

ALODINIA CEFALICĂ LA PACIENȚII CU MIGRENĂ CRONICĂ ȘI ASIMETRIE VENTRICULARĂ

Ion Moldovanu¹, – dr. hab. în șt. med., prof. univ., Lilia Rotaru¹ – dr. în șt. med., conf. cercet.,
Stela Odobescu¹ – dr. hab. în șt. med., conf. univ., Oxana Grosu¹ – dr. în șt. med., cercet. șt.,

Victor Rotaru² – dr. în șt. med., conf. univ.,

¹IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie,

²IP USMF „Nicolae Testemițanu”

e-mail: liliarotaru@yahoo.com, tel. 069229543

Rezumat

Alodinia cutanată este considerată o manifestare clinică a progresiei migrenei ce indică sensibilizarea centrală [28]. Este un simptom frecvent înregistrat în timpul acceselor migrenoase de intensitate moderată și severă. Acest studiu și-a propus să studieze frecvența alodinie cutanate cefalice ictale și interictale la pacienții cu migrenă cronică care au și asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali; și a constatat că gradul sever al asimetriei ventriculare la pacienții cu migrenă cronică s-a asociat mai frecvent cu alodinie cutanată (90%), ceea ce indică o sensibilizare centrală mai exprimată la acești pacienți.

Cuvinte-cheie: migrena cronică, asimetria ventriculilor cerebrali laterali, alodinia cefalică

Summary. Cephalic allodynia in chronic migraine patients with cerebral ventricles asymmetry

Cutaneous allodynia is considered a clinical manifestation of migraine progression indicating central sensitization [28]. It is a common symptom recorded during moderate and severe migraine attacks. This study aimed to study the frequency of cutaneous cephalic allodynia during and between migraine attacks in patients with chronic migraine who displayed different degrees of cerebral lateral ventricles asymmetry; and found that the severe degree of ventricular

asymmetry in patients with chronic migraine was associated more frequently with cutaneous allodynia (90%), which may indicate a more present central sensitization in such patients.

Key words: chronic migraine, asymmetry of lateral cerebral ventricles, cephalic allodynia

Резюме. Кожная аллодиния у пациентов с хронической мигренью и асимметрией желудочков мозга

Кожная аллодиния считается клиническим проявлением прогрессирования мигрени, указывающей на центральную сенсibilizацию [28]. Это частый симптом умеренных и тяжелых приступов мигрени. Целью данного исследования являлось изучение частоты кожной цефалической аллодинии во время и между приступами мигрени у пациентов с хронической мигрени, проявивших различной степени асимметрию церебральных боковых желудочков; и обнаружил, что тяжелая степень асимметрии желудочков у больных с хронической мигренью чаще ассоциируется с кожной аллодинией (90%), что может свидетельствовать о более выраженной центральной сенсibilизации у таких пациентов.

Ключевые слова: хроническая мигрень, асимметрия боковых желудочков мозга, кожная аллодиния

Introducere

Sensibilizarea centrală și alodinia cutanată. Alodinia cutanată este considerată o manifestare clinică a progresiei migrenei ce indică sensibilizarea centrală [28]. Este un simptom frecvent înregistrat în timpul accesului migrenos și se definește ca o senzație anormală, neplăcută sau dureroasă, apărută în rezultatul unei stimulări inofensive (pieptănatul părului, spălatul feței etc.). Este, mai frecvent, percepută de către pacient în timpul acceselor moderate și severe. Evidențele din studiile pe animalele de laborator sugerează că alodinia implică o creștere tranzitorie a sensibilității neuronilor nociceptivi de gradul II din nucleul trigeminal spinal care procesează informația senzitivă de la structurile intracraniene și piele [32]. Deși, s-ar putea că alodinia *per se* nu contribuie la dizabilitatea percepută de pacient în timpul accesului migrenos, o serie de studii au sugerat că prezența ei se asociază cu reducerea eficienței tratamentelor acute antimigrenoase. Apariția concomitentă a alodinii cefalice și extracefalice corelează cu intensitatea cefaleei [1, 25]. Severitatea alodinii mecanice (modalitatea tipică a alodinii cefalice) corelează cu intensitatea fundalului dureros, ceea ce sugerează că modificările consecutive durerii care survin în căile nociceptive sunt proporționale intensității durerii suportate [20].

Scopul studiului este de a studia frecvența alodinii

cutanate cefalice ictale și interictale la pacienții cu migrenă cronică și asimetria ventriculilor cerebrali laterali.

Material și metode

În cercetare au fost incluși 124 pacienți cu migrenă cronică: 106 femei (85.5%) și 18 bărbați (14.5%), raportul femei: bărbați constituind 6:1. Vârsta medie a subiecților cercetați a constituit 36.56 ± 1.09 ani, cu limitele de 16 și 60 de ani. Lotul experimental a fost alcătuit din 62 de pacienți cu *migrenă cronică cu asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali*, divizați în trei grupuri, conform gradului asimetriei ventriculare: **MC+AVL ușoară** (n=22, D/d=1.25 – 1.99), **MC+AVL moderată** (n=20, D/d=2.0 – 2.99), **MC+AVL severă** (n=20, D/d ≥ 3.0). Lotul control l-au constituit 62 de pacienți cu *migrenă cronică fără asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali* (**MC - AVL**).

Prezența alodinii cefalice ictale și interictale a fost determinată prin evaluarea clinică prin intermediul *Chestionarul structurat de evaluare a migrenei cronice a pacienților cu asimetrie ventriculară* elaborat în conformitate cu criteriile CITC-IIR (2006).

Rezultate și discuții

La pacienții studiului curent a fost evaluată prezența alodinii cutanate cefalice și extracefalice atât în timpul accesului migrenos (exacerbarea cefaleei), cât și în perioada interictală (perioada fundalului dureros) (tabelul 1).

Tabelul 1

Frecvența alodinii cutanate cefalice și extracefalice ictale și interictale la pacienții cu migrenă cronică și asimetrie a ventriculilor cerebrali laterali

Perioada	MC - AVL n=62	MC+AVL ușoară n=22	MC+AVL moderată n=20	MC+AVL severă n=20
<i>Alodinia cefalică</i>				
<i>Ictală</i>	31 (50%) **	13 (59.1%)	17 (85.0%) ** •	18 (90.0%) **•
<i>Interictală</i>	14 (22.6%)	7 (31.8%)	8 (40.0%)	11 (55.0%) **
<i>Alodinia extracefalică</i>				
<i>Ictală</i>	14 (22.6%)	6 (27.3%)	6 (30.0%)	7 (35.0%)
<i>Interictală</i>	6 (9.7%)	2 (9.1%)	2 (10.0%)	6 (30.0%) *

Notă: ** - p<0.01 în comparație cu lotul MC - AVL, • - p<0.05, •• - p<0.01 veridicitatea diferenței statistice a valorii „ictale” vs. „interictale”.

Alodinia cefalică ictală s-a întâlnit de la 50 la 90% din pacienții studiați, prevalența ei fiind în creștere odată cu gradul asimetriei ventriculare și semnificativ mai frecventă la pacienții cu MC+AVL moderată (17 (85.0%) vs. 31 (50.0%), $p<0.01$) și MC+AVL severă (18 (90.0%) vs. 31 (50.0%), $p<0.01$). Prevalența alodinie cefalice ictale la pacienții cu migrenă cronică și AVL a fost, chiar mai înaltă decât cea raportată de Burstein et al. (34.4%) [4]. În studiul nostru a fost utilizat chestionarul și interviul semistructurat (gradul de siguranță al chestionării în identificarea alodinie cutanate a fost validat prin compararea rezultatelor chestionării cu rezultatele testării senzitive cantitative [1, 16]). Dar, prin oricare modalitate de testare prevalența alodinie în studiile clinice a fost mai mare decât în studiile populaționale [1], probabil din cauza că în clinicile de cefalee se adresează pacienți cu migrene mai severe. Aceasta ar putea fi și explicația pentru cazul nostru, de vreme ce rezultatele proprii prezentate mai sus, au demonstrat o severitate mai mare a cefaleei migrenoase la pacienții cu AVL, în special cu MC+AVL moderată și severă.

Alodinia cefalică interictală a fost statistic semnificativ mai frecventă la pacienții cu MC+AVL severă (11 (55.0%) vs. 14 (22.6%) în grupul MC - AVL, $p<0.01$). Deși, alodinia cefalică interictală a înregistrat cifre procentuale înalte, ea a fost semnificativ mai rară decât cea ictală (14 (22.6%) vs. 31 (50%), $p<0.01$ pentru grupul MC - AVL, 7 (31.8%) vs. 13 (59.1%), $p=0.069$ pentru MC+AVL ușoară, 8 (40.0%) vs. 17 (85.0%), $p<0.01$ pentru MC+AVL moderată și 11 (55.0%) vs. 18 (90.0%), $p<0.05$ pentru MC+AVL severă). Aceste date contravin celor relatate de alți cercetători. Astfel, Ashkenazi et al., studiind alodinia cutanată la pacienții cu migrenă cronică, au stabilit că prevalența alodinie nu a fost semnificativ afectată de debutul unei exacerbari a cefaleei: în timpul exacerbarii cefaleei (în perioada ictală), alodinia a fost prezentă la 45.7% din pacienții evaluați, pe când în timpul durerii de fond (interictal) - la 40.7% din cei testați ($p>0.05$), ceea ce a sugerat o sensibilizare cronică a neuronilor trigeminovasculari centrali la pacienții care suferă de cefalee >15 zile/lună [2], presupunându-se că neuronii trigeminali sensibilizați în mod cronic nu sunt la fel de sensibili față de evenimentele chimice din cadrul accesului migrenos, precum neuronii nesensibilizați cronic. Senzația neplăcută apărută în urma unei stimulări inofensive (evaluată prin chestionarea pacienților cu asimetrie ventriculară) nu se include perfect în definiția strictă a alodinie. Totuși, în experiența clinică, mulți pacienți menționează senzație neplăcută la o simplă atingere sau pieptănat [23]. Această percepție anormală s-ar putea să fie un stadiu inițial al sensibilizării centrale, care se presupune că stă la baza alodinie și, e posibil să corespundă celor

mai mici scoruri alodinice pe scala de 100 puncte a lui Ashkenazi et al. Modalitatea de chestionare/interogare ar putea fi motivul frecvenței net superioare a alodinie cefalice determinată în studiul actual. Pe de altă parte, datele obținute utilizând o definiție strictă a alodinie, s-a dovedit că au o relevanță clinică mică [22].

De menționat, că studiile anterioare ale alodinie pacienților cu migrenă cronică relatează că la pacienții ce utilizează tratament de prevenție alodinia este mai rară (39%) decât la cei care nu administrează remedii de prevenție (55%) [1]. În studiul curent, deși, pacienții cu MC+AVL severă au administrat tratament de prevenție mai frecvent (65% vs. 37.1% din grupul MC - AVL, $p<0.05$ - vezi în continuare), au manifestat semnificativ mai frecvent nu doar alodinie cefalică ictală (90% vs. 50% din grupul MC - AVL, $p<0.01$), ci și interictală (55% vs. 22.6% din grupul MC - AVL, $p<0.01$), sugerând o potențială implicare a gradului AVL în sensibilizarea centrală. În studiile anterioare nu au fost stabilite, însă, relații între prezența alodinie și numărul remediilor preventive, precum nici cu tipul lor [2]. Alodinia nu a fost asociată cu frecvența acceselor, cu durata bolii sau cu vârsta, ci cu severitatea cefaleei [23]. În studiul curent (din datele descrise anterior) reiese că la pacienții cu MC+AVL severă intensitatea cefaleelor a fost semnificativ mai mare ceea ce ar putea explica, în parte, frecvența semnificativ mai mare a alodinie la pacienții grupului respectiv.

Alodinia cutanată sau este restricționată în aria cefalică dureroasă (hemicraniul ipsilateral), sau se extinde în afara craniului, prevalența suprapunerii alodinie cefalice cu cea extracefalică fiind proporțională severității durerii migrenoase [1]. Astfel, în studiul actual a fost evaluată și prezența *alodinie extracefalice*. Alodinia extracefalică ictală s-a întâlnit similar de frecvent la pacienții cu migrenă cronică, indiferent de gradul asimetriei ventriculare (grupul MC - AVL - 14 (22.6%), MC+AVL ușoară - 6 (27.3%), MC+AVL moderată - 6 (30.0%) și MC+AVL severă - 7 (35.0%), $p>0.05$). În același timp, alodinia extracefalică interictală a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu MC+AVL severă (6 (30.0%) vs. 6 (9.7%), $p<0.05$).

În timpul dezvoltării unui acces migrenos, când fibrele periferice ale nervului trigemen sunt sensibilizate, pacientul începe să simtă durerea pulsatilă. Odată cu progresarea accesului, are loc sensibilizarea neuronilor trigeminali de gradul doi, pacientul simțind senzații neplăcute în timpul pieptănăturii, în timp ce poartă ochelari sau se spală pe față [4]. Mai târziu în acces, când are loc sensibilizarea neuronilor talamusului, pacientul poate simți alodinia extracefalică [4]. În descrierea inițială a alodinie de către Burstein et al., 73% din pacienții alodinici au relatat anume alo-

dinie extracefalică [4]. De atunci alodinia extracefalică a fost raportată la 26-49% din pacienții cu migrenă episodică și 66% din pacienții cu migrenă cronică [2]. În studiul curent, frecvența alodinii extracefalice a fost mai mică, variind între 25-35% în perioada ictală și 5.8-30% în perioada interictală. Corespunzător altor studii, care stipulează despre corelația alodinii cu severitatea cefaleei, alodinia extracefalică interictală a fost mai frecventă la pacienții cu MC+AVL severă, care au înregistrat scoruri semnificativ mai mari ale intensității cefaleei. Alodinia extracefalică, care este preponderent termică (în 75% cazuri), implică activarea medulei rostrale ventro-mediale (MRVM), ce primește aferențe de la SCP [89]. Guy et al. au propus că rolul circuitelor modulatorii descendente este critic pentru dezvoltarea alodinii extracefalice [108]. Alodinia termică este mediata prin fibrele nociceptive C și A, iar controlul descendent cu originea în SCP este înalt selectiv pentru aferențele nociceptive C și A [14]. În plus, natura alodinii extracefalice este remniscentă fibromialgiei, caracterizată prin durere difuză (observată la 22-36% din pacienții cu migrenă) [8, 15]. Disfuncția serotoninergică este elemental patofiziologic comun al migrenei [27] și fibromialgiei [3]. Luate la un loc, toate aceste evidențe conduc la ipoteza că alterarea nivelului de serotonină este unul din factorii ce determină dezvoltarea hipersensibilității termice (alodinii extracefalice) la pacienții cu migrenă cronică [13]. Cunoscând despre rolul disfuncției serotoninergice și în apariția asimetriei ventriculare, sunt firești rezultatele obținute de prevalare a alodinii cefalice și extracefalice la pacienții cu AVL.

Alodinia cutanată este considerată o manifestare clinică a progresiei migrenei ce indică sensibilizarea centrală [28]. Este un simptom frecvent înregistrat în timpul accesului migrenos și se definește ca o senzație anormală, neplăcută sau dureroasă, apărută în rezultatul unei stimulări inofensive (pieptănatul părului, spălatul feței etc.). Este, mai frecvent, percepută de către pacient în timpul acceselor moderate și severe. Poate fi indentificată printr-o testare senzitivă (prin stimuli mecanici statici/dinamici sau stimuli termici) la circa 80% din pacienți [12]. Cel mai frecvent alodinia a fost localizată în teritoriul ramurii oftalmice, iar în durerile unilaterale – ipsilateral cefaleei [26]. Alodinia este mai frecventă în cadrul migrenei cu aură (57.1%), decât în cadrul migrenei fără aură (17.6%) [22]. Evidențele din studiile pe animale de laborator sugerează că alodinia implică o creștere tranzitorie a sensibilității neuronilor nociceptivi de gradul II din nucleul trigeminal spinal care procesează informația senzitivă de la structurile intracraniene și piele [32]. În timpul accesului migrenos, aferențele nociceptive de la vasele durei mater pot activa secreția substanțelor

proinflamatorii și a neuromediatorilor care susțin hiperexcitabilitatea neuronală. Sensibilizarea centrală este asociată cu activarea receptorilor glutamatului și substanței P [18, 19]. Astfel, se pot activa mesageri secundari, precum proteinkinaza C și proteinkinaza A [18]. Deși s-ar putea că alodinia *per se* nu contribuie la dizabilitatea percepută de pacient în timpul accesului migrenos, o serie de studii au sugerat că persistența ei reduce eficiența tratamentelor acute antimigrenoase. Spre exemplu, în studiul de pionerat al lui Burstein et al. [5] ratele de jugulare a durerii cefalice în urma administrării subcutane a sumatriptanului au fost reduse cu mai mult de 80%, dacă la momentul administrării medicamentului alodinia era prezentă. S-a convenit că alodinia/sensibilizarea centrală poate fi responsabilă pentru reducerea indicilor de eficiență a tratamentului abortiv [10]. S-a cercetat întrebarea: care este, totuși, factorul ce influențează efectul terapeutic: intensitatea cefaleei, alodinia sau ambele? Studiul lui Schoenen et al. [26], prin analiza multivariată a confirmat că intensitatea cefaleei la momentul administrării remediului abortiv a influențat într-o măsură mai mare indicii eficienței tratamentului, decât însăși alodinia. Astfel, cefaleea severă (vs. cea moderată) a redus indicii eficienței tratamentului abortiv cu 65-82%. În același timp, reducerea indicilor eficienței tratamentului abortiv de către alodinia ictală la momentul administrării medicamentului, a variat între 4 și 24%. Studiul lui Schoenen et al. nu este prima evidență care sugerează că alodinia *per se* nu este factorul major și suficient responsabil pentru farmacorezistența abortivă [26]. Astfel, alte câteva studii au stipulat, că indiferent de prezența/absența alodinii, indicii eficienței tratamentului au depins doar de momentul administrării sumatriptanului, aceștia fiind mai mari în cazul administrării precoce a triptanului [21].

Alodinia cefalică și extracefalică etalează diferite trăsături, cea dintâi fiind preponderent mecanică (92%), iar cea din urmă – preponderant termică (75%) [1, 13, 16], iar apariția lor concomitentă a fost corelată cu intensitatea cefaleei [1, 25].

În studiile din domeniu, a fost cercetată întrebarea, dacă alodinia cefalică și extracefalică împărtășesc aceleași proprietăți și mecanisme. Faptul că modalitățile (tipurile) alodinii cefalice și extracefalice sunt diferite, sugerează că sunt implicate diferite mecanisme recrutate din diferite nivele ale experienței dureroase. Studiarea pacienților cu neuropatii dureroase și a subiecților sănătoși cu durere experimentală acută (chimică), a demonstrat că severitatea alodinii mecanice (modalitatea tipică a alodinii cefalice) corelează cu intensitatea fundalului dureros, ceea ce sugerează că modificările consecutive durerii care survin în căile

nociceptive sunt proporționale intensității durerii suportate [20]. O barare scurtă a aferenței nociceptive, similară celei ce are loc în migrenă, este cunoscută a fi implicată în inducerea sensibilizării centrale, o formă a plasticității sinaptice dependentă de utilizare care durează mai mult decât activarea aferentă [31]. O manifestare a unei astfel de sensibilizări centrale este alodinia mecanică [4]. Deci, sensibilizarea centrală dependentă de utilizare care, probabil, urmează după excitația persistentă a aferențelor primare nemielinizate din timpul acceselor de migrenă, ar putea fi responsabilă de alodinia mecanică [13].

Pe de altă parte, mecanismele ce stau la baza alodinii extracefalice sunt mai puțin înțelese. S-a sugerat că alodinia extracefalică rezultă dintr-o hiperexcitabilitate a unor regiuni corticale și subcorticale [4]. Un studiu recent pe animale de laborator a determinat că inflamația chimică a durerii mater provoacă alodinie cutanată cefalică ce se extinde dincolo de dermatomul trigeminal [9]. O astfel de hipersensibilitate extracefalică solicită medula rostrală ventro-medială (MRVM), inflamația chimică a durerii mater activând celulele "on" facilitatoare ale durerii din MRVM. În concordanță cu aceste rezultate, studiile prin imagiere funcțională [24, 30], efectuate pacienților cu migrenă, indică disfuncția structurilor trunculare (SCP și nucleul cuneiform (NCF)), care sunt componente proeminente ale căilor modulatorie ale durerii [20]. MRVM primește aferențe de la SCP și NCF și exercită un control bidirecțional asupra nocicepției în diferite condiții fiziologice și patofiziologice [11]. Guy et al. au propus că rolul circuitelor modulatorii descendente este critic pentru dezvoltarea alodinii extracefalice [13]. Această idee este concordantă cu evidențele despre faptul că alodinia termică este mediată prin fibrele nociceptive C și A și controlul descendent cu originea în SCP este înalt selectiv pentru aferențele nociceptive C și A [14]. Printre multitudinea de neurotransmițători din creier, sistemul serotoninergic din MRVM a fost implicat în patofiziologia migrenei și fibromialgiei – stare asociată cu perceperea unei dureri difuze [3, 27]. Un fapt interesant a fost că unul din studiile pe șoareci de laborator a determinat că la șoarecii cu deficit de serotonină, după lezarea nervului se dezvoltă alodinia mecanică, și nu hiperalgezia termică [29]. Luate la un loc, aceste evidențe conduc la ipoteza că alterarea nivelului de serotonină este unul din factorii ce determină dezvoltarea hipersensibilității termice (cea mai frecventă modalitate a alodinii extracefalice) la pacienții cu sindroame algice cronice, inclusiv migrena cronică [13].

În prezent există multe studii ale alodinii: unele au utilizat testarea senzitivă cantitativă în evaluarea ei, altele – chestionarele semistructurate [22, 32]. În

studiile disponibile au fost determinate prevalențe variate ale alodinii cefalice ictale: 79% - în studiul pivotal al lui Burstein et al. [7] care a utilizat testarea senzitivă cantitativă, și - 54, 75 și 42% în studiile lui Mathew et al. [23], Jakubowski et al. [16] și Landy et al. [21] respectiv, care au utilizat chestionare structurate pentru evaluarea ei. În studiul lui Schoenen, care a testat prezența alodinii prin agende completate de către pacienți la domiciliu, prevalența alodinii a fost de 34.4%. Variabilitatea datelor este atribuită atât metodologiei de studiu, cât și numărului și particularităților subiecților din lotul de studiu [6]. Testarea senzitivă cantitativă este cea mai sensibilă metodă pentru detectarea alodinii. Atât testarea senzitivă cantitativă, cât și chestionarele structurate evaluează mai multe tipuri de sensibilitate.

Concluzie

În studiul curent gradul sever al asimetriei ventriculare la pacienții cu migrenă cronică s-a asociat mai frecvent cu alodinia cutanată (90%), ceea ce indică o sensibilizare centrală mai exprimată la acești pacienți.

Bibliografie

1. Ashkenazi A. et al. *Identifying cutaneous allodynia in chronic migraine using a practical clinical method*. Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 111–117.
2. Ashkenazi A. et al. *Improved identification of allodynic migraine patients using a questionnaire*. Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 325–329.
3. Bazzichi L. et al. *Alteration of serotonin transporter density and activity in fibromyalgia*. Arthritis Res Ther, 2006, vol. 8, p. 99.
4. Burstein R. et al. *An association between migraine and cutaneous allodynia*. Ann Neurol, 2000, vol. 47, p. 614–624.
5. Burstein R., Collins B., Jakubowski M. *Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia*. Ann Neurol, 2004, vol. 55, p. 19–26.
6. Burstein R., Jakubowski M. *Almotriptan efficacy in migraine with allodynia: a critique of Schoenen et al*. Cephalalgia, 2009, vol. 29, p. 1019–1020.
7. Burstein R., Jakubowski M. *Implications of multimodal mechanism therapy: when to treat?* Neurology, 2005, vol. 64(suppl 2), S16–S20.
8. De Tommaso M. et al. *Fibromyalgia comorbidity in primary headaches*. Cephalalgia, 2009, vol. 29, p. 453–464.
9. Edelmayer R.M. et al. *Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain*. Ann Neurol, 2009, vol. 65, p. 184–193.
10. Ferrari A. et al. *Headache treatment before and after the consultation of a specialized centre: a pharmaco-epidemiology study*. Cephalalgia, 2004, vol. 24, p. 356–362.
11. Fields H.L., Basbaum A.I. *Central nervous sys-*

tem mechanisms of pain modulation. Wall and Melzack's textbook of pain. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone, 2006, p.125–158.

12. Goadsby P.J. *Recent advances in the diagnosis and management of migraine.* BMJ, 2006, vol. 332, p. 25–29.

13. Guy N. et al. *Are there differences between cephalic and extracephalic cutaneous allodynia in migraine patients?* Cephalalgia, 2010, vol. 30, p. 881-888.

14. Heinricher M.M. et al. *Descending MC - AVL of nociception: specificity, recruitment and plasticity.* Brain Res Rev, 2009, vol. 60, p. 214–225.

15. Ifergane G. et al. *Prevalence of fibromyalgia syndrome in migraine patients.* Cephalalgia, 2006, vol. 26, p. 451–456.

16. Jakubowski M. et al. *Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire?* Neurology, 2005, vol. 65, p. 1419–1422.

17. Jeong Y. et al. *Correlation of ventricular asymmetry with metabolic asymmetry in frontotemporal dementia.* J. Neuroradiol, 2005, vol. 32, p. 247-254.

18. Kawasaki Y. et al. *Ionotropic and metabotropic receptors, protein kinase A, protein kinase C, and Src contribute to C-fiber-induced ERK activation and cAMP response element-binding protein phosphorylation in dorsal horn neurons, leading to central sensitization.* J Neurosci, 2004, vol. 24, p. 8310–8321.

19. Khasabov S.G. et al. *Spinal neurons that possess the substance P receptor are required for the development of central sensitization.* J Neurosci, 2002, vol. 22, p. 9086–9098.

20. Koltzenburg M., Torebjork H.E., Wahren L.K. *Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and chronic neuropathic pain.* Brain, 1994, vol. 117, p. 579–591.

21. Landy S., McGinnis J.E., McDonald S.A. *Clarification of developing and established clinical allodynia and*

pain-free outcomes. Headache, 2007, vol. 47, p. 247–252.

22. LoPinto C., Young W.B., Ashkenazi A. *Comparison of dynamic (brush) and static (pressure) mechanical allodynia in migraine.* Cephalalgia, 2006, vol. 26, p. 852–856.

23. Mathew N.T., Kailasam J., Seifert T. *Clinical recognition of allodynia in migraine.* Neurology, 2004, vol. 63, p. 848–852.

24. Moulton E.A. et al. *Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients.* PLoS ONE, 2008, vol. 3:e3799.

25. Sand T. et al. *Thermal pain thresholds are decreased in the migraine preattack phase.* Eur J Neurol, 2008, vol. 15, p. 1199–1205.

26. Schoenen J. et al. *Almotriptan and Its Combination with Aceclofenac For Migraine Attacks: A Study of Efficacy and The Influence of Auto.Evaluation of Brush Allodynia.* Cephalalgia, 2008, vol. 28, p. 1098-1200.

27. Schuh-Hofer S. et al. *Increased serotonin transporter availability in the brainstem of migraineurs.* J Neurol, 2007, vol. 254, p. 789–796.

28. Schurks M., Buring J.E., Kurth T. *Migraine features, associated symptoms and triggers: A principal component analysis in the Women's Health Study.* Cephalalgia, 2010, vol. 31(7), p. 861-870.

29. Vogel C. et al. *Absence of thermal hyperalgesia in serotonin transporter-deficient mice.* J Neurosci, 2003, vol. 23, p. 708–715.

30. Weiller C. et al. *Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks.* Nat Med, 1995, vol. 1, p. 658–660.

31. Woolf C.J., Salter M.W. *Neuronal plasticity: increasing the gain in pain.* Science, 2000, vol. 288, p. 1765–1769.

32. Yamamura H. et al. *Cardiovascular and neuronal responses to head stimulation reflect central sensitization and cutaneous allodynia in a rat model of migraine.* J Neurophysiol, 1999, vol. 81, p. 479– 493.