

# Tratamentul diferitelor tulburări cefalalgice idiopatice\*

S. Evers<sup>1\*\*</sup>, P. Goadsby,<sup>2</sup> R. Jensen,<sup>3</sup> A. May,<sup>4</sup> J. Pascual,<sup>5</sup> și G. Sixt<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universitatea din Münster, Münster, Germania, <sup>2</sup>Universitatea din California, San Francisco CA, USA și UCL, Institutul de Neurologie, Queen Square, London, UK; <sup>3</sup>Spitalul Glostrup, Universitatea din Copenhaga, Danemarca; <sup>4</sup>Universitatea din Hamburg, Hamburg, Germania, <sup>5</sup>Spitalul Universitar 'Central de Asturias', Oviedo, Spania, <sup>6</sup>Spitalul Regional, Bolzano, Italia

## Obiective

Aceste ghiduri au ca scop să ofere recomandări pentru tratamentul tulburărilor cefalalgice clasificate de grup 4 în ediția a doua a International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) [1]. Datorită prevalenței presupus scăzute și conștientizării scăzute asupra acestor tulburări cefalalgice, studiile dublu-orb placebo-controlate aproape că lipsesc. De aceea, aceste ghiduri sunt bazate în mare parte pe publicații cu nivel redus de evidență și consensul experților. O descriere clinică pe scurt a acestor tulburări cefalalgice este inclusă. Definițiile urmează criteriile de diagnostic ale ICHD-II,

## Generalități

ICHD-II a clasificat un grup de tulburări cefalalgice considerate entități idiopatice rare în grupul 4. Aceste tulburări par că se delimitează de tulburările cefalalgice primare comune: migrena, cefaleea tip tensiune, și cefalalgiile trigeminale autonome. Grupul a fost heterogen și ar putea fi subdiagnosticat. În prima ediție a clasificării IHS sindroamele algice faciale cu factori declanșatori specifici au fost de asemenea clasificate în acest grup [2]. În clasificarea actuală doar tipurile cefalalgice cu durere localizată predominant în teritoriul primei ramuri trigeminale sunt listate [1].

Scopul acestui capitol este de a oferi recomandări farmacologice și nefarmacologice atât pentru tratamentul acut cât și pentru tratamentul profilactic a acestor tulburări cefalalgice. Recomandările sunt bazate pe dovezi științifice din studii clinice și raportări de cazuri, și pe consensul experților de către Grupul de Lucru respectiv al EFNS.

Aspectele legale ale prescrierii și disponibilitatea medicamentelor în diferitele țări Europene nu vor fi discutate. Definițiile nivelurilor de recomandare urmăresc criteriile EFNS [3].

## Strategia de căutare

O căutare prin literatură a fost efectuată utilizând bazele de date de referință: Medline, Science Citation Index și Cochrane Library; cuvintele cheie folosite fiind: 'cefalee' împreună cu

---

\* Grupul 4 al clasificării IHS

\*\* Președintele Grupului de Lucru și autorul de corespondență

descrierea respectivă a opt tipuri diferite de cefalee (ultima căutare Aprilie 2010). Toate lucrările publicate în Engleză, Germană sau Franceză au fost luate în considerare când au descris un studiu controlat sau raport de caz sau serie de cazuri despre tratamentul uneia din aceste tulburări cefalalgice. Adicional, o carte rezumat [4] și recomandările Germane pentru aceste tulburări cefalalgice [5] au fost luate în considerare.

## Metoda de a atinge consensul

Prima schiță a manuscrisului a fost scrisă de conducătorul grupului de lucru. Toți ceilalți membri ai grupului de lucru au citit această schiță și au discutat schimbările prin email. A doua schiță a fost din nou scrisă de către conducătorul grupului, care din nou a fost discutată prin email. Toate recomandările au trebuit aprobate de către toți membrii Grupului de Lucru. Contextul strategiei de cercetare și atingerea consensului și definițiile nivelurilor de recomandare folosite în acest capitol au fost descrise în recomandările EFNS [3].

**Tabelul 22.1** Criteriile de diagnostic ale tulburărilor cefalalgice din grupul 4 al clasificării IHS

- 4.1. *Cefaleea "în lovitură de pumnal" (lancinantă) primară*
  - A. Cefalee cu caracter de junghi unic sau multiplu și îndeplinește criteriile B-D
    1. Simțită predominant sau exclusiv în prima diviziune a nervului trigemen (orbita, tâmpla și regiunea parietală
    2. Junghiurile durează câteva secunde și apar cu frecvență neregulată de la unul la mai multe pe zi
  - B. Fără simptome de acompaniament
  - C. Nu este atribuită unei alte afecțiuni
- 4.2. *Cefaleea primară la tuse*
  - A. Cefalee care îndeplinește criteriile B și C
  - B. Debut brusc, cu durată de la o secundă la 30 de minute.
  - A. Declanșată și întâlnită doar în asociere cu tusea, strănutul și/sau manevra Valsalva
  - C. Nu este atribuită nici unei alte afecțiuni
- 4.3. *Cefaleea primară de efort*
  - A. Cefalee pulsatilă ce îndeplinește criteriile B și C
  - B. Durată între 5 minute – 48 de ore
  - C. Declanșată și întâlnită numai în timpul sau după efortul fizic
  - D. Nu este atribuită altei afecțiuni
- 4.4. *Cefaleea primară asociată activității sexuale*
  - 4.4.1 *Cefalee preorgasmică*
    - A. Durere surdă la nivelul capului și gâtului asociată cu constiența contracției mușchilor gâtului și mandibulei și îndeplinind criteriul B
    - B. Întâlnită în timpul activității sexuale și la excitație sexuală
    - C. Nu este atribuită altei afecțiuni
  - 4.4.2 *Cefalee orgasmică*
    - A. Cefalee brusc severă ('explozivă') îndeplinind criteriul B
    - B. Apare la orgasm
    - C. Nu este atribuită altei afecțiuni

**Tabelul 22.1** Continuare

**4.5. Cefaleea hipnică**

- A. Cefalee surdă îndeplinind criteriile B-D
- B. Apare numai în somn, și trezește pacientul
- C. Cel puțin două din următoarele caracteristici:
  - 1. Apare > 15 ori pe lună
  - 2. Durează > 15 minute după mers
  - 3. Prima apare după vârsta de 50 de ani.
- D. Fără simptome autonome și nu mai mult de unul dintre greață, fotofobie sau fonofobie
- E. Nu este atribuită nici unei alte afecțiuni

**4.6. Cefaleea primară „în lovitură de trăsnet” (fulgerantă) (“thunderclap”)**

- A. Cefalee severă îndeplinind criteriile B și C
- B. Ambele din următoarele caracteristici:
  - 1. Debut brusc, atingând maximum în < 1 minut
  - 2. Durează 1 oră – 10 zile
- C. Nu apare regulat în următoarele săptămâni sau luni
- D. Nu este atribuită nici unei alte afecțiuni

**4.7. Hemicrania continuă**

- A. Cefalee pentru > 3 luni îndeplinind criteriile B-D
- B. Toate din următoarele caracteristici:
  - 1. Durere unilaterală fără să își schimbe localizarea
  - 2. Zilnică și continuă, fără perioade fără durere
  - 3. Intensitate moderată, dar cu exacerbări de durere severă
- C. Cel puțin una din următoarele trăsături autonome apare în timpul exacerbărilor și ipsilateral durerii:
  - 1. Congestie conjunctivală și/sau lăcrimare
  - 2. Congestie nazală și/sau rinoree
  - 3. Ptoza și/sau mioza
- D. Răspuns complet la doze terapeutice de indometacină
- E. Nu este atribuită altei afecțiuni

**4.8. Cefaleea recentă persistentă zilnic („cefalee cotidiană de novo persistentă”)**

- A. Cefalee care, în primele 3 zile de la debut, îndeplinește criteriile B-D
- B. Cefalee care nu se remite, prezentă zilnic pentru > 3 luni
- C. Cel puțin două din următoarele caracteristici:
  - 1. Localizare bilaterală
  - 2. Calitate de apăsare/strângere (non-pulsatilă)
  - 3. Intensitate ușoară sau moderată
  - 4. Nu este agravată de activitatea fizică de rutină cum ar fi mersul sau urcatul
- D. Ambele din următoarele:
  - 1. Nu mai mult de una dintre fotofobie, fonofobie sau greața ușoară
  - 2. Fără greață moderată sau severă și fără vărsături
- E. Nu este atribuită altei afecțiuni

## **Principii comune de diagnostic și tratament**

Tulburările cefalalgice din grupa 4 ale ICHD-II sunt clasificate aproape exclusiv în conformitate cu trăsăturile clinice ale acestora așa cum sunt raportate de către pacient. Criteriile sunt prezentate în Tabelul 22.1. Nu există proceduri instrumentale care să demonstreze diagnosticul. Dacă sunt sau nu necesare procedurile instrumentale altele decât anamneza și examinarea neurologică trebuie decis pentru fiecare caz. Se indică obligatoriu efectuarea unui examen RM cerebral și a altor investigații diagnostice (ex: puncția lombară) dacă examianrea clinică a fost anormalăși pentru cefaleele tipurile 4.2 (cefaleea primară la tuse), 4.4 (cefaleea asociată cu activitatea sexuală)și 4.5 (cefaleea primarăfulgerantă).

### **Cefaleea “în lovitură de pumnal” (lancinantă) primară (IHS 4.1)**

#### **Tablou clinic**

Cefaleea “în lovitură de pumnal” (lancinantă) primară trebuie distinsă de cefaleele trigeminale autonome din grupul 3 al ICHD-II. În aceasta entitate, pacienții au atacuri dureroase paroxistice, foarte scurte (adesea < 1 secundă), care se produc ca unul sau mai multe junghiuri. Afectează o arie circumscrișă a capului (dimensiunea maximă de aproximativ 20 cm). Aceste regiuni se găsesc predominant în teritoriul de distribuție al primei ramuri trigeminale (frontal, orbital, parietal, temporal). Caracterul durerii este de junghi și este blândă până la moderată în intensitate. Frecvența poate fi de la câteva ori pe an până la mai mult de 100 de ori pe zi. Atacurile pot surveni în salve sau pe parcursul mai multor ani. Pacienții cu alte tulburări cefalalgice idiopatice cum ar fi migrena, cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”), cefaleea detip tensional, hemicrania continuă sunt predispuși la la acest tip de cefalee. Atacurile pot apărea spontan sau pot fi declanșate (ex: de gheațăși băuturile reci). Această tulburare cefalalgică include de asemenea și sindromul de “pumni-și-lovituri” (jabs-and-jolts)(cefalee aleatorie, precis localizată, lancinantă), durere asemănătoare spargerii gheții (icepick-like) (indusă de frig) și oftalmodinie (durere lancinantă cu durată de secunde în unghiul intern al ochiului). Un punct clinic important este că nu există simptome craniene autonome, cum sunt cele observate în cefalalgiile trigeminale vegetative (autonome), asociate cu dureri lancinante. Patofiziologia este necunoscută.

#### **Epidemiologie**

Cefaleea este diagnosticată la pacienți cu migrene preexistente, cefalee detip tensional sau cefalee “în ciorchine”( de tip “cluster”). Prevalența la acești pacienți a fost raportată a fi între 2% și 35% [6, 7, 8]. Poate să apară la copii, dar este mai puțin întâlnită la acest grup [9]. Când este observată la copii poate fi foarte dizabilitantă timp de săptămâni sau luni. Femeile sunt mai afectate decât bărbații cu un raport de la 1.5:1 [7] la 6:1 [10]. Toate vârstele pot fi afectate, dar incidența este corelată pozitiv cu vârsta.

## Tratament

În mod normal, acest tip de cefalee nu necesită tratament. La pacienții care au frecvența mare a atacurilor și intensitate mare a durerii și cu afectarea calității vieții, tratamentul indicat este cu indometacin. Acesta conduce la o rată de reducere a atacurilor la mai mult de 65% din pacienți [10-13]. Indometacinul ar trebui administrat în doza de 25-50 mg de două ori pe zi, și pot fi necesari agenți protectori gastrici (ex. antiacide antagoniști  $H_2$  sau inhibitori de pompa de protoni). S-a raportat că nifedipina 90 mg [14], melatonina 3-12 mg [15], gabapentina 800 mg [16], sau etoricoxib 60 mg [17] ar putea fi eficiente dacă indometacinul nu își face efectul sau nu este tolerat. Totuși acest lucru încă necesită confirmare.

## Cefaleea primară la tuse (IHS 4.2)

### Tablou clinic

Cefaleea primară la tuse debutează brusc și durează între o secundă și 30 de minute. Este exclusiv declanșată de tuse, compresie sau alte tipuri de manevre Valsalva. În 11-50% din cazuri, cefaleea declanșată de tuse este o cefalee simptomatică [18-21]. Cea mai frecventă cauză de cefalee simptomatică la tuse este malformația Arnold-Chiari de tipul I. Alte tipuri simptomatice pot fi cauzate de procese expansive în fosa craniană posterioară, anomalii cranio-cervicale cum este impresiunea bazilară sau platibazia, anevrisme cerebrale nerupte și patologii ale arterelor carotide și vertebrobazilare [22, 23].

Etiologia cefaleei primare la tuse este neclară. Tusea induce o creștere a presiunii intratoracice/ intra-abdominale și crește consecutiv presiunea venoasă centrală prin urmare crescând presiunea intracerebrală. O legătură între cefaleea de tuse și creșterea presiunii intracraniene pare plauzibilă [24, 25]. Într-un studiu, pacienții cu cefalee primară la tuse au avut un volum al lichidului cefalorahidian (LCR) crescut [26]. Aceasta a dus la un gradient crescut imediat după tuse (presiunea LCR în cisternele bazale a fost ridicată pentru un timp scurt față de presiunea LCR lombar), și a condus la compresiunea durei mater. Acest mecanism explică de asemenea eficacitatea indometacinului, care induce o scădere a presiunii LCR [27], eficacitatea acetazolamidei, care scade producția de LCR [28] și eficacitatea puncției lombare, deși este complicat de explicat ameliorarea continuă a pacienților după o singură puncție lombară [24, 29]. Un grad de ocupare important al fosei posterioare moștenit la pacienții cu cefalee primară la tuse, dar fără malformație Arnold-Chiari a fost de asemenea raportată [30]. În cele din urmă, sindromul de presiune scăzută a LCR spontană sau ortostatică poate mima cefaleea primară la tuse [31, 32].

### Epidemiologie

Prevalența cefaleei primare la tuse a fost raportată a fi între 1% pentru pacienții între 25-64 ani [6] sau 1.2% pentru toți pacienții care s-au prezentat la o clinică pentru cefalee [18, 19]. Vârsta medie de debut este între 55 și 65 de ani. Barbații par să fie afectați de 3-5 ori mai mult decât

femeile. Mai mult de jumătate (57%) din toți pacienții cu cefalee la tuse au un tip simptomatic cu o vârstă mai precoce de debut ( $39 \pm 14$  ani). Evoluția acestei afecțiuni cefalalgice prezintă adesea remisiuni spontane. La majoritatea pacienților durerea persistă între 2 luni și 2 ani, deși pacienți cu durată a bolii de 12 ani au fost descriși [29].

### **Tratament**

Cum majoritatea atacurilor sunt de durată scurtă, nu este în mod normal nevoie de tratament. Dacă este posibil, cefaleea la tuse ar trebui prevenită prin tratamentul eficient al afecțiunilor sistemului respirator superior și pulmonar pentru evitarea tusei.

În cazul chintelor frecvente de tuse, este posibilă medicația profilactică. Într-un studiu dublu-orb încrucișat placebo-controlat cu indometacin în doză de 50 mg de trei ori pe zi, eficacitatea acestui medicament a fost demonstrată [33]. Acest fapt a fost confirmat în studii deschise [19, 24, 30, 34] cu o rată de răspuns de 73% în cefaleele primare și în 38% în cefaleele simptomatice [19]. Doza zilnică eficientă a variat între 25 mg și 200 mg (în medie 78 mg). Durata tratamentului a fost cuprinsă între 6 luni și 4 ani. La unii pacienți, medicamente pentru protecție gastrică au fost necesare (ex. antiacide, antagoniști- $H_2$  sau inhibitori de pompă de protoni).

O alternativă la indometacin este inhibitorul de carboanhidrază acetazolamidă. Într-un studiu deschis ( $n=5$ ) acest medicament a fost eficient în cefaleea primară la tuse [26]. Pacienții au primit acetazolamidă timp de 4 săptămâni, începând cu doza de 125 mg de trei ori pe zi și au avut o doză de continuare de 625 mg (maxim 2,000 mg). Doi dintre aceștia au fost complet fără durere, doi au prezentat cefalee după tuse puternică și unul nu a prezentat nici un efect. Mai mult, există două raportări de cazuri la pacienți care au răspuns la tratamentul cu metisergid (2 mg pe zi) [35, 36], și o serie mică de cazuri despre eficiența topiramatului 50-75 mg [37].

În final, sunt raportări de cazuri cu cefalee primară sau simptomatică la tuse care au răspuns la puncție lombară (extragerea a aproximativ 40 ml LCR) [29]. Din 14 pacienți, 6 au fost complet lipsiți de durere după puncția lombară. Ceilalți 8 pacienți au fost tratați cu indometacin, care a condus la absența episoadelor dureroase la 6 dintre pacienți [24]. Alte raportări de cazuri sugerează eficiența naproxenului 550 mg, ergonovina, dihidroergotamina 1 mg i.v și fenelzina [24, 38, 39]. Propranololul nu s-a dovedit a fi eficient [36].

## **Cefaleea primară la efort (IHS 4.3)**

### **Tablou clinic**

Această cefalee este declanșată de diferite tipuri de efort fizic. Situațiile tipice sunt sporturile precum ridicarea greutăților, înotul și alergatul [40, 41, 42]. Caracterul acestei cefalee este pulsatil și durata poate fi între 5 minute și 48 de ore, totuși cefaleea nu îndeplinește criteriile migrenei [43]. Cefaleea este exclusiv indusă de activitatea fizică și se produce în timpul sau după aceasta. Există tipuri secundare de cefalee de efort care sunt responsabile de aproximativ 22-43% din toate cazurile și care necesită un protocol diagnostic adecvat, în particular după primul

episod de cefalee de efort. [20, 44]. Diagnosticile diferențiale importante sunt hemoragia subarahnoidiană, disecția arterelor cervicale, malformația Arnold-Chiari, anomalii cranio-cervicale, leziuni de masă în fosa craniană posterioară și sinuzita [18, 20, 44, 45]. În particular, anomaliile venoase sau stenozele intracraniene au fost asumate ca o cauză de cefalee simptomatică de efort [46, 47]. În acele cazuri cu vârstă înaintată și factori de risc cardiovasculari, boala vasculară coronariană trebuie exclusă ca și cauză de cefalee simptomatică de efort – așa numita cefalee cardiacă [48, 49, 50, 51, 52]. Mecanismele exacte ale acestei cefalei primare sunt necunoscute. O creștere intermitentă a presiunii intracraniene prin manevra Valsalva a fost postulată, cu toate acestea există pacienți cu cefalee de efort dar fără tuse sau cefalee asociată activității sexuale [36].

## **Epidemiologie**

Prevalența pe viață a fost estimată între 1% și 35% [6, 53, 54]. Raportul pe sexe este necunoscut și s-a estimat între o preponderență masculină (de 4-7 ori mai ridicată) [20, 55] și o preponderență feminină (de 2 ori mai ridicată) [53, 54]. Vârsta de debut este majoritar în perioada adultă precoce [20] dar poate fi și în timpul adolescenței [54]. S-a raportat o comorbiditate cu cefaleea primară legată de activitatea sexuală la aproximativ 40%. Aproape 46% din pacienți au migrenă ca și comorbiditate [43, 54]. Remisiunile spontane sunt obișnuite, episoadele simptomatice pot persista de la câteva zile la câțiva ani [20, 56].

## **Tratament**

Ca tratament non-farmacologic, evitarea sau creșterea lentă a activității fizice, în particular pe vreme caldă sau la altitudine, este recomandată [57]. Activitatea fizică obișnuită și indicele de masă corporală în limite normale se consideră de asemenea a fi de ajutor. Medicamentele de primă intenție sunt indometacinul, care și-a demonstrat eficacitatea în unele raporturi de caz [20, 58, 59, 60] și propranololul. Dacă un pacient face sport sau altă activitate fizică înrudită, profilaxia pe termen scurt cu 25-50 mg indometacin cu o oră înainte de activitate poate fi suficientă. În caz de activitate fizică obișnuită și cefalee de efort obișnuită, administrarea profilactică de 25-50 mg indometacin de 3 ori pe zi este recomandată. În unele cazuri, este necesară medicația protectoare gastrică (ex. antiacide, antagoniști- $H_2$  sau inhibitori de pompă de protoni).

Seriile mici de cazuri sugerează eficacitatea beta-blocantelor, flunarizinei și ergotaminei la unii pacienți [18, 20, 56, 61], mai adesea propranolol în doză de 20-80 mg de trei ori pe zi poate fi recomandat. Flunarizina în doza de 5-10 mg pe zi poate fi folosită ca agent profilactic, pe când ergotamina 2 mg este recomandată ca profilaxie pe termen scurt direct înaintea activității fizice. Cum remisiunile spontane ale cefaleei de efort se produc regulat, o încercare de oprire a medicației trebuie făcută după 6-8 săptămâni.

## **Cefaleea primară asociată cu activitatea sexuală (4.4)**

## **Tablou clinic**

Această cefalee apare exclusiv în timpul activității sexuale și se mai numește și cefalee sexuală sau la sex. Nu este asociată cu alte tipuri de activitate fizică per se, dar pacienții pot avea de asemenea și cefalee de efort sau la tuse. După ICHD-II, sunt diferențiate subtipurile orgasmică și pre-orgasmică. Cefaleea pre-orgasmică este o durere surdă la nivelul capului și gâtului crescând încet în intensitate în timpul activității sexuale, pacienții suferind contracții ale gâtului și ale mușchilor masticatori. Cefaleea orgasmică apare brusc odată cu sau chiar înainte de orgasm ca o durere abruptă similară unei explozii. Durerea este mai ales bilaterală și difuză sau occipitală. Durata medie este de aproximativ 30 de minute iar durata maximă de 24 de ore. Uneori, o durere ușoară poate rezista până la 72 de ore [62]. Cefaleea apare independent de tipul activității sexuale practicate [62]. Pentru diagnosticul corespunzător este obligatorie excluderea unei cefalee secundare. De exemplu, 11% din hemoragiile subarahnoidiene apar în timpul activității sexuale și trebuie excluse prin proceduri cum sunt examinarea CT, puncția lombară sau angiografia [63]. De asemenea, disecțiile arteriale mimează cefaleele primare orgasmice [64].

Mecanismele exacte ale acestei afecțiuni cefalalgice nu sunt cunoscute. Studiile timpurii au postulat o legătură între cefaleea pre-orgasmică și cefaleea de tensiune și între cefaleea orgasmică și migrenă [65]. Studiile recente ar putea demonstra o disfuncție în autoreglarea cerebrovasculară la pacienții suferinzi de cefalee orgasmică [66]. Desensitizarea cognitivă măsurată prin potențiale evocate a fost demonstrată pentru cefaleea orgasmică. Acest fenomen este similar cu cel observat la pacienții cu migrenă și sprijină o legătură fiziopatologică între aceste două tipuri de cefalee [67]. Recent, a fost observat vasospasmul reversibil al arterelor intracraniene în aceasta cefalee.

## **Epidemiologie**

Prevalența pe viață a fost estimată a fi ~1% [6, 70]. Bărbații sunt de 3-4 ori mai frecvent afectați decât femeile [20, 56, 62, 65]. Vârsta la care debutează are două vârfuri cu un maxim între 20 și 24 de ani și între 35 și 44 de ani [62]; cel mai tânăr pacient raportat până la ora actuală fiind de 12 ani [71]. Subtipul de cefalee orgasmică este de 3-4 ori mai frecvent decât cel pre-orgasmic [62, 72]. La 19-47% din pacienți există migrenă ca și comorbiditate, la 29-40% comorbiditatea este cu cefaleea primară de efort, și la 45% comorbiditate cu cefaleea de tip tensional [20, 56, 62, 65, 70]. Remisiunile spontane sunt regulă, deși episoade simptomatice pot dura de la câteva zile la câțiva ani și pot fi de asemenea recurente [56, 73].

## **Tratament**

Ca tratament nemedicamentos, este recomandat un rol pasiv în timpul activității sexuale [62]. Oprirea activității sexuale după debutul primelor simptome poate preveni o creștere mai departe a cefaleei la aproape 40% și este în mod particular de succes în subtipul pre-orgasmic [62]. Atât timp cât cefaleea ușoară continuă, riscul unui nou atac de cefalee sexuală este în mod particular crescut; de aceea, pacienții ar trebui să rămână inactivi în această perioadă [62, 65].

Pacienții cu episoade cefalalgice de durată cu atacuri recurente de cefalee sexuală au adesea nevoie de tratament medicamentos. Tratamentul este identic pentru cele două subtipuri. Scopul principal al tratamentului medicamentos este prevenirea atacurilor, în mod particular deoarece analgezicele de tipul paracetamolului, ibuprofenului, acidului acetilsalicilic și diclofenacului s-au aratat a fi ineficiente în tratamentul atacurilor acute în 90% din pacienți [73]. Uneori, triptanii pot opri cefaleea după orgasm [74]. Dacă activitatea sexuală poate fi planificată, profilaxia pe termen scurt cu indometacin este posibilă. Doza recomandată este de 50-75 mg administrată cu o oră înaintea activității sexuale. Rata de răspuns este de >80% [73, 75]. Raportările de cazuri arată de asemenea eficacitatea naratriptanului 2.5 mg [76] sau a altor triptani [74] ca profilaxie pe termen scurt. Pentru profilaxia pe termen scurt cu diazepam și ergotamină, au fost raportate atât efecte pozitive cât și negative [20, 56, 77-81]. La unii pacienți, profilaxia continuă este necesară. Propranololul este medicamentul de primă intenție și a prezentat eficiență în câteva serii mai mari de cazuri [20, 56, 61, 72, 73, 81]. Doza recomandată este de 20-80 mg de trei ori pe zi, rata de răspuns fiind >80%. Beta-blocantele precum metoprolol și atenolol par să fie de asemenea eficace, dar există puțină experiență cu ele [56, 73, 82]. Un raport de caz pozitiv a fost publicat pentru diltiazem și unul negativ pentru verapamil; așadar blocantele de canale de calciu nu sunt recomandate [76, 83]. Medicația profilactică ar trebui întreruptă după 6-8 săptămâni de remisiune spontană în cefaleea sexuală.

Ca procedură experimentală, a fost descrisă injecția de steroizi și combinația de anestezice locale la nivelul nervului occipital mare.

## **Cefaleea hipnică (4.5)**

### **Tablou clinic**

Această cefalee a fost inițial descrisă în 1988 [85] și a fost integrată în ICHD-II. În această entitate, aproape în fiecare noapte (cel puțin în fiecare săptămână) se produce un atac de cefalee în timpul somnului. Atacurile încep în mod tipic la același timp de la adormire. De aceea, această cefalee a fost denumită cefalee “orară”. Pentru toate cefelele hipnice, a fost efectuată o meta-analiză [86]. Seriile de cazuri recente au confirmat aceste descoperiri [87, 88]. În concordanță cu această meta-analiză, cefaleea este tipic bilaterală și fronto-temporală sau difuză, poate fi pulsatilă sau surdă, este de intensitate moderată și durează 30 de minute până la 3 ore. Nu este acompaniată de simptome autonome sau vegetative. Rar, un nou atac de cefalee se poate produce în decursul aceleiași nopți. Această cefalee începe după vârsta de 50 de ani, vârsta medie de debut fiind 63 de ani cu o distribuție largă între 36 și 83 de ani. Evoluția este frecvent cronică sau recurent-remisivă, și aproximativ 20% din pacienți au remisiune spontană. Cea mai severă problemă este afectarea calității vieții prin perturbarea somnului.

Fiziopatologia exactă este necunoscută. Studiul polisomnografic poate arăta apariția frecventă a cefaleei în prima fază de somn REM [89, 90, 91]. O asociere între somnul REM și debutul atacurilor este cunoscută și pentru cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”) [92, 93, 94] și – mai puțin impresionant – pentru migrenă [95]. Probabil, aceste tipuri de cefalee rezultă din

dinsfuncția sistemelor centrale de control al durerii în trunchiul cerebral în timpul somnului REM. Cu toate acestea, o minoritate de pacienți au avut de asemenea atacuri de cefalee hipnică în timpul somnului non-REM [87, 96]. O cauză secundară importantă de cefalee hipnică este hipertensiunea nocturnă, care dacă este tratată controlează cefaleea [97].

### **Epidemiologie**

Prevalența populațională a acestui tip de cefalee este necunoscută. În două serii de cazuri, cefaleea hipnică a reprezentat 0.1% din toți pacienții internați într-o clinică terțiară de cefalee [90, 98]. La femei este o probabilitate de două ori mai mare să fie afectate decât la bărbați. Nu există comorbidități cunoscute cu alte cefalee idiopatice sau cu boli psihiatrice sau de medicină internă.

### **Tratament**

Cefaleea hipnică nu necesită tratament dacă se produce rar (ex. <3 ori pe săptămână) și dacă nu este afectată calitatea vieții. Adesea, este suficientă informarea pacienților despre natura benignă a cefaleei. Nu sunt disponibile studii controlate pentru tratamentul medicamentos. Corespunzător unei meta-analize, primul pas este o încercare cu cafea tare sau cafeină oral [86]. Aproape 50% din pacienți au prezentat remisiunea atacurilor nocturne dacă beau cafea tare înainte de a adormi.

Dacă nu este eficace cofeina, un tratament preventiv poate fi administrat. Medicamentul de primă intenție este litiul în doză de 150 -600mg pe zi. Litiul trebuie dozat în concordanță cu nivelul sanguin (0.6-1.2 mmol/l). Controlul tiroidei și funcției renale este necesar. Aproximativ 75% dintre pacienții care iau litiu au raportat o eficiență bună sau foarte bună. Medicamentele de a doua intenție sunt indometacinul (100-150 mg pe zi), flunarizinul (10 mg seara) și verapamilul (80 mg t.i.d). Inhalarea profilactică de oxigen pe timpul nopții, beta-blocantele și antidepresivele sunt ineficiente în majoritatea cazurilor. În raportări recente a fost descrisă eficacitatea topiramatului până la 100mg [99, 100], toxinei botulinice [101] și pregabalinei [102].

Sunt foarte puține raportări despre tratamentul acut al atacurilor de cefalee hipnică. O eficacitate moderată în oprirea atacurilor a fost raportată doar pentru acidul acetilsalicilic.

## **Cefaleea primară fulgurantă “în lovitură de trăsnet”(4.6)**

### **Tablou clinic**

Cefaleea fulgurantă (în “lovitură de trăsnet”) primară este o durere bruscă de intensitate maximă similară cu o cefalee datorată rupturii unui anevrism intracranian. Prin definiție, CT și RM cerebral, ca și puncția lombară sunt normale. În faza acută, la unii dintre pacienți (dar nu la toți) s-a observat că în toate teritoriile vasculare există vasospasm segmentar, difuz sau multifocal, fără dovada unui anevrism sau sângerare la panangiografia cerebrală [103-105]. Acest vasospasm a fost complet reversibil la examinarile de control la 2-5 săptămâni mai târziu. În anii recenti, termenul de sindrom de vasoconstricție cerebrală reversibilă a fost sugerat pentru acest tip de

cefalee fulgurantă [106, 107]. Rămâne să fie determinat dacă cefaleea fulgurantă primară (în “lovitură de trăsnet”) și acest sindrom sunt aceeași entitate.

Tipic, cefaleea fulgurantă primară (în “lovitură de trăsnet”) apare o singură dată în viață. Poate fi declanșată de caldură [109]. În până la 44% din pacienți, una sau mai multe recăderi pot apărea cu frecvență neregulată fără dovada unei hemoragii subarahnoidiene secundare [105, 110, 11, 12, 113].

Diferite afecțiuni amenințătoare de viață pot coexista cu o cefalee bruscă de intensitate maximă [108]. De aceea, următoarele afecțiuni trebuie excluse de un protocol diagnostic corespunzător: hemoragia subarahnoidiană, hematom intracerebral, tromboza de sinusuri venoase cerebrale, malformații vasculare nerupte, disecții arteriale, vasculite SNC izolate, apoplexia pituitară, chist coloid al ventriculului III, hipertensiunea intracraniană spontană, sinuzita acută și criza hipertensivă (ex. din cauza unui feocromocitom).

## **Epidemiologie**

Nu există date despre prevalența primară a cefaleei primare fulgurante (în “lovitură de trăsnet”). Femeile par să fie afectate într-un număr dublu față de bărbați, vârsta medie de debut este de 45 de ani, cu un interval între 25-67 de ani [48, 111]; 30-46% din pacienți au migrenă sau cefalee de tip tensional în antecedente [111, 112, 113].

## **Tratament**

Deoarece intensitatea cefaleei fulgurante (în “lovitură de trăsnet”) este severă în primele ore, tratamentul analgezic trebuie inițiat imediat în camera de gardă. Chiar și după protocolul diagnostic corespunzător cu excluderea hemoragiei subarahnoidiene în faza acută, câteva diagnostice amenințătoare de viață rămân și care au nevoie de explorare prin examen RM cerebral și alte proceduri în zilele următoare [108, 110]. De aceea, este recomandat să se evite substanțele vasoconstrictoare cum sunt ergotamina sau triptanii și antiagregantele plachetare cum sunt acidul acetilsalicilic sau AINS. În această fază, tratamentul analgezic cu paracetamol, metamizol sau un opioid este recomandat. În mod normal, intensitatea severă a cefaleei durează doar câteva ore și cum se produce doar o dată în viață, tratamentul ulterior nu este de cele mai multe ori necesar.

Pe baza observației că nimodipina este eficientă în tratamentul vasospasmului datorat hemoragiei subarahnoidiene, 11 pacienți cu cefalee primară fulgurantă (în “lovitură de trăsnet”) au fost tratați într-un studiu deschis (necontrolat placebo) cu nimodipină. După inițierea cu 30-60 mg nimodipina orală la fiecare 4 ore, 10 pacienți au arătat remisiune completă în decurs de 24 de ore [114]. Cu toate acestea, toți pacienții au prezentat în mod neobișnuit atacuri recurente. Același grup a descoperit că nimodipina orală a oprit eficient atacuri ulterioare la 83% din 52 de pacienți tratați [115]. În cazul unei cefalee fulgurante (în “lovitură de trăsnet”) datorate sindromului de vasoconstricție reversibilă, nimodipina intravenoasă a fost benefică [116]. Alt caz a raportat eficacitatea gabapentinului [117].

## **Hemicrania continuă (4.7)**

### **Tablou clinic**

Hemicrania continuă a fost descrisă prima dată în 1984 [118] și împarte unele similarități cu așa numitele cefalalgii trigeminale vegetative (autonome). A fost clasificată în grupul 4 bazat pe relativ puținele descrieri sistematice și absența vreunei date fiziopatologice substanțiale pentru a înțelege mai complet această afecțiune. În contrast cu cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”), pacienții cu hemicranie continuă se plâng de o durere continuă care crește în severitate în atacuri de durate diferite. Aceste atacuri pot fi acompaniate de trăsături autonome craniene ușoare [119, 120]. Aproape 50% din pacienți au raportat creșterea intensității în cursul nopții. Mai mult de 50% din pacienții cu hemicranie continuă au o evoluție cronică de la început. Doar o minoritate (mai puțin de 15%) prezintă evoluție exclusiv episodică, cu alternanță de episoade active și inactive. Tipuri secundare au fost descrise [121]. În datele anamnestice, o evaluare atentă a consumului de analgezice este necesară, deoarece tabloul clinic poate fi asemănător cu cel al cefaleei prin abuz medicamentos.

### **Epidemiologie**

Prevalența este necunoscută și afecțiunea este subdiagnosticată. În contrast cu cefaleea “în ciorchine” (de tip “cluster”) femeile sunt afectate de 1.5 ori mai mult decât bărbații [122]. Hemicrania continuă debutează de obicei la vârste de 20-30 de ani. Totuși, au fost raportate debuturi între 11 și 58 de ani.

### **Tratament**

Un răspuns la indometacin este un criteriu de diagnostic pentru hemicrania continuă în ICHD-II. Debutul efectului este de obicei prompt, deși unii pacienți au un răspuns mai întârziat. Tratamentul ar trebui început cu indometacin 25 mg de trei ori pe zi, dacă nu este eficient, ar trebui crescută doza până la 225 mg pe zi [123]. Un așa numit test cu injectarea intramusculară a 50 mg indometacin a fost folosit și oferă ameliorare în 30 de minute [124]. Recent, un studiu placebo controlat cu indometacin a fost descris pentru a susține diagnosticul și astfel trăsăturile clinice [122]. Dacă doze mari de indometacin sunt ineficiente, diagnosticul trebuie pus sub îndoielă. În unele cazuri, medicație protectoare gastrică este necesară (antiacide, antagoniști- $H_2$ , inhibitori de pompă de protoni).

În literatură există raportări de cazuri izolate despre eficacitatea verapamilului, naproxenului, cafeinei, lamotriginei, gabapentinului, metisergidei, topiramatului, melatoninei și steroizilor [120, 125, 126, 127, 128, 129, 130].

Recent, stimularea marelui nerv occipital a fost efecace în hemicrania continuă într-un studiu încrucișat și în serii de cazuri [131, 132].

## **Cefaleea recentă zilnică-persistentă (“cefalee cotidiană de novo persistentă”) (4.8)**

## **Tablou clinic**

Acest tip de cefalee a apărut în ICHD-II în 2004. Diferențierea de cefaleea cronică de tip tensional este foarte dificilă și încă în curs de dezbatere, deoarece este încă o entitate unică. Cefaleea zilnic persistentă recentă are un debut acut sau subacut în decurs de 3 zile și este prezentă din acest moment, continuu. Semiologia acestei cefalee se aseamănă cu cea a cefaleei cronice de tip tensional și poate avea trăsături migrenoase. Aceasta înseamnă că durerea este bilaterală, majoritar non-pulsatilă, surdă și de intensitate ușoară spre moderată, fonofobia ușoară, fotofobia și/sau greața pot fi simptome de acompaniament în până la 60% din pacienți care descriu aceste simptome [133, 134, 235, 136].

O trăsătură obligatorie este că pacienții amintesc debutul acut sau subacut și că nici un episod cefalgic cu frecvență crescândă nu a fost prezent anterior debutului cefaleei cronice recente. Alte afecțiuni cu debut subacut de cefalee continuă, cum este hipertensiunea intracraniană idiopatică (de asemenea denumită pseudotumor cerebri), tromboza sinusurilor cerebrale, hipertensiunea intracraniană spontană sau meningita cronică trebuie excluse. Abuzul de analgezice sau anti-migrenoase trebuie luat în considerare înainte de stabilirea diagnosticului.

Studii experimentale sau modele ale acestui tip de cefalee nu sunt disponibile. Unii autori raportează un debut postinfecțios. În prima descriere a acestei afecțiuni cefalgice, o asociere cu infecțiile virale a fost raportată [137]. Raportări ulterioare de cazuri au prezentat în mod repetat pacienți cu acest tip de cefalee și cu titruri crescute de anticorpi virali Epstein-Barr [134, 138, 139, 140]. Într-o serie mare de cazuri despre copiii cu cefalee cronică (n=175), au fost identificați 40 de copii cu debut acut. Dintre aceștia, 43% au prezentat debutul cefaleei în timpul unei infecții, la jumătate dintre aceștia infecția a fost cu virus Epstein-Barr [140]. Au fost de asemenea descrise niveluri ridicate de factor de necroză tumorală [141].

## **Epidemiologie**

În conformitate cu studiile populationale, aproximativ 3-5% din populație suferă de cefalee cronică (ex. peste 15 zile pe lună). Majoritatea (2-3% din populație) suferă de cefalee de tip tensional, cei mai mulți dintre pacienți fiind femei (raport femei:barbați 2:1). Aproape 1-2% au migrenă cronică și aproximativ 0.2% au cefalee recentă zilnic-persistentă sau, foarte rar, hemicranie continuă [142, 143]. Într-un studiu Indian din 2003, 1.5% din toți pacienții au avut cefalee recentă zilnic-persistentă [144]. Într-un studiu populațional din Norvegia, prevalența pe un an a fost de 0.03% [145].

Pentru acest tip de cefalee cronică, a fost descris un raport egal între sexe [146] sau o ușoară prevalență feminină [134, 139]. Vârsta de debut prezintă două vârfuri: între 10 și 30 de ani și între 50 și 60 de ani. Alte cefalee primare au fost raportate în antecedentele a 30-40% din pacienți [134, 146]. Este probabil ca un alt vârf al vârstei de debut să fie în copilărie, înainte de vârsta de 10 ani [140, 147].

## **Tratament**

Recomandările bazate pe dovezi pentru tratamentul medicamentoas nu au fost publicate pentru acest tip de cefalee. În conformitate cu consensul experților, tratamentul este problematic [133, 146, 148]. Tratamentul de bază ar trebui decis în funcție de trăsăturile primare. Dacă cefaleea se aseamănă mai mult cu migrena, a fost recomandat tratamentul cu acid valproic (900 mg pe zi) ; dacă cefaleea se aseamănă mai mult cu cefaleea de tensiune, ar trebui administrat tratamentul cu antidepressive triciclice (ex. Amitriptilină până la 150 mg pe zi) [133]. Printr-o strategie terapeutică cu un medicament miorelaxant central, antidepressiv triciclic, apoi inhibitor selectiv de recaptare a serotoninei și în final un medicament antiepileptic s-a obținut ameliorarea a mai mult de 50% din zilele cu cefalee la 25% din pacienți [146]. Nu există observații asupra evoluției pe termen lung a acestei afecțiuni cefalalgice. Într-un studiu precedent, s-a evidențiat că aproximativ 30% din pacienți sunt fără cefalee la trei luni și aproape 80% după 24 de luni [149], dar aceasta observație nu a fost confirmată [133, 146, 148]. În mod normal, această afecțiune cefalalgică are o evoluție refractară cu o durată de cel puțin 40 de luni la mai mult de 50% dintre pacienți [146].

Într-o serie de pacienți cu cefalee recentă zilnic-persistentă și infecție virală, metilprednisolonul intravenos a fost eficient în oprirea cefaleei [150].

**Tabelul 22.2** Recomandări pragmatice pentru tratamentul afecțiunilor cefalalgice din grupul 4 al clasificării IHS

Nivelul A: stabilit ca eficient, ineficient sau dăunător după cel puțin un studiu convingător de clasă I sau două studii de clasă a II-a consistente și convingătoare.

Nivelul B: probabil eficient, ineficient sau dăunător după cel puțin un studiu convingător de clasă a II-a sau dovezi coplesitoare din studii de clasă a III-a

Nivelul C: posibil eficient, ineficient sau dăunător după cel puțin două studii de clasă a III-a

**4.1 Cefaleea primară lancinantă ( „în lovitură de pumnal”)**

Indometacin 25-50 mg b.i.d (B)

A doua intenție: melatonina 3-12 mg seara sau gabapentin 400 mg b.i.d (C)

**4.2 Cefaleea primară la tuse**

Indometacin 25-200 mg pe zi (B)

Acetazolamidă 125 mg t.i.d (până la 200 mg t.i.d) (B)

Puncție lombară cu scăderea presiunii LCR (B)

Metisergid 2mg, naproxen 550 mg pe zi (C)

**4.3 Cefaleea primară de efort**

Evitarea activității fizice în timpul căldurii sau la altitudine

Antrenament obișnuit și creșterea treptată a activității sportive

Indice de masă corporală normal

Indometacin 50-100 mg ca profilaxie pe termen scurt sau lung

Prima intenție: indometacin 25-50 t.i.d (B)

A doua intenție: propranolol 20-80 mg t.i.d., flunarizina 10 mg pe zi (C)

**4.4 Cefaleea primară asociată activității sexuale**

Evitarea activității fizice intense în timpul activității sexuale

Indometacin 50-75 mg ca profilaxie pe termen scurt (B)

Propranolol 20-80 mg t.i.d ca profilaxie pe termen lung (B)

**4.5 Cefaleea hipnică**

Cafeina înainte de culcare (B)

Prima intenție: litiu 300-600 mg pe zi

A doua intenție: indoemtacin 100-150 mg pe zi, flunarizina 10 mg pe zi (C)

#### **4.6 Cefaleea primară fulgurantă („în lovitură de trăznet”)**

Faza acută: excluderea hemoragiei subarahnoidiene și a disecției CT/RMN/angioRMN și puncție lombară

În faza acută a tratamentului durerii cu 500 mg paracetamol t.i.d., metamizol 500 mg t.i.d sau tramadol 200 mg t.i.d (sau opioide similare)

După faza acută în cazurile remitente tratament cu nimiodipina 30-60 mg la 4 ore timp de 14 zile

#### **4.7 Hemicrania continuă**

Indometacin 25 mg t.i.d până la 200 mg pe zi

#### **4.8 Cefaleea recentă zilnic-persistentă („cefalee cotidiană de novo perisistentă”)**

Acid valproic 600-900 mg pe zi

Amitriptilina până la 150 mg pe zi

## **Perspective**

Afecțiunile cefalalgice descrise în aceste recomandări de tratament sunt rar diagnosticate, deși pot să nu fie atât de rare. Odată cu creșterea recunoașterii este de așteptat o creștere a diagnosticării. Diagnosticul în sine poate fi stabilit foarte ușor în coformitate cu ICHD-II (Tabelul 22.2). Recomandările de tratament prezentate în acest capitol nu sunt bazate pe studii controlate ci pe raportări de cazuri și pe consensul experților. De aceea, acest grup de lucru sugerează efectuarea urgentă a unor studii controlate pentru aceste afecțiuni cefalalgice (chiar și cu număr mic de pacienți) astfel încât tratamentul să fie bazat pe un nivel științific mai ridicat.

## **Nevoia de actualizare**

Aceste recomandări trebuie actualizate în decurs de 5 ani și ar trebui structurate în concordanță cu ediția a treia a International Headache Society.

## **Conflicte de interese**

Ghidurile prezente au fost dezvoltate fără suport financiar extern. Autorii au raportat următoarele suporturi financiare:

SE: Salariu de la University of Munster, onorarii și granturi de cercetare de la Addex Pharm, AGA Medical, Allergan, Almirall, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer, CoLucid, Desitin, Eisai, GlaxoSmithKline, Ipsen Pharma, Janssen Cilag, MSD, Novartis, Pfizer, Pharm Allergan, Pierre Fabre, Reckitt-Benckiser, UCB.

PJG: Salariu de la University of California, San Francisco. Autorul nu are relații relevante pentru acest rezumat.

RJ: Salariu de la University of Copenhagen si Glostrup Hospital; onorarii și granturi de cercetare de la BerlinChemie, Allergan Norden, Medotech, Norpharma, MSD.

AM: Salariu de la University of Hamburg, granturi de cercetare de la DFG si BMBF; granturi și onorarii de la câteva companii farmaceutice.

JP: Salariu de la Spanish Health service, onorarii de la Allergan, Almirall, Janssen-Cilag, Juste, MSD.

GS: nici unul.

## Bibliografie

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; **24**(Suppl. 1):1-151.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; **8**(Suppl. 7):1-96.
3. Brainin, M, Barnes, M, Baron, IC, *et al.* Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific Task Forces — revised recommendations 2004. *Eur J Neurol* 2004; **11**:577-81.
4. Olesen, J, Goadsby, PJ, Ramadan, NM, *et al.* (eds). *The Headaches*, 3rd edn, 2006; Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia.
5. Evers, S, Frese, A, May, A, *et al.* Therapie seltener idiopathischer Kopfschmerzkrankungen. *Nervenheilkunde* 2005; **24**:217-226.
6. Rasmussen, BK, Olesen, J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. *Neurology* 1992; **42**:1225-31.
7. Sjaastad O, Pettersen, H, Bakketeig, LS. The Vaga study: epidemiology of headache I: the prevalence of ultrashort paroxysms. *Cephalalgia* 2001; **21**:207-15.
8. Sjaastad, O, Pettersen, H, Bakketeig, LS. The Vaga study of headache epidemiology II. Jabs: clinical manifestations. *Acta Neurol Scand* 2002; **105**:25-31.
9. Fusco, C, Pisani, F, Faienza, C. Idiopathic stabbing headache: clinical characteristics of children and adolescents. *Brain Dev* 2003; **25**:237-40.
10. Pareja, JA, Ruiz, J, de Isla, C, *et al.* Idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome). *Cephalalgia* 1996; **16**:93-6.
11. Dodick, DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. *Curr Pain Headache Rep* 2004; **8**:19-26.
12. Rozen, TD. Short-lasting headache syndromes and treatment options. *Cure Pain Headache Rep* 2004; **8**:268-73.
13. Fuh, JL, Kuo, KH, Wang, SJ. Primary stabbing headache in a headache clinic. *Cephalalgia* 2007; **27**:1005-9.
14. Jacome, DE. Exploding head syndrome and idiopathic stabbing headache relieved by nifedipine. *Cephalalgia* 2001; **21**:617-18.
15. Rozen, TD. Melatonin as treatment for idiopathic stabbing headache. *Neurology* 2003; **61**:865-6.
16. Franca, MC, Costa, ALC, Madel, JA. Gabapentin-responsive idiopathic stabbing headache. *Cephalalgia* 2004; **24**: 993-6.
17. O'Connor, MB, Murphy, E, Phelan, MI, Regan, MJ. Primary stabbing headache can be responsive to etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor. *Eur J Neurol* 2008; **15**:el.
18. Pascual, J, González-Mandly, A, Martín, R, Oterino, A. Headaches precipitated by cough, prolonged exercise or sexual activity: a prospective etiological and clinical study. *Headache Pain* 2008; **9**:259-66.
19. Chen, PK, Fuh, JL, Wang, SJ. Cough headache: a study of 83 consecutive patients. *Cephalalgia* 2009; **29**:1079-85.
20. Pascual, J, Iglesias, F, Oterino, A, *et al.* Cough, exertional, and sexual headache. *Neurology* 1996; **46**:1520-4.

21. Ozge, C, Atiş, S, Ozge, A, *et al.* Cough headache: frequency, characteristics and the relationship with the characteristics of cough. *Eur J Pain* 2005; 9:383-8.
22. Britton, TC, Guilloff, RJ. Carotid artery disease presenting as cough headache. *Lancet* 1988; i:1406-7.
23. Smith, WS, Messing, RO. Cerebral aneurysm presenting as cough headache. *Headache* 1993; 33:203-4.
24. Raskin, NH. The cough headache syndrome: treatment. *Neurology* 1995; 45:1784.
25. Williams, B. Cerebrospinal fluid pressure changes in response to coughing. *Brain* 1976; 99:331-46.
26. Wang, SJ, Fuh, JL, Lu, SR. Benign cough headache is responsive to acetazolamide. *Neurology* 2000; 55:149-50.
27. Slavik, RS, Rhoney, DH. Indomethacin: a review of its cerebral blood flow effects and potential use for controlling intracranial pressure in traumatic brain injury patients. *Neurol Res* 1999; 21:491-9.
28. Maren, TH. Carbonic anhydrase: chemistry, physiology and inhibition. *Physiol Rev* 1967; 47:597-781.
29. Symonds, C. Cough headache. *Brain* 1956; 79:557-68.
30. Chen, Y, Lirg, J, Fuh, J, *et al.* Primary cough headache is associated with posterior fossa crowdedness: a morphometric MRI study. *Cephalalgia* 2004; 24:694-9.
31. Evans, RW, Boes, CJ. Spontaneous low cerebrospinal fluid pressure syndrome can mimic primary cough headache. *Headache* 2005; 45:374-437.
32. Bono, F, Giliberto, C, Lavano, A, Quattrone, A. Posture-related cough headache and orthostatic drop in lumbar CSF pressure. *J Neural* 2005; 252:237-8.
33. Mathew, NT. Indomethacin responsive headache syndromes. *Headache* 1981; 21:147-50.
34. Boes, CJ, Matharu, MS, Goadsby, PJ. Benign cough headache. *Cephalalgia* 2002; 22:772-9.
35. Bahra, A, Goadsby, PJ. Cough headache responsive to methysergide. *Cephalalgia* 1998; 18:495-6.
36. Calandre, L, Hernandez-Lain, A, Lopez-Valdez, E. Benign Valsalva maneuver-related headache: an MRI study of six cases. *Headache* 1996; 36:251-3.
37. Medrano, V, Mallada, J, Sempere, AP, *et al.* Primary cough headache responsive to topiramate. *Cephalalgia* 2005; 25:627-8.
38. Hazelrigg, RL. IV DHE-45 relieves exertional cephalalgia. *Headache* 1986; 26:52.
39. Mateo, I, Pascual, J. Coexistence of chronic paroxysmal emicrania and benign cough headache. *Headache* 1999; 39:437-8.
40. Indo, T, Takahashi, A. Swimmer's migraine. *Headache* 1990; 30:485-7.
41. Massey, EW. Effort headaches in runners. *Headache* 1982; 22:99-100.
42. Paulson, GW. Weightlifter's headache. *Headache* 1983; 23:193-4.
43. Sjaastad, O, Bakkevig, LS. Exertional headache – II.. Clinical features Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003; 23:803-7.
44. Sands, GH, Newman, L, Lipton, R. Cough, exertional, and other miscellaneous headaches. *Med Clin North Am* 1991; 75:733-47.
45. Maggioni, F, Marchese-Ragona, R, Mampreso, E, *et al.* Exertional headache as unusual presentation of the syndrome of an elongated styloid process. *Headache* 2009; 49:776-9.
46. Donnet, A, Dufour, H, Levrier, O, Metellus, P. Exertional headache: a new venous disease. *Cephalalgia* 2008; 28:1201-3.
47. Doepp, F, Valdueza, JM, Schreiber, SJ. Incompetence of internal jugular valve in patients with primary exertional headache: a risk factor? *Cephalalgia* 2008; 28:182-5.
48. Lipton, RB, Lowenkopf, T, Bajwa, ZH, *et al.* Cardiac cephalgia: a treatable form of exertional headache. *Neurology* 1997; 49:813-16.
49. Lance, JW, Lambros, I. Headache associated with cardiac ischemia. *Headache* 1998; 38:315-16.
50. Sathirapanya, P. Anginal cephalgia: a serious form of exertional headache. *Cephalalgia* 2004; 24:231-4.
51. Cutrer, FM, Huerter, K. Exertional headache and coronary ischemia despite normal electrocardiographic stress testing. *Headache* 2006; 46:165-7.
52. Wei, JH, Wang, HF. Cardiac cephalalgia: case reports and review. *Cephalalgia* 2008; 28:892-6.

53. Sjaastad, O, Bakketeig, LS. Exertional headache - I. The Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2002; 22:784-90.
54. Chen, SP, Fuh, JL, Lu, SR, Wang, SJ. Exertional headache - a survey of 1963 adolescents. *Cephalalgia* 2009; 29: 401-7.
55. Rooke, ED. Benign exertional headache. *Med Clin North Am* 1968; 52:801-8.
56. Silbert, PL, Edis, RH, Stewart-Wynne, EG, Gubbay, SS. Benign vascular sexual headache and exertional headache: interrelationship and long term prognosis. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:417-21.
57. Lambert, RW, Jr, Burnet, DL. Prevention of exercise induced migraine by quantitative warm-up. *Headache* 1985; 25:317-19.
58. Diamond, S, Medina, JL. Benign exertional headache: successful treatment with indomethacin. *Headache* 1979; 19:249.
59. Diamond, S. Prolonged benign exertional headache: its clinical characteristics and response to indomethacin. *Headache* 1982; 22:96-8.
60. Moorjani, B, Rothner, AD. Indomethacin-responsive headaches in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2001; 8:40-5.
61. Kim, JS. Swimming headache followed by exertional and coital headaches. *J Korean Med Sci* 1992; 7:276-9.
62. Frese, A, Eikermann, A, Frese, K, et al. Headache associated with sexual activity. Demography, clinical features, and comorbidity. *Neurology* 2003; 61:796-800.
63. Lundberg, PO, Osterman, PO. The benign and malignant forms of orgasmic cephalgia. *Headache* 1974; 14:164-5.
64. Delasobera, BE, Osborn, SR, Davis, JE. Thunderclap headache with orgasm: a case of basilar artery dissection associated with sexual intercourse. *J Emerg Med* 2009; [Epub ahead of print].
65. Lance, JW. Headaches related to sexual activity. *J Neural Neurosurg Psychiatry* 1976; 39:1226-30.
66. Evers, S, Schmidt, O, Frese, A, et al. The cerebral hemodynamics of headache associated with sexual activity. *Pain* 2003; 102:73-8.
67. Frese, A, Frese, K, Ringelstein, EB, et al. Cognitive processing in headache associated with sexual activity. *Cephalalgia* 2003; 23:545-51.
68. Valença, MM, Valença, LP, Bordini, CA, et al. Cerebral vasospasm and headache during sexual intercourse and masturbatory orgasms. *Headache* 2004; 44:244-8.
69. Theeler, BJ, Krasnokutsky, MV, Scott, BR. Exertional reversible cerebral vasoconstriction responsive to verapamil. *Neurol Sci* 2010; 31:773-5.
70. Biehl, K, Evers, S, Frese, A. Comorbidity of migraine and headache associated with sexual activity. *Cephalalgia* 2007; 27:1271-3.
71. Evers, S, Peikert, A, Frese, A. Sexual headache in young adolescence: a case report. *Headache* 2009; 49:1234-5.
72. Johns, DR. Benign sexual headache within one family. *Arch Neural* 1986; 43: 1158-60.
73. Frese, A, Rahmann, A, Gregor, N, et al. Headache associated with sexual activity: prognosis and treatment options. *Cephalalgia* 2007; 27:1265-70.
74. Frese, A, Gantenbein, A, Marziniak, M, et al. Triptans in orgasmic headache. *Cephalalgia* 2006; 26:1458-61.
75. Raskin, NH. Short-lived head pains. *Neural Clin* 1997; 15:143-52.
76. Evans, RW, Pascual, J. Orgasmic headaches: clinical features, diagnosis, and management. *Headache* 2000; 40: 491-4.
77. Kraft, M. Benign koital cefalalgia. *Ugeskr Laeger* 1979; 141:2454-5.
78. Lewis, GN. Orgasm headaches. *J Indiana State Med Assoc* 1976; 69:785-8.
79. Nutt, NR. Sexually induced headaches. *Br Med J* 1977; i:1664.
80. Paulson, GW, Klawans, HL. Benign orgasmic cephalgia. *Headache* 1974; 13: 181-7.

81. Porter, M, Jankovic, J. Benign coital cephalalgia. *Arch Neurol* 1981; 38:710-12.
82. Vincent, FM. Benign masturbatory cephalalgia. *Arch Neurol* 1982; 39:673.
83. Akpunonu, BE, Ahrens, J. Sexual headaches: case report, review, and treatment with calcium blocker. *Headache* 1991; 31:141-5.
84. Selekler, M, Kutlu, A, Dundar, G. Orgasmic headache responsive to greater occipital nerve blockade. *Headache* 2009; 49:130-1.
85. Raskin, NH. The hypnic headache syndrome. *Headache* 1988; 28:534-6.
86. Evers, S, Goadsby, PJ. Hypnic headache. Clinical features, pathophysiology, **and** treatment. *Neurology* 2003; **60**: 905-10.
87. Liang, JF, Fuh, JL, Yu, HY, *et al*. Clinical features, polysomnography and outcome in patients with hypnic headache. *Cephalalgia* 2008; 28:209-15.
88. Donnet, A, Lanteri-Minet, M. A consecutive series of 22 cases of hypnic headache in France. *Cephalalgia* 2009; 29:928-34.
89. Dodick, DW. Polysomnography in hypnic headache syndrome. *Headache* 2000; 40:748-52.
90. Evers, S, Rahmann, A, Schwaag, S, *et al*. Hypnic headache - the first German cases including polysomnography. *Cephalalgia* 2003; 23:20-3.
91. Pinessi, L, Rainero, I, Cicolin, A, *et al*. Hypnic headache syndrome: association of the attacks with REM sleep. *Cephalalgia* 2003; 23:150-4.
92. Dexter, JD, Weitzman, ED. The relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns. *Neurology* 1970; 20:513-18.
93. Nobre, ME, Filho, PF, Dominici, M. Cluster headache associated with sleep apnoea. *Cephalalgia* 2003; 23:276-9.
94. Pfaffenrath, V, Pollmann, W, Ruther, E, *et al*. Onset of nocturnal attacks of chronic cluster headache in relation to sleep stages. *Acta Neural Scand* 1986; 73:403-7.
95. Dodick, DW, Eross, E, Parish, JM. Clinical, anatomical, and physiological relationship between sleep and headache. *Headache* 2003; 43:282-92.
96. Dolso, P, Merlin°, G, Fratticci, L, *et al*. Non-REM hypnic headache: a circadian disorder? A clinical and polysomnographic study. *Cephalalgia* 2007; 27:83-6.
97. Gil-Gouveia, R, Goadsby, PJ. Secondary 'hypnic headache'. *J Neural* 2007; 254:646-54.
98. Dodick, DW, Mosek, AC, Campbell, JK. The hypnic ('alarm clock') headache syndrome. *Cephalalgia* 1998; 18:152-6.
99. Autunno, M, Messina, C, Blandino, A, Rodolico, C. Hypnic headache responsive to low-dose topiramate: a case report. *Headache* 2008; 48:292-4.
100. Guido, M, Specchio, LM. Successful treatment of hypnic headache with topiramate: a case report. *Headache* 2006; 46:1205-6.
101. Marziniak, M, Voss, J, Evers, S. Hypnic headache successfully treated with botulinum toxin type A. *Cephalalgia* 2007; 27:1082-4.
102. Ulrich, K, Gunreben, B, Lang, E, *et al*. Fregabalin in the therapy of hypnic headache. *Cephalalgia* 2006; 26:1031-2.
103. Dodick, DW, Brown, RD, Britton, JW, Huston, J. Nonaneurysmal thunderclap headache with diffuse, multi-focal, segmental, and reversible vasospasm. *Cephalalgia* 1999; 19:118-23.
104. Slivka, A, Philbrook, B. Clinical and angiographic features of thunderclap headache. *Headache* 1995; 35:1-6.
105. Sturm, JW, Macdonell, RA. Recurrent thunderclap headache associated with reversible intracerebral vasospasm causing stroke. *Cephalalgia* 2000; 20:132-5.
106. Gerretsen, P, Kern, RZ. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a thunderclap headache-associated condition. *Curr Neuro Neurosci Rep* 2009; 9:108-14.
107. Liu, HY, Fuh, JL, Lirng, 3F, *et al*. Three paediatric patients with reversible cerebral vasoconstriction syndromes. *Cephalalgia* 2010; 30:354-9.

108. Schwedt, TJ, Matharu, MS, Dodick, DW. Thunderclap headache. *Lancet Neurol* 2006; 5:621-31.
109. Liao, YC, Fuh, JL, Lirng, IF, *et al.* Bathing headache: a variant of idiopathic thunderclap headache. *Cephalalgia* 2003; 23:854-9.
110. Dodick, DW. Thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:6-11.
111. Linn, FHB, Rinkel, GJE, Algra, A, van Gijn, J. Follow-up of idiopathic thunderclap headache in general practice. *Neurol* 1999; 246:946-8.
112. Markus, H. A prospective follow up of thunderclap headache mimicking subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:1117-18.
113. Wijndicks, EFM, Kerkhoff, H, van Gijn, J. Long term follow up of 71 patients with thunderclap headache mimicking subarachnoid hemorrhage. *Lancet* 1988; ii:68-70.
114. Lu, SR, Liao, YC, Fula, JL, *et al.* Nimodipine for treatment of primary thunderclap headache. *Neurology* 2004; 62:1414-16.
115. Chen, SP, Linn, FHB, Lirng, IF, *et al.* Recurrent primary thunderclap headache and benign CNS angiopathy: spectra of the same disorder? *Neurology* 2006; 67:2164-9.
116. Elstner, M, Linn, J, Müller-Schunk, S, Straube, A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: a complicated clinical course treated with intra-arterial application of nimodipine. *Cephalalgia* 2009; 29:677-82.
117. Garza, I, Black, DF. Persistent primary thunderclap headache responsive to gabapentin. *J Headache Pain* 2006; 7:419-21.
118. Sjaastad, O. *Cluster Headache Syndrome*, 1992; Saunders, London. 118.
119. Matharu, MS, Boes, CJ, Goadsby, PJ. Management of trigeminal autonomic cephalgias and hemicrania continua. *Drugs* 2003; 63:1637-77.
120. Rapoport, AM, Bigal, ME. Hemicrania continua: clinical and nosographic update. *Neurol Sci* 2003; 24 (Suppl. 2):S118-S121.
121. Trucco, M, Mainardi, F, Maggioni, F, *et al.* Chronic paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and SUNCT syndrome in association with other pathologies: a review. *Cephalalgia* 2004; 24:173-84.
122. Cittadini, E, Goadsby, PJ. Hemicrania continua: a clinical study of 39 patients with diagnostic implications. *Brain* 2010; 133:1973-86.
123. Sjaastad, O., Stovner, L.J., Stolt Nielsen, A., *et al.* CPH and hemicrania continua: requirements of high indomethacin dosages - an ominous sign? *Headache* 1995; 35:363-7.
124. Antonaci, F, Pareja, JA, Caminero, AB, Sjaastad, O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Parenteral indomethacin: the 'indotesf'. *Headache* 1998; 38:122-8.
125. Spears, RC. Hemicrania continua: a case in which a patient experienced complete relief on melatonin. *Headache* 2006; 46:524-7.
126. Spears, RC. Is gabapentin an effective treatment choice for hemicrania continua? *J Headache Pain* 2009; 10:271-5.
127. Prakash, S, Brahmabhatt, KJ, Chawda, NT, Tandon, N. Hemicrania continua responsive to intravenous methyl prednisolone. *Headache* 2009; 49:604-7.
128. Camarda, C, Camarda, R, Monastero, R. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua responding to topiramate: two case reports. *Clin Neural Neurosurg* 2008; 110:88-91.
129. Brighina, F, Palermo, A, Cosentino, G, Fierro, B. Prophylaxis of hemicrania continua: two new cases effectively treated with topiramate. *Headache* 2007; 47:441-3.
130. Rajabally, YA, Jacob, S. Hemicrania continua responsive to verapamil. *Headache* 2005; 45:1082-3.
131. Schwedt, TJ, Dodick, DW, Hentz, J, *et al.* Occipital nerve stimulation for chronic headache - long-term safety and efficacy. *Cephalalgia* 2007; 27:153-7.
132. Burns, B, Watkins, L, Goadsby, PJ. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation with a bion device: long-term follow-up of a crossover study. *Lancet Neurol* 2008; 7:1001-12.
133. Goadsby, PJ, Boes, C. New daily persistent headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(Suppl. 2):ii6-ii9.

- 134.Li, D, Rozen, TD. The clinical characterisation of new daily persistent headache. *Cephalalgia* 2002; 22:66-9.
- 135.Silberstein, SD, Lipton, RB, Solomon, S, Mathew, NT. Classification of daily and near daily headaches: proposed revisions to the IHS-criteria. *Headache* 1994; 34:1-7.
- 136.Robbins, MS, Grosberg, BM, Napchan, U, *et al.* Clinical and prognostic subforms of new daily-persistent headache. *Neurology* 2010; 74:1358-64.
- 137.Vanast, WJ, Diaz-Mitoma, F, Tyrrell, DL. Hypothesis: chronic benign daily headache is an immune disorder with a viral trigger. *Headache* 1987; 27:138-42.
- 138.Diaz-Mitoma, F, Vanast, WJ, Tyrrell, DL. Increased frequency of Epstein-Barr virus excretion in patients with new daily persistent headaches. *Lancet* 1987; i: 411-15.
- 139.Evans, RW. New daily persistent headache. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7:303-7.
- 140.Mack, KJ. What incites new daily persistent headache in children? *Pediatr Neurol* 2004; 31:122-5.
- 141.Rozen, T, Swidan, SZ. Elevation of CSF tumor necrosis factor alpha levels in new daily persistent headache and treatment refractory chronic migraine. *Headache* 2007; 47:1050-5.
- 142.Lainez, MJ, Monzon, MJ. Chronic daily headache. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2001; 1:118-24.
- 143.Lanteri-Minet, M, Auray, JP, El Ha snaoui, A, *etal.* Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003; 102:143-9.
- 144.Chakravarty, A. Chronic daily headaches: clinical profile in Indian patients. *Cephalalgia* 2003; 23:348-53.
- 145.Grande, RB, Aaseth, K, Lundqvist, C, Russell, MB. Prevalence of new daily persistent headache in the general population. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia* 2009; 29:1149-55.
- 146.Takase, Y, Nakano, M, Tatsumi, C, Matsuyama, T. Clinical features, effectiveness of drug-based treatment, and prognosis of new daily persistent headache (NDPH): 30 cases in Japan, *Cephalalgia* 2004; 24:955-9.
- 147.Baron, EP, Rothner, AD. New daily persistent headache in children and adolescents. *Curr Neurol Neuroses Rep* 2010; 10:127-32.
- 148.Evans, RW, Rozen, TD. Etiology and treatment of new daily persistent headache. *Headache* 2001; 41:830-2.
- 149.Vanast, WJ. New daily persistent headaches definition of a benign syndrome. *Headache* 1986; 26:318.
- 150.Prakash, S, Shah, ND. Post-infectious new daily persistent headache may respond to intravenous methylprednisolone. *J Headache Pain* 2010; 11:59-66.