

## 만성 두통 환자에서 Botulinum Toxin Type A 치료

가톨릭대학교 의과대학 마취통증의학교실

문동언 · 문영은 · 김시현 · 김은성

= Abstract =

### Botulinum Toxin Type A Therapy in Chronic Headache Patients

Dong Eon Moon, M.D., Young Eun Moon, M.D., Shi Hyeon Kim, M.D., and Eun Sung Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

**Background:** Chronic headache (CH) constitutes a significant public health problem, impacting on both the individual sufferer and society. Patients with CH, unresponsive to drug therapy or nerve block, suffer considerable disability due to the frequency and severity of attacks; therefore, they should be considered for novel therapy. Botulinum toxin type A (BoNT-A) has shown significant promise in the management of CH. In this paper, we review recent evidence on the efficacy of BoNT-A, and also report our experience with this treatment in CH patients.

**Methods:** BoNT-A was used to treat 69 CH patients, including 47 in a chronic migraine group and 22 in a non-migraine CH group, who showed therapy-resistance to palliative drug or nerve block. We investigated the demography, dosage and site of BoNT-A injection, and used a visual analogue scale (VAS) for pain and the degree of satisfaction. The data were analyzed using t-tests and a Friedman repeated measures analysis of variance on ranks.

**Results:** Significant decreases in the VAS for pain were found in both the chronic migraine and non-migraine CH groups, from 2, 4 and 12 weeks and from 4 and 12 weeks, respectively, after BoNT-A administration ( $P < 0.05$ ). The chronic migraine group showed significantly lower VAS scores for pain than the non-migraine CH group from 2, 4 and 12 weeks after the BoNT-A administration ( $P < 0.05$ ). Twenty eight patients (59.2%) in the chronic migraine group and eight (36.4%) in the non-migraine CH were satisfied with the BoNT-A treatment.

**Conclusions:** This clinical study revealed that the use of BoNT-A demonstrated efficacy for CH patients resistant to drug therapy or nerve block. Moreover, BoNT-A proved itself more effective in the chronic migraine than non-migraine CH group. (Korean J Pain 2005; 18: 29-33)

**Key Words:** botulinum toxin type A, chronic headache.

## 서 론

Botulinum toxin은 강력한 신경독소로서 Clostridium botulinum에 의해 생성되며 신경근 연결에서 아세틸콜린 분비를 차단하여 이완성 근마비를 일으킨다. 이러한 botulinum toxin의 성질은 수개월간 지속되는 일시적인 화학적탈신경(chemo-denervation)을 일으켜 전신적 부작용의 위험을 최소화하면서 근육, 한선 또는 수축근 등의 활동을 감소시키거나 소실시킨다.<sup>1)</sup> Botulinum toxin의 첫 임상 적용은 원숭이 모델에서 사시의 비수술적 치료를 연구하면서 보고되었다.<sup>2)</sup> Botulinum

toxin type A (BoNT-A)는 연결된 신경 종말에 결합하여 아세틸콜린 분비를 차단하여 사시, 안검 경련, 편측 안면 경련, 경부 근긴장이상 등과 같은 과도한 근수축과 관련된 질환을 치료하는데 유용하다.<sup>3)</sup> 최근에 편두통을 포함한 여러 형태의 두통, 요하부통, 근근막통증 등의 치료에 시도되고 있는 바, 이는 BoNT-A의 진통 효과가 단순히 근육이완에 따른 이차적 효과 외에 다른 기전이 있음을 시사한다.<sup>4,6)</sup>

저자들은 본 임상 연구에서 고식적인 약물 요법이나 신경 블록으로도 만족스럽지 못한 치료 효과를 보인 만성 두통 환자들을 대상으로 BoNT-A를 적용하여 그 유용성을 알아보고자 하였다.

접수일 : 2005년 3월 29일, 승인일 : 2005년 5월 16일

책임저자 : 김은성, (137-040) 서울특별시 서초구 반포동 505번지, 강남성모병원 마취통증의학과

Tel: 02-590-1545, 1548, Fax: 02-537-1951, E-mail: euns1503@catholic.ac.kr

Received March 29, 2005, Accepted May 16, 2005

Correspondence to: Eun Sung Kim, Department of Anesthesiology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul 137-040, Korea.

Tel: +82-2-590-1545, 1548, Fax: +82-2-537-1951, E-mail: euns1503@catholic.ac.kr

**대상 및 방법**

2004년 5월부터 2004년 11월까지 6개월간 본원 통증외래를 찾아온 만성 두통환자에서 고식적인 약물요법과 신경블록으로도 치료 효과가 만족스럽지 못한 69명의 만성 두통환자를 대상으로 연구 내용에 대한 설명과 동의를 받은 후 치료 목적으로 BoNT-A인 Botox® (Allergan, Irvine, CA, USA)를 사용하였다. 환자들은 ICHD-2 (International Classification of Headache Disorders, 2nd edition) 분류상 일차성 두통으로서 만성 편두통 환자군이 47명, 비편두통성 만성 두통군이 22명이었다. 비편두통성 만성 두통군은 3명의 신생 매일 지속성 두통(new daily persistent headache) 환자들을 제외하고 모두 긴장성 두통(tension-type headache) 환자들이었다. 두경부 외상에 의한 두통, 두개 또는 경부 혈관장애에 의한 두통, 비혈관성 두개내 질환에 의한 두통, 감염 및 정신과적 질환에 의한 두통 등은 포함시키지 않았다. 환자들의 평균연령, 성비, 만성 두통 기간, BoNT-A 사용 전 고식적 치료 기간, BoNT-A의 단일 투여량 등을 분석하였다(Table 1). 환자를 좌위 또는 앙와위로 한 후 1-ml, 30-gauge, 1/2 inch 튜버쿨린 주사기를 이용하여 BoNT-A를 무균적으로 근육내에 주입하였으며 환자가 호소하는 부위 및 이학적 검사에 의해 고정부위(fixed-site) 방법, 통증 부위를 따라가는(follow-the-pain) 방법 또는 두 방법을 같이 사용하는 방법 등의 접근법에 따라 주사하였다. 편두통은 주로 고정 부위 방법을, 긴장성 두통은 주로 통증 부위를 따라가는 방법을 사용하였다. BoNT-A의 주사부위는 만성 편두통군에서 측두부 41%, 전두부 28%, 후두부 27%, 두정부 2%, 기타 순이었고 비편두통성 만성 두통군에서 측두부 40%, 전두부 27%, 후두부 23%, 두정부 8%, 기타 순이었다.

BoNT-A 주사 후 3개월간 그 효과를 알아보기 위하여 2주, 4주, 12주 후에 두 군에서 각각 통증의 시각아날로그척도(visual analogue scale, VAS)를 측정하였으며 아울러 두통의

Table 1. Patient Characteristics in Chronic Headache

|   | Chronic migraine<br>(n = 47) | Non-migraine<br>chronic headache<br>(n = 22) |
|---|------------------------------|--|
| Age (yr)                                      | 49.4 ± 4.0                   | 53.0 ± 12.5                                  |
| Sex (M/F)                                     | 6/41                         | 10/12  |
| Duration of chronic headache (yr)             | 5.9 ± 3.6                    | 7.6 ± 3.6                                    |
| Duration of medication or nerve block (month) | 6.36 ± 5.6                   | 8.8 ± 8.6                                    |
| Single dose of botox injection (U)            | 44.8 ± 8.3                   | 43.8 ± 9.1                                   |

Values are mean ± SD or number of patients.

빈도를 기준으로 한 만족도 및 부작용을 관찰하였다.

모든 결과치는 평균 ± 표준 편차로 표시하였으며 두 군 사이에 나이, 만성 두통 기간, BoNT-A 투여 전 치료 기간, BoNT-A 단일 투여량의 비교는 Student t-test를 이용하였으며 이산형 변수인 성별의 비교는 Fisher's exact test를 사용하였다. 각 군 내의 각 시점에서 관찰한 통증 정도 비교는 paired t-test를 사용하였고 각 군 사이의 통증 정도 비교는 Friedman repeated measures ANOVA on ranks를 사용하였다. P 값이 0.05 미만인 경우 통계적인 의미가 있는 것으로 간주하였다.

**결 과**

두 군 사이에 나이, 만성 두통 기간, BoNT-A 투여 전 치료 기간, BoNT-A 단일 투여량 등에는 유의한 차이가 없었으며 다만 만성 편두통 군에서 여성비가 더 많았다. 만성 편두통 환자 군에서 BoNT-A 투여 2주 후 VAS치가 투여 직전의 7.1 ± 0.2에 비해 5.2 ± 0.3, 4주 후에 4.8 ± 0.1, 12주 후 4.4 ± 0.1로 유의 있게 감소하였다(P < 0.05). 비편두통성 만성 두통 환자군에서 BoNT-A 투여 VAS치가 2주 후 5.9 ± 0.4로 투여 직전의 7.1 ± 0.2에 비해 유의한 변화가 없었으나 4주 후에는 5.5 ± 0.4, 12주 후에 5.4 ± 0.2로 각각 유의 있게 감소하였다(P < 0.05). 또한 두 군 사이에도 투여 후 2, 4, 12주 후에 통계적으로 유의 있는 차이가 있었다(P < 0.05)(Fig. 1). 따라서 만성 편두통 군에서 BoNT-A의 효과가 비편두통성 만성 두통에 비해 더 일찍 나타났고 더욱 현저함을 알 수 있었다. 만족도 평가에서 만족스럽거나 매우 만족스런 비율이 만성 편두통 군에서 47명 중 28명

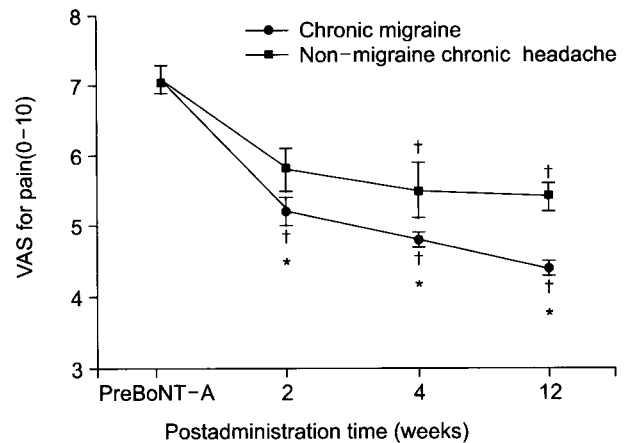


Fig. 1. Comparison of visual analog scale (VAS) for pain scores between chronic migraine group and non-migraine chronic headache group after single dose of botulinum toxin type A administration. Data are expressed as mean ± SD. PreBoNT-A: Before administration of botulinum toxin type A. \*: P < 0.05 vs. non-migraine chronic headache group. †: P < 0.05 vs. before administration of botulinum toxin type A.

(59.2%), 비편두통성 만성 두통군에서 22명 중 8명(36.4%)으로 나타났다. 부작용으로 만성 편두통 군에서 안검하수가 2명, 주사부위 국소 통증이 2명, 근력 약화에 의한 사경이 1명 있었으며 비편두통성 만성 두통 군에서 같은 종류의 부작용이 각 1명씩 있었다. 특히 사경은 양 군에서 1-2주간 약간의 불편감을 호소하였으나 다음 번 외래 방문 시 증상이 소실되었음을 확인할 수 있었다.

## 고 찰

만성 두통은 두통이 한 달에 15일 이상 또는 1년에 3개월 이상의 빈도로 수개월 내지 수 년 이상 지속하는 경우로서 두통을 주소로 병원을 찾는 환자의 가장 많은 수를 점유한다. 인구의 약 4-5%까지 만성 두통에 이환 되는 것으로 보고되고 있다.<sup>7)</sup> 그 중에서도 만성 편두통이 가장 많은 유형으로 특히 여성이 남성에 비해 3배 정도의 빈도가 있는 것으로 알려져 있으며<sup>8)</sup> 환자 개인의 삶의 질적인 측면이나 가족은 물론 사회 생활에서도 심각한 손실을 끼치고 있음은 잘 알려져 있는 사실이다. 우리나라의 경우도 만성 편두통의 치료에 약물 투여와 신경 블록이 병행되고 있으나 그 효과에 대한 이견이 분분한 실정이다.<sup>9)</sup> 저자의 임상 연구에서 만성 편두통 군의 환자들은 1달에 15차례 이상의 편두통이 3개월 이상 지속되면서 약물을 과하게 쓰지 않았던 경우였으며 비편두통성 만성 두통군은 주로 긴장성 두통(tension type headache)환자들이었다. 편두통은 대개 정상적으로 감각 신경 유입을 조절하는 뇌기저로(brain stem pathway)의 기능장애에 의해 나타난다. 뇌혈관, 혈관에 대한 삼차 신경 지배 및 삼차 신경계 반사와 연관된 뇌 부교감 신경의 유출 등 세 가지 요소가 관계되는 것으로 보여진다. 이중 가장 중요한 두통의 전달로는 뇌막 혈관으로부터 들어오는 삼차 신경의 유입에 의한 것이다. 편두통이 시작되면 신경 말단에서 신경성 염증 반응이 일어나게 된다. 삼차 신경이 활성화되면 혈관에 작용하는 calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P, neurokinin A 등의 신경펩티드들이 신경 말단에서 분비된다. 이러한 염증 매개체들은 비만 세포 활성화, 신경 말단의 민감화, 경막혈관 주위공간으로의 혈관외액 유출 등을 일으킨다. 특히 substance P와 CGRP는 비신경세포로부터 bradykinin과 다른 염증 매개체의 분비를 촉진시켜 삼차신경 말단의 민감도를 증가시킨다.<sup>10)</sup> 이렇게 되어 편두통 환자는 극심한 두통과 함께 소리나 빛에 대해 과도한 민감도를 나타내거나 오심, 구토 등을 일으키게 된다.

BoNT-A를 피부 근육 내에 주입하게 되면 세포이물흡수(endocytosis)과정을 통해 신경 말단에 들어간 후 세포의 단백질들과 작용하게 되어 신경근 연결에서 아세틸콜린의 분비를 억제하게 된다. 아세틸콜린 분비의 억제는 화학적탈신경을 일으켜 근육 마비를 일으킨다. 근육 마비는 보통 BoNT-

A주입 2주 후에 가장 현저하며 3개월쯤에 회복되어 약 6개월쯤에는 완전히 정상으로 회복된다고 한다.<sup>11)</sup> 비록 이러한 신경근 활동 억제가 두통 장애와 연관된 통증을 어느 정도 경감시킬 수는 있으나 이 기전만으로 BoNT-A에 의한 진통 작용을 모두 설명할 수는 없다. 즉 BoNT-A는 몇 개의 서로 다른 신경로(neural pathway)에 동시에 작용하는 것으로 추측되는데 최근의 자료에 의하면 신경도관내의 신경 섬유를 차단하여 중추 신경계로 향하는 감각 되먹임 고리(sensory feedback loop)를 변환시켜 근육 방추의 활동을 감소시키는데 이렇게 되면 구심성 방추 신경 섬유를 따라 들어오는 신호를 감소시켜 구심성 감각 신경계를 효과적으로 바꿀 수가 있다고 한다.<sup>12)</sup> BoNT-A는 또한 일차 구심성 통각수용 섬유로부터 분비되는 glutamate를 차단하여 척수의 뒤뿔신경(dorsal horn neuron)의 광범위한 활동을 감소시켜 통증 자극 직후 나타나는 조기 발현 유전자인 c-fos표현의 감소로 측정되는 중추성 통각수용신경의 활동을 억제시킴을 알 수 있었다고 한다.<sup>13,14)</sup> 또한 두개 주위 및 경부 근육들로부터 구심성 감각 신경 활동의 감소와 말초성 및 중추성 삼차 신경의 감각 차단 등이 BoNT-A가 편두통, 긴장성 두통 및 다른 일차성 두통 장애 등에 효과를 발휘하는 잠재적 기전일 수도 있다.<sup>15)</sup> 이 밖에 동물 실험에서 BoNT-A가 일차 구심성 신경 섬유에서 통증 조절 신경전달 물질인 CGRP를 차단시키는 것이 밝혀졌으며<sup>16)</sup> 또한 glutamate와 substance P 분비 차단과도 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.<sup>17)</sup>

Burstein 등은<sup>15)</sup> 편두통 환자에서 그리고 Malick 등은<sup>18)</sup> 동물 편두통 모델에서 피부 민감도 증가에 의한 피부 이질통(cutaneous allodynia) 및 편두통이 동시에 나타남을 밝혀내어 위에서 설명한 염증 매개체들의 활동에 의한 말초 민감화(peripheral sensitization)와 이로 인한 중추 민감화(central sensitization)가 동시에 나타남을 증명하였다. 최근 연구에 의하면 BoNT-A는 염증 매개체의 분비 차단과 함께 통각 직후 나타나는 c-fos의 발현을 억제하는 것으로 밝혀져 말초 민감화를 차단함으로써 간접적으로 중추 민감화를 감소시켜 편두통의 치료에 효과가 있을 수 있음을 주장하였다.<sup>19)</sup>

Binder 등은 편두통의 급성 및 예방적 치료에 있어 BoNT-A의 효력을 알아보기 위해 연구를 시행하였는 바 예방적 치료를 받은 77명의 편두통 환자에서 51%가 평균 4.1개월간 그 증상이 완전히 사라졌으며 38%의 환자에서 두통의 빈도와 정도가 50% 이상 감소되고 약 2.7개월간 지속되는 부분 반응을 보였고 급성 치료를 받은 10명의 환자는 70%가 완전한 반응을 보였으며 치료 후 1-2시간 후에 상태가 호전되었다.<sup>20)</sup> Silberstein 등은<sup>21)</sup> 123명의 편두통 환자를 대상으로 전두근, 측두근, 미간근 등에 BoNT-A를 단일 요법으로 25 U 투여군, 75 U 투여군, 위약군 등으로 임의로 나누어 주사하였는 바 25 U를 투여한 군에서 BoNT-A 투여 3개월 후에 편두통의 빈도가 한달에 1.88회 정도 감소시키고 두통의 강도도 약화되었으며 편두통과 연관된 구토 역시 감소

하였다. 75 U를 투여한 군에서 위약군에 비해 유의하게 효과적이지 않았는 바 그 이유는 이 용량을 투여 받은 군은 투여 전에 기본적으로 편두통의 빈도가 적었던 환자들이었던 것으로 알려졌다. 이 임상 실험에서 일시적 부작용으로 안검 하수, 복시, 주사부위 국소반응 등이 있었다고 한다. Brin 등은<sup>22)</sup> 56명의 편두통 환자를 대상으로 전두근, 측두근에 BoNT-A를 주사한 후 통증의 빈도, 기간, 강도 등을 측정하였는 바 치료 12주 후에 최대 효과가 나타났다. 위약은 편두통 빈도를 한달에 0.2회 감소시켰으나 BoNT-A는 1.8회 정도 감소시켰으며 통증 강도 역시 각각 VAS치 0.2, 4.0을 감소시켰다. 두통 기간도 각각 평균 5.6시간, 15.2시간을 감소시켰다. Barrientos 등은<sup>23)</sup> 30명의 편두통 환자에서 BoNT-A 50 U 또는 위약을 두경부의 여섯 부위에 주사하였는 바 BoNT-A 투여 군에서 투여 전 한 달에 5.7일의 두통 빈도를 치료 90일 후 2.5일로 감소됨을 관찰할 수 있었다. 저자의 임상 연구 결과에서도 만성 편두통 환자에서 BoNT-A 주사 후 12주간 관찰한 결과 2, 4, 12주 후에 나타난 통증 VAS치가 유의하게 감소하였고 비편두통성 만성 두통 환자에 비해서도 유의한 감소가 있었으며 빈도를 관찰한 만족도에서도 약 59.2%를 보여 BoNT-A 사용의 적합성을 증명할 수 있었다.

한편 BoNT-A의 두통 치료에 관한 연구들을 연구 디자인, 등록 환자 수, 관찰 변수의 효력성 여부, 결과의 유의성 등을 분석하여 소위 증거에 기초한 의학(evidence-based medicine, EBM)기준으로 과학적 유효성을 I 단계부터 IV까지의 단계로 분류한 연구에 의하면<sup>24)</sup> 충분한 증거 즉 유효성이 확증되려면 논란의 여지가 없이 최소한 두 개의 I 단계 연구 결과가 긍정적으로 나와야 한다고 주장하였다. 이들의 분류에 의하면 Silberstein 등의 연구만이 Ib 단계로 분류하였다. 따라서 편두통에 관한 BoNT-A의 유효성은 확증되었다고 할 수 없으나 유효성은 있다고 할 수 있겠다.

최근의 임상 보고들은 BoNT-A가 편두통은 물론 다른 종류의 두통에도 효과가 있음을 알려 주고 있다. Schmitt 등의<sup>25)</sup> 연구에 의하면 59명의 긴장성 두통 환자에서 20 U의 BoNT-A를 투여한 결과 위약과 비교해 유의한 치료 결과 차이를 발견할 수 없었다고 하였으며 Burch 등은<sup>26)</sup> 41명의 긴장성 두통 환자에서 BoNT-A를 투여한 바 위약에 비해 두통 빈도에 있어 유의한 차이를 볼 수 없었으나 두통의 강도는 유의한 감소가 있었다고 하였다. 긴장성 두통에 관한 BoNT-A의 치료 효과가 긍정적으로 나온 보고들이 많이 있으나 EBM 기준상 I 단계에 속하는 이와 같은 두 개의 논문 결과는 긴장성 두통에 관한 BoNT-A의 치료 효과가 부정적임을 보여주고 있다. 저자의 연구 결과도 긴장성 두통 환자가 주로 있었던 비편두통성 만성 두통군에서 BoNT-A 주입 4주, 12주 후에서 통증 VAS치가 유의하게 감소하였으나 환자의 만족도는 36.4%로 나타났다.

흔히 사용되는 BoNT-A의 임상 용량은 25-100 U 정도이

며 이는 독성 한계 용량보다 30-120배 정도 낮은 용량이다.<sup>11)</sup> BoNT-A의 부작용으로는 감기 증상, 주사 부위의 국소 통증, 부종, 발적, 안구 건조, 오심, 두통, 이상 감각, 안검 하수, 복시, 연하 곤란 등이 있으나 저자의 연구에서 50 U 미만의 중간 용량으로 69명의 만성 두통 환자에게 단일 투여하였는 바 8명에서 일시적인 안검 하수, 일시적 사경, 주사 부위의 국소 통증 등의 부작용만 발생하였다.

결론적으로 저자의 연구에서 고식적인 약물 요법이나 신경 블록에도 치료 효과가 없는 만성 두통 환자에서 BoNT-A 주사요법은 100% 효과가 있다고 단언할 수는 없으나 분명히 부분적으로 효과가 있으며 특히 편두통 환자에서 더욱 유효성이 있음을 알 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Michael AR: The use of botulinum toxins in the management of pain and headache. *Pain Practice* 2001; 1: 215-35.
2. Scott AB, Rosenbaum A, Collins CC: Pharmacologic weakening of the extraocular muscles. *Invest Ophthalmol* 1973; 12: 924.
3. Mahant N, Clouston PD, Lorentz IT: The current use of botulinum toxin. *J Clin Neurosci* 2000; 7: 389-94.
4. Gobel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Austermann K: Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain* 2001; 91: 195-99.
5. Borodic GE, Acquadro MA: The use of botulinum toxin for the treatment of chronic facial pain. *The Journal of Pain* 2002; 3: 21-7.
6. Lang AM: Botulinum toxin type A therapy in chronic pain disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; 84: s69-73.
7. Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J: Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39: 190-6.
8. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Reed M: Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41:646-57.
9. Yoon JW, Moon DE, Yang SY, Park CM: Therapeutic effect of the patients with chronic migraine in pain clinic. *Korean J Pain* 2004; 17: 146-52.
10. Moskowitz MA: Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin* 1990; 8: 801-15.
11. Brin MF: Botulinum toxin : chemistry, pharmacology, toxicity and immunology. *Muscle Nerve* 1997; 20(suppl 6): s146-s168.
12. Rosales R, Arimura K, Takenaga S, Osame M: Extrafusal and intrafusal muscle effects in experimental botulinum toxin-A injection. *Muscle Nerve* 1996; 19: 488-95.
13. Aoki KR: Pharmacology and immunology of botulinum toxin serotypes. *J Neurol* 2001; 248(suppl 1): 3-10.
14. Aoki KR: Basic aspects of botulinum toxin: physiology and pharmacology of therapeutic botulinum neurotoxins. *Curr Probl Dermatol* 2002; 30: 107-16.
15. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH: An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614-24.
16. Jung HH, Lauterburg T, Burgunder JM: Expression of neurotransmitter genes in rat spinal motoneurons after chemodenervation with botulinum toxin. *Neuroscience* 1997; 78: 469-79.
17. Cui M, Khanjous S, Rubino J, Aoki KR: Subcutaneous administration

- of botulinum toxin A reduces formalin induced pain. *Pain* 2004; 107: 125-33.
18. Malick A, Burstein R: Peripheral and central sensitization during migraine. *Funct Neurol* 2000; 15(suppl 3): 28-35.
  19. Aoki KR: Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003; 43(suppl 1): s9-15.
  20. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, Schoenrock LD, Pogoda JM: Botulinum toxin type A for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 123: 669-76.
  21. Silberstein SD, Mathew N, Saper J, Jenkins S: Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. *Headache* 2000; 40: 445-50.
  22. Brin MF, Swope DM, O'Brien C: Botox for migraine: double-blind, placebo-controlled, region-specific evaluation. *Cephalalgia* 2000; 20: 421(Abstract).
  23. Barrientos N, Chana P: Efficacy and safety of botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of migraine. *Headache* 2002; 42: 452(Abstract).
  24. Evers S, Rahmann A, Haase JV, Husstedt IW: Treatment of headache with botulinum toxin A- a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002; 22: 699-710.
  25. Schmitt WJ, Slowey E, Fravi N, Weber S, Burgunder JM: Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2001; 41: 658-64.
  26. Burch CM, Kokoska MS, Glaser DA, Hollenbeak CS: Treatment of frontal tension headaches with botulinum toxin A. *Cephalalgia* 2001; 21: 486-91.
-