

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Tijana Gvozdenović

Migrenska glavobolja

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za glavobolje i neuropatsku bol Klinike za neurologiju Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb pod vodstvom mentora doc. dr. sc. Darije Mahović Lakušić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./ 2014.

Popis kratica

5-HT – 5-hidroksitriptamin

ATP1A2 – gene coding for K/Na-ATP synthase (gen odgovoran za kodiranje K/Na ATP sintetaze)

BM – brainstem migraine (migrena s aurom moždanog debla)

CACNA1A - calcium channel, voltage-dependent, P/Q type, alpha 1A subunit gene (gen odgovoran za kodiranje o naponu ovisnog kalcijuskog kanala tip P/Q subjedinice alfa 1A)

CGRP - calcitonin gene-related peptid (peptid povezan s genom za kalcitonin)

CSD – cortical spreading depression (kortikalna šireća depresija)

CT – computerized tomography (kompjuterizirana tomografija)

DHE - dihidroergotriptan

EEG - elektroencefalogram

FHM - familijarna hemiplegična migrena

FHM1 - familijarna hemiplegična migrena tip 1

FHM2 - familijarna hemiplegična migrena tip 2

FHM3 - familijarna hemiplegična migrena tip 3

GABA – gamma aminobutyric acid (gama-aminomaslačna kiselina)

GTN - gliceril trinitrat

HM – hemiplegična migrena

ICHD-3 2013 - The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (treće izdanje Internacionalne klasifikacije poremećaja glavobolje)

ATP – adenzin trifosfat

L-NMMA - L-nitromonometilarginin

MA – migraine with aura (migrena s aurom)

MG – migrenska glavobolja

MO – migraine without aura (migrena bez aure)

MRI - magnetic resonance imaging (magnetska rezonanca)

MSCT – multi-slice computerized tomography (višeslojna kompjuterska tomografija)

NO – nitric oxide (dušični oksid)

NOS – nitric oxide synthase (sintetaze dušičnog oksida)

NSAR – nesteroidni antireumatici

PET - pozitronska emisijska tomografija

SCN1A – gene coding for a sodium channel (gen odgovoran za kodiranje natrijskog kanala)

SHM – sporadična hemiplegična migrena

Sadržaj

1. Sažetak	
2. Summary	
3. Uvod	1
3.1. Klasifikacija glavobolja	2
4. Migrenska glavobolja	2
4.1. Epidemiologija migrenskih glavobolja	2
4.2. Klasifikacija migrenskih glavobolja	4
4.3. Patofiziologija migrenskih glavobolja	5
4.4. Dijagnostika migrenskih glavobolja	10
4.5. Liječenje migrenskih glavobolja	11
4.5.1. Liječenje akutnog napadaja	11
4.5.2. Profilaktičko liječenje migrenskih napadaja	13
5. Migrena bez aure	17
6. Migrena s aurom	20
6.1. Migrena s tipičnom aurom	23
6.2. Tipična aura s glavoboljom	24
6.3. Tipična aura bez glavobolje	24
6.4. Migrena s aurom moždanog debla	25
6.5. Hemiplegička migrena	26
6.5.1. Familijarna hemiplegička migrena (FHM) i sporadična hemiplegička migrena (SHM)	27
6.6. Retinalna migrena	31
7. Kronična migrena	32
8. Komplikacije migrene	33
8.1. Migrenski status	33
8.2. Perzistentna aura bez infarkta	34
8.3. Migrenozni infarkt	35
8.4. Napadaj provociran migrenskom aurom	36
9. Vjerojatna migrena	37

9.1. Vjerojatna migrena bez aure	37
9.2. Vjerojatna migrena s aurom	38
10. Epizodični sindromi koji mogu biti povezani s migrenom	39
10.1. Recidivirajući gastrointestinalni poremećaji	39
10.2. Ciklički sindrom povraćanja	40
10.3. Abdominalna migrena	40
10.4. Benigni paroksizmalni vertigo	42
10.5. Benigni paroksizmalni tortikolis	43
11. Zahvale	44
12. Literatura	45
13. Životopis	53

1. Sažetak

Migrenske glavobolje

Tijana Gvozdrenović

Migrenska glavobolja je primarna glavobolja koja se smatra trećim najčešćim poremećajem, te sedmim najčešćim specifičnim uzrokom onesposobljenja u svijetu.

Karakterizirana je unilateralnom, a katkad i bilateralnom boli u području čela, oka i sljepoočnice. Bol je pulsirajućeg karaktera, često počinje u zatiljku te se širi prema čelu. Popraćena je mučninom, povraćanjem, fotofobijom i fonofobijom. U nekim slučajevima je popraćena premonitornim razdobljem, aurom, zatim i popratnim razdobljem rezolucije glavobolje. Simptomi premonitornog i rezolucijskog razdoblja uključuju hiperaktivnost, hipoaktivnost, depresiju, povećanu potrebu za određenom vrstom hrane, učestalo zijevanje, umor, te ukočenost i/ili bolnost vrata. Aura je karakterizirana prolaznim neurološkim ispadima.

Patohistološki mehanizam nastanka migrenske glavobolje još uvijek nije potpuno poznat, no smatra se da u mehanizmu nastanka utječu neurovaskularni mehanizmi u kojima trigeminalni živac i 5-hidroksitriptamin imaju glavnu ulogu. Liječenje migrenskih glavobolja je usmjereno na prekidanje ili prevenciju akutnog napadaja.

Prema trećem izdanju Internacionalne klasifikacije poremećaja glavobolje iz 2013. godine migrenske glavobolje su podijeljene u 6 entiteta: migrenu bez aure, migrenu s aurom, kroničnu migrenu, komplikacije migrene, vjerojatnu migrenu i epizodične sindrome koji mogu biti povezani s migrenom

Cilj ovoga preglednog rada je dati pregled migrenskih glavobolja, naglasiti njihove kliničke manifestacije i posebnosti, te predstaviti nove diferencijalno-dijagnostičke kriterije (ICHD-3 2013).

Ključne riječi: migrenska glavobolja, migrena bez aure, migrena s aurom, migrenski status, nervus trigeminus, triptani, ICHD-3.

2. Summary

Migraine headache

Tijana Gvozdrenović

Migraine headache is a common debilitating primary headache. It is ranked as the third most prevalent disorder and seventh-highest specific cause of disability worldwide.

It is characterized by unilateral, sometimes bilateral headaches in the area of the forehead, eye and the temporal. The pain has a pulsating quality, often beginning in the occiput then spreading towards the forehead where it reaches its maximum. The pain is accompanied by nausea, vomiting, photophobia and phonophobia. In some cases the headache is preceded by a premonitory phase, then by an aura and afterwards followed by a headache resolution phase. Premonitory and resolution symptoms include hyperactivity, hypoactivity, depression, cravings for particular foods, repetitive yawning, fatigue and neck stiffness and/or pain. Aura is characterized by fully reversible neurological symptoms.

The pathology of the migraine has not yet been fully understood. However, it is considered that neurovascular mechanisms, the trigeminal nerve and 5-hydroxytryptamine have a leading role in the mechanism of the migraine headache. The treatment of these headaches is aimed towards either stopping or preventing acute attacks.

According to the third edition in the International Classification of Headache Disorders from 2013, migraine headache is classified into 6 entities: migraine without aura, migraine with aura, chronic migraine, complications of migraine, probable migraine and episodic syndromes that may be associated with migraine.

The aim of this review is to provide an overview of migraine headaches, outline their clinical manifestations and introduce new differential diagnostic criteria (ICHD-3 2013)

Key words: migraine headache, migraine without aura, migraine with aura, migraine status, trigeminal nerves, triptans, ICHD-3.

3. Uvod

Glavoboljom podrazumijevamo bol lokaliziranu u području glave, lica i gornjeg dijela vrata. Strukture glave osjetljive na bol su venski sinusi i njihove dovodne i odvodne vene, duralne i meningealne arterije, arterije bazalnih dijelova mozga, dijelovi meninga, gornji cervikalni živčani korijeni i mišići skalpa i aponeuroze, te su inervirani od bipolarnih trigeminalnih neurona smještenih u Gasserovom gangliju, većinom od oftalmičke grane. Ovi neuroni svojom perifernom granom inerviraju na bol osjetljive duralne arterije i samu duru, a njihov centralni ogranak završava u kaudalnoj jezgri trigeminusa. Ova jezgra prima impulse iz cervikalnih spinalnih živaca, a povezana je s gornjom salivatornom jezgrom koja ima parasimpatičku funkciju. Ovakve anatomske karakteristike su objašnjenje najčešće lokalizacije boli u području oka i čela, te autonomnih simptoma (kongestija sluznice nosa i suženje oka) koji obično prate bolne senzacije (Brinar et al. 2009).

3.1. Klasifikacija glavobolja

Glavobolje se klasificiraju na primarne i sekundarne. Primarne glavobolje su funkcionalne prirode, te čine oko 90% glavobolja. Ovdje se ubrajaju migrenska glavobolja, tenzijska glavobolja, trigeminalne autonomne cefalgije i druge primarne glavobolje. Sekundarne glavobolje su simptomatske, odnosno znak organske bolesti mozga ili drugih struktura glave (Brinar et al. 2009).

4. Migrenska glavobolja

Migrenska glavobolja (MG) je česta, onesposobljavajuća primarna glavobolja (ICHD-3 2013). MG se smatra trećim najčešćim poremećajem, te sedmim najčešćim specifičnim uzrokom onesposobljenja u svijetu (Global Burden of Disease Survey 2010).

MG je obično karakterizirana unilateralnim, a katkad i bilateralnim glavoboljama u području čela, oka i sljepoočnice. Bol je pulsirajućeg karaktera, često počinje u zatiljku te se širi prema čelu, gdje doseže vrhunac. Popraćena je mučninom, povraćanjem, preosjetljivošću na svjetlo (fotofobija) i zvuk (fonofobija) (Brinar et al. 2009). U nekim slučajevima MG je popraćena prethodujućim premonitornim razdobljem koje se pojavljuje satima ili danima prije glavobolje, te popratnim razdobljem rezolucije glavobolje. Simptomi premonitornog i rezolucijskog razdoblja uključuju hiperaktivnost, hipoaktivnost, depresiju, povećanu potrebu za određenom vrstom hrane, učestalo zijevanje, umor, te ukočenost i/ili bolnost vrata (ICHD-3 2013).

4.1. Epidemiologija migrenskih glavobolja

U različitim populacijama prevalencija MG kreće se od 4 do 10% za muškarce, odnosno 16 do 25% za žene. Žene obolijevaju češće od muškaraca, ito u odnosu 2:1, a osobito u fertilnoj dobi. MG nerjetko započinje u dječjoj dobi, te se u 90% slučajeva pojavljuje prije četrdesete godine života. Ove glavobolje se ponavljaju tijekom života, ali se njihova učestalost u kasnijim godinama smanjuje. U nekim obiteljima postoji predispozicija za nastanak MG, osobito migrene s aurom (Lance et al. 1998) (Brinar et al. 2009).

Diljem svijeta migrenske glavobolje zahvaćaju bar 15% populacije (Vos et al. 2010). Kao što je već napomenuto, češća je kod žena (19%) nego kod muškaraca (11%) (Vos et al. 2010). U Sjedinjenim Američkim Državama, oko 6% muškaraca i 18% žena godišnje dobije migrenu, sa životnim rizikom od oko 18% i 43%, respektabilno (Bartleson et al. 2010). Migrenske glavobolje u Europi zahvaćaju 12-28% populacije. U Aziji i Južnoj Americi je učestalost migrenske

glavobolje nešto niža nego u ostatku svijeta (The Headaches) (Wang 2010) čemu su vjerojatno uzrok drugi komorbiditeti. Kronične migrene zahvaćaju oko 1,4 do 2,2% populacije (Natoli et al. 2010).

Ove brojke značajno variraju s godištem. MG najčešće počinju između 15. i 24.-te godine života, i najčešće se pojavljuju kod odraslih osoba između 35-45 godina starosti (Bartleson et al. 2010). U dječjoj dobi 1,7% sedmogodišnje i 3,9% djece dobi između 7 i 15 godina ima migrene. Poremećaj je nešto učestaliji kod dječaka prije puberteta (Hershey 2010). Tijekom adolescencije MG postaje učestalija u žena (Hershey 2010), što se nastavi tijekom cijelog životnog razdoblja. Migrena bez aure je u žena nešto češća nego migrena s aurom, dok su kod muškaraca oba tipa migrene zastupljene jednakom učestalošću (The Headaches).

4.2. Klasifikacija migrenskih glavobolja

Prema ICHD-3 klasifikaciji glavobolja iz 2013. migrenske glavobolje se klasificiraju na sljedeći način:

Tablica 1, ICHD-3 klasifikacija MG

1. Migrenska glavobolja <i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
1.1. Migrena bez aure
1.2. Migrena s aurom 1.2.1. Migrena s tipičnom aurom 1.2.1.1. Tipična aura s glavoboljom 1.2.1.2. Tipična aura bez glavobolje 1.2.2. Migrena s aurom moždanog debla 1.2.3. Hemiplegična migrena 1.2.3.1. Familijarna hemiplegična migrena (FHM) 1.2.3.1.1. Familijarna hemiplegična migrena tip 1 (FHM1) 1.2.3.1.2. Familijarna hemiplegična migrena tip 2 (FHM2) 1.2.3.1.3. Familijarna hemiplegična migrena tip 3 (FHM3) 1.2.3.1.4. Familijarna hemiplegična migrena drugih lokusa 1.2.3.2. Sporadična hemiplegična migrena 1.2.4. Retinalna migrena
1.3. Kronična migrena
1.4. Komplikacije migrene 1.4.1. Migrenski status 1.4.2. Perzistentna aura bez infarkta 1.4.3. Migrenozni infarkt 1.4.4. Napadaj provociran migrenskom aurom
1.5. Vjerojatna migrena 1.5.1. Vjerojatna migrena bez aure 1.5.2. Vjerojatna migrena s aurom
1.6. Epizodični sindromi koji mogu biti povezani s migrenom 1.6.1. Ponavljajući gastrointestinalni poremećaj 1.6.1.1. Ciklički sindrom povraćanja 1.6.1.2. Abdominalna migrena 1.6.2. Benigni paroksizmalni vertigo 1.6.3. Benigni paroksizmalni tortikolis

4.3. Patofiziologija migrenskih glavobolja

Važnu ulogu u nastanku migrene imaju genetski čimbenici, iako su za sada poznati samo geni odgovorni za nasljeđivanje familijarne hemiplegične migrene. Patofiziologija migrenskih glavobolja u nije u potpunosti razjašnjena, mada rezultati istraživanja idu u prilog dvjema teorijama, a to su dismodulacija i hiperekscitacija mozga.

Veliki broj dokaza govori o tome da jezgre moždanog debla i periakveduktalna siva tvar (PAG), inače komponente u uzlaznim i silaznim putevima boli, imaju glavnu ulogu u patofiziologiji migrene. PET – MRI studije su pokazale promjene u regionalnom moždanom krvnom protoku za vrijeme migrenskog napadaja. Povećan krvni protok zapažen je u dijelovima moždane kore i moždanog debla. Pretpostavlja se da je primarna disfunkcija lokalizirana u jezgrama moždanog debla, koji inače imaju antinociceptivnu ulogu. Smatra se da su PAG i gornji dio moždanog debla važni generatori MG. Opisani su napadaji slični migrenskima u bolesnika kojima su prethodno, kao tretman dorzalgije, implantirane elektrode u PAG (Raskin et al 43) (Evans et al. 2005).

Dorzalni nucleus raphe u PAG zoni sadrži 65% moždanog 5-HT, dok locus ceruleus sadrži 96% moždanog norepinefrina. Također je zanimljiva činjenica da su komorbiditeti migrene razna psihijatrijska stanja, uključujući bipolarni poremećaj, anksiozna stanja, te depresija, a sva ova stanja povezana su sa promjenama vezanima za ove neurotransmitore. Smatra se da je i homeostaza željeza u PAG zoni povezana s MG. Homeostaza željeza je trajno i progresivno oštećena u bolesnika sa epizodnim migrenskim i kroničnim dnevnim glavoboljama, te se smatra da je ovo posljedica opetovanih migrenskih napadaja. Sve ovo govori u prilog tome da je gornji dio moždanog debla važan u patofiziologiji migrene (Evans et al. 2005).

PAG je inače zadužena za inhibiciju nociceptivnog puta, te inače inhibira trigeminalnu aktivaciju, no čini se da ovaj sustav ne funkcionira kod bolesnika s migrenom. Pretpostavlja se da ovaj dio izgubi svoju prirodnu antinociceptivnu funkciju što rezultira povećanom učestalošću glavobolja i manjkom odgovora na lijekove (Evans et al. 2005).

Bol se može klasificirati u tri vrste: nociceptivnu, neuropatsku i idiopatsku. Nociceptivna bol je najčešći tip boli, a javlja se kao posljedica ozljede tkiva (npr. trauma i postoperativna trauma). Lijekovi izbora u tretmanu nociceptivne boli su opioidi. Neuropatska bol rezultira iz patologije perifernog ili centralnog nervnog sustava (npr. dijabetička neuropatija i talamička bol uslijed infarkta mozga). Lijekovi izbora za neuropatsku bol su antikonvulzivi kao što su karbamazepin i

gabapentin. Nasuprot gore navedenom, migrena je primjer idiopatske boli, koja ne rezultira niti oštećenjem tkiva niti nekom drugom patologijom. Stoga je očito da je mehanizam nastanka migrenske boli drugačiji od mehanizma nastanka nociceptivne i neuropatske boli, pa su zato i terapijski principi drugačiji. Nijedan od specifičnih antimigrenskih lijekova, kao npr. triptani nije koristan u tretmanu nociceptivne ili neuropatske boli (Evans et al. 2005).

Da bi bol nastala bilo gdje u organizmu mora biti aktiviran primarni senzorički neuron koji prenosi osjet boli. U migreni osjet boli iz područja glave, lica i gornjeg dijela vrata anteriorno prenosi trigeminalni živac, a posteriorno gornji cervikalni živci C2 i C3. Jedna od praktičnih implikacija ovakvog nervnog kruga (trigeminus naprijed, gornji cervikalni živci nazad) je i to da su bolovi, osjetljivost i spazam mišića vrata dio migrenske glavobolje. Oko 75% migrenskih napadaja povezano je s bolovima u vratu (Evans et al. 2005).

Trigeminalni živac ne inervira samo ekstrakranijalna tkiva, nego i intrakranijalne strukture kao što su duralne i pialne krvne žile, velike krvne žile mozga, duralni sinusi i sama dura mater. Duralne i pialne krvne žile su bogato inervirane trigeminalnim, simpatičkim i parasimpatičkim vlaknima. Intrakranijalne krvne žile su posebno bogate 5-HT₁ receptorima. Receptori 5-HT_{1B} su postsinaptički i nalaze se na krvnim žilama, dok su 5-HT_{1D} receptori presinaptički. Receptori 5-HT_{1b} se također nalaze i u centralnom trigeminalnom sustavu. Aktivacija trigeminalnog vaskularnog sustava je primarni mehanizam boli u migrenskoj glavobolji (Evans et al. 2005).

Kortikalna šireća depresija (CSD) je val depolarizacije u cerebralnoj sivoj tvari koji se malom brzinom (3-5 mm/min) širi mozgom (Leao, 1944) (Lauritzen et al. 2010). Ovaj prolazni (60-120 s) val depolarizacije kortikalnih neurona i glijalnih stanica je karakteriziran promjenom staničnog potencijala od 20-35 mV. Popraćen je masivnom redistribucijom unutarstaničnih i izvanstaničnih iona, te prodiranjem vode u stanice. Ioni kalija i glutamat (ekscitacijski neurotransmitor) su najvažniji faktori u započinjanju i propagaciji CSD-a. Depolarizacija i promjene u homostazi iona se nakon nekoliko minuta vraćaju na fiziološko stanje, te ne uzrokuju oštećenja u mozgu normalne perfuzije, međutim posljedica ovih promjena je povećanje energije metabolizma. Sličnost u brzini širenja CSD-a s brzinom vizualnih skotoma za vrijeme migrenske aure inspiriralo je pretpostavku da CSD može biti mehanizam nastanka migrenske aure (Richter et al, 2008). Kortikalna šireća depresija je također karakterizirana depresijom evocirane i spontane EEG aktivnosti, koja se moždanom površinom širi brzinom od 2 do 5 mm (Leao 1944) (Grafstein 1956). Obje promjene su prolazne, a povratak na fiziološko stanje traje otprilike do

pola sata vremena (Leao, 1944). Moždani krvni protok se netom prije CSD-a ili tijekom nastanka depolarizacije smanji, no ova pojava obično kratko traje (Fabricius et al, 1995). Tijekom povratka ionskih promjena na normalno stanje, moždani krvni protok se poveća od 100 do 200% (u anestetiziranih životinja) (Piilgaard and Lauritzen, 2009). Ovo povećanje protoka traje od 1 do 2 minute, te je ubrzo popraćeno trajnijim (1 do 2 sata) smanjenjem protoka za 20% do 30%. Smanjenje protoka je posljedica arterijske vazokonstrukcije. U područjima mozga nezahvaćenim CSD-om protok ostaje normalan. Dakle, tijekom nastanka i širenja kortikalne šireće depresije dolazi do kratke prolazne masivne moždane hiperperfuzije, praćenom dužom prolaznom hipoperfuzijom (Lauritzen et al. 2010). Pretpostavlja se da CSD može direktno aktivirati trigeminalne vaskularne aferentne puteve zbog toga što su pijalne krvne žile najbliže kortikalnoj površini. Moguće je da je aktivacija velike mreže pijalnog krvotoka i njegovih nervnih završetaka, te posljedična refleksna aktivacija dure dovoljna za objašnjenje boli u migrenskoj glavobolji (Evans et al. 2005).

Aktivacija i senzitivizacija trigeminalnog vaskularnog sustava je odgovorna za bol u glavi i povezane simptome u migrenskoj glavobolji (Hargreaves, 2000). Dvije promjene koje se dešavaju na neurovaskularnom spoju su: vazodilatacija krvnih žila dure i neurogena upalna reakcija (tzv. sterilna inflamacija). Dilatirane krvne žile stimuliraju živčane završetke, koji onda otpuštaju neuropeptide kao što su CGRP, tvar P i neurokinin A. Ove molekule su vazoaktivni polipeptidi, koji dalje dilatiraju krvne žile i uzrokuju brzu upalnu reakciju, koja se sastoji od ekstravazacije plazme i stanica u perivaskularni prostor. Ove promjene rezultiraju dilatiranim, edematoznim i upaljenim krvnim žilama i prenosom boli na trigeminalne nervne završetke. Bol se zatim prenosi trigeminalnim živcem (neuron prvog reda) do neurona drugog reda u moždanom deblu. Vazodilatacija i neurogena upala brzo senzitiviziraju neuron prvog reda, obično unutar 30 minuta, što onda rezultira probadajućom boli koja se pojačava ne-nociceptivnim podražajima kao što su arterijske pulzacije, aktivnosti koje povećavaju intrakranijalni tlak (fizička aktivnost, sagibanje, kašljanje i kihanje). Ova senzitivizacija neurona prvog reda objašnjava zašto se migrenska bol pogoršava fizičkom aktivnošću, te zašto bolesnici s migrenom nastoje biti tihi i ne pomicati glavu tijekom napadaja (Evans et al. 2005).

Aktivirani neuroni prvog reda prenose bol do neurona drugog reda u trigeminalnom gangliju. Aktivirani trigeminalni neuroni drugog reda su funkcijski povezani s ostalim važnim centrima moždanog debla, kao što su centar za mučninu i povraćanje (nucleus tractus solitarius),

čija aktivacija upravo i rezultira mučninom i povraćanjem. Pokazalo se da se specifični antimigrenski lijekovi kao što su triptani vežu za trigeminalni nucleus caudalis te i njegov funkcijski povezan nucleus tractus solitarius. Stoga, ovi lijekovi umanjuju i mučninu i povraćanje istovremeno s boli (Evans et al. 2005).

Daljna aktivacija i senzitivizacija trigeminalnog sustava odvija se aktivacijom neurona trećeg reda koji su rasprostranjeni od talamusa do somato-senzorne kore, što onda rezultira drugim simptomima migrene kao što su fotofobija, fonofobija, osmofobija, te alodinija (nebolni stimulus koji dovodi do nelagode i boli). Alodinija se može pojaviti tijekom migrenskog napadaja i obično uključuje vlasište, lice, te ponekad i ekstremitete (Evans et al. 2005).

Dakle, aktivacija i senzitivizacija trigeminalnog vaskularnog sustava koja uključuje aktivaciju neurona prvog, drugog i trećeg reda objašnjava većinu simptoma migrene, uključujući probadajuću bol pogoršanu fizičkom aktivnošću, mučninu i povraćanje, fotofobiju, fonofobiju, osmofobiju i alodiniju. Otežanu koncentraciju i oslabljene kognitivne funkcije objašnjavaju promjene u centrima moždanog debla odgovornima za pažnju (npr. locus ceruleus) (Evans et al. 2005).

Aktivacija trigeminalnog vaskularnog sustava se detektira povećanom koncentracijom CGRP-a i sličnih peptida u venskoj krvi ipsilateralne jugularne vene za vrijeme migrenskog napadaja. Važnu ulogu u patofiziologiji glavobolje ima senzitivizacija koju se definira kao proces kod kojeg se jačina podražaja koja izaziva neki proces vremenom smanjuje, a amplituda, odnosno odgovor na podražaj raste. Periferna i centralna senzitivizacija razlogom je kronifikacije migrene (Evans et al. 2005).

Normalan životni ciklus žene je povezan s mnogim hormonskim promjenama kao što su menarha, trudnoća, uporaba kontraceptivnih sredstava, menopauza i nadomjesna hormonalna terapija. Ove promjene mijenjaju koncentraciju i ciklus spolnih hormona i mogu uzrokovati promjene u prevalenciji ili intenzitetu migrene. Menstrualni ciklus je rezultat složenog niza interakcija hipotalamusa, pituitarne žlijezde, jajnika i endometrija (Evans et al. 2005).

Estrogen i progesteroni imaju snažne učinke na centralne serotoninergičke i opioidne neurone. Oni utječu na modulaciju neuronske aktivnosti kao i na gustoću receptora. Primarni okidač u menstrualnim migrenama čini se da je smanjenje koncentracije estrogena. Međutim, promjene u koncentraciji estrogena povezane sa trudnoćom (povećanje koncentracije) i menopauzom (smanjenje koncentracije) također imaju efekta na glavobolju. Čini se da su glavobolje, koje se

javljaju u premenstrualnom sindromu, centralno proizvedene i uključuju aktivnost neurona CNS-a, najvjerojatnije serotoninergički sustav modulacije boli (Evans et al. 2005).

Osnovni mehanizam kojim promjene ženskih spolnih hormona utječu na započinjanje migrene još uvijek nisu razjašnjene na molekularnom nivou. Moguće je da mehanizam okidanja funkcionira sustavom NO-a (Evans et al. 2005).

4.4. Dijagnostika migrenskih glavobolja

Ne postoji dijagnostička metoda kojom bi se postavila dijagnoza migrenske glavobolje (Silbersten et al. 2001) (Evans et al. 2001) (Sandrini et al. 2011) (Jamieson et al. 2002). Dijagnoza MG postavlja se isključivo na temelju dobro uzete anamneze na osnovu koje možemo procijeniti da li taj tip glavobolje zadovoljava deskriptivne kriterije. U nekih bolesnika dijagnozu migrene jednostavno je postaviti, međutim u slučaju češćih glavobolja, te onih kod kojih nismo sigurni u koju kategorije ih svrstati, važnu ulogu ima dnevnik glavobolja. Dnevnik glavobolje se treba voditi barem 3 mjeseca, te sadrži podatke o učestalost, trajanju i intenzitetu napadaja. Dnevnik bi također trebao sadržavati i ukupan mjesečni broj sati trajanja glavobolje, prisutnost pratećih simptoma, te upotrebljenu simptomatsku terapiju (Tassorelli et al. 2008). Neuroradiološka obrada kao što su MSCT ili MRI, MSCT/MRI angiografija ili MRI venografija zatim EEG (u slučaju krize svijesti) lumbalna punkcija, analize krvi indicirane su u svrhu isključivanja sekundarne glavobolje ukoliko se u bolesnikovoj anamnezi nalazi osnovana sumnja na istu.

Kod bolesnika urednog neurološkog statusa neuroradiološka obrada rijetko otkriva abnormalnosti (Frishberg et al.) (Sandrini et al. 2011) (Jamieson et al. 2002). Kod bolesnika s atipičnim karakteristikama glavobolje, kroničnom glavoboljom, glavoboljom koja ne reagira na analgetike, ili kod onih bolesnika koji striktno ne ispunjavaju kriterije za dijagnosticiranje MG, može biti indicirana daljnja neuroradiološka obrada.

4.5. Liječenje migrenskih glavobolja

Liječenje migrene usmjereno je ili na prekidanje akutnog napadaja (liječenje akutnog napadaja), ili na njegovu prevenciju (profilaktično liječenje). Neliječena migrenska glavobolja traje od četiri do 72 sata (Brinar et al. 2009).

4.5.1. Liječenje akutnog napadaja

Liječenje migrenske glavobolje s ili bez aure je u pravilu učinkovitije ukoliko se uzme lijek na početku napadaja. Liječenje akutnog napadaja može biti nespecifično (nesteroidni protuupalni lijekovi - NSAID-i, paracetamol, acetil-salicilna kiselina, paracetamol, kombinirani pripravci) ili specifično (triptani). Nespecifični lijekovi djeluju na čitav niz bolnih sinroma te u nekih bolesnika s migrenskom glavoboljom, dok su specifični lijekovi djelotvorni u migreni, ali ne i u drugim bolnim poremećajima, nevezanim za glavobolju. Izbor lijekova ovisi o ozbiljnosti i učestalosti napadaja, pridruženim simptomima, koegzistirajućim poremećajima, prijašnjem odgovoru na liječenje, djelotvornosti lijeka, te o potencijalu za zlouporabu i popratne učinke.

Triptani su lijekovi za napadaje koji ne odgovaraju adekvatno na nespecifične analgetike. Triptani imaju sličnu djelotvornost, međutim, almotriptin (jedan od novijih triptana) pruža poboljšanu podnošljivost u odnosu na sumatriptan. Ne-oralni način unosa (nazalna primjena) u kombinaciji s antiemetikom bi se trebao koristiti u slučajevima sa snažnom mučninom i povraćanjem (Kelley et al. 2012) (Sumelahti et al. 2011) (Cady et al. 2011) (Friedman et al. 2011) (Rothrock 2010).

Preporuke za liječenje akutnih migrenskih napadaja (Silbersten et al. 2001) (Lušić et al. 2008) (Holland et al. 2012) (Silberstein et al. 2012) (Lovrenčić et al. 2003) (Evers et al. 2009) (Loder et al. 2012) (Kelley et al. 2012) (Sumelahti et al. 2011) (Diamond et al. 2005) (NG-Mak et al. 2008) (Cady et al. 2011) (Magis et al. 2011) (Friedman et al. 2011) (Rothrock 2010) (Taylor et al. 2011) (Vuković Cvetković et al. 2012):

1. Liječiti napadaje brzo (educirati bolesnika o što ranijem uzimanju lijekova); odgađanje uzimanja terapije može pojačati i produžiti bol i neosposobljenost.
2. Koristiti lijekove i dozu koji će imati nikakve ili što manje poratnih učinaka (individualan pristup bolesniku). Upotrebljena doza treba biti u terapijskim granicama. Liječenje migrene zahtijeva veće doze analgetika nego liječenje drugih vrsta glavobolje.

3. a) Koristiti NSAID-e ili kombinacije kao što su aspirin plus paracetamol plus kofein (oprez zbog navikavanja) i antiemetik u bolesnika s blagim do umjerenim glavoboljama. U slučaju lošeg odgovora na ove lijekove, koristiti triptane (ili DHE);
b) Koristiti specifične lijekove za migrenu (triptani, DHE) u bolesnika s umjerenom do jakom glavoboljom;
c) Odabrati ne-oralni put unosa za bolesnike s migrenom popraćenom snažnom mučninom ili povraćanjem; mučnina je jedan od najonesposobljavajućih simptoma migrenskog napadaja. Stoga antiemetici ne bi smjeli biti ograničeni samo na bolesnike s povraćanjem ili sklonosti povraćanju.
4. Educirati bolesnike o prekomjernoj uporabi lijekova (u cilju izbjegavanja “rebound glavobolja” ili “glavobolja izazvanima prekomjernom uporabom lijekova); smatra se da učestala uporaba lijekova kao što su ergotamini (ne DHE), opiodi, triptani, jednostavni analgetici i analgetici koji sadrže butalbital, kofein uzrokuje glavobolje izazvane prekomjernom uporabom lijekova.
5. Voditi računa o ekonomičnosti pri izboru terapije.

4.5.2. Profilaktičko liječenje migrenskih napadaja

Preventivno liječenje migrene provodi se u bolesnika koji imaju dva ili više migrenskih napadaja mjesečno, ili u bolesnika koji imaju vrlo teške i na terapiju rezistentne glavobolje (Brinar et al. 2009).

Čini se da razni djelotvorni preventivni lijekovi korišteni u profilaksi MG kao što su topiramata, valproat, β -blokatori i triciklički antidepressivi imaju zajednički učinak supresije korikalne ekscitabilnosti (Mathew 2011). Profilaktičko liječenje MG značajno smanjuje uporabu triptana i učestalost posjeta liječniku i službi hitne pomoći (Vuković Cvetković et al. 2012).

Svrha profilaktičkog liječenja je smanjenje učestalosti, intenziteta i trajanja napadaja (dobrim odgovorom na liječenje smatra se barem 50% smanjenje učestalosti i intenziteta migrenskih napadaja), poboljšanje odgovora na liječenje akutnih napadaja, te poboljšanje funkcije i kvalitete života (Vuković Cvetković et al. 2012).

Na profilaktičko liječenje bi se trebalo odlučiti u slučaju:

- učestalih glavobolja, >2-3 migrenska napadaja mjesečno
- napadaja koji traju >48 sati
- napadaja koje bolesnici opisuju kao neizdržljive, ili onih koji značajno ometaju dnevne aktivnosti uprkos akutnom liječenju
- kontraindikacije, neuspješnosti ili zlouporabe akutnog liječenja
- popratnih učinaka u akutnom liječenju
- bolesnikove želje
- prisutnosti neuobičajenih oblika migrene kao što su hemiplegična migrena, migrena s auroom moždanog debla ili migrenski infarkt (da bi se izbjeglo neurološko oštećenje).

Principi profilaktičkog liječenja:

1. Uporaba lijekova:

- početi liječenje lijekovima koji imaju djelotvornost zasnovanu na dokazima na najvišem nivou
- početi liječenje najmanjom mogućom djelotvornom dozom lijeka; povećavati dozu postupno sve dok se klinička korist postigne bez popratnih učinaka
- dati svakom lijeku dovoljno vremena za djelovanje; može proći 2 do 3 mjeseca prije nego se dosegne klinička korist

- izbjegavati interferencije lijekova
- upotrebljavati dugodjelujuće lijekove

2. Procjena:

- pratiti učestalost glavobolje bolesnika kroz dnevnik glavobolje
- reevaluirati liječenje; ako su nakon 6-12 mjeseci glavobolje dobro kontrolirane razmisliti o smanjenju ili ukidanju liječenja

3. Uzeti koegzistirajuća stanja u obzir. Nekoliko stanja se pojavljuje učestalije kod bolesnika s migrenom: moždani udar, miokardijalni infarkt, Raynoudov fenomen, epilepsija, afektivni i anksiozni poremećaj. Ova stanja mogu predstavljati i prepreke i olakšanja u liječenju:

- ako je moguće odabrati lijek koji će djelovati i na koegzistirajuće stanje i na migrenu
- paziti da odabrani lijek nije kontraindiciran zbog koegzistirajućeg stanja
- paziti da lijek u uporabi za liječenje koegzistirajućeg stanja ne pogorša migrensku napadaje
- paziti na interakcije lijekova.

4. Posebnu pažnju treba obratiti na trudnice ili žene koje žele ostati trudne u bliskoj budućnosti. Profilaktički lijekovi mogu imati teratogene učinke. Ako je liječenje apsolutno neophodno, odabrati lijek s najmanje učinka na fetus.

5. Nefarmakološko liječenje

Ovakva vrsta liječenja vrlo dobro odgovara u sljedećim slučajevima:

- bolesnikovo preferiranje nefarmakološkog liječenja
- loša tolerancija na specifično farmakološko liječenje
- kontraindikacije za specifično farmakološko liječenje
- nedovoljan ili loš odgovor na farmakološko liječenje
- trudnoća, planiranje trudnoće ili dojenje
- pozitivna anamneza dugotrajne, učestale ili pretjerane uporabe analgetika ili akutnih lijekova koja može pogoršati glavobolju
- značajan stres.

Ako se odabranim liječenjem postigne poboljšanje nakon 6-12 mjeseci, postepeno ukidanje je preporučljivo, a bolesnik bi se trebao nadzirati i pratiti promjene u učestalosti i intenzitetu glavobolje. (Silberstein et al. 2001) (Snow et al. 2002) (J Headache Pain 2001) (Silberstein et al.

2002) (Ramadan et al. 2003) (Diener et al. 1998) (Evers 2008) (Silberstein et al. 2007) (Schroeder et al 2003) (Chronicle et al. 2004) (Mulleners et al. 2008) (Vikelis et al. 2010) (Afshari et al. 2011) (Dodick et al. 2009) (Silberstein et al. 2007) (Silberstein et al 2009) (Dodick et al. 2007) (Evans et al. 2007) (Vuković Cvetković et al. 2012).

Tablica 2. Klinička obilježja bolesnika s primarnim glavoboljama (Jančuljak 2012)

KLINIČKA OBILJEŽJA	MIGRENA S AUROM/BEZ AURE
Prevalencija	neuobičajna/česta
Spol	žene>muškarci
Obiteljska anamneza	Često
Početak u dobi	10-30 god
Prodromi	Uobičajni
Aura	prisutna/nema
Lokalizacija boli	polovica glave ili obostrana
Karakter boli	Pulziranje
Vrijeme do postizanja vrhunca boli	minute do sati
Trajanje boli	4-24 sata
Učestalost napada	varijabilna, nekoliko puta mjesečno
Periodicitet	ne, osim menstrualne
Prateći simptomi	mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija, osmofobija
Ponašanje tijekom glavobolje	Mirovanje
Noćni napadaji	mogu nastupiti
Precipitirajući faktori	Brojni

5. Migrena bez aure

Migrena bez aure (MO) je primarna glavobolja iz skupine migrenskih glavobolja koja je karakterizirana opetovanim napadajima boli u trajanju od četiri do 72 sata. Tipične karakteristike ove glavobolje su umjereno do jak intenzitet, pulzirajući karakter, unilateralna lokalizacija, pogoršanje tijekom rutinske fizičke aktivnosti, te popraćenost mučninom i/ili fotofobijom ili fonofobijom. Glavna karakteristika MO je odsutstvo senzorno-motoričkih poremećaja poznatih kao aura. Prethodno korišteni nazivi za ovu vrstu migrenske glavobolje su *obična migrena* (*common migraine*) i *hemicrania simplex* (ICHD-3 2013) (Brinar et al. 2009).

Migrenska glavobolja u djece i adolescenata (ispod 18 godina) je često bilateralna, budući da je unilateralna bol karakteristika kasne adolescencije i rane odrasle dobi. Migrenska bol kod djece je obično frontotemporalna, dok je okcipitalna bol u djece rijetka i zahtijeva dodatnu dijagnostičku obradu. Također, određen broj bolesnika migrensku bol lokalizira na licu, što je u literaturi poznato kao "*migrena lica*". Međutim, ne postoje dokazi koji bi zahtijevali svrstavanje ove vrste glavobolje u zasebnu skupinu. Migrenski napadaji mogu biti povezani s kranijalnim autonomnim simptomima kao što su kožna alodinija. Migrena bez aure je često povezana s menstrualnim ciklusom, te se u prošlosti koristio i termin *menstruacijska migrena*.

Ukoliko je glavobolja prisutna više od 15 dana mjesečno/tri mjeseca radi se o kroničnoj migreni. Kronična migrena i glavobolja uzrokovana prekomjernom uporabom lijekova su često povezane. Migrena bez aure je vrsta glavobolje koja je sklona pogoršanju zbog česte uporabe simpatomimetskih lijekova (ICHD-3 2013).

PET-studije ne pokazuju promjene u regionalnom moždanom krvnom protoku koje bi indicirale širenje kortikalne depresije tijekom napadaja migrene bez aure, iako se promjene krvnog toka mogu naći u moždanom deblu.

Postoje teorije o tome da su mikrogljalni valovi i drugi kortikalni fenomeni uključeni u nastanak migrene bez aure. Ranije spomenuta teorija o migrenskoj patofiziologiji, teorija depolarizacije koja se temelji na fenomenu širenja kortikalne depresije, se najvjerojatnije ne može upotrijebiti u opisivanju nastanka migrene bez aure. PET-studije nisu pokazale takvu aktivnost, međutim postoje neke promjene u protoku u moždanom deblu za koje se smatra da

nastaju sekundarno, kao reakcija na bol (ICHD-2 2004). Smatra se da ranije spomenuti trigeminovaskularni refleksi zajedno sa talamusom imaju ulogu u nastanku migrene bez aure.

Novija istraživanja su pokazala da dušični oksid (NO), CGRP i 5-HT imaju ulogu u nastanku migrene bez aure (ICHD-2 2004). Nekoliko istraživanja je pokazalo da se migrena bez aure razvija u ispitanika nakon infuzije gliceril trinitrata (GTN), koji je zadužen za transport NO u tkivima (Thomsen et al. 1994) (Christiansen et al. 2000), ali samo kod ispitanika koji inače boluju od migrene (Christiansen et al. 2000). Također, inhibicija enzima sintetaze dušičnog oksida (NOS) pomoću L-nitromonometilarginina (L-NMMA) se pokazala uspješnom u redukciji boli kod spontanijih napadaja migrene bez aure (Lassen et al. 1998).

Općenito, migrena bez aure je učestalija nego migrena s aurom, s učestalijim i težim napadajima.

Novi lijekovi, visoko receptor-specifični kao što su triptani (agonisti $5HT_{1b/1d}$ receptora, agonisti receptora $5-HT_{1f}$) pokazali su se visoko učinkovitima u liječenju akutnih napadaja.

Da bi se opostavila dijagnoza migrene bez aure potrebno je 5 napadaja glavobolje. U slučaju u kojem je migrena bez aure izvjesna, ali bolesnik nije imao 5 napadaja, postavlja se dijagnoza *vjerojatne migrene bez aure*. Kriteriji za djecu su nešto blaži. Da bi se postavila dijagnoza migrene bez aure u dječjoj dobi potrebno je da svaki napadaj traje do jedan sat. Također, migrene bez aure u dječjoj dobi su često bilateralne. Unilateralnost glavobolja se pojavljuje tek u adolescentnoj dobi.(ICHD-3 2013).

Tablica 3, Dijagnostički kriteriji za MO

Dijagnostički kriteriji za migrenu bez aure (MO) <i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Barem 5 napadaja koji ispunjavaju kriterije od B do D.
B. Napadaj glavobolje traje između 4 i 72 sata (netretiran ili neuspješno tretiran).
C. Glavobolja ima barem 2 od sljedeće 4 karakteristike: <ol style="list-style-type: none">1. unilateralna lokacija2. pulsirajućeg karaktera3. umjerenog do jakog intenziteta4. bol se pojačava rutinskom fizičkom aktivnosti, ili je razlog izbjegavanja iste (npr. hodanje ili penjanje uz stepenice).
D. Tijekom glavobolje odvija se barem jedno od sljedećeg: <ol style="list-style-type: none">1. mučnina i/ili povraćanje2. fotofobija ili fonofobija.
E. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3.
Napomena: <ol style="list-style-type: none">1. Potrebno je potrebno barem 5 različitih napadaja. Bolesnicima koji su imali manje od 5 napadaja, a po svim ostalim simptomima ispunjavaju kriterije migrene bez aure, trebala bi biti dodijeljena dijagnoza vjerojatne migrenske glavobolje bez aure.2. U slučajevima kada bolesnik zaspi tijekom migrenskog napadaja i probudi se bez boli, trajanje napadaja računa se do trenutka buđenja.3. Kod djece i adolescenata (ispod 18 godina) napadaji mogu trajati između 2 i 72 sata (nema dovoljno dokaza o postojanju netretiranog napadaja kod djece u trajanju ispod 2 sata).

6. Migrena s aurom

Migrena s aurom (MA) je primarna glavobolja iz skupine migrenskih glavobolja koja je karakterizirana opetovanim napadajima boli praćenim unilateralnim potpuno reverzibilnim neurološkim ispadima (aurom) koji mogu biti vidni, osjetni ili nekog drugog karaktera. Aura se razvija obično kroz pet do 20 minuta, a najviše sat vremena prije početka snažne glavobolje. Glavobolja koja uslijedi je pulsirajuća sa svim ostalim karakteristikama migrenske glavobolje (Brinar et al. 2009) (ICHD-3 2013).

Migrena s aurom se pojavljuje u 15-20% (četvrtina) bolesnika s migrenom (Brinar et al. 2009).

Aura je kompleks prolaznih neuroloških ispada koji se pojavljuju obično prije MA, ali mogu početi i nakon što je faza boli počela, ili početi prije te trajati i za vrijeme glavobolje. Vidna aura je najčešći tip aure i pojavljuje se u oko 90% bolesnika s MA. Simptomi mogu biti pozitivni, kao što je scintilirajući skotom (obojeni ili crno-bijeli podražaji, cik-cak figure koje se postepeno šire desno ili lijevo vidnim poljem brzinom od dva do tri mm/s), ili negativni, kao što su slijepo točke, gubitak vida jedne polovine vidnog polja, ili se može raditi o kombinaciji pozitivnih i negativnih skotoma. Kod djece i adolescenata se pojavljuju manje tipični bilateralni vidni ispadi koji mogu predstavljati auru (ICHD-3 2013).

Sljedeći po učestalosti su osjetni ispadi u smislu parestezija i utrnulosti (osjećaj kretanja iglica po tijelu koji zahvaća manji ili veći dio jedne strane tijela, lica i/ili jezika). Utrnulost može također biti i jedini simptom (ICHD-3 2013) (Brinar et al. 2009).

Manje česti su poremećaji govora, obično afazični poremećaji, no vrlo su teški za kategorizaciju (ICHD-3 2013) (Brinar et al. 2009).

Ako aura uključuje i motornu slabost, tada se u dijagnosticiranju treba poslužiti dijagnozom *hemiplegične migrene* ili jednom od njenih podtipova. Ovakve vrste aure obično slijede jedna za drugom, počinjući s vidnim, zatim osjetnim, te potom afazičnim poremećajima. Međutim, mogući su i različiti redoslijedi pojavljivanja. Većina aura traje do jedan sat, ali motorički simptomi često traju dulje. Bolesnici obično teško opisuju simptome svoje aure, te ih je potrebno podučiti da sve simptome prospektivno bilježe. Mnogi bolesnici koji imaju migrenske napadaje s

aurom, često imaju i one bez aure, te je u takvim slučajevima potrebno koristiti obje dijagnoze (*migrena s aurom* i *migrena bez aure*) (ICHD-3 2013).

Simptomi premonitornog razdoblja mogu trajati satima, ili jedan do dva dana prije pojave bilo kakvih drugih simptoma migrenskog napadaja (s ili bez aure). Oni uključuju razne kombinacije umora, poteškoća s koncentracijom, ukočenosti vrata, osjetljivosti na svjetlo i/ili zvuk, mučnine, zamagljenosti vida, zijevanja i bljedila. Nazivi “prodromalni” i “upozoravajući simptomi” bi se trebali izbjegavati zbog toga što se često pogrešno smatraju aurom. Također, aura se može pojaviti bez glavobolje (ICHD-3 2013).

Neposredno prije, ili u isto vrijeme s početkom aure, regionalni moždani krvni protok u dijelu moždane kore koji odgovara klinički zahvaćenom području se smanjuje. Smanjenje krvnog protoka obično počinje posteioro i širi se anteriorno, i obično je iznad ishemijskog praga. Nakon jednog do više sati, slijedi postepeni prelaz u hiperemiju u zahvaćenoj regiji. Kortikalna šireća depresija (CSD) je najvjerojatnije glavni mehanizam. Nedavna istraživanja su pokazala da bolesnici s vidnim aurama povremeno imaju i senzorne simptome kao i smetnje govora. S druge strane, bolesnici koji obično imaju senzorne simptome i i/ili smetnje govora gotovo uvijek imaju i vidne aure barem tijekom nekih napadaja. Razlika između migrene s vidom aurom, migrene s hemiparestetičkom aurom i migrene s govornom i/ili jezičnom aurom je najvjerojatnije samo akademska, te stoga nije zastupljena kao kriterij klasifikacije (sve vrste se ubrajaju u migrenu s tipičnom aurom). Bolesnici sa simptomima koji imaju porijeklo u moždanom deblu dobivaju dijagnozu *migrene s aurom moždanog debla*, ali i kod ovih slučajeva gotovo su uvijek prisutni i dodatni simptomi tipične aure (ICHD-3 2013).

Bolesnici s hemiplegičnom migrenom imaju motoričku slabost, te se stoga takve migrene klasificiraju u odvojenu podgrupu s obzirom na genetičke i patofiziološke razlike u odnosu na migrenu s tipičnom aurom. Ovi bolesnici, također, imaju i simptome aure moždanog debla (ICHD-3 2013).

Prethodno korišteni nazivi kao što su *migrena s produženom aurom* i *migrena s akutnim početkom aure* su sada obsolentni. Velika većina bolesnika s ovakvim napadajima ima druge napadaje koji ispunjavaju kriterije za neke od podtipova migrene s aurom, te bi se stoga trebali tako i dijagnosticirati. Dijagnoza *vjerojatne migrene s aurom* bi se trebala koristiti u ostalim slučajevima. (ICHD-3 2013).

Tablica 4, Dijagnostički kriteriji za MA

Dijagnostički kriteriji za migrenu s aurom (MA) <i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Barem 2 napadaja koji ispunjavaju kriterije B i C.
B. Zastupljenost jednog ili više sljedećih potpuno reverzibilnih simptoma aure: <ol style="list-style-type: none">1. vidni2. osjetni3. govorni i/ili jezični4. motorički5. simptomi porijekla moždanog debla6. retinalni.
C. Barem 2 od sljedeće 4 karakteristike: <ol style="list-style-type: none">5. barem jedna aura koja se postepeno širi kroz 5 minuta, i/ili 2 ili više simptoma koji se odvijaju u isto vrijeme6. svi pojedinačni simptomi aure traju od 5 do 60 minuta7. barem jedan unilateralni simptom aure8. aura je ili istovremena s glavoboljom, ili praćena istom unutar sljedećih 60 minuta.
D. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3, uz isključenje tranzitorne ishemijske atake
Napomena: <ol style="list-style-type: none">1. Ako se tri simptoma odvijaju tijekom aure, maksimalno prihvatljivo vrijeme trajanja je između 3 i 60 minuta.2. Afazija se uvijek smatra unilateralnim simptomom, dok to ne mora biti slučaj s dizartrijom.

6.1. Migrena s tipičnom aurom

Migrena s tipičnom aurom je primarna glavobolja iz skupine migrenskih glavobolja kod koje se aura sastoji od vidnih i/ili osjetnih, i/ili govornih/jezičnih simptoma, međutim bez motoričke slabosti. Aura je karakterizirana postepenim razvojem, a trajanje svakog simptoma nije dulje od jednog sata, te je potpuno reverzibilna (ICHD-3 2013).

Tablica 5, Dijagnostički kriteriji za migrenu s tipičnom aurom

Dijagnostički kriteriji za migrenu s tipičnom aurom
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Barem 2 napadaja koji ispunjavaju kriterije B i C.
B. Aura se sastoji iz vidnih, osjetnih i/ili govornih/jezičnih simptoma, od kojih je svaki potpuno reverzibilan, bez motoričkih ili retinalnih simptoma.
C. Barem 2 od sljedeće 4 karakteristike: <ol style="list-style-type: none">1. barem jedna aura koja se postepeno širi kroz 5 minuta, i/ili 2 ili više simptoma koji se odvijaju u isto vrijeme2. svi pojedinačni simptomi aure traju od 5 do 60 minuta3. barem jedan unilateralni simptom aure4. aura je ili istovremena s glavoboljom, ili praćena istom unutar sljedećih 60 minuta.
D. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3, uz isključenje tranzitorne ishemijske atake.
Napomena: <ol style="list-style-type: none">1. Ako se tri simptoma odvijaju tijekom aure, maksimalno prihvatljivo vrijeme trajanja je između 3 i 60 minuta.2. Afazija se uvijek smatra unilateralnim simptomom, dok to ne mora biti slučaj s dizartrijom.

6.2. Tipična aura s glavoboljom

Tipična aura s glavoboljom je primarna glavobolja iz skupine migrenskih glavobolja nakon čije aure slijedi glavobolja s ili bez migrenskih karakteristika unutar 60 minuta (ICHD-3 2013).

Tablica 6, Dijagnostički kriteriji za tipičnu auru s glavoboljom.

Dijagnostički kriteriji za tipičnu auru s glavoboljom
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Poremećaj zadovoljava kriterije za <i>migrenu s tipičnom aurom</i> .
B. Glavobolja, sa ili bez migrenskih karakteristika, je ili istovremena s aurom ili slijedi nakon iste unutar sljedećih 60 minuta.

6.3. Tipična aura bez glavobolje

Tipična aura bez glavobolje je poremećaj iz skupine migrenskih glavobolja pri kojem tipičnu migrensku auru ne prati nikakva vrsta glavobolje.

Tablica 7, Dijagnostički kriteriji za tipičnu auru bez glavobolje.

Dijagnostički kriteriji za tipičnu auru bez glavobolje
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Poremećaj zadovoljava kriterije za <i>migrenu s tipičnom aurom</i> .
B. Aura nije istovremena niti praćena s bilo kakvom vrstom glavobolje unutar sljedećih 60 minuta.

U nekih bolesnika tipična aura je uvijek popraćena migrenskom glavoboljom, međutim mnogi bolesnici imaju auru praćenu manje specifičnom glavoboljom, ili glavobolja čak izostaje. Veliki dio bolesnika ima isključivo tipičnu auru bez glavobolje. U nedostatku glavobolje koja ispunjava kriterije za dijagnozu migrene bez aure, precizno razlučivanje aure od sličnih simptoma koji mogu signalizirati nadolazeća ozbiljna stanje (npr. *tranzitorna ishemijska ataka*) postaje komplicirano, te je potrebno napraviti dodatne pretrage. U slučajevima kada se aura po prvi put pojavljuje kod osoba starijih od 40 godina, te kada su simptomi aure isključivo negativni

(hemianopsija), ili kada je aura ili produžena ili izrazito kratka, moraju se isključiti drugi uzroci, posebno *tranzitorna ishemijska ataka* (ICHD-3 2013)

6.4. Migrena s aurom moždanog debla

Migrena s aurom moždanog debla (BM) je primarna glavobolja iz skupine migrenskih glavobolja s aurom koja karakteristično upućuje na ishodište u moždanom deblu i okcipitalnim režnjevima. Aura u MB, međutim protiče bez prisutnosti motoričke slabosti. (Brinar et al. 2009) (ICHD-3 2013).

BM se većinom pojavljuje u mladim osoba i obično se izmjenjuje s uobičajenim migrenskim napadajima s aurom (Brinar et al. 2009).

Tablica 8, Dijagnostički kriteriji za BM

Dijagnostički kriteriji za migrenu s aurom moždanog debla (BM)	
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>	
A.	Barem 2 napadaja koji ispunjavaju kriterije B i D.
B.	Aura se sastoji iz vidnih, osjetnih i/ili govornih/jezičnih simptoma, od kojih je svaki potpuno reverzibilan, bez motoričkih ili retinalnih simptoma.
C.	Prisutnost barem 2 od sljedećih simptoma moždanog debla: <ol style="list-style-type: none"> 1. dizartrija 2. vertigo 3. tinitus 4. oslabljen sluh 5. dvoslike 6. ataksija 7. smanjena razina svijesti.
D.	Zastupljenost barem 2 od sljedeće 4 karakteristike: <ol style="list-style-type: none"> 1. barem jedna aura koja se postepeno širi kroz 5 minuta, i/ili 2 ili više simptoma koji se odvijaju u isto vrijeme 2. svaki pojedinačni simptom aure traje od 5 do 60 minuta 3. barem jedan unilateralni simptom aure 4. aura je ili istovremena s glavoboljom, ili praćena istom unutar sljedećih 60 minuta.
E.	Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3, uz isključenje tranzitorne ishemijske atake i moždanog udara.
Napomena:	
1.	U slučaju prisutnosti motoričkih simptoma, poremećaj smatrati hemiplegičkom migrenom.
2.	Ako se za vrijeme aure pojavljuju tri simptoma, maksimalno prihvatljivo trajanje iste je od 3 do 60 minuta.
3.	Afazija se uvijek smatra unilateralnim simptomom, dok to ne mora biti slučaj s dizartrijom.

Ova vrsta MA se prije nazivala još i *migrenom bazilarne arterije* ili *bazilarnom migrenom*, međutim s obzirom na malu vjerojatnost uključenosti bazilarne arterije u nastanak migrene, ovi nazivi su sada opsolentni. Zajedno sa simptomima moždanog debla, vrlo često se pojavljuju još i tipični simptomi aure. U dijagnosticiranju ovakvih slučajeva trebaju se koristiti i dijagnoza *migrene s tipičnom aurom*, te *migrene s aurom moždanog debla*. Mnogi od simptoma navedenih pod kriterijem C mogu biti praćeni anksioznošću i hiperventilacijom, pa su stoga često pogrešno interpretirani (ICHD-3 2013).

6.5. Hemiplegička migrena

Hemiplegička migrena (HM) je primarna glavobolja iz skupine migrena s aurom karakterizirana aurom koja uključuje kraće ili dulje trajanje motoričke slabosti udova (hemipareze) (Brinar et al. 2009). Mogući su slučajevi u kojima je teško razlučiti između slabosti i gubitka osjeta. HM se pojavljuje i sporadično i kao nasljedni (obiteljski sindrom) (Kazemi et al. 2014).

Prema ICHD-3 klasifikaciji glavobolja iz 2013. godine ova skupina obuhvaća 2 entiteta glavobolja: familijarnu hemiplegičku migrenu (FHM) i sporadičnu hemiplegičnu migrenu (SHM). Familijarna hemiplegička migrena se još klasificira u podtipove: familijarna hemiplegička migrena tip 1, familijarna hemiplegička migrena tip 2, familijarna hemiplegička migrena tip 3 i familijarna hemiplegička migrena drugih lokusa (ICHD-3 2013).

Tablica 9, Dijagnostički kriteriji za HM

Dijagnostički kriteriji za hemiplegičku migrenu (HM)
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Barem 2 napadaja koji ispunjavaju kriterije B i C.
B. Aura se sastoji iz sljedećeg: <ol style="list-style-type: none">1. potpuno reverzibilna motorička slabost2. potpuno reverzibilni vidni, osjetni i/ili govorni/jezični simptomi.
C. Barem 2 od sljedeće 4 karakteristike: <ol style="list-style-type: none">1. barem jedna aura koja se postepeno širi kroz 5 minuta, i/ili 2 ili više simptoma koji se odvijaju u isto vrijeme2. svi pojedinačni ne-motorički simptomi traju od 5 do 60 minuta, a motorički simptomi traju <72 sata3. barem jedan unilateralni simptom aure4. aura je ili istovremena s glavoboljom, ili praćena istom unutar sljedećih 60 minuta.
D. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3, uz isključenje tranzitorne ishemijske atake i moždanog udara.
Napomena: <ol style="list-style-type: none">1. Iako termin plegija u većini jezika označava paralizu, većina napadaja je karakterizirana slabošću.2. U nekim slučajevima motorička plegija može trajati tjednima3. Afazija se uvijek smatra unilateralnim simptomom, dok to ne mora biti slučaj s dizartrijom.

6.5.1. Familijarna hemiplegička migrena (FHM) i sporadična hemiplegička migrena (SHM)

Familijarna hemiplegička migrena (FHM) je primarna glavobolja iz skupine migrena s aurom koja uključuje kraće ili dulje trajanje motoričke slabosti udova (hemipareze), karakterizirana barem jednim srodnikom u prvom ili drugom koljenu s pozitivnom obiteljskom anamnezom

migrenske aure koja uključuje motoričku slabost (ICHD-3 2013). U ovaj entitet spadaju još i 4 podtipa:

- familijarna hemiplegička migrena tip 1 (FHM1)
- familijarna hemiplegička migrena tip 2 (FHM2)
- familijarna hemiplegička migrena tip 3 (FHM3)
- familijarna hemiplegička migrena drugih lokusa.

Ovdje će biti opisana sva četiri podtipa kao i njihovi dijagnostički kriteriji.

Sporadična hemiplegička migrena (SHM) je također primarna glavobolja iz skupine migrena s aurom koja uključuje kraće ili dulje trajanje motoričke slabosti udova (hemipareze), bez pozitivne obiteljske anamneze migrenske aure sa motoričkom slabošću (ICHD-3 2013).

U prosjeku, 50% djece s jednim roditeljem koji boluje od hemiplegičke migrene tijekom života razvije ovaj poremećaj. Prevalencija HM se procjenjuje na 0.01% (Danska). Primijećeno je da se sporadična hemiplegička migrena i familijarna hemiplegička migrena pojavljuju s jednakim prevalencijama. Hemiplegički napadaji u FHM mogu početi u vrlo ranoj dobi (5 do 7 godina), sa srednjom pojavnošću u dobi od 12 godina (raspon od 1 do 51 godine) prema jednom istraživanju (Ducros et al. 2001), ili u dobi od 17 godina (raspon od 1 do 45 godina), prema drugom (Thomsen et al. 2002). Zabilježeni su i bolesnici koji pate od dnevnih ponavljajućih napadaja FHM još od ranog djetinjstva (Vahedi et al. 2009). Napadaji često prestaju nakon pedesete godine. Kao i kod ostalih tipova migrene, FHM češće pogađa žene nego muškarce ito u omjeru od 2.5:1 do 4.3:1 (Ducros et al. 2001) (Thomsen et al. 2003) (Kazemi et al. 2014).

Nova genetička istraživanja omogućila su preciznije definiranje FHM nego prije. Uslijed toga definirani su specifični genski podtipovi ito: mutacije CACNA1A gena (gen koji kodira kalcijski kanal) na kromosomu 19 za FHM1; mutacije ATP1A2 gena (gen koji kodira K/Na-ATPazu) na kromosomu 1 za FHM2; te mutacije na SCN1A genu (gen koji kodira kloridni kanal) na kromosomu 2 za FHM3. Moguće je da postoje i drugi zahvaćeni lokusi, još uvijek neidentificirani.

Primjećeno je da se FHM često prezentira i simptomima moždanog debila, zajedno s tipičnim auralnim simptomima, te da se glavobolja pojavljuje gotovo uvijek. Tijekom napadaja FHM mogući su i poremećaji svijesti (ponekad i koma), zbunjenost, vrućica i pleocitoza cerebrospinalnog likvora, međutim ovi poremećaji se pojavljuju dosta rijetko. FHM se često

dijagnostički zamijenjuje s epilepsijom, pa se zbog toga tako (neuspješno) i liječi. Napadaji FHM mogu biti provocirani blažom traumom glave. (ICHD-3 2013)..

FHM se često dijagnostički zamijenjuje s epilepsijom, pa se zbog toga tako (neuspješno) i liječi. Napadaji FHM mogu biti provocirani blažom traumom glave. Kronična progresivna cerebelarna ataksija se pojavljuje u oko 50% slučajeva sa FHM, neovisno o migrenskim napadajima (ICHD-3 2013).

Napadaji u SHM imaju iste karakteristike kao oni u FHM. Neki naizgled sporadični slučajevi imaju dokazane FHM mutacije, a u nekim slučajevima srodnici u prvom ili drugom koljenu vremenom razviju hemiplegičku migrenu, što onda zadovolji kriterije familijarne hemiplegičke migrene nakon čega bi trebala uslijediti promjena dijagnoze.

Sporadični slučajevi obično zahtijevaju dodatnu neuroradiološku obradu u svrhu isključenja drugih uzroka. Lumbalna punkcija je često neophodna pri isključenju sindroma prolazne glavobolje i neuroloških deficita sa cerebrosposinalnom limfocitozom (ICHD-3 2013).

Tablica 9, Dijagnostički kriteriji za FHM1

Dijagnostički kriteriji za familijarnu hemiplegičku migrenu tip 1 (FHM1) <i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Poremećaj zadovoljava kriterije za familijarnu hemiplegičku migrenu
B. Dokazana je uzročna mutacija CACNA1A gena

Tablica 10, Dijagnostički kriteriji za FHM2

Dijagnostički kriteriji za familijarnu hemiplegičku migrenu tip 2 (FHM2) <i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Poremećaj zadovoljava kriterije za familijarnu hemiplegičku migrenu
B. Dokazana je uzročna mutacija ATP1A2 gena

Tablica 11, Dijagnostički kriteriji za FHM3

Dijagnostički kriteriji za familijarnu hemiplegičku migrenu tip 3 (FHM3) <i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Poremećaj zadovoljava kriterije za familijarnu hemiplegičku migrenu
B. Dokazana je uzročna mutacija SCN1A gena

Tablica 12, Dijagnostički kriteriji za familijarnu hemiplegičku migrenu drugih lokusa

Dijagnostički kriteriji za familijarnu hemiplegičku migrenu drugih lokusa <i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Poremećaj zadovoljava kriterije za familijarnu hemiplegičku migrenu
B. Genetička testiranja nisu dokazala mutaciju za CACNA1A, ATP1A2 i SCN1A gene.

Tablica 13, Dijagnostički kriteriji za SHM

Dijagnostički kriteriji za sporadičnu hemiplegičku migrenu (SHM) <i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Poremećaj zadovoljava kriterije za familijarnu hemiplegičku migrenu
B. Bez pozitivne obiteljske anamneze u prvom ili drugom koljenu na poremećaj koji ispunjava kriterije za hemiplegičku migrenu.

6.6. Retinalna migrena

Retinalna migrena je poremećaj karakteriziran ponavljajućim napadajima monokularnih vidnih poremećaja kao što su scintilacije, skotomi ili slijepilo, a povezan je s migrenskom glavoboljom. Retinalna migrena je izrazito rijedak uzrok prolaznog monokularnog gubitka vida. Slučajevi stalnog gubitka monokularnog vida povezanih s migrenom su također zabilježeni. Međutim, potrebno je učiniti dodatne dijagnostičke pretrage da bi se isključili drugi uzroci monokularnog gubitka vida kod ovog poremećaja (ICHD-3 2013).

Tablica 14. Dijagnostički kriteriji retinalne migrene

Dijagnostički kriteriji za retinalnu migrenu
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Barem 2 napadaja koji zadovoljavaju kriterije B i C.
B. Aura se sastoji od potpuno reverzibilnih monokularnih pozitivnih i/ili negativnih vidnih fenomena (scintilacije, skotomi i sljepoća) potvrđenih tijekom napadaja na jedan od sljedećih načina: <ol style="list-style-type: none">1. klinički oftalmološki pregled2. bolesnikov crtež subjektivnog doživljaja vidnog defekta (napravljen nakon jasnih uputa).
C. Prisutnost barem 2 od sljedeće 4 karakteristike: <ol style="list-style-type: none">1. aura se postepeno širi kroz 5 minuta2. aura traje od 5 do 60 minuta3. aura je ili istovremena s glavoboljom, ili praćena istom unutar sljedećih 60 minuta.
D. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3, a drugi uzroci poremećaja su isključeni.

7. Kronična migrena

Kronična migrena je glavobolja koja u razdoblju duljem od 3 mjeseca traje više od 15 dana mjesečno, a barem 8 dana ima karakteristike migrenske glavobolje. Opisivanje karaktera često ponavljajuće glavobolje zahtjeva dnevnik glavobolje u kojeg bolesnici dnevno bilježe informacije o karaktera boli i povezanim simptomima (ICHD-3 2013).

Tablica 15, Dijagnostički kriteriji kronične migrene

Dijagnostički kriteriji za kroničnu migrenu
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Glavobolja (tenzijska i/ili migrenska) koja traje 15 dana u mjesecu u periodu od >3 mjeseca, a koja zadovoljava kriterije B i C.
B. Javlja se kod bolesnika koji su imali barem 5 napadaja koji zadovoljavaju kriterije od B do D migrene bez aure, i/ili kriterije B i C migrene s aurom.
C. Prisutnost bilo kojeg od navedenog u periodu od 8 dana više od 3 mjeseca: 1. kriterij C i D za migrenu bez aure 2. kriterij B i C za migrenu s aurom 3. popušta na triptan ili ergot derivate, te bolesnik subjektivno smatra da se radi o migrenskoj glavobolji
D. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3

8. Komplikacije migrene

Pod ovaj entitet spadaju migrenski status, perzistentna aura bez infarkta, migrenozni infarkt i napadaj provociran migrenskom aurom. Ovdje će biti opisana sva četiri podtipa kao i njihovi dijagnostički kriteriji.

8.1. Migrenski status

Migrenski status je kontinuirani migrenski napadaj u kojem glavobolja traje dulje od 72 sata. Ponekad se pojavljuje nakon traume glave ili virusne infekcije. Često uzrokovan prekomjernom uporabom lijekova (ICHD-3 2013).

Tablica 16, Dijagnostički kriteriji za migrenski status

Dijagnostički kriteriji za migrenski status
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Napadaj glavobolje koji zadovoljava kriterije pod B i C.
B. Pojavljuje se kod osoba sa migrenom bez aure i/ili migrenom s aurom, te je tipičan s obzirom na prijašnje napadaje, osim u trajanju i jakosti.
C. Prisutnost obje sljedeće karakteristike: <ol style="list-style-type: none">1. neprekidan za više od 72 sata2. bol i/ili pripadajući simptomi su onesposobljavajući za bolesnika.
D. Zastupljenost barem 2 od sljedeće 4 karakteristike: <ol style="list-style-type: none">1. barem jedna aura koja se postepeno širi kroz 5 minuta, i/ili 2 ili više simptoma koji se odvijaju u isto vrijeme2. svaki pojedinačni simptom aure traje od 5 do 60 minuta3. barem jedan unilateralni simptom aure4. aura je ili istovremena s glavoboljom, ili praćena istom unutar sljedećih 60 minuta.
E. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3.
Napomena: <ol style="list-style-type: none">1. Remisije u trajanju do 12 sati uzrokovane lijekovima ili snom su prihvatljive.2. Blaži slučajevi koji ne zadovoljavaju kriterij C2 su prihvatljivi.

8.2. Perzistentna aura bez infarkta

Perzistentna aura bez infarkta predstavlja perzistirajuće simptome aure u trajanju od jednog tjedna bez neruradiološkog dokaza moždanog infarkta (ICHD-3 2013).

Tablica 17, Dijagnostički kriteriji za perzistentnu auru bez infarkta

Dijagnostički kriteriji za perzistentnu auru bez infarkta
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Aura ispunjava kriterij B.
B. Pojavljuje se kod osoba s migrenom s aurom, te je tipična s obzirom na prijašnje napadaje, osim što jedan ili više simptoma aure traju tjedan dana.
C. Prisutnost obje sljedeće karakteristike: 1. neprekidan za više od 72 sata 2. bol i/ili pripadajući simptomi su onesposobljavajući za bolesnika.
D. Neuroradiološkom obradom ne vidi se dokaz moždanog infarkta.
E. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3.

Perzistentna aura je rijedak poremećaj. Vrlo često je bilateralana i može trajati mjesecima ili godinama. Dodatna dijagnostička obrada je uvijek potrebna u svrhu razlučivanja perzistentne aure bez infarkta od migrenskog infarkta. Napadaji koji traju više od jednog sata, a manje od jednog tjedna, i ne zadovoljavaju kriterije migrene s tipičnom aurom kodiraju se kao vjerojatna migrena s aurom (ICHD-3 2013).

8.3. Migrenozni infarkt

Migrenozni infarkt je poremećaj kod kojeg je jedan ili više simptoma migrenske aure povezan sa ishemičnom moždanom lezijom s odgovarajućom lokacijom potvrđenom neuroradiološkom obradom.

Ishemijska ataka kod bolesnika s migrenom može se okarakterizirati kao cerebralni infarkt uzrokovan drugim uzrocima; koegzistirajućim s migrenom, cerebralnim infarktom uzrokovanim drugim uzrocima koji se prezentiraju simptomima sličnim migrenom s aurom, ili cerebralnim infarktom koji se razvija za vrijeme napadaja migrene s aurom. Samo posljednji zadovoljava kriterije za migrenozni infarkt. Migrenozni infarkt se najčešće razvija u posteriornoj cirkulaciji u mlađih žena. Dvostruko povećanje rizika za ishemijsku ataku kod bolesnika s migrenom s aurom dokazano je u nekoliko populacijskih istraživanja. Međutim, treba napomenuti da ova vrsta infarkta nije migrenozni infarkt. Mehanizam povećanog rizika za ishemijsku ataku kod bolesnika s migrenom još uvijek nije razjašnjen. Također, povezanost između učestalosti aure i prirode simptoma aure, koji bi bili povezani s povećanim rizikom za ishemijsku ataku nije razjašnjena. Većina istraživanja je pokazala nedostatak povezanosti migrene bez aure i ishemijske atake (ICHD-3 2013).

Tablica 18, Dijagnostički kriteriji za migrenozni infarkt.

Dijagnostički kriteriji za migrenozni infarkt
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Migrenski napadaj zadovoljava kriterije B i C.
B. Pojavljuje se kod osoba sa migrenom s aurom, tipičan s obzirom na prijašnje napadaje, osim što jedan ili više simptoma aure traju dulje od 60 minuta.
C. Neuroradiološkom obradom dokazuje se ishemijski infarkt u odgovarajućoj lokaciji.
D. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3.

8.4. Napadaj provociran migrenskom aurom

. Migrena i epilepsija su tipični primjeri paroksizmalnih moždanih poremećaja. Iako su glavobolje slične migrenama vrlo često videne u epileptičkom postiktalnom periodu, ponekad se napadaj razvije tijekom, ili nakon migrenskog napadaja. Ovaj fenomen, ponekad označen kao *migralepsija*, je rijedak, obično opisan kod bolesnika s migrenom s aurom. Dokazi njegove povezanosti s migrenom bez aure su još uvijek nedostatni (ICHD-3 2013)..

Tablica 19, Dijagnostički kriteriji za napadaj provociran migrenskom aurom

Dijagnostički kriteriji za napadaj provociran migrenskom aurom
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Napadaj koji zadovoljava dijagnostičke kriterije jedne vrste epileptičkog napadaja, i dolje navedenog kriterija B.
B. Pojavljuje se kod osoba sa migrenom s aurom, tijekom ili sat vremena nakon napadaja migrene s aurom.
C. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3.

9. Vjerojatna migrena

Vjerojatna migrena predstavlja napadaje slične migrenama kojima nedostaje jedan od karakteristika da bi zadovoljili kriterije potrebne za klasifikaciju unutar jedne od podgrupa migrenskih glavobolja, a koji u isto vrijeme ne zadovoljavaju kriterije za neki drugi poremećaj s glavoboljom. Prethodno korištni termini za ovaj poremećaj su *migrenski poremećaj* i *sekundarna glavobolja slična migreni (simptomatska migrena)* (ICHD-3 2013).

Tablica 20, Dijagnostički kriteriji za vjerojatnu migrenu

Dijagnostički kriteriji za vjerojatnu migrenu
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Napadaji koji zadovoljavaju sve osim jednog kriterija od A do D za <i>migrenu bez aure</i> , ili sve osim jednog kriterija od A do C <i>migrene s aurem</i> .
B. Napadaji koji ne zadovoljavaju ICHD-3 kriterije za bilo koji drugi poremećaj s glavoboljom.
C. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3.

9.1. Vjerojatna migrena bez aure

Tablica 21, Dijagnostički kriteriji za vjerojatnu migrenu bez aure

Dijagnostički kriteriji za vjerojatnu migrenu bez aure
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Napadaji koji zadovoljavaju sve osim jednog kriterija od A do D za <i>migrenu bez aure</i> .
B. Napadaji koji ne zadovoljavaju ICHD-3 kriterije za bilo koji drugi poremećaj s glavoboljom.
C. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3.

9.2. Vjerojatna migrena s aurom

Tablica 22, Dijagnostički kriteriji za vjerojatnu migrenu bez aure

Dijagnostički kriteriji za vjerojatnu migrenu s aurom

(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))

- | |
|--|
| A. Napadaji koji zadovoljavaju sve osim jednog kriterija od A do C <i>migrene s aurom</i> ili jedne od njenih podtipova. |
| B. Napadaji koji ne zadovoljavaju ICHD-3 kriterije za bilo koji drugi poremećaj s glavoboljom. |
| C. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3. |

10. Epizodični sindromi koji mogu biti povezani s migrenom

Ova skupina poremećaja pojavljuje se kod bolesnika koji boluju od migrene bez aure ili migrene s aurom, ili kod onih bolesnika koji imaju povećane šanse da razviju bilo koji od ovih poremećaja. Iako se inače pojavljuju u djetinjstvu, mogu se razviti i u odrasloj dobi. Dodatna stanja koja se mogu razviti kod bolesnika s ovim poremećajem su bolest kretanja, te periodični poremećaji spavanja u smislu mjesečarenja, govora u snu, noćnih mora i bruksizma. Ovaj poremećaj se prije nazivao još i *periodičnim sindromom djetinjstva* (ICHD-3 2013).

10.1. Recidivirajući gastrointestinalni poremećaji

Recidivirajući gastrointestinalni poremećaji su recidivirajući epizodni napadaji abdominalne boli i/ili nelagode, mučnine sa/ili povraćanjem, a koji se pojavljuju rijetko, kronično ili u predvidljivim intervalima koji mogu biti povezani s migrenom. Nazivi koji su se prije koristili za ovaj poremećaj su *kronična abdominalna bol*, *funkcionalna abdominalna bol*, *funkcionalna dispepsija*, *sindrom iritabilnog crijeva*, *sindrom funkcionalne abdominalne boli* (ICHD-3 2013).

Tablica 23, Dijagnostički kriteriji za recidivirajućih gastrointestinalnih poremećaja

Dijagnostički kriteriji za recidivirajući gastrointestinalni poremećaj
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Barem pet napadaja s epizodama abdominalne boli i/ili neugodnosti i/ili mučnine i/ili povraćanja.
B. Uredan nalaz gastrointestinalnog pregleda i evaluacije
C. Nedostatak adekvatnijeg objašnjenja unutar ICHD-3.

10.2. Ciklički sindrom povraćanja

Ciklički sindrom povraćanja su rekurirajući epizodni napadaji intenzivne mučnine i povraćanja, obično stereotipni, predvidivih epizoda. Napadaji mogu biti povezani s letargijom i blijedilom. Postoji kompletna rezolucija simptoma između napadaja.

Ciklički sindrom povraćanja je tipičan epizodni poremećaj koji se pojavljuje u djetinjstvu, s periodima apsolutne normalizacije stanja između napadaja. Glavna karakteristika sindroma je njegova ciklička priroda koja je predvidljiva. Novija istraživanja dala su naznačiti da je ciklički sindrom povraćanja stanje povezano s migrenskim glavoboljama (ICHD-3 2013).

Tablica 24, Dijagnostički kriteriji za ciklički sindrom povraćanja

Dijagnostički kriteriji za ciklički sindrom povraćanja
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Barem 5 napadaja intenzivne mučnine i povraćanja koji zadovoljavaju kriterij B i C.
B. Napadaji stereotipni kod bolesnika i pojavljuju se u predvidivim razmacima.
C. Prisutnost svega od sljedećeg: 1. mučnina i povraćanje se pojavljuju barem 4 puta unutar jednog sata 2. napadaj traje između jednog sata i 10 dana 3. napadaji su odvojeni vremenskim periodom od tjedan dana
D. Potpuna recesija simptoma između napadaja.
E. Nepovezanost simptoma s ijednim drugim poremećajem.
Napomena: 1. Anamneza i fizikalni pregled ne pokazuju znakove gastrointestinalne bolesti.

10.3. Abdominalna migrena

Abdominalna migrena je idiopatski poremećaj obično viđen kod djece koji se manifestira ponavljajućim napadajima umjerene do jake središnje abdominalne boli povezane s

vazomotornim simptomima, mučninom i povraćanjem, u trajanju od dva do-72 sata sa periodima normalizacije stanja. Glavobolja se ne pojavljuje tijekom ovih epizoda.

Bol u abdominalnoj migreni je dovoljno snažna da ometa svakodnevne aktivnosti. Kod male djece je prisutnost glavobolje često previđena. Ako se pažljivim uzimanjem anamneze o postojanju ili nepostojanju glavobolje tijekom napadaja utvrdi glavobolja ili bol u glavi tijekom napadaja, mora se uzeti u obzir dijagnoza *migrene bez aure* (ICHD-3 2013).

Bljedilo je često praćeno crnim podočnjacima. Kod nekoliko bolesnika predominantni vazomotorni fenomen su i valovi vrućine. Većina djece s abdominalnom migrenom razvijaju migrensku glavobolju kasnije u životu (ICHD-3 2013).

Tablica 25, Dijagnostički kriteriji za abdominalnu migrenu

Dijagnostički kriteriji za abdominalnu migrenu
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Barem 5 napadaja abdominalne boli koji zadovoljavaju kriterije od B do D.
B. Bol ima barem 2 od sljedeće 3 karakteristike: <ol style="list-style-type: none"> 1. lokalizacija u medijalnoj liniji, periumbilikalna ili loše lokalizirana 2. tupog ili “jednostavno bolnog” karaktera 3. umjerenog do jakog intenziteta
C. Prisutnost barem 2 od sljedećih 4 simptoma prilikom napadaja: <ol style="list-style-type: none"> 1. anoreksija 2. mučnina 3. povraćanje 4. bljedilo
D. Netretirani ili neupješno tretirani napadaji traju između 2 i 72 sata.
E. Nepovezanost simptoma s ijednim drugim poremećajem.
Napomena: <ol style="list-style-type: none"> 1. Anamneza i fizikalni pregled ne pokazuju znakove gastrointestinalne ili renalne bolesti.

10.4. Benigni paroksizmalni vertigo

Benigni paroksizmalni vertigo je poremećaj karakteriziran ponavljajućim kratkim napadajima vertiga, koji se pojavljuju bez upozorenja u inače zdrave djece i spontano prestaju. Diferencijalno dijagnostički je potrebno isključiti tumore stražnje lubanjske jame, epileptičke napadaje i vestibularne poremećaje (ICHD-3 2013).

Tablica 26, Dijagnostički kriteriji benignog paroksizmalnog vertiga

Dijagnostički kriteriji za benigni paroksizmalni vertigo
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Barem 5 napadaja abdominalne boli koji zadovoljavaju kriterije B i C.
B. Vertigo se pojavljuje bez upozorenja, maksimalnog intenziteta pri pojavljivanju i spontano nestaje nakon nekoliko minuta bez bubitka svijesti.
C. Prisutnost barem jednog od sljedećih simptoma ili znakova: <ol style="list-style-type: none">1. nistagmus2. ataksija3. povraćanje4. bljedilo5. zastrašenost
D. Neurološki pregled, audiometričke i vestibularne funkcije normalne između napadaja.
E. Nepovezanost simptoma s ijednim drugim poremećajem.
Napomena: <ol style="list-style-type: none">1. Mala djeca s vertigom često nisu u stanju objasniti simptome vertiga.

10.5. Benigni paroksizmalni tortikolis

Benigni paroksizmalni tortikolis je poremećaj karakteriziran ponavljajućim epizodama naginjanja glave na jednu stranu, često s malom rotacijom, koje spontano prestaje. Poremećaj se pojavljuje kod novorođenčadi i male djece do godine dana starosti. Glava djeteta se može vratiti u neutralan položaj tijekom napadaja s blagim otporom koji se može nadvladati. Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir gastroezofagealni refluks, idiopatska torzijska distonija i kompleksni parcijalni napadaj, no treba posebno obratiti pažnju na stražnju lubanjsku jamu i kranio-cervikalni spoj gdje kongenitalni i stečeni poremećaji mogu biti odgovorni za nastanak tortikolisa. Benigni paroksizmalni tortikolis može evoluirati u benigni paroksizmalni vertigo i migrenu s aurom (posebno migrenu s aurom moždanog debla), ili prestati bez ikakvih drugih simptoma (ICHD-3 2013).

Tablica 27, Dijagnostički kriteriji benignog paroksizmalnog tortikolisa

Dijagnostički kriteriji za benigni paroksizmalni tortikolis
<i>(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3))</i>
A. Ponavljajući napadaji kod malog djeteta koji zadovoljavaju kriterije B i C.
B. Naginjanje glave na bilo koju stranu, sa ili bez minimalne rotacije, koje spontano prestaje unutar nekoliko minuta do nekoliko dana.
C. Prisutnost barem jednog od sljedećih simptoma ili znakova: <ol style="list-style-type: none">1. blijedilo2. iritabilnost3. slabost4. povraćanje5. ataksija.
D. Normalnog neurološkog pregleda između napadaja.
E. Nepovezanost simptoma s ijednim drugim poremećajem.
Napomena: <ol style="list-style-type: none">1. Napadaji se ponavljaju mjesečno.2. Ataksija je češća u starije djece (unutar zahvaćene dobne skupine).

11.Zahvale

Zahvaljujem svojim roditeljima koji su mi omogućili pohađanje Medicinskog fakulteta u Zagrebu, te bili uz mene u apsolutno svim trenucima. Također zahvaljujem svojoj obitelji, prijateljima i kolegama na podršci i lijepim trenucima, kojih ću se uvijek rado sjećati.

Posebno se zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dariji Mahović Lakušić na uloženom trudu i vremenu, vodstvu i savjetima kojima je omogućeno ostvarenje ovog diplomskog rada.

U Zagrebu, rujan 2014. godine

Tijana Gvozdrenović

12.Literatura

- Abduljabbar M, Ogunniyi A, al Balla S, Alballaa S, al Dalaan A. Prevalence of primary headache syndrome in adults in the Qassim region of Saudi Arabia. *Headache* 1996; 36(6):385-388.
- Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ* 1994; 309(6957):765-769.
- Ad hoc Committee for the Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Migraine and Cluster Headache. Prophylactic treatment of migraine. *J Headache Pain* 2001;2:147-61
- Afshari D, Rafizadeh S, Rezaei M. A comparative study of the effects of low-dose topiramate versus sodium valproate in migraine prophylaxis. *Int J. Neurosci* 2011;
- Ahmad O, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJL, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: a new WHO standard. *GPE Discussion Paper No. 31*. 2001. WHO, Geneva.
- al Rajeh S, Awada A, Bademosi O, Ogunniyi A. The prevalence of migraine and tension headache in Saudi Arabia: a community-based study. *European Journal of Neurology* 1997; 4:502-506.
- Alders EE, Hentzen A, Tan CT. A community-based prevalence study on headache in Malaysia. *Headache* 1996; 36(6):379-384.
- Arregui A, Cabrera J, Leon-Velarde F, Paredes S, Viscarra D, Arbaiza D. High prevalence of migraine in a high-altitude population. *Neurology* 1991; 41(10):1668-1669.
- Bank J, Marton S. Hungarian migraine epidemiology. *Headache* 2000; 40(2):164-169.
- Barea LM, Tannhauser M, Rotta NT. An epidemiologic study of headache among children and adolescents of southern Brazil. *Cephalalgia* 1996; 16(8):545-549.
- Bartleson JD, Cutrer FM (May 2010). "Migraine update. Diagnosis and treatment". *Minn Med* 93 (5): 36–41
- Bener A, Uduman SA, Qassimi EM, Khalaily G, Sztriha L, Kilpelainen H et al. Genetic and environmental factors associated with migraine in schoolchildren. *Headache* 2000;40(2):152-157.

- Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Research* 1991; 37(1):11-23.
- Brinar V, Petravić D (2009) Bol i bolni sindromi. U: Brinar V et al. *Neurologija za medicinare*. Zagreb: Medicinska naklada
- Cady R, Banks J, Nett RB. Multi-center comparison of response to a single tablet of sumatriptan 85 mg and naproxen measured by the completeness of response survey. *Headache* 2011;51:971-70.
- Celentano DD, Stewart WF, Lipton RB, Reed ML. Medication use and disability among migraineurs: a national probability sample survey. *Headache* 1992; 32(5):223-228.
- Cheung RT. Prevalence of migraine, tension-type headache, and other headaches in Hong Kong. *Headache* 2000; 40(6):473-479.
- Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD003226
- Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia* 1988; 8(7):1-96.
- Cruz ME, Cruz I, Preux PM, Schantz P, Dumas M. Headache and cysticercosis in Ecuador, South America. *Headache* 1995; 35(2):93-97.
- Diener HC, Kaube H, Limmroth V. A practical guide to the management and prevention of migraine. *Drugs* 1998;56:811-24
- Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, Biondi D, Greenberg SJ, Hulihan J. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clin Ther* 2009;3:542-49
- Dodick DW, Silberstein SD. Migraine prevention. *Pract Neurol* 2007;7:383-93.
- Dowson A, Jagger S. The UK migraine patient survey: quality of life and treatment. *Curr Med Res Opin* 1999; 15(4):241-253.
- Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med*. 2001:345–24.

- Evans RW, Rosen N. Expert opinion: migraine psychiatric comorbidities, and treatment. *Headache*: 2008;48:952-8.
- Evers S. Treatment of migraine with prophylactic drugs. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2565-73
- Fabricius M, Fuhr S, Willumsen L, Dreier JP, Bhatia R, Boutelle MG, Hartings JA, Bullock R, Strong AJ, Lauritzen M. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarisations in the acutely injured human brain. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:1973–1984
- Franceschi M, Colombo B, Rossi P, Canal N. Headache in a population-based elderly cohort. An ancillary study to the Italian Longitudinal Study of Aging (ILSA). *Headache* 1997; 37(2):79-82.
- Friedman BW, Mulvey L, Esses D, et al. Metoclopramide for acute migraine: a dose-finding randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 2011;57:475-82.
- Gobel H, Petersen-Braun M, Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1994; 14(2):97-106.
- Grafstein B. Mechanism of spreading cortical depression. *J Neurophysiol*. 1956;19:154–171
- Henry P, Michel P, Brochet B, Dartigues JF, Tison S, Salamon R. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia* 1992; 12(4):229-237.
- Hershey, AD (February 2010). "Current approaches to the diagnosis and management of pediatric migraine".*Lancet neurology* 9 (2): 190–204
- Hershey, AD (February 2010). "Current approaches to the diagnosis and management of pediatric migraine".*Lancet neurology* 9 (2): 190–204.
- ICHD-3 IHS Classification (2013) 3. Migraine; 644-659.
- Jaillard AS, Mazetti P, Kala E. Prevalence of migraine and headache in a high-altitude town of Peru: a population-based study. *Headache* 1997; 37(2):95-101.
- Kazemi H, Speckmann EJ, Gorji A, Familial Hemiplegic Migraine and Spreading Depression. *Iran J Child Neurol*. 2014; 8(3): 6–11.

- Kelley NE, Trepper DE: Rescue therapy for acute migraine. Part 1: Triptans, dihydroergotamine, and magnesium. *Headache* 2012;52:114-28.
- Kryst S, Scherl E. A population-based survey of the social and personal impact of headache. *Headache* 1994; 34(6):344-350.
- Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort: the GEM study. *Neurology* 1999; 53(3):537-542.
- Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab.* Jan 2011; 31(1): 17–35
- Lavados PM, Tenhamm E. Epidemiology of migraine headache in Santiago, Chile: a prevalence study. *Cephalalgia* 1997; 17(7):770-777.
- Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1944;7:359–390.
- Lee LH, Olness KN. Clinical and demographic characteristics of migraine in urban children. *Headache* 1997; 37(5):269-276.
- Linet MS, Stewart WF, Celentano DD, Ziegler D, Sprecher M. An epidemiologic study of headache among adolescents and young adults. *JAMA* 1989; 261(15):2211-2216.
- Lipton RB, Stewart WF, Celentano DD, Reed ML. Undiagnosed migraine headaches. A comparison of symptom-based and reported physician diagnosis. *Arch Intern Med* 1992; 152(6):1273-1278.
- Lipton RB, Stewart WF. Prevalence and impact of migraine. *Neurol Clin* 1997; 15(1):1-13.
- Lu SR, Fuh JL, Juang KD, Wang SJ. Migraine prevalence in adolescents aged 13-15: a student population-based study in Taiwan. *Cephalalgia* 2000; 20(5):479-485.
- Mathers CD, Stein C, Ma Fat D, Rao C, Inoue M, Tomijima N et al. Global Burden of Disease 2000: Version 2 methods and results. GPE Discussion Paper No. 50. 2002. World Health Organization, Geneva.
- Mathew NT. Migraine. u Evans RW et al. *Handbook of Headache*, 2nd edn. USA, Lippincott Williams and Wilkins 2005:28-60

- Mathew NT. Pathophysiology of chronic migraine and mode of action of preventive medications. *Headache* 2011; 52(2): 84-92
- Michel P, Pariente P, Duru G, Dreyfus JP, Chabriat H, Henry P et al. MIG ACCESS: a population-based, nationwide, comparative survey of access to care in migraine in France. *Cephalalgia* 1996; 16(1):50-55.
- Mulleners WM, Chronicle EP. Anticonvulsants in migraine prophylaxis: a Cochrane review. *Cephalalgia* 2008;28:484-97.
- Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease a comprehensive assessment of
- Nappi, RE; Sances, G; Detaddei, S; Ornati, A; Chiovato, L; Polatti, F "Hormonal management of migraine at menopause". *Menopause international* 2009: 15 (2): 82–6.
- Natoli, JL; Manack, A; Dean, B; Butler, Q; Turkel, CC; Stovner, L; Lipton, RB "Global prevalence of chronic migraine: a systematic review". *Cephalalgia* 2010: 30 (5): 599–609.
- Piilgaard H, Lauritzen M. Persistent increase in oxygen consumption and impaired neurovascular coupling after spreading depression in rat neocortex. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009;29:1517–1527.
- Raieli V, Raimondo D, Cammalleri R, Camarda R. Migraine headaches in adolescents: a student population-based study in Monreale. *Cephalalgia* 1995; 15(1):5-12.
- Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-Based Guidelines in the Primary Care Setting: Pharmacological Management for Prevention of Migraine. Available at: <http://www.aan.com>. Accessed May 2003
- Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *Journal of Clinical Epidemiology* 1991; 44(11):1147-1157.
- Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995; 15(1):45-68.
- Rasmussen BK. Epidemiology of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 1995; 49(10):452-455.
- Richter F, Lehmenkühler A. Cortical spreading depression (CSD): a neurophysiological correlate of migraine aura. *Schmerz* 2008 Oct;22(5):544-6, 548-50
- Roh JK, Kim JS, Ahn YO. Epidemiologic and clinical characteristics of migraine and tension-type headache in Korea. *Headache* 1998; 38(5):356-365.

- Sakai F, Igarashi H. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997; 17(1):15-22.
- Schroeder BM; AAFP; ACP-ASIM. AAFP/ACP-ASIM release guidelines on the management and prevention of migraines. *Am Fam Physician* 2003; 15;67:1392, 1395-7.
- Silberstein S, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, Bigal M, Ascher S, Mortein J, Wright P, Greenberg S, Hulihan J. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache* 2009;49:1153-62.
- Silberstein SD, Dodick D, Freitag F, Pearlman SH, Hahn SR, Scher AI, Lipton RB. Pharmacological approaches to managing migraine and associated comorbidities – clinical considerations for monotherapy versus polytherapy. *Headache* 2007;47:585-99
- Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalgia* 2002;22:491-512
- Silberstein SD, Saper JR, Freitag FG. Migraine: diagnosis and treatment. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, editors. *Wolf's Headache and other head pain*, 7th edn. Exford: Oxford Univeristy Press, 2001:121-237
- Silberstein SD; Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, Brandes JL, Bigal M, Saper J, Ascher S, Jordan DM, Greenberg SJ, Hulihan J; Topiramate Chronic Migraine Study Group. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2007;47:170-80.
- Snow V, Weiss K, Wall EM, Mottur-Pilson C; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians – American Society of Internal Medicine. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med* 2002;137:840-9.
- Split W, Neuman W. Epidemiology of migraine among students from randomly selected secondary schools in Lodz. *Headache* 1999; 39(7):494-501.
- Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992; 267(1):64-69.
- Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology* 1996; 47(1):52-59.

- Stewart WF, Shechter A, Rasmussen BK. Migraine prevalence. A review of populationbased studies. *Neurology* 1994; 44(6 Suppl 4):S17-S23.
- Stewart WF, Simon D, Shechter A, Lipton RB. Population variation in migraine prevalence: a meta-analysis. *Journal of Clinical Epidemiology* 1995; 48(2):269-280.
- Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J (April 2006). "Epidemiology of headache in Europe". *European Journal of Neurology* 13 (4): 333–45
- Sumelahti ML, Mattila K, Sillanmaki L, Sumanen M. Prescription patterns in preventive and abortive migraine medication. *Cephalgia* 2011;31:1659-63.
- Tekle HR, Seraw B, Forsgren L, Ekbohm K, Ekstedt J. Migraine, chronic tension-type headache, and cluster headache in an Ethiopian rural community. *Cephalgia* 1995; 15(6):482-488.
- The Headaches, pp. 238–40
- Thomsen LL, Eriksen MK, Roemer SF, Andersen I, Olesen J, Russell MB. A population-based study of familial hemiplegic migraine suggests revised diagnostic criteria. *Brain* 2002; 125(6):1379–91.
- Thomsen LL, Ostergaard E, Olesen J, Russell MB. Evidence for a separate type of migraine with aura: sporadic hemiplegic migraine. *Neurology*. 2003; 60(4):595–601.
- Thomson AN, White GE, West R. The prevalence of bad headaches including migraine in a multiethnic community. *N Z Med J* 1993; 106(967):477-480.
- Vahedi K, Depienne C, Le Fort D, Riant F, Chaine P, Trouillard O, et al. Elicited repetitive daily blindness: a new phenotype associated with hemiplegic migraine and SCN1A mutations. *Neurology*. 31;72(13):1178–83.
- Vikelis M, Rapaport AM. Role of antiepileptic drugs as preventive agents of migraine. *CNS Drugs* 2010;24:21-33.
- Vos, T; Flaxman, AD; Naghavi, M; Lozano, R; Michaud, C; Ezzati, M; Shibuya, K; Salomon, JA et al. (Dec 15, 2012). "Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010". *Lancet* 380 (9859): 2163–96.
- Vuković Cvetković V, Bašić Kes V, Šerić V, Vargek Solter V, Demarin V, Jančuljak D, Petravić D, Mahović Lakušić D, Hajnšek S, Lušić I, Bielen I, Silvio B, Sporiš D, Butković Soldo S, Antončić I: Report of the Croatian Society for Neurovascular

Disorders, Croatian Medical Association. Evidence Based Guidelines for Treatment of Primary headaches – 2012 Update Acta Clin Croat 2012;51(3):323-279.

- Wang SJ, Fuh JL, Young YH, Lu SR, Shia BC. Prevalence of migraine in Taipei, Taiwan: a population-based survey. Cephalalgia 2000; 20(6):566-572.
- Wang SJ, Liu HC, Fuh JL, Liu CY, Lin KP, Chen HM et al. Prevalence of headaches in a Chinese elderly population in Kinmen: age and gender effect and cross-cultural comparisons. Neurology 1997; 49(1):195-200.
- Wong TW, Wong KS, Yu TS, Kay R. Prevalence of migraine and other headaches in Hong Kong. Neuroepidemiology 1995; 14(2):82-91.
- World Health Organization. World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: WHO, 2002

13. Životopis

Rođena sam 3.2. 1988. godine u Mostaru, u Bosni i Hercegovini. Osnovno obrazovanje završila sam u Zenici, u Bosni u Hercegovini, u osnovnoj školi “Meša Selimović”, te osnovnoj glazbenoj školi “Osnovna glazbena škola u Zenici”. Srednje obrazovanje završila sam također, u Zenici pohađajući istodobno gimnaziju u “Opću gimnaziju u Zenici” i srednju glazbenu školu u školi “Srednja muzičku školi u Zenici”, odsijek glasovir, solo umjetnik. Tijekom obrazovanja u Zenici aktivno sam trenirala plivanje.

Studij medicine upisala sam 2006. godine preselivši se u Zagreb. Tijekom školovanja na Medicinskom fakultetu u Zagrebu bila sam demonstrator na Katedri za fiziku i biofiziku i Katedri za patofiziologiju dugi niz godina, studentima hrvatskog i engleskog studija.

Aktivni sam član Europske medicinske studentske asocijacije (EMSA) u Zagrebu gdje sam organizirala tečaj hrvatskog znakovnog jezika za studente medicine, kao i projekat “Breaking the Silence”, međunarodnu razmjenu studenata s ciljem upoznavanja sa znakovnim jezikom i problematikom gluhih osoba u zdravstvu. Tijekom članstva i rada u EMSA-i sudjelovala sam na raznim međunarodnim studentskim sastancima i stekla poznanstva s drugim studentima medicine diljem Europe i šire.

Također, aktivno govorim engleski, njemački i hrvatski znakovni jezik. Trenutno pohađam školu za prevoditelje u Savezu gluhoslijepih osoba “Dodir”.

Od 2013. godine radim na upisivanju prijava na reakcije na lijekove u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode.

Područje interesa su mi neurologija, maksilofacijalna kirurgija i oftalmologija.