

Komorbidity migrény a deprese – metaanalytická studie

Comorbidity of Migraine and Depression – a Meta-analysis

Souhrn

Cíl studie: Cílem studie bylo podpořit předpoklad asociace migrény a deprese metaanalytickou studií. **Metodika:** Zkoumali jsme 20 populačních průřezových studií testujících asociaci migrény s depresí. Pro metaanalýzu jsme použili poměr šancí (OR) a modely náhodných efektů. K identifikaci zdrojů heterogenity jsme studie rozdělili na základě metod použitých pro diagnózu migrény a deprese, způsobu výběru a kontaktu osob, lokality. Vliv procentuálního zastoupení žen ve studiích a velikosti souboru jsme ověřovali metaregresí. Publikaci zkrasení jsme pak zkoumali inspekci trychtýřového grafu a testovali Eggerovým regresním testem. **Výsledky:** U osob s migrénou lze očekávat třikrát vyšší výskyt depresivní symptomatologie (OR = 3,11; 95% CI 2,43–3,98) ve srovnání s jedinci bez migrény. Testy vlivu potenciálních moderujících proměnných byly, s výjimkou difference mezi OR studii s přímým a nepřímým kontaktem ($Q_{dif} = 6,32$; $p = 0,012$), statisticky nevýznamné. Variabilita OR byla, na rozdíl od vlivu procentuálního zastoupení žen ve studiích, statisticky významně ovlivněna velikostí souborů ($Q_{model} = 5,07$; $df = 1$; $p = 0,027$). Publikaci zkrasení nebylo zjištěno ($t_{df=18} = 1,72$; $p = 0,10$). **Závěr:** Výsledky naznačují výraznou komorbiditu migrény a deprese. Vzhledem k tomu, že deprese je považována za rizikový faktor chronicity migrény, mělo by být monitorování depresivní symptomatologie u migreniků nedílnou součástí terapie.

Abstract

The aim of the study: The aim of our study was to support the supposition of an association between migraine and depression. **Methods:** We reviewed 20 population-based cross-sectional studies focused on migraine in association with depression. For meta-analysis, we used odds ratio (OR) and random effects models. In the search for sources of heterogeneity, we subdivided the studies on the basis of method of migraine and depression diagnosis, sampling, type of contact with subjects, and locality. The effect of proportional representation of females and sample size on OR variability was tested with meta-regression. Publication bias was verified by a funnel plot and by the Egger's regression test. **Results:** Three times higher incidence of depressive symptomatology is expected in migraineurs compared with non-migraineurs (OR = 3.11; 95% CI 2.43–3.98). The effect of potential moderators was, apart from the difference in OR between studies with direct and indirect contact ($Q_{dif} = 6.32$; $p = 0.012$), statistically insignificant. The OR variance was statistically significantly influenced by study size ($Q_{model} = 5.07$; $df = 1$; $p = 0.027$). There was no evidence for publication bias as tested by the visual inspection of the funnel plot and by Egger's regression intercept ($t = 1.92$; $df = 18$; $p = 0.10$). **Conclusion:** The findings indicate strong comorbidity of migraine and depression. As depression is believed to be a risk factor for migraine chronification, monitoring of depressive symptomatology should be integral part of therapy.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy. The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů. The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

J. Kožený, C. Höschl,
L. Tišanská

Psychiatrické centrum Praha
a 3. LF UK v Praze



prof. PhDr. Jiří Kožený, CSc.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91
181 00 Praha 8
e-mail: kozeny@pcp.lf3.cuni.cz

Přijato k recenzi: 18. 7. 2013

Přijato do tisku: 1. 8. 2013

Klíčová slova

migréna – deprese – metaanalýza

Key words

migraine – depression – meta-analysis

Podpořeno MZ ČR – RVO (PCP,
00023752).

Úvod

Jak migréna, tak deprese výrazně ovlivňují kvalitu života pacientů. Mezi nejfrekvencovanější problémy patří redukce vitality, únava, emocionální nestabilita,

bolest, celkově snížené somatické a duševní zdraví, redukováné sociální a pracovní fungování [1]. V literatuře se pro asociaci migrény s depresí, která byla pozorována jak u populačních, tak u klinic-

kých studií, uvádějí hlavně tři možná vysvětlení: migréna je kauzální faktor pro vývoj deprese a naopak; sdílené environmentální, případně etiologické faktory. Nicméně jejich vzájemný vztah zů-

Tab. 1. Popis studií zahrnutých do metaanalýzy.

Studie	Počet osob				Věk	% žen	Diagnostický nástroj		Metoda sběru dat Migréna/ /Deprese	Období sběru (měsíce)	Metoda výběru	Lokalita	Ode- zva (%)
	D+ M	nD+ +M	D+ +nM	nD+ +nM			Deprese	Migréna					
Breslau et al, 1993	44	84	91	788	21-30	61,7	NIMH-DIS	IHS-1988	CA/PK	14 m	NV	Detroit	99,1
Breslau et al, 1994	92	82	132	701	24–35	62,0	NIMH-DIS	IHS-1988	CA/PK	42 m	NV	Detroit	97,2
Breslau et al, 2000	218	318	94	492	25–55	83,0	DSM-IV-CIDI	IHS-1988	CA/PK	18 m	NV	Detroit	75,0
Breslau et al, 2003	209	287	86	453	25–55	84,1	DSM-IV-CIDI	IHS-1988	CA/PK	24 m	NV	Detroit	82,5
Camarda et al, 2008	71	80	242	1 043	50+	53,3	CES-D	IHS-2004	PK/PK	1 m	NeV	vesnice u Palerma	N
Fernández-de-las Peñas et al, 2010	1 276	2 127	3 688	22 387	16–70+	60,1	interview	interview	PK/PK	12 m	NV	Španělsko	N
Hung et al, 2009	35	38	20	62	18–65	90,5	HDRS	IHS-2004	PK/PK	10 m	NeV	Taipei	N
Chen et al, 2012	120	828	64	3 726	20–60	78,6	ICD-9-CM	ICD-9-CM	PK/PK	24 m	NV	Taiwan	99,0
Jette et al, 2008	343	3 641	1 122	31 772	15–65	73,2	DSM-IV-CIDI	interview	PK/PK	24 m	NV	Kanada	77,0
Kalaydjian & Merikangas, 2008	87	511	90	1 577	20–39	67,1	DSM-IV-CIDI	interview	PK/PK	3 m	NV	USA	80,0
Kececi et al, 2003	53	110	102	682	18–65+	58,3	DSM-IV	IHS-1988	PK/PK	6 m	NV	Sivas – Turecko	98,0
Lanteri-Minet et al, 2005	442	1 465	1 264	6 651	18–55+	68,3	HDRS	IHS-2004	PO/PO	1 m	NV	Francie	70,2
Lipton et al, 2000	183	206	64	315	18–65	82,6	PRIME-MD	IHS-1988	CA/CA	12 m	NV	UK a US	70,0
McWilliams et al, 2004	97	243	185	1 319	25–74	56,5	DSM-III-R-CIDI-SF	interview	TE/PO	12 m	NV	USA	60,8
Merikangas et al, 1990	9	52	29	367	27–28	58,8	DSM-III-R-CIDI	interview	PK/PK	12 m	NeV	Zurich	87,0
Mitsikosta & Thomas, 1999	13	467	1	149	35±7	64,0	DSM-IV-CIDI	IHS-1988	PK/PK	6 m	NeV	Athény	N
Oedegaard et al, 2006	802	5 243	5 257	43 160	20+	53,6	HDRS	IHS-2004	PO/PO	24 m	NV	Nord-Trøndelag	75,0
Ratcliffe et al, 2009	79	455	305	3 762	18–65	49,7	DSM-IV-CIDI	interview	PK/PK	12 m	NV	Německo	61,4
Samaan et al, 2009	189	43	1070	808	18–55	70,0	DSM-IV-CIDI	IHS-2004	PK/PK	48 m	NeV	UK	N
Zwart et al, 2003	252	5 592	657	28 023	20+	71,9	HDRS	IHS-1988	PO/PO	24 m	NV	Nord-Trøndelag	92,0

NIMH-DIS – Diagnostic Interview Schedule (DIS), DSM-III-R; DSM-III-R, DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, CIDI (SF) – Composite International Diagnostic Interview (Short Form); HDRS – Hamilton Depression Rating Scale, PRIME-MD – Primary care evaluation of mental disorders; ICD-9-CM – International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification, CES-D – The Center for Epidemiologic Studies Depression scale; IHS – The international classification of headache disorders, vydání z roku 1988 a 2004, CA – CATI Computer Assisted Telephone Interview; D – deprese, nD – bez deprese; M migréna; nM – bez migrény, PO – pošta; PK – přímý kontakt; NV – náhodný výběr; NeV – nenáhodný výběr; N – neuvedeno.

stává nadále nejasný, pravděpodobně pro heterogenní charakter jak migrény, tak deprese a jejich multifaktoriální patogenezi [2]. Podílí se na tom v určité míře zřejmě i skutečnost, že diagnóza deprese i migrény je výrazně závislá na výpovědi pacienta. To může zvyšovat chybovost nálezů i ztěžovat volbu optimální léčebné intervence. V USA i UK pouze polovina identifikovaných osob s migrénou navštívila lékaře a jen 2/3 byly správně diagnostikovány [3]. Komorbidita deprese s migrénou reprezentuje nepříznivý faktor pro možnou chronifikaci migrény [4], je asociována s pomalejším uzdravením, vyšší mírou rekurence a psychosociální nezpůsobilostí. Následně vede jak k výraznějšímu zhoršení kvality života pacientů, tak ke zvýšeným finančním a časovým nárokům na léčebnou péči [5] a v neposlední řadě představuje i značné národohospodářské ztráty. Prevalence diagnózy G43–G44 (migréna a jiné syndromy bolesti hlavy) v roce 2011 byla 69,6 případů na 10⁵ osob (muži 39, ženy 101,6) a průměrné trvání pracovní neschopnosti 28,5 dne [6]. Přitom tyto údaje nezahrnují přítomnost nemocného na pracovišti s redukcí produktivity (presenteeism).

Zvýšená pozornost věnovaná vysoké prevalenci a negativním psychosociálním důsledkům komorbidit deprese s migrénou může vést k efektivnější intervenci s dlouhodobějším pozitivním výsledkem. Vzhledem k tomu, že deprese představuje relativně modifikovatelný rizikový faktor pro vývoj migrény do chronického stavu definovaného [7,8] přítomností bolesti hlavy 15 a více dnů v měsíci, měla by být prevence deprese, případně její léčba, nedílnou součástí léčby migrény, chceme-li snížit pravděpodobnost její nevratné chronifikace [9].

V současné době existují, dle našeho vědomí, převážně epidemiologické studie a pouze narativní shrnutí nálezů. Cílem naší práce je upozornit odbornou veřejnost na komorbiditu obou diagnóz metaanalytickou studií.

Výběr a charakteristiky studií zahrnutých do analýzy

Průzkumem databází MEDLINE, EMBASE a SCOPUS s kombinací klíčových slov komorbidit, migraine, depression a omezením času publikace článku na interval 1990–2012 jsme identifikovali 58 studií. Do metaanalýzy jsme jich zařadili

20 [10–29]. Jsou to ty, které a) srovnávaly skupinu s migrénou se skupinou zdravých osob bez migrény a monitorovaly výskyt deprese; b) prezentovaly původní data; c) umožňovaly odvození hrubých dat. Ostatní studie nesplňovaly minimálně jedno ze zařazovacích kritérií; sedm byly přehledové studie, šest teoretické úvahy, 12 neumožňovalo odvození hrubých dat, osm neužívalo kontrolní skupinu, čtyři užívaly jako kontrolní skupinu osoby s další diagnózou (např. demence, iktus, epilepsie) (tab. 1).

Zařazené studie, ve kterých bylo vyšetřeno celkem 189 286 osob (46 514 migreniků s depresí a 21 872 bez deprese; 14 563 depresivních bez migrény a 148 237 osob bez diagnózy deprese i migrény), se z řady hledisek liší. Studií založených na datech z omezeného geografického prostoru bylo 11, z toho sedm s náhodným výběrem, pět přímým kontaktem při stanovení diagnózy deprese (sedm na podkladě DSM) i migrény (10 na podkladě IHS); devět studií bylo založeno na národních datech, z toho osm s náhodným výběrem, šest s přímým kontaktem při stanovení diagnózy deprese (sedm na podkladě DSM) i migrény (tři na podkladě IHS). Všechny byly založeny na obecné, tj. nikoli klinické, populaci a pouze u 15 z nich byl použit náhodný výběr. Odezva se pohybovala v intervalu 60,8–99,1 %. Ženy byly ve studiích zastoupeny v průměru 67,4 %, SD = 11,4, rozsah 49,7–90,5 %.

Statistické analýzy

Metaanalýza byla uskutečněna programem CMA, v. 2.2.04 [30]. Pro odhad míry účinku, v našem případě vztahu mezi migrénou a depresí, byl použit podíl šancí (OR). Vzhledem k charakteru studií jsme neočekávali, že budou funkčně ekvivalentní s mírou účinku kolísající pouze na podkladě náhodné chyby v rámci každé z nich (model fixních efektů), a použili proto při zpracování model náhodných efektů [31]. Tento model, který je konzervativnější než model fixních efektů, předpokládá, že skutečná míra účinku je normálně rozložena a studie se liší, kromě jejich náhodné chybovosti, také z hlediska variance „skutečné“ (neznámé) míry mezi nimi. Přítomnost heterogenity jsme testovali χ^2 testem založeným na Q testu. Pro odhad míry konzistence mezi studiemi jsme použili I² index, který je pro-

centuálním popisem „skutečné“ heterogenity spíše než náhodné chyby. Pohybuje se v intervalu 0–100 % a hodnota 75 % je konsenzuálně považována za vysokou míru heterogenity. Potenciální publikační zkreslení jsme ověřovali inspekcí trychtýřového grafu (funnel plot), který znázorňuje vztah mezi velikostí účinku a velikostí studie; asymetrický trychtýřový graf indikuje publikační zkreslení. Míru asymetrie a rizika publikačního zkreslení jsme zkoumali Eggerovým regresním testem [32]. Příčina heterogenity byla zkoumána analýzou podskupin studií a metaregresí s použitím neparametrického pořadového korelačního koeficientu Kendall τ . Ve všech analýzách jsme akceptovali jako míru rizika hladinu statistické významnosti $p = 0,05$, dvoustranný test.

Výsledky

Metaanalytické výpočty

Kombinovaný poměr šancí na podkladě 20 studií (tab. 2) naznačuje více než trojnásobnou míru výskytu depresivní symptomatologie u migreniků ve srovnání s osobami bez migrény (OR = 3,11; 95%, CI 2,43–3,98; Z = 9,04, $p = 7,42E-19$). Míra inkonzistence mezi studiemi indikuje pravděpodobnost, že studie nesdílejí „skutečnou“ míru šancí ($I^2 = 96,62$; 95%, CI 95,71–97,35). Na rozdíl od χ^2 (0,273), které je absolutní mírou variance „skutečného“ poměru šancí, tj. má stejnou metriku jako OR, je I² deskripční poměr pozorované disperze k disperzi uvnitř studií. Hodnota míry šancí studií se pohybuje v intervalu 1,26–8,44 a pouze u dvou prací [23,24] není statisticky významná, jejich relativní váha je ale ze všech studií nejnižší (1,16 a 3,58). Pokud vynecháme dvě výše zmíněné studie, pak poměr šancí stoupne pouze o hodnotu 0,03 (OR = 3,14, 95%, CI 2,44–4,05; $I^2 = 96,98$, 95%, CI 96,14–97,64). Predikční interval, míra disperze poměru šancí, měl rozsah 0,73–5,49.

Explorace heterogenity

Analýza podskupin

Předpokládali jsme, že „skutečný“ efekt se pravděpodobně mezi studiemi liší a faktory, které by mohly ovlivnit míru účinku, nejsou u všech studií stejné. Práce zařazené do analýzy jsme považovali za reprezentanty náhodného vzorku velikosti účinku, a sumární efekt tedy pouze za odhad průměru distribuce těchto

statisticky významně lišily od kontaktu nepřímého; $Q_{\text{dif}} = 9,24$; $p = 0,002$; resp. $Q_{\text{dif}} = 6,32$; $p = 0,012$.

Metaregrese

Testovali jsme vliv dvou kontinuálních proměnných – procentuální zastoupení žen a počet osob zahrnutých v souborech – na variabilitu poměru šancí (OR). Nález metaregrese metodou mixovaných náhodných efektů (metoda momentů) naznačují, že zastoupení žen v jednotlivých studiích není ve statisticky významném vztahu k variabilitě OR (směrnice = 0,012; SE = 0,010; $Q_{\text{model}} = 1,305$; $df = 1$; $p = 0,25$). Naopak hodnoty směrnice = -0,00002; SE = 0,00001; $Q_{\text{model}} = 5,07$; $df = 1$; $p = 0,027$ naznačují, že směrnice není pravděpodobně nulová a že mezi počtem osob ve studiích a OR je statisticky významný záporný vztah.

Publikační zkreslení

Z vizuální inspekce byla patrná mírná pravostranná asymetrie trychtýřového grafu, ale existence publikačního zkreslení nebyla Eggerovým regresním testem podpořena (Intercept = 3,29; SE = 1,92; $t_{df=18} = 1,72$; $p = 0,10$). Nicméně jelikož OR jsou zřejmě heterogenní, mají všechny testy asymetrie trychtýřového grafu malou sílu.

Diskuze a závěr

Míra přesnosti i velikost odhadu celkového OR přesvědčivě podporují předpoklad výrazné asociace migrény a deprese. Rozsah predikčního intervalu indikuje, že pouze u cca 10 % nových případů by bylo možné s 95% pravděpodobností očekávat „skutečnou“ míru šancí 1,0 a nižší. Zdroj heterogenity se nám nepodařilo přesvědčivě identifikovat. Z testovaných moderátorů pouze způsob sběru dat statisticky významně ovlivňuje variabilitu OR. U studií s nepřímým sběrem byl sice nižší, ale přesnější odhad OR ve srovnání se studiemi s přímým a zvláště s kombinovaným sběrem informací. Variabilitu OR rovněž statisticky významně ovlivnila velikost souborů, což mohla způsobovat heterogenita zkoumaných osob na podkladě většího počtu neznámých faktorů. Z metodologického hlediska byly mezi studiemi značné rozdíly, což indikuje potenciální zkreslení nálezů. Příští studie by měly být prospektivní, diagnostika deprese a mi-

grény (v současné době je již připravena beta verze třetí revize ICHD-3 [33]) diferencovanější, s větším počtem potenciálních moderátorů.

Hlavní omezení studie spatřujeme v nízké spolehlivosti diagnózy jak migrény, tak deprese, jež byly uváděny jako dichotomické proměnné bez jemnějšího třídění. Rovněž chybí korekce nálezů věkem a také vliv pohlaví bylo možno testovat pouze metaregresí.

Literatura

- Raggi A, Giovannetti AM, Quintas R, D'Amico D, Cieza A, Sabariego C et al. A systematic review of the psychosocial difficulties relevant to patients with migraine. *J Headache Pain* 2012; 13(8): 595–606.
- Bruti G, Magnotti MC, Iannetti G. Migraine and depression: bidirectional co-morbidities? *Neurol Sci* 2012; 33 (Suppl 1): S107–S109.
- Atlas of headache disorders and resources in the world. Geneva: WHO 2011.
- Manzoni GC, Lombardi LL, Lana S, Maffezzoni M, Camarda C, Tortelli P. Detection of possible factors favouring the evolution of migraine without aura into chronic migraine. *Neurol Sci* 2012; 33 (Suppl 1): S165–S167.
- Zeberholzer K, Thamer M, Wöber C. Quality of life, depression, and anxiety 6 months after inpatient withdrawal in patients with medication overuse headache: an observational study. *Clin J Pain* 2012; 28(4): 284–290.
- UZIS ČR. Zdravotnická ročenka České republiky 2011 [on-line]. Available from URL: <http://www.uzis.cz/>.
- International Headache Society. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd ed. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl 1): 9–160.
- International Headache Society. Headache Classification Committee. Proposed classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl 7): 9–96.
- Baskin SM, Todd C, Smitherman A. Migraine and psychiatric disorders: comorbidities, mechanisms, and clinical applications. *Neurol Sci* 2009; 30 (Suppl 1): S61–S65.
- Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003; 60(8): 1308–1312.
- Breslau N, Davis GC. Migraine, physical health and psychiatric disorder: a prospective epidemiologic study in young adults. *J Psych Res* 1993; 27(2): 211–221.
- Breslau N, Davis GC, Schultz LR, Paterson LR. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache* 1994; 34(7): 387–393.
- Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KM. Headache and major depression: is the association specific to migraine? *Neurology* 2000; 54(2): 308–313.
- Camarda C, Pipia C, Tagliavori A, Di Fiorer P, Camarda R, Monastero R. Comorbidity between depressive symptoms and migraine: preliminary data from the Zabút Aging Project. *Neurol Sci* 2008; 29 (Suppl 1): S149–S151.

15. Chen YC, Tang CH, Ng K, Wang SJ. Comorbidity profiles of chronic migraine sufferers in a national database in Taiwan. *J Headache Pain* 2012; 13(4): 311–319.

16. Fernández-de-Las-Peñas C, Hernández-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Alonso-Blanco C, Palacios-Ceña D, Jiménez-Sánchez S et al. Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions. *J Headache Pain* 2010; 11(2): 97–104.

17. Hung CI, Liu CY, Juang YY, Wang SJ. The impact of migraine on patients with major depressive disorder. *Headache* 2006; 46(3): 469–477.

18. Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders – national population-based study. *Headache* 2008; 48(4): 501–516.

19. Kalaydjian A, Merikangas K. Physical and mental comorbidity of headache in a nationally representative sample of US adults. *Psychosomatic Med* 2008; 70(7): 773–780.

20. Kececi H, Dener S, Analan E. Co-morbidity of migraine and major depression in the Turkish population. *Cephalalgia* 2003; 23(4): 271–275.

21. Lantéri-Minet M, Valade D, Géraud G, Chautard MH, Lucas C. Migraine and probable migraine – results of FRAMIG 3, a French nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. *Cephalalgia* 2005; 25(12): 1146–1158.

22. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TR, Steward WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology* 2000; 55(5): 629–635.

23. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(9): 849–853.

24. Mitsikostas DD, Thomas AM. Comorbidity of headache and depressive disorder. *Cephalalgia* 1999; 19(4): 211–217.

25. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004; 111(1–2): 77–83.

26. Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA, Zwart JA, Hagen K et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT study. *Cephalalgia* 2006; 26(1): 1–6.

27. Ratcliffe GE, Enns MW, Jacobi F, Belik SL, Saareen J. The relationship between migraine and mental disorders in a population-based sample. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31(1): 14–19.

28. Samaan Z, Farmer A, Craddock N, Jones L, Korszun A, Owen M et al. Migraine in recurrent depression: case-control study. *Brit J Psych* 2009; 194(4): 350–354.

29. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Ødegård KJ, Dahl AA, Bovim G et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Neurol* 2003; 10(2): 147–152.

30. Borenstein M, Hedges L, Higgins J, Rothstein H. *Comprehensive Meta-analysis Version 2*. 2nd ed. New Jersey: Biostat 2005.

31. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3): 177–188.

32. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315(7): 629–634.

33. International Headache Society. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629–808.