

КЛАСТЪРНО ГЛАВОБОЛИЕ

РЕЗЮМЕ

КЛАСТЪРНО ГЛАВОБОЛИЕ

Ив. Миланов

*МБАЛНП „Свети Наум”, София
Медицински университет, София*

За разлика от мигрената, кластърното главоболие среща по-рядко, 4-6 пъти по-често при мъже и при черната раса. Етиологията не е известна. Около 70% от пациентите са пушачи и се предполага, че хроничното дразнене на ганглия от цигарен дим може да предизвика едностранна хиперреактивност. Предполага се, че хипокретин 2 рецепторния ген (HERTR2) модулира риска от поява на заболяването. Патопфизиологията е свързана с активирането на тригеминоваскуларната система. Циркадната ритмичност на главоболието е свързана с участието на супрахиазмалното ядро и адаптационни промени в хипоталамичните функции. Клинично началото на заболяването е по-късно, отколкото при мигрената, около 28-годишна възраст. Протича с пристъпи от главоболие, придружени от автономни симптоми. Продромалните симптоми предшестват пристъпа от главоболие. Включват летаргия, промени в настроението (депресия, апатия, тревожност, еуфория или хипоманиакално поведение), последвано след няколко минути от неврологични симптоми, като дезориентираност, сънливост и прозяване, раздразнителност, парестезии и странни усещания по тялото. Пристъпът от главоболие започва внезапно и бързо с умерена, винаги едностранна болка в и около окото (ретроорбитално) или в темпоралната област, последвана от запушване на носа. Пристъпът продължава между 15 минути и 3 часа, най-често – от 30 минути до 2 часа. Болката винаги е непоносимо силна, като в началото и края на пристъпа е по-слаба. През денонощието пристъпите имат тенденция да се получават по едно и също време, характерно за пациента, като часовник. Най-често това става между 1 и 2 часа през нощта, а през деня между 13 и 15 часа или

ABSTRACT

CLUSTER HEADACHE

I. Milanov

*University Hospital „St. Naum”
Medical University, Sofia*

Unlike migraine, cluster headache is less common, 4-6 times more common in men and in blacks. The etiology is unknown. About 70% of patients are smokers, and it has been suggested that chronic irritation of the ganglion by cigarette smoke may cause unilateral hyperreactivity. The hypocretin 2 receptor gene (HERTR2) has been suggested to modulate the risk of disease. The pathophysiology is related to the activation of the trigeminovascular system. The circadian rhythmicity of headache is associated with involvement of the suprachiasmatic nucleus and adaptive changes in hypothalamic functions. Clinically, the onset of the disease is later than in migraine, around 28 years of age. It proceeds with attacks of headache accompanied by autonomic symptoms. Prodromal symptoms precede the headache attack. They include lethargy, mood swings (depression, apathy, anxiety, euphoria or hypomanic behavior), followed after a few minutes by neurological symptoms such as disorientation, drowsiness and yawning, irritability, paresthesias and strange body sensations. An attack of headache begins suddenly and rapidly with moderate, always unilateral pain in and around the eye (retro-orbital) or in the temporal region, followed by nasal congestion. The attack lasts between 15 minutes and 3 hours, most often from 30 minutes to 2 hours. The pain is always unbearably strong, being weaker at the beginning and end of the attack. During the day the attacks tend to occur at the same time, characteristic of the patient, like clockwork. Most often this occurs between 1 and 2 o'clock at night, and during the day between 1 and 3 o'clock, or about 9 o'clock. The frequency of attacks is very individual and varies from one during the day to 8 (average 4) daily. Local cranial autonomic symptoms develop on the ipsilateral side of the headache. They include

около 21 часа. Честотата на пристъпите е много индивидуална и варира от един през ден до 8 (средно 4) дневно. Локалните краниални автономни симптоми се развиват на ипсилатералната на главоболието страна. Включват лакримация (при 90%), инекция на конюнктивата (84%), назална конгестия (75%) и ринорея (72%). Частичен синдром на Horner, с лека ипсилатерална птоза, миоза и оток на клепача се наблюдава при 69% от пациентите. Поведението при 93% от пациентите е много типично, те не могат да продължат нормалната си активност по време на пристъпа, не стоят спокойно, не лягат в покой, не търсят помощ и не търпят присъствие на други хора.

Лечението на пристъп се провежда с инхалация на 100% кислород, кортикостероиди, триптани и интраназално lidocaine или cocaine. Профилактичното лечение се провежда по време на периода с калциеви антагонисти, кортикостероиди, lithium carbonate или антиконвулсанти.

Ключови думи: кластърно главоболие, патогенеза, лечение

Описано е през 1641 година от холандския лекар Nicolaas Tulp (10). Наричано е хистаминово, на Horton (1939 г.), периодична мигренна невралгия на Harris (1926 г.), невралгия на Sluder, на Vidian, еритропрозопалгия на Bing, еритромелалгия на главата, петрозна невралгия на Gardner, сфенопалатинна и цилиарна невралгия, автономна фациоцефалгия, синдром на хемифефална вазодилатация със симпатиков произход, hemicrania periodica neuralgiformis и hemicrania angiotripsytica (6). Терминът кластърно главоболие е въведен през 1952 година от Kunkle и сътрудници (10).

За разлика от мигрената, се среща по-рядко, при 0,07 до 0,4% от популацията, 4-6 пъти по-често при мъже и при черната раса (17, 24).

Установена е коморбидност (при 20%) с язвена болест (6). По-често се среща и коронарна болест (4).

Етиологията на заболяването не е известна. Експериментално е установено, че електростимулацията на ganglion sphenopalatinum предизвиква сходен синдром (6). Около 70% от пациентите са пушачи и се предполага, че хроничното дразнене на

lacrimation (in 90%), conjunctival injection (84%), nasal congestion (75%), and rhinorrhea (72%). Partial Horner's syndrome, with mild ipsilateral ptosis, miosis, and eyelid edema was seen in 69% of patients. Behavior in 93% of patients is very typical, they cannot continue their normal activity during the attack, do not stand still, do not lie down, do not seek help and do not tolerate the presence of other people.

Attack treatment is conducted with 100% oxygen inhalation, corticosteroids, triptans, and intranasal lidocaine or cocaine. Prophylactic treatment is carried out during the period with calcium antagonists, corticosteroids, lithium carbonate or anticonvulsants.

Key words: cluster headache, pathogenesis, treatment

ганглия от цигарен дим може да предизвика едностранна хиперреактивност (6). Впоследствие различни повтарящи се неспецифични стимулации на ганглия могат да предизвикат пристъпи от главоболие.

При 5% от пациентите има данни за наследственост с автозомно доминантно унаследяване и генетична хетерогенност (4, 12). Предполага се, че хипокретин 2 рецепторния ген (HERTR2) модулира риска от поява на заболяването (19, 28). При фамилените случаи се установява антиципация (19).

Симптоматично кластърно главоболие настъпва след травма на главата, deviatio septum nasi, стеснение в областта на хипофизната ямка и sinus cavernosus. Установява се и при пациенти с интракраниални експанзивни процеси ипсилатерално или по средната линия в областта на хипофизата и кавернозния синус – аспергилозна инфекция, параселарен менингоем, аденом на хипофизата, лезии в трети вентрикул, аневризма на предната комуникараща артерия, артериовенозни малформации, грануломатозна тъкан и други процеси локализиращи в близост до кавернозния синус (11). Описани са и

случаи при инфекциозни и съдови заболявания (14).

Патофизиологията е свързана, както и при другите главоболия с активирането на тригемино-вазкуларната система (5). Наши проучвания показват намален праг на болката на страната на главоболието (20).

Локализацията на болката в областта на I и II клон на тригеминалния нерв и автономните нарушения насочват към засягане на орбиталните и ретро-орбитални структури (11). Сетивната инервация за областта произхожда от офталмичния клон на тригеминалния нерв (11). Не е необходимо структурите на орбитата да са интактни за да възникне болката, което показва, че тя произхожда от ретроорбиталните структури (11).

Съществуват две класически теории (15). Периферната обяснява главоболието с васкуларно или периваскуларно възпаление, а централната – с хипоталамична свръхактивност.

Периферната (васкуларна) теория се базира на идеята, че промяната в съдовия диаметър или в кръвния ток е основният тригер на болката. Болката се появява в областта на първия и втори клон на тригеминалния нерв, активират се парасимпатиковите (лакримация и назална конгестия) и симпатиковите влакна (изпотяване на челото и лицето) и се нарушава тяхната функция (синдром на Horner). Тази констелация от симптоми може да се обясни само с нарушения в областта, където влакната от офталмичния и максиларния тригеминален клон се свързват с проекции от горния цервикален и сфенопалатинен ганглии.

Симпатиковата инервация на лицето се регулира от хипоталамуса и периакведуктните сиви ядра (7). Проекциите десцендират през стволите ядра, интермедиолатералните клетъчни колони в цервикалната и горната торакална област на гръбначния мозък и образуват синапси с неврони, които дават началото на горния цервикален ганглии (7). Постганглионерните влакна, които инервират периокуларната област формират нервен плексус около

вътрешната каротидна артерия в каротидния канал, след което следват клоновете на тригеминалния нерв в периферията (11). Останалата част от лицето се инервира от постганглионерни влакна, които се проектират от каудалната част на горния цервикален ганглии по протежение на външната каротидна артерия (7). Невроните на цервикалните симпатикови пътища регулират вазоконстрикторния тонус на кожата на лицето (устните, носа и ушите), екзокринните жлези и големите интракраниални съдове. Активирането на цервикалната симпатикова активност тригерира кожна вазодилатация и изпотяване на челото и лицето при топлина, стрес и емоционални реакции, регулира дилатацията на зениците и тоничното отваряне на клепачите (7). Локалното нарушение на симпатиковата функция в областта на периферния неврон, който дава разклонения към окото и челото ипсилатерално води до синдром на Horner.

Парасимпатиковите влакна за лицето произхождат от ganglion sphenopalatinum и ганглии около n. petrosus superficialis major. Парасимпатиковите неврони регулират локалния кръвен ток и секрецията на жлезите около очите, носа и устата. Основната функция на слъзните, назалните и слюнчените секрети е да отмият потенциално увреждащите субстанции. Тези субстанции се идентифицират от тригеминалните неврони, които формират аферентната част на тригемино-парасимпатиковите секреторни и вазодилаторни рефлексии (7). Тригемино-парасимпатиковите рефлексии осъществяват локалната неврогенна вазодилатация и възпалението, индуцирано от освобождаване на вазоактивни пептиди от сетивните влакна. Парасимпатиковите вазодилаторни влакна на лицевия нерв инервират и проксималните сегменти на големите интракраниални съдове. Тригемино-парасимпатиковата вазодилатация на тези съдове действа заедно с локалната неврогенна вазодилатация, за да предпазят мозъка от потенциално увреждащи субстанции (7). Парасимпатиковата хиперфункция се проявява

с конюнктивална инекция, лакримация, ринорея и назална конгестия.

Симпатиците, парасимпатиците и сетивните влакна се събират в плексус, разположен в съединителната тъкан около кавернозния синус и областта на хипофизата. Стесняването на кавернозната част на каротидната артерия или анатомични вариации на кавернозния синус могат да доведат до появата на главоболието (5). Вероятно в кавернозния синус и неговите притоци вени се развива възпалителен процес и затруднява венозния оток от синуса (15). Вазодилатацията на вътрешната каротидна артерия или отока на артериалната стена в каротидния канал по време на пристъп може да увреди симпатиковия плексус, който придружава артерията. Увреждат се преминаващите симпатикови влакна от интракраниалната част на вътрешната каротидна артерия и нейните клонове. Алтернативно, възпалителен процес в кавернозния синус може да засегне симпатиците влакна насочващи се към око и челото (7). И двата процеса могат да предизвикат притискане на сетивните влакна и болка. Кластерният период приключва, когато се потисне възпалението и симпатиците влакна се възстановят напълно или частично (15). Тази теория не може да обясни пристъпно-ремитентния ход на заболяването и неговата сезонност.

Централната теория предполага, че активиране на област от сивото вещество в задния ипсилатерален хипоталамус е първичен генератор на остри пристъпи (12, 18, 28). Horton установява, че главоболието има сезонна зависимост, свързана с продължителността на деня, продължителността и силата на слънчевото греене (28). Циркадната ритмичност на главоболието е свързана с участието на супрахиазмалното ядро и адаптационни промени в хипоталамичните функции, което не се установява при другите видове главоболие (21). Нарушена е централно регулацията на циркадния ритъм, което засяга хомеостазата на съдовия и автономен тонус, ноцицепцията и синхронизацията на вътрешните

фактори с тези на околната среда (27). По време на кластерния период настъпва десинхронизация на тези ритми и периода продължава до настъпване на ресинхронизация.

Мелатонинът е хормон, който се секретира от епифизата и е основен маркер на циркадната система (27). Освобождава се предимно през нощта, а през деня е в ниски количества (16). Неговият ендогенен циркаден секреторен ритъм се контролира чрез осцилации на хипоталамичните супрахиазмални ядра според промените в светлината, сигнализиращи чрез ретинохипоталамичния норадренергичен път.

В перифорикалната област на хипоталамуса има група неврони, които съдържат невротрансмитерите орексини (22). Предполага се, че кластерното главоболие е предизвикано от преходна орексинергична свръхактивност. Алтернативна хипотеза е свръхактивността на субпарафасцикуларното ядро на таламус, което съдържа неврони с CGRP и дават проекции до amygdala (22).

По време на кластерните периоди е установено намалено ниво на тестостерон и метенкефалин и абнормни циркадни ритми на лутеинизиращ, растежен, фоликулостимулиращ и тиреоидно стимулиращ хормон, кортизол, пролактин и мелатонин но тяхното значение не е ясно. Нивата на кортизола са повишени, поради хиперактивност на хипоталамо-питуитарно-адреналната ос (27).

По време на пристъп се установява повишен мозъчен кръвен ток контралатерално на главоболието, който е свързан с автономна дисфункция. Вазодилаторната реакция към въглероден двуокис е нарушена, а вазоконстрикторната реакция към кислород е засилена. Този факт може да обясни добрият терапевтичен ефект от инхалация на кислород по време на пристъп (6).

Главоболието се подразделя на епизодично (при 90%) и хронично (21).

Клинично началото на заболяването може да бъде във всяка възраст, но обикновено е по-късно,

отколкото при мигрената, около 28-годишна възраст (3). Не е характерно за детската възраст, но може да възникне преди 18 (18%) и дори на 6-годишна възраст (29). Протича с пристъпи от главоболие, придружени от автономни симптоми.

Предварителни и продромални симптоми предшестваат пристъпа от главоболие при 65% от пациентите (3, 14). Предварителните симптоми настъпват дни до седмици преди пристъпа, а продромалните – минути до часове. Те трудно се разграничават едни от други, затова се предпочита термина предварителни симптоми (3). Включват летаргия, промени в настроението (депресия, апатия, тревожност, еуфория или хипоманиакално поведение), последвано след няколко минути от неврологични симптоми, като дезориентираност, сънливост и прозяване, раздразнителност, парестезии и странни усещания по тялото (3). Могат да се появят гастроинтестинални симптоми, като гадене, анорексия, диспепсия и силен глад (14). Някои пациенти имат усещания в областта, където ще се появи болката – лека болка, дискомфорт, особено усещане, натиск, мравучкане или пулсации. Често 2 до 5 минути преди пристъпа има двустранно чувство за напрежение в шията, което може да премине към окципиталната област, повече едностранно. В други случаи се усеща топлина двустранно в темпоралната област или общ дискомфорт. Назалната конгестия също може да бъде предвестник на главоболието (3). При 6-23% от пациентите има симптоми на аура (14). Извън пристъпите често е налице тъпа болка в окото, темпоралната област или горната челюст, която може да предхожда с няколко часа или дни пристъпите.

Пристъпът от главоболие започва внезапно и бързо с умерена, винаги едностранна болка в и около окото (ретроорбитално) или в темпоралната област, последвана от запушване на носа. Болката рядко (3%) е двустранна (14). При всеки период от пристъпи болката е винаги от една и съща страна, но може да сменя страната си (при 14%) през раз-

личните периоди. Има тенденция при всеки пациент да преобладава по-често в дясно (48%) или ляво (38%).

Болката може да ирадира от окото ипсилатерално към супраорбиталната област, слепоочието, горната челюст и венци, зъбите, ноздрите, бузата, ухото, врата, рамото и цялата половина на главата (3). Някои автори различават горна и долна форма на кластърното главоболие според локализацията в супраорбиталната или инфраорбиталната област. Долната форма се придружава от повече автономни симптоми (3).

Пристъпът продължава между 15 минути и 3 часа, най-често – от 30 минути до 2 часа (3, 14). Рядко може да продължи до 8 часа (14). Тази продължителност отличава кластърното главоболие от тригеминалната невралгия (секунди) и мигрената (часове до дни).

Болката винаги е непоносимо силна, като в началото и края на пристъпа е по-слаба. Това е една от най-силните болки, по-силна от тази при раждане и може да доведе до самоубийство (15). Силата на болката бързо нараства и от пареща се превръща в много силна и изгаряща. Достига максималната сила за 9 минути (3). При някои пациенти има флукутации в силата на болката (засилване и отслабване). Най-силната болка продължава от 10 до 60 минути, след това започва бързо да отслабва, на вълни (6, 24). Намалява честотата на силната болка и се удължава тази на по-слабата. Минути след първата вълна на отлив, пациентите вече знаят, че е минало най-страшното и единственото, което им остава е чакат следващия пристъп.

Болката е постоянна, пареща (като ръжен зад окото) или разкъсваща. При 30% от пациентите може да бъде невралгична, пронизваща, пулсираща или пробождаща (3, 24). На този фон се получават внезапни, краткотрайни (1-2 секунди) още по-интензивни болки или усещане за силен натиск зад окото (3).

През денонощието пристъпите имат тенденция

да се получават по едно и също време, характерно за пациента, като часовник (24). Най-често това става между 1 и 2 часа през нощта, а през деня между 13 и 15 часа или около 21 часа (3). При 50% от пациентите пристъпите са между 4 и 10 часа (14). Дневните пристъпи в 70% от случаите се получават при намаляване на физическа активност, когато пациентите са релаксирани, по време на следобедната почивка и скоро след края на работния ден, около времето за вечеря. Нощните пристъпи (54%) събуждат пациент от болка. Получават се 90 минути след заспиване, по време на първата REM фаза на съня. Типични са за пациенти с обструктивна сънна апнея, поради кислородната десатурация. Дневните и нощни пристъпи не се различават по сила и продължителност на болката (3).

Хипералгезия на лицето и скалпа е честа и толкова силна, че пациентите не могат да изтърпят докосване в съответните области (3). Могат се добавят парене и болка в брадичката, ноздрите, небцето, долните венци и челюст.

Честотата на пристъпите е много индивидуална и варира от един през ден до 8 (средно 4) дневно (14). При 80-90% от пациентите има 1-2 пристъпа дневно.

Автономните симптоми (локални и общи) придружават главоболието и не се наблюдават никога само при 3 до 7% от пациентите (6). Тяжната изразеност корелира със силата на главоболието (3). При някои пациенти може да има пристъпи от автономни симптоми без главоболие (3).

Локалните краниални автономни симптоми се развиват на ипсилатералната на главоболието страна и рядко са двустранни (14). Те са преходни и изчезват след преминаване на пристъпа (14). Включват лакримация (при 90%), инекция на конюнктивата (84%), назална конгестия (75%) и ринорея (72%). Назалната конгестия и ринорея могат да бъдат двустранни (3). Частичен синдром на Horner, с лека ипсилатерална птоза, миоза и оток на клепача се наблюдава при 69% от пациентите. В по-късните ста-

дии на заболяването частичният синдром на Horner може да персистира и извън пристъпа. Изпотяването на челото на страната на главоболието, както и зачервяване или преbledняване на лицето или оток на клепача, се наблюдават при малко пациенти (3).

Общите автономни нарушения са кардиоваскуларни. Сърдечната честота нараства в началото и се забавя след края на пристъпа. Ритъмните нарушения се изразяват в камерни екстрасистоли, епизоди от предсърдно мъждене, A-V (атриовентрикуларен) блок I степен и S-A (синоатриален) блок. Повишават се систолното и диастолно кръвно налягане (7).

Асоциирани симптоми се наблюдават при някои пациенти по време на пристъп (3). Те имат поне един от типичните за мигрена симптоми, като фотофобия на страната на болката (56%), фонофобия (43%), осмофобия (26%), гадене (50%) и повръщане (25%). Понякога типичните пристъпи се придружават от симптоми типични за мигрената – аура (зрителна, двигателна или сетивна) и хемипареза. Малко пациенти имат усилената саливация или диария по време на пристъп (3). При някои пациенти се наблюдават контралатерално на главоболието парестезии или епилептични пристъпи и лека атаксия. Вертигото рядко е придружаващ симптом, а синдромът кластър-вертиго е различно заболяване, независимо от приликите си с кластърното главоболие. При някои пациенти може да има и придружаваща тригеминална невралгия (кластър-тик синдром). Двата вида болка могат да се появяват едновременно или при различни пристъпи или едната да предшества появата на другата с години (3).

Поведението при 93% от пациентите е много типично, те не могат да продължат нормалната си активност по време на пристъпа (24). За разлика от пациентите с мигрена те не стоят спокойно, не лягат в покой, не търсят помощ и не търпят присъствие на други хора (14, 24). Появява се чувство за паника и тревожност в очакване на болката, пациентите се

усамотяват в някои тъмен ъгъл на стаята, на пода или на стола, в очакване на силната болка през следващите 30 до 60 минути. Поведението на пациентите изглежда странно и зависи от силата на болката (3). При по-слаби пристъпи могат да седят спокойно, надявайки се че това ще предотврати силната болка. Докато болката нараства, те започват да се движат неспокойно, да кръстосват стаята, да дишат учестено, да се клатят на стола или да се движат в търсене на положение, което да облекчи тяхната болка. Усилената двигателна активност потиска болката. Понякога заемат странни пози с извиване или хиперекстензия на главата, което има подобен ефект, както компресията на сънната артерия, облекчаваща болката. Пациентът закрива с две ръце и отново открива окото си, докато се движи или клати непрекъснато. Някои пациенти масажират или притискат главата си, поставят студени или топли компреси. Поведението на болния става агресивно, удря с юмруци главата си или удря с юмруци или глава в стената. Някои пациенти не издържат на силната болка и правят опити за самоубийство, поради което се нарича и „самоубийствено главоболие“. Други предпочитат да излязат навън, смятайки че свежият и хладен въздух ще облекчи болката (8).

Външният вид на пациентите с дълготрайно кластерно главоболие е описан от Graham като типичен. Пациентите са с атлетично телосложение, типично „лъвско лице“ с червеникав оттенък (червендалесто), събръчени вежди, тънки бръчки на челото, дълбоки назолабиални гънки, телеангиектазии по носа и бузите, груба кожа на бузите (като портокалова кора), тесни очни цепки, голям череп и масивна квадратна челюст. Около 75% от пациентите имат светлокафяви очи и повечето са по-високи от средното (23). Жените имат маскулизиран външен вид.

Психологичният профил показва, че пациентите са перфекционисти, срамежливи, несигурни, хистероидни, с obsесивно поведение и зависими от решенията на своите съпруги (3). В ежедневието из-

глеждат амбициозни, работливи, агресивни и решителни, динамични и ангажирани хора, консумиращи много алкохол, кафе и цигари (4). По време на пристъп показват хистерично поведение като израз на чувство за вина, гняв и зависимост. Въпреки това не показват повишена невротичност. Контрастът между физическите качества и психологичният профил на болния се изразява в термина „мишки маскирани като лъвове“.

Тригерните фактори – алкохолни напитки, хистамин и вазодилатори, (nitroglycerine и топъл душ) провокират пристъп само по време на периода (3, 6, 24). В извън пристъпния период вазодилаторите и алкохола се понасят добре. Алкохолът приет в голямо количество потиска появата на пристъпа, като го отлага с 1-2 дни. През следващите няколко дни пристъпите се засилват и стават по-чести. Спирането на консумацията на алкохол може да удължи ремисиите (3). За разлика от мигрената, главоболието не се засилва при менструация, менопауза и употреба на контрацептиви. Стресът, топлината, промените във времето, заболявания с висока температура, висока околна температура, надморска височина над 5000 m, пропускане на хранене и спане до късно сутрин, гледането на телевизия и методът на Valsalva също могат да провокират пристъп. Някои миризми от летливи субстанции, като парфюми, разтворители и лакове също могат да предизвикат пристъп (14). Алергиите, чувствителността към определени храни и хормоналните промени нямат отношение към предизвикването на пристъпи.

Облекчаващи фактори са натискът върху ипсилатералните повърхностни темпорални и общата сънна артерия, топлината в областта на болката и краткотрайната интензивна физическата активност (3). По време на бременност има ремисия, но заболяването се възобновява бързо след раждането (3).

Епизодичното главоболие възниква предимно при млади мъже, средно около 25-годишна възраст (между 20 и 40 години). Само 5 до 10% от пациен-

тите са жени.

Характеризира се с периодичност по отношение на денонощието и на годината (3). Появява се по време на периоди с продължителност от 2 седмици до 3 и повече месеца, разделени от дълги периоди (месеци до години) на липса на главоболие (6). Ремисиите рядко мога да достигнат до 20-25 години (3). Някои пациенти имат само един кластърен период през живота си (3). Най-често периодите са от 1 до 2 годишно и преминават спонтанно (24). В някои случаи има по един период на 2 години (14). Периодите се появяват през един и същ месец на годината при всеки пациент, най-често по време на пролетта и есента (преди пролетното и есенно равноденствие през м. март и м. септември). Кластърните периоди затихват около две седмици след промяната на часовото време към лятно или зимно (м. април и м. октомври). При някои пациенти периодите възникват през равни интервали от време, които не са 12 месечни (14). В течение на времето тази точна периодичност намалява. Извън периодите много рядко може да се получи единичен пристъп.

Силата, продължителността и честотата на пристъпите прогресивно нарастват през първите няколко седмици от началото на периода.

Хроничното кластърно главоболие е идентично на епизодичното по отношение на пристъпите, но междупристъпните периоди не са по-дълги от 2 седмици и преобладават дневните пристъпи (6). Основните различия са свързани с това дали между отделните периоди има достатъчно дълги прекъсвания за да се спре профилактичното лечение (10).

Може да възникне *de novo* (наричано по-рано първично) или да се развие след епизодичното кластърно главоболие – наричано по-рано вторично (21). Възникването *de novo* е по-рядко и се диагностицира при липса на ремисия от началото в продължение на 1 година (21). При някои пациенти е възможно хроничното кластърно главоболие да премине в епизодично (12).

Пациентите с хронично главоболие пушат повече, пият повече алкохол и кафе (25). Болката се локализира и в горната част на зъбите, долната челюст, бузите, ухото и рамото (25). Главоболието често сменя страната си. Ринореята е по-слаба, продължителността на пристъпите по-къса, но между пристъпите често има леко и продължително главоболие.

Вариантите на кластърното главоболие се проявяват изключително при жени (6). Заболяването започва около 35-годишна възраст, при тези пациенти рядко се установява язвена болест. Болката може да се прояви чрез три различни патерна: атипично кластърно главоболие, множество пробощащи болки през деня и едностранно пулсиращо продължително главоболие, което се засилва от физическо усилие (6). Характерно е, както и при пароксизмалната хемикрания, драматичното повлияване от *indomethacin* (25-50 mg 3-4 пъти дневно).

Диагнозата се поставя чрез критериите на IHS при поне 5 пристъпа от силно, едностранно, орбитално, супраорбитално или слепоочно главоболие, което продължава от 15 до 180 минути без прилгане на лечение и е свързано с един или два от ипсилатералните на главоболието симптоми: конюнктивална инекция и/или лакримация, назална конгестия и/или ринорея, оток на клепача, изпотяване на челото и лицето и миоза и/или птоза. На лице е двигателна възбуда или ажитация. Честотата на пристъпите е от 1 през ден до 8 дневно (12, 24).

Епизодичното кластърно главоболие протича с най-малко два кластърни периода с продължителност от седем дни до една година (без прилагане на лечение), разделени от безболкови периоди на ремисия с продължителност ≥ 3 месеца.

Диагнозата *хронично кластърно главоболие* се поставя при пациенти, които имат пристъпи отговарящи на критериите за кластърно главоболие, но възникват без период на ремисия или с ремисии, продължаващи по-малко 3 месеца, в продължение на най-малко една година (12).

Пациентите търсят помощ по време на ремисията на заболяването, което затруднява диагнозата, защото се разчита единствено на анамнестичните данни (9).

Неврологичното изследване извън пристъпите е негативно. Единственият симптом може да бъде частичен синдром на Ногер на страната на болката (9). Ценно е изследването по време на спонтанен или провокиран пристъп.

Прилагането на нитроглицерин, хистамин или алкохол по време на кластърен период предизвиква типичен пристъп и може да се използва като диагностичен тест. Nitroglycerine 1 mg, приложен сублингвално е най-ефективният провокиращ фактор, който предизвиква пристъп след около 30-50 минути. Теста се приема за положителен, ако главоболието, което се провокира е със същата характеристика, както обичайното. Преди провеждането на теста болният трябва да лежи поне около 15 минути. Трябва да се има предвид че 3-10 минути след приема на медикамента, някои здрави хора също могат да получат двустранно пулсиращо главоболие. За да се провокира пристъп е необходимо болният да не е имал спонтанен пристъп през последните 8 часа, да не е провеждал профилактично лечение и да не е приемал вазоконстрикторни медикаменти през последните 18 часа.

Подкожното прилагане на 0,3 mg хистамин предизвиква след 1,5 минути двустранно пулсиращо главоболие за около 5-10 минути при всички хора, като 20-40 минути по-късно се провокира типичен пристъп.

Алкохолът в малки количества е ефективен провокатор при около 50% от пациентите, като предизвиква пристъп след 30-50 минути, за разлика от пациентите с мигрена, където са необходими няколко часа (14).

Изследвания за поставяне на диагнозата не са необходими, освен в някои случаи (9). Невроизобразяващи изследвания (КТ, МРТ) се назначават при: начало на заболяването в по-късна възраст, ско-

рошно начало на заболяването с неясна все още периодичност, атипично протичане без ремисии, протрахиран ход с влошаване, придружаваща обрканост, нарушение на съзнанието или конвулсии и при наличие на нетипични неврологични симптоми или резултати от лабораторните изследвания. Синдромът на Ногер не налага офталмологично изследване. При съмнение за синUIT се прави консултация със специалист.

Диференциалната диагноза включва тригеминалната невралгия, другите тригеминални автономни цефалгии, hemicrania continua, мигрена, хипнагогното и симптоматичното кластърно главоболие (9).

Тригеминалната невралгия е с по-къса продължителност, липсват автономни симптоми и периодичност в пристъпите (24). Описани са пациенти, които имат както кластърно главоболие, така и тригеминална невралгия (наричана кластър-тик синдром).

Пароксизмалната хемикрания се характеризира с едностранни, по-кратки (5-20 минути) и по-чести (поне 15 дневно), предимно дневни пристъпи, които се повлияват от indomethacin (9). Придружават се от автономни симптоми. Преобладава при жени и по-често е хронична.

SUNCT синдромът се характеризира с едностранни, по-кратки (5-240 s) и по-чести (до 200 дневно) пристъпи, придружени от ипсилатерални автономни симптоми (4,6). Пристъпите са спонтанни или се предизвикват от говорене, миене на зъбите и говорене (9).

При пароксизмалната хемикрания и SUNCT синдрома за разлика от мигрената няма аура, гадене и повръщане, локални неврологични симптоми се появяват рядко (4, 6). Пристъпите имат по-голяма честота и по-къса продължителност, болката се локализира в по-малка област.

Hemicrania continua е едностранно, продължително главоболие (9). Неговата сила намалява и се засилва (за 20 минути до няколко дни), могат да се

добавят и ипсилатерални автономни симптоми. Повлиява се от indomethacin.

Хипнагогното главоболие е по-често при жени и в по-напреднала възраст (14). Главоболието е дифузно (може да бъде едностранно) и краткотрайно, възниква при събуждане (9). Не се придружава от автономни симптоми. Пристъпите подобно на кластърното главоболие са нощни (по няколко на нощ), в определено време през фазата на REM съня. Повлиява се от lithium carbonate.

Мигрената протича с аура, гадене и повръщане и рядко локални неврологични симптоми, за разлика от кластърното главоболие (9). Пристъпите имат по-малка честота и по-дълга продължителност, болката се локализира в по-голяма област. Няма периодичност и развитието на главоболието по време на пристъп е по-бавно. Общото между двете заболявания е едностранното главоболие и автономните симптоми (14). Поведението на пациентите по време на пристъп при двете заболявания е противоположно – при мигрена те лежат неподвижно, а при кластърно главоболие се движат.

Симптоматично кластърно главоболие вследствие на параселарен менингеом, аденом на хипофизата, аневризма на предната комуницираща артерия, артериовенозни малформации и други процеси локализирани в близост до кавернозния синус е много рядко. Трябва да се има предвид при атипични оплаквания или установяването на неврологични симптоми освен частичния синдром на Horner. Задължително е при първи пристъп да се направи МРТ за изключване основно на тумори на хипофизата.

Синдромът на Raeder прилича на кластърното главоболие по едностранната болка с локализация около окото и появата на частичен синдром на Horner. Болката обаче е персистираща и докато в началото е силна, през следващите седмици намалява.

Феохромоцитомът се проявява с двустранно, силно парещо главоболие, предимно в окципитал-

ната област, придружено от преbledняване, изпотяване, тахикардия и повишено кръвно налягане.

Синдромът на Tolosa-Hunt протича с постоянна болка и лезия на един или повече очедвигателни нерви (III, IV, VI). Болката е постоянна и синдрома се повлиява добре от кортикостероиди.

При *острата глаукома* болката е продължителна и е свързана с нарушение на зрението, разширение на зеницата, фотофобия и повишено вътреочно налягане. По-трудна е диференциалната диагноза с хроничната глаукома, която се характеризира с интермитентна, понякога много силна болка.

Корнеитът също може да симулира кластърно главоболие поради едностранната болка, лакримацията, зачервяването на окото и честа поява на болката през нощта, която е с продължителност до 1 час. Болката обаче е твърде локална и често се придружава от блефароспазм, освен това корнеалната лезия може да се види от очен лекар. Подобна клинична картина се намира и при задният склерит, но болката е по-продължителна.

Прогнозата е по-лоша при начало на заболяването след 30-годишна възраст, особено при жени, кластърни периоди по-дълги от 8 месеца, с кратки ремисии и повече от 4 симптома по време на пристъп. Епизодичното главоболие може да навлезе в дълга ремисия при 40% от пациентите или да стане хронично при 13% от тях. Хроничното главоболие може да премине в дълготрайна ремисия при 12% от пациентите или да стане епизодично при 32% от тях.

Лечение на пристъп от кластърно главоболие.

Инхалацията на 100% кислород през маска, 7-12 l/min в продължение на 15 минути, повлиява пристъпа при 75% от пациентите (1, 21). Необходимо е да се използва маска, при която няма обратно вдишване на издишания въздух. Понякога след няколко часа главоболието се възвръща. Поради тази причина е възможно комбинирането на Ergotamine tar-

tarat 2 mg перорално в началото на пристъпа с последваща инхалация на кислород. Прилагането на кислород е ефективно предимно при пациенти под 50 годишна възраст и при тези с епизодично и по-малко при пациенти с хронично главоболие. Ефектът се дължи на вазоконстрикцията предизвикана от кислорода.

Кортикостероидите (prednisone 40-60 mg) повлияват бързо и ефективно пристъпа (21).

Триптаните sumatriptan и zolmitriptan 10 mg под формата на назален спрей повлияват бързо и ефективно главоболието (17). Sumatriptan под формата на субкутанна инжекция е ефективен при 75% от пациентите (4).

Гепантите вероятно ще се окажат ефективни за лечение на епизодично кластерно главоболие. Засега е доказана ефективност само при прилагане на galcanezumab (26).

Lidocaine 4% 1 ml воден разтвор, под формата на капки за нос може да бъде ефективен (4). Пациентът трябва да лежи по гръб с наклонена глава към страната на болката. Ефектът е по-слаб от този на кокаин (2).

Cocaine 10% разтвор интраназално върху памучни тампони за 2-5 минути, ипсилатерално на главоболието е ефективен, главно поради локалният анестетичен ефект и по-малко поради симпатомиметичното действие на медикамента.

Dihydroergotamine 1 mg през назален спрей или ergotamine tartarate купират ефективно пристъпа. Ерготаминовите деривати се прилагат успешно и като сублингвални таблетки (1-2 mg дневно) или ректални супозитории (2 mg). Прилагането на препаратите в няколко последователни дни не предизвиква възвръщане на главоболието, както се получава при пациентите с мигрена. Медикаментите от тази група се абсорбират бавно, което забавя тяхното действие.

Перифернонервната инфилтрация на n. occipitalis major с кортикостероид и с или без добавен локален анестетик е ефективна по време на клас-

търния период (1). Може да се приложи едностранно (на страната на болката) или двустранно. Най-честите странични ефекти са преходно главозамайване и синкоп (1).

Невромодулиращите методи са неинвазивни (вагусова нервна стимулация) и инвазивни (дълбока мозъчна стимулация/DBS, окципитална нервна стимулация/ONS и стимулация на сфенопалатинния ганглий/SPG). Инвазивните методи са скъпи и имат странични ефекти, поради което намират много малко клинично приложение (2).

Неинвазивната вагусова стимулация в областта на цервикален клон на n. vagus се прилага чрез портативно устройство (gamma Core), което се поставя на врата. Прилагат се 3 последователни 2-минутни стимулации при начало на болката (2). След 3 минути при необходимост може да се повтори. Третират се до 4 пристъпа (до 24 стимулации) дневно.

В детската възраст се използват кислород и indomethacin (2).

По време на бременност може да се използва кислород и prednisone (2).

По време на кърмене може да се използва кислород, sumatriptan и prednisone (2).

Профилактичното лечение се провежда по време на периода.

Пациентите трябва да преустановят приема на всякакви алкохолни продукти и тютюнопушенето (21). Необходимо е да се нормализира съня и да се спазва определен цикъл на сън и бодърстване, защото продължителният сън провокира пристъпи. Не бива да се спи след обяд, защото това ще увеличи броя на пристъпите (2). Трябва да се избягват вазодилатативни (nitroglycerin) и антихипертензивни медикаменти и дълготрайната експозиция на летливи субстанции, като разтворители и маслени бои.

Профилактиката за предотвратяване на периода не е ефективна, освен в случаите когато периодът започва винаги в точно определено време на годината. В тези случаи профилактиката може да се

започне преди началото на периода.

Профилактичното лечение се започва веднага след началото на кластърния период, за да може да предотврати получаването на пристъпи. Две седмици след завършването на периода профилактичното лечение се спира, защото то не може да предотврати следващ период (2).

Калциевите антагонисти, особено verapamil в доза 120 до 160 mg 3-4 пъти дневно са много ефективни (21). Лечението се започва с 240 mg дневно при нормална ЕКГ. Дозата се увеличава с 80 mg всяка седмица при нормална ЕКГ до постигане на ефект. Клиничната ефективност се достига след няколко седмици.

Кортикостероидите (prednisone 40-60 mg) са най-бързо действащия профилактичен медикамент. Използват се заедно с друг профилактичен медикамент в началото на кластърния период за 5-7 дни за по-бързо постигане на ефекта и постепенно се намаляват, когато другият медикамент задейства (2). Курсът на лечение продължава до индивидуалната обичайна продължителност на кластърния период при болния, обикновено за 10 до 20 дни около периода на пристъпите (21). Механизмът на действие е неизвестен, вероятно е свързан с регулацията на биосинтезата на серотонин и директно противовъзпалително действие.

Lithium carbonate е ефективен при 60% от пациентите, предимно при хронично главоболие (21). Започва се с 300 mg 2 до 4 пъти дневно. При необходимост дозата може след няколко седмици да се повиши до 900-1200 mg дневно, но серумната концентрация трябва да се поддържа под 1,2 mEq/l. Серумната концентрация трябва да се измерва всяка седмица през първият месец, след което – всеки месец. Въпреки поддържането на необходимото серумно ниво може да се наложи спиране на медикамента поради поява на дисфункция на щитовидната жлеза, тремор, обърканост, стомашно-чревен дискомфорт с гадене, повръщане, диария и загуба на тегло. Страничните ефекти са свързани с размазано

виждане, нестабилност на походката и изостряне на дерматологичните заболявания, включително и съществуващ псориазис (21). Трябва да се избягват диуретици, както и прекомерно приемане на сол с храната. При дълготрайна употреба, особено при жени може да възникне хипотиреоидизъм. При някои пациенти и след спиране на профилактиката не се появява главоболие, в някои случаи главоболието от хронично се трансформира в епизодично, а при някои пациенти на фона на профилактиката се появяват периодични изостряния. При пациенти с хронично главоболие лечението продължава 6-12 месеца, след което дозите се намаляват бавно (2).

Механизмът на действие на лития не е ясен, но вероятно въздействието е върху централните механизми на главоболието, свързани с хипоталамичните регулаторни центрове и енкафалинергичната невронна система. Лечението не бива да продължава много дълго, необходимо е да се мониторира кръвните показатели, особено през топлите месеци, когато се губят повече соли чрез изпотяване.

Антиконвулсантите също са ефективни (21). Валпроатите се прилагат в дневна доза 1000-1200 mg, разделена на 3-4 приема. Може да се приложат и topiramate (100-200 mg дн.) или gabapentin 900-1800 mg дневно (13).

Локалните блокади на n. occipitalis major, ипсилатерално на болковите пристъпи, с кортикостероид и локален анестетик са ефективни. Прилагат се през 3 последователни дни (2).

По време на бременност може да се използва verapamil или gabapentin, както и окципитални нервни блокади с анестетик и кортикостероид (2).

По време на кърмене може да се използва prednisone, prednisolone, verapamil и lithium carbonate, както и окципитални нервни блокади с анестетик и кортикостероид (2).

Адрес за кореспонденция:
Акад. Иван Миланов
МБАЛНП „Св. Наум“

Ул. „Любен Русев“ 1, София 1113,
e-mail: milanovivan@yahoo.com

Address for correspondence:
Acad. Ivan Milanov
University Hospital „St. Naum“
1, Louben Roussev str., Sofia 1113,
e-mail: milanovivan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Грозева, В., Миланов, И. Съвременни подходи в медикаментозното лечение на кластерното главоболие. *Cephalgia*, 2014, 16, 1, 13-21.
2. Миланов, И. Национален консенсус за диагностика и лечение на първичните типове главоболие. *Cephalgia*, 2023, 25, Suppl. 2, 48 стр.
3. Black, D.F., Bordini, C.A., Russell, D. Symptomatology of cluster headaches. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 789-796.
4. Blumenthal, H.J., Rapoport, A.M. Common headache syndromes. In: *Principles and practice of pain medicine*. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 209-215.
5. Cutrer, F.M., O'Donnell, A. Pathophysiology of headaches. In: *Principles and practice of pain medicine*. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 204-208.
6. Diamond, M.L. Differential diagnosis of headache pain. In: *Handbook of pain management*. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 239-252.
7. Drummond, P.A., Alessandri, M. Neurophysiology and autonomic dysfunction in cluster headaches. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 767-773.
8. Eisenberg, E., McNicol, E.D., Carr, D.B. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin. *JAMA*, 2005, 293, 24, 3043-3052.
9. Ekbo, K., Bahra, A. Diagnosis, differential diagnosis and prognosis of cluster headaches. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 797-800.
10. Goadsby, P.J., Tfelt-Hansen, P. Cluster headaches: Introduction and epidemiology. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 743-745.
11. Hardebo, J.E., Suzuki, N. Anatomy and pathology of cluster headaches. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 751-753.
12. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition. *Cephalgia*, 2018, 38, 1, 1-211.
13. Marcus, D.A. *Headache and chronic pain syndromes*. Humana Press, New Jersey, 2007, 209 pp.
14. Matharu, M.S., Goadsby, P.J. Trigeminal autonomic cephalgias: Diagnosis and management. In: *Wolf's headache and other head pain*. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 379-430.
15. May, A., Goadsby, P.J. Neuroimaging in trigeminal autonomic cephalgias. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 775-782.
16. McGeeney, B.E. Pharmacologic treatment of trigeminal autonomic cephalgias and other primary headaches. In: *Comprehensive review of headache medicine*. Levin, M., ed., Oxford University Press, Oxford, 2008, 255-263.
17. Rapoport, A.M., Mathew, N.T., Silberstein, S.D., Dodick, D., Tepper, S.J., Sheftell, F.D., Bigal, M.E. Zolmitriptan nasal spray in the acute treatment of cluster headache. *Neurology*, 2007, 69, 821-826.
18. Rasmussen, B.K. Migraine and tension-type headache in a general population: precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to lifestyle. *Pain*, 1993, 53, 65-72.
19. Russell, M.B., Trembath, R.C. Genetics of cluster headaches. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 747-750.
20. Sandrini, G., Antonaci, F., Lanfranchi, S., Milanov, I., Danilov, A., Nappi, G. Asymmetrical reduction of the nociceptive flexion reflex threshold in cluster headache. *Cephalgia*, 2000, 20, 647-652.
21. Saper, J.R. Medical management of headache pain. In: *Handbook of pain management*. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 253-267.
22. Shapiro, R.E. Pathophysiology and genetics of migraine and cluster headache. In: *Comprehensive review of headache medicine*. Levin, M., ed., Oxford University Press, Oxford, 2008, 21-38.
23. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Goadsby, P.J. *Headache in clinical practice*. Martin Dunitz Ltd., London, 2002, 287 pp.
24. Smetana, G.W. Historical features in primary headache syndromes. In: *Principles and practice of pain medicine*. Warfield, C.A., Bajwa, Z.H., eds., McGraw-Hill, New York, 2004, 194-203.
25. Sun-Edelstein, C., Rapoport, A.M. Chronic daily headache. In: *Head, face, and neck pain*. Mehta, N.R., Maloney, G.E., Bana, D.S., Scrivani, S.J., eds., John Wiley & Sons, New Jersey, 2009,

- 272-301.
26. Villar-Martínez, M.D., Puledda, F., Goadsby, P.J. Recent advances in the management of cluster headache. *Curr. Treat. Options Neurol.*, 2020, 22, 12, 46.
 27. Waldenlind, E., Bussone, G. Biochemistry, circannual and circadian rhythms, endocrinology and immunology of cluster headaches. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 755-766.
 28. Waldenlind, E., Goadsby, P.J. Synthesis of cluster headache Pathophysiology. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 783-787.
 29. Woeber-Bingol, Y.S.C., Hershey, A. Tension-type headache and other nonmigraine primary headaches in the pediatric population. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 1079-1081.