

Algometría en migraña: Validación del *dynamic-roller*

TUTORES

Angel Luis Guerrero Peral

(Neurólogo, Servicio Neurología HCUV, Profesor asociado UVA)

Johanna Barón Sánchez

(Neurofisióloga, Investigadora en la Unidad de Cefaleas HCUV)

RESUMEN

Introducción y Objetivos: La sensibilización periférica evaluada mediante la determinación de la sensibilidad mecánica puede caracterizar a los pacientes migrañosos en comparación con la población control, así como mostrar diferentes patrones en Migraña Episódica (ME) y Migraña Crónica (MC). La evaluación de la mecanosensibilidad con algómetro estático ha permitido realizar mapas topográficos de la calota según el sistema internacional 10/20. Este mapa topográfico muestra diferencias entre sujetos con migraña y sujetos sanos. A su vez, estos mapas revelaron mayor sensibilidad mecánica en regiones frontotemporales en pacientes con migraña crónica comparado con migraña episódica. En los últimos años, se ha desarrollado el “roller” (Aalborg University, Denmark©), un algómetro dinámico para evaluar de forma dinámica la sensibilidad mecánica. El objetivo de este estudio es evaluar si existen diferencias en la sensibilidad mecánica dinámica medida en la calota temporal entre sujetos con migraña y sujetos sanos.

Pacientes y Métodos: Se incluyeron 121 pacientes migrañosos (87% mujeres, edad: 39±11 años, 57 migraña crónica y 64 migraña episódica) y 38 sujetos sanos (63% mujeres, edad: 37±16 años). Se evaluó la sensibilidad mecánica mediante el “roller” consistente en un equipo algométrico de ruedas mediante

las cuales el evaluador aplica dinámicamente la presión establecida en cada rueda: 500g, 700g, 850g, 1350g, 1550g, 2200g, 3850g, y 5300g. La evaluación consiste en aplicar cada “roller” con un movimiento lineal en la calota temporal, desde el borde anterior del trago hasta la sien. Se evaluó el umbral dinámico de dolor (el primer valor considerado como molesto) y el umbral dinámico de tolerancia (el máximo valor soportado por el paciente). Se realizó asimismo una algometría estática sobre 21 puntos de la calota según el sistema internacional 10/20.

Resultados: Los umbrales dinámicos de dolor y de tolerancia a la presión fueron inferiores ($P < 0,001$) en sujetos migrañosos comparado con sujetos sanos, al igual que lo fueron los umbrales estáticos de los 21 puntos de la calota ($P < 0,001$). La totalidad de mediciones muestran umbrales mecánicos inferiores en los sujetos migraña crónica comparado con migraña episódica, siendo significativo en los puntos frontopolares y uno temporal en la algometría estática y umbral dinámico de tolerancia a la presión ($P < 0,05$).

Conclusiones: La sensibilidad mecánica dinámica permite caracterizar a sujetos migrañosos comparados con sujetos sanos y muestra similares diferencias entre migraña crónica y episódica, de la misma manera que la mecanosensibilidad estática, pero con la ventaja de requerir un tiempo de exploración menor.

PALABRAS CLAVE: Algometría estática; *Dynamic-roller*; Migraña Episódica, Migraña Crónica; Sensibilidad mecánica.

INDICE

INTRODUCCIÓN	4
HIPÓTESIS	8
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIÓN	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

1. INTRODUCCIÓN

Epidemiología de la migraña

La migraña es uno de los trastornos neurológicos con mayor prevalencia en la población (1, 2); afectando en mayor medida a mujeres de edad media. La importancia de su estudio radica en su impacto individual y socioeconómico (3); atendiendo a aspectos como la comorbilidad, la cronificación de la enfermedad, su potencial discapacitante, los costes sanitarios directos y la pérdida de productividad laboral.

Definición

La migraña es una condición crónica caracterizada por episodios recurrentes de cefalea asociados a síntomas de carácter neurovegetativo tales como náuseas, vómitos, foto y fonofobia. Su definición ha evolucionado y actualmente disponemos de la Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC) en su III edición (Tabla 1) (4), una clasificación internacional de referencia que se ha convertido en la herramienta fundamental para la el diagnóstico clínico y la investigación de las cefaleas primarias (Tabla1) (5)

TABLA 1- Criterios de Migraña sin aura

A. Al menos 5 episodios que cumplan criterios B-D
B. Duración 4-72 horas (no tratada o tratamiento ineficaz)
C. Cefalea que cumple las siguientes características:
a. Unilateral
b. Pulsátil (variable con el pulso)
c. Intensidad del dolor de moderado a severo
d. Empeora con la actividad física normal (caminar, subir escaleras)
D. Durante el episodio:
a. Náuseas y/o vómitos
b. Fotofobia y fonofobia
E. No atribuible a otras causas

TABLA 2 –CIC-3. Tipos de migraña

1. Migraña
1.1 Migraña sin aura
1.2 Migraña con aura
1.2.1 Migraña con aura típica
1.2.1.1 Aura típica con cefalea
1.2.1.2 Aura típica sin cefalea
1.2.2 Migraña con aura del tronco encefálico
1.2.3 Migraña hemipléjica
1.2.3.1 Migraña hemipléjica familiar (MHF)
1.2.3.1.1 Migraña hemipléjica familiar de tipo 1 (MHF1)
1.2.3.1.2 Migraña hemipléjica familiar de tipo 2 (MHF2)
1.2.3.1.3 Migraña hemipléjica familiar de tipo 3 (MHF3)
1.2.3.1.4 Otros tipos de migraña hemipléjica familiar
1.2.3.2 Migraña hemipléjica esporádica
1.2.4 Migraña retiniana
1.3 Migraña crónica
1.4 Complicaciones de la migraña
1.4.1 Estado migrañoso
1.4.2 Aura persistente sin infarto
1.4.3 Infarto migrañoso
1.4.4 Crisis epiléptica desencadenada por aura migrañosa
1.5 Migraña probable
1.5.1 Migraña sin aura probable
1.5.2 Migraña con aura probable
1.6 Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña
1.6.1 Trastorno gastrointestinal recurrente
1.6.1.1 Síndrome de vómitos cíclicos
1.6.1.2 Migraña abdominal
1.6.2 Vértigo paroxístico benigno
1.6.3 Tortícolis paroxístico benigno

La cefalea típica del paciente migrañoso es unilateral, pulsátil, de intensidad moderada a severa y agravada por actividad física. La influencia de ciertos estímulos del entorno puede desencadenar el inicio de un episodio (6)

El aura es un fenómeno que se manifiesta mediante síntomas visuales, sensitivos o motores; asociado al 20-30% de los pacientes con migraña y de forma independiente a la crisis de cefalea. Recientemente, los resultados de exámenes de neuroimagen realizados en humanos apuntan a que el mecanismo subyacente es similar al de “depresión cortical propagada” descrito por Leao en modelos animales (7)

Fisiopatología

La fisiopatología de la migraña aún es objeto de controversia, ya que los mecanismos implicados son complejos e involucran a diferentes estructuras del sistema nervioso, tanto central como periférico.

La susceptibilidad de padecer migraña parece tener una base de herencia poligénica. Los síndromes FHM, MELAS y CADASIL son formas raras monogénicas que se comportan con un patrón de herencia autosómico dominante de alta penetrancia. Determinados factores ambientales, como tener un nivel estrogénico elevado, se han asociado con el aumento de actividad de la NO sintasa y de la respuesta inflamatoria.

La “teoría vascular” de Wolff ha sido relegada por nuevos enfoques (8). Los cambios en el diámetro vascular no son simultáneos ni necesarios para precipitar la cefalea. En otra línea de investigación, se ha demostrado que fármacos cuyo principal mecanismo de acción no es vasoactivo (AINEs, anti-CGRP y activadores del 5-HT_{1-F}) presentan efectividad en el tratamiento de la cefalea por migraña. Estas pruebas refuerzan la idea de que las variaciones en el calibre de los vasos meníngeos constituyen un epifenómeno intrínseco a la fisiopatología del mismo desorden; y no el origen del episodio doloroso.

En los últimos años los estudios han prestado especial atención a las estructuras del llamado sistema trigémino-vascular (9).

La rama oftálmica del trigémino vehicula la información procedente de las neuronas de primer orden, que inervan los vasos duros. Durante el episodio migrañoso, la cefalea es con frecuencia pulsátil y se agrava ante mínimas fluctuaciones en la presión intracraneal (que ocurre durante actividades tan cotidianas como la tos, el estornudo, cambios posturales o el ejercicio moderado). Tales características ocurren tras la sensibilización periférica de los nociceptores meníngeos ante estímulos mecánicos

La alodinia cutánea es la manifestación clínica interictal mejor estudiada (10) y se define como la respuesta álgica ante estímulos que eran inocuos de forma previa a la hipersensibilización central; constituye un factor de riesgo para el desarrollo de migraña crónica (MC) (9). La entrada repetida de estímulos nociceptivos desde la periferia puede resultar en una hipersensibilización central de las neuronas de segundo orden (núcleo trigeminal medular, alodinia cefálica, convergencia de información sensorial procedente de las meninges y la piel de la cabeza) y tercer orden (alodinia extracefálica, núcleo talámico posterior, convergencia meninges-facial-corporal) (11).

La Migraña crónica (MC) es una evolución frecuente de la migraña que se constituye como un verdadero reto terapéutico (12), pues en estos casos los pacientes son más refractarios a los tratamientos convencionales. Es labor del médico saber reconocer los principales criterios diagnósticos que indican la transición de la migraña episódica a la MC.

Algometría: definición y usos

La algometría de presión es una técnica que permite explorar la sensibilidad a estímulos mecánicos sobre estructuras musculares profundas. Este método permite obtener datos cuantitativos de forma no invasiva y fácilmente

reproducibles, por lo que se plantea su uso como prueba de cabecera en el estudio y seguimiento de los pacientes con migraña.

El procedimiento clásico se realiza midiendo la sensibilidad mecánica mediante un algómetro estático en un número fijo de puntos estandarizados según el sistema 10/20 del registro electroencefalográfico (13)

En los últimos años, se ha desarrollado el “roller” (Aalborg University, Denmark©), un algómetro dinámico para evaluar de forma dinámica la sensibilidad mecánica.

2. HIPÓTESIS

- i. El *dynamic-roller* podría ser una técnica válida para el estudio de la sensibilidad mecánica en pacientes migrañosos.

Hipótesis nula: H_0 = no existe diferencia significativa entre las variables medidas por algometría estática y las medidas por algometría dinámica

- ii. El *dynamic-roller* podría diferenciar a la población migrañosa de controles sanos

Hipótesis nula: H_0 = no existe diferencia significativa entre las variables algométricas medidas en la población migrañosa respecto a la población de controles sanos

- iii. El *dynamic-roller* podría presentar diferentes patrones de sensibilidad mecánica en pacientes con migraña episódica o migraña crónica

Hipótesis nula: H_0 = no existe diferencia significativa entre las variables algométricas medidas en la población con ME respecto a la población con MC

3. OBJETIVOS

- i. Comparar los resultados al medir la sensibilidad mecánica cefálica entre el *dynamic roller* y la algometría convencional 10/20
- ii. Determinar si la sensibilidad mecánica medida mediante el *dynamic-roller* permite diferenciar población control y migrañosos
- iii. Evaluar si la sensibilidad mecánica medida por *dynamic roller* es diferente entre pacientes con migraña crónica o migraña episódica

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. Muestra

Un total de 159 sujetos (129 mujeres, 30 varones) fueron evaluados entre Enero de 2015 y Marzo de 2016 en la Unidad de Cefaleas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

El diagnóstico de ME y MC se obtuvo aplicando los criterios de la CIC-3

Los controles sanos sin cefalea significativa se eligieron entre estudiantes y residentes rotantes en la Unidad y acompañantes de pacientes.

4.2. Diseño del estudio

En la primera entrevista con el paciente se recoge la historia evolutiva del proceso y se informa sobre el procedimiento del estudio. Se recogen los datos de las algometrías estáticas y dinámicas realizadas en el mismo paciente.

Tanto los datos clínicos y demográficos (Tabla 3) como los consentimientos informados firmados y los resultados de las pruebas son registrados y archivados para su posterior análisis.

TABLA 3

Datos demográficos
Edad
Sexo
Datos clínicos
Inicio migraña (años evolución)
Frecuencia episodios (días/mes)
Duración episodios (horas)
Lateralidad (derecha, izquierda, bilateral)
Tipo (episódica, crónica)
Uso medicación profiláctica
Comorbilidad otros tipos de cefalea primaria
Comorbilidad síndromes neuropsiquiátricos (ansiedad, depresión)

4.3. Umbral de dolor a la presión

El umbral de dolor a la presión (UDP) se define como la mínima cantidad de presión a la que el sujeto comienza a tener percepción de dolor o incomodidad (14). Se ha demostrado que el UDP es menor en pacientes con migraña unilateral (15) y otros trastornos neurológicos como la cefalea tensional (16, 17). Asimismo, existe una llamativa discrepancia intergénero para los valores de este parámetro; siendo menor en mujeres sanas respecto a los controles varones de la misma edad (18).

4.4. Algometría estática

En la prueba estática se usó un algómetro analógico; el cual está integrado por un extremo de goma que se aplica sobre la piel, y que se conecta a un sensor de presión. La modalidad ya ha sido estudiada para la evaluación del UDP en la región temporal. (19)

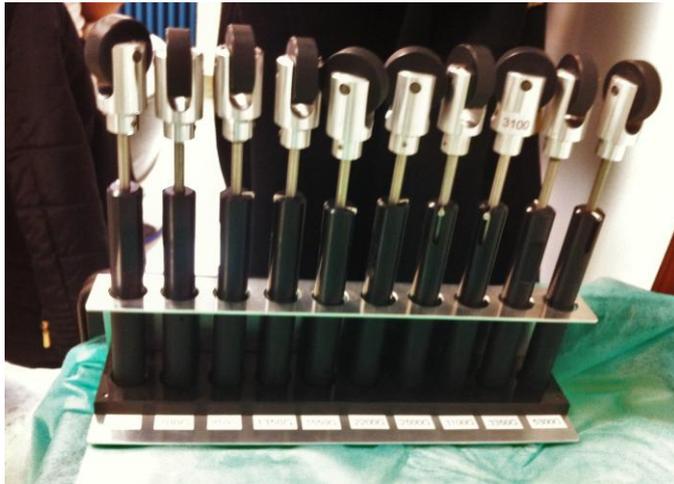
Se sigue el modelo de posicionamiento manual 10/20 anteriormente citado para localizar los puntos de la calota que se van a explorar en la algometría estática. En la línea media cefálica, entre el nasion y el inion se localizan 5 puntos de referencia (frontal, central, parietal, occipital, parietal); procediendo después a la búsqueda de los restantes. Después de señalar los 21 puntos con tinta no permanente el examinador efectúa 3 mediciones en cada punto, siguiendo un orden preestablecido; aleatorio e igual para todos los pacientes.

4.5. Algómetro de presión *dynamic-roller*

Se utiliza un algómetro de presión *dynamic-roller* de tipo manual para el registro de los UDP cuantificados en Kg/cm². Los elementos básicos que lo conforman son una rueda móvil, un muelle y un asa fija mediante la que el examinador aplica diferentes presiones.

El “roller” consistente en un equipo algométrico de ruedas mediante las cuales el evaluador aplica dinámicamente la presión establecida en cada rueda: 500g, 700g, 850g, 1350g, 1550g, 2200g, 3850g, y 5300g. (Imagen 1). La evaluación consiste en aplicar cada “roller” con un movimiento lineal en la calota temporal, desde el borde anterior del trago hasta la sien. Se evaluó el umbral dinámico de dolor (el primer valor considerado como molesto) y el umbral dinámico de tolerancia (el máximo valor soportado por el paciente)

Imagen 1- Equipo algométrico roller



La base de datos general y los posteriores análisis se realizan mediante el programa informático SPSS 24.0. Se utilizan el test de la *chi*-cuadrado o la *t* de Student según conveniencia

5. RESULTADOS

5.1. Características demográficas y clínicas de la muestra

Del total estudiado, 121 eran pacientes diagnosticados de migraña (105 mujeres y 16 varones, edad promedio $39,2 \pm 11,2$ años). Se clasifican como episódicos 64 pacientes (ME: 87,5% mujeres, edad $36,1 \pm 11,3$) y como crónicos 57 pacientes (MC: 86% mujeres, edad $42,7 \pm 10,1$).

Los resultados obtenidos fueron comparados con los del grupo control, formado por 38 individuos. No se encontraron diferencias significativas de edad entre ambos grupos.

5.2. Comparación entre migraña y población control.

En todos los puntos de la algometría estática, así como en los umbrales y máximas tolerancias del roller se observó un aumento de los umbrales (menor sensibilidad) en controles respecto a pacientes con migraña (en todos los casos $p < 0,001$).

Tabla 4 Resultados de la algometría estática (presión media en kilopascales \pm desviación estándar) en pacientes y controles

	Pacientes Migraña	Grupo Control
fp1	1,9 \pm 0,8	2,6 \pm 0,8
o1	2,3 \pm 1,0	3,4 \pm 1,1
fp2	2,0 \pm 0,8	2,7 \pm 0,9
o2	2,4 \pm 1,0	2,2 \pm 1
t3	2,0 \pm 1,1	2,8 \pm 0,9
t4	1,9 \pm 0,8	2,9 \pm 0,9
f8	1,6 \pm 0,7	2,3 \pm 0,8
t5	2,0 \pm 0,9	3,0 \pm 0,9
cz	2,2 \pm 0,8	3,1 \pm 1,1
p4	2,2 \pm 0,9	3,1 \pm 0,9
f3	2,0 \pm 0,8	3,0 \pm 1,0
f4	2,1 \pm 1,0	3,1 \pm 0,9
p3	2,1 \pm 0,9	3,1 \pm 1,0
t6	2,1 \pm 0,9	3,0 \pm 0,8
f7	1,5 \pm 0,8	2,3 \pm 0,8
pz	2,2 \pm 1,1	3,4 \pm 1,2
fz	2,2 \pm 1,0	3,2 \pm 1,0
fpz	2,2 \pm 1,1	3,3 \pm 1,1
oz	2,5 \pm 1,1	3,6 \pm 1,2
c3	2,2 \pm 0,9	3,2 \pm 0,9
c4	2,3 \pm 1,0	3,3 \pm 1,0
Edad	39,2 \pm 11,2	36,7 \pm 15,7
N (159)	121	38

Tabla 5. Resultados de la algometría dinámica (presión media en gramos \pm desviación estándar) en pacientes y controles

	Pacientes migraña	Grupo Control
UDP- RD	604,9 \pm 166,7	764,4 \pm 240,4
Mt-RD	1545,4 \pm 478,8	2038,1 \pm 511,1
UDP-RI	580,9 \pm 146,8	757,8 \pm 254,8
Mt-RI	1534,3 \pm 474,9	2051,3 \pm 510,2
Edad	39,2 \pm 11,2	36,7 \pm 15,7
N (159)	121	38

UDP: Umbral de dolor a la presión

Mt: Máximo tolerado a la presión

RD: algometría por *dynamic-roller* en lado derecho

RI: algometría por *dynamic-roller* en lado izquierdo

5.3. Comparación entre migraña episódica y migraña crónica

Tanto en los valores de algometría estática como en el roller, los umbrales dolorosos a la presión eran menores en el grupo de MC en comparación con el de ME (Mayor sensibilidad mecánica). La significación estadística sólo se alcanzó en 3 puntos temporales o frontales de la algometría estática y en la máxima presión tolerada en el roller en el lado derecho.

Tabla 6. Comparación de resultados en algometrías estática y dinámica (presión media en kilopascales o gramos \pm desviación estándar) de pacientes con ME y MC.

	Migraña Episódica	Migraña Crónica	p
fp1	2,1 \pm 0,8	1,7 \pm 0,7	0,018
o1	2,4 \pm 1,0	2,2 \pm 0,9	NS
fp2	2,2 \pm 0,7	1,8 \pm 0,9	NS
o2	2,5 \pm 1,1	2,2 \pm 0,9	NS
t3	2,1 \pm 0,9	1,9 \pm 1,2	NS
t4	2,1 \pm 0,8	1,7 \pm 0,8	0,009
f8	1,6 \pm 0,6	1,5 \pm 0,8	NS
t5	2,1 \pm 0,9	1,9 \pm 0,8	NS
cz	2,2 \pm 0,8	2,1 \pm 0,8	NS
p4	2,3 \pm 1,0	2,0 \pm 0,9	NS
f3	2,1 \pm 0,8	1,9 \pm 0,8	NS
f4	2,2 \pm 1,0	1,9 \pm 0,9	NS
p3	2,2 \pm 0,9	2,0 \pm 0,9	NS
t6	2,2 \pm 0,9	1,9 \pm 0,8	NS
f7	1,6 \pm 0,8	1,3 \pm 0,8	0,018
pz	2,3 \pm 1,2	2,2 \pm 1,0	NS
fz	2,3 \pm 1,0	2,1 \pm 1,1	NS
fpz	2,4 \pm 1,1	2,0 \pm 1,0	NS
oz	2,6 \pm 1,1	2,3 \pm 1,1	NS
c3	2,2 \pm 0,8	2,1 \pm 0,9	NS
c4	2,3 \pm 0,9	2,2 \pm 1,1	NS
UDP- RD	616,4 \pm 177,7	592,1 \pm 154,0	NS
Mt-RD	1627,3 \pm 495,9	1453,5 \pm 445,2	0,044
UDP-RI	582,8 \pm 145,3	578,9 \pm 149,6	NS
Mt-RI	1595,3 \pm 494,6	1465,7 \pm 446,1	NS
Edad	36,1 \pm 11,3	42,7 \pm 10,0	0,001
N (121)	64	57	

UDP: Umbral de dolor a la presión
Mt: Máximo tolerado a la presión
RD: algometría por *dynamic-roller* en lado derecho
RI: algometría por *dynamic-roller* en lado izquierdo
NS: No significativo

6. DISCUSIÓN

Hemos tenido el privilegio en este estudio, por cortesía del Department of Health Science and Technology de la Universidad de Aalborg en Dinamarca, grupo con el que llevamos dos años colaborando, de disponer de uno de los primeros equipos algométricos *roller* diseñados y construidos en Aalborg

De la misma manera que en otros estudios hemos visto como la sensibilidad mecánica medida por algometría estática 10/20 define claramente a los migrañosos frente a los controles, y muestra patrones significativamente diferentes entre el grupo de Migraña Crónica y Migraña Episódica en regiones frontales y temporales anteriores

El presente estudio compara por primera vez la respuesta a la estimulación mecánica medida por algometría estática y por algometría dinámica; demostrando que ambas son igualmente útiles como pruebas de cabecera en la exploración del paciente migrañoso. La ventaja más destacable ante la técnica tradicional subyace en su alta resolución temporal y espacial (21).

Tal como se comentó en el apartado de fisiopatología; los conocimientos modernos apoyan cada vez más el argumento de que este trastorno es de base neurológica, en la que un cerebro hiperexcitable coexiste con una menor capacidad de acomodación (22). Según algunos autores (23), la sensibilización central tan solo juega un papel en la modulación del dolor y no se entiende sin la entrada previa de estímulos nociceptivos. Esta hipersensibilidad periférica a estímulos externos se ha demostrado mediante estudios de electrofisiología

(24); pero aún es objeto de debate la forma en que esto ocurre. Se requieren más estudios para investigar la integración de estímulos multimodales en estos pacientes; así como estudios longitudinales que puedan discernir si la hipersensibilidad está relacionada con una predisposición intrínseca del cerebro o con el número de episodios experimentados (que aumenta la exposición del sistema talamocortical)

De momento, y en función de los resultados del presente trabajo, el *dynamic roller* nos puede ofrecer unos resultados comparables a una algometría sistematizada de acuerdo con el sistema 10/20, acortando sensiblemente el tiempo de exploración

7. CONCLUSIONES

- El método dinámico de algometría a la presión permite evaluar a los pacientes migrañosos con una validez similar al método estático
- La algometría dinámica medida mediante el *dynamic roller* muestra una disminución de la sensibilidad mecánica en migrañosos frente a controles
- La algometría dinámica medida mediante el *dynamic roller* proporciona unos valores umbrales y de máxima tolerancia al estímulo menores en la población de pacientes con migraña crónica respecto a la migraña episódica, y con una tendencia hacia la significación estadística
- El *Dynamic roller* ofrece estos resultados comparables a la algometría estática de acuerdo con el sistema 10/20 con una marcada disminución del tiempo de exploración. La validación de estos resultados en series más amplias nos acercaría a la consideración de la algometría como una técnica de uso clínico habitual, en lugar del instrumento de investigación que es ahora

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Smitherman T, Burch R, Sheikh H, Loder E. The Prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from National Surveillance Studies. *Headache* 2013; 53: 427-36.
2. Rasmussen B, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population: A prevalence study. *J Clinl Epidemiol* 1991; 44: 1147-57.
3. Lipton R, Liberman J, Kolodner K, Bigal M, Dowson A, Stewart W. Migraine headache disability and health-related quality-of-life: a population-based case-control study from England. *Cephalalgia* 2003; 23: 441-50.
4. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33: 629-808.
5. Lipton R, Bigal M, Steiner T, Silberstein S, Olesen J. Classification of primary headaches. *Neurology* 2004; 63: 427-35.
6. Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, Haut S, Lipton R. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache* 2014; 54: 1670-9.
7. Hadjikhani N, Sanchez-del-Rio M, Wu O et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2001; 98: 4687-92.
8. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 2009; 27: 335-60.
9. Ward TN. Migraine diagnosis and pathophysiology. *Continuum (Minneap Minn)* 2012; 18: 753-63.
10. Burnstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain* 2001; 89: 107-10.
11. Bernstein C. Burnstein R. Sensitization of the Trigeminovascular Pathway: Perspective and Implications to Migraine Pathophysiology. *J Clin Neurol* 2012; 8: 89-99.
12. Burstein R, Jakubowski M. Defeating migraine pain with triptans: A race against the development of cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2004; 55: 19-26.

13. Klem GH, Lüders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 52: 3-6.
14. Fisher AA. Application of pressure algometry in manual medicine. *Journal of Manual Medicine* 1990; 5: 145-50.
15. Fernandez-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Pareja JA. Side-to-side differences in pressure pain thresholds and pericranial muscle tenderness in strictly unilateral migraine. *Eur J Neurol* 2008; 15: 162-8.
16. Fernandez-de-las-Peñas C, Cuadrado M, Arendt-Nielsen L, Ge H, Pareja J. Increased Pericranial Tenderness, Decreased Pressure Pain Threshold, and Headache Clinical Parameters in Chronic Tension-type Headache Patients. *Clin J Pain* 2007; 23: 346-52.
17. Ashina S, Babenko L, Jensen R, Ashina M, Magerl W, Bendtsen L. Increased muscular and cutaneous pain sensitivity in cephalic region in patients with chronic tension-type headache. *Eur J Pain* 2005; 12: 543-9.
18. Chesterton L, Barlas P, Foster N, Baxter D, Wright C. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain* 2003; 101: 259-66.
19. Jensen K, Andersen HO, Olesen J, Lindblom U. Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. *Pain* 1986; 25: 313-23.
20. Downie WW, Leatham P, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis* 1978; 37: 378-81.
21. Finocchietti S, Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Dynamic mechanical assessment of muscle hyperalgesia in humans: the dynamic algometer. *Pain Res Manag.* 2015; 20: 9-34.
22. Coppola G, Di-Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F. Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain* 2013; 14: 65.
23. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol* 2009; 8: 679-90.
24. Magis D, Vigano A, Sava S, d'Elia TS, Schoenen J, Coppola G. Pearls and pitfalls: electrophysiology for primary headaches. *Cephalalgia* 2013; 33: 526-39.