

## 외상성 뇌손상의 합병증 — 외상후 두통 및 간질

부산대학교병원 재활의학과

장 재 혁

### Complications of Traumatic Brain Injury — Post-traumatic Headache and Epilepsy

Jae Hyeok Chang, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Pusan National University Hospital

Posttraumatic headache (PTH) is one of several complications of traumatic brain injury (TBI). PTH usually resolving within the first 3 months, although a minority develop chronic headaches. PTH remains among the most controversial headache topics to its propensity for chronicity and often associated additional cognitive, behavioral, and somatic problems. Sufficient psychological or neurobiological markers for PTH do not exist, thus treatment can be very challenging and should always be multidisciplinary to make every reasonable effort in preventing the development of chronic pain. Posttraumatic seizure or epilepsy (PTE) is defined as a recurrent seizure disorder due to traumatic brain injury. PTE can be divided into three groups: immediate, early and late seizures. Immediate and early seizures are provoked seizures, whereas late seizure is unprovoked seizure. The effects of antiepileptic drugs (AED) in patients with TBI must be assessed separately in terms of prevention and control of provoked seizures and prevention of subsequent unprovoked seizures. Routine preventive AEDs are not indicated for patients with TBI and the effects are controversy. (*Brain & NeuroRehabilitation* 2012; 5: 62-67)

**Key Words:** antiepileptic drugs, posttraumatic epilepsy, posttraumatic headache, traumatic brain injury

## 서 론

외상성 뇌손상은 외상에 의한 사망의 약 50% 정도를 차지하고 있으며 최근 산업재해, 스포츠활동, 교통사고 등이 많아지면서 빈도가 증가하는 추세이다. 외상성 뇌손상의 합병증은 다양한 형태로 나타날 수 있는데 그 중 외상후 두통은 외상성 뇌손상 이후 약 25~78%의 발병률을 보이는 가장 흔한 형태의 합병증이다. 외상후 두통은 만성화하는 성향과 그것이 가지고 있는 의학적, 법적 문제로 인해 다른 여러 형태의 두통 중 가장 논란이 많은 질환이다.<sup>1</sup> 외상후 두통은 경증, 중등도, 그리고 중증 뇌손상에서 나타날 수 있으며 주로 첫 3개월 이내에 해소된다. 특히 경증 외상성 뇌손상에서 흔하게 나타나게 된다.<sup>2</sup> Faux와 Sheedy<sup>3</sup>의 연구에서 경증 뇌손상 군에서 3개월에 두통이 나타나는 빈도는 15%였으며 이는 대조군의 2%에 비해 의미있게 높은 유병률을 보였다. 외상후 두통은 여러 가지 기저인자가 존재하기 때문에 치료가 매우 어렵고 복잡한

것이 사실이다. 두통의 원인으로 말초성과 중추성 기전이 제안되고 있는데 말초성 기전은 근육격계 혹은 생역학적 기능장애에 의한 것으로 요약되며 진통제나 물리치료로 치료할 수 있다. 하지만 중추성 기전은 편타손상과 연관되어 있는 경우가 많으며 인지기능 검사를 포함한 신경정신학적 검사 등을 통해 만성화를 막는 치료 방법을 사용해야 하며 예방적 약물치료가 필요하다.<sup>4</sup>

외상후 간질은 중등도 혹은 중도의 외상성 뇌손상 이후 빈번하게 발생되며 약 5%의 발병률을 보이는데 피질손상이나 신경학적 후유증이 동반되어 있는 경우 7~39%의 유병률을 보이고, 경막손상이 있는 경우는 57%의 유병률을 보인다.<sup>5</sup> 그러므로 외상후 간질을 예방하는 것이 외상성 뇌손상 이후 기능적인 회복 및 이환율을 줄이는 가장 중요한 요인이 된다. 외상후 간질은 항경련제의 투여로 예방과 치료를 할 수 있다고 알려져 있다. 그러나 항경련제를 언제까지 투여할지, 조기 경련과 후기 경련 모두에서 다 효과가 있는지, 재발시에도 효과가 있는지에 대해서는 정확한 진료지침이 없는 실정이다.

여기에서는 외상후 두통에 대한 간략한 소개와 주의해야 할 징후들을 알아보고 외상후 간질의 치료를 위한 항경련제의 투여기간과 중단 시기에 대한 논의를 문헌고찰을

교신저자: 장재혁, 부산시 서구 구덕로 179

☎ 602-739, 부산대학교병원 재활의학과

Tel: 051-240-7485, Fax: 051-247-7485

E-mail: Kulu73@gmail.com

통해 알아보고자 한다.

## 본 론

### 1) 외상후 두통

외상후 두통은 외상성 뇌손상 이후 첫 3개월 이내에 해소되는 두통으로 정의되며 외상성 뇌손상 환자의 약 25~78%에서 발병한다고 보고되고 있다.<sup>1</sup> 외상후 두통은 경미한 뇌손상에서 더 많이 나타나는데 어지럼증, 피로감, 불면증 및 집중력 저하 등과 연관되어 있다.<sup>6,7</sup> 외상후 두통의 형태는 긴장성 두통, 편두통, 편타손상에 의한 경부통, 군집성 두통(cluster headache), 뇌척수액의 압력저하로 나타나는 두통 등이 있으며<sup>8-10</sup> 기전은 명확히 알려진 바는 없으나 신경대사가 부분적으로 관여한다고 생각된다. 글루탐산, 아세틸콜린 등의 흥분성 신경전달물질의 유리가 주된 원인으로 생각이 되며 이는 해마천장(hippocampal fornix), 하부 전두-후두엽, 하부종속(inferior longitudinal fasciculus), 뇌량(corpus callosum), 피질척수로, 그리고 구상속(uncinate fasciculus) 등에 구조적인 변화를 초래한다.<sup>11</sup>

외상후 두통의 진단은 두통국제분류 2판(International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition, ICHD-II)의 진단 기준에 따른다(Table 1).<sup>12</sup> 이 진단기준에 따르면 뇌손상 이후 7일 이내에 발생하는 두통을 외상후 두통이라 하며 3개월 이상 지속되는 두통을 만성으로 정의하였다. 외상후 두통은 3개월 이내에 해소되는 것이 대부분이며 베타차단제, 항우울제, 항전간제 등의 약물치료, 통증유발점 주사, 보톡스 주사, 후두신경 차단술 등의 주사요법, 물리치료 등의 치료법이 있다.<sup>13-16</sup> 그러나 경미한 뇌손상 이후의 두통이라도 간과해서는 안될 몇가지 징후들이 있다. 이러한 징후가 나타날 때에는 영상의학적 검사를 시행하는 것이 중요하다. 몇 가지 징후들이란 갑자기 나타난 아주 심한 두통, 의식 소실을 동반할 때, 뇌막자극 증상, 이전에 존재하던 두통의 양상이 바뀔 때, 50세 이후에 발병하였을 때, 야간성 두통, 신경학적 이상이 동반되었을 때, 누웠을 때 심해지는 두통, 암이나 HIV감염의 병력이 있을 때, 그리고 경련을 동반할 때 등을 일컫는다.<sup>17-19</sup>

외상후 두통의 진단과 치료에 있어서 가장 큰 논란이 되는 것이 바로 외상후 두통이 진정한 질환이라고 할 수 있는지 여부일 것이다. 이러한 논란의 근거들은 외상후 두통의 진단 기준이 아주 모호하고 어렵다는 점, 이전에 존재하던 두통이 단순히 사고와 연관되어 악화된 것이라는 주장, 역학조사의 결과, 법적인 문제들의 존재 등을 들 수 있다.

Lenaerts<sup>20</sup>는 대규모의 역학조사에서 만성 외상후 두통

은 생리학적 혹은 생물학적 원인이라기보다는 정신적 문제일 경우가 더 크다고 주장했으며, Stovner 등<sup>21</sup>은 만성 두통은 긴장성이나 전조증상 없는 편두통의 양상이 많은 것으로 조사되었으므로 불안이나 스트레스에 의해 기존에 가지고 있던 두통이 과장되게 표현된 것이라고 주장했다. 또한 이전에 존재하던 두통이 우세하다면 사고 이후 두통이 시작되었는지 혹은 심해졌는지를 구별하는 것은 매우 힘들게 되는데 여기에는 환자들의 회상 편견(recall bias)이 존재하기 때문에 사고를 대수롭지 않게 여기거나 과장되게 여기는 현상 때문에 생긴다고 주장했다.

진단을 어렵게 하는 다른 요인으로는 법적인 문제를 들 수 있다. Schrader 등<sup>22</sup>은 국가간의 보험상태와 외상후 두통을 포함한 합병증의 관계를 조사하였는데 해당 국가의 보험상태가 더 지지적일수록 두통의 유병률이 늘어났으며 보험상태 및 장애인에 대한 처우가 좋지 못한 국가일수록 합병증의 빈도가 아주 드물었다는 보고를 하였다. Packard<sup>23</sup>는 50명의 외상성 뇌손상 환자를 후향적 인터뷰 기법으로 연구하였는데 50명의 환자 전원이 법적인 조정 이후 두통이 지속되고 있다고 대답한 것으로 보고하였다.

Obermann 등<sup>24</sup>은 편타손상 환자들에서 수상 후 3개월이 지나면 전측대상피질(anterior cingulate cortex)과 배외측전전두엽(dorso-lateral prefrontal cortex) 회색질이 퇴행 변화가 오기 시작하며 이러한 변화는 약 1년 정도 지나면 해소되게 되는데 이것이 두통의 해소와 관련이 있다고 주장하였다. Scholten-Peeters 등<sup>25</sup>은 외상후 두통환자의 기능적인 회복을 저해하는 기존의 요소들에 대한 메타분석을 시행하였다. 기존에 알려졌던 기능회복 저해 인자는 최초의 통증 강도, 고령, 여성, 목의 각도 변형, 후방추돌 등이 있으나 이중에서 기능적 회복을 저해하는 요소는 최초의 통증 강도밖에 없다고 보고하였다.

### 2) 외상후 간질

간질은 반복되는 비유발성 경련으로 정의되며 비유발성 경련이란 하나 이상의 유발인자가 존재하지 않는 경련을 말한다. 이와 반대로 유발경련이란 급성 전신적, 독성 혹은 대사 손상 등이 밀접한 관계에 있는 경련을 일컫는다.

외상후 간질은 외상성 뇌손상 환자에서 약 5%의 유병률을 보이고 있으며 시기에 따라 유병률에 약간의 차이가 있다.<sup>5</sup> 외상후 간질은 경련 발생 시기에 따라 수상 후 24시간 이내에 나타나는 즉발 경련(immediate seizure), 수상 후 첫 1주일 내에 나타나는 조기 경련(early seizure), 그리고 수상 후 1주일 이후부터 나타나는 만기 경련(late seizure)으로 구분하며 정의에 따라 즉발 경련과 조기 경련은 유발 경련이라고 하고, 만기 경련은 비유발 경련이라고

**Table 1.** Diagnostic Criteria for Posttraumatic Headache

5.1.1 Acute posttraumatic headache attributed to moderate or severe head injury
A. Headache, no typical characteristics known, fulfilling criteria C and D
B. Head trauma with at least one of the following
1. Loss of consciousness for >30 mins
2. Glasgow Coma Scale (GCS) <13
3. Posttraumatic amnesia for >48 hrs
4. Imaging demonstration of a traumatic brain lesion (cerebral hematoma, intracerebral and/or subarachnoid hemorrhage, brain contusion, and/or skull fracture)
C. Headache develops within 7 days after head trauma or after regaining consciousness after head trauma
D. One or other of the following
1. Headache resolves within 3 months after head trauma
2. Headache persists but 3 months have not yet passed since head trauma
5.1.2 Acute posttraumatic headache attributed to mild head injury
A. Headache, no typical characteristics known, fulfilling criteria C and D
B. Head trauma with at least one of the following
C. Headache develops within 7 days after head trauma
1. Either no loss of consciousness or loss of consciousness for <30 mins duration
2. GCS ≥13
3. Symptoms and/or signs diagnostic of concussion
D. One or other of the following
1. Headache resolves within 3 months after head trauma
2. Headache persists but 3 months have not yet passed since head trauma
5.2.1 Chronic posttraumatic headache attributed to moderate or severe head injury
A. Headache, no typical characteristics known, fulfilling criteria C and D
B. Head trauma with at least one of the following
1. Loss of consciousness for >30 mins
2. GCS <13
3. Posttraumatic amnesia for >48 hrs
4. Imaging demonstration of a traumatic brain lesion (cerebral hematoma, intracerebral and/or subarachnoid hemorrhage, brain contusion, and/or skull fracture)
C. Headache develops within 7 days after head trauma or after regaining consciousness after head trauma
D. Headache persists for >3 months after head trauma
5.2.2 Chronic posttraumatic headache attributed to mild head injury
A. Headache, no typical characteristics known, fulfilling criteria C and D
B. Head trauma with at least one of the following
1. Either no loss of consciousness or loss of consciousness for >30 mins duration
2. GCS ≥13
3. Symptoms and/or signs diagnostic or concussion
C. Headache develops within 7 days after head trauma or after regaining consciousness after head trauma
D. Headache persists for >3 months after head trauma

한다.<sup>26</sup> 즉발 경련은 보통 2~3%의 빈도로 나타나고, 조기 경련은 5%, 만기 경련은 보고에 따라 18~35%의 빈도를 보인다.<sup>27,28</sup> 조기 경련은 60~80%에서 국소경련의 형태로 나타나고 나머지는 전신 간대경련으로 나타난다. 조기 경련은 성인의 10%, 5세 이하의 20% 정도가 간질증후군으로 발전할 가능성이 있으므로 적극적인 치료 및 예방이 필요하다.<sup>27</sup> 만기 경련은 60~70%가 전신 간대경련의 형태로 나타나며 적어도 12개월간의 예방적 항경련제 투여가 필요하다.<sup>29</sup>

외상후 간질의 발병기전은 아직 명확히 밝혀진 바가 없다. 그러나 뉴런손상의 가장 큰 요인으로 신전 손상(stretch injury)이 가장 공통적으로 받아들여지고 있는 기전이다.<sup>30</sup> 그 이외에 외상후 시냅스형성 시의 측부발아(collateral sprouting),<sup>31</sup> 이온채널의 파괴,<sup>32</sup> 글루탐산의 신경독성,<sup>33</sup> 포타슘 채널의 파괴로 인한 발화와 스파이크 등<sup>34</sup>이 기전으로 제시되고 있다.

외상후 간질의 진단은 병력청취, 뇌파검사, 영상의학적 검사 등이 있으며 이 중 가장 활용도가 높은 검사가 뇌파

검사이다.

조기 경련의 위험인자로써는 두개함몰골절, 경막하혈종, 즉발 경련 등이 있으며 특히 이러한 요소들은 유병률을 높이는 데 직접 관련이 있다. 만기 경련은 조기 경련, 관통 손상, 뇌내혈종 등과 관계 있으며 그 중 조기 경련의 여부가 만기 경련의 유병률을 높이는 중요한 인자로 작용한다.<sup>28</sup>

외상후 간질을 예방하기 위한 약물치료는 경련의 위험도를 낮추고, 합병증을 최소화하는 것이 가장 중요하다. 그러므로 미국신경외과학회, 재활의학회에서는 권고사항으로 다음과 같은 지침을 내놓았다.

- GCS 12점 이하인 모든 외상성 뇌손상 환자는 경련의 예방을 위해 7일간 페니토인을 투여한다.
- 조발 경련은 7일간의 투여 이외의 추가적인 약물치료를 필요로 하지 않는다.
- 조기 경련은 최소 12개월간의 약물치료가 필요하다.
- 만기 경련은 최소 12개월간의 약물치료가 필요하다.
- 2분 이상 지속된 경련이 있었을 경우, 최소 12개월간의 약물치료가 필요하다.

하지만 이러한 권고사항이 어떠한 근거로 나오게 되었는지, 또한 타당한지에 대한 많은 논의가 있었으나 아직 결론지어진 바는 없다.

1970년 Walker와 Erculei<sup>35</sup>는 364명의 외상성 뇌손상 환자를 대상으로 한 연구에서 50%의 환자들이 수상 후 15년이 지난 상태에서 외상후 간질의 완전 관해를 이루었다고 보고하였다. 완전 관해는 2년 이상 경련이 없었던 경우로 정의하였으며 이러한 완전 관해가 이루어지면 항경련제의 투여를 중단해도 된다고 보고하였다. 이 연구 이후 외상후 간질의 예방을 위해 최소 12개월간의 항경련제 투여가 권장되었으나 1979년 Caveness 등<sup>36</sup>은 1,250명의 환자를 대상으로 예방적 항경련제를 투여한 군과 그렇지 않은 군을 비교한 결과 두 군 간의 조기 경련 발생률은 차이가 없었다고 보고했다. 비슷한 시기에 나온 여러 연구들에서도 예방적 항경련제 투여가 조기 경련의 발생을 막을 수는 없었으며 심지어 경련의 빈도를 더욱 높인다는 연구 결과도 발표되었다.

1990년 Temkin 등<sup>37</sup>은 404명의 환자를 대상으로 무작위 이중 맹검법을 이용하여 예방적으로 페니토인을 복용한 군과 복용하지 않은 군을 비교하였는데 첫 1년간의 외상후 간질 발생률은 치료군과 대조군에서 큰 차이가 없었으며, 2년이 지난 후에는 치료군에서 27.5%, 대조군에서 21.1%의 발병률을 보였다고 보고하였다. 이 실험을 통해 Temkin은 항경련제의 투여는 수상 후 첫 1~2주 내에서만 예방효과가 있으므로 즉발 경련을 막기 위해서 1주일 정도의 항경련제 투여만 유효하고 장기적인 복용은 하지

않는 것이 좋다고 주장하였다.

그 이후 Temkin의 주장을 뒷받침하는 여러 연구가 있었는데 Beghi<sup>38</sup>는 890명의 환자를 대상으로 조기 경련의 상대위험도(relative risk)는 0.33이었고 만기 경련의 상대위험도는 1.28로 항경련제의 사용이 심한 뇌손상일 경우 인지기능의 저하를 나타낼 수 있으므로 최소한의 기간 동안만 사용하여야 하고 특히 조기 경련의 예방목적으로만 사용하는 것이 좋다고 보고하였다. 2003년 Chang과 Lowenstein<sup>39</sup>은 항경련제의 사용 지침을 권고수준별로 정리하였는데 조기 경련의 경우는 수상 후 7일 동안 페니토인 정맥주사를 가능한 빨리 시작하는 것을 권장하였으나 (권고수준 A) 만기 경련의 예방을 위해 항경련제를 수상 7일 이후에도 일상적으로 사용하는 것은 금하는 것이 좋다고 하였다(권고수준 B).

이상의 여러 연구에서 보이듯이 조발 또는 조기 경련을 예방하기 위해서는 첫 7일간의 항경련제 투여가 필요하며 그 이후의 예방적 투여는 필요 없다는 진료지침은 타당한 것으로 보인다. 그러나 조기 경련 및 만기 경련이 일어난 이후 치료적인 혹은 예방적인 목적으로 12개월의 항경련제 투여가 필요하다는 진료지침은 과연 타당한 것인지 살펴볼 필요가 있다.

일반적인 경련 혹은 간질의 경우 항경련제의 투여는 경련이 없는 기간이 2년에서 3년이 지속되어야 중단하는 것이 보편적이다. 그러나 외상성 뇌손상 이후 발생할 수 있는 조기 혹은 만기 경련은 연구자들에 따라 항경련제의 투여 및 중단 시기가 너무 다양한 것이 특징이다. 1997년 Haltiner 등<sup>40</sup>은 만기 경련이 발생한 이후 경련의 재발 위험이 높다는 가정하에 63명의 환자들을 대상으로 무작위 위약대조군 실험을 시행하여 만기 경련 발생 후 6개월 이내에 재발한 경우는 69%, 1년 이내에 재발한 경우는 82%, 2년 이내에 재발한 경우는 86%의 누적 발생률을 보였다고 보고하였다. 하지만 만기 경련이 발생했다고 해서 모든 경우에 예방적 항경련제 투여는 큰 효과가 없었다고 주장하며 항경련제의 예방적 투여는 고위험군에서만 필요로 한다고 하였다. 여기에서 말하는 고위험군은 경막하출혈인 경우, 관통상, 7일 이상 coma가 지속될 때라고 정의하였다. Pechadre 등<sup>41</sup>은 86명의 만기 경련 환자에게 항경련제를 3개월, 6개월, 12개월, 그리고 24개월 복용시키고 효과를 분석하였는데 3개월 복용한 군에서의 예방 효과가 그 이상의 기간 동안 복용한 군에서와 차이가 없었음을 보고하였다. 2009년 Temkin<sup>42</sup>은 급성 외상성 뇌손상 이후 경련 예방 및 치료에 대한 메타분석을 실시하였다. 분석 대상이 된 항경련제는 카바마제핀, 발프로산, 페니토인, 페노바비탈, 마그네슘 등이었으며 조기 경련의 경우

상기 약제들 모두에서 예방효과를 나타내었으나 만기 경련의 경우 페노바비탈, 카바마제핀 두 약제만 예방효과를 나타내었다고 보고하였다. 2010년 Cochrane review에서 역시 기존의 연구를 대상으로 경련 예방효과를 분석하였으나 조기 경련에서의 효과는 입증되었지만 만기 경련의 예방 및 치료효과는 검증되지 못했다.<sup>43</sup>

## 결론

외상후 두통은 그 증상이 다양하며 유병률 또한 높은 합병증 중 하나이다. 외상후 두통의 치료는 약물치료, 주사요법, 물리치료 등이 있으며 보통 증상 발현 후 3개월 이내에 호전을 보인다. 두통이 3개월 이상 지속되는 경우를 만성 외상후 두통이라고 하는데 단지 기간의 차이만 가지고 급성과 만성 두통을 구별하기에는 진단 기준이 모호한 경우가 많다. 위에서 살펴본 문헌고찰을 통해 급성 두통과 만성 두통은 증상과 기준의 차이가 분명히 존재하는 것이 사실이다. 그러나 아직 명확하게 밝혀진 병태생리가 없기 때문에 치료에 있어서도 위험성이 존재한다. 이러한 위험성은 치료과정에서의 과도한 고정(immobilization), 약물남용, 동반되어 있는 병적 상태의 간과 등에 의해서 나타난다. 특히 사회경제적 문제, 법적 문제가 결부되어 있기 때문에 정확하게 목표를 잡고 치료를 함으로써 만성 두통으로 진행하지 않게 해야 하는 것이 가장 중요하다.

외상후 두통을 치료하는 동안 갑자기 나타난 아주 심한 두통, 의식 소실을 동반할 때, 뇌막자극 증상, 이전에 존재하던 두통의 양상이 바뀔 때, 50세 이후에 발병하였을 때, 야간성 두통, 신경학적 이상이 동반되었을 때, 누웠을 때 심해지는 두통, 암이나 HIV감염의 병력이 있을 때, 그리고 경련을 동반할 때 등의 증상이 있으면 반드시 영상의학적 검사를 하는 것이 바람직하다고 할 수 있다.

외상후 간질은 시기에 따라 조발, 조기, 그리고 만기 경련으로 나눌 수 있으며 항경련제의 투여로 치료 및 예방을 할 수 있는 것으로 알려져 있다. 현재 국내외적으로 인정되고 있는 표준 진료지침은 GCS 12점 이하의 환자는 예방적으로 첫 7일간 항경련제를 투여하며, 조기 혹은 만기 경련이 일어났을 때는 12개월간의 항경련제 투약을 권고하고 있다. 하지만 문헌 고찰을 통해 그 근거를 알아본 바 첫 7일간의 항경련제 투여가 조기 경련을 막을 수 있다는 점에서는 이견이 없지만 조기 혹은 만기 경련의 치료 및 예방을 위해 12개월간의 투약은 근거가 미약하며 저자에 따라 다른 의견들이 많은 실정이다. 오히려 장기 투약을 할수록 항경련 효과보다 경련유발 효과가 더 커진다는

2010년도의 Cochrane review는 재활의학과 의사로서 공통의 논의가 필요한 부분이라고 하겠다.

## 참고 문헌

- 1) Seifert TD, Evans RW. Posttraumatic headache: a review. *Curr Pain Headache Rep.* 2010;14:292-298
- 2) Solomon S. Posttraumatic headache. *Med Clin North Am.* 2001;85:987-996
- 3) Faux S, Sheedy J. A prospective controlled study in the prevalence of posttraumatic headache following mild traumatic brain injury. *Pain Med.* 2008;9:1001-1011
- 4) Lew HL, Lin PH, Fuh JL, Wang SJ, Clark DJ, Walker WC. Characteristics and treatment of headache after traumatic brain injury: a forced review. *Am J Phys Med Rehabil.* 2006;85:619-627
- 5) D'Ambrosio R, Perucca E. Epilepsy after head injury. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:731-735
- 6) Evans RW. The postconcussion syndrome and the sequelae of mild head injury. *Neurol Clin.* 1992;10:815-847
- 7) Obermann M, Holle D, Katsarava Z. Post-traumatic headache. *Expert Rev Neurother.* 2009;9:1361-1370
- 8) Lord SM, Barnsley L, Wallis BJ, Bogduk N. Third occipital nerve headache: a prevalence study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1994;57:1187-1190
- 9) Weinstock A, Rothner AD. Trauma-triggered migraine: a cause of transient neurologic deficit following minor head injury in children. *Neurology.* 1995;45:A347-A348
- 10) Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol.* 2002;1:251-257
- 11) Singh M, Jeong J, Hwang D, Sunqkarat W, Gruen P. Novel diffusion tensor imaging methodology to detect and quantify injured regions and affected brain pathways in traumatic brain injury. *Magn Reson Imaging.* 2010;28:22-40
- 12) Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders: 2nd edition. *Cephalalgia.* 2004;24 Suppl 1:9-160
- 13) Stillman MJ. Pharmacotherapy of tension-type headaches. *Curr Pain Headache Rep.* 2002;6:408-413
- 14) Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med.* 2002;34:257-270
- 15) Mills Roth J. Physical therapy in the treatment of chronic headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2003;7:482-489
- 16) Gobel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Austermann K. Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndrome. *Pain.* 2001;91:195-199
- 17) Clinch CR. Evaluation of acute headaches in adults. *Am Fam Physician.* 2001;63:685-692
- 18) Newman LC, Lipton RB. Emergency department evaluation of headache. *Neurol Clin.* 1998;16:285-303
- 19) M S, Lamont AC, Alias NA, Win MN. Red flags in patients presenting with headache: clinical indications for neuro-

- imaging. *Br J Radiol.* 2003;76:532-535
- 20) Lenaerts ME. Post-traumatic headache: from classification challenges to biological under pinnings. *Cephalalgia.* 2008; 28:12-15
- 21) Stovner LJ, Schrader H, Mickeviciene D, Surkiene D, Sand T. Headache after concussion. *Eur J Neurol.* 2009;16:112-120
- 22) Schrader H, Obelieniene D, Bovim G, Surkiene D, Mickeviciene D, Miseviciene I, Sand T. Natural evolution of late whiplash syndrome outside the medicolegal context. *Lancet.* 1996;347: 1207-1211
- 23) Packard RC. Posttraumatic headache: permanency and relationship to legal settlement. *Headache.* 1992;32:496-500
- 24) Obermann M, Nebel K, Schumann C, Holle D, Gizewski ER, Maschke M, Goadsby PJ, Diener HC, Katsarava Z. Gray matter changes related to chronic posttraumatic headache. *Neurology.* 2009;73:978-983
- 25) Scholten-Peeters GG, Verhagen AP, Bekkering GE, van der Windt DA, Barnsley L, Oostendorp RA, Hendriks EJ. Prognostic factors of whiplash-associated disorders: a systematic review of prospective cohort studies. *Pain.* 2003; 104:303-322
- 26) Iudice A, Murri L. Pharmacological prophylaxis of post-traumatic epilepsy. *Drugs.* 2000;59:1091-1099
- 27) Annegers JF, Hauser WA, Coan SP, Rocca WA. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med.* 1998;338:20-24
- 28) Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure.* 2000;9:453-457
- 29) da Silva AM, Vaz AR, Ribeiro I, Melo AR, Nune B, Correia M. Controversies in posttraumatic epilepsy. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1990;50:48-51
- 30) Annegers JF, Grabow JD, Groover RV, Laws ER Jr, Elveback LR, Kurland LT. Seizures after head trauma: a population study. *Neurology.* 1980;30:683-689
- 31) Willmore LJ. Post-traumatic epilepsy: cellular mechanisms and implications for treatment. *Epilepsia.* 1990;31:S67-S73
- 32) Payan H, Toga M, Bérard-Badier M. The pathology of post-traumatic epilepsies. *Epilepsia.* 1970;11:81-94
- 33) Graham DI, McIntosh TK. Neuropathology of brain injury. *Neurology and Trauma.* Philadelphia: Saunders Co.; 1996: 53-90
- 34) Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, Cavalcanti D, Baulac M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology.* 1998;51:1256-1262
- 35) Walker AE, Erculei F. Post-traumatic epilepsy 15 years later. *Epilepsia.* 1970;11:17-26
- 36) Caveness WF, Meierowsky AM, Rish BL, Mohr JP, Kistler JP, Dillon JD, Weiss GH. The nature of posttraumatic epilepsy. *J Neurosurg.* 1979;50:545-553
- 37) Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized double blind study of phenytoin off the prevention of posttraumatic seizures. *N Engl J Med.* 1990;323:497-502
- 38) Beghi E. Post-traumatic epilepsy 15 years later. *Epilepsia.* 2003;44:21-26
- 39) Chang BS, Lowenstein DH; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2003;60:10-16
- 40) Haltiner AM, Temkin NR, Dikmen SS. Risk of seizure recurrence after the first late post traumatic seizure. *Arch Phys Med Rehabil.* 1997;78:835-840
- 41) Pechadre JC, Lauxerois M, Colnet G, Commun C, Dimicoli C, Bonnard M, Gibert J, Chabannes J. Prevention of late post-traumatic epilepsy by phenytoin in severe brain injuries. 2 years' follow-up. *Presse Med.* 1991;20:841-845
- 42) Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 2:10-13
- 43) Schierhout G, Roberts I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(4):CD000173