




Zastosowanie blokad, kannabinoidów i metod pozafarmakologicznych w leczeniu migreny

Marta Waliszewska-Prosół¹ , Marcin Kopka², Magdalena Nowaczewska^{3,4} ,
Łukasz Kmiecik⁵, Marcin Straburzyński⁶ 

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

²Centrum Medyczne *Neuroprotect* w Warszawie

³Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej *Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

⁴*Athleticomed* – Centrum Leczenia Bólu i Kontuzji z Centrum Leczenia Migreny i Bólów Głowy w Bydgoszczy

⁵Neurologiczne Centrum Leczenia Bólu w Łodzi

⁶Poradnia Leczenia Bólów Głowy „Samodzielni” w Warszawie

Przedrukowano za zgodą z: Polski Przegląd Neurologiczny 2022; 18 (1): 1–20; DOI: 10.5603/PPN.2022.0004

Streszczenie

Działania niepożądane, interakcje lekowe, a także farmakooporność mogą w znacznym stopniu utrudniać farmakologiczne leczenie migreny. W związku z tym coraz częściej stosuje się niekonwencjonalne i nefarmakologiczne metody leczenia. W szczególności nieinwazyjna neuromodulacja, blokady nerwów obwodowych, nutraceutyki i metody behawioralne są dobrze tolerowane i wskazane dla określonych grup pacjentów, takich jak młodzież, kobiety w ciąży i pacjenci, którzy z różnych powodów muszą lub chcą ograniczyć farmakoterapię. Metody te są coraz częściej postrzegane jako ważna opcja terapeutyczna w leczeniu migreny, konieczne są jednak dalsze badania nad ich skutecznością, także w odniesieniu do efektów długoterminowych, zwłaszcza że skuteczności części metod niekonwencjonalnych (np. kannabinoidów) dotychczas nie zweryfikowano w dobrej jakości badaniach naukowych.

Celem pracy jest przedstawienie i omówienie głównych metod wspomagających leczenie farmakologiczne migreny na podstawie aktualnego piśmiennictwa.

Słowa kluczowe: migrena, neuromodulacja, nutraceutyki, kannabinoidy, techniki behawioralne

Wprowadzenie

Migrena jest najczęstszym schorzeniem układu nerwowego, na którą choruje 11–12% światowej populacji, a w Polsce dotyczy ona nawet 3,5 miliona osób [1]. Postępowanie w migrenie obejmuje przede wszystkim leczenie farmakologiczne – doraźne oraz profilaktyczne. Mimo że arsenał leków przeznaczonych do zastosowania w migrenie znacznie się rozszerzył w ostatnich latach, to nadal zła tolerancja, działania niepożądane, złożone interakcje i far-

makooporność mogą być przyczyną niedostatecznej kontroli napadów oraz chronifikacji migreny nawet u 30% chorych [2]. Ponadto w pewnych grupach pacjentów – u kobiet w ciąży, karmiących, u dzieci i młodzieży czy u pacjentów nadużywających leków – leczenie farmakologiczne ma oczywiste ograniczenia [3].

W związku z tym konieczne jest znalezienie nowych metod terapeutycznych. W ostatnich latach ogromny postęp w badaniach nad migreną doprowadził do istotnych zmian w rozumieniu jej patogenezy i utworzył drogę dla nowych,

niefarmakologicznych i patofizjologicznie ukierunkowanych strategii leczenia. Opracowano innowacyjne, nieinwazyjne techniki neuromodulacyjne, które przyniosły znaczące rezultaty. Okazało się również, że medycyna komplementarna i alternatywna może być atrakcyjną opcją terapeutyczną [4, 5].

Migrena jest chorobą złożoną, w której aspekt biologiczny, psychologiczny i społeczny są ze sobą ściśle powiązane. W związku z tym ich wykorzystanie jest konieczne do odpowiedniego wspomaganie niefarmakologicznego i dlatego bardzo ważne są: właściwa diagnoza, edukacja pacjenta, wielowymiarowa ocena, strategiczna interwencja obejmująca różne podejścia zgodnie z oceną i potrzebami pacjenta, monitorowanie zmian i stała obserwacja [6, 7].

W ramach podejścia biopsychospołecznego należy zaplanować wielodyscyplinarny program leczenia migreny. Powinien on obejmować nie tylko konwencjonalne terapie farmakologiczne, ale także edukację i wsparcie pacjenta oraz modyfikację stylu życia (dieta, aktywność fizyczna, nawyki związane ze stylem życia, kontrola stresu). Przydatne mogą być również techniki neuromodulacyjne, blokady nerwów obwodowych, różne formy fizjoterapii, nutraceutyki, dieta, działania behawioralne, a w razie potrzeby interwencje psychoterapeutyczne [8, 9]. Wybierając metodę terapii, należy uwzględnić również preferencje chorego. Metody pozafarmakologiczne są wybierane przez część chorych ze względu na korzystny profil działań niepożądanych.

Techniki neuromodulacyjne

Podstawowym założeniem tego postępowania jest modulacja czynności struktur układu nerwowego zaangażowanych pośrednio lub bezpośrednio w proces nocycencji – od momentu wytworzenia bodźca, do jego percepcji na poziomie kory mózgowej. Metody te obejmują bezpośrednią modulację struktur mózgu zaangażowanych w generowanie napadów bólu (głęboka stymulacja podwzgórza), modulację hamujących układów antynocycetywnych (stymulacja nerwów potylicznych i trójdzielnych), modulację pobudliwości korowej (przezczaszkowa stymulacja magnetyczna) i bezpośrednie działanie hamujące przewodzenie bodźców bólowych na poziomie nerwów obwodowych lub rdzenia kręgowego [10, 11]. Efekt przeciwbólowy przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwów znany jest od dawna. Choć sugerowano jej stosowanie u chorych z bólami głowy, to brakowało odpowiednio zaplanowanych i przeprowadzonych badań [12, 13].

Przezskórna stymulacja nerwów nadoczodołowych

Choć dane dotyczące skuteczności „zewnętrznej” (nieinwazyjnej) stymulacji nerwu trójdzielnego (eTNS, *external trigeminal nerve stimulation*) w leczeniu napadów migreny były ograniczone, to na jej skuteczność wskazywały obser-

wacje samych chorych. W jednym z pilotażowych badań po zastosowaniu przezskórnej stymulacji nerwów nadoczodołowych (tSNS, *transcutaneous supraorbital nerve stimulation*) za pomocą urządzenia Cefaly u 13% chorych uzyskano uwolnienie od bólu. Niską skuteczność tłumaczono stosunkowo krótkim jak na terapię neuromodulacyjną czasem sesji stymulacji (20 min) [14]. Natomiast w badaniu 30 chorych, u których zastosowano godzinne sesje terapeutyczne z eTNS, zmniejszenie nasilenia bólu co najmniej o połowę uzyskano u 56,7% chorych [15]. Choć wyniki powyższych badań były zachęcające, to wymagały potwierdzenia. Pierwszym prospektywnym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniem randomizowanym z udziałem grupy placebo, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania eTNS w leczeniu napadów migreny, było badanie ACME (*Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation*) [16]. W ciągu godziny od zastosowania prawdziwa stymulacja okazała się skuteczniejsza od pozorowanej zarówno pod względem odsetka chorych uzyskujących uwolnienie od napadu (29% vs. 6%), jak i zmniejszenia nasilenia o połowę dolegliwości bólowych (63% vs. 31%). Więcej chorych odnosiło korzyści niż w badaniach, w których stosowano krótsze sesje stymulacji. Może to wskazywać, że czas trwania stymulacji wpływa na jej skuteczność. Ograniczeniami omawianego badania były mała grupa badana oraz prowadzenie badania w warunkach szpitalnych (co, zdaniem autorów, miało zapewnić właściwe stosowanie urządzenia) [16]. Ogólnie leczenie było dobrze tolerowane i nie odnotowano poważnych działań niepożądanych. Podobnie jak w innych badaniach niektórzy chorzy odczuwali parestezje w obrębie czoła podczas stymulacji.

Na skuteczność przezskórnej stymulacji nerwów nadoczodołowych w prewencji napadów migreny wskazywały wyniki badania pilotażowego w grupie 8 chorych. Po trzech miesiącach codziennych 20-minutowych sesji stymulacji u 5 z 8 chorych uzyskano średnie zmniejszenie liczby napadów w miesiącu z 3,9 do 2,8 [14]. Skuteczność tSNS w prewencji napadów u chorych z migreną epizodyczną potwierdzono w prospektywnym, randomizowanym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu kontrolowanym PREMICE (*PREvention of Migraine using Cefaly*) z udziałem grupy [17]. Włączono do niego 67 chorych doznających co najmniej dwóch napadów migreny w miesiącu. Po trzech miesiącach średnia liczba dni z migreną w miesiącu zmniejszyła się w grupie leczonej w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (pozorowana stymulacja) – odpowiednio z 6,94 do 4,88 ($p < 0,05$) oraz z 6,54 do 6,22 ($p = ns$). Odsetek chorych odpowiadających na terapię (poprawa o $\geq 50\%$) był istotnie wyższy w grupie stymulowanej w porównaniu z placebo: 38,1% wobec 12,1% ($p < 0,05$) [17]. Ponadto w grupie leczonej w odróżnieniu od kontrolnej uzyskano zmniejszenie ilości doraźnie przyjmowanych leków przeciwbólowych. W badaniu nie odnotowano dzia-

łań niepożądanych związanych ze stosowaną stymulacją. Wyniki dodatkowych analiz wskazywały, że na skuteczność terapii nie wpływały wiek ani czas trwania choroby [17]. Większe korzyści ze stosowania tSNS mogą odnieść chorzy z częstszymi napadami [18].

Skuteczność oraz bezpieczeństwo tSNS oceniano również w grupie chorych na migrenę z aurą z małą częstością napadów, dotychczas nieleczonych profilaktycznie. Po dwóch miesiącach codziennych 20-minutowych sesji odnotowano istotne zmniejszenie zarówno liczby napadów, jak i dni z migreną. Nie odnotowano działań niepożądanych. Autorzy omawianej pracy podkreślają, że mogły na to wpłynąć mała liczebność badanej grupy ($n = 20$) oraz brak grupy kontrolnej [19].

Bezpieczeństwo tSNS potwierdzono w dużym badaniu otwartym obejmującym ponad 2300 chorych [20]. Po okresie testowania, wynoszącym średnio 58 dni, większość pacjentów (53,7%) była zadowolona z leczenia. Niezadowoleni stosowali ją przeważnie krócej niż przez połowę zalecanego czasu. Chociaż 4,3% badanych zgłaszało co najmniej jeden objaw niepożądany, to żaden z nich nie był poważny. Najczęstszy stanowiła nietolerancja parestezji wywołanych stymulacją [20]. U zdrowych ochotników tylko tSNS o wysokiej, w odróżnieniu od niskiej, częstotliwości wykazywała działanie relaksujące [21]. Metody tSNS nie zaleca się u chorych ze wszczepionymi implantami ferromagnetycznymi lub urządzeniami elektronicznymi. Mechanizm działania tSNS nie jest dokładnie znany, ale sugeruje się wpływ na procesy neuromodulacyjne. Korzyści z terapii obserwowano po dwóch miesiącach, a po trzech były maksymalne [18].

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna

Przecczaszkowa stymulacja magnetyczna (TMS, *transcranial magnetic stimulation*) jest metodą elektrofizjologiczną, umożliwiającą nieinwazyjną i niebolesną stymulację ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Opracował ją w 1985 roku zespół inżynierów ze szpitala w Sheffield [22]. Jest wykorzystywana w diagnostyce oraz leczeniu wielu schorzeń neurologicznych i psychiatrycznych [23]. Podstawą prób jej stosowania u chorych na migrenę była hipoteza, zgodnie z którą generowane przez TMS zmienne pole magnetyczne może poprzez indukcję pola elektrycznego zablokować rozszerzającą się depresję korową (CSD, *cortical spreading depression*). Zgodnie z obowiązującą wiedzą CSD odgrywa rolę w patofizjologii aury u chorych z migreną [24], a zdaniem niektórych badaczy również u chorych na migrenę bez aury [25]. Metodę TMS można stosować w postaci pojedynczych (sTMS, *single pulse TMS*) lub serii bodźców (rTMS, *repeated TMS*) [26, 27].

Skuteczność sTMS u chorych na migrenę potwierdzono w przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby randomizowanym badaniu kontrolowanym z udziałem grupy przyjmującej placebo. Włączono do niego 201 chorych

z migreną z aurą lub bez aury doznających 1–8 napadów o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim. Odsetek chorych wolnych od bólu głowy dwie godziny po jej zastosowaniu był wyższy po zastosowaniu stymulacji prawdziwej w porównaniu z pozorowaną (39% vs. 22%). Podobnie w grupie leczonej większe były odsetki chorych bez nawrotu dolegliwości w ciągu 24 lub 48 godzin (29% vs. 16% oraz 27% vs. 13%). Zdaniem Liptona i wsp. [27] na skuteczność stymulacji mogą wpływać leki przyjmowane przez chorych w profilaktyce napadów. Potwierdzają to obserwacje innych badaczy [28]. Wyniki badań u zwierząt sugerują, że na hamowanie rozprzestrzeniania się depresji korowej ma wpływ zmniejszenie nadmiernej pobudliwości kory mózgu. Skuteczność sTMS potwierdzono w badaniu prowadzonym w Wielkiej Brytanii [29]. Metoda sTMS była dobrze tolerowana; nie raportowano poważnych działań niepożądanych, natomiast 20% chorych odczuwało zawroty głowy w ciągu 20 minut po zakończeniu stymulacji [29].

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania sTMS zarówno w migrenie epizodycznej, jak i przewlekłej oraz u chorych z migreną z aurą i bez aury potwierdzono w innym prospektywnym, trwającym trzy miesiące badaniu [30]. W odróżnieniu od poprzedniego miało ono ustalone protokoły stymulacji, którą stosowano w prewencji (4 pulsy $2 \times /d.$) lub doraźnym leczeniu napadów (3 pulsy powtarzane do $3 \times$) [30]. Na podstawie wyników omówionych wyżej badań Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zaaprobowała sTMS do stosowania zarówno w leczeniu doraźnym, jak i profilaktycznym chorych z migreną [29].

Dane dotyczące skuteczności rTMS w profilaktyce migreny są zróżnicowane. Z jednej strony nie potwierdzono skuteczności rTMS o niskiej częstotliwości, wykazano natomiast korzyści u chorych, u których stosowano wyższe częstotliwości [31, 32]. Obserwowane różnice mogą wynikać z innego wpływu rTMS zależnie od częstotliwości stosowanej stymulacji. Pobudzanie aktywności struktur zaangażowanych w kontrolę bólu obserwuje się w przypadku zastosowania niskich częstotliwości, a hamowanie pobudliwości kory mózgu – przy wysokich [31, 32].

Skuteczność rTMS o częstotliwości stymulacji 10 Hz potwierdzono w jednoośrodkowym, randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z udziałem grupy placebo u 95 chorych. Po miesiącu stymulacji zmniejszenie częstości napadów o 50% uzyskiwano częściej w grupie leczonej niż placebo (78,8% vs. 33%; $p = 0,0001$) [26]. Zdaniem niektórych badaczy wysoki odsetek chorych odpowiadających na placebo stanowi ważny argument przeciw skuteczności nefarmakologicznych metod leczenia [33].

Ze względu na skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania TMS można rozważać jako opcję terapeutyczną u kobiet w ciąży [34]. Ponadto, zważywszy na nieliczne przeciwwskazania, sTMS można stosować u chorych na migrenę,

u których często stwierdza się schorzenia współistniejące [35]. Stosowanie TMS nie jest rekomendowane u chorych ze wszczepionymi metalowymi implantami czy elektronicznymi urządzeniami. Ponadto z uwagi na zwiększone ryzyko wystąpienia napadów (do 2,8% przy sTMS oraz do 3,6% przy rTMS) nie powinna być stosowana u chorych z padaczką [36].

GammaCore (stymulacja nerwu błędnego)

Stymulacja nerwu błędnego jest stosowana w leczeniu padaczki od ponad 30 lat [37]. Zgodnie z wynikami badań u około 30% chorych zmniejsza liczbę napadów padaczkowych co najmniej o połowę [38]. Skuteczność inwazyjnej stymulacji nerwu błędnego w prewencji napadów migreny opisywano u chorych leczonych na padaczkę [39] – po raz pierwszy u 42-letniego chorego któremu wszczepiono stymulator ze względu na występowanie opornych na leczenie złożonych napadów padaczkowych. Chociaż stymulacja u tego chorego nie okazała się skuteczna w leczeniu padaczki, to w ciągu 8 tygodni po wszczepieniu stymulatora zmniejszyła się liczba napadów migreny [40].

Korzyści ze stosowania stymulacji nerwu błędnego w leczeniu migreny potwierdzono też w retrospektywnych analizach małych serii chorych leczonych z powodu padaczki. Efekty obserwowano od miesiąca do trzech miesięcy po wszczepieniu stymulatora [41, 42]. Następnie opracowano poręczne stymulatory do przezskórnej stymulacji nerwu błędnego (tVNS, *transcutaneous vagus nerve stimulation*). W badaniu otwartym w grupie 30 chorych całkowite uwolnienie od bólu obserwowano u 21%, natomiast 47% zgłaszało znaczne zmniejszenie jego nasilenia. Ponadto u 30% ustąpiła nadwrażliwość na światło, a u 52% – na dźwięki. Leczenie było dobrze tolerowane i nie obserwowano poważnych działań niepożądanych [43].

Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania tVNS w leczeniu napadów migreny po-twierdzono w prospektywnym, wieloośrodkowym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu PRESTO z udziałem grupy przyjmującej placebo (tzw. pozorowana stymulacja) [44]. Do badania włączono 243 chorych (w wieku 18–75 lat) z potwierdzoną migreną z aurą lub bez aury doznających od 3 do 8 napadów migreny w miesiącu. Po dwóch godzinach od zastosowania leczenia zarówno odsetki chorych wolnych od bólu (32,2% vs. 18,2%), jak i ze zmniejszeniem jego nasilenia (47,6% vs. 32,3%) były większe w grupie aktywnie leczonej niż w grupie kontrolnej [44]. W omawianym badaniu odsetek chorych uzyskujących uwolnienie od bólu był podobny do odsetka takich chorych po zastosowaniu doustnych tryptanów (14–42%) [45, 46].

W badaniach otwartych poza doraźnym leczeniem napadów migreny korzyści ze stosowania tVNS opisywano również w jej profilaktyce [47, 48]. Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwo stosowania tej metody w prewencji

migreny była celem przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badań z udziałem grupy przyjmującej placebo (tzw. pozorowana stymulacja): EVENT oraz PREMIUM [49, 50]. W badaniu EVENT oceniano wpływ tVNS w prewencji napadów u 59 chorych (w wieku 18–65 lat; średnia 39,2 roku) z potwierdzoną migreną przewlekłą. W grupie leczonej średnia liczba dni z migreną w miesiącu zmniejszyła się z 20,8 na początku badania do 19,4 po dwóch miesiącach obserwacji. Analogicznie w grupie kontrolnej wynosiła ona 22,3 oraz 22. Chociaż różnice nie były istotne statystycznie, to chorzy poddani randomizacji do grupy leczonej oraz kontynuujący terapię w fazie otwartej uzyskali dalszą poprawę [49]. Podobnie zwiększanie się korzyści z tVNS z upływem czasu obserwowano u chorych leczonych z powodu depresji czy padaczki [51, 52]. W badaniu EVENT profil działań niepożądanych był podobny w grupach leczonej i kontrolnej [49].

Do badania PREMIUM włączono 341 chorych (w wieku 18–75 lat) z potwierdzoną migreną epizodyczną doznających od 5 do 12 napadów w miesiącu. Po 12 tygodniach leczenia średnia liczba dni z migreną w miesiącu zmniejszyła się w grupie leczonej o 2,26 dnia, a w grupie kontrolnej o 1,8 dnia ($p = 0,15$). Natomiast odsetki chorych odpowiadających na leczenie (zmniejszenie liczby dni z migreną o $\geq 50\%$) wynosiły odpowiednio 31,9% i 25% ($p = 0,19$). Mając na uwadze przestrzeganie zaleceń, przeprowadzono również analizę *post-hoc* u chorych stosujących terapię przez co najmniej 67% zaleczonego czasu. Wykazała ona istotne zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu w grupie leczonej w stosunku do kontrolnej: 2,27 w porównaniu z 1,53 ($p = 0,043$) [50]. Odsetek chorych odpowiadających na leczenie był istotnie wyższy w grupie leczonej niż w grupie placebo (33,6% vs. 23,4%; $p = 0,074$). W omawianym badaniu wpływ tVNS na zmniejszenie liczby dni z migreną był bardziej zaznaczony u chorych z migreną z aurą (2,83 dnia vs. 1,41 dnia) niż bez aury (2,22 dnia vs. 1,71 dnia) [50]. Dane z badań przedklinicznych sugerują, że korzystny efekt tVNS wynika z obniżania stężenia glutaminy oraz ograniczenia rozprzestrzeniania się depresji korowej [53, 54]. Jak już wspomniano, CSD odgrywa rolę w patofizjologii aury u chorych z migreną [24].

16 lutego 2021 roku FDA podjęła decyzję o możliwości stosowania nieinwazyjnej stymulacji nerwu błędnego w leczeniu doraźnym oraz profilaktycznym również u nastolatków (12–17 lat) [55]. Decyzja została podjęta na podstawie wyników badania przeprowadzonego w małej grupie, w którym u 46,8% chorych po jej zastosowaniu uzyskano korzystne efekty [56].

Niebolesna zdalna elektryczna stymulacja skóry

W ramach tej metody na ramieniu umieszcza się elektrody skórne w celu stymulacji nerwów obwodowych. Mechanizm

działania polega na wywołaniu uwarunkowanej modulacji bólu, która hamuje ból w odległych regionach ciała [57]. Technika tę stosuje się w przerywaniu napadów migreny. Wyniki wykazały 50-procentową redukcję bólu u większości pacjentów (64%) w porównaniu ze stymulacją pozorowaną. Uwarunkowany efekt modulacji bólu aktywuje zstępujące drogi hamowania, uruchamiając w ten sposób mechanizm przeciwbólowy [57, 58].

Do urządzeń zarejestrowanych przez FDA do nieinwazyjnej neuromodulacji należą [10, 59]:

- **Cefaly** – zalecane zarówno do doraźnego przerywania napadów migreny, jak i stosowania profilaktycznego; jest to stymulacja impulsami elektrycznymi gałęzi nerwu trójdzielnego na czole – nerwu nadoczodołowego i nerwu nadbłoczkowego;
- **GammaCore** – zalecane do przerywania napadów migreny; urządzenie stymuluje impulsami elektrycznymi nerw błędny;
- **stMS mini** – zalecane zarówno do doraźnego przerywania napadów migreny, jak i stosowania profilaktycznego; urządzenie generuje impuls magnetyczny stosowany przezczaszkowo;
- **Nerivio** – zalecane do przerywania napadów migreny; stymulator rdzeniowych nerwów obwodowych nakleja się na ramieniu.

Skuteczność różnych technik neuromodulacji w doraźnym i profilaktycznym leczeniu migreny przedstawiono w tabelach 1 i 2.

Blokady nerwów obwodowych

Blokady nerwów mogą być skuteczną opcją leczenia opornych na farmakoterapię napadów migreny. Powinny być także rozważane jako metoda leczenia znacząco zmniejszająca częstotliwość napadów u pacjentów z migreną przewlekłą [10, 11].

Pacjenci z pierwotnymi bólami głowy często zgłaszają ból obejmujący zarówno obszar unerwienia nerwu trójdzielnego (przód i bok głowy), jak i obszar unerwiony przez nerwy rdzeniowe – nerwy potyliczne (tył głowy). Oba obszary unerwienia głowy są połączone anatomicznie w kompleksie trójdzielno-szyjnym, gdzie dochodzi do konwergencji bodźców aferentnych pochodzących z nerwu trójdzielnego i nerwów rdzeniowych [3, 60].

Oddziaływanie bodźców na nerwy potyliczne większe (GON, *greater occipital nerve*) można zaobserwować w układzie trójdzielno-naczyniowym, odgrywającym kluczową rolę w patogenezie migreny. W badaniach wykonanych na szczurach stwierdzono wzrost pobudliwości włókien aferentnych z opon mózgowo-rdzeniowych po stymulacji nerwu potylicznego i włókien C na skórze drażniącym olejem musztardowym. Wynik eksperymentu wskazuje na powiązanie czynnościowe jądra ogoniastego nerwu trójdzielnego i górnych segmentów rdzenia szyjnego [61, 62]. Anatomiczne i fizjologiczne powiązania wykazano doświadczalnie, stymulując jednostronnie nerw potyliczny większy, wywołując ból zarówno w zakresie unerwienia

Tabela 1. Skuteczność różnych technik neuromodulacji w doraźnym leczeniu migreny

Metoda	Badana grupa [n]	Uwolnienie od napadu (2 h) (stymulacja % vs. placebo %)	Odsetek respondentów (2 h) (stymulacja % vs. placebo %)	Piśmiennictwo
SNS	106	29% vs. 6%*	63% vs. 31%*	[16]
TMS	164	39% vs. 22%	bd	[27]
VNS	243	32,2% vs. 18,2%	47,6% vs. 32,3%	[44]

*W ciągu godziny od zastosowania leczenia; SNS (*supraorbital nerve stimulation*) – przezskórna stymulacja nerwów nadoczodołowych; TMS (*transcranial magnetic stimulation*) – przezczaszkowa stymulacja magnetyczna; bd – brak danych; VNS (*vagus nerve stimulation*) – stymulacja nerwu błędnego

Tabela 2. Skuteczność różnych technik neuromodulacji w leczeniu profilaktycznym migreny

Metoda	Badana grupa [n]	Zmniejszenie liczby dni z MHD po 3 miesiącach (stymulacja, dni vs. placebo, dni)	Redukcja > 50% po 3 mies. (stymulacja % vs. placebo %)	Piśmiennictwo
SNS	67	1,66 vs. 0,32	38,1% vs. 12,1%	[17]
rTMS	90	bd	78,8% vs. 33,3%*	[26]
VNS	59	1,4 vs. 0,2**	bd	[49]
VNS	341	2,26 vs. 1,8	31,9% vs. 25%	[50]

*Po miesiącu leczenia; ** po 2 miesiącach leczenia; SNS (*supraorbital nerve stimulation*) – przezskórna stymulacja nerwów nadoczodołowych; TMS (*repeated transcranial magnetic stimulation*) – powtarzanie serie impulsów przezczaszkowej stymulacji magnetycznej; bd – brak danych; VNS (*vagus nerve stimulation*) – stymulacja nerwu błędnego

GON, jak i nerwu trójdzielnego. Powyższe badania wskazują, że podstawą mechanizmu skuteczności technik interwencyjnych i neuromodulacji są nerwy obwodowe oddziałujące na kompleks trójdzielnno-szyjny [60, 63]. Tył głowy unerwiają trzy nerwy potyliczne, a najczęściej blokowany jest GON, następnie mniejszy i trzeci.

Nerwy i zwoje mogące być celem terapeutycznym zastosowania blokad w leczeniu migreny:

- nerw potyliczny większy,
- nerw potyliczny mniejszy,
- nerw potyliczny trzeci,
- nerw nadoczodołowy,
- nerw nadbłoczkowy,
- nerw uszno-skroniowy,
- zwoj skrzydłowo-podniebienny,
- zwoj gwiaździsty.

Ze względów praktycznych można wyróżnić kilka typów blokad nerwów, które służą do różnych celów. Blokady diagnostyczne są wykorzystywane do określania i potwierdzania źródła bólu. Blokady prognostyczne pozwalają przewidzieć wynik zabiegów neurodestrukcyjnych w leczeniu bólu. Na przykład blokadę nerwu można przeprowadzić w celu określenia, czy przerwanie przewodnictwa w nerwie (np. poprzez kriolezję, termolezję) byłoby skuteczne w długofalowym leczeniu bólu. Blokady terapeutyczne stosuje się w przypadkach nieskuteczności leczenia farmakologicznego. Działanie blokady, poza niemal natychmiastowym zmniejszeniem nasilenia bólu, polega również na ograniczeniu miejscowego stanu zapalnego, umożliwiając szybszą regenerację tkanek [62–64].

Blokady nerwów mogą być obiecującą opcją terapeutyczną dla pacjentów z bólami głowy, u których inne metody nie powodują zmniejszenia dolegliwości, a ich skuteczność najlepiej udokumentowano w leczeniu klastrowego bólu głowy, migreny oraz neuralgii nerwów czaszkowych [7, 61, 63]. Pacjenci z przewlekłymi bólami głowy, którzy nie odnoszą korzyści z blokad pojedynczych nerwów, mogą odczuć ulgę po blokadach nerwów potylicznych większych po obu stronach głowy z jednoczesnym wykonaniem blokad gałęzi nerwu trójdzielnego na skroniach i czole [64].

Mimo coraz częstszego wykorzystywania blokad w praktyce klinicznej nadal brakuje jednoznacznych rekomendacji dla tych zabiegów. Jedyne dostępne zalecenia pochodzą od Amerykańskiego Towarzystwa Bólów Głowy (AHS, *American Headache Society*), które powołało sekcję zajmującą się blokadami nerwów i innymi technikami interwencyjnymi [65]. Autorzy zalecają wykorzystanie leków znieczulających – lignokainy i bupiwakainy – w proporcjach 1:1–1:3. Objętość podanego leku, zależnie od lokalizacji, powinna wynosić 0,2–3 ml roztworu leków. Dołączenie steroidu zaleca się w razie niewystarczającej skuteczności samych leków znieczulających lub w przypadku mechanicznego podrażnienia nerwów powodującego allodynię. Wśród wykorzystywanych steroidów wymienia się między innymi:

triamcynolon, metylprednizolon, betametazon, deksametazon. Podając steroid, należy uprzedzić pacjenta o możliwych działaniach niepożądanych w postaci wzrostu ciśnienia tętniczego i glikemii. Leki te nie powinny być stosowane u pacjentów z jaskrą [65, 66].

Efektom prawidłowo wykonanej blokady są parestezje i niedoczulica w obszarze blokowanego nerwu występujące po około 5 minutach od podania lignokainy i po 10–15 minutach od podania bupiwakainy. W przypadku konieczności powtórzenia blokad rekomendowana przerwa między zabiegami to 2–4 tygodnie. W badaniach wykazano większą dokładność i skuteczność blokad nerwów pod kontrolą obrazowania ultrasonograficznego (USG) [66].

Zgodnie z wynikami ubiegłorocznego randomizowanego, przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby badania u 55 chorych z epizodyczną migreną bez aury blokada nerwu potylicznego większego (niezależnie od podawanego leku) skutecznie ogranicza ciężkość oraz czas trwania napadów. Ponadto zastosowanie lidokainy istotnie zmniejsza częstość napadów. Ze względu na niebezpieczeństwo wystąpienia zaniku skóry lub łysienia plackowatego nie rekomenduje się podawania steroidów w rutynowej praktyce [67]. Włączenie tej metody do oficjalnie uznanych sposobów leczenia migreny wymaga dalszych badań.

Kannabinoidy

Zastosowanie kannabinoidów w leczeniu migreny stanowi interesującą perspektywę. Wykorzystanie preparatów konopi ma wielowiekową tradycję, a ostatnie lata przyniosły nowe dane na temat możliwych mechanizmów ich działania. Nie bez znaczenia jest też zmiana postrzegania preparatów marihuany, co sprawia, że pacjenci chętniej sięgają po różnego rodzaju legalne, ale również i nielegalne produkty z konopi. Dobrym przykładem tego trendu jest analiza stosowania medycznej marihuany u osób z bólem przewlekłym w Stanach Zjednoczonych [68]. W grupie tej bóle głowy stanowiły przyczynę włączenia leczenia marihuaną medyczną jedynie u 3,7% badanych. Mimo to aż 24,9% z nich korzystało z marihuany, aby przerywać bóle głowy. W tej grupie 88% chorych spełniało kryteria migreny lub prawdopodobnej migreny. Oznacza, to że wielu chorych z migreną korzysta z marihuany poza ordynacją lekarską.

Oddziaływanie na organizm preparatów konopi zachodzi przede wszystkim poprzez układ endokannabinoidowy. System ten składa się z agonistów (np. anandamidu), receptorów (typu 1 i 2) oraz enzymów rozkładających endokannabinoidy (np. hydrolaza amidów kwasów tłuszczowych). Elementy układu endokannabinoidowego zidentyfikowano w wielu obszarach zaangażowanych w powstawanie napadu migreny. Wykazano, że pacjentów z migreną epizodyczną w okresie między napadami cechuje podwyższoną aktywność receptorów kannabinoidowych, zwłaszcza w obszarach mózgu odpowiedzialnych za odczuwanie bólu

[69]. W migrenie przewlekłej i bólu głowy wynikającym z nadużywania leków obserwowano zarówno zmniejszoną aktywność enzymów rozkładających endokannabinoidy [70, 71], jak i obniżone stężenia samych endokannabinoidów [72, 73]. Co więcej, warianty genu kodującego receptor kannabinoidowy predysponują do napadów z nudnościami [74]. Wszystkie te obserwacje zainicjowały poszukiwania substancji o potencjalnym wpływie na migrenę poprzez modulację układu endokannabinoidowego. W badaniach przedklinicznych wykazano, że agonista receptora kannabinoidowego typu 1 hamuje rozszerzającą się depresję korową odpowiedzialną za aurę migrenową [75], a agonista receptora typu 2 zmniejsza odczuwanie bólu w zwierzęcym modelu migreny [76]. Z kolei stymulacja receptorów kannabinoidowych nerwu trójdzielnego hamuje powstawanie allodyni [77]. Ponadto badane są możliwości hamowania obwodowej hydrolazy amidów kwasów tłuszczowych w celu zwiększenia aktywności endokannabinoidów [78].

Wymienione wyżej badania tworzą podstawę teoretyczną dla zastosowania preparatów konopi w migrenie. Preparaty roślinne składają się z bardzo licznych substancji o potencjalnym działaniu biologicznym. Najlepiej udokumentowane jest jednak oddziaływanie 9-tetrahydrokannabinolu (THC, *tetrahydrocannabinol*) i kannabidiolu (CBD, *cannabidiol*) [79]. Na receptory kannabinoidowe oddziałuje głównie THC, co wiąże się między innymi z presynaptyczną modyfikacją uwalniania neurotransmiterów i hamowaniu aktywacji neuronów. W efekcie dochodzi do zmniejszenia odczuwania bólu, ale również wystąpienia efektów psychotropowych. Z kolei CBD działa głównie poprzez modulację innych mechanizmów komórkowych. W ten sposób jest pozbawiony działania psychotropowego, a wywiera wpływ przeciwwymiotny, przeciwbólowy, przeciwzapalny czy przeciwpadaczkowy.

Mimo powyższych przesłanek dotychczas nie opublikowano wyników dobrej jakości badań klinicznych, w których oceniono by skuteczność marihuany medycznej w migrenie. Obecnie jest oceniane stosowanie fitokannabinoidów jako leczenia przerywającego napad (ClinicalTrials.gov: NCT04360044) oraz w profilaktyce migreny (NCT03972124). Jednak na wyniki tych badań randomizowanych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby trzeba poczekać co najmniej do końca 2022 roku. Tymczasem dostępne są jedynie badania przekrojowe. W jednym z nich opisano grupę 145 osób z migreną leczonych marihuaną medyczną [80]. W tej grupie 61% badanych wskazywało na co najmniej 50-procentowe zmniejszenie liczby napadów migreny w miesiącu w porównaniu z okresem przed włączeniem leczenia. W innym badaniu opisano 121 pacjentów, u których zastosowano leczenie medyczną marihuaną głównie w profilaktyce migreny [81]. W badaniu tym 40% chorych odnotowało poprawę, głównie pod postacią zmniejszenia liczby dni z bólem migrenowym z 10,4 do 4,6. Ciekawych wniosków dostarcza inne badanie, w którym analizowano

efekty stosowania marihuany medycznej zgłaszane poprzez aplikację elektroniczną [82]. W badaniu tym wzięło udział 424 chorych z migreną; 88,1% z nich obserwowało zmniejszenie się objawów, przy czym lepsze efekty zgłaszali mężczyźni oraz osoby stosujące koncentraty, a nie susz konopny. W badaniu tym nie obserwowano, co prawda, występowania bólu głowy z nadużywania leków wtórnego do długotrwałego użycia fitokannabinoidów, ale efekt ich działania zmniejszał się wraz z długotrwałym stosowaniem. W podobnie zaprojektowanym badaniu wskazano na pewną poprawę objawów u chorych na migrenę stosujących susz konopny (zmniejszenie bólu o 3,3 pkt. w skali od 0 do 10) [83]. W żadnym z opisanych wyżej badań zawartości THC i CBD w stosowanych preparatach nie powiązano z ich efektywnością. Działanie niepożądane opisywano u 14–37% chorych i obejmowały one między innymi senność, nasilenie bólu głowy, przekrwienie i świąd oczu, suchość w jamie ustnej.

Podsumowując, należy zauważyć, że w odniesieniu do kannabinoidów w terapii migreny nie ma obecnie mocnych dowodów skuteczności. Opisane dobre wyniki dotyczą wyłącznie oceny stosowania marihuany medycznej w niskiej jakości badaniach przekrojowych. Wymagają one weryfikacji w próbach kontrolowanych z randomizacją. W kontekście agresywnej reklamy kierowanej do pacjentów z migreną należy podkreślić, że obecnie brakuje jakichkolwiek dowodów naukowych na skuteczność terapii preparatami zawierającymi wyłącznie CBD.

Nutraceutyki

Nutraceutyki to preparaty, takie jak witaminy, suplementy oraz ekstrakty ziół, stosowane w celu uzupełnienia diety o substancje pochodzenia naturalnego, wywierające udokumentowany i korzystny wpływ na zdrowie poprzez ich udział w procesach metabolicznych. W aktualnych rekomendacjach leczenia migreny zaleca się stosowanie magnezu, koenzymu Q, ryboflawiny oraz ziół (złocień maruna i lepieźnik), istnieją również badania potwierdzające skuteczność innych nutraceutyków w profilaktyce migreny [84, 85].

Magnez (Mg)

U osób z migreną potwierdzono niskie stężenie Mg w ślinie oraz surowicy w porównaniu z grupą kontrolną [86]. W badaniach potwierdza się, że stosowanie magnezu może znacząco zmniejszyć częstotliwość oraz ciężkość ataków migreny, również miesięczkowej, a dożylnie podanie Mg może zmniejszyć lub przerwać atak migreny, aurę lub stan migrenowy [87]. Peikert i wsp. [88] wykazali, że 600 mg cytrynianu magnezu doustnie stosowane codziennie przez 3 miesiące zmniejszyło liczbę ataków o 41,6%, skróciło czas trwania ataku oraz ograniczyło nasilenie bólu w porównaniu z grupą kontrolną. W innym randomizowanym badaniu pacjentom z migreną podawano przez

3 miesiące 500 mg Mg, 400 mg walproinianu sodu lub połączenie tych leków. We wszystkich grupach nastąpiło istotne zmniejszenie w zakresie częstości, ciężkości i czasu trwania ataków — największe w grupie, w której połączono obie interwencje. Autorzy stwierdzili, że Mg może wzmocnić profilaktyczne działanie walproinianu, co pozwoli na redukcję jego dawki [89]. Mauskop i wsp. [90] wykazali, że dożylnie podanie 1 g siarczanu magnezu w trakcie ataku migreny zmniejszyło ból o ponad 50% po 15 minutach u 35 spośród 40 pacjentów. Zwiększona podaż wapnia i Mg w diecie była odwrotnie skorelowana z częstością napadów migreny u kobiet [91]. W innym badaniu ujawniono, że średnie spożycie Mg w diecie było mniejsze od zalecanego zarówno u pacjentów z migreną, jak i w grupie kontrolnej, jednak wysoka zawartość Mg w diecie wiązała się z niższym prawdopodobieństwem wystąpienia migreny [92]. Należy pamiętać, że suplementacja dużymi dawkami Mg może u niewielkiego odsetka pacjentów powodować bóle brzucha, nudności oraz biegunki [93].

Koenzym Q10 ([CoQ10, coenzym Q10], ubiquinon)

Koenzym Q10 jest przeciwutleniaczem ważnym w procesie wytwarzania energii. W kilku badaniach wykazano jego skuteczność w profilaktyce migreny związaną ze zmniejszeniem częstości, nasilenia oraz czasu trwania ataków u dorosłych [87]. Zbiorcza analiza dostępnych randomizowanych badań klinicznych ujawniła, że suplementacja CoQ10 może zmniejszać częstość ataków, jednak nie wpływa na czas ich trwania ani nasilenie [93]. W metaanalizie sześciu badań z łącznym udziałem 371 osób nie wykazano istotnego zmniejszenia nasilenia bólów głowy, dowiedziono jednak istotnego skrócenia czasu trwania migreny i zmniejszenia częstości ataków u pacjentów stosujących suplementację CoQ10 w porównaniu z grupą kontrolną [94]. Koenzym Q10 jest dobrze tolerowany; działania niepożądane występują rzadko, jednak nie powinien być stosowany łącznie z warfaryną, gdyż może zmniejszać jej skuteczność [93].

Ryboflawina (witamina B2)

W jednym dużym badaniu randomizowanym z udziałem grupy kontrolnej wykazano, że codzienna suplementacja 400 mg ryboflawiny przez 3 miesiące doprowadziła do zmniejszenia liczby dni z migreną przynajmniej o połowę u 60% pacjentów i była skuteczniejsza niż placebo [95]. Wyniki badań u dzieci i młodzieży są niejednoznaczne [96, 97]. W pięciu z 11 badań służących ocenie wpływu ryboflawiny w profilaktyce migreny wykazano jednoznaczny efekt pozytywny, wyniki czterech badań były niejednoznaczne, a dwóch — negatywne [98].

Witamina D3

W wielu badaniach potwierdzono związek witaminy D3 z migreną. Jej niedobór jest częściej obserwowany w grupie osób z migreną niż w populacji bez migreny; wykazano również, że niskie stężenie tej witaminy koreluje z częstością i nasileniem ataków [99]. W trwającym 16 tygodni randomizowanym badaniu ujawniono, że suplementacja 2000 j.m. witaminy D3 dziennie poprawiła punktację w skali *Migraine Disability Assessment* (MIDAS) i obniżyła stężenie peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) w surowicy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [100]. W ostatniej metaanalizie pięciu randomizowanych badań z udziałem grupy kontrolnej potwierdzono, że suplementacja D3 wiązała się ze zmniejszeniem liczby dni oraz nasilenia ataków migreny w porównaniu z grupą kontrolną [101].

Lepięznik różowy (*Petasites hybridus*, butterbur)

W badaniach klinicznych oceniano oczyszczony wyciąg z lepiężnika różowego. W dwóch badaniach randomizowanych kontrolowanych placebo wykazano jego skuteczność (50–75 mg 2 ×/d.) pod względem zmniejszenia częstości napadów migreny w porównaniu z placebo [102, 103]. Poza pustym odbijaniem nie stwierdzono żadnych objawów niepożądanych. Jednak, ze względu na doniesienia o potencjalnie szkodliwym wpływie niestabilizowanych preparatów lepiężnika na wątrobę, w wielu krajach zabroniono jego sprzedaży i wycofano rekomendacje dla jego stosowania w migrenie [87].

Złocień maruna (*feverfew*)

W kilku badaniach wykazano bezpieczeństwo i skuteczność złocienia w profilaktyce migreny, w innych negowano te doniesienia, podkreślając różnice w stabilności preparatów ziołowych. W opublikowanym przeglądzie *Cochrane*, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo złocienia w profilaktyce migreny, sugerowan, że nie ma wystarczających badań potwierdzających przewagę złocienia nad placebo [87, 104].

Inne nutraceutyki

W jednym badaniu randomizowanym oceniono suplementację cynkiem (siarczan cynku, 220 mg/d. przez 8 tyg.) w porównaniu z placebo. Wykazano, że stosowanie cynku istotnie zmniejsza nasilenie i częstość ataków migreny [105]. Przeprowadzono dwa badania randomizowane służące określeniu przydatności probiotyków w profilaktyce migreny; wyniki jednego z nich były pozytywne, natomiast drugiego — negatywne [106].

Kombinacje nutraceutyków

Preparat złożony z magnezu, ryboflawiny oraz CoQ10 (Migravent®) okazał się skuteczny w profilaktyce migreny [107], natomiast w innym badaniu połączenie magnezu, ryboflawiny i CoQ10 nie było lepsze niż placebo [108]. Złocien maruna oraz imbir ograniczały częstotliwość ataków migreny [87]. Połączenie CoQ10 i nanokurkuminy (300 mg + 80 mg) istotnie zmniejszyło częstotliwość, ciężkość oraz czas trwania ataków migreny w porównaniu z placebo lub stosowaniem tych substancji pojedynczo [109]. W innym randomizowanym badaniu, u chorych na migrenę przyjmujących 30 mg CoQ10 i 500 mg L-karnityny przez 8 tygodni, wykazano zmniejszenie stężenia mleczanów w surowicy oraz ciężkości, czasu trwania oraz częstotliwości ataków migreny w porównaniu z grupą przyjmującą placebo [110]. W badaniu otwartym stwierdzono skuteczność stosowanych w kombinacji magnezu, ryboflawiny, złocienia maruna, CoQ10 i brodziuszki wiechowatej w zapobieganiu migrenie epizodycznej [111]. Suplement zawierający CoQ10, Mg i złocien maruna (Antemig®) był skuteczny w zapobieganiu migrenie [112]. Warto zwrócić uwagę, że większość badań dotycząca nutraceutyków w migrenie to badania niskiej jakości, często przeprowadzone w małej grupie pacjentów i bez udziału grupy kontrolnej. Podkreśla się konieczność przeprowadzenia dużych randomizowanych badań, tym bardziej że zwiększa się grupa pacjentów zainteresowanych stosowaniem nutraceutyków w leczeniu migreny [113].

W tabeli 3 podano rekomendowane dawki poszczególnych nutraceutyków w profilaktyce migreny.

Dieta

Zależność między dietą a występowaniem napadów migreny jest od lat źródłem zainteresowania pacjentów i lekarzy. Ostatnie lata przyniosły dodatkowo nowe dane na temat osi jelitowo-mózgowej potwierdzające związek między funkcjonowaniem układu pokarmowego i nerwowego [114]. W efekcie interwencji dietetyczne w migrenie mogą przybierać różne formy. Do najczęstszych z nich należą eliminacje składników pokarmowych prowokujących napad migreny, diety służące poprawie kontroli chorób współistniejących oraz bezpośredni wpływ na przebieg migreny.

Wielu chorych zauważa prawidłowość, zgodnie z którą spożycie określonych pokarmów może wywołać u nich napad migreny. Do takich pokarmów należą najczęściej czekolada, napoje zawierające kofeinę lub alkohol czyniące które typy serów dojrzewających [115]. Ta lista jest znacznie dłuższa i indywidualna dla każdego chorego. Pacjentowi można zalecić unikanie takich pokarmów, jeżeli zależność między spożyciem określonej substancji a pojawieniem się napadu migreny jest bardzo wyraźna. Wcześniej jednak należy rozważyć, czy chory nie wpada w pułapkę wynikającą z patofizjologii migreny. Źródłem błędu może być bowiem faza zwiastująca (prodromalna) poprzedzająca pojawienie

Tabela 3. Nutraceutyki w profilaktyce migreny – rekomendowane dawki

Nutraceutyk	Postać	Dawka dobową
Cytrynian magnezu	Doustna	400–600 mg
Ryboflawina	Doustna	400 mg
Koenzym Q10	Doustna	300 mg
Witamina D3	Doustna	2000 j.m.
Siarczan cynku	Doustna	220 mg/d.
Złocien maruna	Doustna	

się bólu migrenowego [116]. W tej fazie dochodzi między innymi do aktywacji obszarów podwzgórza i wystąpienia zachcianek żywieniowych. Pacjent odczuwa w związku z tym przemożną chęć zjedzenia określonego produktu. Niedługo potem natomiast pojawia się ból głowy. Jeżeli taka sytuacja ma miejsce kilkakrotnie, to chorzy błędnie identyfikują związek przyczynowo-skutkowy między spożyciem określonego pokarmu a pojawieniem się bólu. W rzeczywistości w takich sytuacjach chęć zjedzenia na przykład czekolady nie jest przyczyną a konsekwencją trwającego już napadu migreny w fazie zwiastującej. Potwierdzono to zresztą w kontrolowanych badaniach prowokacyjnych, w których nie potwierdzono, że czekolada wywołuje napad migreny [117].

Drugim elementem mogącym wprowadzać w błąd jest spożycie produktów mających bezpośredni wpływ na układ nerwowy. Klasycznym przykładem jest kofeina, która spożywana regularnie, w umiarkowanych dawkach nie wiąże się wystąpieniem napadu migreny [118]. Jednak napad może wywołać gwałtowna zmiana podaży kofeiny. Na przykład chorzy wypijający pierwszą filiżankę kawy w dni powszednie wcześniej rano doświadczają napadu migreny w weekendy, gdy kofeina dostarczana jest do organizmu z kilkugodzinnym opóźnieniem. Jest to jedna z przyczyn tak zwanej migreny weekendowej.

Istnieją jednak sytuacje, w których napady migreny rzeczywiście mogą być wywoływane przez składniki diety. Najwięcej potwierdzających to obserwacji dotyczy współwystępowania migreny z innymi chorobami. Dobrym przykładem są nadwrażliwości na składniki pokarmowe zależne od mechanizmów immunologicznych. W kilku badaniach randomizowanych stosowano diety eliminacyjne dobrane na podstawie obecności przeciwciał przeciw określonym pokarmom. W przypadku diety eliminacyjnej w zespole jelita drażliwego wykazano poprawę parametrów migreny [119]. Wyniki dwóch podobnych niewielkich badań przeprowadzonych u osób z migreną sugerują przynajmniej krótkotrwałą poprawę po zastosowaniu diety eliminacyjnej kierowanej wynikiem swoistych przeciwciał przeciw składnikom pokarmów [120, 121]. Istnieje też wiele badań obserwacyjnych wskazujących, że stosowanie diety bezglutenowej w celiakii poprawia kontrolę

migreny [122, 123]. Brakuje jednak danych potwierdzających skuteczność w migrenie zmniejszenia podaży glutenu u osób bez choroby trzewnej.

Do najciekawszych obserwacji związanych z dietą w migrenie należą jednak interwencje, których celem jest modyfikacja metabolizmu mózgu. W tym kontekście zauważono, że pacjentów spożywających więcej tryptofanu w diecie cechuje niższe ryzyko migren [124]. W innej części tego artykułu omówiono też różne suplementy diety służące temu celowi. Najwięcej uwagi poświęcono diecie ketogennej. Polega ona na ograniczeniu podaży węglowodanów (zwykle < 50 mg/d.) [125]. Dieta ketogenna okazała się skuteczna w opornej na leczenie padaczce będącej podobnie do migreny napadową chorobą neurologiczną. Opisano kilka serii przypadków, których wyniki okazały się sprzeczne [126, 127]. W randomizowanym badaniu obejmującym 96 pacjentów z migreną epizodyczną i nadwagą lub otyłością oceniano efekt diety ketogennej w porównaniu ze standardową dietą z ograniczeniem podaży kalorii [128]. W grupie osób na diecie ketogennej wystąpiło bardzo wyraźnie zaznaczone zmniejszenie częstości ataków migreny, liczby dni z bólem głowy i zużycia leków przeciwbólowych. Jednak efekt ten obserwowano jedynie w miesiącu stosowania diety ketogennej. Po tym czasie parametry powróciły do średniej dla grupy kontrolnej. Ci sami autorzy przeprowadzili również niewielkie podwójnie zaślepienie badanie z randomizacją [129]. W badaniu tym otyli pacjenci z migreną epizodyczną stosowali przez dwa miesiące dietę z bardzo niską podażą kalorii – naprzemiennie ketogenną i nieketogenną. Chorzy na diecie ketogennej zgłaszali istotnie mniej napadów bólu głowy, migreny oraz potrzeby użycia leków abortywnych. Obserwowane efekty nie zależały od redukcji masy ciała chorych. Poza typową dietą ketogenną oceniano również wpływ diety o niskim indeksie glikemicznym na migrenę. W randomizowane badaniu 344 osób grupę kontrolną stanowiły osoby poddane standardowej farmakoterapii profilaktycznej [130]. Nie stwierdzono istotnych różnic w liczbie napadów migreny między chorymi na diecie ubogiej w węglowodany oraz stosujących profilaktykę farmakologiczną. Niemniej początkowo chorzy w tej drugiej grupie obserwowali szybsze zmniejszenie nasilenia bólu głowy.

Występowanie otyłości jest powiązane z występowaniem migreny i jej większym nasileniem [115, 131]. Obecnie brakuje jednak dowodów na to, że dieta prowadząca do zmniejszenia masy ciała prowadzi także do lepszej kontroli migreny. Istnieją jednak dowody wskazujące, że ograniczenie podaży tłuszczów może być korzystne w migrenie. W randomizowanym badaniu otwartym, w którym uczestniczyło 42 chorych, pacjenci stosujący niskotłuszczową częściowo wegańską i eliminacyjną dietę zgłaszali mniej napadów migreny, ich mniejsze natężenie oraz mniejsze użycie leków abortywnych [132]. W innym badaniu dieta bogata w kwasy omega-3 w połączeniu ze zmniejszeniem

podażą kwasów omega-6 wiązała się z lepszą kontrolą migreny [133].

Podsumowując, chorzy z migreną mogą odnieść korzyści z eliminowania z diety pokarmów w powtarzalny sposób wywołujących napad migreny. Powinno się jednak odradzać eliminację produktów „na wyrost”, jeżeli związek między pokarmem a napadem jest epizodyczny lub niepotwierdzony. Należy też zachęcać pacjentów do stosowania diet wskazanych w chorobach towarzyszących migrenie – eliminacyjnej w alergiach pokarmowych czy bezglutenowej w celiakii. U osób z migreną epizodyczną oraz nadwagą korzystna może się również okazać krótkotrwała interwencja polegająca na stosowaniu diety ketogennej.

Techniki behawioralne

Podstawą metod behawioralnych jest założenie, że umysł może wpływać na przebieg choroby. Ich celem jest modyfikacja nieprawidłowych zachowań i myśli, które mogą zwiększać obciążenie organizmu i powodować między innymi ból głowy. Istnieją dowody na skuteczność metod behawioralnych w leczeniu pierwotnych bólów głowy u dorosłych i dzieci, zwłaszcza migreny – zarówno postaci epizodycznej, jak i przewlekłej. Udowodniono, że zmniejszają one istotnie częstość występowania bólu głowy, a także wywierają pozytywny wpływ na niektóre zmienne zgłaszane przez pacjentów, takie jak niesprawność, jakość życia, depresja, lęk i ilość przyjmowanych leków [4, 5]. Ostatnie doniesienia wskazują, że połączenie terapii farmakologicznej i behawioralnej wykazuje większą skuteczność niż zastosowanie pojedynczych metod, tj. w porównaniu z samą farmakoterapią lub samą terapią behawioralną [134]. Na poziomie biologicznym wydaje się, że techniki te powodują funkcjonalne modyfikacje w obszarach mózgu odpowiedzialnych za percepcję i regulację bólu [134, 135].

Jednak mimo wielu dowodów skuteczności technik behawioralnych interwencje te nie są szeroko stosowane w praktyce klinicznej, a główne ograniczenie stanowi niewystarczająca liczba ośrodków zajmujących się leczeniem bólów głowy oraz specjalistów wykorzystujących niefarmakologiczne formy terapii [135]. Co więcej, brak wystandaryzowanego protokołu leczenia utrudnia niekiedy wyciąganie miarodajnych wniosków płynących z zastosowania tych technik [136].

Biofeedback

Biofeedback (BFB) to technika pozwalająca pacjentowi nauczyć się aktywnie kontrolować i samoregulować reakcje fizjologiczne, które zazwyczaj nie poddają się kontroli [137]. Technikę tę często się wykorzystuje w medycynie bólu. W wielu badaniach wykazano skuteczność klinicznego treningu BFB i zalecano go w leczeniu pierwotnych bólów głowy [137, 138]. W zależności od rozpoznania można stosować różne rodzaje BFB. Niektóre z przeglądów piś-

miennictwa zawierały zalecenia dotyczące stosowania tej metody jako skutecznej w leczeniu migreny i bólu głowy typu napięciowego, powodującej znaczące ograniczenie objawów, która utrzymywała się również w długoterminowej obserwacji [138].

W różnych badaniach z udziałem zarówno dorosłych, jak i dzieci wykazano zmniejszenie częstości bólów głowy po zastosowaniu BFB, przy jednoczesnym mniejszym zużyciu leków profilaktycznych. Technika BFB, dodana do tradycyjnej farmakoterapii, okazała się skuteczna w leczeniu bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków, zmniejszając częstotliwość bólu głowy i ilość przyjmowanych leków [139, 140].

Terapia poznawczo-behawioralna

Terapia poznawczo-behawioralna (CBT, *cognitive-behavioral therapy*) jest podejściem psychoterapeutycznym, które obejmuje zarówno strategie poznawcze, jak i behawioralne. Terapia ta koncentruje się najpierw na rozpoznaniu, a następnie na modyfikacji nieprawidłowych, uporczywych myśli, zachowań i reakcji na stres, które mogą nasilać czy zwiększać ból głowy lub sprzyjać utrzymywaniu się tego bólu [4]. Postrzeganie bólu głowy w ujęciu biopsychospołecznym, jako zależnego od czynników biologicznych, poznawczych, emocjonalnych i środowiskowych, przemawia za stosowaniem psychologicznych metod leczenia, takich jak CBT [6, 141]. Badacze z *US Headache Consortium* znaleźli dowody na skuteczność CBT w leczeniu migreny i bólu głowy typu napięciowego [142, 143]. Co więcej, łączne stosowanie CBT i leczenia farmakologicznego może być bardziej skuteczne niż każda z tych metod stosowana osobno [144].

W dwóch ostatnich przeglądach, w których opisano różne kategorie terapii behawioralnych, wykazano skuteczność CBT w poprawie wyników leczenia bólu głowy [4, 145]; w różnych badaniach z zastosowaniem CBT z udziałem dorosłych i dzieci stwierdzono zmniejszenie częstości występowania bólu głowy, a także poprawę w zakresie poczucia własnej skuteczności, jakości życia, ilości przyjmowanych leków, lęku i katastrofizacji bólu, jak również akceptacji bólu i radzenia sobie z nim [4, 145]. Stwierdzono, że CBT przynosi większe korzyści u pacjentów, u których współistnieją problemy psychologiczne lub środowiskowe odgrywające rolę w wywoływaniu bólu głowy, takie jak stres związany z pracą, zaburzenia nastroju lub problemy z przystosowaniem [144]. W związku z tym jest ona również korzystna w leczeniu bólów głowy towarzyszących chorobom psychiatrycznym [146]. Istnieje wiele dowodów na to, że CBT prowadzi do skutecznej poprawy poznawczych, behawioralnych i związanych ze stresem aspektów migreny [4, 146, 147]. Jednak dowody dotyczące skuteczności CBT w zmniejszaniu częstości bólów głowy są bardziej zróżnicowane [141]. W przeglądzie dokonany przez Harrisa [136] przedstawiono kilka badań, które dostarczają danych na korzyść CBT u chorych na migrenę,

nawet w odniesieniu do zmniejszenia objawów fizycznych, ale z mieszanymi dowodami.

Terapia oparta na uważności (*mindfulness-based therapy*)

Mindfulness to praktyka służąca skupieniu się na terażniejszości bez osądzania, z kierowaniem uwagi na doznania z ciała, czyli myśli i emocje – w tym ból. Jej celami są również promowanie postawy otwartości, ciekawości i akceptacji, poprawa poczucia własnej skuteczności i podejmowania decyzji [4, 148]. W ostatnich latach terapia *mindfulness* zyskuje coraz większą popularność, ponieważ okazuje się skuteczna w leczeniu bólów głowy i bólu w ogóle [145].

W różnych badaniach wykazano zmniejszenie częstości występowania bólu głowy u pacjentów z migreną przewlekłą i przewlekłym bólem głowy typu napięciowego [149, 150]. W badaniach, w których nie stwierdzono zmniejszenia częstości bólów głowy, dostrzeżono skrócenie czasu trwania napadów. W ostatnich przeglądach systematycznych i metaanalizach wykazano skuteczność *mindfulness* w leczeniu migreny i innych bólów głowy, sugerując, że może ona przynosić efekty porównywalne z efektami leczenia farmakologicznego [150, 151]. Istnieją również dowody na długoterminową trwałość efektów terapii opartej na *mindfulness*, niemniej wobec sprzeczności niektórych doniesień ocena tej metody wymaga dalszych badań.

Terapia akceptacji i zaangażowania

Terapia akceptacji i zaangażowania (ACT, *acceptance and commitment therapy*) jest interwencją psychologiczną i psychoterapeutyczną, w której wykorzystuje się strategie akceptacji i *mindfulness* wraz ze strategiami zaangażowania w działanie i modyfikację zachowań [152]. Pozwala to na zwiększenie elastyczności psychologicznej, co oznacza bycie w pełnym kontakcie z chwilą obecną i skuteczne działanie wobec trudnych lub zakłócających czynników, takich jak ból [4, 153]. O ile *mindfulness* polega na rozwijaniu świadomości doznań cielesnych i terażniejszości z nieosądzającym nastawieniem, o tyle ACT koncentruje się na doświadczaniu bólu, bez prób kontrolowania go. Celem ACT jest zwiększenie wartościowego działania, co oznacza zachęcanie do wytrwałego wykonywania codziennych, istotnych społecznie czynności nawet mimo stresujących lub krytycznych stanów, takich jak ból głowy [154].

W odniesieniu do stosowania ACT w leczeniu bólu głowy w dwóch przeglądach systematycznych stwierdzono poprawę w zakresie wyników zgłaszanych przez pacjentów oraz afektywnego postrzegania bólu i lęku [153–155]. Podobnie jak *mindfulness*, ACT cieszy się rosnącym zainteresowaniem w badaniach nad leczeniem bólu głowy, ponieważ istnieją dowody na to, że zmniejsza ból przewlekły, a ponadto jest to metoda dość prosta do zastosowania i dobrze tolerowana [155].

Podsumowanie

W przedstawionym przeglądzie podsumowano najnowsze piśmiennictwo dotyczące stosowania metod niefarmakologicznych jako interwencji pomocniczych w leczeniu migreny. Wyniki badań wskazują, że podejścia te są zwykle skuteczne w zmniejszaniu częstości bólów głowy i zapobieganiu nadużywania leków, dlatego mogą być stosowane w niektórych grupach pacjentów, takich jak kobiety w ciąży, dzieci i młodzież, a także u wszystkich chorych, którzy z różnych powodów chcą lub muszą ograniczyć leczenie farmakologiczne.

Nieinwazyjne metody neuromodulacji oraz blokady nerwów obwodowych są skuteczne i dobrze tolerowane. Można je stosować, podobnie jak techniki behawioralne, zarówno w monoterapii, jak i w terapii dodanej do leczenia farmakologicznego. Wydaje się, że ten ostatni sposób postępowania może w przyszłości zdominować leczenie migreny. Nie ma popartych badaniami naukowymi dowodów skuteczności kannabinooidów w leczeniu doraźnym i profilaktycznym migreny.

Autorzy analizowanych prac jednoznacznie wskazują na potrzebę dalszych badań, obejmujących prospektywne badania randomizowane, które mogą się przyczynić do powstania kolejnych zaleceń i rekomendacji opisujących zastosowanie metod niefarmakologicznych w leczeniu migreny.

Piśmiennictwo

- Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018; 19(1): 17, doi: [10.1186/s10194-018-0846-2](https://doi.org/10.1186/s10194-018-0846-2), indexed in Pubmed: [29468450](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29468450/).
- Lipton RB, Manack A, Ricci JA, et al. Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS). *Headache*. 2011; 51(5): 693–706, doi: [10.1111/j.1526-4610.2011.01885.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01885.x), indexed in Pubmed: [21521206](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21521206/).
- Dodick D. Migraine. *The Lancet*. 2018; 391(10127): 1315–1330, doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)30478-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30478-1).
- Su D, Li L. Trends in the use of complementary and alternative medicine in the United States: 2002-2007. *J Health Care Poor Underserved*. 2011; 22(1): 296–301, doi: [10.1353/hpu.2011.0002](https://doi.org/10.1353/hpu.2011.0002), indexed in Pubmed: [21317523](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21317523/).
- Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Rep*. 2008; 10(12): 1–23, indexed in Pubmed: [19361005](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19361005/).
- Raggi A, Grignani E, Leonardi M, et al. Behavioral approaches for primary headaches: recent advances. *Headache*. 2018; 58(6): 913–925, doi: [10.1111/head.13337](https://doi.org/10.1111/head.13337), indexed in Pubmed: [29802634](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29802634/).
- Lake AE, Saper JR, Hamel RL. Comprehensive inpatient treatment of refractory chronic daily headache. *Headache*. 2009; 49(4): 555–562, doi: [10.1111/j.1526-4610.2009.01364.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2009.01364.x), indexed in Pubmed: [19245391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19245391/).
- Grazzi L. Multidisciplinary approach to patients with chronic migraine and medication overuse: experience at the Besta Headache Center. *Neurol Sci*. 2013; 34 Suppl 1: S19–S21, doi: [10.1007/s10072-013-1380-2](https://doi.org/10.1007/s10072-013-1380-2), indexed in Pubmed: [23695038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23695038/).
- Westergaard ML, Hansen EH, Glümer C, et al. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia*. 2014; 34(6): 409–425, doi: [10.1177/0333102413512033](https://doi.org/10.1177/0333102413512033), indexed in Pubmed: [24293089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24293089/).
- Gupta R, Fisher K, Pyati S. Chronic headache: a review of interventional treatment strategies in headache management. *Curr Pain Headache Rep*. 2019; 23(9): 68, doi: [10.1007/s11916-019-0806-9](https://doi.org/10.1007/s11916-019-0806-9), indexed in Pubmed: [31359257](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31359257/).
- Shauli O, Gould DJ, Sahai-Srivastava S, et al. Greater occipital nerve block for the treatment of chronic migraine headaches: a systematic review and meta-analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2019; 144(4): 943–952, doi: [10.1097/PRS.0000000000006059](https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006059), indexed in Pubmed: [31568309](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31568309/).
- Solomon S, Guglielmo KM. Treatment of headache by transcutaneous electrical stimulation. *Headache*. 1985; 25(1): 12–15, doi: [10.1111/j.1526-4610.1985.hed2501012.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1985.hed2501012.x), indexed in Pubmed: [3871754](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3871754/).
- Bronfort G, Nilsson N, Haas M, et al. Non-invasive physical treatments for chronic/recurrent headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3): CD001878, doi: [10.1002/14651858.CD001878.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001878.pub2), indexed in Pubmed: [15266458](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266458/).
- Gerardy P, Fabry D, Fumal A, et al. pilot study on supra-orbital surface Eletrotherapy in migraine. *Cephalalgia*. 2009; 29: 134.
- Chou DE, Gross GJ, Casadei CH, et al. External trigeminal nerve stimulation for the acute treatment of migraine: open-label trial on safety and efficacy. *Neuromodulation*. 2017; 20(7): 678–683, doi: [10.1111/ner.12623](https://doi.org/10.1111/ner.12623), indexed in Pubmed: [28580703](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28580703/).
- Chou DE, Shnayderman Yurakh M, Winegarner D, et al. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): a randomized controlled trial. *Cephalalgia*. 2019; 39(1): 3–14, doi: [10.1177/0333102418811573](https://doi.org/10.1177/0333102418811573), indexed in Pubmed: [30449151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30449151/).
- Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2013; 80(8): 697–704, doi: [10.1212/WNL.0b013e3182825055](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182825055), indexed in Pubmed: [23390177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23390177/).
- Schoenen JE. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2016; 86(2): 201–202, doi: [10.1212/01.wnl.0000479686.32453.cc](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000479686.32453.cc), indexed in Pubmed: [26755617](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26755617/).
- Russo A, Conte F, Marcuccio L, et al. P019. Transcutaneous supra-orbital neurostimulation in “de novo” patients with migraine without aura: the first Italian experience. *J Head Pain*. 2015; 16(S1), doi: [10.1186/1129-2377-16-s1-a136](https://doi.org/10.1186/1129-2377-16-s1-a136).
- Magis D, Sava S, d’Elia TS, et al. Safety and patients’ satisfaction of transcutaneous supraorbital neurostimulation (tSNS) with the Cefaly® device in headache treatment: a survey of 2,313 headache sufferers in the general population. *J Headache Pain*. 2013; 14: 95, doi: [10.1186/1129-2377-14-95](https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-95), indexed in Pubmed: [24289825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24289825/).
- Piquet M, Balestra C, Sava SL, et al. Supraorbital transcutaneous neurostimulation has sedative effects in healthy subjects. *BMC Neurol*. 2011; 11: 135, doi: [10.1186/1471-2377-11-135](https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-135), indexed in Pubmed: [22035386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22035386/).
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985; 1(8437): 1106–1107, doi: [10.1016/s0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4), indexed in Pubmed: [2860322](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2860322/).

23. Chen R, Cros D, Curra A, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2008; 119(3): 504–532, doi: [10.1016/j.clinph.2007.10.014](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.10.014), indexed in Pubmed: [18063409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18063409/).
24. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944; 7: 359–390.
25. Barkley GL, Tepley N, Nagel-Leiby S, et al. Magnetoencephalographic studies of migraine. *Headache.* 1990; 30(7): 428–434, doi: [10.1111/j.1526-4610.1990.hed3007428.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.1990.hed3007428.x).
26. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J Neurol.* 2013; 260(11): 2793–2801, doi: [10.1007/s00415-013-7072-2](https://doi.org/10.1007/s00415-013-7072-2), indexed in Pubmed: [23963471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23963471/).
27. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010; 9(4): 373–380, doi: [10.1016/S1474-4422\(10\)70054-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70054-5), indexed in Pubmed: [20206581](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20206581/).
28. Ayata C, Jin H, Kudo C, et al. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol.* 2006; 59(4): 652–661, doi: [10.1002/ana.20778](https://doi.org/10.1002/ana.20778), indexed in Pubmed: [16450381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16450381/).
29. Bholra R, Kinsella E, Giffin N, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation (sTMS) for the acute treatment of migraine: evaluation of outcome data for the UK post market pilot program. *J Headache Pain.* 2015; 16: 535, doi: [10.1186/s10194-015-0535-3](https://doi.org/10.1186/s10194-015-0535-3), indexed in Pubmed: [26055242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26055242/).
30. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, et al. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia.* 2018; 38(6): 1038–1048, doi: [10.1177/0333102418762525](https://doi.org/10.1177/0333102418762525), indexed in Pubmed: [29504483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29504483/).
31. Brighina F, Piazza A, Vitello G, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci.* 2004; 227(1): 67–71, doi: [10.1016/j.jns.2004.08.008](https://doi.org/10.1016/j.jns.2004.08.008), indexed in Pubmed: [15546593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15546593/).
32. Teepker M, Hötzel J, Timmesfeld N, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2010; 30(2): 137–144, doi: [10.1111/j.1468-2982.2009.01911.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01911.x), indexed in Pubmed: [19515124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19515124/).
33. Speciali JG, Peres M, Bigal ME. Migraine treatment and placebo effect. *Expert Rev Neurother.* 2010; 10(3): 413–419, doi: [10.1586/ern.10.8](https://doi.org/10.1586/ern.10.8), indexed in Pubmed: [20187863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20187863/).
34. Dodick DW, Schembri CT, Helmuth M, et al. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache.* 2010; 50(7): 1153–1163, doi: [10.1111/j.1526-4610.2010.01697.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01697.x), indexed in Pubmed: [20553334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20553334/).
35. Buse DC, Manack A, Serrano D, et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010; 81(4): 428–432, doi: [10.1136/jnnp.2009.192492](https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.192492), indexed in Pubmed: [20164501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20164501/).
36. Schrader LM, Stern JM, Koski L, et al. Seizure incidence during single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) in individuals with epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2004; 115(12): 2728–2737, doi: [10.1016/j.clinph.2004.06.018](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.06.018), indexed in Pubmed: [15546781](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15546781/).
37. Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia.* 1990; 31(Suppl 2): S40–S43, doi: [10.1111/j.1528-1157.1990.tb05848.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1990.tb05848.x), indexed in Pubmed: [2121469](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2121469/).
38. Schachter SC, Saper CB. Vagus nerve stimulation. *Epilepsia.* 1998; 39(7): 677–686, doi: [10.1111/j.1528-1157.1998.tb01151.x](https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01151.x), indexed in Pubmed: [9670894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9670894/).
39. Magis D, Viganò A, Sava S, et al. Neurostimulation therapy in intractable headaches. *Handb Clin Neurol.* 2010; 97(2): 443–450, doi: [10.1016/S0072-9752\(10\)97037-1](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(10)97037-1), indexed in Pubmed: [20816443](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20816443/).
40. Sadler RM, Purdy RA, Rahey S. Vagal nerve stimulation aborts migraine in patient with intractable epilepsy. *Cephalalgia.* 2002; 22(6): 482–484, doi: [10.1046/j.1468-2982.2002.00387.x](https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2002.00387.x), indexed in Pubmed: [12133049](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12133049/).
41. Lenaerts ME, Oommen KJ, Couch JR, et al. Can vagus nerve stimulation help migraine? *Cephalalgia.* 2008; 28(4): 392–395, doi: [10.1111/j.1468-2982.2008.01538.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2008.01538.x), indexed in Pubmed: [18279429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18279429/).
42. Hord ED, Evans MS, Mueed S, et al. The effect of vagus nerve stimulation on migraines. *J Pain.* 2003; 4(9): 530–534, doi: [10.1016/j.jpain.2003.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2003.08.001), indexed in Pubmed: [14636821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14636821/).
43. Goadsby PJ, Grosberg BM, Mäskop A, et al. Effect of noninvasive vagus nerve stimulation on acute migraine: an open-label pilot study. *Cephalalgia.* 2014; 34(12): 986–993, doi: [10.1177/0333102414524494](https://doi.org/10.1177/0333102414524494), indexed in Pubmed: [24607501](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24607501/).
44. Tassorelli C, Grazi L, de Tommaso M, et al. PRESTO Study Group. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: the randomized PRESTO study. *Neurology.* 2018; 91(4): e364–e373, doi: [10.1212/WNL.0000000000005857](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005857), indexed in Pubmed: [29907608](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907608/).
45. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet.* 2001; 358(9294): 1668–1675, doi: [10.1016/S0140-6736\(01\)06711-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06711-3), indexed in Pubmed: [11728541](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11728541/).
46. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache.* 2015; 55(1): 3–20, doi: [10.1111/head.12499](https://doi.org/10.1111/head.12499), indexed in Pubmed: [25600718](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25600718/).
47. Grazi L, Egeo G, Calhoun AH, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) as mini-prophylaxis for menstrual/menstrually related migraine: an open-label study. *J Headache Pain.* 2016; 17(1): 91, doi: [10.1186/s10194-016-0684-z](https://doi.org/10.1186/s10194-016-0684-z), indexed in Pubmed: [27699586](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27699586/).
48. Kinfe TM, Pinteá B, Muhammad S, et al. Cervical non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for preventive and acute treatment of episodic and chronic migraine and migraine-associated sleep disturbance: A prospective observational cohort study. *J Headache Pain.* 2015; 16: 101, doi: [10.1186/s10194-015-0582-9](https://doi.org/10.1186/s10194-015-0582-9), indexed in Pubmed: [26631234](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631234/).
49. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, et al. EVENT Study Group. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology.* 2016; 87(5): 529–538, doi: [10.1212/WNL.0000000000002918](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002918), indexed in Pubmed: [27412146](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27412146/).
50. Diener HC, Goadsby PJ, Ashina M, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalalgia.* 2019; 39(12): 1475–1487, doi: [10.1177/0333102419876920](https://doi.org/10.1177/0333102419876920), indexed in Pubmed: [31522546](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31522546/).
51. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr.* 1999; 134(5): 563–566, doi: [10.1016/s0022-3476\(99\)70241-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70241-6), indexed in Pubmed: [10228290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10228290/).

52. Aaronson ST, Carpenter LL, Conway CR, et al. Vagus nerve stimulation therapy randomized to different amounts of electrical charge for treatment-resistant depression: acute and chronic effects. *Brain Stimul.* 2013; 6(4): 631–640, doi: [10.1016/j.brs.2012.09.013](https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.09.013), indexed in Pubmed: [23122916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23122916/).
53. Chen SP, Ay I, Lopes de Morais A, et al. Vagus nerve stimulation inhibits cortical spreading depression. *Pain.* 2016; 157(4): 797–805, doi: [10.1097/j.pain.0000000000000437](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000437), indexed in Pubmed: [26645547](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645547/).
54. Oshinsky ML, Murphy AL, Hekierski H, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation as treatment for trigeminal allodynia. *Pain.* 2014; 155(5): 1037–1042, doi: [10.1016/j.pain.2014.02.009](https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.02.009), indexed in Pubmed: [24530613](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24530613/).
55. electroCore Announces 510(k) Clearance of gammaCore™ Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation (nVNS) to Treat Adolescent Migraine. <https://investor.electrocore.com/news-releases/news-release-details/electrocore-announces-510k-clearance-gammacoretm-non-invasive> (February 16, 2021).
56. Grazi L, Egeo G, Liebler E, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) as symptomatic treatment of migraine in young patients: a preliminary safety study. *Neurol Sci.* 2017; 38(Suppl 1): 197–199, doi: [10.1007/s10072-017-2942-5](https://doi.org/10.1007/s10072-017-2942-5), indexed in Pubmed: [28527086](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28527086/).
57. Yarnitsky D, Volokh L, Ironi A, et al. Nonpainful remote electrical stimulation alleviates episodic migraine pain. *Neurology.* 2017; 88(13): 1250–1255, doi: [10.1212/WNL.0000000000003760](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003760), indexed in Pubmed: [28251920](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28251920/).
58. Nierenburg H, Vieira JR, Lev N, et al. Remote electrical neuromodulation for the acute treatment of migraine in patients with chronic migraine: an open-label pilot study. *Pain Ther.* 2020; 9(2): 531–543, doi: [10.1007/s40122-020-00185-1](https://doi.org/10.1007/s40122-020-00185-1), indexed in Pubmed: [32648205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32648205/).
59. Hou AY, Chen A, Yuan H, et al. Peripheral neuromodulation for the treatment of migraine and headache: recent advances. *Bioelectronics in Medicine.* 2019; 2(4): 151–162, doi: [10.2217/bem-2019-0024](https://doi.org/10.2217/bem-2019-0024).
60. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigemino-cervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep.* 2003; 7(5): 371–376, doi: [10.1007/s11916-003-0036-y](https://doi.org/10.1007/s11916-003-0036-y), indexed in Pubmed: [12946290](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12946290/).
61. Allen SM, Mookadam F, Cha SS, et al. Greater occipital nerve block for acute treatment of migraine headache: a large retrospective cohort study. *J Am Board Fam Med.* 2018; 31(2): 211–218, doi: [10.3122/jabfm.2018.02.170188](https://doi.org/10.3122/jabfm.2018.02.170188), indexed in Pubmed: [29535237](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29535237/).
62. Ashkenazi A, Blumenfeld A, Napchan U, et al. Interventional Procedures Special Interest Section of the American. Peripheral nerve blocks and trigger point injections in headache management – a systematic review and suggestions for future research. *Headache.* 2010; 50(6): 943–952, doi: [10.1111/j.1526-4610.2010.01675.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01675.x), indexed in Pubmed: [20487039](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20487039/).
63. Viganò A, Torrieri MC, Toscano M, et al. Neurophysiological correlates of clinical improvement after greater occipital nerve (GON) block in chronic migraine: relevance for chronic migraine pathophysiology. *J Headache Pain.* 2018; 19(1): 73, doi: [10.1186/s10194-018-0901-z](https://doi.org/10.1186/s10194-018-0901-z), indexed in Pubmed: [30128946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30128946/).
64. Miller S, Lagrata S, Matharu M. Multiple cranial nerve blocks for the transitional treatment of chronic headaches. *Cephalalgia.* 2019; 39(12): 1488–1499, doi: [10.1177/0333102419848121](https://doi.org/10.1177/0333102419848121), indexed in Pubmed: [31084198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31084198/).
65. Blumenfeld A, Ashkenazi A, Napchan U, et al. Expert consensus recommendations for the performance of peripheral nerve blocks for headaches—a narrative review. *Headache.* 2013; 53(3): 437–446, doi: [10.1111/head.12053](https://doi.org/10.1111/head.12053), indexed in Pubmed: [23406160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23406160/).
66. Shah A, Morris S, Alexander B, et al. Landmark technique vs ultrasound-guided approach for posterior tibial nerve block in cadaver models. *Indian J Orthop.* 2020; 54(1): 38–42, doi: [10.1007/s43465-019-00012-6](https://doi.org/10.1007/s43465-019-00012-6), indexed in Pubmed: [32211127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211127/).
67. Malekian N, Bastani PB, Oveisgharan S, et al. Preventive effect of greater occipital nerve block on patients with episodic migraine: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia.* 2021 [Epub ahead of print]: 3331024211058182, doi: [10.1177/03331024211058182](https://doi.org/10.1177/03331024211058182), indexed in Pubmed: [34786992](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34786992/).
68. Baron EP, Lucas P, Eades J, et al. Patterns of medicinal cannabis use, strain analysis, and substitution effect among patients with migraine, headache, arthritis, and chronic pain in a medicinal cannabis cohort. *J Headache Pain.* 2018; 19(1): 37, doi: [10.1186/s10194-018-0862-2](https://doi.org/10.1186/s10194-018-0862-2), indexed in Pubmed: [29797104](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29797104/).
69. Van der Schueren BJ, Van Laere K, Gérard N, et al. Interictal type 1 cannabinoid receptor binding is increased in female migraine patients. *Headache.* 2012; 52(3): 433–440, doi: [10.1111/j.1526-4610.2011.02030.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.02030.x), indexed in Pubmed: [22077199](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22077199/).
70. Cupini LM, Costa C, Sarchielli P, et al. Degradation of endocannabinoids in chronic migraine and medication overuse headache. *Neurobiol Dis.* 2008; 30(2): 186–189, doi: [10.1016/j.nbd.2008.01.003](https://doi.org/10.1016/j.nbd.2008.01.003), indexed in Pubmed: [18358734](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358734/).
71. Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, et al. Peripheral changes of endocannabinoid system components in episodic and chronic migraine patients: A pilot study. *Cephalalgia.* 2021; 41(2): 185–196, doi: [10.1177/0333102420949201](https://doi.org/10.1177/0333102420949201), indexed in Pubmed: [32967434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32967434/).
72. Rossi C, Pini LA, Cupini ML, et al. Endocannabinoids in platelets of chronic migraine patients and medication-overuse headache patients: relation with serotonin levels. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64(1): 1–8, doi: [10.1007/s00228-007-0391-4](https://doi.org/10.1007/s00228-007-0391-4), indexed in Pubmed: [18004553](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18004553/).
73. Sarchielli P, Pini LA, Coppola F, et al. Endocannabinoids in chronic migraine: CSF findings suggest a system failure. *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32(6): 1384–1390, doi: [10.1038/sj.npp.1301246](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301246), indexed in Pubmed: [17119542](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17119542/).
74. Juhasz G, Csepány E, Magyar M, et al. Variants in the CNR1 gene predispose to headache with nausea in the presence of life stress. *Genes Brain Behav.* 2017; 16(3): 384–393, doi: [10.1111/gbb.12352](https://doi.org/10.1111/gbb.12352), indexed in Pubmed: [27762084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27762084/).
75. Kazemi H, Rahgozar M, Speckmann EJ, et al. Effect of cannabinoid receptor activation on spreading depression. *Iran J Basic Med Sci.* 2012; 15(4): 926–936, indexed in Pubmed: [23493641](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23493641/).
76. Greco R, Mangione AS, Sandrini G, et al. Activation of CB2 receptors as a potential therapeutic target for migraine: evaluation in an animal model. *J Headache Pain.* 2014; 15: 14, doi: [10.1186/1129-2377-15-14](https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-14), indexed in Pubmed: [24636539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24636539/).
77. Yamamoto T, Mulpuri Y, Izraylev M, et al. Selective targeting of peripheral cannabinoid receptors prevents behavioral symptoms and sensitization of trigeminal neurons in mouse models of migraine and medication overuse headache. *Pain.* 2021; 162(8): 2246–2262, doi: [10.1097/j.pain.0000000000002214](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002214), indexed in Pubmed: [33534356](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33534356/).
78. Greco R, Demartini C, Zanaboni AM, et al. Endocannabinoid system and migraine pain: an update. *Front Neurosci.* 2018; 12: 172, doi: [10.3389/fnins.2018.00172](https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00172), indexed in Pubmed: [29615860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29615860/).

79. Baron EP. Medicinal properties of cannabinoids, terpenes, and flavonoids in cannabis, and benefits in migraine, headache, and pain: an update on current evidence and cannabis science. *Headache*. 2018; 58(7): 1139–1186, doi: [10.1111/head.13345](https://doi.org/10.1111/head.13345), indexed in Pubmed: [30152161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30152161/).
80. Aviram J, Vysotski Y, Berman P, et al. Migraine frequency decrease following prolonged medical cannabis treatment: a cross-sectional study. *Brain Sci*. 2020; 10(6), doi: [10.3390/brainsci10060360](https://doi.org/10.3390/brainsci10060360), indexed in Pubmed: [32526965](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32526965/).
81. Rhyne DN, Anderson SL, Gedde M, et al. Effects of medical marijuana on migraine headache frequency in an adult population. *Pharmacotherapy*. 2016; 36(5): 505–510, doi: [10.1002/phar.1673](https://doi.org/10.1002/phar.1673), indexed in Pubmed: [26749285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26749285/).
82. Cuttler C, Spradlin A, Cleveland MJ, et al. Short- and long-term effects of cannabis on headache and migraine. *J Pain*. 2020; 21(5–6): 722–730, doi: [10.1016/j.jpain.2019.11.001](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.11.001), indexed in Pubmed: [31715263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31715263/).
83. Stith SS, Diviant JP, Brockelman F, et al. Alleviative effects of Cannabis flower on migraine and headache. *J Integr Med*. 2020; 18(5): 416–424, doi: [10.1016/j.joim.2020.07.004](https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.07.004), indexed in Pubmed: [32758396](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32758396/).
84. Stępień A, Kozubski W, Roźniecki JJ, et al. Migraine treatment recommendations developed by an Expert Group of the Polish Headache Society, the Headache Section of the Polish Neurological Society, and the Polish Pain Society. *Neurol Neurochir Pol*. 2021; 55(1): 33–51, doi: [10.5603/PJNNS.a2021.0007](https://doi.org/10.5603/PJNNS.a2021.0007), indexed in Pubmed: [33507529](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507529/).
85. Kuruville D, Wells RE. Evidence-based integrative treatments for headache. *Headache*. 2019; 59(6): 971–972, doi: [10.1111/head.13555](https://doi.org/10.1111/head.13555), indexed in Pubmed: [31144297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31144297/).
86. Dolati S, Rikhtegar R, Mehdizadeh A, et al. The role of magnesium in pathophysiology and migraine treatment. *Biol Trace Elem Res*. 2020; 196(2): 375–383, doi: [10.1007/s12011-019-01931-z](https://doi.org/10.1007/s12011-019-01931-z), indexed in Pubmed: [31691193](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31691193/).
87. D'Onofrio F, Raimo S, Spitaleri D, et al. Usefulness of nutraceuticals in migraine prophylaxis. *Neurol Sci*. 2017; 38(Suppl 1): 117–120, doi: [10.1007/s10072-017-2901-1](https://doi.org/10.1007/s10072-017-2901-1), indexed in Pubmed: [28527067](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28527067/).
88. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia*. 1996; 16(4): 257–263, doi: [10.1046/j.1468-2982.1996.1604257.x](https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.1996.1604257.x), indexed in Pubmed: [8792038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8792038/).
89. Khani S, Hejazi SA, Yaghoubi M, et al. Comparative study of magnesium, sodium valproate, and concurrent magnesium-sodium valproate therapy in the prevention of migraine headaches: a randomized controlled double-blind trial. *J Headache Pain*. 2021; 22(1): 21, doi: [10.1186/s10194-021-01234-6](https://doi.org/10.1186/s10194-021-01234-6), indexed in Pubmed: [33827421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33827421/).
90. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, et al. Intravenous magnesium sulphate relieves migraine attacks in patients with low serum ionized magnesium levels: a pilot study. *Clin Sci (Lond)*. 1995; 89(6): 633–636, doi: [10.1042/cs0890633](https://doi.org/10.1042/cs0890633), indexed in Pubmed: [8549082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8549082/).
91. Meng SH, Zhou HB, Li X, et al. Dietary intake of calcium and magnesium in relation to severe headache or migraine. *Front Nutr*. 2021; 8: 653765, doi: [10.3389/fnut.2021.653765](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.653765), indexed in Pubmed: [33748178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33748178/).
92. Slavin M, Li H, Khatri M, et al. Dietary magnesium and migraine in adults: a cross-sectional analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Headache*. 2021; 61(2): 276–286, doi: [10.1111/head.14065](https://doi.org/10.1111/head.14065), indexed in Pubmed: [33503279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33503279/).
93. Parohan M, Sarraf P, Javanbakht MH, et al. Effect of coenzyme Q10 supplementation on clinical features of migraine: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Neurosci*. 2020; 23(11): 868–875, doi: [10.1080/1028415X.2019.1572940](https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1572940), indexed in Pubmed: [30727862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30727862/).
94. Sazali S, Badrin S, Norhayati MN, et al. Coenzyme Q10 supplementation for prophylaxis in adult patients with migraine – a meta-analysis. *BMJ Open*. 2021; 11(1): e039358, doi: [10.1136/bmjopen-2020-039358](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039358), indexed in Pubmed: [33402403](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33402403/).
95. Schoenen J, Jacquy J, Lenaerts M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology*. 1998; 50(2): 466–470, doi: [10.1212/wnl.50.2.466](https://doi.org/10.1212/wnl.50.2.466), indexed in Pubmed: [9484373](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9484373/).
96. Das R, Qubty W. Retrospective observational study on riboflavin prophylaxis in child and adolescent migraine. *Pediatr Neurol*. 2021; 114: 5–8, doi: [10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.009](https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2020.09.009), indexed in Pubmed: [33189027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33189027/).
97. Talebian A, Soltani B, Banafshe HR, et al. Prophylactic effect of riboflavin on pediatric migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Electron Physician*. 2018; 10(2): 6279–6285, doi: [10.19082/6279](https://doi.org/10.19082/6279), indexed in Pubmed: [29629048](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29629048/).
98. Thompson DF, Saluja HS. Prophylaxis of migraine headaches with riboflavin: a systematic review. *J Clin Pharm Ther*. 2017; 42(4): 394–403, doi: [10.1111/jcpt.12548](https://doi.org/10.1111/jcpt.12548), indexed in Pubmed: [28485121](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485121/).
99. Nowaczewska M, Wiciński M, Osirski S, et al. The role of vitamin D in primary headache-from potential mechanism to treatment. *Nutrients*. 2020; 12(1), doi: [10.3390/nu12010243](https://doi.org/10.3390/nu12010243), indexed in Pubmed: [31963460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31963460/).
100. Ghorbani Z, Rafiee P, Fotouhi A, et al. The effects of vitamin D supplementation on interictal serum levels of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in episodic migraine patients: post hoc analysis of a randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Headache Pain*. 2020; 21(1): 22, doi: [10.1186/s10194-020-01090-w](https://doi.org/10.1186/s10194-020-01090-w), indexed in Pubmed: [32093657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32093657/).
101. Zhang YF, Xu ZQ, Zhou HJ, et al. The efficacy of vitamin D supplementation for migraine: a meta-analysis of randomized controlled studies. *Clin Neuropharmacol*. 2021; 44(1): 5–8, doi: [10.1097/WNF.0000000000000419](https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000419), indexed in Pubmed: [33449474](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33449474/).
102. Diener HC, Rahlfs VW, Danesch U. The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur Neurol*. 2004; 51(2): 89–97, doi: [10.1159/000076535](https://doi.org/10.1159/000076535), indexed in Pubmed: [14752215](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14752215/).
103. Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM, et al. Petasites hybridus root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology*. 2004; 63(12): 2240–2244, doi: [10.1212/01.wnl.0000147290.68260.11](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000147290.68260.11), indexed in Pubmed: [15623680](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15623680/).
104. Wider B, Pittler MH, Ernst E. Feverfew for preventing migraine. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 [Epub ahead of print]; 4: CD002286, doi: [10.1002/14651858.CD002286.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002286.pub3), indexed in Pubmed: [25892430](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25892430/).
105. Ahmadi H, Mazloumi-Kiapey SS, Sadeghi O, et al. Zinc supplementation affects favorably the frequency of migraine attacks: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. *Nutr J*. 2020; 19(1): 101, doi: [10.1186/s12937-020-00618-9](https://doi.org/10.1186/s12937-020-00618-9), indexed in Pubmed: [32928216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32928216/).
106. Naghibi MM, Day R, Stone S, et al. Probiotics for the prophylaxis of migraine: a systematic review of randomized placebo controlled

- trials. *J Clin Med*. 2019; 8(9), doi: [10.3390/jcm8091441](https://doi.org/10.3390/jcm8091441), indexed in Pubmed: [31514352](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31514352/).
107. Gaul C, Diener HC, Danesch U, et al. Migravent® Study Group. Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Headache Pain*. 2015; 16: 516, doi: [10.1186/s10194-015-0516-6](https://doi.org/10.1186/s10194-015-0516-6), indexed in Pubmed: [25916335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25916335/).
 108. Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: a randomized trial. *Headache*. 2004; 44(9): 885–890, doi: [10.1111/j.1526-4610.2004.04170.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2004.04170.x), indexed in Pubmed: [15447697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15447697/).
 109. Parohan M, Sarraf P, Javanbakht MH, et al. The synergistic effects of nano-curcumin and coenzyme Q10 supplementation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nutr Neurosci*. 2021; 24(4): 317–326, doi: [10.1080/1028415X.2019.1627770](https://doi.org/10.1080/1028415X.2019.1627770), indexed in Pubmed: [31241007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31241007/).
 110. Hajhashemi P, Askari G, Khorvash F, et al. The effects of concurrent coenzyme Q10, L-carnitine supplementation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Cephalalgia*. 2019; 39(5): 648–654, doi: [10.1177/0333102418821661](https://doi.org/10.1177/0333102418821661), indexed in Pubmed: [30612463](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612463/).
 111. Vikelis M, Dermitzakis EV, Vlachos GS, et al. Open label prospective experience of supplementation with a fixed combination of magnesium, vitamin B2, feverfew, andrographis paniculata and coenzyme Q10 for episodic migraine prophylaxis. *J Clin Med*. 2020; 10(1), doi: [10.3390/jcm10010067](https://doi.org/10.3390/jcm10010067), indexed in Pubmed: [33375459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33375459/).
 112. Guilbot A, Bangratz M, Ait Abdellah S, et al. A combination of coenzyme Q10, feverfew and magnesium for migraine prophylaxis: a prospective observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2017; 17(1): 433, doi: [10.1186/s12906-017-1933-7](https://doi.org/10.1186/s12906-017-1933-7), indexed in Pubmed: [28854909](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28854909/).
 113. Okoli GN, Rabbani R, Kashani HH, et al. Vitamins and minerals for migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2019; 46(2): 224–233, doi: [10.1017/cjn.2018.394](https://doi.org/10.1017/cjn.2018.394), indexed in Pubmed: [30764890](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30764890/).
 114. Arzani M, Jahromi S, Ghorbani Z, et al. On behalf of the School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *J Headache Pain*. 2020; 21(1), doi: [10.1186/s10194-020-1078-9](https://doi.org/10.1186/s10194-020-1078-9).
 115. Razeghi Jahromi S, Ghorbani Z, Martelletti P, et al. School of Advanced Studies of the European Headache Federation (EHF-SAS). Association of diet and headache. *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 106, doi: [10.1186/s10194-019-1057-1](https://doi.org/10.1186/s10194-019-1057-1), indexed in Pubmed: [31726975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31726975/).
 116. Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The migraine premonitory phase. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2018; 24(4, Headache): 996–1008, doi: [10.1212/CON.0000000000000624](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000624), indexed in Pubmed: [30074545](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30074545/).
 117. Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W, et al. To eat or not to eat: a review of the relationship between chocolate and migraines. *Nutrients*. 2020; 12(3), doi: [10.3390/nu12030608](https://doi.org/10.3390/nu12030608), indexed in Pubmed: [32110888](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32110888/).
 118. Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W. The ambiguous role of caffeine in migraine headache: from trigger to treatment. *Nutrients*. 2020; 12(8), doi: [10.3390/nu12082259](https://doi.org/10.3390/nu12082259), indexed in Pubmed: [32731623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32731623/).
 119. Aydinlar EI, Dikmen PY, Tiftikci A, et al. IgG-based elimination diet in migraine plus irritable bowel syndrome. *Headache*. 2013; 53(3): 514–525, doi: [10.1111/j.1526-4610.2012.02296.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02296.x), indexed in Pubmed: [23216231](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23216231/).
 120. Mitchell N, Hewitt CE, Jayakody S, et al. Randomised controlled trial of food elimination diet based on IgG antibodies for the prevention of migraine like headaches. *Nutr J*. 2011; 10: 85, doi: [10.1186/1475-2891-10-85](https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-85), indexed in Pubmed: [21835022](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21835022/).
 121. Alpay K, Ertas M, Orhan EK, et al. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia*. 2010; 30(7): 829–837, doi: [10.1177/0333102410361404](https://doi.org/10.1177/0333102410361404), indexed in Pubmed: [20647174](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20647174/).
 122. Ameghino L, Farez MF, Wilken M, et al. Headache in patients with celiac disease and its response to the gluten-free diet. *J Oral Facial Pain Headache*. 2019; 33(3): 294–300, doi: [10.11607/ofph.2079](https://doi.org/10.11607/ofph.2079), indexed in Pubmed: [30893404](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30893404/).
 123. Beuthin J, Veronesi M, Grosberg B, et al. Gluten-free diet and migraine. *Headache*. 2020; 60(10): 2526–2529, doi: [10.1111/head.13993](https://doi.org/10.1111/head.13993), indexed in Pubmed: [33022759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33022759/).
 124. Razeghi Jahromi S, Togha M, Ghorbani Z, et al. The association between dietary tryptophan intake and migraine. *Neurol Sci*. 2019; 40(11): 2349–2355, doi: [10.1007/s10072-019-03984-3](https://doi.org/10.1007/s10072-019-03984-3), indexed in Pubmed: [31254181](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31254181/).
 125. Grech O, Mollan SP, Wakerley BR, et al. The role of metabolism in migraine pathophysiology and susceptibility. *Life (Basel)*. 2021; 11(5), doi: [10.3390/life11050415](https://doi.org/10.3390/life11050415), indexed in Pubmed: [34062792](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34062792/).
 126. Kossoff EH, Huffman J, Turner Z, et al. Use of the modified Atkins diet for adolescents with chronic daily headache. *Cephalalgia*. 2010; 30(8): 1014–1016, doi: [10.1111/j.1468-2982.2009.02016.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.02016.x), indexed in Pubmed: [20656714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20656714/).
 127. Bongiovanni D, Benedetto C, Corvisieri S, et al. Effectiveness of ketogenic diet in treatment of patients with refractory chronic migraine. *Neurol Sci*. 2021; 42(9): 3865–3870, doi: [10.1007/s10072-021-05078-5](https://doi.org/10.1007/s10072-021-05078-5), indexed in Pubmed: [33527209](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33527209/).
 128. Di Lorenzo C, Coppola G, Sirianni G, et al. Migraine improvement during short lasting ketogenesis: a proof-of-concept study. *Eur J Neurol*. 2015; 22(1): 170–177, doi: [10.1111/ene.12550](https://doi.org/10.1111/ene.12550), indexed in Pubmed: [25156013](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25156013/).
 129. Di Lorenzo C, Pinto A, Ienca R, et al. A randomized double-blind, cross-over trial of very low-calorie diet in overweight migraine patients: a possible role for ketones? *Nutrients*. 2019; 11(8), doi: [10.3390/nu11081742](https://doi.org/10.3390/nu11081742), indexed in Pubmed: [31357685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31357685/).
 130. Evçili G, Utku U, Ögün MN, et al. Early and long period follow-up results of low glycemic index diet for migraine prophylaxis. *Agri*. 2018; 30(1): 8–11, doi: [10.5505/agri.2017.62443](https://doi.org/10.5505/agri.2017.62443), indexed in Pubmed: [29450870](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450870/).
 131. Gelaye B, Sacco S, Brown WJ, et al. Body composition status and the risk of migraine: a meta-analysis. *Neurology*. 2017; 88(19): 1795–1804, doi: [10.1212/WNL.0000000000003919](https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003919), indexed in Pubmed: [28404807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404807/).
 132. Bunner AE, Agarwal U, Gonzales JF, et al. Nutrition intervention for migraine: a randomized crossover trial. *J Headache Pain*. 2014; 15: 69, doi: [10.1186/1129-2377-15-69](https://doi.org/10.1186/1129-2377-15-69), indexed in Pubmed: [25339342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25339342/).
 133. Ramsden CE, Zamora D, Makriyannis A, et al. Diet-induced changes in n-3- and n-6-derived endocannabinoids and reductions in headache pain and psychological distress. *J Pain*. 2015; 16(8): 707–716, doi: [10.1016/j.jpain.2015.04.007](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.04.007), indexed in Pubmed: [25958314](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25958314/).
 134. Lee HJ, Lee JH, Cho EY, et al. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2019; 20(1): 17, doi: [10.1186/s10194-019-0965-4](https://doi.org/10.1186/s10194-019-0965-4), indexed in Pubmed: [30764752](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30764752/).

135. Perlini C, Donisi V, Del Piccolo L. From research to clinical practice: a systematic review of the implementation of psychological interventions for chronic headache in adults. *BMC Health Serv Res.* 2020; 20(1): 459, doi: [10.1186/s12913-020-05172-y](https://doi.org/10.1186/s12913-020-05172-y), indexed in Pubmed: [32450871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450871/).
136. Harris P, Loveman E, Clegg A, et al. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. *Br J Pain.* 2015; 9(4): 213–224, doi: [10.1177/2049463715578291](https://doi.org/10.1177/2049463715578291), indexed in Pubmed: [26526604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26526604/).
137. Rausa M, Palomba D, Cevoli S, et al. Biofeedback in the prophylactic treatment of medication overuse headache: a pilot randomized controlled trial. *J Headache Pain.* 2016; 17(1): 87, doi: [10.1186/s10194-016-0679-9](https://doi.org/10.1186/s10194-016-0679-9), indexed in Pubmed: [27655371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27655371/).
138. Nestoriuc Y, Martin A, Rief W, et al. Biofeedback treatment for headache disorders: a comprehensive efficacy review. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2008; 33(3): 125–140, doi: [10.1007/s10484-008-9060-3](https://doi.org/10.1007/s10484-008-9060-3), indexed in Pubmed: [18726688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18726688/).
139. Stokes DA, Lappin MS. Neurofeedback and biofeedback with 37 migraineurs: a clinical outcome study. *Behav Brain Funct.* 2010; 6: 9, doi: [10.1186/1744-9081-6-9](https://doi.org/10.1186/1744-9081-6-9), indexed in Pubmed: [20205867](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20205867/).
140. Blume HK, Brockman LN, Breuner CC. Biofeedback therapy for pediatric headache: factors associated with response. *Headache.* 2012; 52(9): 1377–1386, doi: [10.1111/j.1526-4610.2012.02215.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2012.02215.x), indexed in Pubmed: [22804229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22804229/).
141. Pérez-Muñoz A, Buse DC, Andrasik F. Behavioral interventions for migraine. *Neurol Clin.* 2019; 37(4): 789–813, doi: [10.1016/j.ncl.2019.07.003](https://doi.org/10.1016/j.ncl.2019.07.003), indexed in Pubmed: [31563233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563233/).
142. Nicholson RA, Buse DC, Andrasik F, et al. Nonpharmacologic treatments for migraine and tension-type headache: how to choose and when to use. *Curr Treat Options Neurol.* 2011; 13(1): 28–40, doi: [10.1007/s11940-010-0102-9](https://doi.org/10.1007/s11940-010-0102-9), indexed in Pubmed: [21080124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21080124/).
143. Vekhter D, Robbins MS, Minen M, et al. Efficacy and feasibility of behavioral treatments for migraine, headache, and pain in the acute care setting. *Curr Pain Headache Rep.* 2020; 24(10): 66, doi: [10.1007/s11916-020-00899-z](https://doi.org/10.1007/s11916-020-00899-z), indexed in Pubmed: [32979092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979092/).
144. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Alternative headache treatments: nutraceuticals, behavioral and physical treatments. *Headache.* 2011; 51(3): 469–483, doi: [10.1111/j.1526-4610.2011.01846.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2011.01846.x), indexed in Pubmed: [21352222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21352222/).
145. Perlini C, Donisi V, Del Piccolo L. From research to clinical practice: a systematic review of the implementation of psychological interventions for chronic headache in adults. *BMC Health Serv Res.* 2020; 20(1): 459, doi: [10.1186/s12913-020-05172-y](https://doi.org/10.1186/s12913-020-05172-y), indexed in Pubmed: [32450871](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32450871/).
146. Onur O, Ertem DH, Uludüz D, et al. Cognitive behavioral therapy for chronic migraine. *Eur Psychiatry.* 2017; 41(Suppl): s500, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.01.626>.
147. Kroner JW, Peugh J, Kashikar-Zuck SM, et al. Trajectory of improvement in children and adolescents with chronic migraine: results from the cognitive-behavioral therapy and amitriptyline trial. *J Pain.* 2017; 18(6): 637–644, doi: [10.1016/j.jpain.2017.01.002](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.01.002), indexed in Pubmed: [28108386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28108386/).
148. Andrasik F, Grazzi L, D'Amico D, et al. Mindfulness and headache: a „new” old treatment, with new findings. *Cephalalgia.* 2016; 36(12): 1192–1205, doi: [10.1177/0333102416667023](https://doi.org/10.1177/0333102416667023), indexed in Pubmed: [27694139](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27694139/).
149. Cathcart S, Galatis N, Immink M, et al. Brief mindfulness-based therapy for chronic tension-type headache: a randomized controlled pilot study. *Behav Cogn Psychother.* 2014; 42(1): 1–15, doi: [10.1017/S1352465813000234](https://doi.org/10.1017/S1352465813000234), indexed in Pubmed: [23552390](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23552390/).
150. Grazzi L, Sansone E, Raggi A, et al. Mindfulness and pharmacological prophylaxis after withdrawal from medication overuse in patients with Chronic Migraine: an effectiveness trial with a one-year follow-up. *J Headache Pain.* 2017; 18(1): 15, doi: [10.1186/s10194-017-0728-z](https://doi.org/10.1186/s10194-017-0728-z), indexed in Pubmed: [28161874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28161874/).
151. Vekhter D, Robbins MS, Minen M, et al. Efficacy and feasibility of behavioral treatments for migraine, headache, and pain in the acute care setting. *Curr Pain Headache Rep.* 2020; 24(10): 66, doi: [10.1007/s11916-020-00899-z](https://doi.org/10.1007/s11916-020-00899-z), indexed in Pubmed: [32979092](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32979092/).
152. Hayes SC, Luoma JB, Bond FW, et al. Acceptance and commitment therapy: model, processes and outcomes. *Behav Res Ther.* 2006; 44(1): 1–25, doi: [10.1016/j.brat.2005.06.006](https://doi.org/10.1016/j.brat.2005.06.006), indexed in Pubmed: [16300724](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16300724/).
153. Hughes LS, Clark J, Colclough JA, et al. Acceptance and commitment therapy (ACT) for chronic pain: a systematic review and meta-analyses. *Clin J Pain.* 2017; 33(6): 552–568, doi: [10.1097/AJP.0000000000000425](https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000425), indexed in Pubmed: [27479642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27479642/).
154. Kuba K, Weissflog G. [Acceptance and commitment therapy in the treatment of chronic disease] [Article in German]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* 2017; 67(12): 525–536, doi: [10.1055/s-0043-118742](https://doi.org/10.1055/s-0043-118742), indexed in Pubmed: [29237208](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29237208/).
155. Grazzi L, Toppo C, D'Amico D, et al. Non-pharmacological approaches to headaches: non-invasive neuromodulation, nutraceuticals, and behavioral approaches. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(4), doi: [10.3390/ijerph18041503](https://doi.org/10.3390/ijerph18041503), indexed in Pubmed: [33562487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33562487/).