

Frequency of Primary Headache in Patients with Multiple Sclerosis in Mashhad

Alireza Alehashemi¹, Abbas Nourian¹, Marzieh Maleki^{2, 3*}, Mojtaba Meshkat⁴¹Department of Neurology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran²Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran³School of Medicine, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran⁴Department of Biostatistics, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

Article Info:

Received: 6 April 2015

Accepted: 20 May 2015

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic disease of the central nervous system and one of the most common neurological disorders among young adults. Clinical manifestations of MS vary from a benign disease to a rapid progressive disabling disorder. Although headache is not common in MS, an increased incidence of headache has been reported in people with MS. According to high prevalence of primary headache in MS patients and the prominence of its diagnosis in improving the quality of life, our aim was to evaluate the frequency of primary headache in patients with MS.

Materials and Methods: 100 patients with multiple sclerosis enrolled in this descriptive study. Age, gender, clinical form of disease, duration, Expanded Disability Status Scale, family history of headache and type of headache according to international headache society criteria (IHS) were recorded. **Results:** In this study, 48% of MS patients had primary headache. Frequency of migraine was 19% and tension type headache was 29%. There was no significant association between primary headache and MS clinical features. **Conclusion:** This study points to a high comorbidity of headache and MS in Mashhad. Further studies in larger number of patients are needed to confirm our preliminary investigations.

Key words:

1. Multiple Sclerosis
2. Headache Disorders, Primary
3. Migraine Disorders

* **Corresponding Author:** Marzieh MalekiE-mail: mrz.maleki@yahoo.com

فراوانی سردرد اولیه در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروز در مشهد

علیرضا آل هاشمی^۱، عباس نوریان^۱، مرضیه ملکی^{۲،۳*}، مجتبی مشکات^۴^۱گروه مغز و اعصاب، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران^۲مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران^۳دانشکده پزشکی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران^۴گروه آمار زیستی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۳۰ اردیبهشت ۱۳۹۴

تاریخ دریافت: ۱۷ فروردین ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: مالتیپل اسکلروز یک بیماری مزمن سیستم عصبی مرکزی و یکی از شایع‌ترین اختلالات نورولوژیکی در میان بالغین جوان است. تظاهرات بالینی مالتیپل اسکلروز از یک بیماری خوش خیم تا یک اختلال ناتوان‌کننده سریع پیشرونده متفاوت است. اگرچه سردرد در مالتیپل اسکلروز معمول نیست، یک افزایش بروز سردرد در افراد مبتلا به مالتیپل اسکلروز گزارش شده است. بر طبق شیوع بالای سردرد اولیه در بیماران مالتیپل اسکلروز و اهمیت تشخیص دقیق آن در بهبود کیفیت زندگی، هدف ما بررسی فراوانی سردرد اولیه در بیماران مالتیپل اسکلروز بود. **مواد و روش‌ها:** ۱۰۰ بیمار مبتلا به مالتیپل اسکلروز در این مطالعه توصیفی ثبت‌نام کردند. سن، جنس، فرم بالینی بیماری، مدت زمان ابتلاء، درجه ناتوانی، سابقه فAMILIAL سردرد و نیز نوع سردرد طبق معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد ثبت شدند. **یافته‌ها:** در این مطالعه ۴۸٪ از بیماران مالتیپل اسکلروز، سردرد اولیه داشتند. فراوانی میگرن ۱۹٪ بود و سردرد تنشی ۲۹٪ بود. بین سردرد اولیه و خصوصیات بالینی ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. **نتیجه‌گیری:** این مطالعه به وجود ابتلای همزمانی بالای سردرد و مالتیپل اسکلروز در مشهد اشاره می‌کند. مطالعات دیگری بر تعداد بیشتری از بیماران برای تأیید بررسی‌های مقدماتی ما مورد نیاز است.

کلید واژه‌ها:

۱. مالتیپل اسکلروز
۲. اختلالات سردرد اولیه
۳. اختلالات میگرن

* نویسنده مسئول: مرضیه ملکی

آدرس الکترونیکی: mrz.maleki@yahoo.com

مقدمه

مالتیپل اسکلروز (MS)^۱ یک بیماری مزمن سیستم عصبی مرکزی است که با التهاب، دمیالینه شدن و گلیوز (ایجاد اسکار) مشخص می‌شود و در نهایت منجر به تشکیل پلاک در مناطق مختلف مغز می‌گردد (۱). این بیماری حدود ۴۰۰۰۰ نفر را در ایالات متحده و ۲/۵ میلیون نفر را در سراسر جهان مبتلا کرده است و در زنان حدود ۳ برابر شایع‌تر از مردان است. سن بروز بیماری به‌طور معمول بین ۲۰ تا ۴۰ سال است ولی در تمام طول زندگی می‌تواند بروز کند (۲).

علت بیماری هنوز به‌طور دقیق مشخص نشده است ولی عواملی مانند نارسایی سیستم ایمنی، استعداد ژنتیکی، زمینه فامیلی، منطقه جغرافیایی، عفونت‌های ویروسی و فشارهای روحی را در ایجاد آن مؤثر می‌دانند (۱). تظاهرات بالینی MS از یک بیماری خوش خیم تا پیشرفت سریع و ایجاد یک بیماری ناتوان‌کننده متفاوت است. چهار شکل بالینی از بیماری تعریف شده است: ۱- شکل عودکننده بهبود یابنده (شایع‌ترین فرم) ۲- شکل ثانویه پیشرونده ۳- شکل اولیه پیشرونده ۴- شکل پیشرونده عودکننده (۲).

پژوهش‌های گسترده نشان می‌دهد که همراهی بعضی بیماری‌ها در بیماران MS، زندگی فرد را تحت تأثیر قرار داده و پیامدهای بالینی را به‌طور آشکاری متأثر می‌سازد. درک بهتر این بیماری‌های همراه، ممکن است فاکتورهای مسبب شایع را آشکار سازد و نیز فرصتی برای درمان بهتر شخص فراهم کند. با این وجود، شیوع، تأثیر و روش‌های شناسایی بعضی از این بیماری‌ها در بیماران مبتلا به‌طور واضح مشخص نشده است. یکی از این بیماری‌های همراه در بیماران MS، سردرد است (۳).

سردردها از شایع‌ترین علل مراجعه بیماران به پزشک است و حدود ۴۰٪ افراد در سال سردرد شدید را تجربه می‌کنند. سردردهای اولیه اختلالاتی هستند که در آن‌ها سردرد و سایر علائم همراه در غیاب هر نوع عامل خارجی ایجاد می‌شود که شایع‌ترین انواع آن میگرن، سردرد نوع تنشی و سردرد خوشه‌ای هستند.

از این میان، مهم‌ترین فرم سردرد ناتوان‌کننده و راجعه، میگرن است که در بسیاری از بیماران مبتلا سبب کاهش کیفیت زندگی می‌شود، درحالی‌که سردرد تنشی شایع‌ترین نوع سردرد بوده ولی به‌ندرت در فرد ایجاد ناتوانی می‌کند و به‌طور معمول با مصرف دارو به‌راحتی بهبود می‌یابد (۴).

سردرد بیشتر به‌عنوان یک نشانه MS در نظر گرفته نمی‌شود، گرچه در ۱-۲٪ بیماران در شروع بیماری گزارش شده است. اگرچه مکانیسم دقیق ایجاد سردرد در بیماران مبتلا به MS به‌طور دقیق مشخص نیست اما فرضیات مختلفی در این باره مطرح شده است که برخی از آن‌ها موارد زیر می‌باشد:

۱. به علت تأثیر فاکتورهای ژنتیکی و محیطی در ایجاد سردرد و MS، ممکن است این فاکتورها در ارتباط بین این دو بیماری سهیم باشند (۵).

۲. حضور پلاک‌های MS در مغز میانی بیماران مبتلا با افزایش احتمال بروز سردرد در بیماران ارتباط دارد (۴ برابر در بیماران با میگرن و ۲/۵ برابر در بیماران با سردرد تنشی) - (۶).

۳. سردرد در بیماران مبتلا با مصرف بعضی از داروهای درمانی MS نظیر اینترفرون بتا ارتباط دارد (۷).

با توجه به مطالعات گسترده در دیگر کشورها و درصد بالای همراهی سردرد اولیه در بیماران مبتلا به MS و اهمیت تشخیص دقیق آن در بهبود کیفیت زندگی آن‌ها (۸)، هدف ما در این مطالعه بررسی فراوانی سردرد اولیه در بیماران مبتلا به MS است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر یک مطالعه مشاهده‌ای از نوع توصیفی - تحلیلی و روش اجرای آن مقطعی می‌باشد که در بیماران مبتلا به MS مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های نورولوژی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد طی سال‌های ۱۳۹۳-۱۳۹۲ انجام شد. با توجه به مقاله Villani و همکاران (۹) که میزان شیوع سردرد اولیه را در بیماران MS ۶۱/۸٪ (P=۰/۶۱۸) گزارش نموده بودند و با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۹٪ (Z=۲/۵۸) که از توزیع نرمال به دست می‌آید و خطای نسبی D=P/۵ طبق فرمول زیر ۱۰۰ بیمار MS مورد بررسی قرار گرفتند.

$$n = \frac{p(1-p)Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2}{d^2} = \frac{(0/618)(1-0/618)\left(\frac{2}{58}\right)^2}{(0/1236)^2} \approx 100$$

N= تعداد بیماران

P= شیوع سردرد اولیه

Z= ضریب اطمینان

D= خطای نسبی

معیارهای ورود به مطالعه، بیماران مبتلا به MS بالینی قطعی بر اساس معیار مک‌دونالد می‌باشد که جهت شرکت در مطالعه رضایت داشتند (۱۰).

بیماران بر اساس شرایط زیر از مطالعه خارج شدند:

۱. بیماران مبتلا به MS که تحت درمان با داروهای ضد تشنج، داروهای اعصاب و روان و مهارکننده بتا بودند.

۲. بیمارانی که سردرد ناشی از علل ارگانیک مغزی دیگر مثل تومور مغزی، افزایش فشار داخل جمجمه و غیره داشتند.

پس از اخذ شرح حال و معاینه فیزیکی کامل، نمونه‌ها از بین افرادی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، انتخاب و اطلاعات مربوطه توسط پرسشنامه جمع‌آوری شد. متغیرهای مورد بررسی در پرسشنامه شامل سن، جنس، فرم بالینی MS، درجه ناتوانی (EDSS)^۲، مدت زمان ابتلاء به بیماری MS، سابقه فامیلی سردرد و نوع سردرد بر اساس معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد (IHS)^۳ بود (۱۱).

^۱ Multiple sclerosis

^۲ Expanded disability status scale

^۳ International headache society

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

در توصیف داده‌ها از جدول‌های آماری و نمودارهای مناسب استفاده شد. برای متغیرهای جنس، سن، فرم بالینی بیماری MS، مدت زمان ابتلاء به بیماری و سابقه فامیلی سردرد از جدول‌های فراوانی و درصد فراوانی استفاده شد و برای متغیرهای سن، مدت زمان ابتلاء به بیماری و درجه ناتوانی، میانگین و انحراف معیار گزارش شد. در تحلیل داده‌های با مقیاس اسمی (ارتباط بین سردرد تنشی با سن، جنس و مدت زمان ابتلاء به بیماری و نیز ارتباط بین سردرد میگرن با سن) از آزمون کای دو (Likelihood Ratio Chi-Square) استفاده شد و در مواردی که بیش از ۲۰٪ فراوانی‌های مورد انتظار جداول کمتر از ۵ بود (کوکران) از آزمون دقیق فیشر^۴ برای تعیین ارتباط بین سردرد میگرن با جنس، فرم بالینی MS، مدت زمان ابتلاء به بیماری و سابقه فامیلی سردرد و نیز تعیین ارتباط بین سردرد تنشی با فرم بالینی MS و سابقه فامیلی سردرد استفاده شد.

در تجزیه و تحلیل داده‌ها ابتدا نرمال بودن داده‌ها (در مواردی که داده‌ها گسسته یا کیفی بوده یا حجم نمونه کمتر از ۳۰ بوده است) با استفاده از آزمون یک نمونه‌ای کلوموگروف-اسمیرنف^۵ با اصلاح لی‌لی فرس^۶ مورد بررسی قرار گرفت که به دلیل نرمال نبودن از آزمون من ویتنی جهت تعیین ارتباط بین انواع سردرد و درجه ناتوانی بیماران استفاده شد. نرم‌افزار مورد استفاده در این پژوهش SPSS v.22 بود و در کلیه آنالیزها سطح آماری $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از مجموع ۱۰۰ بیمار مبتلا به MS، ۲۵ نفر (۲۵٪) مرد و ۷۵ نفر (۷۵٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران، 32.7 ± 7.9 سال بود. کمترین سن در بین بیماران مبتلا، ۱۷ سال و بیشترین سن ۵۸ سال بود. ۸۴ نفر (۸۴٪) از بیماران مبتلا به نوع عودکننده بهبودیافته، ۱۳ نفر (۱۳٪) مبتلا به نوع ثانویه پیشرونده و ۳ نفر (۳٪)

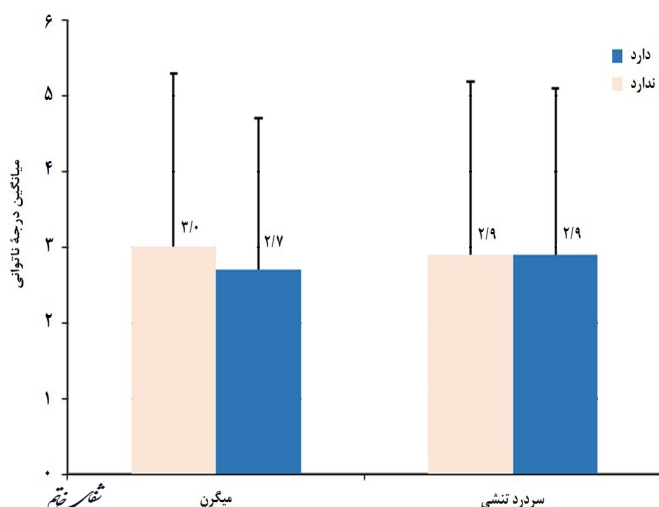
مبتلا به نوع اولیه پیشرونده بودند. میانگین EDSS 2.9 ± 2.3 (۹-۰) بود. میانگین مدت زمان ابتلاء به بیماری 6.2 ± 3.4 سال بود. ۱۶ نفر (۱۶٪) از بیماران سابقه فامیلی سردرد داشتند که از این تعداد، ۱۰ مورد میگرن و ۶ مورد سردرد تنشی بود.

از بین بیماران مبتلا به MS، ۴۸ نفر (۴۸٪) سردرد اولیه، ۱۹ نفر (۱۹٪) میگرن و ۲۹ نفر (۲۹٪) سردرد تنشی داشتند ولی در هیچ‌یک سردرد خوشه‌ای گزارش نشد (نمودار ۱).

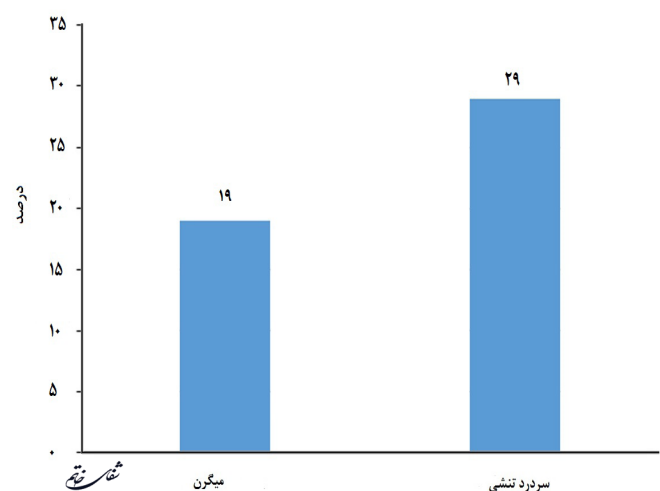
طبق نتایج جدول ۱، بیماران MS با سردرد (میگرن و سردرد تنشی)، بیشتر زنان جوان مبتلا به فرم عودکننده بهبودیافته بودند و سابقه فامیلی سردرد نداشتند. بین انواع مختلف سردرد اولیه با سن، جنس، فرم بالینی MS، EDSS، مدت زمان ابتلاء به MS و سابقه فامیلی سردرد ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (نمودار ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که سردردهای اولیه در بیماران مبتلا به MS شایع است و در نزدیک به نیمی از بیماران یافت می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط Möhrke و همکاران با هدف بررسی شیوع سردرد و انواع آن روی ۱۸۰ بیمار مبتلا به MS انجام شد، ۵۵/۴٪ بیماران مبتلا، سردرد داشتند. میگرن در ۱۶/۳٪ و سردرد تنشی در ۲۳/۵٪ بیماران دیده شد اما هیچ‌یک سردرد خوشه‌ای نداشتند (۱۲). در بررسی Putzki و همکاران که با هدف بررسی شیوع یک‌ساله سردرد روی ۴۹۱ بیمار مبتلا به MS و ۴۴۷ نفر شاهد همسان‌سازی شده از لحاظ سن و جنس انجام شد، شیوع سردرد در بیماران مبتلا ۵۶/۲٪ بود. ۳۷/۲٪ سردرد تنشی و ۲۴/۶٪ میگرن داشتند (۱۳). در پژوهش Villani و همکاران که روی ۱۰۲ بیمار مبتلا به MS انجام شد، شیوع همیشگی سردرد اولیه ۶۱/۸٪ بود (۹). در مطالعه ما نیز، شایع‌ترین نوع سردرد اولیه در بیماران مبتلا، سردرد تنشی و در درجه بعد، میگرن بود و سردرد خوشه‌ای نیز مشاهده نشد که با نتایج حاصل از مطالعات هم‌خوانی داشت.



نمودار ۲- توزیع درجه ناتوانی بر حسب نوع سردرد.



نمودار ۱- فراوانی سردرد اولیه در بیماران مالتیپل اسکلروز.

^۴ Fisher's exact test

^۵ Kolmogorov-Smirnov

^۶ Lilliefors

جدول ۱- بررسی سن، جنس، فرم بالینی مالتیپل اسکلروز، مدت ابتلاء و سابقه فامیلی سردرد در بیماران مالتیپل اسکلروز بر اساس سردرد.

	کل (نفر ۱۰۰)	میگرن دارد (نفر ۱۹)	میگرن ندارد (نفر ۸۱)	P-Value	سردرد تنشی دارد (نفر ۲۹)	سردرد تنشی ندارد (نفر ۷۱)	P-Value
جنس	مرد	۲۵	۲	۰/۱۴۴†	۴	۲۱	۰/۱۲۹‡
	زن	۷۵	۱۷	۵۸	۲۵	۵۰	
سن	کمتر از ۳۰ سال	۴۱	۱۰	۳۱	۱۵	۲۶	۰/۳۴۰‡
	۳۰-۴۰ سال	۴۵	۶	۳۹	۱۰	۳۵	
	بیشتر از ۴۰ سال	۱۴	۳	۱۱	۴	۱۰	
فرم بالینی مالتیپل اسکلروز	عودکننده بهبود یافته	۸۴	۱۷	۶۷	۲۴	۶۰	۰/۳۵۵†
	ثانویه پیشرونده	۱۳	۲	۱۱	۳	۱۰	
	اولیه پیشرونده	۳	۰	۳	۲	۱	
درجه ناتوانی	میانگین \pm انحراف معیار	۲/۹ \pm ۲/۳	۲/۷ \pm ۲	۳ \pm ۲/۳	۲/۹ \pm ۲/۲	۲/۹ \pm ۲/۳	۰/۷۱۹‡
	کمترین	۰	۰	۰	۰	۰	
	بیشترین	۹	۷/۵	۹	۷/۵	۹	
مدت زمان ابتلاء به مالتیپل اسکلروز	کمتر از یکسال	۱۳	۵	۸	۱	۱۲	۰/۱۳۷‡
	۱-۵ سال	۳۲	۴	۲۸	۱۲	۲۰	
	۶-۱۰ سال	۳۶	۶	۳۰	۱۲	۲۴	
	بیشتر از ۱۰ سال	۱۹	۴	۱۵	۴	۱۵	
سابقه فامیلی سردرد	دارد	۱۶	۲	۱۴	۸	۸	۰/۰۶۸†
	ندارد	۸۴	۱۷	۶۷	۲۱	۶۳	

† Fisher's Exact Test ‡ Likelihood Ratio § Mann-Whitney

داشت. بیماران MS با سردرد، بیشتر زنان جوان بودند و اغلب یک سندرم ایزوله بالینی و فرم عودکننده بهبود یافته را به جای فرم ثانویه پیشرونده نشان دادند. EDSS به طور بارزی در بیماران MS با سردرد، پایین تر از بیماران بدون سردرد بود (۱۲).

در مطالعه Kister و همکاران که روی ۲۰۴ بیمار مبتلا به MS انجام شد، فراوانی نسبی میگرن برای زن و مرد نسبت به گروه کنترل ۳ برابر بیشتر بود. وضعیت میگرن ارتباط واضحی با ناتوانی بر پایه مقیاس ناتوانی بیماران یا ضایعات T2 در MRI^۷ مغز نداشت. میگرن در بیماران مبتلا به MS نسبت به جمعیت عمومی ۳ برابر بیشتر بود و بیماران MS با میگرن علامت‌های بیشتری نسبت به بیماران بدون سردرد داشتند (۱۶).

در پژوهش ما، سردرد بیشتر در زنان جوان مبتلا به فرم عودکننده بهبود یافته و بدون سابقه فامیلی سردرد مشاهده شد اما بین سردرد با سن، جنس، فرم بالینی MS، EDSS، مدت زمان ابتلا به بیماری و سابقه فامیلی سردرد ارتباطی وجود نداشت که یک علت آن می‌تواند حجم کم نمونه در مطالعه ما باشد و ارزیابی‌های بیشتر جهت دستیابی به نتایج بهتر در این زمینه توصیه می‌شود.

با توجه به مطالعه ما سردرد در بیماران MS شایع بوده و در نزدیک به نیمی از مبتلایان به بیماری دیده می‌شود. با توجه به شیوع بالای سردرد در بیماران مبتلا به MS، بررسی بالینی آن در تمامی بیماران لازم است، چرا که همراهی توأم این دو بر کیفیت زندگی روزانه و عملکرد بیماران تأثیر به سزایی دارد و

در پژوهش‌های اخیر یکی از علل مطرح شده در مورد میزان بالای سردرد در بیماران MS، ارتباط سردرد با داروهای مورد استفاده در درمان بیماران به‌ویژه مصرف اینترفرون ذکر شده است. در بررسی Moisset و همکاران که روی ۶۷۳ بیمار مبتلا به MS انجام شد، شیوع کلی سردرد در بیماران طی یک دوره یک‌ماهه ۷۹٪ بود که ۴۹٪ آن میگرن بوده است. میگرن با سن، مدت بیماری، نوع عودکننده بهبود یافته و درمان با اینترفرون بتا مرتبط بود (۱۴). در مطالعه Villani و همکاران که روی ۲۵۰ بیمار مبتلا به MS نوع عودکننده بهبود یافته انجام شد، ۱۰۲ بیمار (۴۹/۸٪) میگرن داشتند. فاکتورهای مرتبط با ناتوانی متوسط تا شدید در بیماران MS با میگرن، افسردگی، اضطراب و درمان مداوم با اینترفرون بتا بود (۱۵).

در پژوهش Villani و همکاران میگرن بیشتر در بیماران جوان و با MS عودکننده بهبود یافته مشاهده شد، در حالی که سردرد تنشی با سنین بالاتر، جنس مرد و نوع پیشرونده ثانویه ارتباط داشت. ۶۴ بیمار شرح حالی از مصرف کنونی یا قبلی اینترفرون بتا داشتند. از این تعداد، ۱۷ مورد شرح حالی از سردرد نداشتند، در حالی که ۲۴ مورد از افزایش فراوانی حملات میگرن شکایت داشتند و ۷ مورد سردرد به دنبال مصرف اینترفرون بتا را گزارش کردند (۹).

در مطالعه Putzki و همکاران نیز، میزان شیوع سردرد با گروه کنترل تفاوتی نداشت و سردرد ارتباطی با ناتوانی در درمان بیماران نشان نداد (۱۳). در پژوهش Möhrke و همکاران در مقایسه بیماران مبتلا به MS با و بدون سردرد، تفاوت‌های بارزی در سن، جنس، دوره بیماری MS، عملکرد فیزیکی، درد و عملکرد اجتماعی وجود

.....
⁷ Magnetic resonance imaging

و سایر روش‌های درمانی مشترک دو بیماری نقش مهمی را ایفاء نماید. تحقیقات تکمیلی بر روی حجم بالاتری از بیماران برای تأیید نهایی یافته‌های ما در این بررسی ضروری است.

انجام مطالعات بیشتر و در حجم نمونه بالاتر جهت تعیین ارتباط بین سردرد و MS و مکانیسم همراهی آن‌ها با یکدیگر توصیه می‌شود. توجه همزمان به این دو بیماری می‌تواند در تجویز دارو

منابع

1. Riley CS, Tullman MJ. Demyelinating Diseases, Multiple Sclerosis. Rowland LP, Pedley TA. Merritt's Neurology. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2010; p. 903-18.
2. Riley CS, Tullman MJ. Multiple sclerosis. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2010; p. 903-18.
3. Marrie AR, Yu NB, Leung S, Elliott L, Caetano P, Warren S, et al. The utility of administrative data for surveillance of comorbidity in multiple sclerosis: A validation study. *Neuroepidemiology*. 2013; 40(2): 85-92.
4. Green MW. Paroxysmal Disorders, Primary and Secondary Headaches. Rowland LP, Pedley TA. Merritt's Neurology. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. 2010; p. 951-60.
5. Kister I, Caminero AB, Herbert J, Lipton RB. Tension-type headache and migraine in multiple sclerosis. *Curr Pain Headache Rep*. 2010; 14(6): 441-8.
6. Gee JR, Chang J, Dublin AB, Vijayan N. The association of brainstem lesions with migraine-like headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache*. 2005; 45(6): 670-7.
7. Villani V, Prosperini L, De Giglio L, Pozzilli C, Salvetti M, Sette G. The impact of interferon beta and natalizumab on comorbid migraine in multiple sclerosis. *Headache*. 2012; 52(7): 1130-5.
8. Villani V, Prosperini L, Pozzilli C, Salvetti M, Sette G. Quality of life of multiple sclerosis patients with comorbid migraine. *Neurol Sci*. 2011; 32 Suppl 1: S149-51.
9. Villani V, Prosperini L, Ciuffoli A, Pizzolato R, Salvetti M, Pozzilli C, et al. Primary headache and multiple sclerosis: preliminary results of a prospective study. *Neurol Sci*. 2008; 29 Suppl 1: S146-8.
10. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50(1): 121-7.
11. Headache classification subcommittee of the international headache society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004; 24Suppl 1: 9-160.
12. Möhrke J, Kropp P, Zettl UK. Headaches in multiple sclerosis patients might imply an inflammatory process. *PLoS One*. 2013; 8(8): e69570. doi: 10.1371/journal.pone.0069570.
13. Putzki N, Pfromm A, Limmroth V, Yaldizli O, Tettgenborn B, Diener HC, et al. Prevalence of migraine, tension-type headache and trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2009; 16(2): 262-7.
14. Moisset X, Ouchchane L, Guy N, Bayle DJ, Dalle R, Clavelou P. Migraine headaches and pain with neuropathic characteristics: comorbid conditions in patients with multiple sclerosis. *Pain*. 2013; 154(12): 2691-9.
15. Villani V, De Giglio L, Sette G, Pozzilli C, Salvetti M, Prosperini L. Determinants of the severity of comorbid migraine in multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2012; 33(6): 1345-53.
16. Kister I, Caminero AB, Monteith TS, Soliman A, Bacon TE, Bacon JH, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain*. 2010; 11(5): 417-25.