

*Бабичев А.Н.,*

*студент*

*1 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Бесчетнов И.Д.,*

*студент*

*1 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Гибадатов Б.У.,*

*студент*

*1 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

*Гурьева П.А.,*

*студент*

*1 курс, Лечебный факультет*

*ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ*

*Россия, г. Москва*

## **ЦЕНТРАЛЬНАЯ СЕНСИТИЗАЦИЯ ПРИ МИГРЕНИ**

*Аннотация:* Центральная сенситизация – это увеличение ответной реакции ноцицептивного нейрона центральной нервной системы в сравнении с их нормальным афферентным сигналом. Как результат, даже незначительное раздражение может вызывать острую боль, ведущую к хронизации и отягощению различных заболеваний, таких как неврологические

расстройства. ЦС связана с мигренью – неврологическим расстройством, значительно снижающим качество жизни. В частности, предполагается, что ЦС вовлечена в патогенез кожной аллодинии, а также в хронизации мигрени. В этой статье будет рассмотрена связь между ЦС и мигренью с учетом патофизиологических аспектов и доказательств из клинических исследований. Вероятно, что скрининговые исследования и лечение ЦС в дальнейшем могли бы улучшить качество жизни пациентов, страдающих мигренью.

**Ключевые слова:** мигрень, центральная сенситизация, кожная аллодиния, хроническая мигрень, патофизиология мигрени.

**Abstract:** *Central sensitization is an increase in the response of nociceptive neurons in the central nervous system compared to their normal afferent signal. As a result, even minor irritation can cause acute pain, leading to chronicity and aggravation of various diseases, such as neurological disorders. CS is associated with migraine, a neurological disorder that significantly reduces quality of life. In particular, it is assumed that CS is involved in the pathogenesis of cutaneous allodynia as well as in the chronicity of migraine. This article will review the relationship between CS and migraine, taking into account pathophysiological aspects and evidence from clinical studies. It is likely that screening studies and treatment of CS could further improve the quality of life of migraine patients.*

**Keywords:** *migraine, central sensitization, cutaneous allodynia, chronic migraine, pathophysiology of migraine.*

## Введение

Центральная сенситизация (ЦС) возникает, когда функция путей болевой чувствительности усилена и проявляется в ненормальной чувствительности. Определение ЦС звучит как «усиленная ответная реакция ноцицептивных нейронов в центральной нервной системе на нормальные или

подпороговые афферентный сигналы», согласно терминологии Международной Ассоциации по Изучению Боли. Оригинальные работы Woolf и др. демонстрируют, что увеличение возбудимости нейронов спинного мозга, вызванное периферической травмой, изменяет коэффициент усиления соматосенсорной системы. В то время как периферическая сенситизация – это повышение чувствительности местных периферических терминалей чувствительных волокон, которые иннервируют поврежденную ткань, то ЦС вовлекает центральную нервную систему. ЦС может возникнуть вследствие повреждения тканей после травмы периферического нерва, а также при заболеваниях без периферической патологии, таких как мигрень, фибромиалгия, заболевание височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) и при синдроме раздраженного кишечника. Многоцентровое исследование типа случай-контроль показывают высокие показатели в опроснике центральной сенситизации (CSI) у пациентов с различными неврологическими, психологическими и болевыми расстройствами, включая мигрень, чем у здоровых людей. Кроме того, симптомы, связанные с ЦС, были связаны с тяжестью боли, влиянием боли на повседневную жизнь и депрессивными симптомами в группе пациентов [1]. Поэтому лечение боли и симптомов, связанных с ЦС, при различных заболеваниях, связанных с болью, является неотложной задачей. Мигрень – это главное неврологическое расстройство, которое причиняет большой вред в повседневной жизни: многие пациенты страдают от нестерпимой боли. Генетическая предрасположенность и активация сосудистого русла тройничного нерва считаются основными патофизиологическими факторами мигрени, необходимо учитывать вовлечённость ЦС в патогенез кожной аллодинии (КА) и хронической мигрени. В этой статье будет описана ЦС у людей, страдающих мигренью.

### **Определение и диагностика центральной сенситизации**

ЦС клинически проявляется как КА (снижение болевого порога кожи), гипералгезия (усиленная и продолжительная реакция на вредные стимулы) и вторичная гипералгезия (распространение чувствительности за пределы области повреждения на неповрежденную ткань). Для диагностики боли, вызванной ЦС, рекомендуется использовать три основных критерия: 1) наличие боли, непропорциональной характеру и степени травмы или патологии; 2) диффузное распределение боли и наличие аллодинии и гипералгезии; 3) повышенная чувствительность от органов чувств, не связанных с опорно-двигательным аппаратом. Люди, страдающие болью вследствие ЦС, проявляют повышенную чувствительность к яркому свету, прикосновениям, шуму, пестицидам, механическому давлению, лекарствам и температуре (низкой и высокой), эти симптомы также могут быть связаны с усталостью, нарушениями сна, трудностями с концентрацией внимания, ощущением отечности конечностей, покалыванием и онемением. Эти характеристики являются важными для дифференциации боли, вызванной ЦС, от нейропатической боли.

### **Скрининговые методы в диагностике центральной сенситизации**

CSI – это широко используемый вопросник для оценки симптомов, связанных с ЦС, в клинических исследованиях. CSI включает в себя 25 пунктов, связанных с ЦС, с общим количеством баллов от 0 до 100. Оценка части A  $\geq 40$  баллов способствует постановке диагноза ЦС и может быть использована в качестве альтернативы вышеупомянутому третьему критерию (повышенная чувствительность органов чувств, не связанных с опорно-двигательным аппаратом). В части B CSI оценивается наличие семи заболеваний, связанных с ЦС (фибромиалгия (ФМ), синдром хронической усталости (СХУ), заболевания ВНЧС, мигрень или головная боль напряжения (ГБН), множественная химическая чувствительность и синдром беспокойных

ног (СБН)), диагностированных ранее. В дополнение количественное сенсорное тестирование (QST) – это неинвазивный метод оценки функции волокон А-дельта и С. Выявление механической гипералгезии и механической аллодинии может быть оценено как боль, вызванная ЦС.

Кожная аллодиния (КА), кожная гиперчувствительность, часто наблюдаемая у пациентов с мигренью, предположительно, связана с патогенезом ЦС. Контрольный список симптомов аллодинии (ASC-12) состоит из 12 вопросов, в которых спрашивается о частоте различных симптомов аллодинии, связанных с приступами головной боли. ASC-12 был проверен на полезность и достоверность. Например, в исследовании 88 пациентов с мигренью, ASC-12 был использован для правильного определения у 84,8% пациентов, классифицированных как аллодинические по QST. [2] В большом обследовании 16 573 человек, страдающих головной болью, ASC-12 показал, что распространенность тяжелой КА (оценка по ASC  $\geq 9$  баллов) была самой высокой у пациентов с трансформированной мигренью (28,5%), за которыми следовали пациенты с мигренью (20,4%), вероятной мигренью (12,3%), другими хроническими ежедневными головными болями (6,2%) и тяжелой эпизодической головной болью типа ГБН (5.1%) [3]. Кроме того, у пациентов страдающих мигренью, КА связана с женским полом, частотой головной боли, увеличением индекса массы тела, инвалидностью и депрессией.

Для оценки интенсивности боли в повседневной жизни был разработан опросник самооценки болевой чувствительности (PSQ) в качестве альтернативы экспериментальному тестированию боли. В подтвержденном исследовании результаты комплексного экспериментального тестирования боли, включая различные модальности, такие как тепло, холод, давление и укол, были сопоставлены с PSQ. Показатели PSQ значительно коррелировали с экспериментальными оценками интенсивности боли, что позволяет предположить, что PSQ может быть полезным, альтернативным инструментом

для экспериментальных процедур по оценке интенсивности боли у здоровых людей [4]. Кроме этого, достоверность PSQ была проверена на пациентах с хронической болью [5]. PSQ может быть использован для прямого измерения сенсорного облегчения, вовлеченного в ЦС, тогда как CSI может использоваться для оценки ЦС в более широком контексте и характеристик состояний, связанных с ЦС.

### **Заболевания, связанные с центральной сенситизацией**

В таблице 1 представлены заболевания, связанные с ЦС. Пациенты с СБН демонстрируют снижение болевых порогов и усиление временной суммации тепловой боли, что указывает на вовлечение спинальных уровней и супраспинальных процессов. Исследование, включавшее 11 пациентов с СБН, показало статическую механическую гипералгезию на стимулы уколком, которая была устранена длительным лечением дофаминергическими препаратами [6] Это наблюдение позволяет предположить, что СБН связан с ЦС нейронов спинного мозга из-за аномального периферического входа или изменения восходящего тормозного дофаминергического контроля спинного мозга. Симптомы СХУ и ФМ совпадают в том, что оба заболевания вызывают изнурительную усталость и хроническую распространенную боль. У пациентов с ФМ аномальная модуляция боли объясняется дисрегуляцией активности таламуса и гипоперфузией хвостатого ядра, по данным визуализационных исследований. Когда боль вызывается у пациентов с ФМ, значительной активации таламуса не наблюдается, но наблюдается двусторонняя активация соматосенсорной коры и правой передней поясной извилины, что характерно для пациентов с аллодинией. Пациенты с СХУ имеют более низкие болевые пороги и гипералгезию в различных местах по сравнению с контрольной группой. Как и при ФМ, отсутствие повреждения периферических тканей наряду с отсутствием четкой локализации боли у

пациентов с СХУ позволяет предположить, что причиной хронической распространенной боли может быть ЦС.

**Таблица 1** Заболевания, связанные с центральной сенситизацией

Синдром беспокойных ног
Синдром хронической усталости
Фибромиалгия
Заболевания ВНЧС
Мигрень
Головная боль напряжения
Синдром раздраженного кишечника
Множественная химическая чувствительность

Широко распространенная двухсторонняя механическая и термическая болевая чувствительность была зарегистрирована у женщин-пациентов с заболеваниями ВНЧС по сравнению с соответствующей по возрасту контрольной группой, [7] что позволяет предположить, что ЦС играет определенную роль.

Во время приступов головной боли у пациентов с ГБН мышечная чувствительность была увеличена в височной области, а пороги термической боли снижены, но были нормальными в руках, что указывает на то, что сегментарная центральная сенситизация может способствовать возникновению боли у пациентов с частой ГБН.

У большинства пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК) наблюдается как ректальная, так и соматическая чувствительность; повторяющаяся стимуляция сигмовидной кишки у пациентов с СРК приводит к ректальной гипералгезии и висцеральным соматическим реакциям [8]. Напротив, ректальная местная анестезия уменьшает ректальную и соматическую боль у пациентов с СРК, что позволяет предположить участие ЦС у пациентов с СРК.

Множественная химическая чувствительность (МХЧ) – это состояние, при котором химическая непереносимость или обусловленная токсикантами потеря толерантности вызывается воздействием нескольких химических веществ. МХЧ часто вызывается воздействием обонятельных раздражителей. По сравнению с контрольной группой, пациенты с МХЧ ощущали большую интенсивность запаха и дискомфорт после воздействия одорантов в исследовании Andersson L. et al., 2016. По сравнению со здоровыми людьми, пациенты с МХЧ показали значительно более высокий метаболизм обонятельной коры с двух сторон в состоянии покоя в исследовании Alessandrini M. et al., 2016. Эти наблюдения позволяют предположить, что ЦС участвует в сенсорной гиперчувствительности у пациентов с МХЧ.

### **Данные визуализации при центральной сенситизации**

При проведении функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), в ходе которой изучалась индуцированная капсаицином ЦС у людей, была выявлена активация ствола мозга и таламуса [9]; более того, это были единственные участки, активность которых оставалась повышенной в состоянии гипералгезии по сравнению с нормальным состоянием, что позволяет предположить, что активность ствола мозга вносит вклад в поддержание ЦС. К тому же исследование индуцированной капсаицином ЦС с помощью соматосенсорных вызванных потенциалов показало повышенную возбудимость в соматосенсорной коре [10]. В исследовании Cagnie B. et al. от 2014 года у пациентов с ФМ были выявлены регионспецифичные изменения в объеме серого вещества префронтальной коры, передней поясной коры, островка, таламуса, моста и левого предклинья, изменение функциональной связи в нисходящей системе модуляции боли и повышенная активность в связанной с ЦС матрице боли, к которой относятся дорсолатеральная префронтальная кора, околотоводопроводное серое вещество и передняя

поясная кора. ЦС также играет роль при хронической боли в пояснице, распространенном заболевании опорно-двигательного аппарата. В исследовании, в котором применялась фМРТ, после давления на ноготь большого пальца у пациентов с хронической болью в пояснице наблюдалась более высокая активация в ассоциированных с болью областях, таких как первичная и вторичная контралатеральная соматосенсорная кора, нижняя теменная доля, мозжечок и ипсилатеральная соматосенсорная кора, по сравнению со здоровыми людьми [11].

## Мигрень

Мигрень – это приводящее к инвалидности неврологическое расстройство, которым страдают более 1 миллиарда человек во всем мире, с распространенностью 15% в течение одного года. Пик ее распространенности приходится на возраст 35-39 лет, и она является основной причиной инвалидности у людей моложе 50 лет, особенно у женщин. Для мигрени характерна повторяющаяся односторонняя пульсирующая головная боль умеренной или сильной интенсивности, сопровождающаяся тошнотой, рвотой и такими симптомами сенсорной гиперчувствительности, как фотофобия и фонофобия. Это расстройство можно разделить на мигрень без ауры и мигрень с аурой. Аура, характеризующаяся кратковременными очаговыми неврологическими симптомами, которые длятся 5-60 минут и обычно предшествуют или сопровождают головную боль, присутствует у одной трети пациентов с мигренью. Хроническая мигрень (ХМ) определяется как головная боль, возникающая 15 и более раз в месяц в течение не менее 3 месяцев, в то время как эпизодическая мигрень (ЭМ) относится к головным болям, возникающим 14 и менее раз в месяц. У пациентов с мигренью изменения в активности мозга в сочетании с сопутствующими симптомами развиваются до приступа головной боли, и эти симптомы сохраняются после его окончания.

Мигрень включает в себя несколько фаз: продромальную, ауру, головную боль, постдромальную и межприступную. Гипоталамическая активация развивается во время продромальной фазы, за которой следует дорсальная мостовая активация в фазе головной боли. Во время фазы ауры наблюдаются изменения в зрительной коре, соответствующие кортикальной распространяющейся депрессии (КРД). КРД, впервые описанная Леао, представляет собой медленно распространяющееся (2-5 мм/мин) состояние измененной электрокортикальной активности, сопровождающееся вазодилатацией и сменяющееся длительным торможением; по мнению Iyengar S. et al., это нейронный коррелят мигренозной ауры. Нейровизуализационное исследование показало медленно распространяющуюся область аномального кровотока (феномен, подобный КРД) в затылочной доле во время фазы ауры мигрени, что подтверждает эту концепцию. КРД возбуждает периферические и центральные тригеминоваскулярные нейроны, как показано при стимуляции коры головного мозга булавками или гранулами хлорида калия (KCl) в исследовании Zhang X. Однако вопрос, может ли КРД вызывать головную боль при мигрени, остается открытым, поскольку примерно 70% пациентов с мигренью не испытывают ауру, а пациенты с мигренью обычно не переживают травму, которая вызывает КРД, в отличие от исследований на животных.

### **Связь патофизиологии мигрени с центральной сенситизацией**

Периферическая сенсibilизация – это боль, которая развивается, когда сенсibilизированные ноцицепторы начинают стимулировать спинной мозг с возрастающей интенсивностью, что приводит к дальнейшему усилению боли, известному как ЦС. Периферическая сенсibilизация клинически наблюдается у пациентов с мигренью, поскольку их головные боли усиливаются при физической активности. ЦС связана с аномальной

возбудимостью нейронов в хвостатом ядре тройничного нерва. Исследование Zhang L. et al., 2022, на животных показало, что астроцитарная активация хвостатого ядра тройничного нерва способствует ЦС при ХМ. Периферическая сенсibilизация дуральных и менингеальных тригеминоваскулярных ноцицепторов связана с пульсирующим характером мигренозных головных болей. В отличие от этого, КА считается проявлением ЦС во время приступов мигрени и может быть маркером ЦС.

Тем не менее несмотря на то, что считается, что ЦС в большей степени участвует в усилении боли и хронизации ХМ, чем в ЭМ, ЦС наблюдается во время и между приступами, что позволяет предположить, что ЦС может играть определенную роль не только в ХМ, но и в ЭМ. Уровень глутамата в плазме крови, который может быть маркером ХМ, был значительно выше у пациентов с ХМ и ЭМ по сравнению с контрольной группой, но не имел значительных различий между участниками с ЭМ и ХМ. В исследовании, в котором ученые использовали экспериментальный протокол, основанный на медленно повторяющейся вызванной боли (SREP), характерные паттерны наблюдались не у контрольной группы, а у пациентов с ЭМ, что указывает на ЦС у пациентов с ЭМ [12]. Динамический индекс вызванной боли, основанный на применении SREP, может быть использован в качестве маркера ЦС у пациентов с мигренью. В исследовании, включающем 136 пациентов с мигренью, по сравнению с пациентами с малой частотой ЭМ (1-8 дней головной боли в месяц), пациенты с высокой частотой ЭМ (9-14 дней головной боли в месяц) и ХМ (>14 дней головной боли в месяц) имели сходные степени тяжести инвалидности, связанной с головной болью, а также связанные с ЦС симптомы [13]. Сравнение пациентов с мигренью с 15 и более головными болями в месяц и пациентов с 8-14 и более днями головной боли в месяц не выявило различий в таких параметрах, как депрессия, тревога и боль между этими двумя группами [14]. Veserra и др. исследовали различия в метаболитах мозга в передней поясной коре во время межприступного периода у пациентов

с ЭМ с помощью магнитно-резонансной спектроскопии и пришли к выводу, что мозг пациентов с ЭМ является сверхвозбудимым во время межприступного состояния на основании обнаруженных изменений метаболитов.

Гипоталамус является возможным источником приступов мигрени, поскольку тригеминоваскулярная система, иннервирующая твердую мозговую оболочку и крупные кровеносные сосуды головного мозга, активируется во время фазы головной боли. Некоторые исследования показали, что у пациентов с мигренью наблюдаются малозаметные различия в структурах мозга, связанных с обработкой боли, или в тригеминоваскулярной системе в межприступный период [15]. Кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP), в избытке содержащийся в нейронах тройничного ганглия, играет важную роль в возникновении головной боли при мигрени. Этот пептид выделяется в тройничном ганглии и может поддерживать периферическую сенсibilизацию, взаимодействуя с соседними нейронами и сателлитными глиальными клетками, способствуя развитию ЦС нейронов второго порядка. Фотофобия, фонофобия и осмофобия являются распространенными симптомами сенсорной гиперчувствительности при мигрени. Более тяжелые симптомы фотофобии, фонофобии, осмофобии и тошноты связаны с большей интенсивностью мигренозных головных болей. У пациентов с мигренью наблюдается атипичная активация мозга в ответ на болевые, обонятельные и визуальные стимулы и атипичные функциональные связи в сенсорно-дискриминативной обработке боли, аффективно-эмоциональной обработке, когнитивной обработке и модуляции боли. Также у пациентов с мигренью активация лимбической системы и рострального отдела моста отмечалась после ощущения запахов в исследовании Stankewitz A. et al., а активация зрительной коры – после визуальной стимуляции в работе Vincent M. et al.

## **Кожная аллодиния и центральная сенситизация**

КА – это состояние, определяемое как восприятие боли, вызванное приложением не вызывающих боли стимулов к нормальной коже; оно наблюдается у 60% пациентов с мигренью и еще более распространено среди пациентов с хронической мигренью (до 90%). ЦС тригеминоваскулярных нейронов вовлечена в развитие КА. КА может быть вызвана тепловой или механической стимуляцией и может быть локализована в голове (цефалическая КА) или генерализована (экстрацефалическая КА). В частности, считается, что КА на голове и лице во время приступа мигрени является результатом сенситизации на уровне ядра тригеминоспинального тракта, которое связано с околоводопроводным серым веществом. В исследовании, состоящем из случайной выборки из 24 000 человек, страдающих головной болью, КА чаще встречалась и была более тяжелой у пациентов с трансформированной мигренью и мигренью, чем при других первичных головных болях [16]. У пациентов с мигренью наличие КА было связано с женским полом, депрессией, инвалидностью, увеличением количества дней головной боли и повышением индекса массы тела. Вероятно, повторяющаяся активация тригеминоваскулярных нейронов и модулирующих боль путей с участием околоводопроводного серого вещества играет важную роль в прогрессировании мигрени. К другим факторам риска КА относятся чрезмерное употребление лекарственных препаратов и ранний возраст начала мигрени. Исследование функциональной связности в состоянии покоя показало, что по сравнению с пациентами с мигренью без иктальной КА, пациенты с мигренью с иктальной КА показали более сильную функциональную связь околоводопроводного серого вещества и клиновидного с другими областями ствола мозга, таламуса, инсулярной области и мозжечка, которые участвуют в дискриминационной обработке боли а также с областями более высокого порядка, связанными с болью,

такими как лобная и височная кора [17]. Russo и др. сообщили, что нарушения в функциональной связности сети пассивного режима и центральной исполнительной сети, а также микроструктурные изменения предсказывают заболеваемость СА. В фМРТ-исследовании повышенная активация контралатеральных зон, островковой доли и таламуса в приступном и межприступном состоянии наблюдалась в группе с генерализованной аллодинией, но не в группе без аллодинии, согласно данным Maleki N. [18]

Частота осложнений как КА, так и осмофобии выше у пациентов с ХМ, чем у пациентов с ЭМ по данным Lovati C., 2015. Кроме того, в исследовании Ashkenazi A. et al. пороги отвращения к звуку были ниже у пациентов с мигренью с аллодинией, чем у пациентов без аллодинии, что позволяет предположить связь между фонофобией и КА. Эти наблюдения показывают, что ЦС, вызванная рецидивирующей головной болью, может вызывать повышенную чувствительность к обонятельным, зрительным и слуховым стимулам параллельно с КА.

### **Заключение**

Мы описали участие ЦС в мигрени, включая различные патофизиологические аспекты и данные клинических исследований. ЦС связана с хронической мигренью и ЦА. Клиническая оценка и соответствующее лечение ЦС могут способствовать улучшению качества жизни пациентов с мигренью. Для уточнения роли ЦС в патогенезе мигрени необходимы дальнейшие плацебо-контролируемые исследования, в которых исследователи оценивают изменения в ЦС с помощью методов визуализации мозга.

### Используемая литература:

1. Suzuki K, Haruyama Y, Kobashi G, et al. Central sensitization in neurological, psychiatric, and pain disorders: a multicenter case-controlled study. *Pain Res Manag.* 2021;2021:6656917. doi:10.1155/2021/6656917
2. Jakubowski M, Silberstein S, Ashkenazi A, Burstein R. Can allodynic migraine patients be identified interictally using a questionnaire? *Neurology.* 2005;65(9):1419–1422. doi:10.1212/01.wnl.0000183358.53939.38
3. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology.* 2008;70 (17):1525–1533. doi:10.1212/01.wnl.0000310645.31020.b1
4. Ruscheweyh R, Marziniak M, Stumpfenhorst F, Reinholz J, Knecht S. Pain sensitivity can be assessed by self-rating: development and validation of the pain sensitivity questionnaire. *Pain.* 2009;146(1–2):65–74. doi:10.1016/j.pain.2009.06.020
5. Ruscheweyh R, Verneuer B, Dany K, et al. Validation of the pain sensitivity questionnaire in chronic pain patients. *Pain.* 2012;153(6):1210–1218. doi:10.1016/j.pain.2012.02.025
6. Edwards RR, Quartana PJ, Allen RP, Greenbaum S, Earley CJ, Smith MT. Alterations in pain responses in treated and untreated patients with restless legs syndrome: associations with sleep disruption. *Sleep Med.* 2011;12(6):603–609. doi:10.1016/j.sleep.2010.09.018
7. Fernandez-de-las-Penas C, Galan-del-Rio F, Fernandez-Carnero J, Pesquera J, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in women with myofascial temporomandibular disorder: evidence of impairment in central nociceptive processing. *J Pain.* 2009;10 (11):1170–1178. doi:10.1016/j.jpain.2009.04.017

8. Munakata J, Naliboff B, Harraf F, et al. Repetitive sigmoid stimulation induces rectal hyperalgesia in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1997;112(1):55–63. doi:10.1016/s0016-5085(97)70219-1
9. Lee MC, Zambreau L, Menon DK, Tracey I. Identifying brain activity specifically related to the maintenance and perceptual consequence of central sensitization in humans. *J Neurosci*. 2008;28(45):11642–11649. doi:10.1523/JNEUROSCI.2638-08.2008
10. Baron R, Baron Y, Disbrow E, Roberts TP. Activation of the somatosensory cortex during Abeta-fiber mediated hyperalgesia. A MSI study. *Brain Res*. 2000;871(1):75–82. doi:10.1016/s0006-8993(00)02444-6
11. Kobayashi Y, Kurata J, Sekiguchi M, et al. Augmented cerebral activation by lumbar mechanical stimulus in chronic low back pain patients: an FMRI study. *Spine*. 2009;34(22):2431–2436. doi:10.1097/BRS.0b013e3181b1fb76
12. de la Coba P, Bruehl S, Del paso GAR. Slowly repeated evoked pain (SREP) as a central sensitization marker in episodic migraine patients. *Sci Rep*. 2021;11(1):4582. doi:10.1038/s41598-021-84157-1
13. Di Antonio S, Castaldo M, Ponzano M, et al. Disability, burden, and symptoms related to sensitization in migraine patients associate with headache frequency. *Scand J Pain*. 2021;21(4):766–777. doi:10.1515/sjpain-2021-0050
14. Ishii R, Schwedt TJ, Dumkrieger G, et al. Chronic versus episodic migraine: the 15-day threshold does not adequately reflect substantial differences in disability across the full spectrum of headache frequency. *Headache*. 2021;61(7):992–1003. doi:10.1111/head.14154
15. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553–622. doi:10.1152/physrev.00034.2015
16. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: a population study. *Neurology*. 2008;70 (17):1525–1533. doi:10.1212/01.wnl.0000310645.31020.b1

17. Stiasny-Kolster K, Magerl W, Oertel WH, Moller JC, Treede RD. Static mechanical hyperalgesia without dynamic tactile allodynia in patients with restless legs syndrome. *Brain*. 2004;127(Pt 4):773–782. doi:10.1093/brain/awh079
18. Maleki N, Szabo E, Becerra L, et al. Ictal and interictal brain activation in episodic migraine: neural basis for extent of allodynia. *PLoS One*. 2021;16(1):e0244320. doi:10.1371/journal.pone.0244320