



COMORBIDITY OF EPILEPSY AND MIGRAINE

M.A. Abdurakhmanova

Neurologist

DTMA Yangi khayat district

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13927897>

ARTICLE INFO

Received: 08th October 2024

Accepted: 13th October 2024

Online: 14th October 2024

KEYWORDS

Epilepsy, migraine, anticonvulsants, genetics, comorbidity.

ABSTRACT

Migraine and epilepsy are neurological diseases characterized by a number of common features: paroxysmal onset of attacks, normal neurological status in the interictal period, and a positive response to anticonvulsants. Moreover, migraine and epilepsy are comorbid diseases. The prevalence of headaches among patients with epilepsy is 59% [6]. A particularly strong connection was observed between migraine with aura and epilepsy. Most often, patients suffering from epilepsy experience migraine or "migraine-like" headaches (8-26%) [24]. Epilepsy increases the risk of developing migraine by 2.4 times, and migraine increases the risk of developing epilepsy by 4.1 times [28].

КОМОРБИДНОСТЬ ЭПИЛЕПСИИ И МИГРЕНИ

М.А.Абдурахманова

Врач невролог

РТМО Янгихаятского района

<https://doi.org/10.5281/zenodo.13927897>

ARTICLE INFO

Received: 08th October 2024

Accepted: 13th October 2024

Online: 14th October 2024

KEYWORDS

Эпилепсия, мигрень, антиконвульсанты, генетика, коморбидность.

ABSTRACT

Мигрень и эпилепсия – неврологические заболевания, характеризующиеся рядом общих черт: пароксизмальностью возникновения приступов, нормальным неврологическим статусом в межприступном периоде, положительным ответом на прием антиконвульсантов. Более того, мигрень и эпилепсия – коморбидные заболевания. Распространенность головных болей среди больных эпилепсией составляет 59% [6]. В особенности сильная связь наблюдалась между мигрень с аурой и эпилепсией. Наиболее часто у пациентов, страдающих эпилепсией, отмечаются мигренозные или «мигреноподобные» головные боли (8-26%) [24]. Эпилепсия повышает риск



развития мигрени в 2,4 раза, а мигрень повышает риск развития эпилепсии в 4,1 раз [28].

В 1906 году британский невролог сэр Уильям Р. Гауэрс выступил с клинической лекцией в Национальном госпитале для парализованных и эпилептиков, в котором он указал на сходство между мигрени и эпилепсии. Он утверждал, что мигрень является пограничное заболевание для эпилепсии: "возле нее, но не самого заболевания." Гауэрс признал, что мигрень и эпилепсия часто встречаются вместе в том же пациенте, и что эти две условия сходны по своему «характеру и природе." В последние годы связь между мигренью и эпилепсией, было подтверждено как коморбидных состояний. Кроме того, мигрень и эпилепсия теперь признаны ключевыми членами большого семейства эпизодических расстройств, которые также включает в себя периодические параличи, нарушения ритма сердца, и эпизодических двигательных расстройств.

Изучение патофизиологических механизмов, лежащих в основе генерации мигрени ауры и очаговых припадки указывают на значительные сходства. Идентификация генов, ответственных за обоих условий, возможно, является сильнейшим доказательством общих механизмов, лежащих в основе. Фред Andermann, во введении к книге Мигрень и эпилепсия, опубликованной в 1987 году, были предложены следующие возможные объяснения коморбидности мигрени и эпилепсии: 1. оба являются общими а потому будут сотрудничать и возникают случайно, 2. они причинно-следственно связаны, с одной ведущей к другому, и 3. есть общая патофизиологическая или генетическая основа.

Коморбидность эпилепсии и мигрени

Мигрень и эпилепсия оба являются общими неврологическими расстройствами, хотя мигрень чаще. Многочисленные исследования наблюдали связь между этими двумя расстройствами. Большинство исследований коморбидности, было посвящено для изучению частоту мигрени у когорты пациентов с эпилепсией.

Распространенность мигрени в популяциях страдающие лица с эпилепсией оценивается на 8-24%, так что риск мигрени приблизительно вдвое больше, что в нормальное население. В последнее время заболеваемость эпилепсией была рассмотрена в большой серии у детей с головной болью. В этом исследовании, дети с мигренью имели 3,2-кратное увеличение риска эпилепсии при сравнении с ГБН. Хотя предыдущие исследования обнаружили связь только с мигренью с аурой, это более недавнее исследование наблюдается увеличение случаев эпилепсии у пациентов как с мигренью с аурой и без ауры. В большинстве случаев, эпилепсия предшествовала мигренью с аурой. В целом, распространенность эпилепсии у лиц, страдающих мигренью, как сообщается, находится в диапазоне 1-17%, при этом в среднем на 5,9%, что выше, чем в общей популяции примерно от 0,5 до 1% .В общем, парциальная эпилепсия, особенно криптогенная эпилепсия, связаны с более высокими показателями, чем мигрени идиопатической эпилепсии. Тем не менее, увеличение скорости для тех, с



начала парциальной судороги в сравнении с началом генерализованных судорог мала (относительный риск 1,3), [7] за исключением случаев эпилепсии в результате черепно-мозговой травмы, когда относительный риск 1,8 за исключением того. Сильная связь между посттравматической эпилепсией и мигрени, как полагают, возникают из-за травмы головы, что риск для обоих условий (случаи). Помимо наблюдения, что черепно-мозговая травма может привести как к эпилепсии и мигрени, есть несколько возможных объяснений общей коморбидности между этими двумя условиями. Приступы мигрени могут быть эпилептогенными и со временем привести к развитию эпилепсии, или, в качестве альтернативы, повторные эпилептические припадки, может привести к развитию мигрени. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что это объяснение маловероятно. [7,8] Если мигрень вызвана эпилепсией, например, путем индукции черепно-мозговой травмой, частота эпилепсии диагноза должна быть увеличена у лиц с существовавшими ранее мигренью. Эпидемиологические результаты показывают, что существует повышенный риск эпилепсии до и после начала мигрени, что приводит к отказу от однонаправленной причинности гипотезы. Аналогичное рассуждение показывает, что эпилепсия не приводит к развитию мигрени.

Гипотеза коморбидности.

Признавая, что приступы часто вызывают головную боль, который может иметь мигреноподобный характер, сохраняется повышенный риск приступов мигрени, несвязанных с припадками, у лиц, страдающих эпилепсией, и наоборот. Учитывая, что существует мало доказательств, чтобы поддержать одностороннюю концепцию причинно-следственных связей, можно сделать вывод, что общие генетические факторы риска являются базовым объяснением коморбидности. Это простое объяснение не было поддержано в эпидемиологических исследованиях Ottman и Lipton. В самом деле, их результат можно было ожидать от наблюдения которой отмечан выше, что черепно-мозговая травма является фактором риска как для эпилепсии и мигрени. Поэтому Ottman и Lipton отбрасывают простую генетическую гипотезу риска и вместо этого предложил, что состояние гипервозбудимости мозга, который может быть получен либо генетическими факторами, или могут быть приобретены (например, черепно-мозговая травма), повышает риск как мигрени и эпилепсии, тем самым приводя к коморбидной ассоциации. Как обсуждается ниже, эта концепция поддерживается широким спектром физиологических данных.

Корковая распространяющаяся депрессия.

Говоря о мигрени в своей лекции 1906-м году о пограничье эпилепсии, Гауэрс отметил, что "своеобразное распространение нарушение нервных структур очевидна." Он заметил на сходство с джексоновской припадкой при эпилепсии, но заметил другое направление времени в том, что "эпилептическая аура занимает несколько секунд," в то время как "предчувствие мигрени почти всегда много минут, часто двадцать." Описание Гауэрса медленного распространения мигренозной ауры примечателен тем, что это предвещает текущий вид, что распространяющейся корковая депрессии (РКД),



распространяющуюся волну клеточной деполяризации, является основой для ауры при мигрени и спусковой механизм для последующей головной боли.

Механизмы, лежащие в основе инициирования и распространения РКД по-прежнему до конца не определены. Нейроны замолкают при прохождении постоянного тока (ПТ), и записи с нейрональной клетки показали, что отрицательный сдвиг ПТ РКД связан с распадом мембранного потенциала до нуля и сильной потери входного сопротивления мембраны. Хотя тело нейрона становится электрически не отвечать в течение КУР, недавние исследования указывают на то, что части дендритных ветвь поддерживают электрическую возбудимость. Мембранная проводимость, который участвует в РКД не полностью определен. Калиевые токи, включая токи переходных процессов А-типа и М-типа (kv7 / KCNQ) тока, а также, в меньшей степени, с задержкой тока выпрямителя, конечно же активируются деполяризацией, что приводит к большим преходящих увеличивается во внеклеточной калия 30-60 мМ, что внимательно следит за смещения постоянного тока.

Ионотропные каналы глутаматных рецепторов также были предложены, чтобы играть определенную роль. NMDA-рецепторы обычно блокируются магнием на потенциал покоя, но деполяризация КУР, как ожидается, чтобы снять блок. На основе моделирования, Макаров и др. Утверждают, что в то время как NMDA-рецепторы вносят свой вклад, их вклад относительно мал, в частности, так как рецепторы NMDA ингибируются повышенной внеклеточной концентрации калия. Эти авторы предположили, что большой, но до сих пор неизвестная, дендритная проводимость является основным фактором, определяющим клеточной деполяризации в РКД. Концепция того, что распространяющейся депрессии отвечает за мигренозной ауры и основывается на сравнении темпов прогрессирования двух явлений. Чаще всего, аура мигрени возникает в первичной зрительной коре и связана с визуальными симптомами. Расстройство обычно начинается в центре зрительной зоне коры и распространяется на периферийных зон в пределах от 10 до 15 мин. Функция возвращается в нормальное состояние в течение еще 10 до 15 мин.

Скорость развития зрительных симптомов позволяет предположить, что существует передняя часть гиперактивации в зрительной зоне коры, которая движется со скоростью около 3 мм / мин. Мильнер отметил, что скорость распространения визуальных симптомов была такой же, как волны распространяющейся депрессии, что приводит к гипотезе о том что РКД является физиологической основой для ауры. У пациентов наблюдается симптомы соматосенсорной, скорость распространения симптомов вдоль сенсорной гомункулусу происходит с одинаковой скоростью.

Многочисленные исследования нейровизуализации у людей поддерживает концепцию, что распространение депрессии, подобные явления в коре головного мозга происходят с мигренозной ауры. В частности, с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии, оказалось возможным продемонстрировать, медленно распространяющихся нейроваскулярная изменения в зрительной коре, которые происходят вместе с визуальными симптомами у пациентов, испытывающих визуальную ауру. Хотя РКД предполагалось иметь отношение только к мигрени с аурой,



есть больше доказательств, что РКД - подобные изменения мозгового кровотока также может возникать при мигрени без ауры, обеспечивая единую теорию патогенеза мигрени.

Гипервозбудимость в РКД и у парциальных припадков.

Учитывая, что распространяющаяся волна РКД руководит колебательный деятельности поля и разряда синхронных ответов на местах, целесообразно сравнить возбудимость с РКД, что происходит в парциальной разряде припадков. В обоих случаях есть гиперсинхронная активность в корковых нервных агрегатов, хотя в случае мигрени пространственная протяженность текущих потоков недостаточно широко распределенными быть обнаружены на ЭЭГ записей. Несмотря на то, каким образом РКД создает симптомы мигренозной ауры мало изучены, положительные симптомы предположительно происходят из активных зон с гиперсинхронной активностью, тогда как негативные симптомы (такие как скотомы) результат от депрессивных зон; головная боль также генерируется депрессии коры. В противоположность этому, при эпилепсии сама гиперсинхронная активность порождает ауру и припадок. Распространение РКД происходит на стереотипной скоростью 3-5 мм / мин (50-83 мкм / сек). В отличие от этого, распространение эпилептиформной активности происходит в широком диапазоне скоростей, который охватывает три порядка.

Обычно скорость эпилептиформной распространении, предполагается быстрее, чем РКД. Однако в моделях в пробирке мозга срез, скорость распространения зависит от конкретной модели. Когда синаптической ингибирование снижается (например, с блокирующими агентами ГАМК-рецепторов), неокортикальные срезы демонстрируют разряды, распространяющиеся на 2-10 мм / с. В отличие от этого, в низкой модели магния, у которых припадки возникают в результате повышенной активности рецепторов NMDA, судороги распространяются со скоростью приблизительно 100-250 мкм / с, что в том же диапазоне, что и скорость распространения РКД. Аналогичным образом, электроэнцефалографические записи показывают, что корковые припадки человека может распространяться при низких или высоких скоростях (<200 мкм / с до >10000 мкм / с). Таким образом, скорость распространения эпилептиформных разрядов, которые выявляются с помощью разблокирование рецепторов NMDA похож на РКД. Блокада калиевых каналов с 4-аминопиридина (4-AP) также может вызывать медленно распространяющейся судорожные разряды. В общем эпилептиформная активность, связано с повышенными возбуждающими синапсами который, распространяется со скоростью сравнимыми с РКД, тогда как эпилептиформная активность вызвано со снижением торможения, распространяется гораздо быстрее.

Роль глутамата

Представленные доказательства до сих пор указывает на то, что есть сходство в физиологии ранних стадиях эволюции приступа мигрени и парциальной припадки. Оба начинаются с гиперсинхронной активностью и обе распространяются в качестве волны из области детонации. Для некоторых типов припадков, в частности, те, в которых припадки генерируются избыточной активацией ионотропных глутамат рецепторов тогда как, ингибирование ГАМК эргических целы - скорость распространения похож на



происходящие в РКД. Ионотропные глутамат рецепторы, кажется, играют особую роль в качестве триггера в обоих случаях. Ионотропные глутамат рецепторы, кажется, играют особую роль в качестве триггера в обоих случаях. В самом деле, это было известно с работой ван Harreveld и Fifkova в 1970-е годы, что глутамат может вызвать РКД. Более того, в своем раннем исследовании, глутамат-индуцированный РКД было обнаружено, и что ингибируется в присутствии с высоким содержанием ионов магния (10-15 мМ). Теперь мы знаем, что эти концентрации магния достаточны, чтобы заблокировать NMDA-рецепторы. В самом деле, различные антагонисты рецепторов NMDA, в том числе МК-801, кетамина, мемантина, и 3-(2-carboxypiperazine-4-ил) пропион-1-фосфоновая кислота (КПФ), как было показано, ингибируют РКД. Таким образом, NMDA-рецепторы являются критическим спусковым механизмом для КУР. В противоположность этому, действие антагонистов рецепторов AMPA, как правило, неэффективны. Относительное значение NMDA и AMPA рецепторов в провоцировании РКД подражает их относительной роли в формировании большого сдвига постоянного тока РКД. Противоположная ситуация применяется большинства в лабораторных моделях приступов, где антагонисты рецепторов AMPA эффективно ингибируют эпилептиформную активность, но антагонисты NMDA этого не делают. Исключением является низкая модель магния связан с избыточной активацией рецепторов NMDA, где антагонисты рецептора NMDA могут ликвидировать эпилептиформную активность. Учитывая способность глутамата, чтобы вызвать РКД, было предложено, что высвобождение глутамата отвечает за наступающей волнового фронта КУР. Этот глутамат может исходить от нейронов, но в последнее время глии также были вовлечены. По крайней мере, частичная поддержка этой идеи, показывающие, что антагонисты рецептора NMDA влияют на синхронные продромальные колебания и поднять порог для инициирования РКД, но не предотвращают распространение РКД однажды начавшись. Сделан вывод о том, что NMDA-рецепторы способствуют, но не являются необходимыми для пространственного распространения РКД; их роль в основном до массивной деполяризации нейронов, и они мало способствуют этой деполяризации.

В любом случае, интересно провести параллель между эпилептической активности и КУР / мигрени, где быстрая глутамат-опосредованной возбуждение является в разжигании событием в обоих случаях. В КУР, глии может быть основным источником этого глутамата. При эпилепсии, однако, в то время как это было предположение, что глиа может выпустить глутамат, который генерирует синхронизированные эпилептические разряды, более недавнее доказательство вызывает сомнение. Схематическое изображение родственных, но различных путей, ведущих к иктальной события при мигрени и эпилепсии представлена на рисунке 1. Пример ситуации, в экспериментальной модели, где судорожной активности и распространяющейся депрессии происходят в одних и тех же сетях мозга следующего запускающего события (краткий импульс калия) показан на рисунке 2. Как правило, механизмы припадков и мигрени не рассматриваются как происходящие вместе. Тем не менее, клинические данные, представленные в первой части этой главы предполагают, что существует

много примеров, таких как мигрелепсия или чаще приступов головной боли, вызванной, где оба механизма могут вступить в игру.

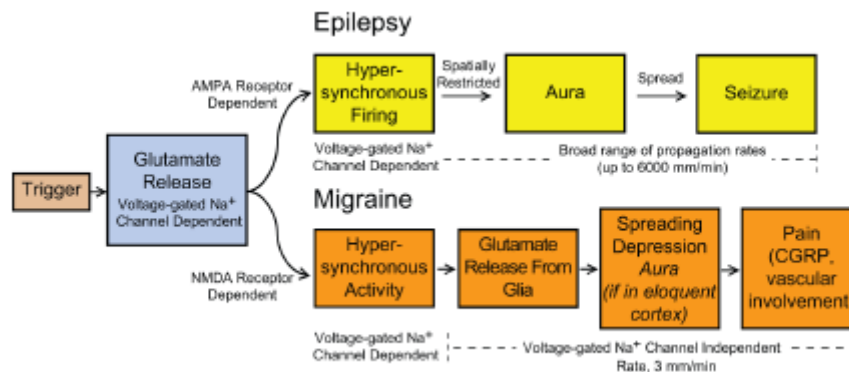


Рисунок 1. Схематическое изображение предполагаемой цепи клеточных событий в эволюции эпилептического припадка и приступа мигрени, выделяя общие черты и различия.

При эпилепсии, синаптический высвобождение глутамата, действуя через рецепторы AMPA является пусковым фактором, и требуется синаптической активности (в большинстве случаев) для размножения. В мигрени, синаптический глутамат действует через рецепторы NMDA является пусковым фактором. Однажды установлено, синаптической активности может не быть необходимым и высвобождение глутамата из глии является преобладающим фактором, который приводит в действие выдвигаясь фронт распространяющейся депрессии. Распространение волны депрессия вызывает высвобождение медиаторов, которые активируют trigeminovascular систему, что приводит к головной боли. Потенциалзависимыми зависимость канала Na + (тетродотоксин-чувствительность) предполагает участие синаптических механизмов. CGRP, (кальцитонина пептид, связанный с геном).

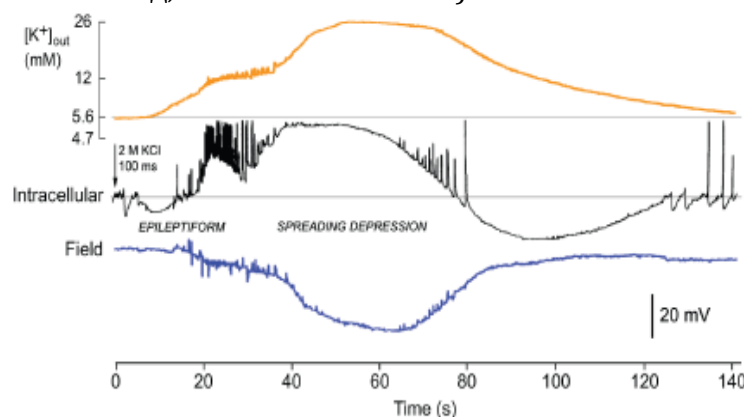


Рисунок 2. судорожной активности и распространяющейся депрессии может происходить вместе в той же самой подложке мозга.

Приведенный пример показывает из мозга среза записи в гиппокампа СА3 молодого кролика. Локальное применение 2 М хлористого калия было сделано в момент времени 0 (стрелка). Топ след показывает внеклеточный уровень K +, как регистрировался иончувствительными микроэлектродов. Средний след внутриклеточная



запись с САЗ нейроне. Нижняя кривая показывает внеклеточный область. Существует начальный иктябрьная разряд (деполяризации и увеличение потенциала действия поколения) с последующим полномасштабную распространяющейся депрессии с большим отрицательным потенциалом поля в сочетании с сильной деполяризации мембраны и заметное увеличение внеклеточного K^+ .

Противоэпилептические препараты при МИГРЕНИ

Еще одно сходство между мигрени и эпилепсии, что решительно поддерживает идею, что существуют общие базовые механизмы, что некоторые противосудорожные препараты (AEDs) полезны в обоих случаях. Существует большое количество данных, полученных в рандомизированных контролируемых клинических испытаний, в которых Divalproex натрия (вальпроата) и топирамат эффективны в предотвращении приступов мигрени и оба препарата, утвержденных пищевых продуктов и медикаментов США для этого указания. Габапентин и прегабалин также могут быть эффективными при мигрени для лечение. Другие АЭП, которые были зарегистрированы, чтобы быть полезным в профилактике мигрени являются леветирацетам и Zonisamide Интересно, что в то время как ограниченные данные клинических испытаний, доступных не указывает, что ламотриджин уменьшает частоту приступов мигрени в целом, есть доказательства того, что это может уменьшить частоту, продолжительность и интенсивность мигренозной ауры; у многих пациентов отмечалось с уменьшение ауры, было снижение частоты головной боли. Влияние на ауру был также найден в исследуемом АЭП tonabersat, который произвел сокращение количества ауры атак (либо изолированной ауры или ауры с последующей головной боли), но не сокращение числа дней мигрени. АЭП уменьшить нейронную возбудимость различными механизмами. Следовательно, эти результаты согласуются с концепцией, что возбудимость отвечает за запуск ауру и последующей головной боли. Тем не менее, они поднимают вопрос о том, при мигрени без ауры, различные спусковые механизмы могут быть. Некоторые АЭП, включая фенитоин, окскарбазепин, вигабатрин и клоназепам, не эффективны в профилактике мигрени. Таким образом, ПЭП, которые действуют в основном посредством использования зависящих от блока натриевых каналов или что действуют через ГАМКергические механизмы, влияют на гипервозбудимость, которые не имеют отношения к мигрени (возможно, связано с распространением гиперсинхронной деятельности). В любом случае, следует отметить, что и эпилепсии и мигрени, доля фармакорезистентных пациентов (около 30% в обоих случаях).

ВЫВОДЫ

Эпилепсия и мигрень являются эпизодические функциональные нарушения, в которых восприимчивые области мозга гипервозбудимы и атаки начинаются с гиперсинхронизации нейрона. При эпилепсии, гиперсинхронная активность продолжается, в то время как при мигрени с аурой (и, возможно, также при мигрени без ауры) есть РКД. Если РКД происходит в красноречивой коре есть связь с аурой. РКД приводит к высвобождению медиаторов, которые вызывают головную боль. активация ионотропных рецепторов глутамата вызывает повышенную возбудимость. При



эпилепсии, АМРА-рецепторы играют доминирующую роль в опосредовании генерации и распространение судорожной активности, тогда как в мигрени NMDA-рецепторы являются доминирующими в провоцировании CSD, но характер ионной проводимости, что приводит к массивному переходу, но преходящей нейрональной деполяризации в CSD еще не определены. При эпилепсии и мигрени, различные факторы могут спровоцировать атаки, но как эти факторы приводят к нейрональной гиперсинхронной активности.

Таким образом, понимание общих патофизиологических механизмов мигрени и эпилепсии расширяют наши представления о механизмах симптомо-образования обоих заболеваний и открывают новые перспективы их лечения.

References:

1. Темина П.А., Никаноровой М.Ю. Диагностика и лечение эпилепсии у детей. М.: Можайск-Терра, 1997. 171 Нейрореабилитация — 2016
2. Зенков Л.Р. Клиническая эпилептология (с элементами нейрофизиологии). — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002.
3. МаксUTOва А., Фрешер В. Психотерапия эпилепсии. Блэквелл Виссеншафтс-Ферлаг Берлин, 1998.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Алиханов А.А., Меликян Э.Г. Диагностика и лечение парциальных форм эпилепсии. Учебно-методическое пособие. — М.,РГМУ, 2002.
5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск IV. — М.: «Эхо», 2003
6. Gowers WR. Clinical lectures on the borderland of epilepsy. III.—Migraine. *Brit Med J* 1906;2(2397):1617–1622. [PubMed: 20762970]
7. Anderman F. Clinical features of migraine-epilepsy syndromes. In: Anderman F, Lugaresi E, editors. *Migraine and epilepsy*. Boston: Butterworths; 1987. p. 30
8. Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, Boniver C, Sartori S, Salviati L, Clementi M, Montagna P, Battistella PA. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain* 2010;11:235–240. [PubMed: 20112041]
9. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:2105–2110. [PubMed: 7969967]
10. Haut SR, Bigal ME, Lipton RB. Chronic disorders with episodic manifestations: focus on epilepsy and migraine. *Lancet Neurol* 2006;5:148–157. [PubMed: 16426991]
11. Ludvigsson P, Hesdorffer D, Olafsson E, Kjartansson O, Hauser WA. Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. *Ann Neurol* 2006;59:210–213. [PubMed: 16374824]
12. Silberstein SD, Lipton RB, Haut S. Migraine. In: Engel J, Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy: a comprehensive Textbook*. 2. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p. 2733-2743.
13. Ottman R, Lipton RB. Is the comorbidity of epilepsy and migraine due to a shared genetic susceptibility. *Neurology* 1996;47:918–924. [PubMed: 8857719]



14. Lennox WG, Lennox MA. Epilepsy and related disorders. Boston: Little, Brown & Company, Boston; 1960.
15. Panayiotopoulos CP. The Epilepsies. Seizures, Syndromes and Management. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005.
16. Schon F, Blau JN. Post-epileptic headache and migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1148–1152. [PubMed: 3117978]
17. Jacob J, Goadsby PJ, Duncan JS. Use of sumatriptan in post-ictal migraine headache. *Neurology* 1996;47:1104. [PubMed: 8857756]
18. Ryan DP, Ptáček LJ. Episodic neurological channelopathies. *Neuron* 2010;68:282–292. [PubMed: 20955935]
19. Stevenson T, editor. *Taylor's Principles and Practices of Medical Jurisprudence*. 3. Philadelphia: Henry C Lea's Son & Co.; 1883.
20. Iversen HK. Human migraine models. *Cephalalgia* 2001;21:781–785. [PubMed: 11595013]
21. Olesen J. Nitric oxide-related drug targets in headache. *Neurotherapeutics* 2010;7:183–190. [PubMed: 20430317]
22. Afridi S, Kaube H, Goadsby PJ. Occipital activation in glyceryl trinitrate induced migraine with visual aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1158–1160. [PubMed: 16024898]
23. Lassen LH, Thomsen LL, Olesen J. Histamine induces migraine via the H1-receptor. Support for the NO hypothesis of migraine. *Neuroreport* 1995;6:1475–1479. [PubMed: 7579128]
24. Abend NS, Younkin D, Lewis DW. Secondary headaches in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2010;17:123–133. [PubMed: 20541105]
25. Rogawski MA. Antiepileptic drugs and migraine. In: Olesen J, Ramadan N, editors. *Innovative Drug Development for Headache Disorders (Frontiers in Headache Research Volume 16)*. Oxford University Press; 2008. p. 153-178.
26. D'Amico D. Pharmacological prophylaxis of chronic migraine: a review of double-blind placebocontrolled trials. *Neurol Sci* 2010;31(Suppl 1):S23–28. [PubMed: 20464578]
27. Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Vilchez JS, Rodriguez-Lopez CM. Pregabalin in the treatment of chronic migraine: an open-label study. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:35–39. [PubMed: 19935409]
28. Drake ME, Greathouse NI, Armentbright AD, Renner JB. Levetiracetam for preventative treatment of migraine. *Cephalalgia* 2001;373:Abst P2-I13.