



# Kronik Migren: Hastalık Yükü, Komorbidite ve Tedavi

## Chronic Migraine: Burden, Comorbidities, and Treatment

• Aynur Özge<sup>1</sup>, • Derya Uludüz<sup>2</sup>, • Osman Özgür Yalın<sup>3</sup>, • Seden Demirci<sup>4</sup>, • Ömer Karadaş<sup>5</sup>, • Uğur Uygunoğlu<sup>2</sup>, • Aksel Siva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>3</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>4</sup>Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

<sup>5</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

Kronik migren (KM) ayda 15 gün ve daha sık görülen baş ağrılarının 3 aydan uzun süredir devam etmesi ve 8 veya daha fazla gün baş ağrısının migren özellikleri taşıması ile tanımlanmaktadır. Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması'nda KM ayrı bir antite olarak tanımlanmış ve ilaç aşırı kullanımı baş ağrısı varlığı bir dışlama kriteri olmaktan çıkarılmıştır. KM tüm migren hastalarının %10'dan fazlasını oluşturmaktadır ve hastalık ilişkili özür lülüğün en belirgin olduğu grubu içermektedir. Tanı sıklıkla atlanmakta ve çoğu hasta uygun tedavi almamaktadır. KM sağlık hizmetlerinin sık kullanımı, ilaç aşırı kullanımı, iş ve okul hayatında belirgin aksama gibi sosyal ve ekonomik yük ile ilişkilidir. Epizodik migren ile karşılaştırıldığında daha sık gözlenen komorbid bozukluklar migren kronikleşmesinde, tedavisinde ve seyrinde önemlidir. KM'de uygun tedavi ile hastanın yaşam kalitesinde artış ve migren ilişkili toplumsal ekonomik yükün azaltılması sağlanabilir. Bu derlemede KM'nin hastalık yükü, eşlik eden komorbid hastalıklar ve güncel tedavi seçenekleri gözden geçirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik migren, KM, komorbidite, hastalık yükü, tedavi

### Abstract

Chronic migraine (CM) is defined as headache occurring on 15 or more days per month for more than three months, which, on at least 8 days per month, has the features of migraine headache. In the International Classification of Headache Disorders, CM is defined as a separate entity and the presence of drug overuse headache is removed from being an exclusion criterion. CM accounts for more than 10% of all migraine patients and includes the group with the most prominent disease-related disability. Diagnosis is often overlooked and most patients do not receive appropriate treatment. CM is associated with social and economic burdens such as frequent use of health services, drug overuse, and significant disruption to work and school life. Compared with episodic migraine, more frequent comorbid disorders are important in migraine chronicity, treatment, and course. With appropriate treatment in CM, it is possible to increase the quality of life of the patient and to reduce the social economic burden associated with migraine. In this review, the disease burden of CM, accompanying comorbid diseases, and current treatment options are reviewed.

**Keywords:** Chronic migraine, CM, comorbidity, disease burden, treatment

### Giriş

Migren sık tekrarlayan, zonklayıcı baş ağrısı atakları ve eşlikçi semptomlar ile karakterize, yaşam kalitesi ve iş gücünde önemli kayıp ile ilişkili nörolojik bir bozukluktur. Tanı 2013 yılında yayınlanan Uluslararası Baş Ağrısı Sınıflandırması

(ICHD-3 beta) tanı kriterleri ile koyulmaktadır. Kronik migren (KM) özgün patofizyolojik özelliklere sahip olması nedeni ile son sınıflandırmada ayrı bir antite olarak tanımlanmış ve son yayınlanan tanı kriterlerinde ilaç aşırı kullanımı dışlama kriteri olmaktan çıkmıştır (1). Üç aydan uzun süredir ayda 15 günden sık

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Derya Uludüz, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 30 00 E-posta: deryaulu@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3811-5017

**Geliş Tarihi/Received:** 09.07.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 16.08.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Nöroloji Derneği

Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

ve ayda 8 gün ve daha sık migren karakterinde baş ağrısı varlığı "KM" olarak tanımlanmıştır. KM'nin toplumda %1-3 sıklığında bulunduğu ve tüm migrenlilerin %10'dan fazlasını oluşturduğu tahmin edilmektedir (2,3,4). Ülkemizde 2012 yılında Ertaş ve ark. (5) tarafından yapılan toplum temelli bir çalışmada migren prevalansı %16,4, ilaç aşırı kullanımı bulunan hastalar da dahil edildiğinde KM prevalansı %1,7 olarak saptanmıştır. KM baş ağrısı ilişkili özürüllük, iş gücü kaybı, aşırı ilaç kullanımı ve yaşam kalitesinde belirgin bozulmanın en belirgin olduğu hastaları içermektedir (2). Bu durumun tanısı tüm dünyada sıklıkla atlanmakta ve hastaların çoğu uygun tedavi almamaktadır. Bu derlemede KM hastalık yükü, komorbid hastalıklar ve güncel tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

### Kronik Migren Hastalık Yükü

KM tüm dünyada özürüllüğün yaklaşık %1'inden sorumludur ve yaşam yılı bazlı değerlendirmelere göre özürüllük yaratan önemli hastalıklar arasındadır (4). Birleşik Devletler'de baş ağrısı ilişkili yıllık harcama maliyetinin 20 milyar ve Avrupa'da 27 milyar doların üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (6,7).

KM'de baş ağrısı atakları hastanın iş yaşamını, eğitim, akademik ve sosyal hayatını olumsuz etkilemektedir. Standardize edilmiş Migren Spesifik Yaşam Kalitesi Anketi ve Migren ilişkili Özürüllük Anketleri (MIDAS) ile yapılan çok sayıda çalışmada KM'nin belirgin iş gücü kaybı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5,8). Hastaların dörtte birinden fazlasında migrenle ilişkili özürüllük ileri düzeyde ve %90 olguda MIDAS skorları orta-ileri seviyededir. KM hastalarının %65'den fazlası baş ağrısının iş yaşamlarını olumsuz etkilediğini bildirmektedir ve yine hastaların yarısından fazlası baş ağrılı günlerde çalışma verimlerinin belirgin azaldığını belirtmektedirler (8).

Uluslararası Migren Hastalık Yükü (IBMS) çalışmasında KM hastalarının yarısından fazlası (%57) üç aylık bir periyotta, 5 gün veya daha fazla iş gücü veya okul devamsızlığı yaşadıklarını bildirirken, %58'i ev işlerinde zorlandıklarını belirtmişlerdir. Haftalık iş saati kaybı migren hastalarında KM'de 4,6 saat iken, seyrek epizodik migrende (EM) 1,1 saat olarak bildirilmektedir (9).

### Komorbidite

KM'nin özürüllük durumunu ve tedavi yanıtını olumsuz etkileyen pek çok komorbid hastalık ile birlikteliği sıklıkla. Komorbiditelerin tanınması ve etkin yönetimi migren ve özellikle KM olgularında tedavide önemli bir yer tutmaktadır (10,11).

### Kronik Migren ve Komorbid Psikiyatrik Hastalıklar

Depresyon; KM'de en sık görülen psikiyatrik komorbiditedir (%8,6-47,9) ve migren-depresyon ilişkisi iki yönlüdür (11,12,13). Migren yaşam boyu depresyon riskinde 2,5 kat artış ile ilişkilidir. Auralı migren ve KM hastalarında depresyon daha sık bildirilmektedir, ayrıca depresyon migrende kronikleşme için bilinen risk faktörlerindedir. KM'de depresyon kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (14,15,16,17,18,19,20).

Anksiyete bozuklukları ve migren arasındaki yakın ilişki toplum ve klinik temelli çalışmalarda gösterilmiştir (21,22,23,24).

Genel anksiyete bozuklukları, obsesif kompulsif bozukluk ve panik bozukluk KM'de 2-5 kat sıklıkta (16,19). Anksiyete bozuklukları KM'de EM olgularından daha sıklıkla (sırasıyla, %30,2 ve %18,8) ve anksiyete bozukluğu KM için bir risk faktörüdür (23). Hipotalamik-pitüiter-adrenal aks bozuklukları, hormonal değişiklikler, serotonerjik disfonksiyon ve psikojen faktörler migren anksiyete bozukluğu birlikteliğinin olası nörobiyolojik temelini açıklanmasında öne sürülen mekanizmalardır (18,19,20,21,22).

Bipolar bozukluk-migren birlikteliği genç erişkinlerde bildirilmektedir ve auralı migren olgularında daha sık olduğu öne sürülmektedir (24). Posttravmatik stres bozuklukları KM hastalarında daha sıklıkla, bu durum özellikle çocukluk çağı ihmal ve istismarı ile ilişkili olabilir (25,26,27). Tietjen ve ark. (28) emosyonel kötüye kullanımın KM ve migren kronikleşmesi ile ilişkili olabileceğini özellikle vurgulamaktadır.

### Nörolojik Komorbiditeler

Uyku bozuklukları-migren ilişkisine bakıldığında uyku apnesi, huzursuz bacaklar sendromu, parasomni ve insomniyi içeren pek çok uyku bozukluğunun migrende sık görüldüğü bilinmektedir (29). Ayrıca uyku bozuklukları migrenin kronikleşmesi için bağımsız risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. KM'de horlama, insomni ve gün içi uykululuk hali daha sıklıkla ve davranışsal uyku düzenlenmesi ile baş ağrısında azalma bildirilmiştir (29,30,31).

Epilepsi-migren komorbiditesinin migren seyrine etkisi hakkında bilgiler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda epilepsi hastalarında migren atak sıklığında artış bildirilmekte iken, diğer çalışmalarda atak sıklığı ile epilepsi arasındaki ilişki gösterilememiştir (32,33). Her iki tablonun da kanalopati olması nedeni ile benzer patofizyolojik mekanizmalar öne sürülmektedir.

Vasküler komorbiditeler gözden geçirildiğinde, migrenin iskemik inme için bir risk faktörü olarak kabul edildiği görülmektedir. KM'de hiperlipidemi, hipertansiyon gibi vasküler risk faktörlerinin daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Toplum temelli bir çalışma iskemik inme riskinin auralı migren hastalarında 1,7 kat yüksek olduğunu bildirmektedir (34,35,36,37). Auralı migren ayrıca miyokard infarktüsü ve geçici iskemik atak riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (37). KM'de vücut kitle indeksi EM hastalarına göre daha yüksektir ve obezite migren kronikleşmesi için de bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (38,39,40,41).

Rose ve ark. (42) auralı migren hastalarında anjina riskini 10 yıllık izlem çalışmasında 3 kat artmış olarak bildirmektedirler. Aynı çalışmada koroner arter hastalığı için yüksek risk bildirilmemiştir. Kadın Sağlığı çalışmasında ise auralı migren iskemik inme ve tüm kardiyovasküler hastalıklar için artmış risk ile ilişkili bulunmuştur (41). Buse ve ark. (4) KM hastalarında epizodik hastalar ile karşılaştırıldığında kalp hastalığı/anjina ve inme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmektedirler (sırasıyla, OR: 1,4, OR: 1,7). Ayrıca migren hastalarında patent foramen ovale, atriyal septal anevrizma ve mitral kapak prolapsusunun sağlıklı popülasyondan daha sık görüldüğü bilinmektedir (41,42,43,44,45).

Kronik ağrı sendromlarının pek çoğunun migren ve özellikle KM ile ilişkisi iyi bilinmektedir. Bu birlikteliğin KM'de 2 kat daha sık gözlemlendiği ve KM hastalarının %30'dan fazlasında bel-boyun ağrısı, artrit ve eklem ağrıları bulunduğu bildirilmektedir (46).

Ağrılı sendromların komorbiditesinin açıklanmasında spesifik bir ağrı lokusundan ziyade, ağrı işlemlerinden sorumlu kortikal ve subkortikal alanları içine alan ağrı matrisinin anormallikleri sorumlu tutulmaktadır (47).

Fibromiyalji hastalarının yarısına yakınında migren bulunduğu ve migren hastalarının %16-35'ine fibromiyaljinin eşlik ettiği gösterilmiştir (48).

Diğer komorbid bozukluklar incelendiğinde migren olgularının kronik bronşit ve astım ilişkili semptomlar için artmış risk altında oldukları görülmektedir. Özge ve ark. (49) auralı migrenli çocuklarda atopik hastalıkları 1,7 kat daha sık olarak bildirmişlerdir. Migrenlilerde irritabl barsak sendromunun 1,6 kat daha sık bulunduğu, migrenli çocuk ve gençlerde Çölyak hastalığı riskinde artış görüldüğü, kronik yorgunluk sendromu ve vaskülitin daha sık gözlemlendiğine dair çalışmalar mevcuttur (50,51). Temporomandibuler disfonksiyon (TMD) ve brüksizm ile migren birlikteliğinin araştırıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur. TMD'nin kronik günlük baş ağrısı varlığı için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (52,53).

### Tedavi Yaklaşımları

KM ICHD-3 beta'da 3 aydan uzun süredir devam eden sık baş ağrısı atakları olarak tanımlanmaktadır (1). Hastalığın tanımında belirli bir zaman aralığı olması bilimsel çalışmalarda standardizasyonun sağlanması açısından oldukça önemli olsa da, kronik ağrının zamansal profiline ek olarak prognostik göstergelerin değerlendirilmesi önemlidir. Kronikleşme ile ilişkili komorbiditelerin değerlendirilmesi ve tedavisi, aynı zamanda KM tedavisinin temelini oluşturmaktadır (54,55). Eşlik eden psikiyatrik hastalıklar, uyku bozuklukları ve stres yönetimi KM'nin epizodik forma dönüşmesini sağlayabileceği gibi, pek çok EM hastasının kronik forma dönüşmesini de önleyebilir.

KM'de tedavi amaçlarının gerçekçi bir şekilde belirlenmesi, tedaviden beklentinin zamansal profilinin ortaya konması ve bu stratejinin hasta ile paylaşılması tedavinin önemli basamaklarından (55). Tedavi baş ağrısı sıklığı, şiddeti ve süresinde iyileşmeyi, migren ilişkili özürüllüğün (iş gücü veya eğitim kaybı) azaltılmasını ve hastanın yaşam kalitesindeki bozulmanın düzeltilmesini kapsamlıdır (2). KM'de tanı; kriterlere hakim ve hastalığı bilen bir klinisyen için oldukça kolaydır, ancak komorbiditelerin ve ağrı sıklığının artışına sebep olabilecek değişkenlerin detaylı değerlendirilmesi önemlidir. Bu nedenle tedavinin bireyselleştirilmesi, eşlik edebilecek komorbiditelerin dikkatle irdelenmesi ve hastanın tedavi veren hekim tarafından detaylı bir şekilde değerlendirilmiş olması esastır. Bu yazıda tedavi stratejilerini 3 başlık altında topladık: (1) Davranışsal tedaviler, (2) Farmakolojik tedaviler, (3) Girişimsel işlemler.

### Davranışsal Tedaviler

**Uyku ve yaşamsal aktivitelerin düzenlenmesi, ağrı tetikleyicilerinden kaçınma:** Uyku bozuklukları kronikleşme ile ilişkili olduğu iyi bilinen komorbid durumlardandır (27,56). Uyku yoksunluğu veya hipersomni hem migren atak tetikleyicisi hem de kronikleşme ile ilişkilidir. Ancak uyku bozuklukları geniş bir hastalık yelpazesidir ve dikkatli anamnez ile öykü mutlaka derinleştirilmelidir. Hastanın yaşam tarzı ve alışkanlıkları ile

ilişkili uyku düzensizliği bulunabilir (aşırı gündüz uykusu, hipersomni, günlük alkol alımı, kafein aşırı kullanımı, madde bağımlılığı vb). Uykuya dalma-sürdürme güçlükleri ve bunlar ile ilişkili tanılar (örneğin; uyku apne sendromu, periyodik bacak hareketleri, parasomniler) dikkatle sorgulanmalıdır. Sonuçta tüm hastalara uyku hijyenine dikkat edilmesi, gündüz uykusundan kaçınma, yatağa giriş ve çıkış saatlerinin düzenlenmesi, kafein aşırı kullanımı, alkol kullanımı gibi uyku kalitesini olumsuz etkileyen faktörlerin düzeltilmesi önerilmelidir. Hastanın eğitimi, tedaviden beklentilerin gerçekçi düzeyde tutulması, düzenli beslenme, fiziksel aktivitenin artırılması, bol hidrasyon, obezitenin önlenmesi ve tedavisi, ilaç aşırı kullanımının önlenmesi tüm hastalara önerilmelidir. Daha sistematik ve araştırılan yaklaşımlar arasında gevşeme teknikleri, biofeedback, kognitif davranışçı tedaviler sayılabilir, ancak etkileri tam olarak kanıtlanamamıştır ve klinik pratikte uygulanmaları özel uzmanlık gerektirmesi nedeni ile güçtür (57,58).

Ağrı tetikleyicilerinden kaçınma tüm hastalara önerilmelidir, ancak burada da dikkat edilmesi gereken husus hastanın hayatında ciddi kısıtlamalara neden olmayacak şekilde gerçekçi bir plan ortaya koyulabilmesidir. Uzun seyahatler, bazı sosyal aktivite ve ortamlar hastaların pek çoğunda atakları tetikleyebilir, ancak çok uzun bir listenin yasaklanması hastanın hayatında bazen KM'den daha fazla özürüllük yaratabilir. Hastanın yapmaktan zevk aldığı veya yapmak zorunda olduğu tetikleyicilerin, kaçınma stratejisinden ziyade kabul etme ve baş etme stratejisi ile yönetimi de hayat kalitesinin artırılmasında önemlidir (57,59).

### Farmakolojik Tedaviler

KM profilaktik tedavi seçenekleri EM'ye göre daha az çalışılmıştır. Mevcut kontrollü çalışmaların metodolojik açıdan yetersizlikleri bulunmaktadır. Bu çalışmalar küçük örneklem hacmi, çalışmayı yarıda bırakma sıklığı, diğer profilaktik ilaçların beraber kullanımı, spesifik baş ağrısı tipinin belirlenmemesi ve ilaç aşırı kullanımı hastalarının dahil edilip edilmemesi gibi ciddi metodolojik farklılıkları içermektedir. KM'de en çok klinik tecrübenin bulunduğu farmakolojik ajanlar arasında beta blokerler, topiramet ve amitriptilin sayılabilir (60,61,62,63).

KM'de ilaç aşırı kullanımı varlığında ICHD-3 beta tanı kriterlerine göre her iki baş ağrısı da kodlanmalıdır. Bu hastaların tedavisinde ilk yaklaşım aşırı kullanılan analjeziklerin kesilmesidir. Bunun kademeli mi yoksa aniden mi olacağı konusunda görüş birliği yoktur, ancak biz ilaçların aniden kesilmesini hastalarımıza öneriyoruz. Bu hastaların yatarak tedavisi ülkemizde çoğunlukla mümkün değildir ve sık kontrole gelmelerinin de günlük pratikte uygulanması güçtür. İlaç kesimi ile birlikte komorbiditeler gözetilerek uygun profilaktik tedavinin başlanması gereklidir. Etkinliği kanıtlanmış iki seçenek topiramet ve botulinum toksin (BoNT) enjeksiyonlarıdır, ancak diğer profilaktik ajanlar da öncesinde kullanılabilir. Bu sırada geçiş tedavisi olarak steroid kullanımı ile ilgili literatürdeki veriler de çelişkilidir. KM ve ilaç aşırı kullanımı olan dirençli olgularda tedavide fark yaratabilecek önemli bir unsur hastalık yönetiminin multidisipliner bir yaklaşım ile yapılmasıdır. Burada klinisyene ek olarak baş ağrısı deneyimi olan hemşire, fizyoterapist ve psikologları içeren bir ekip ile tedavinin yürütülmesi gereklidir.

Beta blokerler (propranolol, timolol ve metoprolol) migren profilaksisinde ilk seçenek ilaçlar olarak öne çıkmaktadırlar. Bu ilaçların migren profilaksisinde etkinlikleri gösterilmiştir. Yorgunluk, uyku bozuklukları, depresyon, egzersiz toleransında düşme, daha az sıklıkla ortostatik hipotansiyon, bradikardi ve impotans bilinen yan etkileridir. Konjestif kalp yetmezliği, astım ve insülin bağımlı diabetes mellitus varlığında kontrendikedirler.

Kalsiyum kanal blokeri flunarizin migren profilaksisinde etkinliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Flunarazin 5 ve 10 mg dozlarında etkilidir. Kilo alımı ve depresyon bildirilen yan etkileridir.

Valproik asit yan etki profili nedeni ile nadiren tercih edilmektedir, ancak etkinliğinin gösterildiği kontrollü bir çalışma mevcuttur (64). Valproik asit 500, 1000 mg dozlarında etkilidir. Kilo alımı, saç dökülmesi ve ellerde titreme sık görülen yan etkileridir. Valproik asit yüksek derecede teratojen olması nedeni ile doğurganlık çağındaki kadınlarda ilk seçenek olarak tercih edilmemelidir.

KM ve ilaç aşırı kullanımı baş ağrısında randomize-plasebo kontrollü çalışmalarda etkinliği gösterilen tek profilaktik tedavi olarak topiramate öne çıkmaktadır (60,61,62). Topiramatin 100 mg/gün üzeri dozlarda etkin olduğu bildirilmektedir. Davranışsal ve kognitif yan etkiler, kelime bulma güçlüğü, kilo kaybı, göz içi basınç artışı/bulanık görme, el ve ayaklarda uyuşma, böbrek taşı oluşumu sık görülen yan etkileridir. Ayrıca teratojenite riski taşımaktadır ve yarı damak sıklığını artırabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlarda ilk seçenek olarak kullanılmamalıdır.

Seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve seçici norepinefrin geri alım inhibitörleri KM tedavisinde ampirik olarak kullanılmaktadır, ancak bu tedavilerin KM ve kronik gerilim tipi baş ağrılarında kullanımını destekleyecek veri bulunmamaktadır (65,66). Antidepresanlar içerisinde amitriptilinin migren profilaksisinde 25, 100 mg dozlarında etkili olduğu bildirilmektedir. Benzer şekilde KM'de de kullanılabilir. Ağız kuruluğu, sedasyon, kilo alımı sık görülen yan etkileridir. İleri yaş, kalp ritim bozukluğu, prostat hipertrofisi, idrar retansiyonu kontrendikasyonlarıdır.

KM'nin özgün bir antite olarak tedavisine ek olarak, komorbid hastalıkların tanısı da tedavi başarısı açısından önemlidir. Tersiyer baş ağrısı merkezi tecrübelerimiz KM'nin tanınması sonrası tetikleyicilerin düzenlenmesinin ve komorbid hastalıkların etkin yönetiminin tedavinin çekirdeği olduğunu desteklemektedir. KM tedavisinde komorbiditeler gözetilerek uygulanabilecek tedaviler ile ilgili bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

KM'de günlük-profilaktik ilaçlar hastaların ilaçlar ile ilgili çekinceleri, olası yan etkileri, ilacın unutulması, Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) kaynaklı ödeme veya ilaç yazdırma sorunları gibi nedenlerle çoğu hasta tarafından düzenli olarak kullanılmamaktadır. Bu durum hem tedavide gecikme ve yaşam kalitesinde bozulma, hem de belirgin iş gücü kaybı, sağlık sisteminin gereksiz kullanımı, kronik ilaç kullanımı gibi ekonomik yüklerle neden olmakta, ve sorun oldukça ciddi boyutlara ulaşmaktadır. Ülkemizde geçerli SGK kaynaklı sorunlar da hastaların düzenli ilaç kullanmasını ve klinisyenlerin ilaç seçimini etkilemektedir. Örneğin; topiramate yalnızca diğer tedavi seçeneklerine cevapsız hastalar için rapor düzenlenmesi halinde aylık olarak ödeme kapsamındadır.

## Girişimsel Tedaviler

Hastaların birçoğu medikal tedaviler, yaşam şekli değişikliği ve davranışçıl tedavi yöntemlerinden yarar görmekte iken, bu tedavi modalitelerinden fayda görmeyen hastalar dirençli grubu oluşturmaktadır. Dirençli baş ağrıları olan hastalar olasılıkla en yoğun özürüllüğü yaşayan grup olup, günlük yaşam aktiviteleri çok fazla etkilenmektedir. Medikal tedavilere cevap alınamayan dirençli baş ağrılarında son yıllarda girişimsel yöntemler ön plana çıkmaktadır.

### 1. Botulinum Toksin Enjeksiyonu

BoNT enjeksiyonlarının özellikle nöroloji kliniklerinde hareket bozuklukları ile başlayan kullanım alanı genişleyerek ağrılı sendromlarda da sıklıkla kullanılır hale gelmiştir. Tıbbi tedaviye dirençli KM olgularında dramatik olumlu etki sağlayan BoNT uygulaması klinik tedavi pratiğimizde sıklıkla kullanıma girmiştir. BoNT, Gram-pozitif anaerobik bir bakteri olan *Clostridium botulinum* tarafından üretilen bir nörotoksindir ve toplam 7 serotipi (A-G) bulunmaktadır. BoNT-A serotipinin hikayesi 1949 yılında deneysel olarak asetilkolin salınımını azalttığı görüldüğü ile başlamış ve 1960 yılında oftalmologlar tarafından yapılan çalışmalarla günümüze kadar ulaşmıştır. Sadece tip A [Botox, Dysport, Xeomin ve Prosigne] ve tip B (Myobloc) serotipleri tıbbi kullanımda ticari preparatlar olarak mevcuttur. Baş ağrısı çalışmalarında ise randomize kontrollü çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış olan Botox® ticari preparatı kullanılmaktadır ve 2010 yılında pek çok ülkede KM tanısında ruhsatlandırılmıştır.

BoNT, sinir kas kavşağında presinaptik aralığa asetilkolin salınımını inhibe ederek etki göstermektedir. Toksin A, aktif

Tablo 1. Komorbidite ile ilişkili profilaktik ajan seçimi

| Farmakolojik yaklaşımlar  | Komorbidite                                       | Yan etkiler ve kontrendikasyonlar   |
|---------------------------|---|---|
| Amitriptilin              | Depresyon, anksiyete, insomni, zayıflık           | Uykululuk, kilo alımı, aritmi, idrar yapma güçlüğü                            |
| Propranolol               | Anksiyete bozukluğu, sınav kaygısı                | Kilo alımı, depresyon, bradikardi   |
| Topiramate*               | Epilepsi, obezite                                 | Kelime bulma güçlüğü, unutkanlık, zayıflama, böbrek taşı                      |
| Duloksetin, venlafaksin** | Depresyon, anksiyete bozuklukları, nöropatik ağrı | Sersemlik, uykululuk Kan basıncında yükselme, ilacın bırakılmasında güçlükler |
| Valproik asit***          | Epilepsi, duygudurum bozuklukları                 | Kilo alımı, hepatotoksosite, pansitopeni, ciddi teratojenite riski            |

\*İki plasebo kontrollü çalışmada kronik migrende etkinliği gösterilmiştir.

\*\*Kronik migrende etkinliklerinin gösterildiği yeterli çalışma yoktur, ancak komorbid psikopatolojiler varlığında kullanılabilir.

\*\*\*Yurekli ve ark. (64) tarafından yapılmış kontrollü bir çalışmada kronik günlük baş ağrısında etkinliği gösterilmiştir.



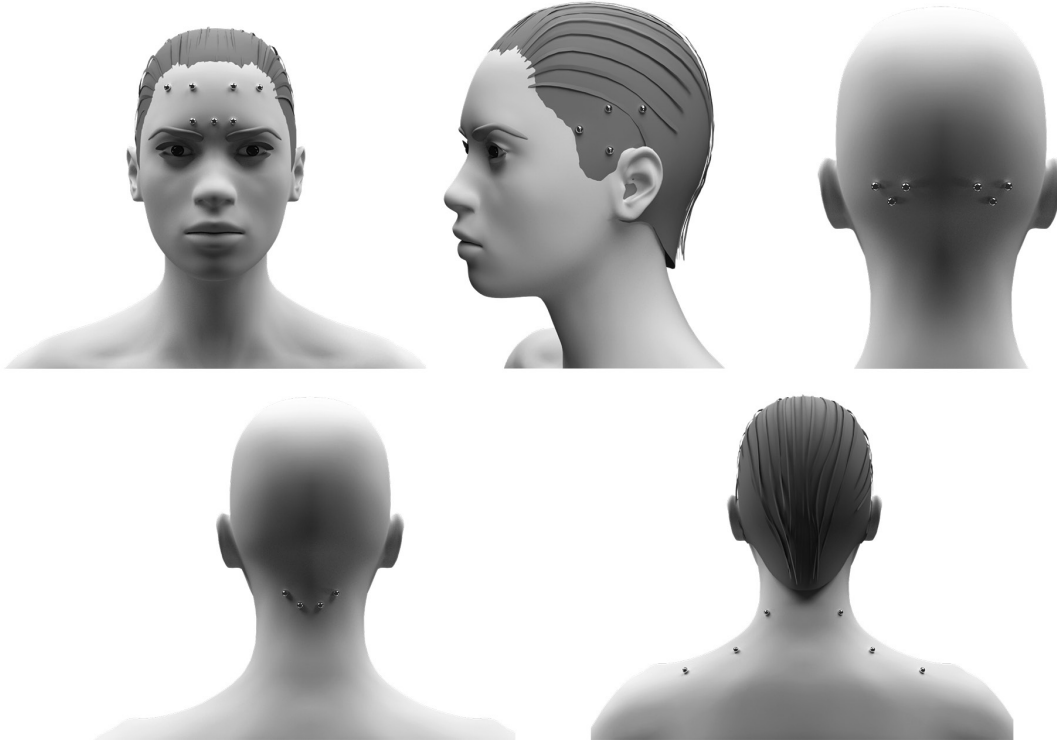
kısmı birbirine disülfid bağı ile bağlanmış 100 kD ağırlığında ağır zincir ve 50 kD ağırlığında hafif zincir olmak üzere iki polipeptid zincirden oluşmaktadır. BoNT kasa enjeksiyon edildiğinde ağır zincirin C terminali spesifik olarak gangliosid reseptör ve sinaptik vezikül glikoprotein-2 taşıyıcılarına bağlanarak endositoz yolu ile sinir hücresi vezikülü içine girer. Ardından kopan hafif zincir vezikül içinden sinir terminali sitoplazmasına geçer, nörotransmitterlerin bağlanarak kasa geçmesini ve kasılmayı sağlayan membran üzerindeki SNARE protein kompleksinin oluşmasını engellemek amacıyla SNAP-25 ve sintaksini kırar. Füzyon proteinlerini etkileyerek asetilkolin salınımını inhibe eder. Bu kimyasal denervasyon kasta gevşek paraliziye neden olur. BoNT'nin etkisi doz bağımlı ve geri dönüşümlüdür. Uygulanmasından ortalama 1 hafta sonra etkinlik başlamakta 3-6 ay kadar devam etmektedir. BoNT ağrıda farklı yollarla da etki göstermektedir. Migrende oluşan steril nörojenik enflamasyonda CGRP, nitrik oksit ve sitokinler rol oynamaktadır. Toksinin ağrı yollarında periferik trigeminal duysal sinir terminallerinden nörotransmitter ve nöroenflamatuvar nöropeptid içeren vezikülleri (substans P, glutamat A, CGRP, kalsitonin ilişkili peptid) inhibe ederek etki gösterdiği tahmin edilmektedir (67,68). Bu inhibisyon ile periferik uyarıların, ikincil nöronlara iletiminin blokajı ile azaldığı ve özellikle KM'de iyi tanımlanmış santral duyarılılaşmayı bloke ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. BoNT'nin yapılan hayvan deneylerinde TRPV1'nin (geçici reseptör potansiyel vanilloid-1) işlevini azalttığı ve trigeminal gangliyonda nosisepsiyonu etkilediği gösterilmiştir (67).

Primer baş ağrılarının tümünde BoNT kullanımı değerlendirilmiş, ancak sadece KM olgularında başarılı sonuçlar

elde edilmiştir (69). EM ataklarının etiopatogenezinde periferik yolaklar sorumlu tutulmakta iken, KM'de esas mekanizmanın santral sensitizasyon olduğu ve tüm nöropatik ağrılardakine benzer bir mekanizma ile santral sensitizasyon bağlantılı yolaklarda bir takım yapısal değişikliklerin olduğu ileri sürülmektedir.

KM tanısı ile BoNT uygulamalarının klinik etkinliği ve yöntemi/standart doz uygulamaları PREEMPT çalışmaları ile başlamış ve önceden farklı yöntemler ve dozlar ile uygulanan tedavi bu çalışmalardan sonra pek çok klinisyen tarafından kabul görmüştür. 2010 yılında yayınlanan PREEMPT 1 ve PREEMPT 2 çalışmalarında tüm hastalara frontal, temporal, oksipital ve servikal bölgeler olmak üzere sabit 31 nokta enjeksiyonu, her noktaya 5 ünite (U) BoNT olmak üzere uygulanmıştır (Şekil 1) (70,71). Ayrıca ağrılı bölgelere ek olarak 8 enjeksiyon daha kullanılabilmektedir. Böylece çalışmada tüm hastalara 155-195 U BoNT uygulanmıştır. Tedavide standart uygulama aralığı net değildir, ancak klinik pratiğimiz 3 aylık aralıklarla 1 yıllık tedavi, ardından ağrı sıklığına göre uygulama süresinin uzatılması şeklindedir.

BOTOX preparat olarak toplam 100 U toksin içermektedir, 2 cc izotonik sodyum klorür ile sulandırılarak, her noktaya 5 U olacak şekilde uygulanır. Toksin sulandırıldıktan sonra hemen kullanılmayacak ise 2-8 derece buzdolabında en fazla 24 saat bekletilebilir. Bu sürenin bitiminde kullanılmış ya da kullanılmamış tüm flakonlar etkisiz olduğundan atılması önerilmektedir. İşlem sonrası hasta 10-15 dakika gözlenmeli, hastaya olası yan etkiler açısından bilgi verilmelidir. Günlük uygulamamızda sık gördüğümüz yan etkiler Tablo 2'de belirtilmiştir. Bu yan etkiler arasında ptoz ve ensede güçsüzlük gelişebilme riski açısından enjeksiyon noktaları iyi bilinmeli, bu



Şekil 1. Botulinum toksin enjeksiyon noktaları

uygulama mutlaka deneyimli hekimler tarafından uygulanmalıdır (72). Yan etkiler açısından tedavinin geri dönüşümlü etkisi avantaj sağlamaktadır. BoNT uygulamasının 3 aydan daha sık aralıklarla yapılması toksine karşı antikor gelişimine neden olabileceği için önerilmemektedir.

## 2. Periferik Sinir Blokajı (PSB) Uygulamaları

PSB dirençli baş ağrısı olgularında uzun yıllardır uygulanmaktadır. Ağrılı durumlarda PSB düşük konsantrasyonlu lokal anesteziğin selektif olarak duysal sinir liflerini bloke edebilme temeline dayanır. İdeal olarak motor fonksiyonlar korunur veya minimal etkilenir. PSB'lerin etkinlik süresi doza ve kullanılan anesteziğin farmakokinetik özelliklerine bağlıdır. Klinik pratikte tahmin edilenden daha uzun etki gösterirler. Anesteziğin etkisinden daha uzun süreli olarak hastalarda haftalar veya aylar sürebilen iyilik hali sağlanabilmektedir. Sinir blokajı sonrasında oluşan uzamış analjezik etkinin santral ağrı modülasyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Baş ve boyun sinirlerinin blokajı, aynı zamanda bu sinirlerin innerve ettiği alan dışında kalan bölgelerdeki ağrılı sendromlarda da etki gösterebilir. Bu sonuç sıklıkla baş ve boyun nosiseptif sisteminde yakınlaşma ('convergence') konsepti ile (özellikle trigeminal ve

üst servikal duysal aferentler arasında) açıklanmaktadır. PSB'lerin prosedürleri ile ilgili ne yazık ki yapılmış plasebo kontrollü çalışmalar yetersizdir. Bu açıdan hangi doz, hangi zaman aralığı ve uygulama metodunun kullanılması gerektiği hakkında henüz netlik yoktur.

### a) Büyük Oksipital Sinir (GON) Blokajı

Periferik sinir blokajları 30 yıldan uzun süredir, çok sayıda primer baş ağrısı bozukluğunda akut ve profilaktik tedavide kullanılmaktadır. PSB, anesteziğin etkisinden daha uzun süreli olarak hastaların bir grubunda haftalar veya aylar sürebilen iyilik hali sağlayabilmektedir. Sinir blokajı sonrasında oluşan uzamış analjezik etki santral ağrı modülasyonu ile ilişkili olabilir. Lokal anesteziğin etkinliğini gösteren kontrollü çalışmalar anesteziğin etkinin hemen fark edilmesi nedeni ile yapılamamaktadır. Buradaki temel problem lokal anesteziğin etkisini taklit edebilecek model bulunmamasıdır. Günlük pratikte kullanılan lokal anesteziğin düşük allerji riski nedeni ile sıklıkla amid grubundadır (lidokain, mepivakain, bupivakain ve prilokain). Lidokainin %1 solüsyonu bulunmaktadır, etki 4-8 dk'da başlayıp, 1-2 saat sürmektedir. Bupivakainin %0,25-%0,50 solüsyonları daha uzun etkilidir ve etkisi 4-8 saat devam etmektedir. Klinisyenlerin çoğu her iki molekülü kombine kullanmaktadır. Kanıtlanmış etkinliği hakkında yeterli veri olmamasına rağmen pek çok klinisyen tedaviye kortikosteroid enjeksiyonunu (sıklıkla triamkolon veya metilprednizolon) da eklemektedir (73). Steroidlerin etkinliği hakkında yeterli veri yoktur ve tedaviye eklenmesinin olası yan etkileri bilinmelidir (yara iyileşmesinde gecikme, lokal alopesi ve deri atrofisi).

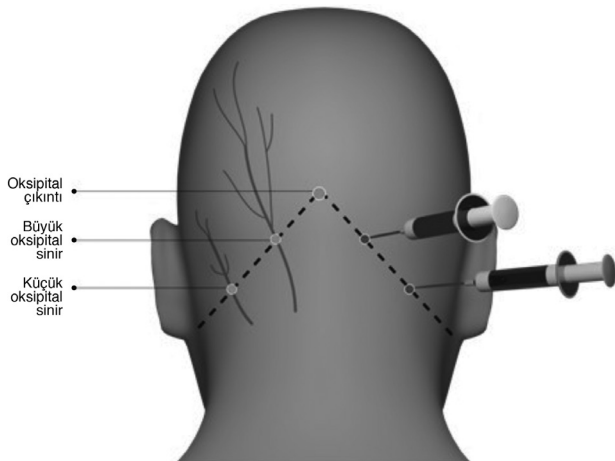
KM tedavisinde kontrollü çalışmaların bulunduğu tek sinir blokajı GON blokajıdır. 2015 yılında Inan ve ark. (74) tarafından yayınlanan çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü ilk çalışmada GON blokajının KM'de etkin olduğu bildirilmiştir. 2016 yılında yapılan bir başka çalışmada Cuadrado ve ark. (75) benzer etkiyi ortaya koyamamışlardır. KM tedavisinde GON blokajının etkinliğinin daha ileri çalışmalarla gösterilmesi gerekmektedir (76,77).

GON blokajı klinik pratiğimizde KM'de sık kullandığımız yerleşik uygulamalar arasındadır. Minimal invaziv bir yöntem olması, güvenilirliği, gebelikte ve laktasyon döneminde kullanılabilmesi ve maliyeti GON blokajının avantajları olarak öne çıkmaktadır. Özellikle çocukluk çağında KM tedavisinde günlük pratiğimizde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Enjeksiyon tekniği Şekil 2'de gösterilmiştir. Bununla birlikte çocukluk döneminde BoNT uygulaması ise kontrollü çalışma bulunmaması nedeniyle ile uygulanmamaktadır. Ayrıca profilaktik olarak kullanılacak diğer farmakolojik seçeneklerinin de çeşitli yan etkileri ve günlük ilaç kullanma güçlükleri ampirik kullanımlarını sınırladığıdır. Bu durumda oldukça güvenli bir seçenek olarak GON blokajının akılda tutulmasının bir hayli önemli olduğu kanaatindeyiz.

### b) Supraorbital ve Supratroklear Sinirler ve Sfenopalatin Gangliyon (SPG) Blokajı

Supraorbital ve supratroklear sinir trigeminal sinirin oftalmik divizyonunun dallarıdır. Deri altı lokalizasyonları nedeni ile travmatik hasarlanma için yatkındırlar ve kafa travması sonrası ortaya çıkan baş ağrısı ve yüz ağrısı olgularında hatırlanmalıdır. Tanı klinisyenin şüphelenmesi ile ancak koyulabilir ve lokal anesteziğin uygulamaları

| Yan etkiler                | Botulinum toksininde görülme oranı | Plasebo tedavide görülme oranı |
|----------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Baş ağrısı                 | %5                                 | %3                             |
| Ptoz                       | %4                                 | <%1                            |
| Sırt ağrısı                | %9                                 | %3                             |
| Kas iskelet sertliği       | %4                                 | %1                             |
| Kas güçsüzlüğü             | %5,5                               | <%1                            |
| Miyalji                    | %3                                 | %1                             |
| Enjeksiyon bölgesinde ağrı | %3                                 | %2                             |
| Hipertansiyon              | %2                                 | %1                             |



Şekil 2. Büyük oksipital sinir blokajı enjeksiyon noktaları

tanıda ve tedavide en etkin yöntemlerdir. Ayrıca migren, küme baş ağrısı ve 'Short-lasting unilateral neuralgiform headache with conjunctival injection and tearing' (SUNCT) olgularında kullanımı ile ilgili çok sayıda olgu çalışmaları mevcuttur. SPG trigeminal sinir maksiller dalına katılan duysal, sempatik ve parasempatik otonom lifleri içermektedir. SPG blokajı transkütanöz veya intraoral olarak veya daha kolay ve ağrısız olarak topikal anestezi uygulaması sonrasında nazal kavite lateral duvarından yapılabilir. Kolay uygulama için geliştirilmiş kullanımda ticari ürünler mevcuttur. SPG blokajı endikasyonları halen tam olarak netleşmemiştir, ancak dirençli küme baş ağrısı hastalarında iyi sonuçların olduğu olgu sunumları bildirilmiştir. Diğer trigeminal otonomik baş ağrıları ve seçilmiş olgularda KM'de kullanımı ile ilgili literatürde olgu sunumu şeklinde bildirimler mevcuttur (78).

### 3. Diğer İnvaziv Yöntemler

Tedaviye dirençli kronik baş ağrısı olguları periferik veya santral nörostimülasyon uygulamalarından fayda görebilirler. Elektriksel stimülasyon uzun yıllardır çeşitli ağrılı sendromlarda araştırılan bir tedavi yöntemidir. Baş ağrılarında kullanılan halen piyasada bulunan non-invaziv cihazlar supraorbital ve vagus sinirlerini (elektriksel stimülasyon) ve korteksi hedef almaktadır. Mevcut invaziv stimülasyon teknikleri ise oksipital sinirleri, SPG (periferik hedefler) ve ventral tegmental alanı hedef almaktadır. Nörostimülasyon tedavi seçenekleri mevcut tedavileri kullanmak istemeyen, çeşitli sebeplerle kullanamayan (komorbidite, ilaç kullanımı, gebelik vb.) veya dirençli hastalarda alternatif bir seçenek olarak akılda tutulabilir. Non-invaziv nörostimülasyon cihazı 'Cefaly' transkütanöz supraorbital sinir stimülasyonu için üretilmiştir. Başa bant şeklinde bağlanan ve belirli frekanslarda elektriksel stimülasyon sağlayan cihaz, baş ağrılarının tedavisinde denemektedir. Cihazın migren atak ve profilaktik tedavisi ile ilgili pilot çalışmaları mevcuttur, ancak etkinliği halen kanıtlanmış düzeyde değildir. Derin beyin stimülasyonu ve diğer invaziv yöntemler ile ilgili çalışmalar daha çok küme baş ağrılarında yoğunlaşmaktadır (79,80,81,82,83).

#### Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

#### Yazarlık Katkısı

**Konsept:** D.U., A.Ö., A.S., **Dizayn:** D.U., A.Ö., O.Ö.Y., S.D., U.U., A.S., **Veri Toplama veya İşleme:** A.Ö., O.Ö.Y., S.D., **Analiz veya Yorumlama:** D.U., A.Ö., O.Ö.Y., Ö.K., S.D., U.U., A.S., **Literatür Arama:** O.Ö.Y., S.D., **Yazan:** D.U., A.Ö., O.Ö.Y., S.D., U.U., Ö.K., A.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma, Türk Baş Ağrısı Veri Tabanı Projesi'nin kapsamında yürütüldü. Türk Baş Ağrısı Veri Tabanı Projesi, Türkiye Nöroloji Vakfı ve Allergan Group tarafından desteklenmiştir.

### Kaynaklar

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (beta version). Cephalgia 2013;33:629-808.
2. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache* 2015;55:103-122.
3. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache* 2013;53:427-436.
4. Buse DC, Manack AN, Fanning K, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 2012;52:1456-1470.
5. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, Zarifoglu M, Karli N, Saip, S, Siva A. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *Headache* 2012;13:147-157.
6. Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-2223.
7. Stovner LJ, Andree C. Impact of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain* 2008;9:139-146.
8. Stewart WF, Ricci JA, Chee E, Morganstein D, Lipton R. Lost productive time and cost due to common pain conditions in the US workforce. *JAMA* 2003;290:2443-2454.
9. Blumenfeld AM, Varon SF, Buse DC, Kawata AK, Manack A, Goadsby PJ, Lipton RB. Disability, HRQOL and Resource Use Among Chronic and Episodic Migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalgia* 2010;31:301-315.
10. Bigal ME, Serrano D, Reed M, Lipton RB. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. *Neurology* 2008;71:559-566.
11. Giannini G, Nevoli S, Sambati L, Cortelli P. Migraine: risk factor and comorbidity. *Neurol Sci* 2012;33:37-41.
12. Stewart WF, Wood GC, Manack A, Varon SF, Buse DC, Lipton RB. Employment and Work Impact of Chronic Migraine and Episodic Migraine. *J Occup Environ Med* 2010;52:8-14.
13. Negro A, D'Alonzo L, Martelletti P. Chronic migraine: comorbidities, risk factors, and rehabilitation. *Intern Emerg Med* 2010;5:13-19.
14. Wang SJ, Chen PK, Fuh JL. Comorbidities of migraine. *Front Neurol* 2010;1:1-9.
15. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of Clinical findings. *J Headache Pain* 2011;12:115-125.
16. Breslau N. Psychiatric comorbidity in migraine. *Cephalgia* 1998;18:56-61.
17. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology* 2000;55:629-635.
18. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Odegard KJ, Dahl AA, Bovim G, Stovner LJ. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag health study. *Eur J Neurol* 2003;10:147-152.
19. Chen YC, Tang CH, Ng K, Wang SJ. Comorbidity profiles of chronic migraine sufferers in a national database in Taiwan. *J Headache Pain* 2012;13:311-319.
20. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, Buse DC. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain* 2012;13:615-624.
21. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Su TO. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache* 2000;40:818-823.
22. Breslau N. Psychiatric comorbidity in migraine. *Cephalgia* 1998;18:56-61.
23. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ (2004). Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004;111:77-83.
24. Lucchetti G, Peres MF, Lucchetti AL, Mercante VP, Gunedler VZ, Zukerman E. Generalized anxiety disorder, subthreshold anxiety and anxiety symptoms in primary headache. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013;67:41-49.
25. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 1991;37:11-23.



26. Peterlin BL, Tietjen G, Meng S, Lidicker J, Bigal M. Posttraumatic stress disorder in episodic and chronic migraine. *Headache* 2008;48:517-522.
27. Minen MT, De Dhaem OB, Van Diest AK, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, Silberstein D. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:741-749.
28. Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, Eloff A, Dafer RM, Stein MR, Drexler E, Martin VT, Hutchinson S, Aurora SK, Recober A, Herial NA, Utley C, White L, Khuder SA. Childhood maltreatment and migraine (part I). Prevalence and adult revictimization: a multicenter headache clinic survey. *Headache* 2010;50:20-31.
29. Sancisi E, Cevoli S, Vignatelli L, Nicodemo M, Pierangeli G, Zanigni S, Grimaldi D, Cortelli P, Montagna P. Increased prevalence of sleep disorders in chronic headache: a case-control study. *Headache* 2010;50:1464-1472.
30. Kelman L, Rains JC. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. *Headache* 2005;45:904-910.
31. Calhoun AH, Ford S. Behavioral sleep modification may revert transformed migraine to episodic migraine. *Headache* 2007;47:1178-1183.
32. Karaali-Savrun F, Göksan B, Yeni SN, Ertan S, Uzun N. Seizure-related headache in patients with epilepsy. *Seizure* 2012;11:67-69.
33. Marks DA, Ehrenberg BL. Migraine-related seizures in adults with epilepsy, with EEG correlation. *Neurology* 1993;43:2476-2483.
34. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006;296:283-291.
35. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427-434.
36. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:3914.
37. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology* 2010;74:628-635.
38. Katsarava Z, Manack A, Yoon MS, Obermann M, Becker H, Dommes P, Turkel C, Lipton RB, Diener HC. Chronic migraine: classification and comparisons. *Cephalalgia* 2011;31:520-529.
39. Bigal ME. Migraine and cardiovascular disease. *Arq Neuropsiquiatr* 2011;69:122-129.
40. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005;128:2068-2077.
41. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan A, Aspelund T, Eiriksdottir G, van Buchem MA, Gudnason V, Launer LJ. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009;301:2563-2570.
42. Rose KM, Carson AP, Sanford CP, Stang PE, Brown CA, Folsom AR, Szklo M. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology* 2004;63:2233-2239.
43. Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, Kruit MC, Blom HJ, Kowa H, Frants RR, van den Maagdenberg AM, van Buchem M, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* 2006;59:372-375.
44. Anzola GP, Magoni MD, Guindani M, Rozzini L, Dalla Volta GD. Potential source of cerebral embolism in migraine with aura. A transcranial Doppler study. *Neurology* 1999;52:1622-1625.
45. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F, Mattle HP, Windecker S, Meier B, Seiler C. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 2005;65:1415-1418.
46. Hagen K, Einarsen C, Zwart JA, Svebak S, Bovim G. The co-occurrence of headache and musculoskeletal symptoms amongst 51,050 adults in Norway. *Eur J Neurol* 2002;9:527-533.
47. Maizels M, Aurora S, Heinricher M. Beyond neurovascular: migraine as a dysfunctional neurolimbic pain network. *Headache* 2012;52:1553-1565.
48. Evans RW, de Tommaso M. Migraine and Fibromyalgia. *Headache* 2011;51:195-299.
49. Özge A, Öksüz N, Aytan S, Uluduz D, Yıldırım V, Toros F, Taşdelen B. Atopic disorders are more common in childhood migraine and correlated headache phenotype. *Pediatr Int* 2014;56:868-872.
50. Cole JA, Rothman KJ, Cabral HJ, Zhang Y, Farraye FA. Migraine, fibromyalgia, and depression among people with IBS: a prevalence study. *BMC Gastroenterol* 2006;6:26.
51. Alehan F, Özçay F, Erol I, Canan O, Cemil T. Increased risk for coeliac disease in paediatric patients with migraine. *Cephalalgia* 2008;28:945-949.
52. Stuginski-Barbosa J, Macedo HR, Bigal ME, Speciali JG. Signs of temporomandibular disorders in migraine patients: a prospective, controlled study. *Clin J Pain* 2010;26:418-421.
53. Goncalves DA, Camparis CM, Speciali JG, Franco AL, Castanharo SM, Bigal ME. Temporomandibular disorders are differentially associated with headache diagnoses: a controlled study. *Clin J Pain* 2011;27:611-615.
54. Cho SJ, Chu MK. Risk factors of chronic daily headache or chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2015;19:465.
55. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Cur Opin Neurol* 2005;18:305-310.
56. Rains JC, Poceta JS. Sleep and headache. *Curr Treat Options Neurol* 2010;12:1-15.
57. Pistoia F, Sacco S, Carolei A. Behavioral therapy for chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:1-8.
58. Sun-Edelstein C, Mäskop A. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache* 2011;51:469-483.
59. Harris P, Loveman E, Clegg A, Easton S, Berry N. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br J Pain* 2015;9:213-224.
60. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Jordan DM. Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170-180.
61. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814-823.
62. Silvestrini M, Bartolini M, Coccia M, Baruffaldi R, Taffi R, Provinciali L. Topiramate in the treatment of chronic migraine. *Cephalalgia* 2003;23:820-824.
63. Edvardsson B. Atenolol in the prophylaxis of chronic migraine: a 3-month open-label study. *Springerplus* 2013;2:479.
64. Yurekli VA, Akhan G, Kutluhan S, Uzar E, Koyuncuoglu HR, Gultekin F. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. *J Headache Pain* 2008;9:37-41.
65. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD002919.
66. Banzi R, Cusi C, Randazzo C, Sterzi R, Tedesco D, Moja L. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) for the prevention of tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD011681.
67. Gazerani P, Staahl C, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. The effects of botulinum toxin type A on capsaicin-evoked pain, flare, and secondary hyperalgesia in an experimental human model of trigeminal sensitization. *Pain* 2006;122:315-325.
68. Aoki KR. Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A. *Neurotoxicology* 2005;26:785-793.
69. Ashkenazi A, Blumenfeld A. OnabotulinumtoxinA for the treatment of headache. *Headache* 2013;53:54-61.
70. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, Brin MF. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30:793-803.
71. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, Brin MF. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30:804-814.
72. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Brin MF. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50:921-936.



73. Palamar D, Uluduz D, Saip S, Erden G. Ultrasound-guided greater occipital nerve block: an efficient technique in chronic refractory migraine without aura?. *Pain Physician* 2015;18:153-162.
74. Inan LE, Inan N, Karadaş Ö, Gül HL, Erdemoğlu AK, Türkel Y, Akyol A. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: a randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study. *Acta Neurologica Scandinavica* 2015;132:270-277.
75. Cuadrado ML, Aledo-Serrano Á, Navarro P, López-Ruiz P, Fernández-de-las-Peñas C, González-Suárez, Fernández-Pérez, C. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia* 2017;37:864-872.
76. Solomon S. Greater occipital nerve blocks as migraine therapy: A discussion of two recent randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trials. *Cephalalgia* 2016;36:1094.
77. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, Bender S, Klein BC, Berliner R, Ailani J, Schim J, Friedman DI, Charleston L, Young WB, Robertson CE, Dodick DW, Silberstein SD, Robbins MS. Expert consensus recommendation for the performance of peripheral nerve blocks for headaches- a narrative review. *Headache* 2013;53:437-446.
78. Dach F, Eckeli AL, Ferreira K, Speciali JG. Nerve block for the treatment of headaches and cranial neuralgias-a practical approach. *Headache* 2015;55:59-71.
79. Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, Deer TR, Slavin KV, Huh B, Ordia J, Vaisman J, Goldstein J, Mekhail N. Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia* 2015;35:344-358.
80. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter in a patient with intractable cluster headache. *N Engl J Med* 2001;345:1428-1429.
81. Magis D, Schoenen J. Advances and challenges in neurostimulation for headaches. *Lancet Neurol* 2012;11:708-719.
82. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;352:275-278.
83. Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, Láinez MJ, Gaul C, Goodman AM, Caparso A, May A. Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia* 2013;33:816-830.