

Může být lehké kraniocerebrální poranění příčinou migrény?

ROZHODNĚ ANO!

MUDr. Filip Růžička, Ph.D.

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Migréna je onemocnění s variabilní a komplexní symptomatologií. Mezi její klinické příznaky nepatří pouze bolesti hlavy, ale také rozsáhlé spektrum kognitivních, behaviorálních, afektivních, autonomních, senzitivních a sensorických příznaků, které naznačují, že migréna souvisí se širší dysfunkcí mozku. Komplexní problematiku migrény dokresluje i fakt, že bývá významně častěji spojena s řadou dalších neuropsychiatrických komorbidit, jako jsou anxieta, deprese, bipolární afektivní porucha nebo s jinými chronickými bolestivými stavy (Goadsby et al., 2017). Heritabilita migrény je obecně odhadována na 30–60 % (Ferrari et al., 2015). Recentní metaanalýza 22 celogenomových asociačních studií prokázala celkem 44 jednonukleotidových polymorfizmů ve 39 genových lokusech, které jsou spojeny se vznikem migrenózních bolestí hlavy (Gormley et al., 2016). Nebereme-li tedy v úvahu familiární hemiplegické migrény, což jsou velmi vzácná monogenně dědičná onemocnění, je i migréna z genetického hlediska typicky multifaktoriálně podmíněná choroba. To znamená, že se na jejím vzniku spolupodílí jednak různě velká genetická predispozice, která je výsledkem interakcí mnoha funkčně málo významných genových variant, jednak i vlivy zevního prostředí a životního stylu, které mozek dále formují (Ferrari et al., 2015). Přesná patofyziologie migrény není ale známa. Nejvíce byl dosud rozšířen koncept, který při vývoji migrény zdůrazňoval hlavně roli kortikální hyperexcitability a dalších souvisejících jevů, jako jsou korová šířící se deprese elektrické aktivity (cortical spreading depression – CSD),

periferní aktivace vláken trigeminovaskulárního komplexu, indukce neurogenního zánětu v dura mater a vasodilatace intrakraniálních arterií. V současnosti se nicméně více prosazují teorie, které za klíčovou při vzniku migrény považují zejména dysfunkci hypotalamu, mozkového kmene, monoaminegických systémů a dalších ascendentních i descendentních drah modulujících centrální převod senzitivních, autonomních a nociceptivních signálů. Takový pohled také podporují práce, které ukazují, že migrenózní onemocnění je i mezi záchvaty spjato s poměrně rozsáhlou strukturální a funkční alterací řady kortikálních, subkortikálních i kmenových oblastí mozku a jejich spojů (Burstin et al., 2015; Goadsby et al., 2017). V každém případě je nepochybné, že potencionálních etiopatogenetických mechanismů vedoucích k migréně existuje větší množství.

Traumatická poranění mozku (TBI – traumatic brain injury) patří mezi nejfrekventovanější diagnózy v neurologii. Asi v 90 % všech případů TBI převažují poranění lehká (mild TBI – mTBI = 14–15 bodů na Glasgowské škále poruch vědomí při příjmu), neboli „komoce“, u nichž velká část pacientů není hospitalizována nebo ani nevyhledá lékařské ošetření. Patofyziologickým podkladem mTBI je dynamická deformace mozku způsobená akceleračně-deceleračním mechanismem při prudkém pohybu hlavy, zejména rotačním, při němž se uvnitř nervové tkáně nejvíce uplatňují střížné a tenzní síly. Poškození nervové tkáně je v tomto případě „distribučováno“ difúzně do různých oblastí mozku a přilehlých struktur.

Předilektně jsou nejvíce postiženy rozhraní bílé a šedé hmoty subkortikálně, dlouhé komisurální a asociační spoje, a především mezencefalón (Bigler, 2017). Původní názor, že mozkové komoce jsou plně reverzibilní a vedou jen k „funkčnímu“ postižení mozku se v posledních deseti letech zcela zásadně změnil. Důvodem jsou jednak výsledky experimentálních a neuropatologických studií, jednak nálezy moderních zobrazovacích metod, které přinášejí důkazy o tom, že i komoce, především opakované, mohou být spojeny s různě dlouho po úraze přetrvávajícími nebo i trvalými strukturálními změnami bílé i šedé hmoty (Bigler, 2017; Tagge et al., 2018). I když většinou tyto strukturální odchylky korelují s mírou subjektivních obtíží nebo prokázaným kognitivním deficitem, lze je prokázat i u zcela „asymptomatických“ jedinců nebo dokonce i jedinců, kteří klinicky vyjádřený syndrom komoce nikdy neměli, ale věnují se sportům spojených s četnými nárazy do hlavy, např. u fotbalistů (Koerte et al., 2016).

Existuje řada přesvědčivých argumentů, které podporují tvrzení, že i lehká mozková traumata mohou být jednou z „příčin“ nebo „faktorem“ ve vývoji migrenózního onemocnění. Předně epidemiologická i klinická souvislost mezi prodělaným traumatem mozku a následným rozvojem bolestí hlavy byla již potvrzena řadou studií (Nordhaug et al., 2018). Bolesti hlavy patří mezi vůbec nejčastěji akutně i chronicky referované obtíže v souvislosti s komocí a jejich prevalence se ještě rok po mTBI pohybuje mezi 20–60 % (Defrin, 2014). Mohou se vyskytovat



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Filip Růžička, Ph.D., filip.ruzicka@lf1.cuni.cz

Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Kateřinská 30, 128 21 Praha 2

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(2): 145–146

jak samostatně, tak s dalšími příznaky v rámci postkomočního syndromu. Podstatné je, že ve většině recentních studií jsou převažujícím typem bolestí právě migrény, jejichž rozvoj navíc předznamenává protrahované trvání postkomočních symptomů a kognitivní deficit vzniklý v souvislosti s traumatem (Theeler et al., 2012; Kontos et al., 2013; Lucas et al., 2014).

V souladu s těmito klinickými nálezy množství experimentálních prací z posledních let ukazují, že působení setrvačných sil na mozek má dostatečný potenciál indukovat mimo jiné i takové změny v nervové tkáni, které mohou vést k dysfunkci mozku související s rozvojem migrenózního onemocnění. Na úrovni buněk a tkání je každé působení mechanických sil (vč. těch při mTBI) spojeno s iniciací celého spektra molekulárních a buněčných dějů, které se týkají všech složek nervové tkáně: neuronů, astrocytů, oligodendroglie, mikroglie, cévních struktur, mezibuněčného prostoru a hema-toencefalické bariéry (Blennow et al., 2012). Jedním důsledkem je různě závažná dysfunkce mitochondrií a prohloubení energetické krize neuronu, dezintegrace cytoskeletu a axonálního transportu nebo porucha fyziologické proteosyntézy a proteodegradace s (mezi)bu-

něčnou akumulací patologických proteinových agregátů. Dalším důsledkem je pak aktivace gliálních elementů vedoucí k zánětlivé alteraci nervové i okolní pojivové tkáně (Mayer et al., 2013). K rozvoji bolestí hlavy a migrény může potom přispívat několik mechanismů, které již byly experimentálně v různé míře ověřeny (Defrin, 2014). Neurogenní zánět vzniklý v důsledku mTBI může vést k senzitivizaci periferních nociceptivních vláken obklopující perivaskulární a durální prostory. Přímé poškození neuronů nebo zánětlivé změny v nervové tkáni mohou také narušit centrální descendentní nebo ascendentní dráhy, které se podílejí na vedení nebo regulaci senzitivních, autonomních a nociceptivních signálů. To se týká především monoaminergních systémů mozkového kmene, které tvoří z neurobiologického hlediska zdaleka nejvulnerabilnější struktury v mozku vůbec (Jenkins et al., 2016). V případech mTBI se navíc jejich jádra a vlákna nacházejí v anatomických oblastech, které jsou při působení rotačních setrvačných sil nejvíce poškozovány. Významná role dopaminergních, noradrenergických a serotoninergních struktur mozkového kmene byla prokázána jak pro rozvoj migrény, tak pro řadu klinických projevů mTBI (Jenkins

et al., 2016; Mustafa et al., 2017). Mimoto, mTBI může vést i k poškození dalších subkortikálních struktur, které jsou pro rozvoj migrény a jejích příznaků klíčové. Například řada zobrazovací studií v souvislosti s mTBI prokázaly léze v oblasti periaqueductální šedi (Strigo et al., 2014), spino- nebo trigemino-thalamického traktu (Kim et al., 2015), hypothalamu (Zhou, 2017) a thalamu (Abu-Judeh et al., 2000). A nakonec, subjektivní a vědomé vnímání bolesti je významně ovlivněno i „psychologickými faktory“, které odrážejí hlavně integritu oblastí a spojů zapojených do regulace kognitivních a emočních funkcí (Defrin, 2014). Z toho hlediska je významné, že jak mTBI, tak migréna jsou úzce asociované s řadou neuropsychiatrických symptomů, které zahrnují široké spektrum úzkostných a depresivních poruch. Lze proto předpokládat, že tyto poruchy mají u mTBI a migrény společný patofyziologický poklad.

Závěrem lze shrnout, že mTBI nejen těsně epidemiologicky i klinicky souvisí se vznikem migrény, ale má i přímý potenciál významně zasáhnout všechny dosud uvažované centrální i periferní patofyziologické mechanismy tohoto onemocnění. Lehké kraniocerebrální poranění proto nepochybně může být jednou z příčin migrény.

LITERATURA

1. Abu-Judeh HH, Parker R, Aleksic S, Singh ML, Naddaf S, Atay S, Kumar M, Omar W, El-Zeftawy H, Luo JQ. SPECT brain perfusion findings in mild or moderate traumatic brain injury. *Nuclear Medicine Review* 2000; 3(1): 5–11.
2. Bigler ED. Structural neuroimaging in sport-related concussion. *International journal of psychophysiology*; 2017.
3. Blennow K, Hardy J, Zetterberg H. The neuropathology and neurobiology of traumatic brain injury. *Neuron* 2012; 76(5): 886–899.
4. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *Journal of Neuroscience* 2015; 35(17): 6619–6629.
5. Defrin R. Chronic post-traumatic headache: clinical findings and possible mechanisms. *Journal of Manual & Manipulative Therapy* 2014; 22(1): 36–43.
6. Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, Ayata C, van den Maagdenberg AM. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human genetics. *The Lancet Neurology* 2015; 14(1): 65–80.
7. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiological reviews* 2017; 97(2): 553–622.
8. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, Farh KH, Cuenca-Leon E, Muona M, Furlotte NA. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nature genetics* 2016; 48(8): 856.

9. Jenkins PO, Mehta MA, Sharp DJ. Catecholamines and cognition after traumatic brain injury. *Brain* 2016; 139(9): 2345–2371.
10. Kim JH, Ahn SH, Cho YW, Kim SH, Jang SH. The relation between injury of the spinothalamocortical tract and central pain in chronic patients with mild traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2015; 30(6): E40–E46.
11. Koerte IK, Mayinger M, Muehlmann M, Kaufmann D, Lin AP, Steffinger D, Fisch B, Rauchmann BS, Immler S, Karch S. Cortical thinning in former professional soccer players. *Brain imaging and behavior* 2016; 10(3): 792–798.
12. Kontos AP, Elbin R, Lau B, Simensky S, Freund B, French J, Collins MW. Posttraumatic migraine as a predictor of recovery and cognitive impairment after sport-related concussion. *The American journal of sports medicine* 2013; 41(7): 1497–1504.
13. Lucas S, Hoffman JM, Bell KR, Dikmen S. A prospective study of prevalence and characterization of headache following mild traumatic brain injury. *Cephalalgia* 2014; 34(2): 93–102.
14. Mayer CL, Huber BR, Peskind E. Traumatic brain injury, neuroinflammation, and post-traumatic headaches. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2013; 53(9): 1523–1530.
15. Mustafa G, Hou J, Nelson R, Tsuda S, Jahan M, Mohammad NS, Watts JV, Thompson FJ, Bose P. Mild closed head traumatic brain injury-induced changes in monoamine neurotransmitters in the trigeminal subnuclei of a rat model: mechanisms underlying orofacial allodynia and headache. *Neural regeneration research* 2017; 12(6): 981.
16. Nordhaug LH, Hagen K, Vik A, Stovner LJ, Follestad T, Pedersen T, Gravidahl GB, Linde M. Headache following head injury: a population-based longitudinal cohort study (HUNT). *The journal of headache and pain* 2018; 19(1): 8.
17. Strigo I, Spadoni A, Lohr J, Simmons A. Too hard to control: compromised pain anticipation and modulation in mild traumatic brain injury. *Translational psychiatry* 2014; 4(1): e340.
18. Tagge CA, Fisher AM, Minaeva OV, Gaudreau-Balderrama A, Moncaster JA, Zhang XL, Wojnarowicz MW, Casey N, Lu H, Kokiko-Cochran ON. Concussion, microvascular injury, and early tauopathy in young athletes after impact head injury and an impact concussion mouse model. *Brain* 2018.
19. Theeler BJ, Flynn FG, Erickson JC. Chronic daily headache in US soldiers after concussion. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2012; 52(5): 732–738.
20. Zhou Y. Abnormal structural and functional hypothalamic connectivity in mild traumatic brain injury. *Journal of magnetic resonance imaging* 2017; 45(4): 1105–1112.

NE

MUDr. Andrea Bártková, Ph.D.

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

Migréna i lehké mozkové poranění patří k chorobám s vysokou incidencí i prevalencí. Celosvětově migrénou trpí kolem 10–12 % populace (diagnostická kritéria migrény bez aury uvádí tabulka 1).

Tab. 1. Diagnostická kritéria pro migrénu bez aury (1.1) dle ICHD-3

A. Nejméně pět atak splňujících kritéria B-D
B. Trvání jednotlivé ataky bez léčby/nebo při nedostatečné léčbě 4–72 hodin
C. Bolesti hlavy splňují alespoň dvě z následujících podmínek ■ jednostranná lokalizace ■ pulzující charakter ■ střední a silná intenzita ■ akcentace fyzickou aktivitou
D. Přítomnost alespoň jednoho z následujících příznaků ■ foto a fonofobie ■ nauzea/zvracení
E. Nebylo prokázáno jiné onemocnění

Lehké mozkové poranění (mild traumatic brain injury – mTBI) je ročně diagnostikováno asi u 42 milionů osob na planetě.

Potraumatická bolest hlavy (posttraumatic headache – PTH) je pravděpodobně nejčastějším následkem lehkého mozkového poranění. Dle Mezinárodní klasifikace bolestí hlavy (ICHD-3 2018) je řazena do skupiny sekundárních bolestí hlavy a jejím základním diagnostickým kritériem je vznik bolesti v průběhu sedmi dní následu-

jících po úrazu hlavy, podrobná diagnostická kritéria jsou shrnuta v tabulce 2 a 3.

ICHD-3 nerozlišuje PTH dle její klinické prezentace. Velká část osob s PTH splňuje klinické charakteristiky migrény bez aury (M0), ojediněle i s aurou (MA), nebo tenzních bolestí hlavy. Řídce jsou v souvislosti s traumatem popsány bolesti hlavy typu cluster headache a další z okruhu autonomních trigeminálních cefalalgii. U cluster headache je úraz hlavy v předchorobí považován za jeden z rizikových faktorů rozvoje tohoto onemocnění (Lambert, 2012). Odlišit primární bolesti hlavy a PTH je mnohdy složité. Právě anamnestický údaj o traumatu v těsné časové souvislosti s rozvojem de novo vzniklé bolesti hlavy může být jediným vodítkem v rámci diferenciálně diagnostické rozvahy mezi primární cefaleou, např. migrénou, a PTH.

U pacientů bez přítomnosti primární bolesti hlavy (migrény) v období před traumatem, lze diferenciálně diagnosticky uvažovat nejpravděpodobněji o potraumatické etiologii bolesti hlavy. Ale i v těchto případech, vzhledem k překrývání klinických příznaků, není zřetelně jasné, zda je trauma a) v kauzální souvislosti s cefaleou, b) působilo jako spouštěcí faktor existující vloh pro migrénu nebo c) jde o náhodnou koexis-

tenci traumatu hlavy a migrény, neboť v obou případech se jedná o častá onemocnění.

Teorii, že migréna a PTH představují rozdílná onemocnění s rozdílným patofyziologickým základem podporuje přítomnost genetického substrátu migrény.

Migréna je neuronální hereditární onemocnění s různou mírou penetrance. Vzniká na základě pravděpodobně vrozené alterace normálních senzorických stimulů a dysfunkce n. trigeminus a jeho centrálních spojů. V důsledku čehož, na periferní i centrální úrovni nervového systému, dochází k převaze excitace nad inhibicí.

Existence silné genetické komponenty je zřejmá z klinické praxe a setkáváme se s ní v populačních rodinných studiích a při sledování homozygotních a dizygotních dvojčat. Přímí příbuzní mají vyšší riziko rozvoje migrény ve srovnání s rodinami zdravých kontrol. Relativní riziko vzniku migrény je u příbuzných 1. řádu u migrény s aurou (MA) 4 krát vyšší, u migrény bez aury (M0) 1,9 krát vyšší. Riziko se zvyšuje u příbuzných migreniků s těžkými a frekventními epizodami. Ačkoliv u běžných migrén se nepodařilo prokázat typ dědičnosti, ani konkrétní

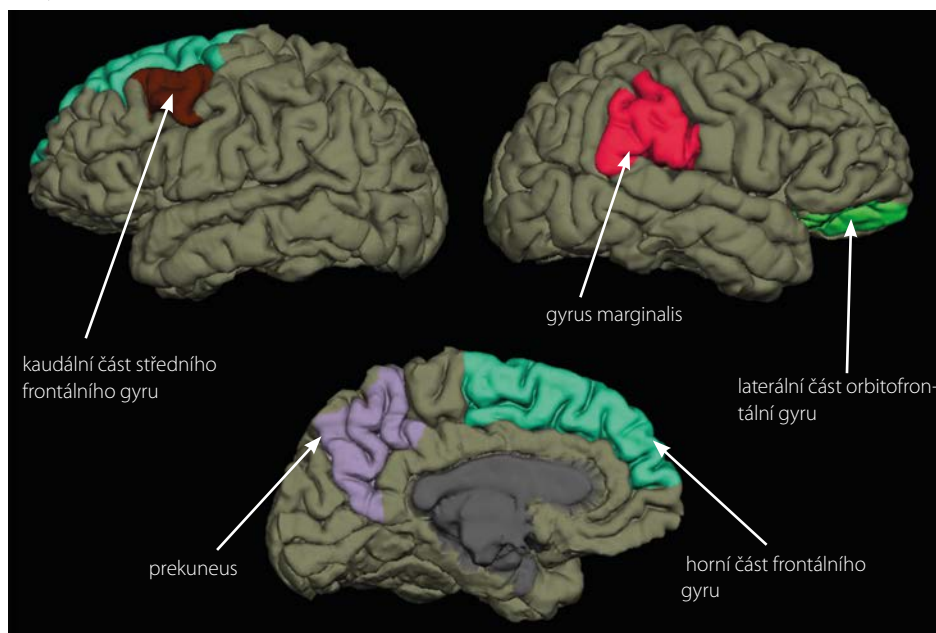
Tab. 3. Dg. kritéria pro akutní bolest hlavy v souvislosti s lehkým poraněním hlavy (5.1.2) dle ICHD-3 2018

Bolest hlavy vzniklá do sedmi dní od úrazu
Trvání do tří měsíců
Bezvědomí < 30 min.
GCS > 13 bb.
Potraumatická amnézie a dezorientace < 24 hod.
Neprokázána strukturální léze mozku
Přítomnost dvou z následujících příznaků: ■ nauzea ■ vomitus ■ zrakové potíže ■ závratě ■ poruchy rovnováhy ■ poruchy koncentrace

Tab. 2. Klasifikace bolesti hlavy v souvislosti s úrazem nebo zraněním hlavy a/nebo krku 5. dle ICHD-3 2018

5.1 Akutní bolest hlavy v souvislosti s poraněním hlavy ■ 5.1.1 Akutní bolest hlavy v souvislosti se středně těžkým nebo těžkým poraněním hlavy ■ 5.1.2 Akutní bolest hlavy v souvislosti s lehkým poraněním hlavy
5.2 Chronická bolest hlavy v souvislosti s poraněním hlavy ■ 5.2.1 Chronická bolest hlavy v souvislosti se středně těžkým nebo těžkým poraněním hlavy ■ 5.2.2 Chronická bolest hlavy v souvislosti s lehkým poraněním hlavy
5.3 Akutní bolest hlavy v souvislosti tzv. whiplash poraněním
5.4 Chronická bolest hlavy v souvislosti tzv. whiplash poraněním
5.5 Akutní bolest hlavy v souvislosti s kraniotomií
5.6 Chronická bolest hlavy v souvislosti s kraniotomií

Obr. 1. Regiony se strukturálními rozdíly mezi skupinou pacientů s chronickou potraumatickou bolestí hlavy a skupinou s migrénou (upraveno dle Schwedt et al., 2017)



Pacienti s perzistující potraumatickou bolestí hlavy vykazují změny plochy, objemu a tloušťky pravého laterálního orbitofrontálního kortexu. V oblasti dolní části středního frontálního gyru, prekuneu, horních frontálních oblastí a pravého supramarginálního gyru se skupiny liší v kortikální tloušťce.

lokalizaci specifických genů, v patofyziologii se zvažuje vzájemná interakce mezi mnohočetnými polymorfizmy jednotlivých nukleotidů s epigenetickými faktory (Charles, 2018).

Genová mutace je prokázána u řídce se vyskytujících monogenních chorob s fenotypem MA. Aktuálně je popsáno několik genových mutací, které ovlivňují iontové transportní mechanismy a zvyšují tak neuronální excitabilitu.

Jde např. o a) familiární hemiplegickou migrénu typ 1 (FHM1), v důsledku mutace genu CACNA1A (kóduje kalciový kanál) na 19. chromozomu, b) familiární hemiplegickou migrénu typ 2 (FHM2) mutace genu ATP1A2 (kóduje K/Na-ATPázu) na 1. chromozómu, c) familiární hemiplegickou migrénu typ 3 (FHM3) mutace genu SCN1A (kóduje Na kanál) na 2. chromozomu.

Mezi další dědičné choroby, které se, mimo jiné, mohou projevat MA či M0, řadíme např.

cerebrální autosomálně dominantní angiopatii se subkortikálními infarkty a leukoencefalopatií (CADASIL), či mitochondriální encefalopatie typu MELAS a MERF.

Dalším silným argumentem proti společnému patofyziologickému podkladu migrény a PTH s fenotypem migrény jsou prokázány strukturální rozdíly kortikálních oblastí mozku u migreniků a osob s anamnézou chronické PTH. Cílem práce Schwedta et al. bylo posoudit morfometrické rozdíly v kohortě pacientů s migrénou, chronickou PTH charakteru migrény a zdravých kontrol za pomoci magnetické rezonance (3-Tesla). Mezi skupinou s migrénou a zdravými kontrolami nebyl zjištěn rozdíl viz obrázek 1 (Schwedt, 2017).

Inkriminované oblasti se účastní procesu centrálního zpracování bolesti. Frontální regiony jsou funkčně spojeny s vyhodnocením afektivní a kognitivní složky bolesti. Prekuneus

má důležitou úlohu při sebeposouzení bolesti, ovlivňuje individuální senzitivitu k bolesti a bolestivý práh. Marginální gyrus se rovněž podílí na kognitivním zpracování bolestivé informace. I přesto, že jde o regiony s nezpochybnitelnou rolí při zpracování bolesti, není jasné, proč jsou strukturální rozdíly pozorovány jen ve skupině s posttraumatickou bolestí hlavy. Autoři usuzují, že tyto oblasti mohou být vulnerabilnější vůči mTBI a pokud jsou postiženy, podílí se i na iniciaci a perzistenci bolesti hlavy.

V animální studii u myší bylo, po opakovaných lehkých traumatech hlavy, prokázáno snížení trigeminálního bolestivého prahu a zvýšení exprese calcitonin gene related peptide (CGRP) v nucleus caudalis n. trigemini, společně s proliferací astro a mikroglie v centrální části trigeminovaskulárního komplexu (Tyburski, 2017).

Podobné funkční změny (hypersenzitivitu v oblasti jak periferní, tak i centrální části trigeminovaskulárního komplexu) a zvýšení hladin CGRP lze nalézt i u migrény. Ale morfologické změny (proliferace glie) zde popsány nejsou.

Předmětem nekončících diskuzí je míra, do jaké pacientovo očekávání příchodu bolesti hlavy po mTBI a následné rentové konflikty podporují vývoj a perzistenci PTH. Pro možnost psychogenní participace hovoří fakt, že přes vysoký výskyt mTBI v dětském věku, je incidence i prevalence PTH v této věkové skupině nejnižší.

Souhrn

Migréna i PTH s fenotypem migrény jsou obtížně odlišitelné klinické jednotky, které mohou mít jak klinicky, tak patofyziologicky řadu společných průsečíků. Přesto se domnívám, že jde o dvě odlišná onemocnění. Trauma hlavy však jistě, u geneticky disponovaného jedince, může působit jako spouštěcí faktor rozvoje migrény i dalších primárních bolestí hlavy např. cluster headache.

LITERATURA

1. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol* 2018; 17: 174–182.
2. Lambru G, Matharu M. Traumatic head injury in cluster headache: cause or effect? *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16 (2): 162–169.
3. Schwedt TJ, Chong CD, Peplinski J, Ross K, Berisha V. Persistent post-traumatic headache vs. migraine: an MRI study demonstrating differences in brain structure. *J Headache Pain* 2017; 18: 87.
4. The International Classification of Headache Disorders. 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1–21.

5. Tyburski AL, Cheng L, Assari S, Darvish K, Elliott MB. Frequent mild head injury promotes trigeminal sensitivity concomitant with microglial proliferation, astrogliosis, and increased neuropeptide levels in the trigeminal pain system. *J Headache Pain* 2017; 18: 16.