат плацебо-контролирани или да се осъществява сравнение с доказано друго активно лечение. Това важи още повече за изследвания при които оценката се прави на базата на до голяма степен субективни показатели каквито са проучванията за болка и главоболие. Съществуват различни методи за създаване на плацебо условия в проучванията с рТМС. Налични на пазара са плацебо бобини изглеждащи идентично на истинските, но не доставящи ефективна магнитна стимулация (249). Едни плацебо бобини могат да възпроизвеждат само звуковото усещане предизвикано от истинската бобина, други възпроизвеждат звуковото усещане и предизвикват подобно, но не напълно идентично с истинската стимулация, усещане върху скалпа чрез електрическа стимулация (249). Налични са и бобини, предназначени за двойно-слепи проучвания които могат да доставят както активна така и плацебо стимулация (249). Тъй като не всички клинични центрове разполагат с плацебо бобини е възможно да се създадат плацебо условия чрез ориентирането на истинската бобина по начин при който не се доставя активна стимулация към скалпа (266). Едни от най-често използваните позиции са допиране под ъгъл от 45° или 90° с едното или двете крила на бобина под форма на цифрата осем (266). Lisanby и съавт. (266) изследват МЕР при здрави доброволци и интрацеребралните ел. токове при експериментални маймуни предизвикани от тези две плацебо условия. При ъгъл от 45° авторите установяват наличие на значителни нива на кортикална стимулация (48-76% от тази на активната ТМС), докато ориентацията под ъгъл от 90° не води до биологични ефекти (266). Именно разположение на бобината под ъгъл 90° с двукрило допиране до скалпа сме използвали и в нашето проучване за създаване на плацебо условия. *Нашите резултати при плацебо стимулация показаха сигнификантно подобрене по отношение на силата на мигренното главоболие само на 1 м.* Обобщените резултати от литературата за невропатна болка показват че плацебо стимулацията води до от 0 до 12% редукция на болката при 0% до 15% от участниците (184). В проучванията с главоболие се установява редукция на дните с главоболие от 0 до 60% и редукция на дните с прием на медикаменти от 0 до 65% (78, 103, 195, 302). Голямата вариабилност на плацебо ефекта в различните проучвания би могла да се обясни с различната продължителност на отделните плацебо протоколи, различните плацебо условия, културални различия или наличие в някои случаи на съпровождаща профилактична

медикаментозна терапия. Механизмите на плацебо ефекта са изследвани предимно по отношение на фармакологичната терапия като те са комплексни и не напълно изяснени. Значение имат психологичните характеристики на участниците в плацебо групите (тревожност, впечатлителност), отношението на медицинския персонал при доставяне на лечението, съзнателните очаквания за отговора към лечението и неосъзнатите кондиционирания от предхождащи лечения (49). Може да се отбележи че противно на очакванията, в голяма част от проучванията с невропатна болка, депресия и някои проучвания с главоболие, ефекта на плацебо стимулацията е относително малък и по-слаб от плацебо ефекта при изследванията на медикаменти (184), което показват и нашите резултати. Причината за това е неизвестна (184).

VII.3.3. Обсъждане на резултатите при приложение на topiramate.

До момента много различни фармакологични субстанции са били изследвани за профилактичното лечение на мигрена. Само някои от тях са показали ефективност в мултицентрови, контролирани и рандомизирани клинични проучвания поради което са включени в актуалните базирани на доказателства препоръки за лечение на мигрена. Topiramate е именно такъв медикамент (163). Той принадлежи към групата на новите антиепилептични медикаменти. Представява сулфамат-субституиран монозахарид близък до фруктозата без структурен аналог сред другите антиепилептични средства (293, 336). След прием медикамента се абсорбира бързо, достига пикова плазмена концентрация след около 2 часа и има висока бионаличност (81% до 95%). Има линейна фармакокинетика и елиминационен полуживот след еднократен прием при здрави доброволци от 19 до 25 часа. По-голямата част се елиминира основно като непроменена субстанция. (81, 336). За първи път topiramate е приложен в клиничната практика през 1995 г. Като антиепилептично средство има широк спектър. Той е най-ефективен от новите антиепилептични медикаменти за лечение на парциални пристъпи. В клиничната практика се използва за всякакви видове припадъци – парциални и генерализирани, идиопатични и симптоматични, при възрастни и деца включително и при трудно лечимите епилептични енцефалопатии като синдромите на West и Lennox-Gastaut (336). Терапевтичното действие на topiramate е свързано няколко механизма – блокиране на волтажно зависимите Na^+ и Ca^{2+} канали, инхибиране на възбудните глутаматергични неврони мрежи, засилване на инхибиторните ГАМК-ергични ефекти и инхибиране на активността на карбоанхидразата (387). Медикамента показва ефективност за лечение първоначално при ЕМ (73, 150, 154, 398, 413, 435, 453), а в следствие и в няколко малки проучвания (47, 295, 403) и в две големи рандомизирани, плацебо - контролирани

проучвания (149, 395) при пациенти с ХМ. Повлияването на мигренните пристъпи вероятно е свързано с инхибиране на възникването на КРД, намаляването на възбудната и засилването на инхибиторната невромедиация в тригеминалната система и влияние върху десцендиращите болко-модулиращи системи (387). *Нашите резултати при приложение на topiramate показаха сигнификантно подобрение спрямо начална позиция на всички изследвани показатели на 1 и 2 м. На 2 м. наблюдавахме и значимо превъзходство на медикамента над плацебо стимулацията по отношение на всички изследвани показатели с изключение на силата на мигренното главоболие.* Тези резултати се доближават до тези докладвани в литературата. В наличните проучвания се наблюдава средна редукция на дните с мигренно главоболие от 22,6% до 89,4% (47, 149, 295, 395, 403). В проучванията на topiramate при ЕМ е установено че дозата от 100 mg/ден е по-ефективна от 50 mg/ден и че 200 mg/ден не води до по-добър терапевтичен ефект (413, 435, 453). В нашето изследване се наблюдаваше сигнификантно подобрение спрямо изходна позиция още при оценка на първия месец (месец на титрация). Това показва възможността за профилактично действие и на по-ниски дози - 50-75 mg/ден при пациенти с ХМ, което се наблюдава и в други проучвания (47, 403). Подобрението в средните стойности на повечето изследвани показатели при topiramate са по-големи на 2 м. отколкото на 1 м., докато тази промяна при двата активни рТМС протокола е по-голяма на 1 м., отколкото на 2 м. Въпреки това при сравняване на терапевтичната ефективност на трите активни лечения не се достига сигнификантна разлика нито на 1, нито на 2 месец. Възможно е при задържане на наблюдаваната тенденция и без приложение на нов терапевтичен курс стимулация, при по-дългосрочно проследяване да се наблюдава значимо по-голямо подобрение в групата с topiramate спрямо рТМС.

VII.3.4. Обсъждане на поносимостта и страничните реакции при отделните лечения.

От въвеждането на ТМС в клиничната практика през 1985 г. до сега методиката е използвана като диагностичен, изследователски и терапевтичен метод при десетки хиляди здрави контроли и пациенти с различни неврологични заболявания. За това време са докладвани сравнително малко странични нежелани реакции и няма данни за дългосрочни негативни последици за здравето (151, 354, 441). При приложението на рТМС в клиничната практика е необходимо спазване на приетите препоръки за безопасност по отношение на параметрите на стимулацията, което сме направили и в нашето проучване (354, 441). Трябва да се вземат в предвид и абсолютните контраиндикации (наличие на метален имплант в близост до работещата бобина) и

състоянията с потенциално висок/неизвестен риск (354). Наличните консенсуси за безопасност се отнасят до честотата и интензитета на стимула, продължителността на в секунди на отделната серия и междусерииния интервал. За момента няма определени препоръки за общ брой пулсове на сесия, брой сесии за денонощие, брой сесии за седмица, обща продължителност на терапевтичния курс и честота на приложение на поддържащи сесии (354, 441). Една от най-високите описани експозиции на рТМС включва приложението на 12 960 пулса/сесия за до 3 дни в седмицата (общо 38 880 пулса/седмица) при здрави участници при което не се наблюдават сериозни нежелани реакции (25). В проучване за лечение на депресия се прилага неограничено продължителен курс на терапия (до достигане на стабилно подобрене) с параметри 6000 пулса/сесия, 120% от МП, 10 Hz и продължителност на отделната сесия от 30 минути всеки ден. В рамките на 12 м. един от участниците (28 г.) получава 70 сесии и общо 420 000 пулса без странични реакции (354).

Най-честите странични реакции описани в литературата при приложение на ТМС са преходно главоболие, локална болка, болка във врата, болка в зъбите и парестезии по време на стимулацията. Интензитета на тези неприятни усещания е различен при всеки участник като зависи от индивидуалната чувствителност към болка, вида и дизайна на бобината, локализацията ѝ върху скалпа, честотата и интензитета на стимулацията (354). Вероятно тези сетивни феномени се дължат на активиране на нервите в тъканите на скалпа, както и на съкращения на мускулите на скалпа или горната част на лицето. Болката във врата е свързана с принудителната поза и имобилизацията на главата по време на сесията. В огромната част от случаите провокираната локална болка и главоболие са много бързо преходни. При нужда предизвикано главоболие се повлиява лесно от аналгетици. До момента не е описано предизвикване на мигрена атака нито при здрави нито при пациенти с мигрена (78). Установено е, че като цяло малък брой участници (<2%) прекратяват лечението си поради болка (354).

Един от най-големите хипотетични рискове е провокирането на епилептичен пристъп. В литературата са описани много малък брой случаи на провокиране на припадъци с рТМС, предимно в годините преди публикуването на препоръките за безопасност. Рискът от епилептични пристъпи се увеличава с увеличаване на честотата и интензитета и намаляване на междусерииния интервал на стимулацията (354). Той е по-висок и при пациенти с анамнеза за припадъци, пациенти със заболявания на ЦНС повлияващи кортикалната възбудимост (инсулт) и приемане на медикаменти които намаляват епилептогенния праг. Теоретично рТМС може да предизвика пристъпи в два

периода – по време или непосредствено след самата процедура или определен период от време след процедурата в резултат на модулацията на кортикалната възбудимост. Докато припадъци са описани по време на първия период, то в литературата няма никакви данни за припадъци по време на втория период (354). Rossi и съавт. (354) правят обзор на публикуваните изследвания от началото на използването на ТМС до декември 2008 г. Авторите идентифицират общо 16 случая на епилептични припадъци, като на базата на клиничната и ЕЕГ характеристика се обсъжда възможността за не-епилептичен характер на 3 от тях. Schrader и съавт. (380) правят анализ на проучванията включващи само пациенти с епилепсия и установяват че риска за възникване на асоцииран с ТМС епилептичен припадък е от 0,0 до 2,8% за епТМС и от 0,0 до 3,6% за рТМС. Във всички случаи наблюдаваните припадъци не се различават от характерните за всеки пациент и нямат дългосрочни сериозни последици. При всички описани случаи се обсъжда и липса на пряка зависимост между ТМС и проявата на притъпите. В друг анализ на литературата, Вае и съавт. (41) установяват общ риск за провокиране на припадък при пациенти с епилепсия от 1,4% и не откриват данни за случаи на status epilepticus. Възможно обяснение за ниският риск при приложение на ТМС при пациенти с епилепсия е приема на антиепилептични медикаменти (354). Субклинични ЕЕГ абнормности по време на ТМС са наблюдавани при много малък брой пациенти и не са наблюдавани при здрави контроли (354).

Други възможни редки странични реакции са преходни нарушения на слуха, синкоп, преходна хипомания, преходни промени в когницията. Възможни са още изгаряния поради нагряване на имплантирани скалпови електроди и нарушена функция на имплантирани стимулиращи устройства.

Причина за промените в слуха са акустичните артефакти, които се получава поради бързата механична деформация на бобината по време на стимулацията. Когато те създават дискомфорт на пациента по време на процедурата могат да се използват запушалки за уши (354).

Неврокардиогенният (вазодепресорен) синкоп е рядко срещана реакция в ситуации на тревожност и психо-физически дискомфорт. Той се среща по-често от епилептичните припадъци при приложение на ТМС, като се смята че не свързан с директен ефект на стимулацията (354).

При малък брой пациенти, които са лекувани с НЧ или ВЧ рТМС за униполарна и биполарна депресия е описано възникване на хипомания (0,84% при активна рТМС/0,73% за плацебо стимулация), като това е под честотата за възникване на мания

при прием на тимостабилизатори (2,3 – 3,45%) (450). При всички случаи възникналите психични симптоми са преходни, със спонтанна ремисия след прекратяване на курса на лечение с рТМС или лесно повлияващи се от фармакологична терапия (354).

В когнитивната сфера, ТМС може да предизвика желани и нежелани ефекти. В проучванията с научно-изследователска насоченост, приложението на единични или повтарящи се серии стимулация в областта на префронталната кора, води до по-добро или по-лоши резултати на когнитивни тестове или задачи (354). Тези промени се наблюдават в малка степен, непостоянни са и не се свързват със сериозни рискове за участниците (354). В проучванията с терапевтична насоченост, при които се доставят повтарящи се сесии от рТМС над немоторни зони, при отделни пациенти се наблюдават леки и преходни нарушения в концентрацията и паметта и лесна уморемост докато при малък процент участници има подобрене в резултатите на когнитивните тестове (354).

По време на стимулация съществува риск от предизвикване на токове и загряване на електроди и метални импланти в областта на скалпа. Повишаването на температурата зависи от размера, формата, ориентацията, проводимостта и свойствата на околната тъкан, както и от типа и позицията на бобината и параметрите на стимулация. Електродите направени от злато и сребро имат голяма проводимост и могат да бързо да се загреят и да предизвикат изгаряния, докато имплантите от титаний имат по-малка проводимост и се загряват в по-малка степен (354). Когато ТМС се прилага в близост до електроди и импланти се препоръчва първо да се измери предизвиканото нагряване от стимулацията с избраните параметри *ex vivo* (354).

Съществува немалък брой проучвания при които се прилага ТМС на пациенти с имплантирани стимулиращи електроди на ПНС или ЦНС. В повечето от тях се прилага еднопулсова или двойно-пулсова ТМС и в по-малък брой – рТМС. Анализа на тези публикации показва че процедурата крие рискове, когато бобината се намира в близост до вътрешния пулсов генератор на имплантираните устройства и е сравнително безопасна когато бобината е далеч от него (354). Все още обаче няма точно дефинирано безопасно разположение на бобината и няма достатъчно данни за влияние на фактори като форма и ъгъл на разположение на бобината. Затова в такива случаи ТМС трябва да се прилага само при много внимателна преценка на потенциалния риск (354). Смята се че при пациенти с имплантирани стимулатори на *p. vagus*, сърдечни пейсмейкъри и гръбначно-мозъчни стимулатори ТМС е безопасна при условия че бобината се поставя далеч от компонентите на тези устройства, разположени в шията и гръдната област. Транскраниалната магнитна стимулация е противопоказан при пациенти с кохлеарни

импланти поради множеството вероятни рискови взаимодействия между стимулацията и устройството (354). В нашето проучване не бяха включени пациенти метални импланти, имплантирани електроди или стимулиращи устройства.

Основните странични реакции които наблюдавахме в рТМС групите в нашето проучване бяха *преходно засилване на главоболието и замаяност в рТМС М1 групата, преходни парестезии в областта на челото, преходно засилване на главоболието и замаяност в рТМС лДЛПФК групата и замаяност и шум в ухото в групата с плацебо стимулация*. Подобно на нашите резултати, описаните в литературата странични реакции при приложение на рТМС при мигрена са леки и преходни. До сега са докладвани преходно засилване на главоболието (n=8), замаяност (n=1), тинитус (n=1) и транзиторна ринорея (n=1) при рТМС над М1 (301, 302, 388) и преходно засилване на главоболието (n=7), преходно нарушение на концентрацията (n=3) и хипестезия в областта на лицето (n=1) при рТМС над лДЛПФК (103). Възможно е краткотрайната замаяност която наблюдавахме непосредствено след стимулацията при част от пациентите да се дължи на комбинация от фактори – продължителна принудителна поза на главата по време на процедурата, шумовия артефакт и механични вибрации достигащи до вътрешното ухо, ортостатични фактори при изправянето след продължително седене. При един пациент от рТМС М1 групата се наблюдаваше паническа атака по време на първата сесия от терапевтичния курс – пациента съобщи за интензивна тревожност, прилошаване и задух, съпроводени със сърцебиене, общо изпотяване и хиперемия на лицето. След прекратяване на процедурата атаката спонтанно претърпя обратно развитие без нужда от допълнителна фармакологична терапия. Пациента беше без диагностицирано до сега паническо разстройство, но при разпит съобщи за подобни епизоди в миналото. С голяма вероятност този пристъп беше ситуационно обусловен, а не пряко свързан със стимулацията. Това се подкрепя и от факта че до сега в литературата не е описано провокиране на паническа атака като резултат от директното въздействие на рТМС. Поради факта че цефалната алодиния е често срещана при пациенти с ХМ, би могло да се предположи че рТМС, при която има механично въздействие върху кожата на скалпа ще бъде свързана с лоша поносимост при пациентите с ХМ. Нашият опит, както и повечето публикации разкриват точно обратното. До момента само в едно проучване с много малък брой пациенти се докладва лоша поносимост на пациенти с ХМ към ВЧ рТМС приложена над М1 (418).

Интерес представлява въпросът за лечение на мигрената по време на бременност въпреки че в нашето проучване нямаше такива пациентки. Установено е че бременността

има протективен ефект по отношение на мигренните атаки особено в последните 2 триместъра. Възможно е обаче мигренните атаки да не намалеят, а в редки случаи дори мигрената да дебютира по време на бременността (345). В такива случаи терапевтичните опции за симптоматично и профилактично лечение са силно лимитирани. В едно проучване на епТМС за лечение на мигренен пристъп са включени 3 бременни жени по време на бременност във втори триместър. И трите пациентки имат подобрене на мигренните симптоми. В следствие раждат без компликации здрави деца и продължават ТМС терапията в постпарталния период (54). В момента съществуват само отделни публикации, включващи бременни които се лекуват с рТМС поради депресия като не се наблюдават нежелани ефекти върху плода (237, 313). Тъй като магнитните полета бързо отслабват с разстоянието е малко вероятно фетусът да бъде директно засегнат от магнитния пулс (354). Така за момента ТМС се очертава като сравнително безопасен метод при бременност. Въпреки това все още има много малко публикации по проблема и при всеки индивидуален случай трябва да се прецени съотношението полза/риск преди приложението на ТМС. При бременност трябва да се избягва и директната стимулация на лумбалната област освен ако няма голяма диагностична необходимост от нея (354).

Нашите резултати показват сравнително добра поносимост и липса на сериозни нежелани реакции при прием на toripamate. Въпреки това в сравнение с рТМС групите, пациентите в toripamate групата имаха най-висок процент странични реакции. *Най-често наблюдавахме парестезии, гадене и нарушена концентрация.* Това съответства до голяма степен и с данните от литературата. Повечето автори докладват че медикамента е безопасен и добре толериран като профилактично лечение за мигрена. Най-често наблюдаваните странични реакции са парестезия, умора, анорексия, гадене, нарушена концентрация, анорексия, гадене (47, 73, 149, 150, 154, 295, 395, 398, 403, 413, 435, 453). Нежеланите ефекти се проявяват по-често при прием на 200 mg/ден отколкото при прием на по-ниската доза на медикамента (150, 398). Подобно на нашето проучване в по-голямата част от публикациите страничните реакции са леки до умерени по сила. Обикновено не се налага лечение на парестезиите тъй като са преходни, но при нужда може да се приложат калиеви препарати (393). Други по-рядко наблюдавани нежелани ефекти са депресия, халюцинации, налудности, зрителни нарушения, които могат да са свързани с болка в очите, тромбоза на дълбоките вени, хипергликемия, алопеция, импотентност, аноргазмия и констипация (312). Рядко, само в началото на лечението може да се наблюдава глаукома която в следствие изчезва. При прием на високи дози

рядко може да се наблюдава олигохидроза, която потенциално може да доведе до фатална хипертермия. При повече от 10% от лекуваните пациенти може да се наблюдава хиперхлоремична ацидоза, която рядко е клинично значима. Въпреки това тя води до повишен риск от формиране на бъбречни конкременти и остеомаляция (312). Докато повечето други медикаменти за профилактика на мигрената водят до напълняване, topiramate е свързан със загуба на тегло като този ефект е по-изразен при пациенти с висок индекс на телесната маса. Като цяло повечето от нежеланите реакции са по-изразени в началото на терапията и могат да намалют с времето. По-дълготрайната терапия не е свързана с повишен риск за пациентите. Контраиндикациите за прием на медикамента включват бъбречна недостатъчност, нефролитиаза и глаукома (312). До момента безопасността на topiramate при бременност е неизвестна. Знае се че медикамента преминава през човешката плацента и се секретира в млякото. Той има тератогенно действие при животни (335). Проучванията по време на бременност при хора са малко и включващи пациентки с епилепсия. Затова поради липса на достатъчно данни и налично съмнение за тератогенност медикамента не се препоръчва по време на бременност (312).

В нашето проучване демонстрираме отличен профил на безопасност и добра ефективност на рТМС при пациенти с ХМ. Това разкрива стимулацията като нова терапевтична опция за това тежко и социално значимо заболяване. Тя може да се разглежда и като алтернатива при пациенти, които са с противопоказания за прием на topiramate или имат непоносими странични реакции към медикамента.

VIII. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ

A. ИЗВОДИ:

1. Между пристъпите съществува абнормна възбудимост на мозъчния ствол по-изразена при пациентите с хронична мигрена.
2. Ноцицептивния ТЦР е по-чувствителен метод от нМР за откриване на стволова увреда.
3. Пациентите с хронична мигрена са със сигнификантно по-тежка клинична картина и по-силно негативно влияние на главоболието върху всекидневния живот.
4. Медикаментозната злоупотреба, липсата на аура и двустранното главоболие е характерен белег за пациентите с хронична мигрена.
5. Репетитивната ТМС е ефективен метод за лечение на мигрена – намалява броя дни с главоболие, интензитета на болката, приема на медикаменти и негативното влияние на главоболието върху всекидневния живот.
6. Терапевтичният отговор след рТМС е по-добър първия месец след процедурата в сравнение с втория месец след процедурата.
7. Репетитивната ТМС е безопасна и добре толерирана от пациентите с ХМ.
8. Няма сигнификантни различия в резултатите между двете таргетни зони.
9. Не се откриват сигнификантни различия в резултатите между рТМС и topiramate.

B. ПРИНОСИ:

Научно-теоретични:

1. За първи път се доказва повишена стволова възбудимост с мощта на нТЦР.
2. За първи път се установява съизмерим ефект на ВЧ рТМС при сравнение на две таргетни зони при мигрена.
3. За първи път чрез сравнителен анализ се доказва съизмерим терапевтичен ефект на рТМС и topiramate при хронична мигрена.

Научно-практически:

4. За първи път в България се провежда изследване на ноцицептивно-специфичен мигателен рефлекс.

5. За първи път в литературата е изследван ноцицептивен тригемино-цервикален рефлекс при мигрена.

6. За първи път се провежда пряко сравнително проучване на ВЧ рТМС над две таргетни зони и плацебо стимулация при мигрена.

7. Предложен е протокол за ВЧ рТМС за лечение на пациенти с хронична мигрена.

IX. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. Статии:

1. Тодоров, В., Богданова, Д., Миланов, И. Транскраниална магнитна стимулация за лечение на главоболие. *Cephalgia*, 2016, 18, 1, 15-22.
2. Тодоров, В., Богданова, Д., Миланов, И. Репетитивна ТМС над първичната моторна кора за лечение на хронична мигрена – пилотно проучване. *Cephalgia*, 2016, 18, 1, 31-36.
3. Todorov, V., Bogdanova, D., Tonchev, P., Milanov, I. Repetitive transcranial magnetic stimulation over two target areas, sham stimulation and topiramate in the treatment of chronic migraine. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences*, 2018 (in press)

II. Постери:

1. Тодоров, В., Стоянова, В., Богданова, Д., Миланов, И. Репетитивна транскраниална магнитна стимулация за лечение на хронична мигрена. *Българска Неврология*, 2017, 18, Suppl. 1, 96.
2. Тодоров, В., Стоянова, В., Богданова, Д., Миланов, И. Репетитивна транскраниална магнитна стимулация над две таргетни зони, плацебо стимулация и Топирамат за лечение на хронична мигрена. *Българска Неврология*, 2018, 19, Suppl. 2, 69.
3. Todorov, V., Stoyanova, V., Bogdanova, D., Milanov, I. Repetitive TMS over the primary motor cortex for prophylactic treatment of migraine. *Eur. J. Neurol.*, 2017, 24, Suppl. 1, 391.
4. Todorov, V., Stoyanova, V., Bogdanova, D., Milanov, I. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic migraine treatment – comparison of two cortical target areas. *Eur. J. Neurol.*, 2018, 25, Suppl. 2, 591.

III. Презентации:

1. Тодоров, В. Транскраниална магнитна стимулация за лечение на главоболие. Презентация на конференция по ТМС, Пловдив, 2015.
2. Тодоров, В. Репетитивна ТМС при хронична мигрена. Презентация на Първи национален конгрес по ЕМГ, ЕП и ТМС, Пловдив, 2016.

3. Тодоров, В. РТМС над първичната моторна кора, лявата дорзо-латерална кора и плацебо стимулация при пациенти с хронична мигрена. Презентация на Втори национален конгрес по ЕМГ, ЕП и ТМС, Слънчев бряг, 2017.

Х. ЛИТЕРАТУРА

1. Байкушев, Ст., Байкушев, К., Матева, В. Терапевтично приложение на транскраниална и периферна магнитна стимулация. Universe series, Plovdiv, 2004.
2. Богданова, Д. Клинико-неврофизиологично проучване на функциите на мозъчния ствол при пациенти с главоболие. Дисертационен труд, Медицински университет, София, България, 2008, 192 стр.
3. Богданова, Д., Миланов, И., Неврофизиологично проучване на стволните интерневронни функции при пациенти с първично главоболие. Cephalgia, 2008, 10, 1, 6-13.
4. Ишпекова, Б., Миланов, И., Христова, Л. Клинична Електромиография. София: Унисон Арт, 2011, 546 стр.
5. Колев, П., Миланов, И., Чипилски, Л. Неврофизиологични изследвания при профилактиката на мигрената с Depakine-Chrono. Cephalgia, 1999, 1, 2, 16-21.
6. Миланов, И. Главоболие. Медицина и физкултура, София, 2011, 342 стр.
7. Миланов, И. Патогенеза и патофизиологични механизми на спастично повишения мускулен тонус. Мозъчносъдови заболявания, 1995, 2, 31-36.
8. Узунов, Н. Мигрена, София, Мед. и физк., 1979.
9. Хаджиев, Д., Митев, Г. Мигрена. Актуални проблеми. София, РИК „Симел”, 2007, 100 стр.
10. Ширшова, Е. В., Акарачкова, Е. С. Применение магнитной транскраниальной стимуляции при хронической головной боли напряжения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012, 112, 7, 62-64.
11. Aamodt, A. H., Stovner, L. J., Hagen, K., Bråthen, G., Zwart, J. Headache prevalence related to smoking and alcohol use. The Head-HUNT Study. Eur. J. Neurol., 2006, 13, 11, 1233-1238.
12. Ablad, B., Dahlof, C. Migraine and beta-blockade: modulation of sympathetic neurotransmission. Cephalgia, 1986, 6, Suppl 5, 7-13.
13. Adams, R. W., Lambert, G. A., Lance, J. W. Stimulation of brainstem nuclei in the cat: effect on neuronal activity in the primary visual cortex of relevance to cerebral blood flow and migraine. Cephalgia, 1989, 9, 2, 107-118.
14. Afra, J., Cecchini, A. P., De Pasqua, V. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. Brain, 1998, 121, pt 2, 233-241.

15. Afra, J., Proietti, A., Sandor, P. S., Schoenen, J. Comparison of visual and auditory evoked cortical potentials in migraine patients between attacks. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111, 6, 1124–1129.
16. Afridi, S. K., Giffin, N. J., Kaube, H., Friston, K. J., Ward, N. S., Frackowiak, R. S., Goadsby, P. J. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch. Neurol.*, 2005, 62, 8, 1270-1275.
17. Ahmed, F., Goadsby, P. J., Bhola, R., Reinhold, T., Bruggenjurgan, B. Treatment Cost Analysis of refractory chronic migraine patients in a UK NHS setting A poster presented at 17th annual International Headache Congress, Valencia Spain, May 14-17, 2015.
18. Aktekin, B., Yaltkaya, K., Ozkaynak, S. Recovery cycle of the blink reflex and exteroceptive suppression of temporalis muscle activity in migraine and tension-type headache. *Headache*, 2001, 41, 2, 142–149.
19. Almaraz, A. C., Dilli, E., Dodick, D. W. The effect of prophylactic medications on TMS for migraine aura. *Headache*, 2010, 50, 10, 1630-1633.
20. Ambrosini, A., de Noordhout, A. M., Alagona, G. Impairment of neuromuscular transmission in a subgroup of migraine patients. *Neurosci. Lett.*, 1999, 276, 3, 201–203.
21. Ambrosini, A., Magis, D., Schoenen, J. Migraine – clinical neurophysiology. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 97 (3rd series) Headache G. Nappi and M.A. Moskowitz, Editors Elsevier, 2011, 275-293.
22. Ambrosini, A., Rossi, P., De Pasqua, V. Lack of habituation causes high intensity dependence of auditory evoked cortical potentials in migraine. *Brain*, 2003, 126, pt 9, 2009–2015.
23. Ambrosini, A., Schoenen, J. Electrophysiological response patterns of primary sensory cortices in migraine. *J Headache Pain*, 2006, 7, 6, 377-388.
24. Anastasio, M. G., Perrotta, A., Coppola, G., Ambrosini, A., Sandrini, G., De Icco, R., Pierelli, F. Frequency-dependent habituation deficit of the nociceptive blink reflex in migraine with and without aura. *Headache*, 2017, 57, 6, 887-898.
25. Anderson, B., Mishory, A., Nahas, Z., Borckardt, J. J., Yamanaka, K., Rastogi, K., George, M. S. Tolerability and safety of high daily doses of repetitive transcranial magnetic stimulation in healthy young men. *J ECT*, 2006, 22, 1, 49-53.
26. Andreou, A. P., Sprenger, T., Goadsby, P. J. Cortical modulation of thalamic function during cortical spreading depression - unraveling a new central mechanism involved in migraine aura. *J Headache Pain*, 2013, 14, Suppl. 1, I6.

27. Andreou, A. P., Sprenger, T., Goadsby, P. J. Cortical spreading depression evoked discharges on trigeminothalamic neurons. *Headache*, 2012, 52, 900.
28. Andreou, A. P., Summ, O., Schembri, C., Fredrick, J. P., Goadsby, P. J. Transcranial magnetic stimulation inhibits cortical spreading depression but not trigeminocervical activation in animal models of migraine. *Headache*, 2010, 50, Suppl. 1, 58.
29. Andreou, A.P., Fredrick, J., Goadsby, P.J. Endogenous Opioids Mediate the sTMS Effects in the Sensory Thalamus of Migraine Models. *Cephalalgia*, 2013, 33, 8, 11.
30. Antal, A., Kriener, N., Lang, N., Boros, K., Paulus, W. Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*, 2011, 31, 7, 820–828.
31. Apkarian, V. A., Sosa, Y., Sonty, S., Levy, R. M., Harden, R. N., Parrish, T. B., Gitelman, D. R. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J. Neurosci.*, 2004, 24, 46, 10410–10415.
32. Artemenko, A. R., Kurenkov, A. L., Nikitin, S. S., Filatova, E. G. Duloxetine in the treatment of chronic migraine. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2010, 110, 1, 49-54.
33. Ashkenazi, A., Sholtzow, M., Shaw, J. W., Burstein, R., Young, W. B. Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method. *Cephalalgia*, 2007, 27, 2, 111-117.
34. Astin, J.A., Ernst E., The effectiveness of spinal manipulation for the treatment of headache disorders: a systematic review of randomized clinical trials. *Cephalalgia*, 2002, 22, 8, 617-623.
35. Aurora, S. K., Barrodale, P. M., Tipton, R. L., Khodavirdi, A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache*, 2007, 47, 7, 996-1003.
36. Aurora, S. K., Dodick, D. W., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Silberstein, S. D., Lipton, R. B. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*, 2010, 30, 7, 793-803.
37. Auvichayapat, P., Janyacharoen, T., Rotenberg, A., Tiamkao, S., Krisanaprakornkit, T., Sinawat, S., Punjaruk, W., Thinkhamrop, B., Auvichayapat, N. Migraine prophylaxis by anodal transcranial direct current stimulation, a randomized, placebo-controlled trial. *J Med Assoc Thai*, 2012, 95, 8, 1003–1012.

38. Avramidis, T. G., Podikoglou, D. G., Anastasopoulos, I. E., Koutroumanidis, M. A., Papadimitriou, A. L. Blink reflex in migraine and tension-type headache. *Headache*, 1998, 38, 9, 691-696.
39. Aydin-Abidin, S., Trippe, J., Funke, K., Eysel, U. T., Benali, A. High and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates cFos and zif268 protein expression in the rat brain. *Exp Brain Res*, 2008, 188, 2, 249–261.
40. Ayzenberg, I., Obermann, M., Nyhuis, P., Gastpar, M., Limmroth, V., Diener, H. C. Central sensitization of the trigeminal and somatic nociceptive systems in medication overuse headache mainly involves cerebral supraspinal structures. *Cephalalgia*, 2006, 26, 9, 1106–1114.
41. Bae, E. H., Schrader, L. M., Machii, K., Alonso-Alonso, M., Riviello, J. J., Pascual-Leone, A., Rotenberg, A. *Epilepsy Behav*, 2007, 10, 4, 521-528.
42. Bahra, A., Matharu, S., Buchel, C., Frackowiak, R. S., Goadsby, P. J. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*, 2001, 31, 357, 1016-1017.
43. Bahra, A., Walsh, M., Menon, S., Goadsby, P. J. Does chronic daily headache arise de novo in association with regular use of analgesics? *Headache*, 2003, 43, 3, 179-190.
44. Baliki, M. N., Schnitzer, T. J., Bauer, W. R., Apkarian, A. V. Brain morphological signatures for Chronic Pain. *PLoS ONE*, 2011, 6, 10, e26010.
45. Bank, J., Bense, E., Kiraly, C. The blink reflex in migraine. *Cephalalgia*, 1992, 12, 5, 289–292.
46. Barker, A. T. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1999, 51, 3–21.
47. Bartolini, M., Silvestrini, M., Taffi, R. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clin Neuropharmacol*, 2005, 28, 6, 277–279.
48. Baslo, B., Coban, A., Baykan, B. Investigation of neuromuscular transmission in some rare types of migraine. *Cephalalgia*, 2007, 27, 11, 1201–1205.
49. Benedetti, F. Placebo and the New Physiology of the Doctor-Patient Relationship. *Physiological Reviews*, 2013, 93, 3, 1207-1246.
50. Bennett, M. H., French, C., Schnabel, A., Wasiak, J., Kranke, P. Normobaric and hyperbaric oxygen therapy for migraine and cluster headache. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, 3, CD005219.
51. Bernstein, C., Burstein, R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol*, 2012, 8, 2, 89–99.

52. Bestmann, S., Baudewig, J., Siebner, H. R., Rothwell, J. C., Frahm, J. BOLD MRI responses to repetitive TMS over human dorsal premotor cortex. *Neuroimage*, 2005, 28, 1, 22–29.
53. Beydoun, A., Morrow, T. J., Shen, J. F., Casey, K. L. Variability of laser-evoked potentials: attention, arousal and lateralized differences. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1993, 88, 3, 173-181.
54. Bholra, R., Kinsella, E., Giffin, N., Lipscombe, S., Ahmed, F., Weatherall, M., Goadsby, P. Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. *J Headache Pain*, 2015, 16, 51.
55. Bholra, R., Kinsella, E., Weatherby, S., Ahmed, F., Giffin, N., Maniyar, F., Goadsby P.J. Use of single pulse TMS (STMS) to treat migraine with medication overuse. *Cephalalgia*, 2015, 35, 6S, 24.
56. Bigal, M. E., Ashina, S., Burstein, R., Reed, M. L., Buse, D., Serrano, D., Lipton, R. B., AMPP Group. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology*, 2008, 70, 17, 1525-1533.
57. Bigal, M. E., Lipton, R. B. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*, 2008, 48, 1, 7-15.
58. Bigal, M. E., Lipton, R. B. Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache*, 2006, 46, 9, 1334–1343.
59. Bigal, M. E., Lipton, R. B., Holland, P. R., Goadsby, P. J. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology*, 2007, 68, 21, 1851-1861.
60. Bigal, M. E., Rapoport, A. M., Lipton, R. B., Tepper, S. J., Sheftell, F. D. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache*, 2003, 43, 4, 336–342.
61. Bigal, M. E., Serrano, D., Buse, D., Scher, A., Stewart, W. F., Lipton, R. B. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*, 2008, 48, 8, 1157–1168.
62. Bigal, M. E., Tepper, S. J., Sheftell, F. D., Rapoport, A. M., Lipton, R. B. Chronic daily headache: correlation between the 2004 and the 1988 International Headache Society diagnostic criteria. *Headache*, 2004, 44, 7, 684–691.
63. Blackburn-Munro, G., Blackburn-Munro, R.E. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *J. Neuroendocrinol.*, 2001, 13, 12, 1009–1023.

64. Blau, J. N., Dexter, S. L. The site of pain origin during migraine attacks. *Cephalalgia*, 1981, 1, 3, 143-147.
65. Bliss, T. V. P., Cooke, S. F. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics*, 2011, 66, Suppl 1, 3-17.
66. Bloudek, L. M., Stokes, M., Buse, D. C., Wilcox, T. K., Lipton, R. B., Goadsby, P. J., Varon, S. F., Blumenfeld, A. M., Katsarava, Z., Pascual, J., Lanteri-Minet, M., Cortelli, P., Martelletti, P. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*, 2012, 13, 5, 361-378.
67. Blumenfeld, A., Varon, S., Wilcox, T. K., Buse, D., Kawata, A. K., Manack, A., Goadsby, P. J., Lipton, R. B. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia*, 2011, 31, 3, 301–315.
68. Bogdanova. D., Milanov, I., Common pathophysiological mechanisms of primary headache and Parkinsons disease – a neurophysiological evidence. *C. R. Acad. Bulg. Sci.*, 2013, 66, 10, 1473-1480.
69. Bohotin, V., Fumal, A., Vandenheede, M., Gérard, P., Bohotin, C., Maertens de Noordhout, A., Schoenen, J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain*, 2002, 125, Pt 4, 912-922.
70. Bondy, B., Baghai, T. C., Minov, C., Schüle, C., Schwarz, M.J., Zwanzger, P. Substance P serum levels are increased in major depression : preliminary results. *Biol. Psychiatry*, 2003, 53, 6, 538–542.
71. Bongsebandhu-Phubhakdi, S., Srikiatkachorn, A. Pathophysiology of medication-overuse headache: implications from animal studies. *Curr Pain Headache Rep*, 2012, 16, 1, 110–115.
72. Borckardt, J. J., Smith, A. R., Reeves, S. T., Madan, A., Shelley, N., Branham, R. A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain*, 2009, 10, 5, 840–849.
73. Brandes, J. L., Saper, J. R., Diamond, M. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291, 8, 965–973.
74. Brascher, A. K., Becker, S., Hoeppli, M. E., Schweinhardt, P. Different Brain Circuitries Mediating Controllable and Uncontrollable Pain. *J Neurosci.*, 2016, 36, 18, 5013-5025.

75. Brighina, F., Giglia, G., Scalia, S., Francolini, M., Palermo, A., Fierro, B. Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. *Exp Brain Res*, 2005, 161, 1, 34-38.
76. Brighina, F., Palermo, A., Daniele, O., Aloisio, A., Fierro, B. High-frequency transcranial magnetic stimulation on motor cortex of patients affected by migraine with aura: a way to restore normal cortical excitability? *Cephalalgia*, 2010, 30, 1, 46-52.
77. Brighina, F., Piazza, A., Daniele, O., Fierro, B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, 2002, 145, 2, 177-181.
78. Brighina, F., Piazza, A., Vitello, G., Aloisio, A., Palermo, A., Daniele, O., Fierro, B. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci.*, 2004, 15, 227, 1, 67-71.
79. Bronfort, G., Nilsson, N., Haas, M., Evans, R., Goldsmith, C. H., Assendelft, W. J., Bouter, L. M. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 3, CD001878.
80. Brooks, J. B., Fragoso, Y. D. The blink reflex test does not show abnormalities in a large group of patients with chronic migraine. *Arq Neuropsiquiatr*, 2013, 71, 11, 862-865.
81. Brown, J. A., Barbaro, N. M. Motor cortex stimulation for central and neuropathic pain: current status. *Pain*, 2003, 104, 3, 431-435.
82. Burstein, R., Jakubowski, M., Garcia-Nicas, E., Kainz, V., Bajwa, Z., Hargreaves, R., Becerra, L., Borsook, D. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann. Neurol.*, 2010, 68, 1, 81-91.
83. Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B. J., Bajwa, Z. H. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann. Neurol.*, 2000, 47, 5, 614-624.
84. Busch, V., Kaube, S., Schulte-Mattler, W., Kaube, H., May, A. Sumatriptan and corneal reflexes in headache-free migraine patients: a randomized and placebo-controlled crossover study. *Cephalalgia*, 2007, 27, 2, 165-172.
85. Buse, D. C., Manack, A. N., Fanning, K. M. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*, 2012, 52, 10, 1456-1470.
86. Buse, D. C., Manack, A., Serrano, D., Turkel, C., Lipton, R. B. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2010, 81, 4, 428-432.

87. Buse, D., Manack, A., Serrano, D., Reed, M., Varon, S., Turkel, C., Lipton, R. Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*, 2012, 52, 1, 3–17.
88. Bush, G., Luu, P., Posner, M. I. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn. Sci.*, 2000, 4, 6, 215–222.
89. Cao, Y., Aurora, S. K., Nagesh, V., Patel, S. C., Welch, K. M. Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. *Neurology*, 2002, 59, 1, 72–78.
90. Cevoli, S., Mochi, M., Scapoli, C., Marzocchi, N., Pierangeli, G., Pini, L. A genetic association study of dopamine metabolism-related genes and chronic headache with drug abuse. *Eur. J. Neurol.*, 2006, 13, 9, 1009–1013.
91. Cevoli, S., Sancisi, E., Grimaldi, D., Pierangeli, G., Zanigni, S., Nicodemo, M. Family history for chronic headache and drug overuse as a risk factor for headache chronification. *Headache*, 2009, 49, 3, 412–418.
92. Cha, M. J., Moon, H. S., Sohn, J. H., Kim, B. S., Song, T. J., Kim, J. M., Park, J. W., Park, K. Y., Kim, S. K., Kim, B. K., Cho, S. J. Chronic Daily Headache and Medication Overuse Headache in First-Visit Headache Patients in Korea: A Multicenter Clinic-Based Study. *J Clin Neurol.*, 2016, 12, 3, 316–322.
93. Chanraud, S., Di Scala, G., Dilharreguy, B., Schoenen, J., Allard, M., Radat, F. Brain functional connectivity and morphology changes in medication-overuse headache: Clue for dependence-related processes? *Cephalalgia*, 2014, 34, 8, 605–615.
94. Charles, A., Brennan, K. C. The neurobiology of migraine In *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 97 (3rd series) Headache G. Nappi and M.A. Moskowitz, Editors Elsevier 2011, 99–108.
95. Charles, A., Brennan, K. Cortical spreading depression-new insights and persistent questions. *Cephalalgia*, 2009, 29, 10, 1115–1124.
96. Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., Koch, G., Suppa, A., Edwards, M. A common polymorphism in the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *J. Physiol.*, 2008, 586, 23, 5717–5725.
97. Chen, R., Classen, J., Gerloff, C. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1997, 48, 5, 1398–1403.
98. Chen, W., Wang, S., Fuh, J., Lin, C., Ko, Y., Lin, Y. Persistent ictal-like visual cortical excitability in chronic migraine. *Pain*, 2011, 152, 2, 254–258.

99. Cincotta, M., Borgheresi, A., Gambetti, C., Balestrieri, F., Rossi, L., Zaccara, G. Suprathreshold 0.3 Hz repetitive TMS prolongs the cortical silent period: potential implications for therapeutic trials in epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114, 10, 1827–1833.
100. Clarke, B. M., Upton, A. R., Kamath, M. V., Al-Harbi, T., Castellanos, C. M. Transcranial magnetic stimulation for migraine: clinical effects. *J Headache Pain*, 2006, 7, 5, 341-346.
101. Claustrat, B., Loisy, C., Brun, J. Nocturnal plasma melatonin levels in migraine: a preliminary report. *Headache*, 1989, 29, 4, 242– 245.
102. Colás, R., Muñoz, P., Temprano, R., Gómez, C., Pascual, J. Chronic daily headache with analgesic overuse: epidemiology and impact on quality of life. *Neurology*, 2004, 62, 8, 1338-1342.
103. Conforto, A. B., Amaro, E., Gonçalves, A. L., Mercante, J. P., Guendler, V. Z., Ferreira, J. R., Kirschner, C. C., Peres, M. F. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia*, 2014, 34, 6, 464-472.
104. Cooke, L., Eliasziw, M., Becker, W. J. Cutaneous allodynia in transformed migraine patients. *Headache*, 2007, 47, 4, 531-539.
105. Coppola, G., Currà, A., Di Lorenzo, C., Parisi, V., Gorini, M., Sava, S. L. Abnormal cortical responses to somatosensory stimulation in medication overuse headache. *BMC Neurol*, 2010, 10, 126.
106. Coppola, G., De Pasqua, V., Pierelli, F., Schoenen, J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on somatosensory evoked potentials and high frequency oscillations in migraine. *Cephalalgia*, 2012, 32, 9, 700-709.
107. Coppola, G., Di Clemente, L., Fumal, A. Inhibition of the nociceptive R2 blink reflex after supraorbital or index finger stimulation is normal in migraine without aura between attacks. *Cephalalgia*, 2007, 27, 7, 803–808.
108. Coppola, G., Di Lorenzo, C., Bracaglia, M., Di Lenola, D., Parisi, V., Perrotta, A., Serrao, M., Pierelli, F. Lateralized nociceptive blink reflex habituation deficit in episodic cluster headache: Correlations with clinical features. *Cephalalgia*, 2015, 35, 7, 600-607.
109. Coppola, G., Di Lorenzo, C., Schoenen, J., Pierelli, F., Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain*, 2013, 14, 1, 65.

110. Coppola, G., Lvelli, E., Bracaglia, M., Serrao, M., Di Lorenzo, C., Pierelli, F., Electrophysiological correlates of episodic migraine chronification: evidence for thalamic involvement. *J Headache Pain*, 2013, 14:76.
111. Coppola, G., Pierelli, F., Schoenen, J. Habituation and migraine. *Neurobiol Learn Mem.*, 2009, 92, 2, 249–259.
112. Coppola, G., Vandenhede, M., Di Clemente, L. Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain*, 2005, 128, pt 1, 98–103.
113. Costa, Y. M., Baad-Hansen, L., Bonjardim, L. R., Conti, P. C. R., Svensson, P. Reliability of the nociceptive blink reflex evoked by electrical stimulation of the trigeminal nerve in humans. *Clin Oral Investig.*, 2017, 21, 8, 2453-2463.
114. Cruccu, G., Leardi, M. G., Ferracuti, S., Manfredi, M. Corneal reflex responses to mechanical and electrical stimuli in coma and narcotic analgesia in humans. *Neurosci. Lett.*, 1997, 222, 1, 33-36.
115. Cupini, L., Costa, C., Sarchielli, P., Bari, M., Battista, N., Eusebi, P. Degradation of endocannabinoids in chronic migraine and medication overuse headache. *Neurobiol Dis*, 2008, 30, 2, 186–189.
116. Cutrer, F. M., Huerter, K. Migraine aura. *Neurologist*, 2007, 13, 3, 118-125.
117. Cutrer, F. M., Limmroth, V., Moskowitz, M. A. Possible mechanisms of valproate in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*, 1997, 17, 2, 93–100.
118. Cutrer, F. M., Sorensen, A. G., Weisskoff, R. M., Ostergaard, L., Sanchez del Rio, M., Lee, E. J., Rosen, B. R., Moskowitz, M. A. Perfusion-weighted imaging defects during spontaneous migrainous aura. *Ann. Neurol.*, 1998, 43, 1, 25-31.
119. D’Elia, T. S, Vigano, A., Likale, M. F, Sava, S.L., Schoenen, J., Magis, D. Quadripulse Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Visual Cortex for Chronic Migraine Prevention: A Pilot-Trial. *Cephalalgia*, 2013, 33, 8, 49.
120. Danilov, A. B., Frolov, A. A., Fadeev, A. V., Korzhavina, V. B. The electrode for selective nociceptive stimulation: use experience and prospect for application in nociception studies in a human. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova*, 2009, 59, 1, 107-115.
121. DaSilva, A. F., Granziera, C., Snyder, J., Hadjikhani, N. Thickening in the somatosensory cortex of patients with migraine. *Neurology*, 2007, 69, 21,1990-1995.

122. DaSilva, A. F., Mendonca, M. E., Zaghi, S. tDCS-Induced Analgesia and Electrical Fields in Pain-Related Neural Networks in Chronic Migraine. *Headache*, 2012, 52, 8, 1283-1295.
123. Davies P. Medication overuse headache: a silent pandemic. *Pain*, 2012, 153, 7-8.
124. Dawson, G. D., Merton, P. A. "Recurrent" discharges from motoneurons. Abstracts 2nd International Congress of Physiological Sciences, Bruxelles, 1956, 221-222.
125. De Andrade, D. C., Mhalla, A., Adam, F., Texeira. M. J., Bouhassira, D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain*, 2011, 152, 2, 320–326.
126. De Felice, M., Ossipov, M., Wang, R., Lai, J., Chichorro, J., Meng, I. Triptan-induced latent sensitization: a possible basis for medication overuse headache. *Ann. Neurol.*, 2010, 67, 3, 325–337.
127. De Fusco, M., Marconi, R., Silvestri, L. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na/K pump $\alpha 2$ subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet*, 2003, 33, 2, 192–196.
128. De Marinis, M., Pujia, A., Colaizzo, E., Accornero, N. The blink reflex in "chronic migraine". *Clin Neurophysiol*, 2007, 118, 2, 457-463.
129. De Marinis, M., Pujia, A., Natale, L. Decreased habituation of the R2 component of the blink reflex in migraine patients. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114, 5, 889–893.
130. De Tommaso, M., Brighina, F., Fierro, B., Francesco, V. D., Santostasi, R., Sciruicchio, V., Vecchio, E., Serpino, C., Lamberti, P., Livrea, P. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex on laser-evoked potentials in migraine. *J Headache Pain*, 2010, 11, 6, 505-512.
131. De Tommaso, M., Delussi, M. Nociceptive blink reflex habituation biofeedback in migraine. *Funct. Neurol.*, 2017, 32, 3, 123-130.
132. De Tommaso, M., Guido, M., Libro, G. Zolmitriptan reverses blink reflex changes induced during the migraine attack in humans. *Neurosci. Lett.*, 2000, 289, 1, 57–60.
133. De Tommaso, M., Guido, M., Libro, G. The three responses of the blink reflex in adult and juvenile migraine. *Acta Neurol. Belg.*, 2000, 100, 2, 96–102.

134. De Tommaso, M., Guido, M., Libro, G., Losito, L., Scirucchio, V., Monetti. Abnormal brain processing of cutaneous pain in migraine patients during the attack. *Neurosci. Lett.*, 2002, 333, 1, 29–32.
135. De Tommaso, M., Losito, L., Difruscolo, O., Libro, G., Guido, M., Livrea, P. Changes in cortical processing of pain in chronic migraine. *Headache*, 2005, 45, 9, 1208–1218.
136. De Tommaso, M., Losito, L., Libro, G., Guido, M., Di Fruscolo, O., Sardaro, M. Effects of symptomatic treatments on cutaneous hyperalgesia and laser evoked potentials during migraine attack. *Cephalalgia*, 2005, 25, 5, 359–368.
137. De Tommaso, M., Murasecco, D., Libro, V., Guido, M., Scirucchio, V., Specchio, L.M., Gallai, V., Puca, F.M. Modulation of trigeminal reflex excitability in migraine: effects of attention and habituation on the blink reflex. *Int J Psychophysiol*, 2002, 44, 3, 239-249.
138. De Tommaso, M., Valeriani, M., Guido, M., Libro, G., Specchio, L. M., Tonali, P. Abnormal brain processing of cutaneous pain in patients with chronic migraine. *Pain*, 2003, 101, 1-2, 25–32.
139. Defrin, R. Chronic post-traumatic headache: clinical findings and possible mechanisms. *J Man Manip Ther.*, 2014, 22, 1, 36-44.
140. Deleu, D., Hanssens, Y. Primary chronic daily headache: clinical and pharmacological aspects. A clinic-based study in Oman. *Headache*, 1999, 39, 6, 432–436.
141. Delstanche, S., Schoenen, J. Botulinum toxin for the treatment of headache: a promising path on a “dead end road”? *Acta Neurol. Belg.*, 2010, 110, 3, 221–229.
142. Denuelle, M., Fabre, N., Payoux, P., Chollet, F., Geraud, G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*, 2007, 47, 10, 1418-1426.
143. Di Clemente, L., Coppola, G., Magis, D. Nociceptive blink reflex and visual evoked potential habituations are correlated in migraine. *Headache*, 2005, 45, 10, 1388–1393.
144. Di Clemente, L., Coppola, G., Magis, D., Fumal, A., De Pasqua, V., Di Piero, V., Schoenen, J. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain*, 2007, 130, Pt 3, 765-770.
145. Di Lazzaro, V., Quartarone, A., Higuchi, K., Rothwell, J.C. Short-latency trigemino-cervical reflexes in man. *Exp Brain Res*, 1995, 102, 3, 474-482.

146. Dichgans, M., Freilinger, T., Eckstein, G. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A causes familial hemiplegic migraine. *Lancet*, 2005, 366, 9483, 371–377.
147. Diener, H. C., Dodick, D. W., Aurora, S. K., Turkel, C. C., DeGryse, R. E., Lipton, R. B. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*, 2010, 30, 7, 804-14.
148. Diener, H. C., Scholz, E., Dichgans, J. Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. *Ann. Neurol.*, 1989, 25, 2, 125–130.
149. Diener, H., Bussone, G., Oene, J. C. V. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Cephalalgia*, 2007, 27, 7, 814–823.
150. Diener, H., Tfelt-Hansen, P., Dahlföf, C. Topiramate in migraine prophylaxis—results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*, 2004, 251, 8, 943–950.
151. Dodick, D. W., Schembri, C. T., Helmuth, M., Aurora, S. K. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache*, 2010, 50, 7, 1153-1163.
152. Domitrz, I., Kostera-Pruszczy, K. A., Kwiecinski, H. A single-fiber EMG study of neuromuscular transmission in migraine patients. *Cephalalgia*, 2005, 25, 10, 817–821.
153. Dowson, A. Migraine intervention with STARFlex technology (MIST) trial. *Circulation*, 2008, 117, 11, 1397-1404.
154. Edwards, K. R., Potter, D. L., Wu, S., Kamin, M., Hulihan, J. Topiramate in the preventive treatment of episodic migraine: a combined analysis from pilot, double-blind, placebo-controlled trials. *CNS Spectr.* 2003, 8, 6, 428–432.
155. Ekizoglu, E., Sozer-Topçular, N., Baykan, B., Oge, A. E. Assessment of excitability at the brainstem and cortex in primary headaches with allodynia. *J Clin Neurophysiol.*, 2015, 32, 2, 119-129.
156. Ellrich, J. Brain stem reflexes: probing human trigeminal nociception. *News Physiol. Sci.*, 2000, 15, 94-97.
157. Ellrich, J., Bromm, B., Hopf, H. C. Pain-evoked blink reflex. *Muscle Nerve*, 1997, 20, 3, 265-270.
158. Ellrich, J., Hopf, H. C. The R3 component of the blink reflex: normative data and application in spinal lesions. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 1996, 101, 4, 349-354.

159. Ellrich, J., Treede, R. D. Characterization of blink reflex interneurons by activation of diffuse noxious inhibitory controls in man. *Brain Res*, 1998, 803, 1-2, 161-168.
160. Emara, T., Amin, R., Hamed, S., Salah-eldin, N., Hemeda, M., Ashour, S. Half reduction in number of attacks in episodic migraine with left dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). A randomized controlled study *Cephalalgia*, 2015, 35, 6S, 43.
161. Ertekin, C., Celebisoi, N., Uludag, B. Trigemino-cervical reflexes in normal subjects. *J. Neurol. Sci.*, 1996, 143, 1-2, 84-90.
162. Estemalik, E., Tepper, S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 2013, 9, 709-720.
163. Evers, S., Afra, J., Frese, A., Goadsby, P. J., Linde, M., May, A., Sándor, P. S. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur. J. Neurol.*, 2009, 16, 9, 968-981.
164. Evers, S., Bauer, B., Suhr, B., Husstedt, I. W., Grotemeyer, K. H. Cognitive processing in primary headache: a study on event-related potentials. *Neurology*, 1997, 48, 1, 108–113.
165. Facchetti, D., Marsile, C., Faggi, L. Cerebral mapping in subjects suffering from migraine with aura. *Cephalalgia*, 1990, 10, 6, 279–284.
166. Fang, Z.Y., Li, Z., Xiong, L., Huang, J., Huang, X.L. Magnetic stimulation influences injury-induced migration of white matter astrocytes. *Electromagn.Biol.Med.*, 2010, 29, 3, 113–121.
167. FDA allows marketing of first device to relieve migraine headache pain FDA NEWS RELEASE Published date: Dec. 13, 2013
168. Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Colebatch, J. G., Marsden, C. D. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*, 1992, 453, 525–546.
169. Ferrari, M. D., James, M. H., Bates, D. Oral sumatriptan: effect of a second dose, and incidence and treatment of headache recurrences. *Cephalalgia*, 1994, 14, 5, 330–338.
170. Ferrari, M. D., Roon, K. I., Lipton, R. B., Goadsby, P. J. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*, 2001, 358, 9294, 1668–1675.

171. Ferraro, D., Vollono, C., Miliucci, R., Viridis, D., De, A., Pazzaglia, C. Habituation to pain in "medication overuse headache": a CO₂ laser-evoked potential study. *Headache*, 2012, 52, 5, 792–807.
172. Fierro, B., Ricci, R., Piazza, A., Scalia, S., Giglia, G., Vitello, G., Brighina, F. 1 Hz rTMS enhances extrastriate cortex activity in migraine: evidence of a reduced inhibition? *Neurology*, 2003, 25, 61, 10, 1446-1448.
173. Filatova, E., Latysheva, N., Kurenkov, A. Evidence of persistent central sensitization in chronic headaches: a multi-method study. *J Headache Pain*, 2008, 9, 5, 295–300.
174. Foo, H., Mason, P. Brainstem modulation of pain during sleep and waking. *Sleep Med Rev.*, 2003, 7, 2, 145–154.
175. Fox, P., Ingham, R., George, M. S., Mayberg, H., Ingham, J., Roby, J. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport*, 1997, 8, 2787–2791.
176. Fredholm, B. B., Battig, K., Holmen, J., Nehlig, A., Zvartau, E. E. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*, 1999, 51, 1, 83–133.
177. Freund, W., Klug, R., Weber, F., Stuber, G., Schmitz, B., Wunderlich, A. P. Perception and suppression of thermally induced pain: a fMRI study. *Somatosens Mot Res.*, 2009, 26, 1, 1-10.
178. Fujiki, M., Kobayashi, H., Abe, T., Kamida, T. Repetitive transcranial magnetic stimulation for protection against delayed neuronal death induced by transient ischemia. *J. Neurosurg.* 2003, 99, 6, 1063–1069.
179. Fumal, A., Bohotin, V., Vandenheede, M., Seidel, L., de Pasqua, V., de Noordhout, A. M., Schoenen, J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials: new insights in healthy subjects. *Exp Brain Res*, 2003, 150, 3, 332-340.
180. Fumal, A., Coppola, G., Bohotin, V., Gérardy, P. Y., Seidel, L., Donneau, A. F., Vandenheede, M., Maertens de Noordhout, A., Schoenen, J. Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by five daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers and migraine patients. *Cephalalgia*, 2006, 26, 2, 143-149.
181. Fumal, A., Laureys, S., Di Clemente, L., Boly, M., Bohotin, V., Vandenheede, M., Coppola, G., Salmon, E., Kupers, R., Schoenen, J. Orbitofrontal cortex involvement

- in chronic analgesic overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*, 2006, 129, Pt 2, 543–550.
182. Funamizu, H., Ogiue-Ikeda, M., Mukai, H., Kawato, S., Ueno, S. Acute repetitive transcranial magnetic stimulation reactivates dopaminergic system in lesion rats. *Neurosci. Lett.*, 2005, 383, 1-2, 77–81.
183. Fusco, M., D'Andrea, G., Micciche, F., Stecca, A., Bernardini, D., Cananzi, A. Neurogenic inflammation in primary headaches. *Neurol Sci*, 2003, Suppl 2, 61-64.
184. Galhardoni, R., Correia, G. S., Araujo, H., Yeng, L. T., Fernandes, D. T., Kaziyama, H. H., Marcolin, M. A., Bouhassira, D., Teixeira, M. J., de Andrade, D. C. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: a review of the literature. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96, 4 Suppl, S156-172.
185. Garcia-Larrea, L., Peyron, R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: from phenomenology to mechanisms. *Neuroimage*, 2007, 37, S71–79.
186. Gardiner, A. R., Bhatia, K. P., Stamelou, M., Dale, R. C., Kurian, M. A., Schneider, S. A. PRRT2 gene mutations: from paroxysmal dyskinesia to episodic ataxia and hemiplegic migraine. *Neurology*, 2012, 79, 21, 2115-2121.
187. Gaul, C., van Doorn, C., Webering, N. Clinical outcome of a headache-specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment recommendations in a tertiary headache center: an observational study. *J Headache Pain*, 2011, 12, 4, 475–483.
188. Gervil, M., Ulrich, V., Kaprio, J. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology*, 1999, 53, 5, 995–999.
189. Giffin, N. J., Katsarava, Z., Pfundstein, A., Ellrich, J., Kaube, H. The effect of multiple stimuli on the modulation of the 'nociceptive' blink reflex. *Pain*, 2004, 108, 1-2, 124-128.
190. Goadsby, P. J., Duckworth, J. W. Low frequency stimulation of the locus coeruleus reduces regional cerebral blood flow in the spinalized cat. *Brain Res*, 1989, 476, 1, 71–77.
191. Goadsby, P. J., Grosberg, B. M., Mauskop, A. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia*, 2014, 34, 12, 986–93.
192. Goadsby, P. J., Zanchin, G., Geraud, G. Early versus non-early intervention in acute migraine – Act when Mild – AwM. A double-blind placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalalgia*, 2008, 28, 4, 383–391.

193. Goadsby, P. J. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol.*, 2012, 15, Suppl 1, S15–S22.
194. Gobbelé, R., Buchner, H., Curio, G. High-frequency (600 Hz) SEP activities originating in the subcortical and cortical human somatosensory system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.*, 1998, 14, 182–189.
195. Granato, A., Ilbeh, S. M., Trovò, F., Borelli, M., Granello, G., Semenic, M., Monti, F., Pizzolato, G. Transcranial magnetic stimulation as a new approach in medication overuse headache: a pilot study. *J Headache Pain*, 2013, 14, Suppl 1, P168.
196. Grazi, L., Chiapparini, L., Ferraro, S., Usai, S., Andrasik, F., Mandelli, M. L., Bruzzone, M. G., Bussone, G. Chronic migraine with medication overuse pre-post withdrawal of symptomatic medication: clinical results and FMRI correlations. *Headache*, 2010, 50, 6, 998–1004.
197. Guyuron, B. A placebo-controlled surgical trial of the treatment of migraine headaches. *Plast Reconstruct Surg*, 2009, 124, 2, 461-468.
198. Hadjikhani, N., Sanchez Del Rio, M., Wu, O., Schwartz, D., Bakker, D., Fischl, B., Kwong, K. K., Cutrer, F. M., Rosen, B. R., Tootell, R. B., Sorensen, A. G., Moskowitz, M. A. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2001, 98, 8, 4687-4692.
199. Hadjipavlou, G., Dunckley, P., Behrens, T. E., Tracey, I. Determining anatomical connectivities between cortical and brainstem pain processing regions in humans: A diffusion tensor imaging study in healthy controls. *Pain*, 2006, 123, 1-2, 169–178.
200. Hanajima, R., Ugawa, Y., Machii, K., Mochizuki, H., Terao, Y., Enomoto, H. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol*, 2001, 531, 849–859.
201. Hansen, J. M., Schankin, C. J. Cerebral hemodynamics in the different phases of migraine and cluster headache. *J Cereb Blood Flow Metab.*, 2017, 0, 00, 1–15.
202. Hardy, S. G. Analgesia elicited by prefrontal stimulation. *Brain Res*, 1985, 339, 2, 281–284.
203. Harno, H., Hirvonen, T., Kaunisto, M. A. Subclinical vestibulocerebellar dysfunction in migraine with and without aura. *Neurology*, 2003, 61, 12, 1748–1752.
204. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*, 2013, 33, 9, 629-808.

205. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 1988, 8, suppl 7, 1–96.
206. Headache Classification Committee, Olesen, J., Bousser, M. G., Diener, H. C., Dodick, D., First, M., Goadsby, P. J., Gobel, H., Lainez, M. J., Lance, J. W., Lipton, R. B., Nappi, G., Sakai, F., Schoenen, J., Silberstein, S. D., Steiner, T. J. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. *Cephalalgia*, 2006, 26, 6, 742–746.
207. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (2004) The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*, 2004, 24, Suppl 1, 9–160.
208. Herwig, U., Fallgatter, A. J., Hoppner, J., Eschweiler, G. W., Kron, M., Hajak, G. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: randomised multicentre trial. *Br J Psychiatry*, 2007, 191, 441–448.
209. Hodaj, H., Alibeu, J. P., Payen, J. F., Lefaucheur, J. P. Treatment of Chronic Facial Pain Including Cluster Headache by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex With Maintenance Sessions: A Naturalistic Study. *Brain Stimul.*, 2015, 8, 4, 801-807.
210. Holland, P. R. Headache and sleep: shared pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*, 2014, 34, 10, 725–744.
211. Holland, P. R., Schembri, C., Fredrick, J., Goadsby, P. J. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of migraine aura?. *Cephalalgia*, 2009, 29, 22.
212. Holle, D., Gaul, C., Krebs, S., Naegel, S., Diener, H. C., Kaube, H., Katsarava, Z., Obermann, M. Nociceptive blink reflex and pain-related evoked potentials in hypnic headache. *Cephalalgia*, 2011, 31, 11, 1181-1188.
213. Holle, D., Gaul, C., Zillessen, S., Naegel, S., Krebs, S., Diener, H. C., Kaube, H., Katsarava, Z., Obermann, M. Lateralized central facilitation of trigeminal nociception in cluster headache. *Neurology*, 2012, 78, 13, 985-992.
214. Holle, D., Zillessen, S., Gaul, C., Naegel, S., Kaube, H., Diener, H. C., Katsarava, Z., Obermann, M. Habituation of the nociceptive blink reflex in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia*, 2012, 32, 13, 998-1004.
215. Holtzheimer, P., McDonald, W. A Clinical Guide to Transcranial Magnetic Stimulation. New York: Oxford University Press, 2014, 293 pp

216. Honkasalo, M-L. Kaprio, J., Winter, T. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache*, 1995, 35, 2, 70–78.
217. Hoogendam, J. M., Ramakers, G. M. J., Di Lazzaro. V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul.*, 2010, 3, 2, 95–118.
218. International Neuromodulation Society. Welcome to the International Neuromodulation Society. www.neuromodulation.com. Accessed Dec. 21, 2016
219. Jen, J. C., Wan, J., Palos, T. P. Mutation in the glutamate transporter EAAT1 causes episodic ataxia, hemiplegia, and seizures. *Neurology*, 2005, 65, 4, 529–534.
220. Ji, R-R., Schlaepfer, T. E., Aizenman, C.D., Epstein, C. M., Qiu, D., Huang, J.C. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 1998, 95, 26, 15635–15640.
221. Johansson, B., Georgiev, V., Lindstrom, K., Fredholm, B. B. A1 and A2A adenosine receptors and A1 mRNA in mouse brain: effect of long-term caffeine treatment. *Brain Res*, 1997, 762, 1-2, 153–164.
222. Judit, A., Sandor, P., Schoenen, J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia*, 2000, 20, 8, 714–719.
223. Kalita, J., Laskar, S., Bhoi, S. K., Misra, U. K. Efficacy of single versus three sessions of high rate repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic migraine and tension-type headache. *J Neurol.*, 2016, 263, 11, 2238-2246.
224. Katsarava Z, Yaldizli O, Voulkoudis C, Diener HC, Kaube H, Maschke M Pain related potentials by electrical stimulation of skin for detection of small-fiber neuropathy in HIV. *J Neurol.*, 2006, 253, 12, 1581-1584.
225. Katsarava, Z., Buse, D. C., Manack, A. N., Lipton, R. B. Defining the Differences Between Episodic Migraine and Chronic Migraine. *Current Pain and Headache Reports.*, 2012, 16, 1, 86-92.
226. Katsarava, Z., Giffin, N., Diener, H. Abnormal habituation of “nociceptive” blink reflex in migraine – evidence for increased excitability of trigeminal nociception. *Cephalalgia*, 2003, 23, 8, 814–819.
227. Katsarava, Z., Lehnerdt, G., Duda, B. Sensitization of trigeminal nociception specific for migraine but not pain of sinusitis. *Neurology*, 2002, 59, 9, 1450–1453.
228. Katsarava, Z., Manack, A., Yoon, M-S., Obermann, M., Becker, H., Dommes, P., Turkel, C., Lipton, R. B., Diener, H. C. Chronic migraine: Classification and comparisons. *Cephalalgia*, 2011, 31, 5, 520-529.

229. Kaube, H., Katsarava, Z., Käufer, T., Diener, H., Ellrich, J. A new method to increase nociception specificity of the human blink reflex. *Clin Neurophysiol.*, 2000, 111, 3, 413-416.
230. Kaube, H., Katsarava, Z., Przywara, S., Drepper, J., Ellrich, J., Diener, H. Acute migraine headache: possible sensitization of neurons in the spinal trigeminal nucleus? *Neurology*, 2002, 58, 8, 1234-1238.
231. Khodaie, B., Saba, V., Ahmadi, M., Lotfinia, A. A., Lotfinia, M. Effect of transcranial magnetic stimulation on cellular anatomy after repetitive cortical spreading depression *Cephalalgia* 2015, 35, 6S, 32-33.
232. Kim, J. Y., Chung, E. J., Lee, W.Y., Shin, H. Y., Lee, G. H., Choe, Y. S. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: analysis of (11C) raclopride PET study. *Mov Disord*, 2008, 23, 2, 207–211.
233. Kim, S.Y. Is nociceptive blink reflex helpful to assess pain of trigeminal neuralgia with concomitant persistent facial pain? *Journal of the Neurological Sciences*, 2017, 381, 496.
234. Kimura, J. The F-wave. In: *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. F. A. Davis Company, Philadelphia, 1989, 356-374.
235. Kimura, J., Powers, J. M., Van Allen, M.W. Reflex response of orbicularis oculi muscle to supraorbital nerve stimulation: Study in normal subjects and in peripheral facial paresis. *Arch. Neurol.*, 1969, 21, 2, 193–199.
236. Klauenberg, S., Maier, C., Assion, H.-J., Hoffmann, A., Krumova, E. K., Magerl, W. Depression and changed pain perception: hints for a central disinhibition mechanism. *Pain*, 2008, 140, 2, 332–343.
237. Klirova, M., Novak, T., Kopecek, M., Mohr, P., Strunzova, V. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett.*, 2008, 29, 1, 69-70.
238. Knight, Y. E., Bartsch, T., Kaube, H., Goadsby, P. J. P/Q-type calcium-channel blockade in the periaqueductal gray facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine? *J Neurosci.*, 2002, 22, 5, RC213.
239. Kobayashi, M., Pascual-Leone, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology*, 2003, 2, 3, 145–156.
240. Kristoffersen, E. S., Lundqvist, C. Medication-overuse headache: epidemiology, diagnosis and treatment. *Ther Adv Drug Saf.*, 2014, 5, 2, 87-99.
241. Kugelberg E. Facial reflexes. *Brain*, 1952, 75, 3, 385-396.

242. Lahat, E., Barr, J., Barzilai, A. Visual evoked potentials in the diagnosis of headache before 5 years of age. *Eur J Pediatr*, 1999, 158, 11, 892–895.
243. Lamusuo, S., Hirvonen, J., Lindholm, P., Martikainen, I. K., Hagelberg, N., Parkkola, R., Taiminen, T., Hietala, J., Helin, S., Virtanen, A., Pertovaara, A., Jääskeläinen, S. K. Neurotransmitters behind pain relief with transcranial magnetic stimulation - positron emission tomography evidence for release of endogenous opioids. *Eur J Pain.*, 2017, 21, 9, 1505-1515.
244. Lance, J. W. *Mechanisms and management of headache*. 5th edition. Oxford, Butterworth & Heinemann, 1993, 416 pp. 19
245. Lauritzen, M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*, 117, 1994, 199-210.
246. Lautenbacher, S., Kundermann, B., Krieg, J. C. Sleep deprivation and pain perception. *Sleep Med Rev.*, 2006, 10, 5, 357–369.
247. Leao, A. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol.*, 1944, 7, 6, 359–390.
248. Lefaucher, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucher, I., Keravel, Y., Nguyen, J. P. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, 2006, 67, 9, 1568–1574.
249. Lefaucher J. P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, 2014, 125, 11, 2150-2206.
250. Lefaucher, J. P., Drouot, X., Nguyen, J. P. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin*, 2001, 31, 4, 247–252.
251. Lehner, A., Schecklmann, M., Poepl, T. Efficacy and Safety of Repeated Courses of rTMS Treatment in Patients with Chronic Subjective Tinnitus. *BioMed Research International*, 2015, Article ID 975808, 7 pages.
252. Lende, R., Kirsch, W., Druckman, R. Relief of facial pain after combined removal of precentral and postcentral cortex. *J Neurosurg*, 1971, 34, 4, 537–543.
253. Lia, C., Carenini, L., Degioz, C. Computerized EEG analysis in migraine patients. *Ital J Neurol Sci*, 1995, 16, 3, 249–254.
254. Libera, D. D., Colombo, B., Nuara, A., Spagnolo, F., Straffi, L., Chieffo, R., Coppi, E., Di Maggio, G., Ferrari, L., Houdayer, E., Velikova, S., Zangen, A., Comi, G., Leocani, L. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as Preventive

- Treatment of Chronic Migraine: A Safe Approach with a Promising Effect. *Neurology*, 2013, 12, 80.
255. Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., Paulus, W. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 2002, 125, pt 10, 2238–2247.
256. Linde, K., Allais, G., Brinkhaus, B., Fei, Y., Mehring, M., Vertosick, E. A., Vickers, A., White AR. Acupuncture for the prevention of episodic migraine. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016, 6, CD001218.
257. Lipton, R. B. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology*, 2009, 72, Suppl 5, S3–S7.
258. Lipton, R. B., Bigal, M. E., Ashina, S., Burstein, R., Silberstein, S., Reed, M. L., Serrano, D., Stewart, W. F., American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann. Neurol.*, 2008, 63, 2, 148-158.
259. Lipton, R. B., Bigal, M. E., Diamond, M., Freitag, F., Reed, M. L., Stewart, W. F., AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*, 2007, 68, 5, 343-349.
260. Lipton, R. B., Chu, M. K. Conceptualizing the relationship between chronic migraine and episodic migraine. *Expert Rev Neurother.*, 2009, 9, 10, 1451-1454.
261. Lipton, R. B., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Saper, J. R., Aurora, S. K., Pearlman, S. H., Fischell, R. E., Ruppel, P. L., Goadsby, P. J. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol.*, 2010, 9, 4, 373-380.
262. Lipton, R. B., Serrano, D., Nicholson, R. A., Buse, D. C., Runken, M. C., Reed, M. L. Impact of NSAID and triptan use on developing chronic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*, 2013, 53, 10, 1548-1563.
263. Lipton, R., Goadsby, P., Cady, R., Aurora, S. K., Grosberg, B., Freitag, F. PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia*, 2009, 29, 30.
264. Lipton, R.B., et al., Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*, 2001, 41, 7, 646-657.

265. Lisanby, S. H., Belmaker, R. H. Animal models of the mechanisms of action of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) :comparisons with electroconvulsive shock (ECS). *Depress. Anxiety*, 2000, 12, 3, 178–187.
266. Lisanby, S. H., Gutman, D., Luber, B., Schroeder, C., Sackeim, H. A. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry*, 2001, 1, 49, 5, 460-463.
267. Lodi, R., Iotti, S., Cortelli, P., Pierangeli, G., Cevoli, S., Clementi, V., Soriani S, Montagna, P., Barbiroli, B. Deficient energy metabolism is associated with low free magnesium in the brains of patients with migraine and cluster headache. *Brain Res Bull.*, 2001, 1,54, 4, 437-441.
268. Logar, C., Grabmair, W., Lechner, H. EEG in migraine. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*, 1986, 17, 3, 153–156.
269. Lorenz, J., Minoshima, S., Casey, K. L. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 2003, 126, pt 5, 1079-1091.
270. Lorenzo, C., Coppola, G., Currà, A., Grieco, G., Santorelli, F., Lepre, C. Cortical response to somatosensory stimulation in medication overuse headache patients is influenced by angiotensin converting enzyme (ACE) I/ D genetic polymorphism. *Cephalalgia*, 2012, 32, 16, 1189–1197.
271. Louter, M. A., Bosker, J. E., van Oosterhout, W. P., van Zwet, E. W., Zitman, F. G., Ferrari, M. D., Terwindt, G. M. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*, 2013, 136, Pt 11, 3489-3496.
272. Lovati, C., D'Amico, D., Bertora, P., Rosa, S., Suardelli, M., Mailland, E. Acute and interictal allodynia in patients with different headache forms: an Italian pilot study. *Headache*, 2008, 48, 2, 272-277.
273. Ma, J., Zhang, Z., Su, Y., Kang, L., Geng, D., Wang, Y. Magnetic stimulation modulates structural synaptic plasticity and regulates BDNF-TrkB signal pathway in culture d hippocampal neurons. *Neurochem. Int.*, 2013, 62, 1, 84–91.
274. Maarrawi, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnin, M., Sindou, M. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology*, 2007, 69, 9, 827–834.
275. Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., Pascual-Leone, A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111, 5, 800–805.

276. Magalhaes, E., Menezes, C., Cardeal, M., Melo, A. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010,112,6, 463-466.
277. Magis, D., Sava, S., d'Elia, T. S., Baschi, R., Schoenen, J. Safety and patients' satisfaction of transcutaneous Supraorbital NeuroStimulation (tSNS) with the Cefaly(R) device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain*, 2013. 14, 1, 95.
278. Maleki, N., Becerra, L., Brawn, J., Bigal, M., Burstein, R., Borsook, D. Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia*, 2012, 32, 8, 607-620.
279. Maleki, N., Becerra, L., Nutile, L., Pendse, G., Brawn, J., Bigal, M., Burstein, R., Borsook, D. Migraine attacks the Basal Ganglia. *Mol Pain*, 2011, 7, 71.
280. Manack, A. N., Buse, D. C., Lipton, R. B. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep.*, 2011, 15, 1, 70–78.
281. Manack, A., Buse, D. C., Serrano, D., Turkel, C. C., Lipton, R. B. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*, 2011, 76, 8, 711–718.
282. Maniyar, F. H., Sprenger, T., Monteith, T., Schankin, C., Goadsby, P. J. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*, 2014, 137, Pt 1, 232-241.
283. Manzoni, G. C., Granella, F., Sandrini, G., Cavallini, A., Zanferrari, C., Nappi, G. Classification of chronic daily headache by International Headache Society criteria: limits and new proposals. *Cephalalgia*, 1995, 15, 1, 37–43.
284. Martelletti, P., Jensen, R. H., Antal, A. Neuromodulation of chronic headaches: position statement from the European Headache Federation. *The Journal of Headache and Pain*, 2013, 14, 1, 86.
285. Martelletti, P., Katsarava, Z., Lampl, C., Magis, D., Bendtsen, L., Negro, A. Refractory chronic migraine: a consensus statement on clinical definition from the European Headache Federation. *J Headache Pain*, 2014, 28, 15-47.
286. Matharu, M. S., Bartsch, T., Ward, N., Frackowiak, R. S. J., Weiner, R., Goadsby, P. J. Central neuromodulation in chronic migraine patients with suboccipital stimulators: a PET study. *Brain*, 2004, 127, pt 1, 220–230.
287. Mathew, N. T. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. *Headache*, 2011, 51, Suppl 2, 84–92.

288. Mathew, N. T. Transformed migraine. *Cephalalgia*, 1993, Suppl 12, 78-83.
289. Mathew, N. T., Kailasam, J., Seifert, T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology*, 2004, 63, 5, 848-852.
290. Mathew, N. T., Stubits, E., Nigam, M. P. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache*, 1982, 22, 2, 66-68.
291. May, A. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends Cogn.Sci.*, 2011, 15, 10, 475–482.
292. May, A., Hajak, G., Gänssbauer, S., Steffens, T., Langguth, B., Kleinjung, T. Structural brain alteration following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb.Cortex*, 2007, 17, 1, 205–210.
293. May, T. W., Rambeck, B., Jürgens, U. Serum concentrations of topiramate in patients with epilepsy: influence of dose, age, and comedication. *Ther Drug Monit.*, 2002, 24, 3, 366-374.
294. Megeal, A. L., Teyler, T. J. Habituation and the evoked potential. *J Comp Physiol Psychol* 1979, 93, 6, 1154-1170.
295. Mei, D., Ferraro, D., Zelano, G. Topiramate and triptans revert chronic migraine with medication overuse to episodic migraine. *Clin Neuropharmacol*, 2006, 29, 5, 269–275.
296. Mercier, C., Léonard, G. Interactions between Pain and the Motor Cortex: Insights from Research on Phantom Limb Pain and Complex Regional Pain Syndrome. *Physiotherapy Canada*, 2011, 63, 3, 305-314.
297. Milanov I, Bogdanova D. Trigemino-cervical reflex in patients with headache. *Cephalalgia*, 2003, 23, 1, 35-38.
298. Milanov, I., Bogdanova, D., Ishpekova, B. The trigemino-cervical reflex in normal subjects. *Funct. Neurol.*, 2001, 16, 2, 129-134.
299. Miller, S., Sinclair, A. J., Davies, B., Matharu, M. Neurostimulation in the treatment of primary headaches. *Practical Neurology*, 2016, 16, 5, 362-375.
300. Misra, U. K., Kalita, J. Repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) results in elevation of b endorphin level and relief of migraine headache. *Annals of Neurology*, 2012, 72, S89.
301. Misra, U. K., Kalita, J., Bhoi, S. K. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is effective in migraine prophylaxis: an open labeled study. *Neurol Res.*, 2012, 34, 6, 547-551.

302. Misra, U. K., Kalita, J., Bhoi, S. K. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J Neurol.*, 2013, 260, 11, 2793-2801.
303. Mochizuki, H., Terao, Y., Okabe, S., Furubayashi, T., Arai, N., Iwata, N. K. Effects of motor cortical stimulation on the excitability of contralateral motor and sensory cortices. *Exp Brain Res*, 2004, 158, 4, 519–526.
304. Mohammad, Y. M., Hughes, G., Krumah, M. N., Fischell, S., Fischell, R., Ruppel, R., Schweiger, J. Self-administered transcranial magnetic stimulation (TMS) during the aura phase improves and aborts migraine headache. *Eur. J. Neurol.*, 2006, 13, 247.
305. Mohammad, Y. M., Kothari, R., Hughes, G., Krumah, M. N., Fischell, S., Fischell, R., Schweiger, J., Ruppel, P. Transcranial magnetic stimulation (TMS) relieves migraine headache. *Eur. J. Neurol.*, 2006, 13, 2, 23.
306. Moskowitz, M. A. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*, 1993, 43, 6 Suppl 3, S16-20.
307. Moskowitz, M. A., Macfarlane, R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.*, 1993, 5, 3, 159-177.
308. Moulton, E. A., Becerra, L., Maleki, N., Pendse, G., Tully, S., Hargreaves, R., Burstein, R., Borsook, D. Painful heat reveals hyperexcitability of the temporal pole in interictal and ictal migraine States. *Cereb Cortex*, 2011, 21, 2, 435-448.
309. Moulton, E. A., Burstein, R., Tully, S., Hargreaves, R., Becerra, L., Borsook, D. Interictal Dysfunction of a Brainstem Descending Modulatory Center in Migraine Patients. *PLoS One*, 2008, 3, 11, e3799.
310. Mulder, E. J., van Baal, C., Gaist, D. Genetic and environmental influences on migraine: a twin study across six countries. *Twin Res*, 2003, 6, 5, 422–431.
311. Munakata, J., Hazard, E., Serrano, D., Klingman, D., Rupnow, M. F., Tierce, J. Economic burden of transformed migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Headache*, 2009, 49, 4, 498-508.
312. Naegel, S., Obermann, M. Topiramate in the prevention and treatment of migraine: efficacy, safety and patient preference. *Neuropsychiatr Dis Treat.*, 2010, 6, 17–28.
313. Nahas, Z., Bohning, D. E., Molloy, M. A., Oustz, J. A., Risch, S. C., George, M. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry*, 1999, 60, 1, 50-52.

314. Nakashima, K., Thompson, P. D., Rothwell, J. C., Day, B. L., Stell, R., Marsden, C. D. An exteroceptive reflex in the sternocleidomastoid muscle produced by electrical stimulation of the supraorbital nerve in normal subjects and patients with spasmodic torticollis. *Neurology*, 1989, 39, 10, 1354-1358.
315. Nandha, R., Singh. H. Renin angiotensin system: A novel target for migraine prophylaxis. *Indian J Pharmacol.*, 2012, 44, 2, 157–160.
316. Nardone, R., Tezzon, F. Short latency trigemino-sternocleidomastoid response in patients with migraine. *J Neurol.*, 2003, 250, 6, 725-732.
317. Nardone, R., Ausserer, H., Bratti, A., Covi, M., Lochner, P., Marth, R., Florio, I., Tezzon, F. Trigemino-cervical reflex abnormalities in patients with migraine and cluster headache. *Headache*, 2008, 48, 4, 578-585.
318. Nardone, R., Matullo, M. F., Tezzon, F. The trigemino-cervical reflex in patients with trigeminal neuralgia. *Neurol Res.*, 2005, 27, 1, 36-40.
319. Natoli, J., Manack, A., Dean, B. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*, 2010, 30, 5, 599–609.
320. Nee, D. E., D'Esposito, M. The hierarchical organization of the lateral prefrontal cortex. *eLife*, 2016, 5, e12112.
321. Nekovarova, T., Yamamotova, A., Vales, K., Stuchlik, A., Fricova, J., Rokyta, R. Common mechanisms of pain and depression: are antidepressants also analgesics? *Front Behav Neurosci.*, 2014, 8:99.
322. Nosedá, R., Burstein, R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*, 2013, 154, Suppl 1, S44-53.
323. O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 2007, 62, 11, 1208–1216.
324. Oelkers, R., Grosser, K., Lang, E. Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain*, 1999, 122, pt 6, 1147–1155.
325. Oelkers, R., Parzer, P., Resch, F., Weisbrod, M. Maturation of early visual processing investigated by a pattern-reversal habituation paradigm is altered in migraine. *Cephalalgia* 2005, 25, 4, 280–289.
326. Oh, K. J., Kim, S. H., Lee, Y-H. Pain-Related Evoked Potential in Healthy Adults. *Ann Rehabil Med.*, 2015, 39, 1, 108-115.

327. Ohnishi, T., Hayashi, T., Okabe, S., Nonaka, I., Matsuda, H., Iida, H. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an (11C) Raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biol Psychiatry*, 2004, 55, 5, 484–489.
328. Olesen, J., Diener, H. C., Schoenen, J., Hettiarachchi, J. No effect of eletriptan administration during the aura phase of migraine. *Eur. J. Neurol.*, 2004, 11, 10, 671–677.
329. Olesen, J., Goadsby, P. J. Synthesis of migraine mechanisms In: *The headaches III edition*. Olesen j, Goadsby P J,Ramadan N M, Tfelt – Hansen P, Welch K M A. eds., Lipinncott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 393-398.
330. Omland, P. M., Nilsen, K. B., Uglem, M., Gravdahl, G., Linde, M., Hagen, K., Sand, T. Visual evoked potentials in interictal migraine: no confirmation of abnormal habituation. *Headache*, 2013, 53, 7, 1071-1086.
331. Ophoff, R. A., Terwindt, G. M., Vergouwe, M. N. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca₂p channel gene CACNL1A4. *Cell*, 1996, 87, 3, 543–552.
332. Ozaktay, A.C., Kallakuri, S., Takebayashi, T., Cavanaugh, J.M., Asik, I., DeLeo, J.A. Effects of interleukin-1beta,interleukin-6 and tumornecrosis factor on sensitivity of dorsal root ganglion and peripheral receptive fields in rats. *Eur.Spine J.*, 2006, 15, 10, 1529–1537.
333. Ozkul, Y., Bozlar, S. Effects of fluoxetine on habituation of pattern reversal visually evoked potentials in migraine prophylaxis. *Headache*, 2002, 42, 7, 582–587.
334. Ozkul, Y., Uckardes, A. Median nerve somatosensory evoked potentials in migraine. *Eur. J. Neurol.*, 2002, 9, 3, 227–232.
335. Palmieri, C., Canger, R. Teratogenic potential of the newer antiepileptic drugs: what is known and how should this influence prescribing? *CNS Drugs*, 2002, 16, 11, 755–764.
336. Panayiotopoulos, C. P. *The Epilepsies Seizures, Syndromes and Management* Oxfordshire: Bladon Medical Publishing, 2005, 541 pp.
337. Pascual, J., Colás, R., Castillo, J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep.*, 2001, 5, 6, 529-536.
338. Pascual, J., Focus on management of acute migraine. Milano: One way publishing, 2007, 84 pp.

339. Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., Hallett, M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 1994, 117, Pt 4, 847-858.
340. Paulino, J., C. J., Griffith. *Headache Sourcebook : The Complete Guide to Managing Tension, Migraine, Cluster, and Other Recurrent Headaches in Adults, Adolescents, and Children*. New York, NY: Contemporary Books, 2001, 287 pp.
341. Penfield, W., Jasper, H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, Little, Brown and Co, 1954, ed 1, 896 pp.
342. Perrotta, A., Anastasio, M. G., Coppola, G., Ambrosini, A., De Icco, R., Sandrini, G., Pierelli, F. Frequency-dependent habituation deficit of the nociceptive blink reflex in cluster headache and paroxysmal hemicrania. *J Headache Pain*, 2015, 16, Suppl 1, A91.
343. Perrotta, A., Serrao, M., Sandrini, G., Burstein, R., Sances, G., Rossi, P. Sensitisation of spinal cord pain processing in medication overuse headache involves supraspinal pain control. *Cephalalgia*, 2010, 30, 3, 272–284.
344. Peyron, R., Laurent, B., Garcia-Larrea, L. Functional imaging of brain responses to pain: a review and meta-analysis. *Neurophysiol Clin.*, 2000, 30, 5, 263–288.
345. Pfaffenrath, V., Rehm, M. Migraine in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf.*, 1998, 19, 5, 383-388.
346. Pilgrim, A. J. The methods used in clinical trials of sumatriptan in migraine. *Headache*, 1993, 33, 280–293.
347. Porcaro, C., Coppola, G., Di Lorenzo, G., Zappasodi, F., Siracusano, A., Pierelli, F. Hand somatosensory subcortical and cortical sources assessed by functional source separation: an EEG study. *Hum Brain Mapp.*, 2009, 14, 2, 660–674.
348. Porcaro, C., Coppola, G., Pierelli, F., Seri, S., Di, L., Tomasevic, L. Multiple frequency functional connectivity in the hand somatosensory network: an EEG study. *Clin Neurophysiol.*, 2013, 124, 6, 1216–1224.
349. Proietti-Cecchini, A., Sandrini, G., Sances, G. Olfactory evoked potentials in migraine. *Cephalalgia*, 2000, 20, 276–277.
350. Reed, K. L., Black, S. B., Banta, C. J., Will, K. R. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia*, 2010, 30, 3, 260–271.
351. Reshkova, V., Bogdanova, D., Milanov, I. Trigeminal Nerve Reflexes in Chronic Pain Syndromes. *J Neurol Neurosci.*, 2015, 6, 3, 25.

352. Riederer, F., Gantenbein, A. R., Marti, M., Luechinger, R., Kollias, S., Sandor, P. S. Decrease of gray matter volume in the midbrain is associated with treatment response in medicationoveruse headache: possible influence of orbitofrontal cortex. *J Neurosci*, 2013, 33, 39, 15343–15349.
353. Rossi, B., Risaliti, R. Rossi, A. The R3 component of the blink reflex in man: a reflex response induced by activation of high threshold cutaneous afferents. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1989, 73, 4, 334–340.
354. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.*, 2009, 120, 12, 2008-2039.
355. Ross-Lee, L. M., Eadie, M. J., Heazlewood, V., Bochner, F., Tyrer, J. H. Aspirin pharmacokinetics in migraine. The effect of metoclopramide. *Eur J Clin Pharmacol*, 1983, 24, 6, 777–785.
356. Roth, Y., Amir, A., Levkovitz, Y., Zangen, A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol*, 2007, 24, 1, 31–38.
357. Russell, M. B., Olesen, J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ*, 1995, 311, 7004, 541–544.
358. Russell, M. B., Olesen, J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia*. 1993, 13, 4, 245–248.
359. Salvi, L. Lifestyle therapy in migraine. Management and therapeutic strategies. Milano: One way publishing, 2007, 56 pp.
360. Sampson, S. M., Kung, S., McAlpine, D. E., Sandroni, P. The use of slow-frequency prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory neuropathic pain. *J ECT*, 2011, 27, 1, 33-37.
361. Sand, T. EEG in migraine: a review of the literature. *Funct. Neurol.*, 1991, 6, 1, 7–22.
362. Sand, T., Vingen, J. V. Visual, long-latency auditory and brainstemauditory evoked potentials in migraine:relation to pattern size, stimulus intensity,sound and light discomfort thresholdsand pre-attack state. *Cephalalgia*, 2000, 20, 9, 804–820.
363. Sand,. T., Zwart, J. A. The blink reflex in chronic tension-type headache, migraine, and cervicogenic headache. *Cephalalgia*, 2004, 14, 6, 447–450.

364. Sándor, P. S., Afra, J., Proietti-Cecchini, A. Familial influences on cortical evoked potentials in migraine. *Neuroreport*, 1999,10, 6, 1235–1238.
365. Sandor, P. S., Mascia, A., Seidel, L. Subclinical cerebellar impairment in the common types of migraine: a three-dimensional analysis of reaching movements. *Ann. Neurol.*, 2001, 49, 5, 668–672.
366. Sandrini, G., Proietti Cecchini, A., Milanov, I. Electrophysiological evidence for trigeminal neuron sensitization in patients with migraine. *Neurosci. Lett.*, 2002, 317, 3, 135–138.
367. Saper, J. R., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., McCarville, S., Sun, M., Goadsby, P. J. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*, 2011, 31, 3, 271–285.
368. Saper, J. R., Lake, A. E., Cantrell, D. T., Winner, P. K., White, J. R. Chronic daily headache prophylaxis with tizanidine: a double-blind, placebo-controlled, multicenter outcome study. *Headache*, 2002, 42, 6, 470-82.
369. Sarchielli, P., Rainero, I., Coppola, F., Rossi, C., Mancini, M., Pinessi, L. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. *Cephalalgia*, 2008, 28, 7, 714–722.
370. Sartucci, F., Rossi, A., Rossi, B. Trigemino-cervical reflex in man. *Electrimyogr Clin Neurophysiol*, 1986, 26, 2, 123-129.
371. Scatena, P., Sette, G., Rapinesi, C., Kotzalidis, G. D., Ferri, V. R., Di Pietro, S., Raccach, R. N., Ferracuti, S., Orzi, F., Girardi, P. Improved chronic migraine after DTMS *J Headache Pain*, 2014, 15, Suppl 1, M10.
372. Scher, A. I., Midgette, L. A., Lipton, R. B. Risk factors for headache chronification. *Headache*, 2008, 48, 1, 16-25.
373. Schoenen, J. Exteroceptive suppression of temporalis muscle activity: methodological and physiological aspects. *Cephalalgia*, 1993, 13, 1, 3-10.
374. Schoenen, J. Is chronic migraine a never-ending migraine attack? *Pain*, 2011, 152, 2, 239-240.
375. Schoenen, J., Aurora, S. Neurophysiology of migraines. In: *The headaches III* edition. Olesen J, Goadsby P J,Ramadan N M, Tfelt – Hansen P, Welch K M A. eds., Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 396-376.
376. Schoenen, J., Bottin, D., Hardy, F., Gerard, P. Cephalic and extracephalic pressure pain thresholds in chronic tension-type headache. *Pain*, 1991, 47, 2, 145-149.

377. Schoenen, J., Jamart, B., Delwaide, P. J. (1987). Topographic EEG mapping in common and classic migraine during and between attacks. In: F Clifford Rose (Ed.), *Advances in Headache Research*. Smith Gordon, London, 1987, 25–33.
378. Schoenen, J., Vandersmissen, B., Jeanette, S., Herroelen, L., Vandenheede, M., Gerard, P, Magis, D. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*, 2013, 80, 8, 697–704.
379. Schoenen, J., Wang, W., Albert, A., Delwaide, P. J. Potentiation instead of habituation characterizes visual evoked potentials in migraine patients between attacks. *Eur. J. Neurol.*, 1995, 2, 2, 115–122.
380. Schrader, L. M., Stern, J. M., Koski, L., Nuwer, M. R., Engel, J. Seizure incidence during single-and pairedpulse transcranial magnetic stimulation (TMS) in individuals with epilepsy. *Clin Neurophysiol.*, 2004, 115, 12, 2728-2737.
381. Schwedt, T. J., Larson-Prior, L., Coalson, R. S., Nolan, T., Mar, S., Ances, B. M., Benzinger, T., Schlaggar, B. L. Allodynia and descending pain modulation in migraine: a resting state functional connectivity analysis. *Pain Med.*, 2014, 15, 1, 154-165.
382. Seminowicz, D. A., Davis, K. D. Cortical responses to pain in healthy individuals depends on pain catastrophizing. *Pain*, 2006, 120, 3, 297-306.
383. Seminowicz, D. A., Moayed, M. The Dorsolateral Prefrontal Cortex in Acute and Chronic Pain. *J Pain*, 2017, 18, 9, 1027-1035.
384. Serrao, M., Coppola, G., Di Lorenzo, C., Di Fabio, R., Padua, L., Sandrini, G., Pierelli, F. Nociceptive trigeminocervical reflexes in healthy subjects. *Clin Neurophysiol.*, 2010, 121, 9, 1563-1568.
385. Serrao, M., Perrotta, A., Bartolo, M., Fiermonte, G., Pauri, F., Rossi, P., Parisi, L., Pierelli, F. Enhanced trigemino-cervical-spinal reflex recovery cycle in pain-free migraineurs. *Headache*, 2005, 45, 8, 1061-1068.
386. Sevel, L. S., Letzen, J. E., Staud, R., Robinson, M. E. Interhemispheric Dorsolateral Prefrontal Cortex Connectivity is Associated with Individual Differences in Pain Sensitivity in Healthy Controls. *Brain connectivity*, 2016, 6, 5, 357-364.
387. Shank, R. P., Gardocki, J. F., Streeter, A. J., Maryanoff, B. E. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia*, 2000, 41, Suppl 1, S3–S9.
388. Shehata, H. S., Esmail, E. Hm, Abdelalimm A., El-Jaafary, S., Elmazny, A., Sabbah, A., Shalaby, N. M. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus

- botulinum toxin injection in chronic migraine prophylaxis: a pilot randomized trial. *J Pain Res.*, 2016, 7, 9, 771-777.
389. Shibata, K., Osawa, M., Iwata, M. Simultaneous recording of pattern reversal electroretinograms and visual evoked potentials in migraine. *Cephalalgia*, 1997, 17, 7, 742–747.
390. Siebner, H. R., Lang, N., Rizzo, V., Nitsche, M. A., Paulus, W., Lemon, R. N. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci*, 2004, 24, 13, 3379–3385.
391. Siebner, H. R., Rothwell, J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res*, 2003, 148, 1, 1–16.
392. Siebner, H., Peller, M., Lee, L. TMS and positron emission tomography: methods and current advances. In: Wassermann E, Epstein C, Ziemann U, Walsh V, Paus T, Lisanby S, editors. *The Oxford Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation*. Oxford: Oxford University Press, 2008, 549–67 pp.
393. Silberstein, S. D. Control of topiramate-induced paresthesias with supplemental potassium. *Headache*, 2002, 42, 1, 85.
394. Silberstein, S. D. Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 2000, 26, 6, 754–762.
395. Silberstein, S. D., Lipton, R.B., Dodick, D.W. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Headache*, 2007, 47, 2, 170–180.
396. Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Sliwinski, M. Classification of daily and near-daily headaches: Field trial of revised IHS criteria. *Neurology*, 1996, 47, 4, 871-875.
397. Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Solomon, S., Mathew, N. T. Classification of daily and near-daily headaches: proposed revisions to the HIS criteria. *Headache*, 1994, 34, 1, 1–7.
398. Silberstein, S. D., Neto, W., Schmitt, J., Jacobs, D., Group MIGRS. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch. Neurol.*, 2004, 61, 4, 490–495.
399. Silberstein, S. Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia*, 2004, Suppl 2, 2-7.

400. Silberstein, S., Dodick, D., Saper, J., Huh, B., Slavin, K. V., Sharan, A. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: Results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia*, 2012, 32, 16, 1165–1179.
401. Silberstein, S., Neves Da Silva, A., Calhoun, A. Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for Chronic Migraine Prevention in a Propective, Randomized, Sham-Controlled Pilot Study (the EVENT Study): report from the Double-blind Phase. *Headache*, 2014, 54, 1–74.
402. Silberstein, S.D., Lipton, R. B., Dodick, D.W. Operational diagnostic criteria for chronic migraine: expert opinion. *Headache*, 2014, 54, 7, 1258-1266.
403. Silvestrini, M., Bartolini, M., Coccia, M. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia*, 2003, 23, 8, 820–824.
404. Simis, M., Adeyemo, B.O., Medeiros, L.F., Miraval, F., Gagliardi, R.J., Fregni, F. Motor cortex induced plasticity by noninvasive brain stimulation: a comparison between transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation. *Neuroreport*, 2013, 24, 17, 973–975.
405. Siniatchkin, M., Kropp, P., Gerber, W. D. (2003) What kind of habituation is impaired in migraine patients? *Cephalalgia*, 2003, 23, 7, 511–518.
406. Sohn J. H., Kim CH, Choi HC. Differences in central facilitation between episodic and chronic migraineurs in nociceptive-specific trigeminal pathways. *J Headache Pain*, 2016, 17, 35.
407. Sohn, J. H., Choi, H. C., Kim, C. H. Differences between episodic and chronic tension-type headaches in nociceptive-specific trigeminal pathways. *Cephalalgia*, 2013, 33, 5, 330-339.
408. Spira, P. J., Beran, R. G. Gabapentin in the prophylaxis of chronic daily headache: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*, 2003, 61, 1753-1759.
409. Starling, A. J, Scottsdale, A. Z, Dodick, R. P. Comparison of effect size between active and placebo single pulse transcranial magnetic stimulation (spTMS) versus triptans for the acute treatment of migraine. American Academy of Neurology Meeting, 2011, P05.271.
410. Stewart, W. F., et al. Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol*, 1991, 134, 10, 1111-1120.
411. Stewart, W. F., Shechter, A., Rasmussen, B.K. Migraine prevalence. A review of population-based studies. *Neurology*, 1994, 44, 6, Suppl 4, p. S17-23.

412. Stokes, M., Becker, W. J., Lipton, R. B., Sullivan, S. D., Wilcox, T. K., Wells, L. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache*, 2011, 51, 7, 1058-1077.
413. Storey, J. R., Calder, C. S., Hart, D. E., Potter, D. L. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache*, 2001, 41, 10, 968–975.
414. Strassman, A. M., Raymond, S. A., Burstein, R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*, 1996, 384, 6609, 560-564.
415. Sugaya, E., Takato, M., Noda, Y. Neuronal and glial activity during spreading depression in cerebral cortex of cat. *J. Neurophysiol.*, 1975, 38, 4, 822-841.
416. Tagliati, M., Sabbadini, M., Bernardi, G., Silvestrini, M. Multichannel visual evoked potentials in migraine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1995, 96, 1, 1–5.
417. Teepker, M., Hötzel, J., Timmesfeld, N., Reis, J., Mylius, V., Haag, A., Oertel, W. H., Rosenow, F., Schepelmann, K. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia*, 2010, 30, 2, 137-144.
418. Teo, W. P., Kannan, A., Loh, P. K., Chew, E., Sharma, V.K., Chan, Y. C. Poor Tolerance of Motor Cortex rTMS in Chronic Migraine. *J. Clin. Diagn. Res.*, 2014, 8, 9, MM01-2.
419. Tessitore, A., Russo, A., Esposito, F., Giordano, A., Tagliatela, G., De Micco, R., Cirillo, M., Conte, F., d'Onofrio, F., Cirillo, S., Tedeschi, G. Interictal cortical reorganization in episodic migraine without aura: an event-related fMRI study during parametric trigeminal nociceptive stimulation. *Neurol Sci.*, 2011, 32, Suppl 1, S165-167.
420. Tfelt-Hansen, P., Block, G., Dahlof, C. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition. *Cephalalgia*, 2000, 20, 9, 765–786.
421. Thielscher, A., Kammer, T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clin Neurophysiol.* 2004, 115, 7, 1697–1708.
422. Tomim, D. H., Pontarolla, F. M., Bertolini, J. F. The pronociceptive effect of paradoxical sleep deprivation in rats: evidence for a role of descending pain modulation mechanisms. *Mol Neurobiol.*, 2016, 53, 3, 1706–1717.
423. Torta, R.G., Munari, J. Symptom cluster:depression and pain. *Surg. Oncol.*, 2010, 19, 3, 155–159.

424. Transcranial magnetic stimulation for treating and preventing migraine NICE interventional procedure guidance [IPG477] Published date: January 2014.
425. Tsounis, S., Milonas, J., Gilliam, F. Hemi-field pattern reversal visual evoked potentials in migraine. *Cephalalgia*, 1993, 13, 4, 267–271.
426. Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., Koyama, S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir*, 1991, 52, 137–139.
427. Tsutsumi, R., Hanajima, R., Terao, Y., Shirota, Y., Ohminami, S., Shimizu, T., Tanaka, N., Ugawa, Y. Effects of the motor cortical quadripulse transcranial magnetic stimulation (QPS) on the contralateral motor cortex and interhemispheric interactions. *J Neurophysiol.*, 2014, 111, 1, 26-35.
428. Ueyama, E., Ukai, S., Ogawa, A., Yamamoto, M., Kawaguchi, S., Ishii, R. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation increases hippocampal neurogenesis in rats. *Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2011, 65, 1, 77–81.
429. Ulrich, V., Gervil, M., Kyvik, K. O. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population based Danish twin study. *Ann. Neurol.*, 1999, 45, 2, 242–246.
430. Unal, Z., Mayda Domac, F., Boylu, E., Kocer, A., Tanridag, T., Us, O. Blink reflex in migraine headache. *North Clin Istanb.*, 2016, 3, 1, 1–8.
431. Valeriani, M., de Tommaso, M., Restuccia, D., Le Pera, D., Guido, M., Iannetti, G. D. Reduced habituation to experimental pain in migraine patients: a CO(2) laser evoked potential study. *Pain*, 2003, 105, 1-2, 57-64.
432. Valeriani, M., Le Pera, D., Niddam, D., Chen, A. C., Arendt-Nielsen, L. Dipolar modelling of the scalp evoked potentials to painful contact heat stimulation of the human skin. *Neurosci. Lett.*, 2002, 318, 1, 44-48.
433. Valfrè, W., Rainero, I., Bergui, M., Pinessi, L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*, 2008, 48, 1, 109-117.
434. Varlibas, A., Erdemoglu, A. K. Altered trigeminal system excitability in menstrual migraine patients. *J Headache Pain*, 2009, 10, 4, 277-282.
435. Von Seggern, R. L., Mannix, L. K., Adelman, J. U. Efficacy of topiramate in migraine prophylaxis: a retrospective chart analysis. *Headache*, 2002, 42, 8, 804–809.
436. Wang, H. Y., Crupi, D., Liu, J., Stucky, A., Cruciata, G., DiRocco, A. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte. *J. Neurosci.*, 2011, 31, 30, 11044–11054.

437. Wang, W., Schoenen, J. Reduction of temporalis exteroceptive suppression by peripheral electrical stimulation in migraine and tension-type headaches. *Pain*, 1994, 59, 3, 327–334.
438. Wang, W., Schoenen, J. Suppression of voluntary temporalis muscle activity by peripheral limb stimulations in healthy volunteers, migraineurs and tension-type headache sufferers. *Funct. Neurol.*, 1996, 11, 6, 307-315.
439. Wang, W., Timsit-Berthier, M., Schoenen, J. Intensity dependence of auditory evoked potentials is pronounced in migraine: an indication of cortical potentiation and low serotonergic neurotransmission? *Neurology*, 1996, 46, 5, 1404–1409.
440. Wang, W., Wang, G. P., Ding, X. L., Wang, Y. H. Personality and response to repeated visual stimulation in migraine and tension-type headaches. *Cephalalgia*, 1999, 19, 8, 718–724.
441. Wassermann, E. M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, 108, 1, 1-16.
442. Watson, D. H., Drummond, P. D. Cervical referral of head pain in migraineurs: effects on the nociceptive blink reflex. *Headache*, 2014, 54, 6, 1035-1045.
443. Weiller, C., May, A., Limmroth, V., Juptner, M., Kaube, H. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat. Med.*, 1995, 1, 7, 658–660.
444. Welch, K. M. A., D’Andrea, G., Tepley, N. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin*, 1990, 8, 4, 817–828.
445. Welch, K. M., Goadsby, P. J. Chronic daily headache: nosology and pathophysiology. *Curr Opin Neurol*, 2002, 15, 3, 287-295.
446. Welch, K. M., Nagesh, V., Aurora, S. K., Gelman, N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*, 2001, 41, 7, 629-637.
447. Wiech, K., Kalisch, R., Weiskopf, N., Pleger, B., Stephan, K. E., Dolan, R. J. Anterolateral prefrontal cortex mediates the analgesic effect of expected and perceived control over pain. *J. Neurosci.*, 2006, 26, 44, 11501-11509.
448. World Health Organization. Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011. World Health Organization Geneva, Switzerland, 2011, 69 pp.

449. Wu, T., Sommer, M., Tergau, F., Paulus, W. Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neurosci. Lett.*, 2000, 287, 1, 37–40.
450. Xia, G., Gajwani, P., Muzina, D. J., Kemp, D. E., Gao, K., Ganocy, S. J., Calabrese, J. R. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2008, 11, 1, 119-130.
451. Yakhnitsa, V. A., Pilyavskii, A. I., Limansky, Y. P., Bulgakova, N. V. Modulation of the activity of midbrain central gray substance neurons by calcium channel agonists and antagonists in vitro. *Neuroscience*, 1996, 70, 1, 159-167.
452. Yoon, K.J., Lee, Y.T., Han, T.R. Mechanism of functional recovery after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the subacute cerebral ischemic rat model: neural plasticity or anti-apoptosis? *Exp Brain Res*, 2011, 214, 4, 549–556.
453. Young, W. B., Hopkins, M. M., Shechter, A. L., Silberstein, S. D. Topiramate: a case series study in migraine prophylaxis. *Cephalalgia*, 2002, 22, 8, 659–663.
454. Yurekli, V. A., Akhan, G., Kutluhan, S., Uzar, E., Koyuncuoglu, H. R., Gultekin, F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain*, 2008, 9, 1, 37-41.
455. Zanardi, R., Magri, L., Rossini, D., Malaguti, A., Giordani, S., Lorenzi, C. Role of serotonergic gene polymorphisms on response to transcranial magnetic stimulation in depression. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2007, 17, 10, 651-657.
456. Zappaterra, M., Guerzoni, S., Cainazzo, M. M., Ferrari, A., Pini, L. A. Basal cutaneous pain threshold in headache patients. *J Headache Pain*, 2011, 12, 3, 303-310.
457. Zardouz, S., Shi, L., Leung, A. A feasible repetitive transcranial magnetic stimulation clinical protocol in migraine prevention. *SAGE Open Med Case Rep.*, 2016, 25, 4:2050313X16675257. eCollection 2016.
458. Zhang, X., Levy, D., Kainz, V., Nosedá, R., Jakubowski, M., Burstein, R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *Ann. Neurol.*, 2011, 69, 5, 855-865.