

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Matea Bračić**

**Neuralgije**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Odjelu za glavobolje, neurogenu bol i spinalne poremećaje Klinike za neurologiju Medicinskog fakulteta i KBC Zagreb pod vodstvom mentora prof. dr. sc. Darije Mahović Lakušić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## **Popis kratica**

**BMS** - burning mouth syndrome (sindrom pečenja usta)

**CGRP** - calcitonin gene-related peptide (peptid povezan s kalcitoninskim genom)

**CPSP** - central post-stroke pain (centralni bol poslije moždanog udara)

**CT** - computed tomography (kompjuterizirana tomografija)

**IASP** - International Association for the Study of Pain (Međunarodno udruženje za proučavanje boli)

**ICHD-3** - The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (Međunarodna klasifikacija poremećaja glavobolje, treće izdanje)

**IHS** - International Headache Society (Međunarodno društvo za glavobolju)

**LTM** - low-threshold mechanoreceptors (mehanoreceptori niskog praga)

**MR** - magnetic resonance (magnetska rezonancija)

**MRA** - magnetic resonance angiography (magnetska rezonancija s angiografijom)

**MS** - multiple sclerosis (multipla skleroza)

**NSAR** - nesteroidni antireumatici

**PIFP** - persistent idiopathic facial pain (perzistentni idiopatski bol lica)

**PRF** - pulse radiofrequency (pulsna radiofrekvencija)

**SIADH** - syndrome of inadequate secretion of antidiuretic hormone (sindrom neprimjerenog izlučivanja antidiuretskog hormona)

**TCA** - tricyclic antidepressant (triciklički antidepresiv)

**TOF** - time-of-flight

**VAS** - visual analogue scale (vizualno analogna skala)

**WDR** - wide dynamic range (široki dinamički raspon)

## Sadržaj

1. Sažetak.....	
2. Summary.....	
3. Uvod.....	1
4. Epidemiologija neuralgija.....	3
5. Klasifikacija neuralgija.....	5
6. Trigeminalna neuralgija.....	7
6.1. Klasifikacijska podjela.....	7
6.1.1. Trigeminalna neuralgija.....	7
6.1.2. Bolna trigeminalna neuropatija.....	9
6.2. Anatomija.....	9
6.3. Patofiziologija.....	11
6.4. Klinička slika.....	13
6.5. Dijagnostika.....	14
6.6. Terapija.....	15
7. Glosofaringealna neuralgija.....	17
7.1. Klasifikacijska podjela.....	17
7.1.1. Glosofaringealna neuralgija.....	17
7.1.2. Bolna glosofaringealna neuropatija.....	18
7.2. Anatomija.....	20
7.3. Patofiziologija.....	21

7.4. Klinička slika.....	21
7.5. Dijagnostika.....	23
7.6. Terapija.....	23
8. Okcipitalna neuralgija.....	26
8.1. Anatomija.....	26
8.2. Patofiziologija.....	27
8.3. Klinička slika.....	28
8.4. Dijagnostika.....	28
8.5. Terapija.....	29
9. Zaključak.....	32
10. Zahvale.....	33
11. Literatura.....	34
12. Životopis.....	42

# 1. Sažetak

## Neuralgije

Matea Bračić

Neuralgije obuhvaćaju brojne bolne sindrome koji su karakterizirani neuropatskim bolom. Taj se pojam također koristi pri imenovanju pojedinih specifičnih bolnih sindroma. Neuralgije pogađaju sve veći broj ljudi, stoga je važno znati osnovne činjenice o njihovoj kliničkoj slici, dijagnostici i terapiji. Kranijalne neuralgije su bolni sindromi koji se javljaju u području glave i vrata. U trećem izdanju Međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolje opisuje se dvanaest različitih entiteta koji se odnose na bolne lezije kranijalnih živaca i ostale bolove lica.

Najčešće kranijalne neuralgije su trigeminalna, glosofaringealna i okcipitalna neuralgija. Patofiziološki mehanizmi u podlozi ovih neuralgija još nisu sasvim razjašnjeni, a etiologija također često ostaje nepoznata. Kliničku sliku karakterizira kratkotrajan, oštar i ponavljajući bol koji ometa svakodnevno funkcioniranje bolesnika. Uz bol mogu se pojaviti i drugi popratni simptomi koji ponekad upućuju na osnovni uzrok bola.

Dijagnoza se postavlja s obzirom na kliničku prezentaciju bolesti, a dodatne dijagnostičke metode uključuju radiološke slikovne metode i elektrofiziološke pretrage. Preklapanje kliničke slike i lokalizacije bola te pojava nespecifičnih popratnih simptoma može uzrokovati diferencijalno-dijagnostičke dileme. Terapijske opcije su raznolike i često je potrebno upotrijebiti više različitih metoda za adekvatno liječenje bola.

Cilj ovog preglednog rada je prikazati najčešće kranijalne neuralgije, odnosno njihovu kliničku prezentaciju, relevantne dijagnostičke metode i terapijski pristup.

**KLJUČNE RIJEČI:** neuralgije, kranijalne neuralgije, trigeminalna neuralgija, glosofaringealna neuralgija, okcipitalna neuralgija, dijagnostika, liječenje

## 2. Summary

### Neuralgias

Matea Bračić

Neuralgias include numerous pain syndromes which are characterised by neuropathic pain. This term is also used to name certain specific pain syndromes. Neuralgias affect an increasing number of people. Therefore, it is important to know basic facts about their clinical presentation, diagnostics and therapy. Cranial neuralgias are pain syndromes which occur in the head and neck area. Twelve different entities referring to painful lesions of the cranial nerves and other facial pain are described in the third edition of The International Classification of Headache Disorders.

The most common cranial neuralgias are trigeminal, glossopharyngeal and occipital neuralgia. The pathophysiological mechanisms behind these neuralgias are not entirely clear and the etiology often remains unknown as well. The clinical presentation is characterised by short, sharp and recurrent pain which interferes with the patient's daily functioning. The pain can also be accompanied by other symptoms, which sometimes point to its underlying cause.

The diagnosis relies on the clinical presentation of the illness and additional diagnostic methods include radiological imaging techniques and electrophysiological tests. The overlapping of clinical presentation and pain localisation, as well as non-specific accompanying symptoms can cause dilemmas in differential diagnosis. Therapeutic options are diverse and it is often necessary to use a variety of different methods for adequate pain management.

The goal of this review is to present the most common cranial neuralgias, i.e. their clinical presentation, relevant diagnostic methods and therapeutic approach.

**KEYWORDS:** neuralgias, cranial neuralgias, trigeminal neuralgia, glossopharyngeal neuralgia, diagnosis, treatment



### 3. Uvod

Međunarodno udruženje za proučavanje boli (IASP) definira bol kao "neugodan osjetni i emocionalni doživljaj povezan sa stvarnim ili mogućim oštećenjem tkiva" (1). Uzimajući u obzir mehanizam nastanka bolnih podražaja, bol se dijeli na nocicepcijsku, neuropatsku i psihosomatsku bol. Bol koji se javlja kod neuralgije pripada kategoriji neuropatske boli (2). Prema IASP, neuropatski bol je "bol uzrokovan lezijom ili bolesti somatosenzornog živčanog sustava" (1).

Sam pojam neuralgije se koristi pri opisivanju bolnih sindroma koji zahvaćaju periferni živčani sustav, odnosno pojedini periferni živac, bez obzira na etiološku podlogu. Ti bolni sindromi su u pravilu dugotrajni, smanjuju kvalitetu života bolesnika i zahtijevaju primjenu različitih modaliteta liječenja (2,3).

Neuralgije koje pogađaju područje glave i vrata nazivaju se kranijalnim neuralgijama. Kod kranijalnih neuralgija zahvaćeni su pojedini kranijalni i cervikalni živci u njihovom odgovarajućem inervacijskom području (2). Najčešće kranijalne neuralgije u populaciji su trigeminalna, glosofaringealna i okcipitalna neuralgija, dok se bolni sindromi poput intermedijalne neuralgije ili idiopatskog bola lica pojavljuju mnogo rjeđe (4). Etiološki gledano, neuralgije se dijele na idiopatske i sekundarne. Idiopatske nemaju poznat uzrok u podlozi, dok su sekundarne uzrokovane različitim bolestima ili ozljedama, primjerice infekcijom neurotrofnim virusima, tumorima ili drugim upalnim procesima (2,4). Bol kod neuralgije je karakteristično oštrog karaktera i jakog intenziteta, s varijacijama u anatomskej distribuciji i pridruženim simptomima (2-5). Unatoč relativno karakterističnoj kliničkoj slici, pri dijagnozi kranijalne neuralgije može doći do brojnih nedoumica, pogotovo kada se radi o diferencijalnoj dijagnozi između pojedinih bolnih sindroma. Zbog velikog broja negativnih ili neodređenih radioloških nalaza, preklapanja anatomske lokalizacije bola i mogućih pratećih simptoma čija povezanost

sa samom bolesti nije uvijek sasvim jasna, važno je uzeti detaljnu anamnezu bola i što više razjasniti kliničku sliku u pojedinog bolesnika. Liječenje neuralgija predstavlja još jedan izazov, upravo zbog često nejasne etiologije bolesti, ali i zbog pojave bola refrakternog na dotadašnju terapiju (2–5).

## 4. Epidemiologija neuralgija

Općenito, kronični bolni sindromi i neuropatski bol kao njihova glavna odrednica su razmjerno česti u populaciji. Međutim, zbog različite definicije i kriterija koji se uzimaju u obzir u pojedinim epidemiološkim studijama, teško je odrediti preciznu incidenciju takvih sindroma, pogotovo kad je riječ o rjeđim bolnim sindromima. Van Hecke i suradnici u sustavnom pregledu literature opisuju raspon prevalencije neuropatskog bola od 1% do čak 17,9%, s upozorenjem da bi taj raspon mogao biti uži (6,9-10%) ako se uzmu u obzir samo studije s preciznijim podacima i strožim dijagnostičkim kriterijima (6). Stopa incidencije neuropatskog bola iznosi 8,2 na 1000 osoba-godina (7), a ako se uzme u obzir samo bol u licu, stopa incidencije iznosi 38,7 na 100 000 osoba-godina (8). Što se tiče pojedinačnih kranijalnih neuralgija, epidemiološki podatci postoje uglavnom za trigeminalnu i glosofaringealnu neuralgiju. Ostale neuralgije i bolni sindromi su slabo ili nimalo zastupljeni, uz moguću iznimku idiopatskog bola u licu.

Prevalencija trigeminalne neuralgije varira u pojedinim publikacijama, s rasponom od 0,03% do 0,3% (9). Stopa incidencije iznosi 12,6 na 100 000 osoba-godina, s tim da postoji razlika u spolovima, pri čemu je stopa incidencije u muškaraca 7,3 na 100 000 osoba-godina, a u žena 17,8 na 100 000 osoba-godina (8). Takva spolna raspodjela može se primjetiti kada se promatraju svi oblici neuropatskog bola, s udjelom žena od 63,2% u populaciji bolesnika s neuropatskim bolom (7). Prosječna dob dijagnosticiranja trigeminalne neuralgije iznosi 51,5 godina, dok je najveća stopa incidencije u starijih od 80 godina (30,6 na 100 000 osoba-godina) (8).

Stopa incidencije glosofaringealne neuralgije iznosi 0,2 na 100 000 osoba-godina prema Koopman i sur. (8), dok starija studija Katusic i sur. navodi stopu incidencije od 0,8 na 100 000 osoba-godina, ali na ograničenom populacijskom uzorku (10). Spolna raspodjela stope incidencije je podjednaka (8). Prosječna dob dijagnosticiranja glosofaringealne neuralgije iznosi

54 godine, a najveća stopa incidencije je prisutna u dobnoj skupini 50-59 godina (1,6 na 100 000 osoba-godina) (8).

Stopa incidencije okcipitalne neuralgije iznosi 3,2 na 100 000 osoba-godina, s tim da je stopa incidencije kod žena 3,6 na 100 000 osoba-godina, a kod muškaraca 2,8 na 100 000 osoba-godina (8). Prosječna dob pri dijagnosticiranju okcipitalne neuralgije iznosi 54,1 godinu, a najveća stopa incidencije se nalazi u dobnoj skupini 60-69 godina (9,7 na 100 000 osoba-godina) (8).

## 5. Klasifikacija neuralgija

U tablici 1 prikazan je dio klasifikacije ICHD-3 Međunarodnog društva za glavobolju (IHS) iz 2018. godine koji se odnosi na kranijalne neuralgije i srodne entitete.

Tablica 1. ICHD-3 klasifikacija bolnih lezija kranijalnih živaca i ostalih bolova lica (11)

<b>13. Bolne lezije kranijalnih živaca i ostali bolovi lica</b>
<b>13.1. Bol pripisan leziji ili bolesti trigeminalnog živca</b>
13.1.1. Trigeminalna neuralgija
13.1.1.1. Klasična trigeminalna neuralgija
13.1.1.1.1. Klasična trigeminalna neuralgija, potpuno paroksizmalna
13.1.1.1.2. Klasična trigeminalna neuralgija s pridruženim kontinuiranim bolom
13.1.1.2. Sekundarna trigeminalna neuralgija
13.1.1.2.1. Trigeminalna neuralgija pripisana multiploj sklerozi
13.1.1.2.2. Trigeminalna neuralgija pripisana ekspanzivnoj leziji
13.1.1.2.3. Trigeminalna neuralgija pripisana ostalim uzrocima
13.1.1.3. Idiopatska trigeminalna neuralgija
13.1.1.3.1. Idiopatska trigeminalna neuralgija, potpuno paroksizmalna
13.1.1.3.2. Idiopatska trigeminalna neuralgija s pridruženim kontinuiranim bolom
13.1.2. Bolna trigeminalna neuropatija
13.1.2.1. Bolna trigeminalna neuropatija pripisana herpes zosteru
13.1.2.2. Trigeminalna postherpetička neuralgija
13.1.2.3. Bolna posttraumatska trigeminalna neuropatija
13.1.2.4. Bolna trigeminalna neuropatija pripisana drugim poremećajima
13.1.2.5. Idiopatska bolna trigeminalna neuropatija
<b>13.1. Bol pripisan leziji ili bolesti glosofaringealnog živca</b>
13.1.1. Glosofaringealna neuralgija
13.1.1.1. Klasična glosofaringealna neuralgija
13.1.1.2. Sekundarna glosofaringealna neuralgija
13.1.1.3. Idiopatska glosofaringealna neuralgija
13.1.2. Bolna glosofaringealna neuropatija
13.1.2.1. Bolna glosofaringealna neuropatija pripisana poznatom uzroku
13.1.2.2. Idiopatska bolna glosofaringealna neuropatija
<b>13.2. Bol pripisana leziji ili bolesti intermedijalnog živca</b>
13.2.1. Neuralgija intermedijalnog živca
13.2.1.1. Klasična neuralgija intermedijalnog živca
13.2.1.2. Sekundarna neuralgija intermedijalnog živca
13.2.1.3. Idiopatska neuralgija intermedijalnog živca
13.2.2. Bolna neuropatija intermedijalnog živca
13.2.2.1. Bolna neuropatija intermedijalnog živca pripisana herpes zosteru
13.2.2.2. Postherpetička neuralgija intermedijalnog živca
13.2.2.3. Bolna neuropatija intermedijalnog živca pripisana drugim poremećajima
13.2.2.4. Idiopatska neuropatija intermedijalnog živca
<b>13.3. Okcipitalna neuralgija</b>
<b>13.4. Sindrom vrat-jezik</b>

<b>13.5.</b>	<b>Bolni optički neuritis</b>
<b>13.6.</b>	<b>Glavobolja pripisana ishemijskoj paralizi okulomotornih živaca</b>
<b>13.7.</b>	<b>Sindrom Tolosa-Hunt</b>
<b>13.8.</b>	<b>Paratrigeminalni okulosimpatički (Raederov) sindrom</b>
<b>13.9.</b>	<b>Rekurentna bolna oftalmoplegična neuropatija</b>
<b>13.10.</b>	<b>Sindrom pečenja usta (BMS)</b>
<b>13.11.</b>	<b>Perzistentni idiopatski bol lica (PIFP)</b>
<b>13.12.</b>	<b>Centralni neuropatski bol</b>
13.12.1.	Centralni neuropatski bol pripisan multiploj sklerozi (MS)
13.12.2.	Centralni bol poslije moždanog udara (CPSP)

## 6. Trigeminalna neuralgija

### 6.1. Klasifikacijska podjela

#### 6.1.1. Trigeminalna neuralgija

Trigeminalna neuralgija je bolni sindrom karakteriziran pojavom naglog, kratkotrajnog bola u području inervacije različitih ogranaka trigeminalnog živca. Bol je obično unilateralan, a kvalitetom je lancinirajući, poput udara struje (11). U tablici 2 prikazani su dijagnostički kriteriji prema ICHD-3.

Tablica 2. ICHD-3 dijagnostički kriteriji za trigeminalnu neuralgiju (11)

<b>Trigeminalna neuralgija</b>
A. Rekurentni paroksizmi jednostranog bola lica u distribuciji jednog ili više ogranaka trigeminalnog živca, bez daljnjeg širenja <sup>1</sup> , uz ispunjavanje kriterija B i C
B. Bol ima svaku od slijedećih karakteristika: <ol style="list-style-type: none"><li>1. trajanje od djelića sekunde do dvije minute<sup>2</sup></li><li>2. jak intenzitet<sup>3</sup></li><li>3. bol poput udara struje, pogotka metka, probadanja ili oštre kvalitete</li></ol>
C. Izazvan bezazlenim podražajima unutar zahvaćene distribucije n. trigeminusa <sup>4</sup>
D. Ne može se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom.
<b>Napomene:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. U nekih bolesnika bol se može širiti u područje drugog ogranka, ali ostaje unutar trigeminalnih dermatoma.</li><li>2. Trajanje se može mijenjati s vremenom, te paroksizmi mogu postati produljeni. Manjina bolesnika će prijaviti napadaje koji pretežno traju &gt;2 minute.</li><li>3. Bol može postati jači s vremenom.</li><li>4. Neki napadaji mogu biti, ili se čine da jesu, spontani, ali mora postojati anamneza ili nalaz bola provociranog bezazlenim podražajima da bi se zadovoljio ovaj kriterij. U idealnom slučaju, liječnik koji pregledava bi trebao pokušati potvrditi anamnezu repliciranjem fenomena okidanja. Međutim, to nije uvijek moguće zbog odbijanja bolesnika, nezgodne anatomske lokacije okidača i/ili ostalih čimbenika.</li></ol>

##### 6.1.1.1. Klasična trigeminalna neuralgija

Klasična trigeminalna neuralgija uzrokovana je neurovaskularnom kompresijom. Prema kliničkoj slici dijeli se na potpuno paroksizmalnu i na neuralgiju s pridruženim kontinuiranim bolom (11). Dijagnostički kriteriji prema ICHD-3 nalaze se u tablici 3.

**Tablica 3.** Dijagnostički kriteriji za klasičnu trigeminalnu neuralgiju (11)

<b>Klasična trigeminalna neuralgija</b>
A. Ponavljajući paroksizmi jednostranog bola u licu koji ispunjavaju kriterije za trigeminalnu neuralgiju
B. Dokaz neurovaskularne kompresije (ne samo kontakta) s morfološkim promjenama <sup>1</sup> korijena trigeminalnog živca magnetskom rezonancijom (MR) ili intraoperativno.
<b>Napomena:</b> 1. Tipično atrofija ili premještanje.

### 6.1.1.2. Sekundarna trigeminalna neuralgija

Sekundarna trigeminalna neuralgija uzrokovana je nekom osnovnom bolešću ili stanjem. U klasifikaciji su izdvojene neuralgija pripisana multiploj sklerozi, neuralgija pripisana ekspanzivnoj leziji i neuralgija pripisana ostalim uzrocima (11). Sva sekundarna stanja moraju biti definitivno dijagnosticirana kako bi se neuralgija mogla pravilno klasificirati i liječiti (11). Dijagnostički kriteriji prema ICHD-3 nalaze se u tablici 4.

**Tablica 4.** Dijagnostički kriteriji za sekundarnu trigeminalnu neuralgiju (11)

<b>Sekundarna trigeminalna neuralgija</b>
A. Ponavljajući paroksizmi jednostranog bola u licu koji ispunjavaju kriterije za trigeminalnu neuralgiju, ili čisto paroksizmalni ili povezani s konkomitantnim kontinuiranim ili gotovo kontinuiranim bolom
B. Dokazana je osnovna bolest za koju se zna da može uzrokovati, te objašnjava neuralgiju <sup>1</sup>
C. Ne može se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom. <sup>2</sup>
<b>Napomene:</b> 1. Priznati uzroci su tumor u cerebelopontinom kutu, arteriovenska malformacija i multipla skleroza. 2. MR je najbolje opremljena za otkrivanje osnovnog uzroka sekundarne trigeminalne neuralgije. Druge pretrage mogu uključivati neurofiziološko snimanje trigeminalnih refleksa i trigeminalnih evociranih potencijala, što je prikladno za bolesnike koji ne mogu napraviti MR.

### 6.1.1.3. Idiopatska trigeminalna neuralgija

Kod idiopatske trigeminalne neuropatije pretrage ne pokazuju nikakve značajne abnormalnosti koje bi upućivale na neku specifičnu patologiju u podlozi bola. Prema kliničkoj slici dijeli se na



potpuno paroksizmalnu i na neuralgiju s pridruženim kontinuiranim bolom (11). Dijagnostički kriteriji prema ICHD-3 nalaze se u tablici 5.

**Tablica 5.** Dijagnostički kriteriji za idiopatsku trigeminalnu neuralgiju (11)

<b>Idiopatska trigeminalna neuralgija</b>
A. Ponavljajući paroksizmi jednostranog bola u licu koji ispunjavaju kriterije za trigeminalnu neuralgiju, ili čisto paroksizmalni ili povezani s konkomitantnim kontinuiranim ili gotovo kontinuiranim bolom
B. Ni klasična trigeminalna neuralgija ni sekundarna trigeminalna neuralgija nisu potvrđene odgovarajućim pretragama, uključujući elektrofiziološka testiranja i MR <sup>1</sup>
C. Ne može se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom.
<b>Napomena:</b> 1. Kontakt između krvne žile i trigeminalnog živca i/ili korijena je uobičajen nalaz na slikovnim pretragama u zdravih ispitanika. Kad se pronađe takav kontakt u prisutnosti trigeminalne neuralgije, ali bez dokaza morfoloških promjena (npr. atrofije ili premještanja) u korijenu živca, kriteriji za klasičnu trigeminalnu neuralgiju nisu ispunjeni i stanje se smatra idiopatskim.

### **6.1.2. Bolna trigeminalna neuropatija**

Bolna trigeminalna neuropatija karakterizirana je kontinuiranim ili gotovo kontinuiranim bolom u licu u području inervacije grana trigeminalnog živca (11). Uz stalnu bol mogu se javiti povremeni paroksizmi bola, ali to nije prevladavajući tip bola. Bolesnici opisuju bol kao žarenje, stiskanje ili ubadanje iglicama (11). Prisutni su i osjetni deficiti, te alodinija i hiperalgezija na hladni podražaj (11). Klasifikacijom se dijeli na neuropatiju pripisanu herpes zosteru, postherpetičku neuralgiju, posttraumatsku neuropatiju, neuropatiju pripisanu drugim poremećajima i idiopatsku bolnu neuropatiju (11). Za bolne neuropatije pripisane pojedinim patološkim entitetima potrebno je zadovoljiti odgovarajuće dijagnostičke kriterije koji se odnose na ta stanja.

## **6.2. Anatomija**

Živac zahvaćen ovim bolnim sindromom je peti kranijalni živac, nervus trigeminus. U njegovom sastavu nalaze se opća aferentna i branhijska eferentna vlakna, koja završavaju, odnosno počinju u četiri specijalizirane jezgre. Te jezgre su nucleus mesencephalicus nervi trigemini (proprioceptivne informacije iz žvačnih mišića), nucl. pontinus n. trigemini (osjet dodira iz lica),

nucl. motorius n. trigemini (motorička inervacija žvačnih i mišića dna usne šupljine) i nucl. spinalis n. trigemini (osjet bola i temperature iz usne šupljine) (12). Živac izlazi iz ponsa podijeljen u motorni (portio minor) i osjetni dio (portio major). Pseudounipolarni neuron osjetnog dijela živca nalazi se u semilunarnom (Gasserovom) gangliju, koji leži na piramidi temporalne kosti. Trigeminalni živac se dijeli u tri velike grane, n. ophtalmicus, n. maxillaris i n. mandibularis (13).

N. ophtalmicus je čista osjetna grana trigeminalnog živca, a do svojeg inervacijskog područja dolazi putem kavernoznog sinusa, nalazeći se lateralno od n. abducensa i arterije carotis interne. Kroz gornju orbitalnu pukotinu prolazi podijeljen u svoje tri glavne grane, n. lacrimalis, n. frontalis i n. nasociliaris. N. lacrimalis osjetno inervira suznu žlijezdu, a putem njegovih ogranaka žlijezda prima i parasimpatičku inervaciju. Na licu n. lacrimalis osjetno inervira gornju vjeđu. N. frontalis osjetno inervira kožu čela, korijen nosa te medijalni kut gornje vjeđe. Inervacijsko područje n. nasociliarisa obuhvaća očnu jabučicu, medijalni očni kut, suznu vrećicu i kanal, sluznicu sfenoidnog, etmoidnog i frontalnog sinusa, anterolateralni dio nazalnog septuma, lateralne stijenke nosne šupljine, greben i vrh nosa, uz simpatičku inervaciju m. dilatatora pupile (13).

N. maxillaris je također čisto osjetni živac, a do svojeg inervacijskog područja dolazi kroz foramen rotundum. Živac se dijeli na nn. pterygopalatini (osjetni dio istoimenog ganglija), n. zygomaticus, rami alveolares superiores posteriores i n. infraorbitalis. Nn. pterygopalatini osjetno inerviraju dio sluznice nosne šupljine, nazofarinksa i nepca. N. zygomaticus osjetno inervira kožu jagodičnog i temporalnog dijela lica, te lateralni dio donje vjeđe. Rr. alveolares sup. post. inerviraju gornje kutnjake uz pripadajuću gingivu. N. infraorbitalis se obilno grana i osjetno inervira sve zube gornje čeljusti osim kutnjaka i pripadajuću gingivu, sluznicu maksilarnog sinusa, donju vjeđu, prednji dio obraza, dijelove nosa koji nisu inervirani n. ophtalmicusom i gornju usnu (13).

N. mandibularis ima motorička i osjetna vlakna. Njegove motoričke grane inerviraju istoimene žvačne mišiće te pojedine mišiće dna usne šupljine. Njegove glavne osjetne grane su n. buccalis, n. auriculotemporalis, n. alveolaris inferior i n. lingualis. N. buccalis osjetno inervira sluznicu i žlijezde obraza te dio gingive donje čeljusti. N. auriculotemporalis osjetno inervira prednji dio uške i vanjski slušni hodnik, dio bubnjića, stražnji dio kože temporalnog dijela lica, a donosi i parasimpatička vlakna za parotidnu žlijezdu. N. alveolaris inf. osjetno inervira zube i desni donje čeljusti, donju usnu i kožu brade. N. lingualis osjetno inervira prednje dvije trećine jezika, za koje nosi i okusna vlakna, dno usne šupljine, meko nepce i dio desni. Također parasimpatički inervira submandibularnu i sublingvalnu žlijezdu (13).

### **6.3. Patofiziologija**

Etiološka podloga i patofiziološki slijed događaja u trigeminalnoj neuralgiji nije sasvim razjašnjen, ali postoje brojne teorije za koje se smatra da bi mogle objasniti ovaj fenomen. Smatra se da je u podlozi bola periferna senzitivizacija nakon oštećenja živčanog vlakna. Na samom mjestu oštećenja nastaje upalna reakcija s otpuštanjem proinflammatoryh faktora poput tvari P, prostaglandina, citokina i bradikininina (14). Te tvari mijenjaju podražljivost nociceptora, čime snižavaju prag podražljivosti i povećavaju mogućnost ektopičnog izbijanja (14). Također, na oštećenim neuronima dolazi do stvaranja viška natrijevih kanala, što dovodi do promjena u ionskom sastavu unutar samog neurona (14). Takve ionske promjene dodatno doprinose hiperekscitabilnosti, ali su i povoljna meta za farmakološku terapiju neuralgije. Hiperekscitabilnost dovodi do nepravilnih, ektopičnih izbijanja, a smatra se da dolazi i do efaptičkog prijenosa (14). Spinalni mehanizmi također igraju ulogu u stvaranju i širenju neuropatskog bolnog podražaja putem različitih ionskih kanala, ionotropnih i metabotropnih receptora, upalnih citokina i brojnih unutarstaničnih regulacijskih molekula (14). Na taj način dolazi do promjene praga receptora i hiperekscitabilnosti ascendentnih neurona u leđnoj moždini (14).

Fokalna demijelinizacija osjetnog dijela trigeminalnog živca pri ulazu u pons je još jedan relevantan klinički nalaz otkriven u brojnim slučajevima trigeminalne neuralgije. Pretpostavlja se da demijelinizacija također remeti pravilan protok iona u zahvaćenom dijelu živca, što dovodi do otežanog uspostavljanja potencijala mirovanja, hiperekscitabilnosti aksona i stvaranja ektopičnih impulsa (16). Vrsta pogođenih neurona bi također mogla igrati važnu ulogu u stvaranju bolnog podražaja. Smatra se da je demijelinizacija neurona širokog dinamičkog raspona (WDR) i preosjetljivost mehanoreceptora niskog praga (LTM) u nucl. oralis ključna u ispoljavanju kliničke slike neuralgije (16). Naime, WDR neuroni reagiraju na podražaje koji su štetni, ali i na neštetne podražaje, što bi moglo objasniti preosjetljivost na lagani dodir (16).

Što se tiče etiološke podloge, smatra se da je oko polovice slučajeva uzrokovano kompresijom krvne žile na živac, što obavezno uključuje morfološke promjene živca poput atrofije, premještanja, udubljenja, distenzije ili iskrivljenja (15,16). Posebno osjetljivo mjesto za takva oštećenja je prijelaz između mijelinizacije živca Schwannovim stanicama i mijelinizacije posredovane oligodendroglijom (15). Arterija koja najčešće komprimira živac je a. cerebelli superior, a po učestalosti slijede je a. cerebelli anterior inferior i vv. petrosae superiores (17). Međutim, sam kontakt krvne žile sa živcem ne čini se kao dovoljan uzročni faktor za pojavu neuralgije, već se smatra normalnom anatomskom varijantom (4,15–18).

Kod sekundarne trigeminalne neuralgije postoji definirani etiološki čimbenik koji uzrokuje bolne podražaje. Sekundarni uzroci neuralgije su različiti, a između ostalog uključuju demijelinizirajuće lezije kod multiple skleroze (19), cerebelopontine tumore (20), infekcije herpes i varicella-zoster virusom (21) te arteriovenske malformacije (22). Patogenetski procesi na mikroskopskoj razini imaju sličan tijek onome u klasičnoj i idiopatskoj neuralgiji, a potaknuti su demijelinizacijom, izravnim pritiskom na živac ili citopatskim učinkom na sam neuron (15,19–22).

## 6.4. Klinička slika

Karakteristični simptom trigeminalne neuralgije je jak, kratkotrajan bol lancinirajuće kvalitete u području inervacije jednog ili više ogranaka trigeminalnog živca (11). Bolesnici često opisuju bol kao udar struje ili probadanje (15). Zbog jačine bola, lice bolesnika se obično iskrivi u bolnu grimasu, zbog čega je ova bolest dugo nosila naziv tic douloureux (bolni tik) (15). Bol traje od nekoliko sekundi do dvije minute, s multiplim ciklusima napadaja bola (15,16). Ciklusi obično traju do sat vremena, a mogu se ponavljati od pet do čak pedeset puta dnevno (15,23). Osim paroksizmalne boli, u nekim kliničkim oblicima javlja se tupi, kontinuirani bol (15,16). Bolest je najčešće relapsno-remitirajućeg tijeka, što znači da se bol pojavljuje u periodima od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci godišnje. Pojava i trajanje remisije bolesti se ne može predvidjeti, što se pripisuje nestalnom uzorku remijelinizacije oštećenog živca i ponovnoj pojavi oštećenja (15,16,23). Što se tiče anatomske raspodjele bola, u najvećem broju slučajeva bol se javlja u inervacijskom području druge i treće grane trigeminalnog živca (temporalni dio kože lica, obrazi, nosnice, usne, brada), a pojedine grane mogu biti zahvaćene pojedinačno ili istovremeno (4,15,16,23). Bol u inervacijskom području n. ophtalmicusa (čelo, vjeđe, nos) je rjeđa i većinom se javlja kod bolesnika s multiplom sklerozom, ponekad kao prvi znak ove bolesti (15,16). Bol je u pravilu unilateralan, bez širenja preko središnje linije. Okidači za pojavu bola su najčešće inače bezazleni podražaji u inervacijskom području zahvaćene grane živca, primjerice lagani dodir lica, hladan povjetarac, pokreti lica, žvakanje, govor ili pranje zubiju (15,16,23). Dodirna površina potrebna za okidanje napadaja boli može biti jako mala, čak do 1 mm u promjeru (16). Zbog neuropatskog porijekla bola, prisutan je period refrakternosti kada se ne može izazvati bolni podražaj. Duljina refrakternog perioda ovisi o duljini i intenzitetu napadaja bola koji mu je prethodio (4,15,16,23). Pojava drugih simptoma, poput poremećenog osjeta lica ili motoričkih ispada, pobuđuje sumnju na sekundarni uzrok neuralgije, ali to nije isključivo pravilo (4,15,16,23).

## 6.5. Dijagnostika

Za dijagnosticiranje trigeminalne neuralgije i moguće uzročne etiologije potrebno je uzeti u obzir anamnezu i kliničku sliku, slikovnu dijagnostiku i elektrofiziološko testiranje (15,16,23). Pri uzimanju anamneze važno je detaljno ispitati sva svojstva bola, jer se samom kliničkom prezentacijom mogu isključiti neke diferencijalno-dijagnostičke dileme (15). Potrebno je ispitati i okolnosti pojave bola jer se u nekim slučajevima na taj način može naslutiti sekundarna etiologija, primjerice kod pojave bola nakon herpetiformnog osipa. Netipični simptomi poput bilateralnog bola, atipične lokalizacije bolnih podražaja i pridruženih simptoma autonomnog živčanog sustava mogu ukazivati na neku drugu dijagnozu (15,23). Pri neurološkom pregledu motorika i osjet lica su očuvani, a dodiranjem ili pokretom lica može se izazvati bol i tipična bolna grimasa (15). Abnormalnosti u neurološkom pregledu poput ispada osjeta ili odsutnosti refleksa mogu biti očitovanje sekundarnog procesa u podlozi neuralgije (15,23). Radiološka metoda izbora pri dijagnozi trigeminalne neuralgije je magnetska rezonancija (15,23). MR mozga se svakako mora napraviti kada se sumnja na sekundarni uzrok, ali i kada se želi vizualizirati moguća neurovaskularna kompresija (15,23). Bitno je naglasiti da treba postojati dokaz oštećenja živca, a ne izoliranog kontakta, kako bi se nalaz mogao proglasiti relevantnim s obzirom na kliničku sliku (15,18). Korištenjem trodimenzionalne rekonstrukcije MR slike u T2 vremenu i time-of-flight (TOF) magnetske angiografije (MRA) mogu se identificirati relevantne promjene (15,23).

Ako se MR ne može napraviti, ili su potrebne dodatne informacije, korisna pretraga u dijagnostici trigeminalne neuralgije je testiranje trigeminalnog refleksa (15,23). To je elektrofiziološka pretraga koja testira funkciju živca na temelju refleksnog odgovora mišića na stimulaciju. Elektrode za stimulaciju postavljaju se na izlazišta ogranaka trigeminalnog živca, odnosno n. supraorbitalisa, n. infraorbitalisa i n. mentalisa, a registrirajuće elektrode postavljaju

se iznad m. orbicularis oculi i m. masseter (23). Koristi se kao metoda diferencijacije između klasične i sekundarne neuralgije jer je kod klasične neuralgije trigeminalni refleks očuvan (23).

Evocirani potencijali mogu se također koristiti kod diskutabilnih slučajeva, ali imaju nisku specifičnost i njihova upotreba nije široko raširena (15,23).

## **6.6. Terapija**

Prva linija u liječenju trigeminalne neuralgije je medikamentozna terapija. Lijek izbora za trigeminalnu neuralgiju je karbamazepin ili, alternativno, okskarbazepin, koji ima manju frekvenciju nuspojava (4,15,16). Oba lijeka rade na principu blokade natrijevih kanala. Doze koje se koriste u liječenju se s vremenom titriraju, a početne doze variraju 300-1200 mg/dan za karbamazepin, te 600-1800 mg/dan za okskarbazepin (4,15,16,24,25). Češće nuspojave tih lijekova su osip, vrtoglavica, smetenost i tremor, dok u nekih bolesnika može doći do neutropenije i SIADH (24,25). Ostali lijekovi koji se mogu koristiti u terapiji su gabapentin (300-1800 mg/dan) (15,16,26), pregabalin (150-600 mg/dan) (15,16,27), baklofen (15-80 mg/dan) (15,16,28) i lamotrigin (200-400 mg/dan) (15,16,29). Zbog slabljenja učinka terapije s vremenom, potrebno je prepisati kombinaciju navedenih lijekova. Također, korisno je pratiti tijek bolesti i uočiti pojavu perioda remisije te po potrebi ukinuti kroničnu terapiju dok traje remisija (4,15,16,24,25).

U bolesnika koji ne odgovaraju na medikamentoznu terapiju, a dokazana je prisutnost neurovaskularne kompresije s oštećenjem živca, pristupa se kirurškoj dekompresiji (15,17). Metoda je invazivna te uključuje kraniotomiju i eksploraciju stražnje lubanjske jame. Kada se pronađe lokacija kompresije, aberantna krvna žila i oštećeni živac se prepariraju i odvoje (15,17). Barijera koja se koristi je najčešće napravljena od umjetnog materijala (17). Dugoročni učinak zahvata je vrlo dobar, s tim da do 80% bolesnika javlja znatno smanjenje bola nakon godine dana, a isto prijavljuje 73% bolesnika nakon pet godina (23). Moguće komplikacije su

pojava novog bola, osjetni ili motorički ispadi, te u rijetkim slučajevima moždani udar i smrt (15,17,24,25).

U bolesnika kod kojih nije nađena neurovaskularna kompresija, pristupa se ijtrogenom oštećenju dijela živca radiofrekvencijskom koagulacijom, injekcijom glicerola, kompresijom balonom te stereotaksijskom radiokirurgijom (4,15,16,23–25). Najčešće se odlučuje za perkutane lezije Gasserovog ganglija jer se ranije primjenjivana metoda periferne neurektomije pokazala manje učinkovitom, uz čestu pojavu anestezije doloroze (ponovne pojave bola uz gubitak osjeta lica) (4,15,16). Perkutani pristup gangliju ide kroz obraz, između maksile i mandibule prema foramenu ovale, te kroz njega u cavum Meckeli (4,15,16). Pri postavljanju instrumenata potrebno je fluoroskopsko navođenje za dodatnu preciznost (15,16). Radiofrekvencijska termokoagulacija termički uništava mala, nemijelinizirana vlakna za bol, što pruža mogućnost selektivnog oštećenja vlakana (4,15,16). Prije same termokoagulacije potrebno je elektrodom izazvati parestezije kako bi se potvrdio dobar smještaj elektrode, zbog čega bolesnik ne može biti u općoj anesteziji (23). Nakon toga pristupa se termokoagulaciji. Kod injekcije glicerola u ganglij radi se o kemijskom uništavanju živčanih vlakana, a pri upotrebi balona riječ je o mehaničkoj kompresiji (15,16,23). Obje metode selektivno uništavaju velika mijelinizirana vlakna (15,16). Dugoročno smanjenje bola nakon ganglijske lezije je prisutno u manjoj mjeri nego nakon dekompresijske operacije, s uspješnosti od 70% nakon jedne godine i 50% nakon 5 godina (23). Stereotaksijska radiokirurgija gama nožem je novija metoda kirurške terapije, ali ovdje učinak operacije nije trenutačan i postoje brojni problemi vezani uz precizno usmjeravanje radijacijskog snopa (23–25). Također, pojavljuje se sve više slučajeva postoperativne hipoestezije (24,25). Moguće komplikacije lezije ganglija su ozljeda većih grana karotidne arterije, ozljeda dure, oštećenje n. oculomotoriusa te prolazni osjetni deficiti, koji su osobito česti nakon radiofrekvencijske termokoagulacije (4,15,16,23–25).



## 7. Glosofaringealna neuralgija

### 7.1. Klasifikacijska podjela

#### 7.1.1. Glosofaringealna neuralgija

Glosofaringealna neuralgija je bolni sindrom kod kojeg se pojavljuje jednostrani probadajući bol kratkog trajanja (11). Područje širenja bola uključuje inervacijsku distribuciju glosofaringealnog živca, ali i inervacijsko područje aurikularne i faringealne grane n. vagusa (11). U tablici 6 prikazani su dijagnostički kriteriji za glosofaringealnu neuralgiju.

Tablica 6. Dijagnostički kriteriji za glosofaringealnu neuralgiju (11)

<b>Glosofaringealna neuralgija</b>
A. Rekurentni paroksizmalni napadaji unilateralnog bola u distribuciji glosofaringealnog živca <sup>1</sup> i ispunjavanje kriterija B
B. Bol ima svaku od sljedećih karakteristika: <ol style="list-style-type: none"><li>1. trajanje od nekoliko sekundi do dvije minute</li><li>2. jak intenzitet</li><li>3. bol poput udara struje, pogotka metka, probadanja ili oštre kvalitete</li><li>4. izazvan gutanjem, kašljanjem, pričanjem ili zijevanjem</li></ol>
C. Ne može se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom.
<b>Napomena:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. U području posteriornog dijela jezika, tonzilarnih fosa, farinksa ili angulusa donje čeljusti i/ili u uhu.</li></ol>

#### 7.1.1.1. Klasična glosofaringealna neuralgija

Klasična glosofaringealna neuralgija nema neki uzročni čimbenik u podlozi, s iznimkom neurovaskularne kompresije (11). Dijagnostički kriteriji prema ICHD-3 nalaze se u tablici 7.

Tablica 7. Dijagnostički kriteriji za klasičnu glosofaringealnu neuralgiju (11)

<b>Klasična glosofaringealna neuralgija</b>
A. Ponavljajući paroksizmi jednostranog bola koji ispunjavaju kriterije za glosofaringealnu neuralgiju
B. Dokaz neurovaskularne kompresije korijena glosofaringealnog živca na MR ili tijekom operacije.

### 7.1.1.2. Sekundarna glosfaringealna neuralgija

Kod sekundarne glosfaringealne neuralgije postoji neka osnovna bolest ili stanje koje uzrokuje bol (11). Dijagnostički kriteriji prema ICHD-3 nalaze se u tablici 8.

**Tablica 8.** Dijagnostički kriteriji za sekundarnu glosfaringealnu neuralgiju (11)

<b>Sekundarna glosfaringealna neuralgija</b>
A. Ponavljajući paroksizmi jednostranog bola koji ispunjavaju kriterije za glosfaringealnu neuralgiju
B. Dokazana je osnovna bolest za koju je poznato da može uzrokovati i objasniti neuralgiju. <sup>1</sup>
<b>Napomena:</b> 1. Postoje pojedini slučajevi sekundarne glosfaringealne neuralgije uzrokovani traumom vrata, multiplom sklerozom, tonzilarnim ili regionalnim tumorima, tumorima cerebelopontinog kuta te Arnold-Chiari malformacijom.

### 7.1.1.3. Idiopatska glosfaringealna neuralgija

Kod idiopatske glosfaringealne neuropatije ne nalazi se ni neurovaskularna kompresija, ni neka osnovna bolest ili stanje (11). Dijagnostički kriteriji prema ICHD-3 nalaze se u tablici 9.

**Tablica 9.** Dijagnostički kriteriji za idiopatsku glosfaringealnu neuralgiju (11)

<b>Idiopatska glosfaringealna neuralgija</b>
A. Ponavljajući paroksizmi jednostranog bola koji ispunjavaju kriterije za glosfaringealnu neuralgiju
B. Pretragama se nije pronašla ni vaskularna kompresija, ni osnovna bolest za koju se zna da može uzrokovati sekundarnu glosfaringealnu neuralgiju
C. Ne može se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom.

### 7.1.2. Bolna glosfaringealna neuropatija

Bol koji se javlja u bolnoj glosfaringealnoj neuropatiji je kontinuiran ili gotovo kontinuiran, a bolesnici ga opisuju kao stiskanje ili žarenje, uz moguću povremenu pojavu bolnih paroksizama (11). Javlja se u inervacijskom području glosfaringealnog živca s čestom pojavom bola u ipsilateralnom uhu. Također, mogu se pojaviti osjetni deficiti u području stražnje trećine jezika i tonzilarne fose, a refleks povraćanja može biti oslabljen (11).

### 7.1.2.1. Bolna glosfaringealna neuropatija pripisana poznatom uzroku

Ovu neuropatiju karakterizira kontinuiran ili gotovo kontinuiran jednostran bol s ili bez povremenih paroksizama koji je uzrokovan nekim poznatim uzrokom (11). Dijagnostički kriteriji prema ICHD-3 nalaze se u tablici 10.

**Tablica 10.** Dijagnostički kriteriji za bolnu glosfaringealnu neuropatiju pripisanu poznatom uzroku (11)

<b>Bolna glosfaringealna neuropatija pripisana poznatom uzroku</b>
A. Jednostran kontinuiran ili gotovo kontinuiran bol <sup>1</sup> u distribuciji glosfaringealnog živca koji ispunjava kriterij C
B. Dijagnosticiran poremećaj za kojeg se zna da može uzrokovati bolnu glosfaringealnu neuropatiju
C. Dokaz kauzalnosti pokazan obama slijedećim uvjetima: 1. bol je na istoj strani glosfaringealnog živca zavaćenog poremećajem 2. bol se razvio nakon nastupa poremećaja ili je doveo do njegovog otkrivanja
D. Ne može se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom.
<b>Napomene:</b> 1. Kratki paroksizmi mogu biti superponirani, ali nisu dominantan tip bola. 2. Tumori cerebelopontinog kuta i ijatrogene ozljede tijekom postupaka su navedeni kao uzrok bolne glosfaringealne neuropatije.

### 7.1.2.2. Idiopatska bolna glosfaringealna neuropatija

Karakteristike idiopatske bolne glosfaringealne neuropatije su identične onima od neuropatije s pripisanim poznatim uzrokom, ali je u ovom slučaju etiologija bolnog sindroma nepoznata (11). Dijagnostički kriteriji prema ICHD-3 nalaze se u tablici 11.

**Tablica 11.** Dijagnostički kriteriji za idiopatsku bolnu glosfaringealnu neuropatiju (11)

<b>Idiopatska bolna glosfaringealna neuropatija</b>
A. Jednostran kontinuiran ili gotovo kontinuiran bol <sup>1</sup> u distribuciji glosfaringealnog živca
B. Nije identificiran niti jedan uzrok
C. Ne može se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom.
<b>Napomena:</b> 1. Kratki paroksizmi mogu biti superponirani, ali nisu dominantan tip bola.

## 7.2. Anatomija

Živac čije je distribucijsko područje zahvaćeno kod ovog bolnog sindroma je deveti kranijalni živac, n. glossopharyngeus, s mogućim zahvaćanjem pojedinih ogranaka desetog kranijalnog živca, n. vagusa, primarno područja inervacijskog preklapanja u uhu i ždrijelu (11). Glosofaringealni živac nosi različito specijalizirana živčana vlakna, i to visceralna i branhijalna motorna vlakna te opća, visceralna i specijalna osjetna vlakna. Aferentna vlakna završavaju u nucl. spinalis n. trigemini (osjet bola i temperature) i nucl. solitarius inferior (osjet okusa iz stražnje trećine jezika), dok eferentna vlakna polaze iz nucl. salivatorius inf. (visceromotorna vlakna za parotidnu žlijezdu) i nucl. ambiguus (motorička inervacija mišića farinksa) (12). Nakon izlaska iz produžene moždine, živac križa a. cerebelli inferior anterior te dolazi do foramena jugulare gdje se nalazi uz n. vagus. Unutar otvora probija duru te se u njegovom produžetku nalaze dva ganglija, ganglion jugulare i petrosus, koji sadrže pseudounipolarne osjetne neurone. Živac prvo daje brojne komunicirajuće grane s n. vagusom i n. facijalisom, te n. tympanicus, koji sudjeluje u osjetnoj inervaciji struktura srednjeg uha i bubnjića. N. petrosus minor, grana n. tympanicusa, nosi parasimpatička sekretorna vlakna za parotidnu žlijezdu. Rami pharyngei sudjeluju u osjetnoj inervaciji sluznice ždrijela formirajući plexus pharyngeus zajedno s ograncima n. vagusa. U parafaringealnom prostoru se odvajaju ogranci za motoričku inervaciju m. stylopharyngeusa i za sinus caroticus (Heringov živac koji komunicira s ograncima n. vagusa). Završni dio čine rami tonsillares i rami linguales koji sadrže opća i specijalna osjetna vlakna za okusnu inervaciju (13).

Vagusni živac također nosi različite vrste vlakana, s tim da su za glosofaringealnu neuralgiju važna opća osjetna vlakna u sastavu aurikularnih i faringealnih ogranaka. Ramus auricularis se odvaja od jugularnog ganglija i sudjeluje u osjetnoj inervaciji vanjskog zvukovoda i bubnjića. Rami pharyngei dopijevaju do ždrijela u razini m. constrictor pharyngis medius te anastomoziraju s ograncima glosofaringealnog živca tvoreći plexus pharyngeus koji osjetno

inervira sluznicu ždrijela. Preko Heringovog živca n. vagus dijeli inervaciju sinusa carotica s glosofaringealnim živcem. Još jedan važan segment su visceromotorna vlakna porijeklom iz nucl. dorsalis nervi vagi, rr. cardiaci, koja čine parasimpatičku inervaciju srčanog mišića (13).

### **7.3. Patofiziologija**

Većina slučajeva glosofaringealne neuralgije je idiopatska, a uzročna patofiziologija nije savim jasna. Kod takvih slučajeva ne može se naći nikakav vidljivi uzrok bola te su nalazi radioloških pretraga uglavnom uredni (30). Kao i kod trigeminalne neuralgije, pretpostavlja se da bi u podlozi neuropatskog bola mogao biti demijelinizacijski proces i/ili aksonalna degeneracija zahvaćenog živca (30). Takve promjene dovode do poremećaja u prometu iona, koji je identičan onome opisanom u odjeljku 6.3., te mogu uzrokovati nepravilno izbijanje iz oštećenih dijelova živca, stvarajući bolne senzacije. Vagusna simptomatologija koja se može javiti u pojedinim slučajevima je uzrokovana prijenosom podražaja sa zahvaćenog glosofaringealnog živca, a ne direktnom afekcijom n. vagusa (30). Kao čest krivac za glosofaringealnu neuralgiju navodi se mehanička kompresija arterije, i to najčešće a. cerebelli posterior inferior i a. vertebralis (30,31). Neki sekundarni uzroci, osim vaskularne kompresije, mogu biti kompresija živca različitim tumorima (32), trauma (33), multipla skleroza (34), anatomske malformacije koštano-mišićnog sustava i drugi upalni procesi (30).

### **7.4. Klinička slika**

Bol kod glosofaringealne neuralgije je oštre i probadajuće kvalitete, često uspoređivana s udarom struje ili ubodom igle (30,35). Trajanje bolnog napadaja može biti od nekoliko sekundi do dvije minute, ali intenzitet može biti izrazito velik (30). Jedan dio bolesnika može osjetiti i neugodan osjećaj nalik pritisku koji može trajati dulje od samog bolnog podražaja, a može se javljati kao simptom koji prethodi napadaju bola (30,35). Razmak između pojedinog napadaja varira od nekoliko minuta do nekoliko sati, a mogu se pojavljivati u periodičnim razdobljima

tijekom godine (30). Bol se obično javlja danju, kada je i veća mogućnost podražaja, ali može uznemiravati bolesnike po noći (35). Prema anatomskoj raspodjeli pojave bola, glosofaringealna neuralgija se može podijeliti u dva klinička tipa: timpanični (bol prisutan u području vanjskog i srednjeg uha) i orofaringealni tip (bol prisutan u području ždrijela, jezika, tonzila itd.) (30). Bol se obično javlja unilateralno te se može širiti iz jednog područja u drugo, stoga može biti teško odrediti koje je područje najosjetljivije na podražaj (30,35). Okidači za pojavu bola mogu biti kašljanje, gutanje (osobito ako je riječ o hladnim pićima), žvakanje i govor (30,35). Također, ako je riječ o dominantno timpaničnom obliku, okidač može biti i dodirivanje vanjskog slušnog kanala (30,35).

Neki bolesnici mogu iskusiti i vagalne simptome, što se onda naziva vagoglosofaringealna neuralgija. Naime, nakon pojave klasičnih bolnih simptoma, bolesnik može imati epizodu sinkope (30,36). Simptomi vagusnog podražaja također traju kratko, svega nekoliko sekundi ili minuta, ali su jako dramatični. Slijed događaja je većinom takav da se prvo pojavljuje bljedilo iza kojeg slijede hipotenzija i bradikardija, a zatim gubitak svijesti pri kojem se mogu pojaviti klonički pokreti (30,36). Neki rjeđi fenomeni koji se mogu pojaviti uz takve epizode su vrtoglavica, tinitus, povraćanje, nevoljni pokreti, te autonomni simptomi poput znojenja, suzenja, slinjenja i jednostrane midrijaze (30). Pretpostavlja se da je pojava takvih simptoma uzrokovana prelaskom nepravilnih impulsa brojnim anastomozama glosofaringealnog i vagalnog živca, što pospješuje pojavu vagoglosofaringealnog refleksnog luka (30,36). Moguće je da zbog iritativnog podražaja dolazi do stimulacije sustava karotidnog sinusa, odnosno inhibicije vazomotornog centra i smanjenja simpatičkog tonusa, preko rr. sinus carotici obaju živaca, što dovodi do bradikardije s pratećom hipotenzijom (36). Pojava pratećih kloničkih grčeva se povezuje s hipoksijom mozga uslijed smanjene opskrbe oksigeniranom krvlju (30,36).

## 7.5. Dijagnostika

Dijagnoza glosofaringealne neuralgije oslanja se pretežito na kliničku sliku pojedinog bolesnika, odnosno na anamnestički ustanovljene simptome i izazivanje bola pri kliničkome pregledu, što podrazumijeva ispunjavanje određenog broja dijagnostičkih kriterija navedenih u odjeljku 7.1. (11). Anamneza mora biti detaljna, pogotovo s obzirom na lokalizaciju bola, okolnosti nastanka i eventualne popratne simptome. Neurološki status je uglavnom uredan, osim izazivanja boli pri govoru, žvakanju i sličnim radnjama (30). Pri prisutnosti drugih simptoma mora se uzeti u obzir sekundarna etiologija neuralgije ili drugo patološko zbivanje. Prestanak bola nakon primjene topikalne anestezije zahvaćenog područja (primjerice sluznice ždrijela) ili blokade živca u razini jugularnog otvora može biti pomoćno dijagnostičko sredstvo (30). Kod bolesnika sa sinkopom potrebno je napraviti detaljniju kardiološku obradu, odnosno EKG, Holter EKG i eventualno tilt-table test (36). Slikovne dijagnostičke metode poput CT-a ili MR-a su ključne u razlikovanju etiološke podloge glosofaringealne neuralgije, bilo da se radi samo o neurovaskularnoj kompresiji ili da je riječ o nekom sekundarnom uzroku poput tumora ili traume (30,37). Intraoperativna stimulacija živca može biti još jedna metoda potvrde dijagnoze i točne lokalizacije zahvaćenog dijela živca (30). Zbog preklapanja simptoma i njihove lokalizacije, moguće je krivo dijagnosticirati glosofaringealnu neuralgiju kao trigeminalnu ili intermedijalnu neuralgiju (30).

## 7.6. Terapija

Pri liječenju glosofaringealne neuralgije počinje se s farmakološkom terapijom. Lijekovi izbora su antikonvulzivi poput karbamazepina (200-1200 mg/dan) (30,38), gabapentina (300-1800 mg/dan) (26,30) i pregabalina (150-600 mg/dan) (27,30), uz mogući dodatak tricikličkih antidepresiva (TCA) poput amitriptilina (25-200 mg/dan) (30,39). Ako bolesnik pokazuje simptome podražaja vagusa, uputno je u terapiju uključiti atropin, koji djeluje na simptome kardiovaskularnog sustava, ali ne i na bol (30,36). Ugradnja pacemakera za bolesnike s

učestalom bradiaritmijom je također jedna od terapijskih mogućnosti (30). Ranije spomenute blokada živca i topikalna anestezija mogu se primjeniti i u terapeutske svrhe. Blokada se vrši otopinom koja je mješavina lokalnog anestetika i steroida, najčešće lidokaina (5 mL 1% otopine) ili bupivakaina (5 mL 0,25% otopine) s npr. depo-medrolom (20-40 mg) (30,40,41). Za lokalizaciju mjesta primjene blokade koristi se fluoroskopsko navođenje. Iгла se uvodi perkutano prema stiloidnom nastavku te se anestetik uštrcava na dubini 3,5-4,5 centimetara (30). Moguće nuspojave su bradikardija, hipotenzija, disritmije i sinkopa (4,30). Zbog sistemskih nuspojava kortikosteroida ne preporučuje se opetovana primjena blokade koja u sebi sadrži steroidne pripravke. Efikasnost terapije je najveća u prvih 9 mjeseci opetovane primjene blokade (83,3%), a znatno opada nakon 18 mjeseci (41).

Mikrovaskularna dekompresija je kirurška metoda liječenja glosofaringealne neuralgije koja se primjenjuje u slučajevima dokazane neurovaskularne kompresije (30,31). Za utvrđivanje postojanja kompresije koriste se radiološke slikovne metode, ponajprije MR, odnosno MRA (37). Arterija koja pritišće živac se preparira i spriječi se daljnji kontakt s živcem, obično postavljanjem mišićnog tkiva ili umjetnog materijala kao barijere (30,31). Uspjeh ove metode može se zamijetiti odmah po završetku zahvata. Po studiji Patela i sur., 67% bolesnika prijavilo je potpunu analgeziju, dok je njih 25% imalo određenu razinu smanjenja intenziteta bola (42). Dugoročnim praćenjem se ustanovilo da je uspješnost terapije 76% nakon 4 godine (42). Moguće komplikacije operacije su oštećenje kranijalnih živaca i poslijedična pareza ili paraliza, disfagija, hematom, moždani udar i smrt (30,31,37,42).

Rizotomija je kirurška metoda koja se primjenjuje ako nije nađena neurovaskularna kompresija, a bolesnik je refrakteran na farmakološku terapiju (30,31). Radi se o kirurškom prekidanju živčanih vlakana glosofaringealnog i/ili vagalnog živca, odnosno njihovih korijena pri cerebelopontinom kutu (30). Rizotomija je uspješan način liječenja bola kod neuralgije, ali se često pojavljuju neugodne nuspojave, primjerice disfagija, disartrija i promuklost, posebice kod



presjecanja vagalnih korjenova (30,31). Stoga se preporučuje da se rizotomija ne primjenjuje ako postoji učinkovita alternativna terapija (30,31).

Perkutana radiofrekventna termokoagulacija je manje invazivna kirurška metoda liječenja kojom se selektivno uništavaju živčana vlakna. Elektroda za termokoagulaciju se umeće prema fluoroskopskom navođenju u željeno mjesto, obično u petrozni ganglij ili u živčani splet jugularnog otvora (30,31). Temperatura pri koagulaciji doseže oko 65 °C (31). Prije same koagulacije, radi se elektrofiziološka stimulacija živca i izazivaju parestezije kako bi se potvrdio točan položaj elektrode (31). Dugoročna uspješnost ovog postupka varira, a moguća je i pojava različitih nuspojava poput hipoestezije ždrijela, suhih usta i gubitka osjeta okusa na dijelu jezika, zbog čega se ova metoda sve manje primjenjuje (30,31).

Radiokirurgija gama nožem i duboka stimulacija mozga i leđne moždine su dvije terapijske opcije čiji se dugoročni učinak još uvijek istražuje (30,31,43).

## 8. Okcipitalna neuralgija

Okcipitalna neuralgija karakterizirana je jednostranim ili obostranim bolom u području zatiljka koji se javlja paroksizmalno u trajanju od nekoliko sekundi do nekoliko minuta (11). Bol je obično probadajući, uz moguću pojavu poremećaja osjeta u zahvaćenom području u vidu dizestezije ili pak osjetljivosti kože iznad ogranaka živca (11). U tablici 12 prikazani su dijagnostički kriteriji prema ICHD-3.

Tablica 12. Dijagnostički kriteriji za okcipitalnu neuralgiju (11)

<b>Okcipitalna neuralgija</b>
A. Unilateralni ili bilateralni bol u distribuciji n. occipitalis majora, n. occipitalis minora i/ili n. occipitalis tertiusa i ispunjavanje kriterija B-D
B. Bol ima bar dvije od slijedećih triju karakteristika: <ol style="list-style-type: none"><li>1. ponavljanje u paroksizmalnim napadajima koji traju od nekoliko sekundi do minuta</li><li>2. jakog intenziteta</li><li>3. poput udara metka, probadanja ili oštre kvalitete</li></ol>
C. Bol je povezan s oba navedena simptoma: <ol style="list-style-type: none"><li>1. dizestezija i/ili alodinja koja se očituje tijekom bezazlene stimulacije skalpa i/ili kose</li><li>2. jedno ili oba od navedenog:<ol style="list-style-type: none"><li>a. osjetljivost iznad navedenih ogranaka živca</li><li>b. točke okidanja na izlazištu n. occipitalis majora ili u distribuciji C2</li></ol></li></ol>
D. Bol se može privremeno olakšati primjenom lokalnog bloka zahvaćenog živca anestetikom
E. Ne može se bolje objasniti drugom ICHD-3 dijagnozom.

### 8.1. Anatomija

Živci zahvaćeni okcipitalnom neuralgijom su n. occipitalis major, n. occipitalis minor i n. occipitalis tertius. N. occipitalis major izlazi kao stražnja grana C2, noseći pritom motorička i senzorička vlakna. U svojem tijeku križa m. obliquus capitis inferior te probija m. semispinalis capitis. U supkutanom dijelu tijeka, živac prati a. occipitalis i nalazi se medijalno od nje. Područje osjetne inervacije n. occipitalis majora je tjeme i zatiljak, točnije od okcipitalne protuberancije do verteksa, što odgovara dermatomu C2 (13,44). N.occipitalis minor polazi od

prednjih ogranaka C2-C3. Živac probija površinski list vratne fascije u razini m. sternocleidomastoideusa te osjetno inervira gornji lateralni dio kože zatiljka i dio uške (44). N. occipitalis tertius dio je stražnje grane C3. Živac probija m. trapezius u razini dermatoma C3 te osjetno inervira kožu stražnje strane vrata i donjeg dijela zatiljka. U dijelu tijeka prati n. occipitalis maior i nalazi se medijalno od njega (13,44).

## **8.2. Patofiziologija**

Etiološka podloga okcipitalne neuralgije, a samim time i patofiziologija, nije sasvim jasna. Većina slučajeva okcipitalne neuralgije se zato svrstava u idiopatske, kao što je slučaj s trigeminalnom i glosofaringealnom neuralgijom. Unatoč tomu, postoje brojne teorije o podlozi neuralgičnog bola koje su specifične za okcipitalnu neuralgiju zbog anatomskog položaja živca. Zbog prolaska pojedinih ogranaka zahvaćenih živaca kroz i/ili između brojnih mišića vrata, moguće je da se u nekim slučajevima radi o uklještenju uslijed miofascijalnog spazma (44). Navode se i brojni primjeri u kojima je pronađen anomalni tijek pojedinih arterija, poput okcipitalne arterije te a. cerebellaris posterior inferior, čiji pritisak na živac bi mogao uzrokovati neuralgični bol (44–47). Međutim, u pojedinim postmortalnim histološkim studijama pojedinaca koji nisu imali neuralgične simptome dokazana je prisutnost takvih aberantnih arterija, i to bez patohistoloških znakova upale ili degeneracije, što bi upućivalo na to da samo postojanje pritiska arterija na živac nije dovoljno za pojavu neuralgije (45–47). Razmara se i mogućnost razvoja okcipitalne neuralgije nakon traume zatiljnog dijela glave ili trzajne ozljede vrata (48). Postoji nekoliko poznatih i opisanih sekundarnih uzroka okcipitalne neuralgije, poput mijelitisa (49), multiple skleroze (50), multiplog mijeloma (51), meningeoma (52), duralnih arteriovenskih fistula (53) i kavernoznih hemangioma leđne moždine (54).

### **8.3. Klinička slika**

Bolesnici s okcipitalnom neuralgijom se najčešće žale na jednostrane paroksizme bola u području zatiljka, ponajviše u inervacijskom području n. occipitalis maiora, koji traju svega nekoliko sekundi do nekoliko minuta (11). Bol ima karakterističnu oštru kvalitetu, s opisima bola poput udara groma ili probadanja, a javlja se unilateralno (11,44). Okidač bola može biti dodir ili lagan pritisak iznad zahvaćenih ogranaka živca, hladan zrak te neki pokreti vrata (44). Zbog lakoće okidanja bolnih podražaja, bolesnici izbjegavaju naslanjanje glave na zatiljak, češljanje ili nošenje kapa i šešira (44,55). U nekim slučajevima bol se može izazvati perkusijom iznad izlazišta okcipitalnih živaca (Tinelov znak) (44). Uz bol mogu se javiti različiti oblici dizestezije na zahvaćenom području (44,55). Ostali, rjeđe prisutni simptomi koji se mogu pojaviti uslijed anastomoza s pojedinim kranijalnim živcima i cervikalnim simpatikusom su mučnina, vrtoglavica, oslabljen vid i tinitus (44,55). Poput ranije navedenih neuralgija, tijekom okcipitalne neuralgije je relapsno-remitirajući (44,55).

Okcipitalna neuralgija se mora razlikovati od prenesenog bola izazvanog patologijom atlantoaksijalnog ili gornjih zigapofizealnih zglobova, pogotovo ako je riječ o tupom bolu koji je prisutan dulje od nekoliko minuta (11).

### **8.4. Dijagnostika**

Poput srodnih neuralgija, okcipitalna neuralgija se dijagnosticira prema karakterističnoj kliničkoj slici, odnosno uzimajući u obzir stavke A-C iz dijagnostičkih kriterija ICHD-3 (tablica 4). Uz kliničku sliku, bol se mora ublažiti ili nestati nakon primjene lokalnog bloka anestetikom (11). Potrebno je uzeti detaljnu anamnezu karakteristika bola, lokalizacije i eventualnih popratnih simptoma. Bol se može izazvati dodiranjem ili perkusijom iznad izlazišta pojedinih živaca te hiperekstenzijom vrata (44). Ostatak neurološkog statusa kod idiopatske okcipitalne neuralgije je uredan (44). Naravno, potrebno je isključiti neke druge uzroke bola koji mogu oponašati

neuralgični bol. Ponajprije su to različite primarne glavobolje poput migrene, tenzijske ili cluster glavobolje (44). Cervikogena glavobolja uzrokovana prenesenim bolom iz zglobova vratne kralježnice, vratnih mišića ili intervertebralnih diskova također dolazi u obzir kao diferencijalna dijagnoza (11,44). U tome slučaju bol je tup i konstantan, a mogu se naći abnormalnosti pri pregledu vratne kralježnice (44,56). U slučaju da klinička slika odgovara onoj okcipitalne neuralgije, potrebno je istražiti postoji li sekundarni uzrok neuralgičnog bola. Zbog svega navedenog, preporuča se, uz detaljan neurološki pregled, napraviti slikovnu radiološku obradu, ponajprije magnetsku rezonanciju glave i vrata, a kao alternativna pretraga može se koristiti i ultrazvuk za prikaz anatomskog odnosa živčanih ogranaka i krvnih žila (44,56,57).

## **8.5. Terapija**

Liječenje okcipitalne neuralgije obuhvaća različite metode, ovisno o jačini bola i efikasnosti dotad upotrijebljene terapije. Uobičajena prva linija terapije je medikamentozna terapija. Različiti antiepileptici i TCA mogu smanjiti učestalost napadaja i jačinu bola u pojedinom napadaju (44). Najčešće se koriste gabapentin (300-1200 mg/dan) (26,44), karbamazepin (200-1200 mg/dan) (38,44), pregabalin (150-600 mg/dan) (27,44) i amitriptilin (25-200 mg/dan) (39,44).

Sljedeća metoda ima nešto invazivniji pristup, a riječ je o blokadi velikog okcipitalnog živca. Blokada se vrši otopinom anestetika (npr. lidokaina 2%) sa ili bez dodatka steroida (npr. triamcinolon 10-20 mg) (44,56,58). 3 mL otopine se uštrcava oko živca, koristeći okcipitalnu protuberanciju kao orijentir za postavljanje igle (44,58). Kod ponovljene primjene ne preporuča se dodavati steroide zbog sistemskih nuspojava. Kao dodatna pomoć pri odabiru najbolje lokacije za primjenu blokade može se koristiti fluoroskopsko i ultrazvučno navođenje (44,56). Moguće su proceduralne komplikacije poput oštećenja živca ili krvne žile (44). Blokade omogućuju kratkotrajno olakšanje neuralgičnog bola u trajanju od prosječno mjesec dana (44,56,58).

Kirurška dekompresija okcipitalnog živca je invazivna metoda liječenja okcipitalne neuralgije. Korištenje kirurške dekompresije kao terapijske metode počiva na činjenici da je pritisak aberantne arterije (poput a. occipitalis) uzrok neuralgičnog bola (46). Nakon vizualizacije anatomskih odnosa ultrazvukom ili magnetskom rezonancijom, pristupa se operativnoj dekompresiji (59). Živčane i vaskularne strukture se prepariraju i odvoje, s eventualnom resekcijom aberantne arterije (46,59). Profil komplikacija je jednak kao i kod ranije navedenih dekompresijskih operacijskih zahvata. U različitim kliničkim studijama dugoročni uspjeh operacije varira, ali većinom dolazi do značajne redukcije ili nestanka bola u postoperativnom periodu od godine dana (46,59).

Pulsna radiofrekvencija (PRF) je neuromodulacijska metoda koja se koristi kod bolesnika refrakternih na prethodno navedene metode liječenja. Riječ je o kratkim pulsevima radiovalova visoke voltaže koji se primjenjuju direktno na aficirani živac (44). Mehanizam djelovanja PRF još uvijek nije sasvim jasan, ali se pretpostavlja da je riječ o neuromodulacijskom procesu kojim se mijenja sinaptički prijenos, a time i prijenos bolnog signala (44). Električno polje niskog intenziteta koje se stvara oko živca kao rezultat pulsnih radiovalova bi trebao sprječavati dugotrajno izbijanje u aferentnom nociceptivnom putu (44,60–62). Što se tiče efikasnosti, različite studije prenose ublažavanje simptoma na VAS skali u polovice bolesnika u razdoblju postproceduralnog praćenja od 6 mjeseci, ali među tim studijama nema dovoljno randomiziranih istraživanja da bi se moglo doći do konačnog zaključka (44,57,60–62).

Stimulacija okcipitalnog živca je još jedna minimalno invazivna terapijska opcija za refrakterne bolesnike. Kod ovog postupka umeću se elektrode u pogođeni živac koje se navode fluoroskopski i/ili ultrazvučno (44,56,57). Elektrode su trajno umetnute, s eventualnom reimplantacijom ako dođe do pomaka ili infekcije mjesta ulaska elektrode (44,56,57). Ovaj način liječenja pokazuje dugotrajnije smanjenje intenziteta i učestalosti bolova (redukcija na VAS skali za 50% ili više kod 70-92% ispitanika), smanjenje potrošnje analgetika i poboljšanje kvalitete

života (63–65). Moguće komplikacije su pomak elektroda, infekcija, lom elektroda i oštećenje materijala elektrode (44,56,57,63–65).

Injiciranje botulinum toksina A se rijetko koristi za ublažavanje bola kod okcipitalne neuralgije. Pretpostavlja se da djeluje na razini medijatora upale poput tvari P i peptida povezanog s kalcitoninskim genom (CGRP), a potencijalno smanjuje i aktivnost WDR neurona (66). Prema studiji Kapurala i sur., injekcija botoxa A je smanjila bol prema VAS skali nakon 4 tjedna, međutim potrebno je napraviti više studija o efikasnosti ove metode liječenja (66).

## 9. Zaključak

Problematika kranijalnih neuralgija i neuropatskog bola je predmet proučavanja brojnih studija, posebice kad je riječ o bolnim sindromima koji se razmjerno često pojavljuju u općoj populaciji. Unatoč tomu, još uvijek postoji mnogo nepoznanica, pogotovo kad je riječ o patofiziološkoj kaskadi događaja u podlozi ovih bolnih sindroma.

Dijagnoza se oslanja pretežno na kliničku sliku i radiološke slikovne metode (posebice magnetsku rezonanciju i MRA). Međutim, točno i pravodobno postavljanje dijagnoze može predstavljati problem. To se osobito očituje u slučajevima idiopatskih kranijalnih neuralgija, čija se dijagnoza većinom postavlja isključivanjem sekundarnih uzroka bola.

Farmakološka terapija bola funkcionira isključivo na simptomatskoj razini, a njena učinkovitost slabi nakon duljeg vremena korištenja. Bolesnici su stoga prisiljeni podvrći se nekoj od invazivnih metoda liječenja, od minimalno invazivnih blokada zahvaćenog živca, pa sve do kirurške dekompresije živca. Ove metode također ne nose garanciju izlječenja, ali su periodi remisije bolnih epizoda dulji ili je intenzitet bola manji.



## **10. Zahvale**

Zahvaljujem svojim roditeljima Divni i Branislavu na ljubavi i podršci tijekom skoro četvrt stoljeća mojeg života, a posebno tijekom ovih napornih šest godina studija.

Zahvaljujem mentorici prof.dr.sc. Dariji Mahović Lakušić na uloženom vremenu, stručnom usmjeravanju i savjetima tijekom pisanja ovog diplomskog rada.

Posebne zahvale idu Emi, Petru i Valentini, mojoj fakultetskoj obitelji, za sve prekrasne trenutke koje smo doživjeli tijekom studija.

## 11. Literatura

1. H. Merskey and N. Bogduk, IASP Press S. IASP Terminology - IASP [Internet]. Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy. 1994 [pristupljeno 20.3.2020.]. str. 209–14. Dostupno na: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698&navItemNumber=576>
2. Brinar V, Petravić D, Mahović Lakušić D. Bol i bolni sindromi glave. U: Neurologija za medicinare. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; str. 184–202.
3. Gadiant PM, Smith JH. The Neuralgias: Diagnosis and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014.;14(7):459.
4. Tepper SJ. Cranial Neuralgias. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2018.;24(4):1157–78.
5. Wilhour D, Nahas SJ. The Neuralgias. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018.;18(10):69.
6. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain.* 2014.;155(4):654–62.
7. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJPM, Bouma PAD, Sturkenboom MCJM. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain.* 2008.;137(3):681–8.
8. Koopman JSHA, Dieleman JP, Huygen FJ, de Mos M, Martin CGM, Sturkenboom MCJM. Incidence of facial pain in the general population. *Pain.* 2009.;147(1–3):122–7.
9. De Toledo IP, Conti Réus J, Fernandes M, Porporatti AL, Peres MA, Takaschima A, i sur. Prevalence of trigeminal neuralgia. *J Am Dent Assoc.* 2016.;147(7):570-576.
10. Katusic S, Williams DB, Beard M, Bergstralh EJ, Kurland LT. Epidemiology and Clinical

- Features of Idiopathic Trigeminal Neuralgia and Glossopharyngeal Neuralgia: Similarities and Differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Neuroepidemiology*. 1991.;10(5–6):276–81.
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018.;38(1):1–211.
  12. Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R; Vinter I, ur. *Waldeyerova anatomija čovjeka*. 17. njem. izd.; 1. hrv. izd. Zagreb: Golden marketing - tehnička knjiga; 2009.; str. 418–21.
  13. Jalšovec D. *Sustavna i topografska anatomija čovjeka*. Zagreb: Školska knjiga; 2005.; str. 90–266
  14. Cohen SP, Mao J. Neuropathic pain: mechanisms and their clinical implications. *BMJ*. 2014.;348:f7656.
  15. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia - Diagnosis and treatment. *Cephalalgia*. 2017.;37(7):648–57.
  16. Rozen TD. Trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia. *Neurol Clin*. 2004.;22(1):185–206.
  17. Hannan C, Shoakazemi A, Quigley G. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia: A regional unit's experience. *Ulster Med J*. 2018.;87(1):30–3.
  18. Zurak N, Mahovic D. Idiopathic Trigeminal Neuralgia (ITN): Facts and Fiction. *Psychiatr Danub*. 2019.;31(Suppl 5):724–31.
  19. Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis:

- From the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain*. 2019.;20(1).
20. Liu P, Liao C, Zhong W, Yang M, Li S, Zhang W. Symptomatic trigeminal neuralgia caused by cerebellopontine angle tumors. *J Craniofac Surg*. 2017.;28(3):e256–8.
  21. Li GW, Lan Q, Zhang WC. Clinical characteristics and treatment of trigeminal neuralgia following herpes zoster. *J Craniofac Surg*. 2015.;26(5):e448–51.
  22. Robert T, Blanc R, Ciccio G, Smajda S, Redjem H, Fahed R, i sur. Trigeminal neuralgia due to arterialization of the superior petrosal vein in the context of dural or cerebral arteriovenous shunt. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015.;138:83–8.
  23. Cruccu G. Trigeminal Neuralgia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2017.;23(2):396–420.
  24. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, i sur. Practice Parameter: The diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology*. 2008.;71(15):1183–90.
  25. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, i sur. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol*. 2008.;15(10):1013–28.
  26. Gabapentin Dosage Guide with Precautions - Drugs.com [Internet]. [pristupljeno 11.4.2020.]. Dostupno na: [https://www.drugs.com/dosage/gabapentin.html#Usual\\_Adult\\_Dose\\_for\\_Postherpetic\\_Neuralgia](https://www.drugs.com/dosage/gabapentin.html#Usual_Adult_Dose_for_Postherpetic_Neuralgia)
  27. Pregabalin Dosage Guide with Precautions - Drugs.com [Internet]. [pristupljeno 11.4.2020.]. Dostupno na:

[https://www.drugs.com/dosage/pregabalin.html#Usual\\_Adult\\_Dose\\_for\\_Neuropathic\\_Pain](https://www.drugs.com/dosage/pregabalin.html#Usual_Adult_Dose_for_Neuropathic_Pain)

28. Baclofen Dosage Guide with Precautions - Drugs.com [Internet]. [pristupljeno 11.4.2020.]. Dostupno na: <https://www.drugs.com/dosage/baclofen.html>
29. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [pristupljeno 11.4.2020.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006044.pub4/epdf/full>
30. Blumenfeld A, Nikolskaya G. Glossopharyngeal neuralgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2013.;17(7):343.
31. Franzini A, Messina G, Franzini A, Marchetti M, Ferroli P, Fariselli L, i sur. Treatments of glossopharyngeal neuralgia: towards standard procedures. *Neurol Sci.* 2017.;38(S1):51–5.
32. Bharti N, Chattopadhyay S, Singla N, Bala I, Batra YK, Bakshi J. Pulsed radiofrequency ablation for the treatment of glossopharyngeal neuralgia secondary to oropharyngeal carcinoma. *Pain Physician.* 2018.;21(3):295–301.
33. Waga S, Kojima T. Glossopharyngeal neuralgia of traumatic origin. *Surg Neurol.* 1982.;17(1):77–9.
34. Carrieri PB, Montella S, Petracca M. Glossopharyngeal neuralgia as onset of multiple sclerosis. *Clin J Pain.* 2009.;25(8):737–9.
35. Rushton JG, Stevens JC, Miller RH. Glossopharyngeal (Vagoglossopharyngeal) Neuralgia A Study of 217 Cases. *Arch Neurol.* 1981.;38(4):201–5.

36. Elias J, Kuniyoshi R, Valadão W, Carloni H, Borges MR, Peixoto CA, i sur. Glossopharyngeal neuralgia associated with cardiac syncope. *Arq Bras Cardiol.* 2002.;78(5):515–9.
37. Hiwatashi A, Matsushima T, Yoshiura T, Tanaka A, Noguchi T, Togao O, i sur. MRI of glossopharyngeal neuralgia caused by neurovascular compression. *Am J Roentgenol.* 2008.;191(2):578–81.
38. Carbamazepine Dosage Guide with Precautions - Drugs.com [Internet]. [pristupljeno 11.4.2020.]. Dostupno na: <https://www.drugs.com/dosage/carbamazepine.html>
39. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [pristupljeno 11.4.2020.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008242.pub3/epdf/full>
40. Singh PM, Dehran M, Mohan VK, Trikha A, Kaur M. Analgesic Efficacy and Safety of Medical Therapy Alone vs Combined Medical Therapy and Extraoral Glossopharyngeal Nerve Block in Glossopharyngeal Neuralgia. *Pain Med (United States).* 2013.;14(1):93–102.
41. Liu Q, Zhong Q, Tang G, He G. Ultrasound-guided glossopharyngeal nerve block via the styloid process for glossopharyngeal neuralgia: A retrospective study. *J Pain Res.* 2019.;12:2503–10.
42. Patel A, Kassam A, Horowitz M, Chang YF, Barrow DL, Sindou M, i sur. Microvascular decompression in the management of glossopharyngeal neuralgia: Analysis of 217 cases. *Neurosurgery.* 2002.;50(4):705–11.
43. Spina A, Boari N, Gagliardi F, Bailo M, Morselli C, Iannaccone S, i sur. The emerging role

- of gamma knife radiosurgery in the management of glossopharyngeal neuralgia. *Neurosurg Rev.* 2019.;42(1):31–8.
44. Dougherty C. Occipital neuralgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2014.;18(5):411.
  45. Shimizu S, Oka H, Osawa S, Fukushima Y, Utsuki S, Tanaka R, i sur. Can Proximity of the Occipital Artery to the Greater Occipital Nerve Act as a Cause of Idiopathic Greater Occipital Neuralgia? An Anatomical and Histological Evaluation of the Artery-Nerve Relationship. *Plast Reconstr Surg.* 2007.;119(7):2029–34.
  46. Cornely C, Fischer M, Ingianni G, Isenmann S. Greater occipital nerve neuralgia caused by pathological arterial contact: Treatment by surgical decompression. *Headache.* 2011.;51(4):609–12.
  47. White JB, Atkinson PP, Cloft HJ, Atkinson JLD. Vascular compression as a potential cause of occipital neuralgia: A case report. *Cephalalgia.* 2008.;28(1):78–82.
  48. Magnússon T, Ragnarsson T, Björnsson A. Occipital nerve release in patients with whiplash trauma and occipital neuralgia. *Headache.* 1996.;36(1):32–6.
  49. Nikakis P, Koutsis G, Potagas C, Mandellos D, Sfagos C. Occipital neuralgia as an isolated symptom of C2 myelitis. *Headache.* 2006.;46(8):1304–6.
  50. De Santi L, Monti L, Menci E, Bellini M, Annunziata P. Clinical-radiologic heterogeneity of occipital neuralgiform pain as multiple sclerosis relapse. *Headache.* 2009.;49(2):304–7.
  51. Sierra-Hidalgo F, Ruíz J, Morales-Cartagena A, Martínez-Salio A, Serna JD La, Hernández-Gallego J. Infiltrative cervical lesions causing symptomatic occipital neuralgia. *Cephalalgia.* 2011.;31(14):1493–6.
  52. Kim NH, Yang SY, Koo JB, Jeong SW. Occipital neuralgia as the only presenting

- symptom of foramen magnum meningioma. *J Clin Neurol.* 2009.;5(4):198–200.
53. Hashiguchi A, Mimata C, Ichimura H, Kuratsu JI. Occipital neuralgia as a presenting symptom of cervicomedullary dural arteriovenous fistula. *Headache.* 2007.;47(7):1095–7.
  54. Cerrato P, Bergui M, Imperiale D, Baima C, Grasso M, Giraud M, i sur. Occipital neuralgia as isolated symptom of an upper cervical cavernous angioma. *J Neurol.* 2002.;249(10):1464–5.
  55. Kuhn WF, Kuhn SC, Gilberstadt H. Occipital neuralgias: Clinical recognition of a complicated headache. A case series and literature review. *J Orofac Pain.* 1997.;11(2):158–65.
  56. Narouze S. Occipital Neuralgia Diagnosis and Treatment: The Role of Ultrasound. *Headache.* 2016.;56(4):801–7.
  57. Choi I, Jeon SR. Neuralgias of the head: Occipital neuralgia. *J Korean Med Sci.* 2016.;31(4):479–88.
  58. Ward JB. Greater occipital nerve block. *Semin Neurol.* 2003.;23(1):59–61.
  59. Jose A, Nagori SA, Chattopadhyay PK, Roychoudhury A. Greater Occipital Nerve Decompression for Occipital Neuralgia. *J Craniofac Surg.* 2018.;29(5):1.
  60. Vanelderden P, Rouwette T, De Vooght P, Puylaert M, Heylen R, Vissers K, i sur. Pulsed radiofrequency for the treatment of occipital neuralgia: A prospective study with 6 months of follow-up. *Reg Anesth Pain Med.* 2010.;35(2):148–51.
  61. Choi HJ, Oh IH, Choi SK, Lim YJ. Clinical outcomes of pulsed radiofrequency neuromodulation for the treatment of occipital neuralgia. *J Korean Neurosurg Soc.* 2012.;51(5):281–5.



62. Manolitsis N, Elahi F. Pulsed radiofrequency for occipital neuralgia. *Pain Physician*. 2005.;17(6):E709-17.
63. Skaribas I, Calvillo O, Delikanaki-Skaribas E. Occipital peripheral nerve stimulation in the management of chronic intractable occipital neuralgia in a patient with neurofibromatosis type 1: A case report. *J Med Case Rep*. 2011.;5:174.
64. Slavin K V, Nersesyan H, Wess C. Peripheral neurostimulation for treatment of intractable occipital neuralgia. *Neurosurgery*. 2006.;58(1):112–8.
65. Weiner RL, Reed KL. Peripheral neurostimulation for control of intractable occipital neuralgia. *Neuromodulation*. 1999.;2(3):217–21.
66. Kapural L, Stillman M, Kapural M, Mcintyre P, Guirgius M, Mekhail N. Botulinum toxin occipital nerve block for the treatment of severe occipital neuralgia: A case series. *Pain Pract*. 2007.;7(4):337–40.

## 12. Životopis

Rođena sam 26. prosinca 1995. godine u Šibeniku. Osnovnoškolsko obrazovanje završila sam u Osnovnoj školi "Vidici". U osmom razredu osnovne škole osvojila sam prvo mjesto na državnom natjecanju iz engleskog jezika. Srednjoškolsko obrazovanje završila sam u Gimnaziji Antuna Vrančića. Tijekom gimnazijskog školovanja sudjelovala sam na brojnim natjecanjima iz geografije, engleskog i latinskog jezika.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam akademske godine 2014./15. Dobitnica sam dekanove nagrade za odličan uspjeh na prvoj godini studija. Od prve godine studija sudjelujem u radu sportske sekcije sekcije za curling, a od 2017. godine preuzela sam vodstvo sekcije. Sudjelovala sam u organizaciji utrke "162 stube" tri godine zaredom.

Aktivno se služim engleskim (položen Cambridge C2 Proficiency ispit) i njemačkim jezikom.

Područja interesa su mi neurologija, neuroznanost i psihijatrija.