

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI

ZNANSTVENI PRISTUP DIJAGNOSTICI I TERAPIJI GLAVOBOLJA

Urednica
VIDA DEMARIN



ZAGREB 2005.

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI

RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI

Recenzenti
Akademik Ivo Padovan
Akademik Zvonko Kusić

Uredništvo
Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti
Razred za medicinske znanosti
Zagreb, Hebrangova 1, 10 000 Zagreb
Tel.: 48-95-171, Fax.: 48-19-979

CIP – Katalogizacija u publikaciji
Nacionalna i sveučilišna knjižnica – Zagreb

UDK 616.83-009.7(082)
616.857(082)

ZNANSTVENI pristup dijagnostici i terapiji glavobolje /
urednica Vida Demarin. – Zagreb : Hrvatska akademija zna-
nosti i umjetnosti, Razred za medicinske znanosti, 2005.

ISBN 953-154-683-5

1. Demarin, Vida
I. Glavobolja – Dijagnostika i terapija

451103048

ISBN 953-154-683-5

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI

RAZRED ZA MEDICINSKE ZNANOSTI

ZNANSTVENI PRISTUP DIJAGNOSTICI I TERAPIJI GLAVOBOLJE

Urednica
VIDA DEMARIN



ZAGREB, 2005.

SADRŽAJ

Vida Demarin PREDGOVOR	7
Vida Demarin GLAVOBOLJA – NAJČEŠĆA DIJAGNOZA U MEDICINI	9
Ksenija Willheim KLINIČKA SLIKA MIGRENE	17
Ivo Lušić, Tomislav Babić, Sanda Pavelin TRIPTANI: IZBOR U LIJEČENJU MIGRENE	23
Vida Demarin, Vlasta Vuković NAJNOVIJI STAVOVI U PROFILAKTIČKOM LIJEČENJU MIGRENE	35
Zlatko Trkanjec GLAVOBOLJA TENZIJSKOG TIPA	45
Davor Jančuljak «CLUSTER» GLAVOBOLJA	65
Vesna Šerić NEUROLOŠKE BOLESTI I DRUGI UZROCI GLAVOBOLJA	73
Arijana Lovrenčić-Huzjan NEUROSONOLOGIJA U DIJAGNOSTICI GLAVOBOLJA	83
Miljenko Kalousek, Ana Tripalo, Vladimir Kalousek METODE SLIKOVNOG PRIKAZA GLAVOBOLJA	109
Livije Kalogjera GLAVOBOLJE U OTORINOLARINGOLOGIJU	131
Vlasta Đuranović, Vlatka Mejaški Bošnjak GLAVOBOLJE U DJEČJOJ DOBI	139
Tomislav Babić POTROŠNJA LIJEKOVA U LIJEČENJU MIGRENE	157

PREDGOVOR

Glavobolja je jedan od najčešćih simptoma s kojima se susrećemo u svakodnevnom životu, a bol u glavi može biti trajna ili povremena, rijetka ili učestala, difuzna ili lokalizirana. Često je popratni simptom mnogih bolesti. Većina ljudi povremene glavobolje prihvaća kao sastavni dio života. Istodobno, glavobolja je problem s kojim se liječnici najčešće susreću. Obraćaju im se bolesnici koje muči kronična glavobolja ili se javljaju zbog akutne, jake glavobolje s burnim početkom. Takva glavobolja je prijeteći simptom i može biti znak ozbiljnih i teških bolesti i takve je bolesnike potrebno hitno obraditi i zbrinuti.

Prvi opisi glavobolje sežu daleko u prošlost, liječenje glavobolje u starom Egiptu prikazano je na papirusu, a Hipokratov opis migrene još je i danas baza svih opisa i klasifikacija primarnih glavobolja.

Iako je glavobolja tako čest simptom i čini se, da se kod svakog čovjeka javi barem jedanput tijekom života, srećom većina glavobolja nije znak neke opasne bolesti, već ih je 90% simptom blagog poremećaja koji se relativno lako može otkloniti.

Smatra se da 15-20% svih ljudi pati trajno ili češće povremeno od glavobolje. Pojava glavobolje najčešća je u drugoj životnoj dobi (između 25-te i 60-te godine života). Učestalost glavobolje osim o dobi, ovisi o spolu (žene češće pate od glavobolje), o sredini u kojoj osoba živi (češće su glavobolje u urbanoj populaciji i u populaciji razvijenog svijeta), te o zanimanju osobe (glavobolje su češće u osoba čije zanimanje zahtijeva boravak u zatvorenim prostorijama sa sjedenjem, psihičkim naporom i koncentracijom).

Glavobolja može nastati samo u onim tkivima ili strukturama glave koje imaju osjetne tj. senzitivne završetke za bol, a to su; koža, potkožno tkivo, mišići, aponeuroze, periost kosti (pokosnica), oko, zubi, sluznica nosne i usne šupljine, velike arterije, velike vene i venski sinusi, dijelovi tvrde moždane ovojnice, sinusi i duplikature, osjetni moždani živci i korijeni i pripadajući gangliji. Ostale strukture, kao kosti, meke moždane ovojnice, motorni živci te najveći dio moždanog tkiva ne mogu reagirati pojavom boli.

Glavobolja se može klasificirati kao pulzirajuća bol, munjevita, sijevajuća, neuralgična bol, tišteća, pritiskajuća bol te bol poput žarenja ili paljenja.

Razlikujemo različite tipove glavobolje, ovisno o uzroku, te tako slijede; glavobolje koje se često javljaju kod promjene vremena u meteoropata, zbog specifične prehrane ili određenih navika, stresa i načina života. Glavobolja može biti i prateći simptom pore-

mećaja u organima koji su smješteni u glavi, (npr. oko, nos, uho, grlo, desni i zubi) ili iritacije živaca. Smetnje moždane cirkulacije uključivši moždani udar te prsnuće krvne žile u glavi također uzrokuju glavobolju, zatim degenerativne promjene vratne kralježnice, promjene krvnog tlaka, upalne bolesti mozga i moždanih ovojnica, tumori mozga, traume glave i metabolički poremećaji. Najduže poznata i najčešća dobroćudna, ponavljajuća, pulzirajuća glavobolja najčešće u polovici glave je migrena. Kao važni faktori u nastanku migrene navode se uz prehranu, stres, umor, način življenja, hormoni, meteorološki uvjeti, a dio migrena uzrokovan je genetski..

Očito je da najrazličitija stanja u organizmu i izvan njega, mogu uzrokovati glavobolju, ali na sreću veliki broj glavobolja, nije posljedica organskog poremećaja već su im najčešći uzrok psihosomatske smetnje izazvane, primjerice, nedostatkom sna, profesionalnim poteškoćama, strahom od neuspjeha a i mnogim konfliktnim situacijama u krugu obitelji ili na radnom mjestu.

Osim medicinskog, glavobolja ima i izraziti socijalno-ekonomski impakt, a u poglavljima koja slijede, sustavno je obrađen problem glavobolje iz pera stručnjaka različitih specijalnosti.

Vida Demarin

GLAVOBOLJA – NAJČEŠĆA DIJAGNOZA U MEDICINI

Vida Demarin

Klinika za neurologiju, Klinička bolnica «Sestre milosrdnice», Zagreb
Referentni centar za neurovaskularne poremećaje
Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske

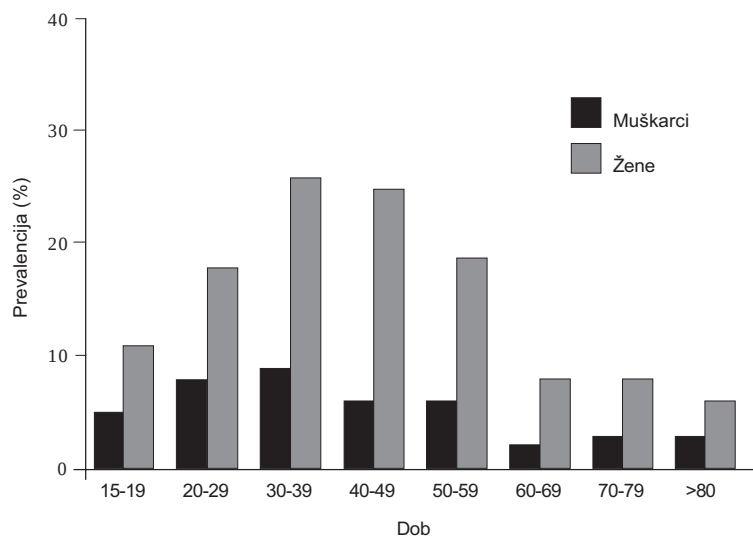
SAŽETAK

Prema jednoj anketi opće populacije, 90% odraslih osoba imalo je barem jednom u životu glavobolju, 75% imalo je recidivirajuće glavobolje unutar godinu dana, 50% navodi da je glavobolja bila jačeg intenziteta, 25% osoba navodi da je imalo recidivirajuće glavobolje jakog intenziteta a 4% navelo je da ima svakodnevne glavobolje. Istraživanja su pokazala da je migrena česta primarna glavobolja, ali nije dovoljno dobro dijagnosticirana; procjenjuje se da je ispravno dijagnosticirana u svega 41% žena i 29% muškaraca. Migrena također nije dovoljno dobro liječena, velik broj pacijenata se «samoliječi», većina uzima tzv. OTC lijekove koji nisu specifična terapija za migrenu. Preko 50% pacijenta ne konzultira svoje liječnike obiteljske medicine zbog glavobolje, a među onima koji se ipak konzultiraju, većina ne dolazi na kontrole. U SAD-u svega 20% pacijenata posjeti neurologa radi migrene, a u Europi 5-15%. Migrena je skupa bolest. U brojnim studijama do sada su procjenjivani troškovi uzrokovani migrenom. Troškovi se mogu podijeliti u direktne koji uključuju posjete obiteljskom liječniku, službi hitne pomoći, troškove eventualne hospitalizacije te lijekove. Indirektni troškovi čine 2/3 ukupnih troškova a u njih se ubrajaju troškovi uzrokovani izostancima s posla i troškovi nastali zbog smanjene učinkovitosti na poslu. Preko deset godina na tržištu su dostupni triptani kao specifični lijekovi za migrenu; istraživanja su pokazala visok odnos dobrobiti i troška kada su triptani bili uvedeni kao akutna terapija kod pacijenata s migrenom. Više pažnje bi trebalo posvetiti boljem dijagnosticiranju i liječenju glavobolja, osobito migrene.

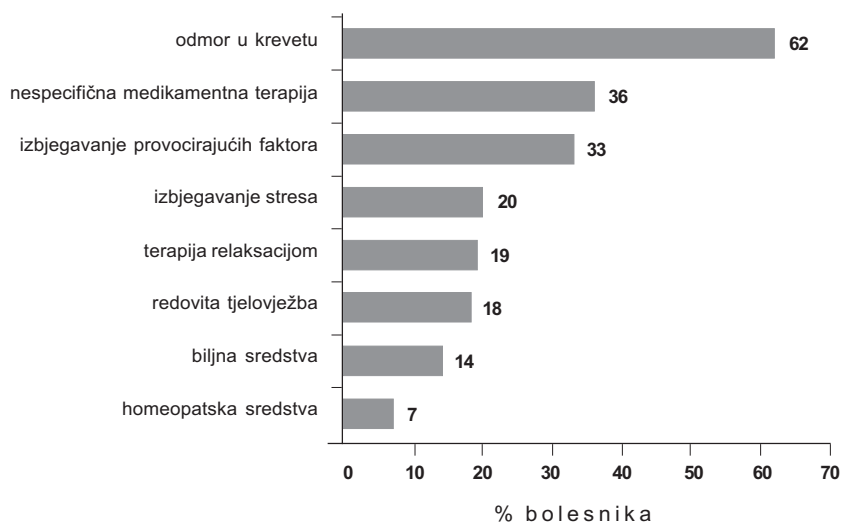
Ključne riječi: glavobolja, migrena, troškovi, dijagnostika, liječenje

Prema jednoj anketi opće populacije, 90% odraslih osoba imalo je barem jednom u životu glavobolju, 75% imalo je recidivirajuće glavobolje unutar godinu dana, 50% navodi da je glavobolja bila jačeg intenziteta, 25% osoba navodi da je imalo recidivirajuće glavobolje jakog intenziteta a 4% navelo je da ima svakodnevne glavobolje [1]. Prema epidemiološkim istraživanjima, migrena je prisutna u 8-12% populacije: 4-12%

muškaraca i 11-25% žena, ovisno o sredini prikupljanja podataka; prevalencija migrene je općenito viša u Sjevernoj Americi, Europi, a niska u Africi i Aziji [2, 3]. Migrena se



Slika 1. Prevalencija migrene po dobi



Slika 2. «Liječenje» migrene prema jednoj epidemiološkoj studiji u SAD-u

javlja u dvadesetim godinama života, s vrškom prevalencije u tridesetim, dok prevalencija pada prema kasnijoj životnoj dobi [4].

Istraživanja pokazuju da je migrena u općoj populaciji nedovoljno dobro dijagnosticirana, odnosno da je ispravna dijagnoza migrene postavljena kod 41% žena i svega kod 29% muškaraca, dok 59% žena i 71% muškaraca nema postavljenu dijagnozu migrene. Osim što je migrena nedovoljno dijagnosticirana, ona je i nedovoljno učinkovito liječena; velik broj migreničara se "samoliječi" – uglavnom neuspješno, većina koristi tzv. OTC (over the counter) lijekove koji nisu specifični za migrenu.

Više od 50% osoba s glavoboljom ne konzultira liječnika o tegobama, a većina od onih koji dođu na prvi pregled, obično ne dolazi na kontrolu. Migrena je čak i od liječnika nedovoljno dobro dijagnosticirana, jer i prema IHS kriterijima, migrena mora zadovoljavati kriterije da je bol jednostrana, pulsirajuća i uglavnom temporalno lokalizirana; međutim, zapažanja iz epidemioloških studija govore da se 41% pacijenata žali na obostranu bol a lokalizacija boli može uključivati područje nosa, sinusa i vrata. Nadalje, bol nije uvijek pulsirajućeg karaktera, pacijenti navode da oko 50% vremena trajanja napadaja bol nije pulsirajuća, a kod nekih je vrlo rijetko odnosno kratkotrajno pulsirajućeg karaktera.

Rješavanje problema glavobolje trebalo bi se odvijati u ordinacijama liječnika obiteljske medicine, dok bi specijalisti neurolozi trebali primati na pregled osobe s nejasnom kliničkom slikom, odnosno osobe s rjeđim vrstama glavobolje koje zahtijevaju daljnju obradu i specifično liječenje. Prema epidemiološkim podacima u SAD-u unutar prve godine od početka glavobolje, 74% pacijenata posjeti liječnika, ali nakon treće godine, samo se 21% i dalje konzultira, a 32% nikad ne zatraži pomoć liječnika. U SAD-u 20% migreničara posjeti neurologa, dok u Europi svega 5-15%. Premda ovakvih podataka za Hrvatsku nemamo, broj osoba s migrenom koji traže pomoć vjerojatno je vrlo nizak, osobito onih koji traže pomoć odmah kada se migrenski napadaji jave u životu. Potrebno je poticati pacijente da se jave prvo svome liječniku obiteljske medicine, a prema potrebi i specijalistu neurologu, ovo je osobito važno za one s jakim i čestim napadajima. Nadalje, pacijente je potrebno motivirati da nastave sa započetom terapijom, a ukoliko terapija nije sasvim učinkovita ispočetka, treba objasniti sve mogućnosti liječenja.

Ima više razloga zbog kojih je nužno potrebno poboljšati dijagnostiku svih glavobolja, pa tako i migrene, tim više što za liječenje migrene postoje specifični, vrlo učinkoviti lijekovi. Migrena ima utjecaj na emocionalni i socijalni aspekt života pojedinca, a ekonomski aspekt se ne odnosi samo na pojedinca već i na širu zajednicu ako uzmemo u obzir prevalenciju migrene u općoj populaciji. S emocionalnog aspekta migrena uzrokuje česte promjene raspoloženja, kod nekih osoba i manjak emocionalne kontrole; pacijenti često strahuju da neće ispuniti tuđa očekivanja, društvene i obiteljske obveze što rađa osjećaj bespomoćnosti, beznađa što pak uzrokuje još veći životni stres i stvara podlogu za daljnje migrenske napadaje. Migrena često "zahvaća" cijelu obitelj, jer u nekim obite-

ljima vlada nerazumijevanje za člana obitelji s migrenom, osobito su mlađa djeca pogođena stanjem u kojemu majka ne može normalno funkcionirati, razdražljiva je, ne može se baviti svojim djetetom. Pojedinaac migreničar često razvija strah od mogućeg napadaja migrene, što ga ometa u planiranju svakodnevnih životnih aktivnosti.

Migrena je «skupa» bolest. Postoje brojne studije i analize o procjeni troškova uzrokovanih migrenom, u osnovi se oni dijele na direktne i indirektne. U direktne se ubrajaju posjeti liječniku obiteljske medicine, hitnoj službi, troškovi eventualne hospitalizacije te troškovi farmakoterapije. Indirektni troškovi čine 2/3 ukupnih troškova a u njih se ubrajaju troškovi uzrokovani izostancima s posla te troškovi zbog smanjene produktivnosti. Prema podacima iz SAD-a, indirektni troškovi iznose 13-15 milijardi dolara godišnje: izostanci s posla uzrokuju 7,9 milijardi troškova a zbog smanjene produktivnosti gubi se 5,4 milijardi dolara godišnje [5].

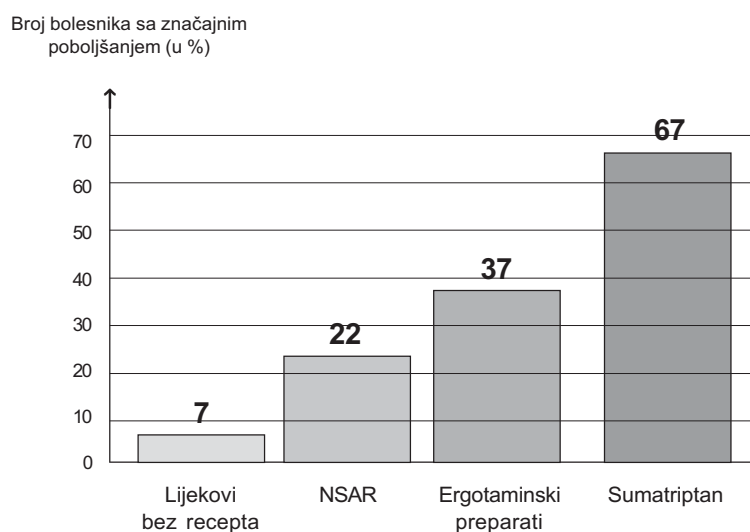
Jedna studija je pokazala da osobe s migrenom, u usporedbi sa skupinom slične dobi, spola, obrazovanja i sl., imaju dvostruko veću potrebu za medicinskom skrbi a sveukupni troškovi skupine migreničara su 1,5 puta veći u odnosu na usporednu grupu [6].

Slična studija koja je uključila u analizu i komorbiditet, također je pokazala da se na indirektni troškove odnosi 2/3 ukupnih troškova, kao i da osobe s jakim migrenama «uzrokuju» više troškove za poslodavce i zajednicu uopće [7].

Smatra se kako je radna sposobnost za vrijeme migrene smanjena na 34-60% (podaci se odnose samo na osobe koje rade za vrijeme napadaja migrene).

Već više od desetljeća na tržištu postoje triptani kao specifični lijekovi za migrenu; brojne studije su potvrdile njihovu učinkovitost, osobito u usporedbi s OTC lijekovima, analgeticima i sl. U jednoj studiji, od ukupno 663 ispitana migreničara, 70% navelo je da preferira triptane u odnosu na druge «ne-triptanske» lijekove; 52% preferira samo triptane u akutnom napadaju a 48% kombinaciju triptana i nekog drugog «ne-triptanskog» lijeka; triptani su sveukupno ocijenjeni kao «bolji» zbog bolje učinkovitosti, boljeg općeg stanja te zbog manje nuspojava u odnosu na druge lijekove [8].

Skupina autora s Mayo klinike detaljno je izračunala i prikazala troškove skupine koje su uzimale sumatriptan (dalje u tekstu grupa S) tijekom 6 mjeseci u odnosu na skupinu koja je uzimala druge lijekove (dalje u tekstu grupa non-S) [9]. Troškovi liječenja su podijelili na troškove posjeta liječniku: grupa S je trošila 18,3 \$ a grupa non-S 26.2 \$; trošak samih lijekova iznosio je 74,8 \$ u grupi S i 22 \$ u grupi non-S. Iz ovoga proizlazi kako je za 25 \$ veći trošak za svaki dan u kojem je spriječen napadaj migrene u grupi S. Ovaj trošak ulazi u proračun kojim društvo (odnosi se na američko) želi (i može) platiti poboljšanje kvalitete života populacije kao npr. kod hipertenzije i hiperlipidemije. Nadalje, nakon uvođenja sumatriptana ukupno vrijeme odsutnosti odnosno smanjene učinkovitosti smanjilo se u istoj grupi tako da je odnos dobrobiti i troška (benefit – to –



Slika 3. Učinkovitost raznih terapija za migrenu kod odraslih osoba

cost ratio) za svaki dolar potrošen za terapiju sumatriptanom, iznosio 5.67 \$ za društvo u cjelini za grupu S. U radu se napominje da se odnos dobrobiti i troška od 2:1 odnosi na farmaceutske proizvode za koje se smatra da nose visoku dobrobit, što znači da je odnos dobrobiti i troška za sumatriptan vrlo visok. Ukupna ušteda radi bolje produktivnosti u grupi S iznosila je 269,9 \$ a potrošnja zbog upotrebe sumatriptana 47,6 \$; ukupna ušteda po pacijentu kroz 6 mjeseci iznosila je tada 222 \$ što iznosi 2498 \$ godišnje po pacijentu. Autori smatraju da je ukupna dobrobit vjerojatno i veća jer u analizu nije uračunato vrijeme potrošeno na dolazak liječniku po terapiju te troškovi njege obitelji. Osim toga, ukupna dobrobit od terapije sumatriptanom bit će u budućnosti i veća jer se više žena zapošljava a smanjuju se i razlike u plaćama između muškaraca i žena.

Ovdje su navedene analize dobrobiti i koštanja za migrenu s obzirom da je prevalencija migrene u općoj populaciji relativno visoka, a smatra se da migrena nije adekvatno liječena. Premda ovakvih analiza za druge vrste glavobolja uglavnom nema, i ostale vrste glavobolja potrebno je bolje liječiti, odnosno liječnici bi trebali više pažnje posvetiti liječenju tenzijske glavobolje koja je najzastupljenija primarna glavobolja uopće.

Nedavno je objavljena druga klasifikacija glavobolja u sklopu Međunarodnog udruženja za glavobolju, International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition [10]. Nova klasifikacija donosi novu podjelu migrena i ostalih primarnih glavobolja, a klasificirani su i neki novi entiteti glavobolja. Osnovna svrha ove nove klasifikacije je poboljšanje dijagnostike glavobolja te shodno tomu i bolje liječenje.

Zaključno se može navesti da su predstojeći zadaci za poboljšanje skrbi bolesnika s glavoboljama sljedeći:

1. Pacijenti s glavoboljom – trebaju ući u sistem zdravstvene skrbi
Konzultirati – liječnika obiteljske medicine
– specijaliste – neurologe
2. Započeti adekvatno liječenje – osobito kod onih s jakim glavoboljama
3. Pacijenti koji su već bili na konzultaciji – motivirati ih da nastave
4. Poboljšati komunikaciju pacijent – liječnik – edukacija o migreni, mogućnostima liječenja, navesti realistična očekivanja, poticati da se pacijenti i sami angažiraju u liječenju
5. Dg migrene treba poboljšati – > 40% migrena ostaje neprepoznato
6. Razvoj novih strategija za liječenje migrena, individualni pristup
7. Poboljšati informiranost populacije
8. Poboljšati informiranost liječnika obiteljske medicine

Literatura

1. CASTILLO J, MUNOZ P, GUITERA V, PASCUAL J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999;39:190-196
2. 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* 1991;267:64-69.
3. RASMUSSEN BK, BRESAU N. Migraine: epidemiology. In: Olesen J, felt-Hansen P, Welch KMA eds. *The Headches*. New York:Raven Press, 1993:169-173.
4. BRESALU N, RASMUSSEN BK. The impact of migraine. Epidemiology, risk factors, and co-morbidities. *Neurology* 2001;56 (suppl 1):4-12.
5. HU XH, MARKSON LE, LIPTON RB, STEWART WF, BERGER ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999;159:813-818.
6. CLOUSE JC, OSTERHAUS JT. Healthcare resource use and costs associated with migraine in a managed healthcare setting. *Ann Pharmacother* 1994;28:659-64.
7. EDMEDS J, MACKELL JA. The economic impact of migraine: an analysis of direct and indirect costs. *Headache* 2002;42:501-9.
8. ROBBINS L. Triptans versus analgesics. *Headache* 2002;42:903-7.
9. LOFLAND JH, KIM SS, BATENHORST AS, JOHNSON NE. et al. Cost-effectiveness and cost-benefit of Sumatriptan in patients with migraine. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:1093-1101.
10. Headache Classification Subcommittee. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2001;24 (suppl 1):1-160.

SUMMARY

Headache – the most common diagnosis in medicine

According to a study population survey, 90% of adults has had a headache at least once in a lifetime, 75% had recurrent headaches within one year, 50% had a severe headache, 25% had recurrent severe headaches and 4% has chronic daily headaches. Studies have shown that migraine is a common primary headache, but is not adequately diagnosed; it is estimated that migraine is diagnosed in only 41% of women and 29% of men. Migraine is also not efficiently enough treated; a large number of patients is «self-medicated», most of them uses OTCs (over the counter) medications which are not a specific therapy for migraine. Over 50% of patients with headaches do not consult their medical doctor and among those who do, most of them do not go on check-ups. In USA only 20% of patients with migraine visits the neurologist and in Europe only 5-15%. Migraine is an expensive disease. A number of studies so far have evaluated the costs due to migraine. The costs can be divided into direct costs which include visits to the general practitioner and the emergency department, costs of hospitalization and pharmacotherapy. Indirect costs comprise 2/3 of total costs and include absence from work and costs due to reduced productivity. Over a decade triptans as a specific therapy for migraine are on the market; studies have shown a high benefit-to-cost ratio when triptans were introduced as an acute therapy of migraine attacks. More attention should be paid to better diagnosis and treatment of headaches, especially migraine.

Key words: headache, migraine, costs, diagnostics, treatment

KLINIČKA SLIKA MIGRENE

Ksenija Willheim

Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Rijeka

SAŽETAK

Migrena je primarna glavobolja koja se ponavlja u napadajima koji traju od 4 do 72 sata. Prevalencija migrene u svijetu za oba spola kreće se između 2% i 20%. Češća je u žena, a napadaji migrenskih glavobolja najčešći su u produktivnoj životnoj dobi. Kako narušava kvalitetu života i negativno utječe na radnu sposobnost, migrena predstavlja značajan socijalno-ekonomski problem za društvo u cjelini.

Stoga je potrebno što ranije otkriti i postaviti pravilnu dijagnozu migrene. Za to je neophodno potrebno dobro poznavanje kliničke slike migrene, uključujući i sve njene podvrste prema IHS klasifikaciji. Kliničku sliku migrene čine četiri faze: prodromalna, aura, glavobolja s popratnim simptomima i završna faza. Migrenu s austom ima 20%, a migrenu bez aure 80% migreničara. Neopravdano se rijetko dijagnosticiraju bazilarni tip migrene, te neke od njenih komplikacija kao što je kronična migrena, status migrenosus i migrenski infarkt. Stoga, poznavajući kriterije IHS klasifikacije i kliničku sliku, treba češće misliti na spomenute entitete. Prepoznavanje kliničke slike je od presudnog značenja za postavljanje pravovremene i točne dijagnoze ove bolesti.

Ključne riječi: migrena, klinička slika, IHS klasifikacija

Migrena je česta bolest koja se nedovoljno prepoznaje i dijagnosticira, pa je stoga njeno liječenje neadekvatno i nedovoljno. Uzrok tome je višestruk. S jedne strane, moguće je da liječnik ne prepozna migrensku glavobolju, a s druge strane veliki broj migreničara je sklon samoliječenju, pa stoga nisu niti evidentirani kod liječnika obiteljske medicine. Za postavljanje pravilne dijagnoze bitna je dobro uzeta anamneza, poznavanje kliničke slike i moguća genetska opterećenost migrenom. Prema klasifikaciji Međunarodnog udruženja za glavobolje /IHS/, migrena je primarna glavobolja koja se ponavlja u napadajima koji traju od 4 do 72 sata [1].

Epidemiološka ispitivanja migrene bazirana na IHS klasifikaciji provedena su u nizu zemalja diljem svijeta. Prevalencija migrene se kreće između 2% – 20%. U Hrvatskoj je do sada napravljena pilot studija ispitivanja prevalencije migrene metodom

«vrata do vrata» u gradu Bakru. Dobiveni rezultati su za oba spola 19%, što približno odgovara prevalenciji migrene u susjednoj Italiji [2,3]. Žene češće boluju od migrene u odnosu na muškarce 3:2, a napadaji migrenskih glavobolja su najčešći u produktivnoj životnoj dobi.

Čimbenici migrene su višestruki. Najčešći je stres, zatim menstruacija, kontracepcija, poremećaj duljine spavanja, promjena vremena, konzumiranje određenih namirnica /čokolada, sir, crno vino.../, gladovanje, pretjerano zamaranje, pušenje itd.

Napadaj migrenske glavobolje se sastoji iz četiri faze. /Tablica 1./

Tablica 1. Napadaj migrenske glavobolje

I.	prodromalna faza
II.	faza aure
III.	faza glavobolje
IV.	završna faza

Prodromalnu fazu uzrokuje funkcionalni poremećaj na razini hipotalamusa. Javlja se u 60% migreničara i to satima ili danima prije nastupa glavobolje. Najčešće se manifestira u promjeni raspoloženja (depresivno ili euforično), preosjetljivosti, unutarnjem nemiru, oslabljenoj koncentraciji, pretjeranoj pospanosti, zijevanju, osjećaju stezanja u vratu, pojačanom apetitu ili gubitku apetita, pojačanoj žeđi, poremećaju probave (proljev ili opstipacija) i učestalom mokrenju. Uoči glavobolje prisutni su neki od navedenih prodroma koji se obično u određenog migreničara manifestiraju na isti način [4]. /Tablica 2./

Tablica 2. Prodromalna faza – POREMEĆAJI

Psihološki	Neurološki	Opći
Depresija	Fotofobija	Ukočenost vrata
Hiperaktivnost	Fonofobija	Želja za hranom
Euforija	Poteškoće koncentracije	Osjećaj hladnoće
Logoreja	Disfazija	Anoreksija
Preosjetljivost	Hiperosmija	Opća slabost
Pospanost	Zijevanje	Proljev ili opstipacija
Nemir		Žeđ
		Učestalo mokrenje
		Retencija tekućine

Izvor: Stephen D. Silberstein, Richard B. Lipton & Donald J. Dalessio. Wolff „s Headache and other Head Pain. In: Oxford University Press Edition 2001: 124.

Drugu fazu čini **aura** koja se javlja u 20% migreničara, dok u 80% nije prisutna. Ista je odraz sporo šireće kortikalne hipoperfuzije koja je kompatibilna s pojavom šireće kortikalne depresije [5]. Prema IHS klasifikaciji aura traje od 5 do 60 minuta. Zbog vazokonstrikcije krvnih žila s posljedičnom ishemijom u određenim dijelovima korteksa javljaju se različiti tipovi aure, kao što je vidna, osjetna, motorna, poremećaj govora, vidne halucinacije i poremećaji svijesti /Tablica 3/.

Tablica 3. Aura

Vidni	Poremećaji				Deluzije ili poremećena svijest
	Vidne halucinacije ili distorzije	Osjetni	Motorni	Govorni	
Skotomi fotopsija Geometrijski oblici Pojačavanje spektra Predmeti rotiraju, osciliraju ili trepere Pretjerano jako doživljavanje svjetlosti	Izmijenjen vid Makropsija Zoom ili mozaični vid	Migrirajuće parestezije u trajanju od par minuta i mogu postati bilateralne olfaktorne halucinacije	Slabost i ataksija	Dizartrijska afazija	Deja vu, stanja slična transu

Izvor: Stephen D. Silberstein, Richard B. Lipton & Donald J. Dalessio. Wolff 's Headache and other Head Pain. In: Oxford University Press Edition 2001: 124.

Nakon aure slijedi **glavobolja** koja prema najnovijim teorijama nastaje zbog aktivacije trigemino-vaskularnog sustava tj. vazodilatacije duralnih krvnih žila i neurogene upalne reakcije. Prema IHS kriteriju glavobolja traje od 4 do 72 sata, a lokalizirana je obično u lijevoj ili desnoj polovici glave. Međutim, isto tako može zahvatiti čitavu glavu ili samo predio čela ili zatiljka. Pulsirajućeg je karaktera, pri naprezanju se pojačava, srednje je jakog do izrazito jakog intenziteta. Bol je redovito praćena s nekim od sljedećih simptoma: fotofobija, fonofobija, osmofobija, mučnina i povraćanje. Popratni simptomi u znatnoj mjeri otežavaju opće stanje bolesnika [6].

U **završnoj** ili postdromalnoj fazi javlja se edem i pojačana propustljivost stijenki proširenih krvnih žila. U ovoj fazi većina se bolesnika osjeća iscrpljeno i umorno. Nasuprot tome pojedini se migreničari osjećaju izuzetno dobro, povišenog su raspoloženja i «briljantne koncentracije», pa su tada izuzetno kreativni.

Osim podastrijete kliničke slike migrene koja je najčešća, neophodno je potrebno poznavanje i nekih njenih podvrsta koje su jasno svrstane u IHS klasifikaciji glavobolja, a nerijetko se ne prepoznaju [1,6,7,8].

Osnovna podjela migrene prikazana je na tablici 4.

Tablica 4.

Osnovna podjela migrene	
1.1.	Migrena bez aure
1.2.	Migrena s aurom
1.3.	Periodički sindromi djece koji su preteča migrene
1.4.	Retinalna migrena
1.5.	Komplikacije migrene
1.6.	Vjerojatna migrena

Tu primjerice spada bazilarni tip migrene koji se relativno rijetko prepoznaje. Ovdje osnovne karakteristike aure odgovaraju simptomatologiji moždanog debila i/ili istovremeno obaju hemisfera mozga, ali bez prisutne kljenuti. Pacijent iznosi najmanje dva od navedenih simptoma: prolazne omaglice, vrtoglavice, ataksiju, dvoslike, zujanje u ušima, oslabljen sluh, dizartriju, parestezije ili osjećaj «težine» u rukama i nogama, bitemporalne ili binazalne smetnje vida. Nakon aure javlja se glavobolja okcipitalne lokalizacije koja je jakog intenziteta i karaktera pulsiranja. U razdoblju između aure i nastupa glavobolje bolesnik može izgubiti svijest u trajanju od nekoliko minuta koja je najvjerojatnije uzrokovana ishemijom retikularne formacije. Ovaj tip migrene se obično javlja u mlađoj životnoj dobi i češći je u žena. Pri postavljanju dijagnoze treba diferencijalno dijagnostički isključiti sinkopu, epileptičke napadaje i psihogeno uvjetovane tegobe.

Treba imati na umu i neke od komplikacija migrene, kao što su kronična migrena, status migrenosus i migrenski infarkt.

Kronična migrena prema IHS klasifikaciji je migrenska glavobolja bez aure koja se javlja tijekom najmanje tri mjeseca, s time da tijekom jednog mjeseca kontinuirano traje duže od petnaest dana i da pacijent prethodno nije konzumirao pretjerane količine lijekova.

Dijagnoza status migrenosusa postavlja se ukoliko migrenska glavobolja bez aure traje dulje od 72 sata. Pri tome se ne uzima u obzir eventualni kratkotrajni prekid glavobolje neposredno po uzimanju lijeka ili tijekom sna.

Migrenski infarkt podrazumijeva jedan ili više aura simptoma udruženih s prikazom ishemičke lezije na CT-u ili MR-u u odgovarajućem dijelu mozga. Relativno je rijedak i obično se javlja u mladih žena do 45 godine života koje dugotrajno boluju od čestih migrena s aurom. Češći je u stražnjem arterijalnom slivu, ima blagu kliničku sliku

i uglavnom dobru prognozu. Pri postavljanju dijagnoze trebaju se isključiti svi čimbenici i uzroci rizika za moždani udar [7,8].

Postoji još čitav niz podvrsta migrene koje ovdje nisu navedene.

Iz svakodnevne prakse i iz mnogobrojnih istraživanja diljem svijeta poznato je da migrena u znatnoj mjeri narušava kvalitetu života i negativno utječe na radnu sposobnost stanovništva u najproduktivnijoj životnoj dobi. Zbog toga migreničari predstavljaju značajan socijalno-ekonomski teret za društvo u cjelini, pa je neobično važno što ranije postaviti dijagnozu migrene i pristupiti svrhovitom liječenju. To je moguće postići jedino pravilnim pristupom bolesniku, u kojemu je najvažnije poznavanje kliničke slike migrene [9,10,11,12].

Literatura

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8 (suppl 7):1-96.
2. RASMUSSEN B.K, BRESLAU N. The epidemiology of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. The headaches. New York: Raven Press 1993 :169-173.
3. ZIVADINOV R, WILLHEIM K, JURJEVIC A, SEPIC-GRAHOVAC D, BUCUK M, ZORZON M. The prevalence of migraine headache in Croatia. A population based survey. *Headache* 2001; 41: 815-812.
4. BLAU J.N. Migraine prodromes separated from the aura.: Complete migraine. *BMJ* 1980; 281: 658-660.
5. LEAO A.A.P. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J. Neurophysiol* 1944; 7: 359-390.
6. STEPHEN D. SILBERSTEIN, RICHARD B. LIPTON & DONALD J. DALESSIO. Wolff's Headache and other Head Pain. In: Oxford University Press Edition 2001;27-130.
7. WILLHEIM K. Migrena i moždani udar – postoji li povezanost? *Acta Clin Croat* 2004; 43(suppl 1): 117-118.
8. ROTHROCK J. et al. Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology* 1993; 43: 2473-2476.
9. VAN ROIJEN L, ESSINK-BOT M, KOOPMANSCHAP M. et al. Societal perspective on the burden of migraine in the Netherlands. *Pharmacoeconomics* 1995; 7:170-179.
10. STEWART WF, LIPTON RB, SIMON D. Work-related disability: Results from the American Migraine Study. *Cephalalgia* 1996b; 16:231-238.
11. LIPTON R.B, GOADSBY PJ, SAWYER J.P.C. et al. Migraine: Diagnosis and assessment of disability. *Rev. Contemp. Pharmacother* 2000a; 11:63-73.
12. TERWINDT G, LAUNER L, FERRARI M. The impact of migraine on quality of life in the general population: The GEM study. *Neurology* 1995; 55:624-629.

SUMMARY

Clinical features of migraine

Migraine is a primary recurrent headache disorder manifesting in attacks lasting 4-72 hours and affects 2-20% of world population. Women are more affected, mostly during reproductive years. The migraine effects quality of life and has negative impact on working capability; it represents an important socio-economic problem the society.

To establish the right diagnoses as soon as possible it is very important to know a clinical presentation of it, including all types, according to IHS classification.

Four phases of migraine are known: premonitory, aura, headache and postdrome phase. Migraine with aura has 20% and without aura 80% of migraine suffers. Basal type of migraine and migraine complications, such as chronic migraine, migraine status, and migraine are unjustifiably rarely diagnosed. Knowing the criteria of IHS classification and clinical presentation of migraine we have to think more on above-mentioned entities.

Precise and early diagnosis should be the result of recognizing migraine clinical feature on time.

Key words: migraine, clinical feature, IHS classification.

TRIPTANI: IZBOR U LIJEČENJU MIGRENE

Ivo Lušić¹, Tomislav Babić², Sanda Pavelin¹

Odjel za neurologiju, ¹Klinička bolnica Split
Klinika za neurologiju, ²Klinički bolnički centar Zagreb

SAŽETAK

Otkriće triptana – počevši od sumatriptana – revolucioniralo je liječenje migrene. Tada je prvi put liječenje ciljano usmjereno na hipotetski fiziološki izvor migrenskog zbivanja, a ostvareni rezultati bili su značajno bolji od onih koji su postizani dotadašnjim neselektivnim farmakološkim pristupom. Primjena sumatriptana potakla je istraživanja na epidemiološkom i javnozdravstvenom planu, osnažila napore u produbljivanju spoznaja o patofiziologiji migrene, te inicirala sintezu niza novih lijekova sličnih sumatriptanu – koje danas poznajemo pod imenom triptani. Brojnost raspoloživih triptana pružila je mogućnost individualizacije pristupa u liječenju migrene, ovisno o značajkama migrenskih ataka, podnošljivosti i individualnoj sklonosti pojedinih bolesnika.

Premda sličnosti agonista 5-hidroksitriptamina (5-HT)_{1B/1D} receptora nadilaze njihove razlike, postoje određene razlike u farmakokinetici, kao i u aspektu kliničkog odgovora za pojedine predstavnike te skupine lijekova. Supkutano primijenjen sumatriptan najbrže djeluje i ima najveću učinkovitost – no ujedno i najveću učestalost nuspojava. Intranazalno primijenjen sumatriptan također ima brz nastup djelovanja, no učinkovitost nakon dva sata približno je jednaka učinkovitosti zolmitriptana. U peroralnoj primjeni rizatriptan iskazuje najbolju ranu učinkovitost. Eletriptan u visokim dozama dostiže terapijski učinak rizatriptana, no uz znatno više nuspojava. Najnoviji triptan – almotriptan – posjeduje terapijsku učinkovitost sličnu oralno primijenjenom sumatriptanu, no uz manju učestalost nuspojava. Naratriptan i frovatriptan imaju sporiji nastup djelovanja, no odličnu podnošljivost i dug serumski poluživot, te predstavljaju lijek izbora za liječenje prologiranih migrenskih napadaja, a moguće i novo sredstvo u prevenciji migrene.

Ključne riječi: migrena, triptani

Uvod

Otkriće molekule sumatriptana 1984. godine predstavlja konačni uspjeh u potrazi za serotoninergičkim sredstvom sa selektivnom vazokonstriktornom aktivnošću na kranijalnim krvnim žilama – pretpostavljenim ciljnim mjestom migrenske boli [1].

Prva primjena sumatriptana – prije nešto više od jednog desetljeća – promijenila je dotadašnje principe u liječenju akutnog migrenskog napadaja. Tada je prvi put liječenje ciljano usmjereno na hipotetski fiziološki izvor migrenskog zbivanja, a ostvareni rezultati bili su značajno bolji od onih koji su postizani dotadašnjim neselektivnim farmakološkim pristupom. Istodobno, primjena sumatriptana potakla je i niz istraživanja na epidemiološkom i javnozdravstvenom planu, te osnažila napore u produbljavanju spoznaja o patofiziologiji migrene. Konačno, ostvareni su rezultati inicirali i sintezu niza novih lijekova sličnih sumatriptanu – koje danas poznajemo pod imenom triptani.

Prepoznavanje uloge serotonina u patofiziologiji migrene posljedica je niza ranijih kliničkih i eksperimentalnih opažanja: sadržaj serotonina u trombocitima smanjuje se do 40% pri nastupu migrenske atake; primjena rezerpina – sredstva koje potiče oslobađanje serotonina – provocira migrensku glavobolju; intravenska primjena serotonina smanjuje migrensku bol; neselektivni serotoninski agonisti – poput dihidroergotamina – učinkoviti su u liječenju migrenskih napadaja. [2,3].

Međutim, premda su lijekovi poput dihidroergotamina i ergotamina iskazali nesumnjivu učinkovitost u liječenju migrenske glavobolje, njihova neselektivnost bila je uzrok niza neugodnih nuspojava, što je značajno ograničavalo njihovu primjenu [4]. Upravo je ta činjenica i potakla potragu za novim, selektivnijim lijekovima za migrensku glavobolju. Identifikacija nekih podtipova serotoninskih receptora (5-HT_{1B}), smještenih uglavnom na glatkom mišićju kranijalnih krvnih žila, bila je glavna odrednica u otkriću sumatriptana. Strukturno blizak serotoninu, sumatriptan je iskazao izrazitu selektivnost za 5-HT_{1B} receptore [2].

Farmakodinamika triptana

Prema svojem djelovanju, triptani su specifični agonisti 5-hidroksitriptamin $1_B/1_D$ (5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}) receptora. Triptani svoju aktivnost prvenstveno ostvaruju na 5-HT_{1B} receptorima. Aktivacija 5-HT_{1B} receptora, smještenih na meningealnim krvnim žilama, dovodi do snažne konstrikcije tih žila. Istovremeno, triptani djelovanjem na 5-HT_{1D} receptore – presinaptičke inhibitorne autoreceptore smještene na osjetnom dijelu nervus trigeminusa (*nucleus caudalis*) – inhibiraju i aseptični perivaskularni upalni odgovor izazvan stimulacijom trigeminalnog ganglija. Inhibicijom otpuštanja raznih neuropeptida – poput kalcitonin gen-vezanog peptida – posljedično se smiruje neurogena upala. Noviji podaci ukazuju da triptani djeluju na još jedan podtip serotoninskih receptora, 5-HT_{1F} , koji su ključni u prenošenju bolnih informacija iz neurokranija u kaudalnu jezgru trigeminalnog živca. Moguće je da triptani aktivacijom tih receptora utječu i na središnje provođenje bolnih signala [2,5,6].

Za razliku od triptana, ergotamini stimuliraju i niz drugih receptora koji su uključeni u različite fiziološke i kognitivne funkcije. Ergotamini se vežu na beta-adrenergičke

receptore, kao i na α_1 i α_2 -adrenergičke receptore. Također, izrazito stimuliraju 5-HT_{1C} i 5-HT₂ receptore, kao i niz dopaminskih receptora. Upravo ta višestruka, izrazito neselektivna aktivnost uzrok je brojnih neželjenih nuspojava ergotamina [4].

Aktivnost triptana na pretpostavljeni izvor migrenske boli razlikuje ih i od drugih, nesteroninskih lijekova koji se koriste u liječenju migrenskog napadaja – poput običnih analgetika i nesteroidnih protuupalnih sredstava. Ti lijekovi nespecifično djeluju na upalne procese u cijelom organizmu, dok triptani ciljano djeluju na upalne procese koji su ključni u izazivanju bolne vazodilatacije u području neurokranija.

Tablica 1. Raspoloživi triptani i njihove preporučene doze

Ime pripravka	Oblik	Doza	Početna doza	Ponovna primjena	Maksimalna doza u 4 sata
Sumatriptan (Imigran®)	SC	6 mg	6 mg	1 h	12 mg
	NS	5 i 20 mg	20 mg	2 h	40 mg
	Tableta	50 i 100 mg	50 mg	2 h	200 mg
Zolmitriptan (Zomig™)	Tableta	2.5 mg, 5 mg	2.5 mg	2 h	10 mg
Naratriptan (Amerge™)	Tableta	1 i 2.5 mg	2.5 mg	4 h	5 mg
Rizatriptan (Maxalt®)	Tableta	5 i 10 mg	10 mg	2 h	30 mg
Eletriptan (Relpax®)	Tableta	20 i 40 mg	20 mg	2 h	40 mg
Frovatriptan (Frova™)	Tableta	2.5 mg	2.5 mg	2 h	5 mg
Almotriptan (Axert®)	Tableta	6.25 i 12.5 mg	12.5 mg	2 h	25 mg

Napomena: Od navedenih triptana u RH su do sada registrirani samo Imigran tbl. á 50 mg, Imigran spej á 20 mg te Zomig tbl. á 2.5 mg (istaknuti u tablici)

Sumatriptan

Sumatriptan je odobrila američka *Food and Drug Administration* (FDA) ranih 90-ih godina pod indikacijom liječenja umjerene i jake migrenske glavobolje. Na samom početku, sumatriptan je odobren za primjenu u parenteralnom (supkutanom) obliku, koji se aplicirao autoinjektorom (6mg/10 ml). Nedugo zatim slijedi registracija peroral-

nog pripravka sumatriptana (tbl. á 100 mg), te naknadno i isti oblik u nižoj dozi (tbl. á 50 mg). Konačno, 1997. godine na tržištu se pojavio i sprej za intranazalnu primjenu (20 mg). U nekim je državama registrirana i formulacija u vidu supozitorija (25 mg) [2,7].

Sumatriptan je – do sada – najpropisivaniji lijek za akutni migrenski napadaj u svijetu: propisan je u više doza nego svi ostali lijekovi za migrenu zajedno. Lijek je do 2002. godine koristilo više od 9 milijuna pacijenata, a kontrolirana ispitivanja sumatriptana vršena su na populaciji od preko 88.000 ispitanika [2]. Uz učinak na samu glavobolju, sumatriptan djeluje i na druge simptome migrenskog sindroma: mučninu, fotofobiju i fonofobiju [2,7,8].

Supkutani sumatriptan

Prednost supkutane primjene sumatriptana je najbrži nastup djelovanja, tj. najbrže popuštanje intenziteta glavobolje kao vodećeg simptoma migrenske atake. Djelovanje lijeka zamjetno je već nakon 10 minuta od primjene. Međutim, taj način primjene lijeka praćen je i značajnijom učestalošću nuspojava u odnosu na druge formulacije lijeka. Specifična nuspojava ovog načina primjene sumatriptana je žarenje ili bockanje na mjestu uboda. *US Headache Consortium* izvijestio je da je u 14 placebo kontroliranih studija supkutano primijenjen sumatriptan u dozi od 6 mg postizao uvjerljivo bolji učinak u odnosu na placebo u aspektu popuštanja glavobolje, kao i u izostanku glavobolje 1 i 2 sata nakon primjene [2,8,9,10]. Zanimljivo je da do 35% ispitanika navodi pojavu povratne glavobolje u periodu od 24 sata od primjene lijeka. Povratna glavobolja može se učinkovito ukloniti drugom dozom lijeka [11]. Posebna indikacija za primjenu ove formulacije sumatriptana je «cluster» glavobolja [12].

Oralni sumatriptan

US Headache Consortium izvijestio je o 11 placebo kontroliranih studija u kojima je s oralno primijenjenom dozom od 100 mg sumatriptana postignut uvjerljivo bolji učinak u odnosu na placebo u aspektu popuštanja glavobolje, kao i u izostanku glavobolje od 2 do 4 sata nakon primjene. U tri je studije izviješteno i o dobroj učinkovitosti nižih doza sumatriptana – 25 mg, odnosno 50 mg. Premda se smatra da je doza od 50 mg optimalna u peroralnom načinu primjene sumatriptana, u komparativnim studijama veći se broj pacijenata odlučuje za dozu od 100 mg. U dvije je studije uspoređen učinak oralne i supkutane primjene sumatriptana. Obje studije izvješćuju o značajno većoj učinkovitosti supkutanog primijenjenog lijeka nakon 2 i nakon 4 sata od trenutka ordiniranja lijeka. Međutim, ovaj oblik primjene lijeka vezan je i s najmanje nuspojava – koje se ne razlikuju značajno od placeba [2,8,9,13].

Intranazalni sumatriptan

Intranazalno primijenjen, sumatriptan iskazuje približno istu učinkovitost kao i peroralni oblik lijeka. Međutim, nastup djelovanja intranazalno primijenjenog sumatriptana znatno je brži u odnosu na tabletu.^{2,8,9,14} S obzirom da se ovim načinom primjene zaobilazi gastrointestinalni trakt, početak djelovanja ostvaruje se već za 15 minuta. Usto, ovaj je oblik primjene posebno pogodan za pacijente s izraženom mučninom i/ili povraćanjem [15]. Specifična nuspojava ovog načina primjene je senzacija «neugodnog» ili «neobičnog» okusa, koja se javlja u 20% pacijenata. Ostale nuspojave iznimno su rijetke [14,15].

Tablica 2. Učinkovitost i «terapijski dobitak» pojedinih triptana dva sata nakon primjene

Preparat	Povlačenje glavobolje (%)	Terapijski dobitak (%)*
Sumatriptan (6 mg s.c.)	82 (80-85)	51 (39-63)
Sumatriptan (20 mg n.s.)	73 (60-86)	42 (28-55)
Eletriptan (80 mg)	72 (68-77)	42 (30-53)
Zolmitriptan (2.5 mg)	64 (59-69)	34 (27-41)
Rizatriptan (10 mg)	73 (69-73)	34 (30-38)
Sumatriptan (50 mg p.o.)	56 (51-61)	33 (29-36)
Eletriptan (40 mg)	59 (54-65)	31 (22-41)
Almotriptan (25 mg)	63 (57-68)	23 (19-27)
Naratriptan (2.5 mg)	48 (45-51)	21 (18-24)
Frovatriptan (2.5 mg)	40 (34-46)	16 (12-20)

*Terapijski dobitak: % ispitanika s povlačenjem glavobolje – % placebo respondera.

Izvor: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, ur. Wolff's Headache and Other Head Pain, 7th ed. Oxford, England: Oxford University Press; 2001:168.

Druga generacija triptana

Tijekom proteklog desetljeća registriran je čitav niz novih triptana. Premda je osnovni princip djelovanja svih navedenih formulacija jednak sumatriptanu, postoje i određene razlike u farmakokinetici, kao i u aspektu kliničkog odgovora za pojedine predstavnike te skupine, što posljedično može utjecati na izbor pojedinog lijeka za specifičnog pacijenta. Većina novijih triptana više su liofilni, te iskazuju višu biološku raspoloživost u odnosu na sumatriptan. Ipak, treba naglasiti da sličnosti agonista 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D} receptora nadilaze njihove međusobne razlike [16-18].

Noviji peroralni triptani uključuju zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, naratriptan, eletriptan i frovatriptan.

Zolmitriptan (Zomig™, tbl. á 2.5 i tbl. á 5mg) drugi je sintetizirani triptan. Ujedno, to je i prvi registrirani triptan u obliku topljivih tableta (oribleta), koje nije potrebno ispijati s vodom. Istina, topljivost ne utječe na brzinu nastupa djelovanja, no taj je oblik lijeka pogodan za bolesnike s izraženom mučninom. Odnedavno je registriran i zolmitriptan u spreju za intranazalnu primjenu. Učinkovitost, kao i nuspojave zolmitriptana, uglavnom su slične onima koje su navedene za peroralni oblik sumatriptana, s time da je u peroralnoj primjeni brzina nastupa djelovanja zolmitriptana nešto viša u odnosu na sumatriptan [19,20].

Naratriptan (Amerge™, tbl. á 1mg i tbl. á 2.5mg) posjeduje dulji poluživot od drugih triptana, te ostaje aktivan na stijenci krvne žile i do šest sati. Naratriptan iskazuje vrlo nisku incidenciju nuspojava, te je stekao atribut «nježnog» triptana. Međutim, nastup djelovanja naratriptana znatno je sporiji u odnosu na druge triptane (osim frovatriptana) [20-22].

Frovatriptan (Frova™, tbl. á 2.5mg) posjeduje vrlo dugo poluvrijeme života, te njegova brzina nastupa djelovanja i učinkovitost odgovaraju karakteristikama naratriptana. Navodi se i niska učestalost povratne glavobolje [19,20,22].

Frovatriptan i naratriptan pogodni su za bolesnike s produljenim migrenskim atakama, kao i za pacijente koji pri uporabi drugih triptana imaju česte povratne («rebound») glavobolje. Stoga bi ovi lijekovi mogli imati određeni potencijal u liječenju produljenih migrenskih napadaja – a moguće i u prevenciji migrene. Također, vjerojatno su prikladan izbor za bolesnike s tzv. transformiranom migrenom [20,21].

Rizatriptan (Maxalt®, tbl. á 5mg i tbl. á 10mg) se vrlo brzo apsorbira u gastrointestinalnom traktu, te se učinak nakon peroralne primjene postiže unutar 30 minuta od trenutka uzimanja lijeka. Stoga – za razliku od naratriptana – rizatriptan ima iznimno brz nastup djelovanja, dok učestalost pojavljivanja povratne glavobolje približno odgovara oralnom obliku sumatriptana. Nuspojave rizatriptana slične su peroralnom sumatriptanu. I rizatriptan je dostupan u obliku topljivih tableta [20,22-25].

Almotriptan (Axert®, tbl. á 6,25mg i tbl. á 12,5mg) – najnoviji triptan – posjeduje najvišu biološku raspoloživost od svih triptana. U pogledu učinkovitosti, almotriptan ima profil sličan oralnom sumatriptanu. Za taj se lijek također navodi niska učestalost nuspojava [20,22].

Eletriptan (Relpax®, tbl. á 20mg i tbl. á 40mg) u peroralnoj dozi od 80 mg ima iznimno visoku učinkovitost, bolju od svih drugih triptana. Međutim, i učestalost nuspojava je pri toj dozi znatno viša, te je lijek registriran samo u tabletama od 20 i 40 mg. U nižim se dozama učinkovitost eletriptana ne razlikuje od učinkovitosti sumatriptana [20,22].

Uspoređujući prednosti i mane različitih triptana, nesumnjivo je da supkutano primijenjen sumatriptan ima najbrži nastup djelovanja, kao i najveću ukupnu učinkovitost. S druge strane, taj način primjene nosi i najveći rizik neželjenih nuspojava [9,20,22].

Intranazalno primijenjen sumatriptan također ima iznimno brz nastup djelovanja – uz bitno manje nuspojava u odnosu na parenteralni način primjene istog lijeka – s time da je nakon dva sata njegova učinkovitost jednaka učinkovitosti oralno primijenjenog zolmitriptana [20,22].

U oralnoj primjeni rizatriptan iskazuje najbrži nastup djelovanja od svih triptana.

Svi se triptani mogu koristiti i u liječenju specifičnih oblika migrene – poput menstrualne migrene, ili tzv. «ranojutarnje» migrene [26,27].

Nuspojave triptana

Govoreći općenito – triptani se uglavnom dobro podnose. Moguće su nuspojave tih lijekova relativno blage: crvenilo lica, senzacije trnjenja (lice, vrat), senzacije vrućine, pospanost, mučnina, povraćanje [7,9,16,19,28].

Rijetke, no znatno neugodnije nuspojave triptana su osjećaj boli ili stezanja u grudima ili vratu, otežano disanje, tahikardija, edem kapaka ili lica, osip, promjene u oštiri ni vida [16,19,28]. Ove nuspojave nisu povezane s elektrokardiografskim promjenama, i nisu prouzročene koronarnom vazokonstrikcijom [29,30].

Međutim, triptani mogu dovesti do umjerene koronarne vazokonstrikcije, koja je uglavnom vrlo kratkog trajanja. Stoga je potrebno u svih bolesnika – prije prve primjene triptana – provjeriti nazočnost čimbenika rizika za krvožilne bolesti [2,17,29].

Prema ranijim podacima, rizik infarkta miokarda unutar 24 sata od peroralne ili supkutane primjene sumatriptana vrlo je mali. U periodu 1991.-1996. godine postoji 19 izvješća o ozbiljnim kardiovaskularnim pojavama koje su zabilježene unutar 24 sata od posljednje doze sumatriptana. Ovi se podaci odnose na populaciju od 5 milijuna pacijenata koji su primili više od 100 milijuna doza lijeka [30,31].

S druge strane, noviji podaci negiraju povezanost triptana i infarkta miokarda. Zaključak istraživanja, kojim je obuhvaćeno 64.000 bolesnika i 77.000 kontrolnih ispitanika, je sljedeći: «Primjena triptana u liječenju migrenskih napadaja ne podiže rizik moždanog udara, kardiovaskularnih događaja ili smrti» [32].

Premda se većina proizvođača ograđuje od primjene triptana u djece, ili u dobi nižoj od 16 godina, noviji podaci govore o učinkovitosti i pouzdanosti primjene triptana u nazalnom spreju u dobi od 8 godine naviše [33].

Interakcije triptana

Triptani se ne smiju ordinirati istovremeno s ergotima alkaloida, ili s njihovim derivatima. Istodobna uporaba triptana i ergotamina nije dopuštena zbog povišenog rizika generaliziranog vazospazma [19,20].

Triptani su kontraindicirani u bazilarnoj migreni, nekontroliranoj hipertenziji, ishemijskoj kardiomiopatiji, kao i u Prinzmetalovoj angini [19,20].

Ukoliko prva doza lijeka poluči bar djelomično popuštanje glavobolje, druga se doza može primijeniti nakon najmanje dva sata, u cilju daljnjeg ublažavanja glavobolje ili liječenja povratne glavobolje. Savjetuje se ne ordinirati više od dvije doze lijeka u tijeku 24-satnog perioda. Također, preporuča se i 5-dnevni period apstinencije od lijeka nakon primjene, što znači da bi se lijek mogao koristiti maksimalno do 6 puta mjesečno.

Nedavno je objavljeno da se u osoba koje uzimaju velike doze sumatriptana može pojaviti tzv. *Call-Flemingov* sindrom, stanje koje je karakterizirano naglim angiospazmom i simptomima koji sliče na simptome subarahnoidalnog krvarenja [34].

Tablica 3. Usporedba nekih karakteristika pojedinih triptana: brzine djelovanja, rane učinkovitosti, podnošljivosti, učestalosti povratne glavobolje, te raznolikosti ponuđenih formulacija lijeka

Brzina djelovanja pripravka

sumatriptan s.c. > sumatriptan nazalni sprej = rizatriptan > > zolmitriptan > sumatriptan tableta = almotriptan > naratriptan

Rana učinkovitost pripravka (nakon 1 i nakon 2 sata)

sumatriptan s.c. > rizatriptan > sumatriptan nazalni sprej = zolmitriptan > sumatriptan tableta = almotriptan > naratriptan

Podnošljivost pripravka

naratriptan = almotriptan > sumatriptan tableta = zolmitriptan = rizatriptan > sumatriptan nazalni sprej > sumatriptan s.c.

Učestalost povratne glavobolje

naratriptan = almotriptan < zolmitriptan = rizatriptan = sumatriptan s.c., tableta i nazalni sprej

Mogućnost izbora načina primjene

sumatriptan > rizatriptan = zolmitriptan > naratriptan = almotriptan

Metaboličke razlike pojedinih triptana

S izuzetkom naratriptana, te alomriptana koji se tek djelomično metabolizira putem MAO-A, triptani se metaboliziraju putem monoamin oksidaze A (MAO-A). Stoga istodobna upotreba inhibitora MAO-A podiže plazmatsku razinu triptana, te se rizatriptan, sumatriptan i zolmitriptan ne smiju propisivati pacijentima koji uzimaju MAO-A inhibitore – kao i unutar dva tjedna od prekida uzimanja tih lijekova. S obzirom da se MAO inhibitori često koriste u osoba s depresijom, te da je komorbidnost migrene i

depresije nerijetka pojava, ovaj podatak nesumnjivo ima značajnu kliničku važnost [2,7,8,16,19,31].

Ne savjetuje se ni istodobna uporaba triptana sa selektivnim inhibitorom preuzimanja serotonina (SSRI).

Od značajnijih interakcija s drugim lijekovima – osim inhibitora MAO-A – spomenimo interakciju rizatriptana i zolmitriptana s propranololom (porast razine rizatriptana/ zolmitriptana). Zanimljivo je da se ta interakcija ne javlja s drugim beta-blokatorima. Cimetidin također interferira s metaboličkom razgradnjom zolmitriptana, povisujući njegovu serumsku razinu i produljujući njegov poluživot [19,23,31].

S izuzetkom sumatriptana, koji se uglavnom metabolizira u inaktivnu tvar, metabolizam drugih triptana promijenjen je u bubrežnoj insuficijenciji, što zahtijeva umanjenje njihove doze u tih bolesnika. To posebno vrijedi za triptane s dugim poluživotom (naratriptan, almotriptan), koji su kontraindicirani u bolesnika s ozbiljnom renalnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 15 mL/min) [16,19,31].

Također, osim supkutanog sumatriptana, potreban je oprez kod primjene triptana u bolesnika s značajnim oštećenjem jetre. Teška hepatalna lezija kontraindikacija je za primjenu triptana.

Zaključak

Što su poželjne osobine idealnog sredstva za liječenje migrenskog napadaja? Mogući odgovori su višestruki: prikladnost za uporabu, brz nastup djelovanja, visoka učinkovitost, dobra podnošljivost, dostupnost na tržištu. Triptani u mnogočemu odgovaraju ovim kriterijima. Ukoliko se ispravno primjenjuju, oni predstavljaju učinkovite, pouzdane, sigurne i dobro podnošljive lijekove izbora u liječenju akutnog migrenskog napadaja.

Činjenica je da učestalost upotrebe triptana ovisi i o razini javnog zdravstva, te o obaviještenosti bolesnika. Primjerice, od hipotetskih 14.000.000 migrenskih ataka godišnje u Švedskoj se njih 20% kupira triptanima – dakle, svaka peta migrenska glavobolja. Podatak je – jasno – utemeljen na prodaji triptana. Istovremeno, od hipotetskih 110.000.000 migrenskih ataka godišnje u Turskoj samo se njih 0,05% liječi triptanima – tj. svaka 20.000-ita!³⁵

S druge strane, neprimjerena uporaba tih lijekova najčešće je posljedica nekritične primjene triptana u svim vrstama glavobolja, tj. primjena u ne-migrenskim glavoboljama. Ova je grješka najčešća u populaciji bolesnika koji istovremeno koriste i velike doze analgetika, ili ergotamina, što najčešće dovodi do razvoja glavobolje ovisne o lijekovima (*drug-dependent headache*).

Literatura

1. HUMPHREY P.P.A, FENIUK W, PERREN M. i dr. The pharmacology of the novel 5-HT₁-like agonist, FR43175. *Cephalalgia* 1989; 9(Suppl 9):23-33.
2. DAHLOF C.G. Sumatriptan: pharmacological basis and clinical results. *Curr Med Res Opin* 2001;17(suppl 1):35-45.
3. HUMPHREY P.P.A, FENIUK W, PERREN M.J. i dr. Serotonin and migraine. *Ann NY Acad Sci* 1990; 600:587-98.
4. Tfelt-Hansen P, Saxena P.R, Dahlöf C. i dr. Ergotamine in the acute treatment of migraine: a review and European consensus. *Brain* 2000; 123:9-18.
5. Diener H.Ch. Pharmacological approaches to migraine. *J Neural Transm Suppl.* 2003; 64:35-63.
6. Saxena P.R, Ferrari M.D. 5HT₁-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1989;10:200-4.
7. Dechant K.L, Clissold S.P. Sumatriptan: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the acute treatment of migraine and cluster headache. *Drugs* 1992; 43:776-98.
8. Fowler P.A, Lacey L.F, Thomas M. i dr. The clinical pharmacology, pharmacokinetics, and metabolism of sumatriptan. *Eur Neurol* 1991;31:291-4.
9. Tfelt-Hansen P. Efficacy and adverse events of subcutaneous, oral, and intranasal sumatriptan used for migraine treatment: a systematic review based on number needed to treat. *Cephalalgia* 1998;18: 532-8.
10. Gross M.L, Kay J, Turner A.M. i dr. Long-term efficacy of subcutaneous sumatriptan using a novel self-injector. *Headache* 1995; 35:601-6.
11. Cady R.K, Rubino J, Crummett D. i dr. Oral sumatriptan in the treatment of recurrent headache. *Arch Fam Med* 1994; 3:766-72.
12. Ekbom K, Monstad I, Prusinski A, i dr. Subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of cluster headache: a dose-comparison study. *Acta Neurol Scand* 1993; 88:63-9.
13. Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G. i dr. Efficacy and safety of sumatriptan tablets in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 1998; 38:184-90.
14. Dahlöf C. Sumatriptan nasal spray in the acute treatment of migraine: a review of clinical studies. *Cephalalgia* 1999; 19:769-78.
15. Weidmann E, Unger J, Blair S. i dr. An open-label study to assess changes in efficacy and satisfaction with migraine care when patients have access to multiple sumatriptan succinate formulations. *Clin Ther* 2003; 25:235-46.
16. Oldman A.D, Smith L.A, McQuay H.J, Moore R.A. Pharmacological treatments for acute migraine: quantitative systematic review. *Pain* 2002; 97:247-57.

17. FERRARI M.D, ROON K.I, LIPTON R.B, GOADSBY P.J. Oral triptans (serotonin 5-HT 1B/1D agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358:1668-75.
18. MARCUS D.A. Establishing a standard of speed for assessing the efficacy of the serotonin 1B/1D agonists (triptans). *Arch Neurol* 2001; 58:1056-8.
19. TFELT-HANSEN P, DE VRIES P, SAXENA P.R. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000; 60: 1259-87.
20. ADELMAN J.U, LEWIT E.J, M.D. Comparative Aspects of Triptans in Treating Migraine. *Clin Cornerstone* 2001; 4(3).
21. DULLI D.A. Naratriptan: an alternative for migraine. *Ann Pharmacother* 1999; 33:704-11.
22. Editorial. Individualised Therapy for Migraine Possible as the Triptan Family Expands. *Drug Ther Perspect* 2001; 17:4-10.
23. DAHLOF C.G, Rapoport AM, Sheftell FD, Lines DR. Rizatriptan in the treatment of migraine. *Clin Ther* 1999; 21:1823-36.
24. GOLDSTEIN J, RYAN R, JIANG K. i dr. Crossover comparison of rizatriptan 5 mg and 10 mg versus sumatriptan 25 mg and 50 mg in migraine. *Headache* 1998;38:737-47.
25. TFELT-HANSEN P, TEALL J, RODRIGUEZ F. i dr. Oral rizatriptan versus oral sumatriptan: a direct comparative study in the acute treatment of migraine. *Headache* 1998; 38:748-55.
26. BOUSSER M.G, D'ALLENS H, RICHARD A. Efficacy of subcutaneous sumatriptan in the acute treatment of early-morning migraine: a placebo-controlled trial. *J Intern Med* 1993; 234:211-6.
27. SALONEN R, SAIERS J. Sumatriptan is effective in the treatment of menstrual migraine: a review of prospective studies and retrospective analyses. *Cephalalgia* 1999; 19:16-9.
28. WELCH K.M, MATHEW N.T, STONE P. i dr. Tolerability of sumatriptan: clinical trials and post-marketing experience. *Cephalalgia* 2000; 20:687-95.
29. DAHLÖF C.G, MATHEW N. Cardiovascular safety of 5HT1B/1D agonists - is there a cause for concern? *Cephalalgia* 1998; 18:539-45.
30. HOUGHTON L.A, FOSTER J, WHORWELL P.J. i dr. Is chest pain after sumatriptan oesophageal in origin? *Lancet* 1994; 344: 985-6.
31. TEPPER S.J, RAPOPORT A.M. The triptans: a summary. *CNS Drugs* 1999; 12:403-17.
32. HALL G.C, BROWN M.M, MO J, MACRAE K.D. Triptans in Migraine: The Risks of Stroke, Cardiovascular Disease, and Death in Practice. *Neurology* 2004; 62:563-8.
33. AHONEN K, HAMALAINEN M.L, RANTALA H, HOPPU K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: A randomized trial. *Neurology* 2004; 62:883-7.
34. SINGHAL A.B, CAVINESS V.S, BEGLEITER A.F, MARK E.J, RORDORF G, KOROSHETZ W.J. Cerebral vasoconstriction and stroke after use of serotonergic drugs. *Neurology* 2002; 58:130-3.
35. LIPTON R.B, STEWART W.F. Acute migraine therapy: do doctors understand what patients with migraine want from therapy? *Headache*. 1999; 39(suppl 2):20-6.

SUMMARY

Triptans: choice in migraine management

Triptans, beginning with sumatriptan, have revolutionized the treatment of migraine. For the first time, therapy could be targeted at the hypothesized physiological source of migraine pain with resultant improvement over non-selective pharmacotherapies in efficacy. The introduction of sumatriptan stimulated research into the epidemiology and public health impact of migraine, encouraged efforts to further delineate migraine pathophysiology, and inspired the development of a generation of sumatriptan-like compounds - the triptans. The many triptans available offer the opportunity to individualize migraine treatment, depending on the patient's attack characteristics, tolerance, and preferences. Although the similarities of these 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{1B/1D} receptor agonists outweigh their differences, important differences in pharmacokinetics and clinical responses do exist.

Subcutaneous sumatriptan has the most rapid onset of action and greatest efficacy but the most adverse effects. Intranasal sumatriptan also has rapid onset of action, but at 2 hours its efficacy is comparable to that of oral zolmitriptan. Of the oral triptans, rizatriptan seems to have the greatest early efficacy. Eletriptan at higher doses has a response rate approaching that of rizatriptan but may be limited by potential side effects. Almotriptan, the newest of the triptans, has a response rate similar to that of oral sumatriptan and may produce fewer adverse effects. Naratriptan and frovatriptan, with their slow onset, high tolerability, and long half-lives, may have a role in aborting prolonged migraine attacks and in headache prevention.

Key words: migraine, triptans

NAJNOVIJI STAVOVI U PROFILAKTIČKOM LIJEČENJU MIGRENE

Vida Demarin, Vlasta Vuković

Klinika za neurologiju, Klinička bolnica «Sestre milosrdnice», Zagreb
Referentni centar za neurovaskularne poremećaje
Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske

SAŽETAK

Migrena je česta primarna glavobolja, prevalencija se u općoj populaciji kreće oko 18% za žene i oko 6% za muškarce. Kada se napadaji migrene javljaju učestalo, dugotrajni su, akutna terapija nije dovoljno djelotvorna ili su nuspojave ozbiljne, predlaže se uvođenje profilaktičke terapije. U tu svrhu na raspolaganju stoji nekoliko skupina lijekova. Beta blokatori su prva linija profilakse kod osoba koje su normo- ili hipertenzivne; propranolol, atenolol, timolol i metoprolol su najdjelotvorniji; u raznim studijama smanjenje učestalosti napadaja je 50% – 65%. Iz skupine antidepresiva propisuju se triciklički od kojih je najispitivaniji, a ujedno i najdjelotvorniji, amitriptilin dok su se selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI) pokazali manje djelotvornima. U skupini antiepileptičkih lijekova najučinkovitija je valproatna kiselina a djelotvornost su pokazali i gabapentin i topiramat. Od antagonista serotonina metisergid se rijetko propisuje zbog relativno čestih nuspojava, dok je pizotifen pokazao uspješnost u smanjenju učestalosti napadaja u 40% – 79% ispitanika. U profilaksi migrene u posljednje vrijeme sve više se ispituju ACE inhibitori te angiotenzin II blokatori. Botulinum toksin pokazao se uspješnim u smanjenju učestalosti i jačine boli kod migrena i tenzijskih glavobolja. Kao suplementarna terapija predlažu se pripravci na bazi ekstrakta biljke Tanacetum parthenium iz obitelji suncokreta, magnezij i riboflavin (vitamin B2) u visokim dozama, te koenzim Q10 koji se u dosadašnjim (malobrojnim) studijama pokazao uspješnim.

Ključne riječi: migrena, profilaktičko liječenje

Migrena ulazi u skupinu primarnih glavobolja, čija se prevalencija u općoj populaciji u zapadnim zemljama kreće oko 18% za žene i oko 6% za muškarce [1]. Napadaji migrene se mogu javljati različitom učestalošću: od svega 1-2 napadaja godišnje do nekoliko puta mjesečno a u nekim slučajevima migrena postaje kronična. Premda uzrok

migrene nije sasvim razjašnjen, istraživanja iz okvira funkcionalne anatomije pridonose rasvjetljavanju mehanizma razvoja migrenske glavobolje [2,3]. Najnovija klasifikacija glavobolja prema IHS (International Headache Society) kriterijima donosi i podjelu migrena: akutna (sa i bez aure), migrena s komplikacijama (kronična, migrenski status, perzistentna aura bez infarkta, migrenozni infarkt, migrenom uzrokovani epileptički napadaji), retinalna migrena, vjerojatna migrena [4]. Liječenje migrene uključuje postavljanje točne dijagnoze, utvrđivanje učestalosti napadaja migrene, razvoj plana liječenja pri čemu se razmatra raspoloživost lijekova na tržištu, nuspojave lijekova, komorbiditet.

Preventivno liječenje se uvodi ako se:

- mjesečno javlja više od 3 napadaja
- napadaji traju duže od 48 sati
- napadaji se ne mogu adekvatno liječiti akutnom terapijom
- nuspojave akutne terapije su nepodnošljive
- migrenski napadaji su dugotrajni s izraženim popratnim tegobama [5].

Cilj preventivne terapije je smanjiti učestalost napadaja i njihovu težinu. Pri tome je bitno s bolesnikom raspraviti razloge radi kojih se uvodi profilaktično liječenje, što je za pacijenta najprihvatljivije, i koji su realni ciljevi. Smanjenje učestalosti glavobolja za 50% smatra se već uspjehom terapije, stoga je potrebno bolesniku objasniti da će s preventivnom terapijom i dalje imati glavobolje, ali će napadaji biti rjeđi i vjerojatno manje intenzivni. Svakako je nužno potrebno objasniti bolesniku nuspojave propisanog profilaktičnog lijeka te potrebu da redovito uzima terapiju barem nekoliko mjeseci.

Najčešći razlozi zbog kojih se profilaktična terapija smatra “neuspješnom” su: – krivo postavljena dijagnoza (uzrok glavobolje je sekundaran ili je glavobolja primarna, ali nije migrena)

- glavobolja je uzrokovana prevelikom upotrebom analgetika
- neadekvatan izbor profilaktičkog lijeka
- premala doza profilaktičkog lijeka
- nepridržavanje uzimanja propisane terapije
- prerani prekid profilaktičke terapije [6].

Dobro je poznat placebo “učinak” terapije: čak do 50% u pojedinim studijama, međutim nakon “vrlo brzog povoljnog djelovanja” učinak takve terapije slabi uglavnom nakon 3 mjeseca što objašnjava zašto su mnoge ne-medicinske terapije ispočetka učinkovite.

Lijekovi koji se koriste kao profilaksa migrenskih napadaja:

Beta blokatori (beta adrenergički antagonisti)

Beta blokatori su prva linija profilakse kod osoba koje su normo- ili hipertenzivne. Mehanizam djelovanja je da blokiraju beta-adrenergičke receptore i ulaze u interakciju s 5-

HT receptorima a vjerojatno moduliraju i serotonininski sistem. Propranolol, atenolol, metoprolol i timolol su najdjelotvorniji dok profilaktička učinkovitost nije zabilježena kod acetubutolola, alprenolola, i pindolola. U 60% – 80% slučajeva beta blokatori su učinkoviti a smanjuju učestalost napadaja za oko 50%. Učinkovitost beta blokatora ispitana je u 74 kontrolirane studije. Propranolol je pokazao konzistentnu učinkovitost u dozi od 120-240 mg dnevno. Međutim, nije ustanovljena apsolutna korelacija između učinkovitosti i doze. U meta-analizi 53 studije na uzorku od 2404 bolesnika, zabilježeno je smanjenje učestalosti napadaja i poboljšanje indeksa glavobolje za 65% kad se propranolol uzimao u dozi od 160 mg dnevno; a 5,3% bolesnika prekinulo je terapiju radi nuspojava. Najčešće nuspojave su hipotenzija, bradikardija, umor, pospanost, poremećaj koncentracije, omaglice; kontraindikacije su astma, kongestivno zatajenje srca, inzulin ovisni dijabetes melitus [5,7,8].

Antidepresivi

Mehanizam djelovanja antidepresiva nije sasvim jasan, a smatra se da nije posljedica učinka liječenja "maskirane" depresije. Čini se da se mehanizam djelovanja sastoji u povećanju sinaptičkog norepinefrina ili serotoninina uz inhibiciju njihove ponovne pohrane, te u smanjenju gustoće beta adrenergičkih receptora kao i 5-HT₂ receptora. Antidepresivi su korisni u liječenju mnogih bolnih stanja, uključujući i glavobolju, a odgovor na terapiju se javlja prije nego očekivani antidepresivni učinak.

Ukupno 16 kontroliranih studija ispitalo je učinkovitost antidepresiva: tricikličkih i selektivnih inhibitora pohrane serotoninina (SSRI). Amitriptilin je najčešće ispitivani lijek koji je ujedno pokazao i najveću učinkovitost u skupini antidepresiva, a koriste se još nortriptilin, doxepin, protriptilin. U 3 placebo kontrolirane studije amitriptilin je značajno smanjio frekvenciju glavobolja u odnosu na placebo. Fluoxetin je pokazao bolju učinkovitost u jednom ispitivanju, dok u drugom nije.

Terapija tricikličkim antidepresivima započinje se niskim dozama pred spavanje. SSRI se daju u jednoj jutarnjoj dozi.

U većini studija učinkovitost beta blokatora i amitriptilina je slična, premda je primijećeno da su beta blokatori djelotvorniji kod bolesnika koji imaju samo migrenu dok je amitriptilin učinkovitiji kod bolesnika koji imaju i migrenu i učestale tenzijske glavobolje. Nuspojave uključuju suha usta, metalni okus, gastrointestinalne tegobe, omaglice, palpitacije, tahikardiju, zamagljenje vida, urinarnu retenciju, povećanje tjelesne težine [5,7,8].

Antiepileptički lijekovi

Mehanizam djelovanja antiepileptičkih lijekova u smislu profilakse migrena nije sasvim jasan, antiepileptičko djelovanje se zasniva na blokadi Na i Ca kanala i povećanju aktivnosti GABA receptora.

Valproatna kiselina modulira razinu GABA-e i aktivnost 5-HT neurona. U 5 kontroliranih studija valproat se pokazao učinkovitim u smanjenju frekvencije glavobolja; u komparaciji s propranololom valproat se u 1 studiji pokazao učinkovitijim dok u drugoj nije bilo statistički značajne razlike. Terapija se započinje sa 250-500 mg dnevno u podijeljenim dozama, a doza se postupno povećava, najčešće do 900 mg dnevno. Najčešće nuspojave su mučnina, GI tegobe, pospanost, tremor, alopecija. U početku uvođenja terapije potrebno je praćenje transaminaza.

Gabapentin se pokazao učinkovitim u 2 od 3 kontrolirane studije: u dozi od 600-1800 mg pokazao se učinkovitim u smanjenju boli kod epizodične i kronične migrene, a i frekvencija napadaja se smanjila u odnosu na placebo grupu za 36% kod doza od 1800-2400 mg dnevno.

Topiramet u dozi od 50 mg s postupnim povećanjem doze do 200 mg smanjuje frekvenciju napadaja za 33% [5,7,8].

Blokatori kalcijevih kanala

U 45 kontroliranih studija ispitivana je učinkovitost flunarizina (25 studija), nimodipina (11 studija), nifedipina (5 studija), verapamila (3 studije), nikardipina (1 studija), ciklandelata (3 studije). Meta-analiza 7 studija pokazala je učinkovitost flunarizina u prevenciji migrenskih napadaja. Komparacija flunarizina i propranolola nije pokazala značajnu razliku u učinkovitosti. Učinkovitost je bila slična u usporedbi flunarizina, pizotifena i metisergida. Rezultati za nimodipin su se pokazali nekonzistentni. Flunarizin se pokazao najučinkovitijim lijekom iz ove skupine; daje se u dozi 5-10 mg dnevno. Nuspojave uključuju parkinsonizam, depresiju, povećanje tjelesne težine. Verapamil se daje u dozi 80 mg 2-3 puta dnevno, doza se može povećavati. Najčešća nuspojava je konstipacija, omaglica, mučnina, hipotenzija.

Smatra se da je mehanizam djelovanja inhibicija Ca ovisnih enzima u formiranju prostaglandina te interferencija s neurovaskularnom upalom ili s kortikalnom depresijom [5,7,8].

Antagonisti serotonina

Mehanizam djelovanja povezuje se s blokadom 5-HT_{2B} receptora koji je povezan uz sintezu dušičnog oksida u endotelu.

Metisergid je učinkovit u profilaksi migrene, ali se zbog relativno ozbiljnih nuspojava manje propisuje.

Učinkovitost pizotifena nije bila konzistentna u 11 placebo kontroliranih studija, premda se u pozitivnim studijama bilježi povoljni učinak u 40% – 79% ispitanika. U usporedbi s ostalim lijekovima koji se koriste u prevenciji migrene, pizotifen se nije pokazao učinkovitijim, a u studijama je zabilježen visok stupanj prekidanja terapije

zbog nuspojava. Relativno česte nuspojave su povećanje tjelesne težine, umor, pospanost [5,7,8].

Antipsihotici

Olanzapin (tienobenzodiazepin), "atipični" antipsihotik kod bolesnika s refraktnim glavoboljama i manijom, bipolarnim poremećajem ili psihozom pokazao se uspješnim u smanjenju frekvencije glavobolja; u ispitivanje je bilo uključeno 50 bolesnika a dnevna doza se kretala između 2,5 do 10 mg kroz 3 mjeseca [9].

Triptani

Kod 27 bolesnika s kroničnom migrenom refrakternom na drugu profilaktičku terapiju, povoljan učinak je pokazao naratriptan u dozi od 2,5 mg 2 puta dnevno. Nakon 1 godine terapije, s prosječno 24, broj dana s glavoboljom se smanjio na 7,3 a broj dana s vrlo jakim glavoboljom se s prosječno 12,5 smanjio na 2,6 dana. Nakon jednogodišnje terapije kod 55% ispitanika migrena se vratila u obrazac epizodične migrene, dok je kod 5% ostala kronična. Naratriptan je inače bio dobro podnošljiv, bez značajnih nuspojava [10].

ACE inhibitori

Rezultati dviju kontroliranih studija u kojima se ispitivao lizinopril i enalapril pokazali su da su ACE inhibitori učinkoviti kao profilaktički lijek za migrenu, međutim sniženje broja sati i dana s glavoboljom odnosno s migrenom kao i indeks glavobolje se kretao oko 20%. Najčešća nuspojava bio je kašalj; a bitno je napomenuti da su ovi lijekovi bili dobre podnošljivosti odnosno nisu uzrokovali značajno sniženje krvnog tlaka kod normotenzivnih ispitanika. Mehanizam djelovanja ACE inhibitora u profilaksi migrene nije poznat [11,12].

Angiotenzin II receptor blokatori

Od nedavno se ispituje učinkovitost angiotenzin II receptor blokatora kao profilaktičkog lijeka za migrenu. U placebo kontroliranoj dvostruko slijepoj, cross-over studiji u kojoj su ispitanici uzimali kandesartan tijekom 12 tjedana, broj migrenskih napadaja smanjio se kod 40%, a učestalost glavobolja općenito kod 32% ispitanika. Meta-analiza 12 000 bolesnika koji su liječeni radi druge bolesti, a uzimali su angiotenzin II receptor blokatori, a koji su imali i glavobolju, pokazala je smanjenje učestalosti glavobolja za 1/3.

Mehanizam djelovanja kandesartana nije poznat, ali se smatra da potiče simpatičko pražnjenje, modulira cerebrovaskularni protok, djeluje na homeostazu tekućina i ele-

ktrolita, na autonomne putove i neuroendokrine sustave, modulira kalijeve kanale i aktivnost kalcija u stanicama, povećava razinu dopamina i metabolita serotonina 5 HIAA.

Prednosti kandesartana pred beta blokatorima su: ne utječe na srčanu frekvenciju, nije povezan sa seksualnom aktivnošću, može se propisivati bolesnicima s astmom. Prednosti pred ACE inhibitorima su: ne izaziva kašalj, ne izaziva angioneurotski edem [13,14].

Botulinum toksin

Mehanizam djelovanja botulinum toksina nije poznat; s obzirom da bolesnici zapažaju slabljenje boli čak i prije nego što botulinum toksin postigne učinak na mišićnu relaksaciju, moguće je da botulinum toksin ima i direktni analgetski učinak koji bi se objašnjavao sprječavanjem otpuštanja neuropeptida s nociceptivnih završetaka. Također je moguće da botulinum toksin, osim inhibicije egzocitoze acetikolina, inhibira i otpuštanje norepinefrina.

Učinkovitost botulinum toksina u profilaksi glavobolja ispitivana je kod tenzijske glavobolje i migrene. Kod tenzijske glavobolje injicirao se u dozi od 50-100 ij. Rezultati studija su pokazali: klasa I B-2 studije negativne; klasa II B-3 pozitivne i 3 negativne studije; klasa III-6 pozitivnih studija.

Učinkovitost kod profilakse migrene je sljedeća: klasa I B-pozitivna u smislu smanjenja frekvencije kada je doza bila 25 ij, a negativna kada je doza bila 75 ij; klasa II-1 pozitivna studija koja se odnosila na smanjenje intenziteta, ali ne i frekvencije napadaja te klasa III u kojoj su zabilježene tri pozitivne studije. S obzirom na ove rezultate, očito je da je potrebno još randomiziranih studija kojima će se utvrditi učinkovitost botulinum toksina kao i najprimjerenije doze za aplikaciju (kod migrena odnosno tenzijskih glavobolja zasebno).

Terapija botulinum toksina je pokazala visoku tolerabilnost i sigurnost, do danas nije prijavljeno organsko oštećenje kao niti nuspojave sa strane CNS-a [8,15,16].

Općenito se može reći da su do sada navedene terapije pokazale sljedeće djelotvornosti:

<i>visoka</i>	beta blokatori: propranolol, timolol antidepresivi: amitriptilin antiepileptici: valproat
<i>niža</i>	beta blokatori: atenolol, metoprolol, nadolol
<i>djelotvornost</i>	blokatori Ca kanala: verapamil antagonisti serotonina: pizotifen, metisergid antiepileptici: gabapentin, topiramet
<i>nedokazana</i>	antidepresivi: imipramin, nortriptilin, paroksetin, trazodon, sertralin,
<i>djelotvornost</i>	doksepin
<i>dokazano</i>	antiepileptici: karbamazepin, klonazepam, lamotrigin blokatori Ca ka-
<i>nedjelotvorni</i>	nala: nifedipin, nikardipin, indometacin

Suplementarna terapija

Suplementarna terapija uključuje biljne ekstrakte, vitamine, minerale, hormone i koenzime.

Tanacetum parthenium (engl. feverfew), iz obitelji suncokreta, sadrži kemijsku supstancu parthenolid koja ima protuupalna svojstva (inhibira arahidonsku kiselinu). U placebo kontroliranom, dvostruko slijepom randomiziranom ispitivanju na 147 ispitanika, učinak je procijenjen na 3 različite doze (2.0mg; 6.25 mg; i 18.75 mg) koje su se davale 3 puta dnevno. Rezultati međutim nisu išli u prilog značajnoj učinkovitosti ispitivane supstance [17].

Magnezij

Magnezij je učinkovit u akutnoj terapiji migrenskog napadaja te u profilaksi; metodom P spektroskopije dokazana je niska razina magnezija kod osoba s obiteljskom hemiplegičnom migrenom kao i kod pripadnika iste obitelji, a koji nemaju razvijenu kliničku sliku. Smatra se da magnezij djeluje na receptore serotonina te na NMDA receptore. U dvije dvostruko slijepe kontrolirane studije, 600 mg magnezija kroz 3 mjeseca smanjilo je frekvenciju napadaja migrene za 41%. U nuspojave se najčešće navode GI smetnje [18,19].

Riboflavin B2 vitamin

Riboflavin poboljšava mitohondrijsku učinkovitost, a djelovanje se zapaža tek u visokim dozama. Dvije studije su ispitivale učinkovitost 400 mg riboflavina kroz 3 mjeseca; rezultati su pokazali smanjenje frekvencije i intenziteta migrene za 68% u jednoj studiji, odnosno prosječno 2 napadaja mjesečno manje, kraće trajanje napadaja i slabiji intenzitet glavobolje u drugoj studiji. Pozitivan učinak bilježi se nakon jednog mjeseca trajanja terapije, maksimalan je nakon 3 mjeseca; terapija u tako visokim dozama nije povezana s nuspojavama [20,21].

Melatonin

Melatonin ima ulogu "biološkog sata". Kod osoba s migrenom zamijećene su niže razine hormona melatonina, osobito kod osoba s kroničnom migrenom. Doze od 500 mikrograma do 1 mg odnosno 10 mg bile su učinkovite u akutnoj i profilaktičkoj terapiji u jednoj studiji, međutim, ovakav vid terapije nije u široj upotrebi [22].

Koenzim Q-10

Od nedavno je koenzim Q-10 prepoznat kao moguća preventivna terapija migrenskih napadaja, za sada čini se dosta uspješna. U jednoj studiji, 32 ispitanika s migrenom

sa ili bez aure dobivalo je 150 mg koenzima Q-10 dnevno, rezultati su pokazali da je kod 63% ispitanika došlo do 50% i više smanjenja u frekvenciji migrene- tijekom 1. mjeseca 13%, tijekom 3 mjeseca za 55%. Broja "dana s migrenom" na početku studije je bio prosječno 7.3 a na kraju se smanjio na 2.9 dana. U drugoj studiji je 21 ispitanik uzimao 3 puta 100 mg konezima Q-10, također je kod 47% ispitanika zabilježen pad frekvencije za 50%, a u grupi placebo za 14.3%. Nuspojave terapije nisu zabilježene [23,24].

Komplementarna terapija

U komplementarnu terapiju ubraja se akupunktura, autogeni trening, bihevioralna terapija i promjena stila života.

Literatura

1. STEWART W.F, SHECHTER A, RASMUSSEN R.K. Migraine prevalence: a review of population-based studies. *Neurology* 1994;44(suppl):17-23.
2. LOVRENČ-HUZJAN A, DEMARIN V, RUNDEK T, VUKOVIĆ V. The role of vertebral artery hypoplasia in migraine aura. *Cephalalgia* 1998; 18: 684-6.
3. DEMARIN V, RUNDEK T, PODOBNIK-ŠARKANJ I, LOVRENČIĆ-HUZJAN A. A correlation of 5-hydroxytryptamine and cerebral vasoreactivity in patients with migraine. *Funct Neurology* 1994; 9: 235-245.
4. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004;24 (suppl 1):1-160.
5. SILBERSTEIN S.D, GOADSBY P.J. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia* 2002;22:491-512.
6. LIPTON R.B, SILBERSTEIN S.D, SAPER J.R, BIGAL M.E, GOADSBY P.J. Why headache treatment fails. *Neurology* 2002;60:1064-70.
7. DIENER H.C, KAUNE H, LIMMROTH V. A practical guide to the management and prevention of migraine. *Drugs* 1998;56:811-24.
8. SILBERSTEIN S.D. Migraine. *Lancet* 2004;363:381-91.
9. SILBERSTEIN S.D, PERES M.F, HOPKINS M.M, SHECHTER A.L, YOUNG W.B, ROZEN T.D. Olanzapine in the treatment of refractory migraine and chronic daily headache. *Headache* 2002; 42(6):515-8.
10. RAPAPORT A.M, BIGAL M.E, VOLCY M, SHEFTELL F.D, FELEPPA M, TEPPER S.J. Naratriptan in the preventive treatment of refractory chronic migraine: a review of 27 cases. *Headache* 2003;43 (5):482-9.
11. BENDER W.I. ACE inhibitors for prophylaxis of migraine headaches, *Headache* 1995;35(8):470-1.
12. SCHRADER H, STOVNER L.J, HELDE G, SAND T, BOVIN G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomized, placebo controlled, crossover study. *BMJ* 2001;322:19-22.

13. TRONVIK E, STOVNER L.J, HELDE G.H, SAND T, BOVIN G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:65-9.
14. ETMINAN M, MITCHELL A, LEVINE M.A. et al. Efficacy of angiotensin II receptor agonists in preventing headache. *Am J Med* 2002;112:642-6.
15. EVERS S, RAHMAN J, VOLLMER-HAASE J, HUSSTEDT I.W. Treatment of headache with botulinum toxin A – a review according to evidence-based medicine criteria. *Cephalalgia* 2002;22:699-710.
16. GOBEL H. Botulinum toxin in migraine prophylaxis. *J Neurol* 2004;251 (suppl 1):8-11.
17. PFAFFENRATH V, DIENER H.C, FISCHER M, FRIEDE M, HENNECKE-VON ZEPPELIN H.H. The efficacy and safety of Tanacetum parthenium (feverfew) in migraine prophylaxis-a double blind, multicentre, randomized placebo controlled dose-response study. *Cephalalgia* 2002;22(7):523-32.
18. BOSKA M.D, WELCH K.M.A, BARKER P.B, NELSON J.A, SCHULTZ L. Contrasts in cortical magnesium, phospholipid and energy metabolism between migraine syndromes. *Neurology* 2002;58:1227-33.
19. PEIKERT A, WILIMZIG C, KÖHNE-VOLLAND R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective multicenter, placebo controlled and double blind randomized study. *Cephalalgia* 1996;16:257-63.
20. SCHOENEN J, LENAERTS M, BASTINGS E. High-dose riboflavin as a prophylactic treatment of migraine: results of an open pilot study. *Cephalalgia* 1994;14:328-9.
21. SCHOENEN J, JACQUY J, LENAERTS M. Effectiveness of high-dose riboflavin in migraine prophylaxis. A randomized controlled trial. *Neurology* 1998;50:466-70.
22. GAGNIER J.J. The therapeutic potential of melatonin in migraines and other headache types. *Altern Med Rev* 2001; 6(4):383-9.
23. ROZEN T.D, OSHINSKY M.L. et al. Open label trial coenzyme Q10 as a migraine preventive. *Cephalalgia* 2002;22:137-41.
24. SCHUSTER L. Coenzyme Q10 for migraine prophylaxis: a randomized controlled trial (abstract) 11 th Congress of the International Headache Society, 13-16 th September 2003, Rome, Italy.

SUMMARY

Current approach to prophylactic treatment of migraine

Migraine is a common primary headache; with prevalence in the population 18% for women and 6% for men. Prophylactic treatment is recommended when migraine attacks are frequent, are long-lasting, acute therapy is not efficient or the side-effects are serious. Several groups of prophylactic medications can be recommended. Beta blockers are the first line for prophylaxis in patients who are normo- or hypertensive; propranolol, timolol, metoprolol and atenolol are most efficient; frequency of migraine attacks is reduced to 50-65% according to published studies. Among antidepressants, the most studied and most efficient seems to be the tricyclic antidepressant amitriptyline, while selective inhibitors of serotonin reuptake (SSRI) seem to be less efficient. In the antiepileptic group, the most efficient is the valproic acid, gabapentine and topiramate are also in use. Among serotonin antagonists, methysergide is less proscribed because of relatively serious side-effects, while pizotifen proved to be efficient reducing the frequency of migraine attacks in 40-79% of cases. In migraine prophylaxis ACE inhibitors and angiotensin II receptor inhibitors are recently being more investigated. Botulinum toxin has shown to be efficient in reducing the severity and frequency of pain in migraine and tension type headaches. Supplementary therapy includes extracts of *Tanacetum parthenium* (feverfew), magnesium and riboflavin (vitamin B2) in high doses, and coenzyme Q 10.

Key words: migraine, prophylactic treatment

GLAVOBOLJA TENZIJSKOG TIPRA

Zlatko Trkanjec

Klinika za neurologiju, Klinička bolnica «Sestre milosrdnice», Zagreb
Referentni centar za neurovaskularne poremećaje
Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske

SAŽETAK

Glavobolja tenzijskog tipa je jedna od najčešćih i najznačajnijih primarnih glavobolja.

Glavobolja tenzijskog tipa je vrlo heterogeni poremećaj. Dijeli se na epizodičnu glavobolju tenzijskog tipa i kroničnu glavobolju tenzijskog tipa. Bol je tupa, poput pritiska ili stezanja (tipičan opis je: "poput obruča oko glave"). Bol nije pulsirajuća i nije unilateralna. Bol je najčešće bez mučnine, fonofobije i fotofobije. U glavobolji tenzijskog tipa nema prodromalnih simptoma niti aure. Intenzitet boli je blag do osrednji, a intenzitet bolova ne pojačava se uobičajenim tjelesnim aktivnostima. U nekih bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa pojačana je osjetljivost perikranijskih mišića na manualnu palpaciju. Psihološki poremećaji su česti u bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa. U mehanizmu nastanka boli u bolesnika s kroničnom glavoboljom tenzijskog tipa značajnu ulogu igra dušikov oksid koji vjerojatno dovodi do centralne senzitivizacije nociceptivnih puteva i do povećane osjetljivosti na bol.

U diferencijalnoj dijagnostici glavobolje tenzijskog tipa potrebno je isključiti sve strukturne i metaboličke uzroke glavobolje, kao i sve ostale primarne glavobolje, a treba uzeti u obzir i ulogu komorbidnih i koegzistentnih stanja. U liječenju glavobolje tenzijskog tipa primjenjuju se farmakoterapijske i nefarmakoterapijske metode liječenja. U farmakoterapiji akutne glavobolje tenzijskog tipa primjenjuju se analgetici, miorelaksansi, anksiolitici, antidepressivi, a od nefarmakoloških metoda primjenjuju se fizikalna terapija, masaža, akupunktura, bihevioralna terapija i psihoterapija. U zadnje vrijeme primjenjuje se i botulin toksin u liječenju i prevenciji glavobolje tenzijskog tipa, međutim rezultati studija primjene botulin toksina u liječenju i prevenciji glavobolje tenzijskog tipa objavljeni do sada su kontradiktorni, te se za sada ne može donijeti konačni sud o primjeni botulin toksina u liječenju ili prevenciji glavobolje tenzijskog tipa.

Ključne riječi: glavobolja tenzijskog tipa, epizodična glavobolja tenzijskog tipa, kronična glavobolja tenzijskog tipa, klasifikacija, etiologija, liječenje

UVOD

Stariji nazivi za tenzijsku glavobolju bili su: glavobolja uzrokovana mišićnom kontrakcijom, stres glavobolja, ili naprosto obična glavobolja. Glavobolja tenzijskog tipa je vrlo heterogeni poremećaj. Neki autori pretpostavljaju da glavobolja tenzijskog tipa predstavlja ustvari fragmente migrene, a drugi govore o spektru (rasponu) primarnih glavobolja gdje bi na jednom kraju bila migrena, a na drugom kraju glavobolja tenzijskog tipa.

Nije bilo jasno odnosi li se pojam "tenzijska" na tenziju mišića ili na psihološku tenziju. Stoga je Međunarodno društvo za glavobolju (International Headache Society – IHS) 1988. godine usvojilo naziv: "glavobolja tenzijskog tipa" [1]. Glavobolja tenzijskog tipa je jedna od najčešćih i najznačajnijih primarnih glavobolja [2].

Na kongresu u Rimu u listopadu 2003. godine Međunarodno društvo za glavobolju (International Headache Society – IHS) donosi novu klasifikaciju glavobolja u kojoj glavobolja tenzijskog tipa čini drugu skupinu primarnih glavobolja, a dijeli se na:

- 2.1. Rijetka epizodična tenzijska glavobolja (ETTH)
 - 2.1.1. koja je povezana s osjetljivošću perikranijske muskulature
 - 2.1.2. koja nije povezana s osjetljivošću perikranijske muskulature
- 2.2. Česta ETTH
 - 2.2.1. koja je povezana s osjetljivošću perikranijske muskulature
 - 2.2.2. koja nije povezana s osjetljivošću perikranijske muskulature
- 2.3. Kronična tenzijska glavobolja (CTTH)
 - 2.3.1. koja je povezana s osjetljivošću perikranijske muskulature
 - 2.3.2. koja nije povezana s osjetljivošću perikranijske muskulature
- 2.4. Moguća TTH
 - 2.4.1. moguća rijetka ETTH
 - 2.4.2. moguća česta ETTH
 - 2.4.3. moguća CTTH [3]

Budući da je ova nova klasifikacija donesena tek prošle godine, a većina radova iz ovog područja je objavljena prije navedene klasifikacije, u ovom članku će se glavobolja tenzijskog tipa dijeliti na epizodičnu tenzijsku glavobolju i kroničnu tenzijsku glavobolju, prema klasifikaciji iz 1988. godine u kojoj glavobolja tenzijskog tipa spada u drugu skupinu primarnih glavobolja, a dijeli se na:

- 2.1. Epizodična glavobolja tenzijskog tipa (ETTH)
 - 2.1.1. koja je povezana s poremećajem perikranijske muskulature
 - 2.1.2. koja nije povezana s poremećajem perikranijske muskulature

- 2.2. Kronična glavobolja tenzijskog tipa
 - 2.2.1. koja je povezana s poremećajem perikranijske muskulature
 - 2.2.2. koja nije povezana s poremećajem perikranijske muskulature
- 2.3. Glavobolja tenzijskog tipa koja ne zadovoljava gornje kriterije

Epizodična glavobolja tenzijskog tipa (Episodic Tension Type Headache – ETTH)

1998. godine Međunarodno društvo za glavobolju je objavilo kriterije koji moraju biti prisutni da bi se mogla postaviti dijagnoza epizodične glavobolje tenzijskog tipa [1].

- 2.1. Epizodična glavobolja tenzijskog tipa (ETTH)
 - Dijagnostički kriteriji
 - A. Barem deset prethodnih epizoda koje moraju ispunjavati kriterije B-D, broj dana s takvom glavoboljom mora biti manji od 180 dana godišnje (manje od 15 dana mjesečno)
 - B. Glavobolja traje od 30 minuta do 7 dana
 - C. Barem dva od sljedećih obilježja boli:
 - 1. Kvaliteta pritiska ili stiskanja (ne pulsirajuća)
 - 2. Blagi do umjereni intenzitet (može ometati aktivnosti, ali ih ne onemogućuje)
 - 3. Bilateralna lokacija
 - 4. Nema pogoršavanja hodanjem uz stepenice ili sličnim rutinskim tjelesnim aktivnostima
 - D. Prisutnost oba sljedeća obilježja
 - 1. Nema mučnine niti povraćanja
 - 2. Odsutnost fotofobije i fonofobije, mada može biti prisutna samo jedna, ali bez druge
 - E. Nema dokaza o organskoj bolesti
- 2.1.1. ETTH koja je povezana s poremećajem perikranijske muskulature
 - Dijagnostički kriteriji
 - A. Ispunjava kriterije za ETTH
 - B. Barem jedan od sljedećih kriterija
 - 1. Povećana osjetljivost perikranijske muskulature pokazana manualnom palpacijom ili tlačnim algometrom
 - 2. Povećani nivo EMG-a perikranijske muskulature u mirovanju ili tijekom fizioloških testova
- 2.1.2. ETTH koja nije povezana s poremećajem perikranijske muskulature
 - Dijagnostički kriteriji
 - A. Ispunjava kriterije za ETTH
 - B. Nema povećane osjetljivosti perikranijske muskulature, EMG perikranijske muskulature pokazuje normalni nivo aktivnosti

Navedeni kriteriji uglavnom služe za razlikovanje glavobolje tenzijskog tipa od migrene.

Epizodična glavobolja tenzijskog tipa (ETTH) označava glavobolju koja traje od 30 min do 7 dana, a da bi se razlikovala od kronične glavobolje tenzijskog tipa, učestalost ETTH je definirana s manje od 180 dana godišnje, tj. manje od 15 dana mjesečno.

Medijan frekvencije napada iznosi 6 dana mjesečno (u rasponu od 2 do 12 dana), a srednje trajanje glavobolje iznosi 12 sati (u rasponu od 30 minuta do 72 sata). Gotovo svi bolesnici opisuju intenzitet glavobolje kao blag do srednji, mada se intenzitet glavobolje pojačava s povećanjem učestalosti glavobolja [4].

U epizodičnoj glavobolji tenzijskog tipa bol je tupa, poput pritiska ili stezanja (tipičan opis je: "poput obruča oko glave"). Bol nije pulsirajuća i nije unilateralna. Bol je najčešće bez mučnine, fonofobije i fotofobije. U glavobolji tenzijskog tipa nema prodromalnih simptoma niti aure. Intenzitet boli je blag do srednji, a intenzitet bolova ne pojačava se uobičajenim tjelesnim aktivnostima. Međutim, intenzitet bolova može se pojačavati s učestalošću glavobolja. Lokacija boli je najčešće bilateralna ili se bol pojavljuje na raznim mjestima glave. Bol se može širiti prema vratu, leđima, ramenima i u temporomandibularne zglobove.

Ostali simptomi koji se mogu javiti tijekom glavobolje tenzijskog tipa su: umor (u 81% bolesnika), poremećaji spavanja (u 53% bolesnika), osjećaj ošamućenosti (u 51% bolesnika) [5,6].

Kako bi se izbjegla zamjena ove benigne glavobolje s glavoboljom sličnih karakteristika koja je posljedica ozbiljnih strukturnih ili metaboličkih bolesti IHS kriteriji zahtijevaju barem deset prethodnih glavobolja koje nisu povezane s organskom bolešću [1].

U jednoj epidemiološkoj studiji bol u glavobolji tenzijskog tipa u 78% bolesnika bila je nepulsirajuća, ali pulsirajući karakter boli se pojavljivao kada se pojačavao intenzitet glavobolja [7]. Glavobolje se nisu pogoršavale tjelesnom aktivnošću u 72 % bolesnika, a 90% bolesnika imalo je bilateralnu glavobolju. Nasuprot tome, jednostrana glavobolja javljala se u 10% – 20% bolesnika, a pulsirajući karakter imalo je 14% bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa [8, 9].

Mučnina nije obilježje glavobolje tenzijskog tipa, kao ni fotofobija i fonofobija, međutim mogu se pojaviti ili fotofobija ili fonofobija u blagom obliku, no gotovo nikad zajedno. U radovima se spominje učestalost mučnine u 4%, fotofobije u 11% i fonofobije u 13% bolesnika [7]. Prateća obilježja migrene kao što su mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija i pogoršanje glavobolje uobičajenom tjelesnom aktivnošću uglavnom nisu prisutna u glavobolji tenzijskog tipa, međutim ponekad može postojati preklapanje s tim simptomima migrene. Međutim, ti simptomi su znatno manje izraženi i manje konzistentni nego u migrena [9].

Čimbenici koji otpočinju glavobolju (triggering factors) rjeđe su zastupljeni u glavobolja tenzijskog tipa nego li u migrena. Nedostatak spavanja doveo je do pojave glavobolje tenzijskog tipa u 39% zdravih osoba [10]. Psihološki i emocionalni stresovi mogu dovesti do pojave ili pogoršati glavobolju tenzijskog tipa i migrenu, a relaksacija može poboljšati obje glavobolje. Također, menstruacija može započeti ili pogoršati glavobolju tenzijskog tipa i migrenu.

Mada postoje tipične karakteristike koje dijele migrenu od glavobolje tenzijskog tipa, postoje mnogi bolesnici koji imaju obje vrste glavobolja. U jednom istraživanju 65% migreničara imalo je glavobolju tenzijskog tipa, a 25% bolesnika koji su imali glavobolju tenzijskog tipa imalo je i migrenu [11]. Opisani su i bolesnici kod kojih se napadaj glavobolje tenzijskog tipa mogao razviti u napadaj tipične migrene kako se intenzitet boli pojačavao [12].

IHS klasifikacija navodi nekoliko mogućih etioloških čimbenika za glavobolju tenzijskog tipa, kao što su oromandibularna disfunkcija, psihosocijalni stres, anksioznost, depresija, deluzijski fenomeni, napetost mišića, prekomjerna upotreba lijekova, strukturalne i metaboličke bolesti IHS 1988. Međutim, ima malo radova koji dokazuju takve povezanosti, pa neki od navedenih čimbenika mogu biti manifestacije mehanizama prilagođavanja, reakcije na glavobolju ili komorbidna stanja povezana s glavoboljom. Najčešće se u bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa dijagnosticira oromandibularna disfunkcija (poremećaj temporomandibularnog zgloba). Međutim, bolesnici s glavoboljom tenzijskog tipa često imaju osjetljivost perikranijske muskulature uključujući i muskulaturu oko temporomandibularnog zgloba, pa se može govoriti i o prekomjernom dijagnosticiranju tog poremećaja u bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa [13].

Tijek epizodične glavobolje tenzijskog tipa može biti raznolik. Porast učestalosti napada epizodične glavobolje tenzijskog tipa može dovesti do prelaska u kroničnu glavobolju tenzijskog tipa kada se glavobolja može javljati svakodnevno ili gotovo svakodnevno. Moguće je da je prekomjerna upotreba analgetika jedan od glavnih čimbenika u prelasku epizodične u kroničnu glavobolju tenzijskog tipa [14,15].

Česta je pojačana osjetljivost perikranijskih mišića na pritisak i palpaciju [1]. Okidači (trigger) glavobolje su rjeđe zastupljeni, a najčešći trigger je nedostatak spavanja, psihološki i emocionalni stresovi, te menstruacija. Relaksacija može olakšati glavobolju [16].

Kronična glavobolja tenzijskog tipa – CTTH

1998. godine Međunarodno društvo za glavobolju objavilo je kriterije koji moraju biti prisutni da bi se mogla postaviti dijagnoza kronične glavobolje tenzijskog tipa.

2.2. Kronična glavobolja tenzijskog tipa – CTTH

Dijagnostički kriteriji

- A. Prosječna učestalost glavobolja 15 dana mjesečno (180 dana godišnje) kroz 6 mjeseci koje ispunjavaju kriterije B-D
- B. Barem dva od sljedećih obilježja boli:
 - 1. Kvaliteta pritiska ili stiskanja
 - 2. Blagi do umjereni intenzitet (može ometati aktivnosti, ali ih ne onemogućuje)
 - 3. Bilateralna lokacija
 - 4. Nema pogoršavanja hodanjem uz stepenice ili sličnim rutinskim tjelesnim aktivnostima
- C. Prisutnost oba sljedeća obilježja
 - 1. Nema mučnine niti povraćanja
 - 2. Ne više od jednog: mučnina, fotofobija ili fonofobija (mora biti provjereno)
- D. Nema dokaza o organskoj bolesti

Kasnije su objavljene preporuke za reviziju navedene kalsifikacije iz 1988. godine: [17,18]

2.2. Kronična glavobolja tenzijskog tipa – CTTH

- A. Prosječna učestalost glavobolja 15 dana mjesečno (180 dana godišnje) s prosječnim trajanjem od ≥ 4 sata na dan (ako se ne liječi) kroz 6 mjeseci koje ispunjavaju kriterije B-D navedene niže
- B. Barem dva od sljedećih obilježja boli:
 - 1. Kvaliteta pritiska ili stiskanja
 - 2. Blagi do umjereni intenzitet (može ometati aktivnosti, ali ih ne onemogućuje)
 - 3. Bilateralna lokacija
 - 4. Nema pogoršavanja hodanjem uz stepenice ili sličnim rutinskim tjelesnim aktivnostima
- C. Epizodična tenzijska glavobolja u anamnezi (mora biti provjereno)
- D. Podatak o evolutivnoj glavobolji koja postupno povećava učestalost kroz period od barem 3 mjeseca (mora biti provjereno)
- E. Prisutnost oba sljedeća obilježja
 - 1. Nema mučnine niti povraćanja
 - 2. Ne više od jednog: mučnina, fotofobija ili fonofobija (mora biti provjereno)
- F. Ne ispunjava kriterije za hemikraniju kontinuu, novu dnevnu perzistentnu glavobolju ili kroničnu migrenu
- G. Barem jedno od sljedećeg:
 - 1. Nema podataka o poremećajima navedenim u skupinama 5-11
 - 2. Sumnjalo se na takav poremećaj, ali je on isključen adekvatnim pretragama
 - 3. Postoji takav poremećaj, ali prvi napad glavobolje se ne pojavljuje u tijesnom vremenskom odnosu s tim poremećajem

U kroničnoj glavobolji tenzijskog tipa moraju biti prisutne karakteristične glavobolje barem 15 dana mjesečno, odnosno barem 180 dana godišnje kroz barem šest mjeseci, a većina glavobolja ukoliko se ne liječi traje više od 4 sata. Ostale karakteristike ove glavobolje su praktički identične karakteristikama epizodične glavobolje tenzijskog tipa (bol je tupa, poput pritiska ili stezanja, nije pulsirajuća, nije unilateralna; intenzitet boli je blag do osrednji, a bol se ne pogoršava hodaњem uz stepenice ili sličnim rutinskim tjelesnim aktivnostima). Međutim, dopušta se da uz glavobolju budu prisutni pojedinačno ili mučnina ili fonofobija ili fotofobija.

Prevalencija

Podaci o prevalenciji glavobolje tenzijskog tipa značajno variraju ovisno o autoru, metodologiji, načinu sakupljanja podataka, ispitivanoj populaciji i vremenu kroz koje je populacija promatrana, te kriterijima koji su upotrebljavani (je li ispitivana glavobolja tenzijskog tipa, samo epizodična glavobolja tenzijskog tipa ili samo kronična glavobolja tenzijskog tipa).

Epidemiološke studije pokazale su da je glavobolja tenzijskog tipa najčešća glavobolja. Prevalencija glavobolje tenzijskog tipa tijekom života iznosi čak do 78%, a godišnja prevalencija iznosi do 38% pučanstva [19,20].

U većini istraživanja prevalencija epizodične glavobolje tenzijskog tipa je značajno veća nego prevalencija kronične glavobolje tenzijskog tipa. Žene češće imaju glavobolju tenzijskog tipa nego muškarci, a to je posebno naglašeno u kroničnoj glavobolji tenzijskog tipa. Najviša prevalencija ove glavobolje je u dobi između 30. – 40. godine, a kasnije opada. Prevalencija kronične glavobolje tenzijskog tipa raste s dobi, vjerovatno stoga što dio epizodičnih glavobolja tenzijskog tipa tijekom vremena može prijeći u kroničnu glavobolju tenzijskog tipa. Veća je prevalencija epizodične i kronične glavobolje tenzijskog tipa u bijelaca nego u crnaca u oba spola [20,21,22].

Gotovo trećina bolesnika ima glavobolje tenzijskog tipa kroz više od 14 dana godišnje, ali većina ljudi ne traži medicinsku pomoć što dodatno otežava sakupljanje podataka o učestalosti [19,20].

Učestalost epizodične glavobolje tenzijskog tipa korelira s razinom obrazovanja, a najčešća je u fakultetski obrazovanih ljudi. Također, epizodična glavobolja tenzijskog tipa korelira sa socioekonomskim statusom. Nasuprot tome, kronična glavobolja tenzijskog tipa negativno korelira sa socioekonomskim statusom, što je naročito izraženo u žena [20,22].

Ekonomski aspekt

S obzirom na činjenicu da su glavobolje tenzijskog tipa najčešće glavobolje, one imaju velik ekonomski značaj. Međutim, epizodična glavobolja tenzijskog tipa ima tek

osrednji utjecaj na kvalitetu života bolesnika. Ona je uglavnom manje bolna od migrene i manje je vjerojatno da će limitirati svakodnevne aktivnosti [20,23].

Ipak, u Danskoj je 12% uposlenika izostalo s posla barem jednom godišnje zbog epizodične glavobolje tenzijskog tipa, a većina je izostanaka s posla trajala od 1 do 7 dana [24].

U Baltimoreu od svih dana izostanka s posla zbog glavobolje 19% bilo je zbog epizodične glavobolje tenzijskog tipa [20].

Kronična glavobolja tenzijskog tipa ima značajno veći utjecaj na kvalitetu života bolesnika, ali je rjeđa od epizodične. Bolesnici s kroničnom glavoboljom tenzijskog tipa češće su prijavljivali dane izostanka s posla od bolesnika s epizodičnom glavoboljom tenzijskog tipa. Bolesnici su u prosjeku prijavili 27,4 izgubljena radna dana, te 20,4 radnih dana sa smanjenom produktivnošću po osobi [23].

Psihološki čimbenici

Emocionalni stres može uzrokovati glavobolju, a također i povećava intenzitet glavobolje tenzijskog tipa. U čak 85% bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa dijagnosticiran je barem jedan psihosocijalni stres ili psihijatrijska dijagnoza [25,26].

Sklonost somatizaciji, anksioznost i depresija češći su u kroničnoj glavobolji tenzijskog tipa nego u epizodičnoj glavobolji tenzijskog tipa. Razina emocionalne tenzije bila je značajno veća u bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa tijekom i između glavobolja nego u kontrolnih ispitanika [27]. Također, uočena je i viša razina depresije i anksioznosti u bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa [28].

Međutim, psihološka ispitivanja bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa nisu dala konzistentne rezultate. S jedne strane, primjenom Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) nije se našlo značajnih razlika između bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa i migreničara [29]. S druge strane, psihometrijski testovi pokazali su značajno veću razinu anksioznosti, depresije i suprimiranog bijesa u bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa nego u kontrolnoj skupini [30]. Bolesnici s glavoboljom tenzijskog tipa povezivali su negativne emocije kao bijes i anksioznost s napadima glavobolje značajno češće nego migreničari [31]. Međutim, u prospektivnoj, longitudinalnoj studiji skupine devetnaestogodišnjaka i dvadesetogodišnjaka nije nađena veća učestalost anksioznosti niti afektivnih poremećaja u bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa nego u kontrolnoj skupini [32].

Osjetljivost mišića

U nekih bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa pojačana je osjetljivost perikranijskih mišića na manualnu palpaciju. Palpacijom se mogu pronaći osjetljive točke ili čvorići pritisak na koje može dovesti do lokalizirane boli, a dugotrajniji pritisak može

dovesti i do udaljene boli [33]. Najčešće je osjetljivost mišića izražena kod frontalnog i temporalnog mišića, medijalnog i lateralnog pterigoida, masetera, sternokleidomastoidnog mišića i trapeziusa. Međutim, procjena osjetljivosti ovisi kako o reakciji bolesnika tako i o snazi ispitivača [34]. Tijekom epizodične glavobolje tenzijskog tipa osjetljivost mišića je pojačana i najizraženija iznad bolnog mjesta, no ponekad traje i do nekoliko dana nakon glavobolje [35]. U populacijskoj randomiziranoj studiji 66% bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa imalo je osjetljivost perikranijske muskulature [36]. Međutim, primjenom algometra nije nađena promjena praga boli na pritisak [35,37].

Osjetljivost perikranijskih mišića nije specifična i ne može biti dijagnostički kriterij. Ona postoji i u migreničara, ali je osjetljivost izraženija u bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa [38]. Razina osjetljivosti perikranijskih mišića povećava se s učestalošću, intenzitetom i dužinom trajanja glavobolje. Mjerenje elektronskim tlačnim algometrom pokazalo je da su bolesnici s kroničnom glavoboljom tenzijskog tipa imali niži prag boli iznad cefaličnih i ekstracefaličnih regija kada je bila prisutna osjetljivost mišića. Međutim, to nije vrijedilo za bolesnike s epizodičnom glavoboljom tenzijskog tipa [34]. U jednoj studiji nađen je snižen prag boli na pritisak frontalnog mišića u bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa u usporedbi s migreničarima i kontrolnom skupinom [38]. Međutim, u drugoj studiji nije nađena razlika između praga boli na pritisak između bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa, migreničara i kontrolne skupine [36].

Dijagnostika

Dijagnoza glavobolje tenzijskog tipa postavlja se pažljivim uzimanjem anamneze, kliničkim pregledom bolesnika i isključivanjem ostalih uzroka glavobolje, poglavito organskih. Međutim, u mnogim radovima se pokušalo opisati primjenu različitih parakliničkih metoda u dijagnostici glavobolje tenzijskog tipa.

Najčešće se spominje primjena elektromiografije (EMG) kranijalnih i perikranijskih mišića. Objavljeno je mnoštvo radova o EMG-u u bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa, međutim rezultati su nekonzistentni. U bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa zabilježena je viša razina EMG aktivnosti nego u kontrolnoj skupini, no nisu nađene statistički značajne razlike [39]. Jedna meta-analiza pokazala je da ljudi s glavoboljom tenzijskog tipa nemaju promijenjen EMG m. frontalis [40].

Wallasch primjenom transkranijalnog doplera (TCD) opisuje povećanje srednjih brzina strujanja krvi u prednjoj, srednjoj i stražnjoj moždanoj arteriji u bolesnika s epizodičnom glavoboljom tenzijskog tipa u periodu bez glavobolje u usporedbi s kontrolnom skupinom i bolesnicima s kroničnom glavoboljom tenzijskog tipa [41]. Međutim, sličan porast srednjih brzina strujanja krvi zabilježen je i u bolesnika s migrenom tijekom napada i u periodu bez glavobolje [42,43].

Primjenom magnetske rezonancije (MRI) nađene su promjene u bijeloj tvari u oko dvije trećine bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa [44]. Kompjutorizirana tomografija (CT) pokazala je da 22% bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa ima pojedinačne ili multiple lakunarne lezije bez kliničkih simptoma, ali ispitivana skupina bila je starija od bolesnika s normalnim nalazom CT-a [45].

Opisana je snižena koncentracija ioniziranog magnezija u bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa i u bolesnika s migrenom [46]. Između bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa i migreničara postoje biokemijske razlike pogotovo u serotoninu i met-enkefalinu, međutim studije o serotoninu u trombocitima nisu dale konzistentne rezultate [47].

Opisana je aktivacija trombocita u bolesnika s epizodičnom glavoboljom tenzijskog tipa i u bolesnika s migrenom, ali ne i u bolesnika s kroničnom glavoboljom tenzijskog tipa [48,49].

Koncentracije u plazmi neuropeptidskih neurotransmitera kao što su peptid povezan s genom za kalcitonin (calcitonine gene-related peptide- CGRP), supstanca P, neuropeptid Y i vazaoktivni intestinalni polipeptid (VIP) su normalne u bolesnika s kroničnom glavoboljom tenzijskog tipa [50]. Međutim, postoje podaci da je koncentracija CGRP-a u plazmi povišena u bolesnika s migrenom između napada glavobolje, kao i u bolesnika s kroničnom glavoboljom tenzijskog tipa koji imaju pulsirajuću kvalitetu boli [51,52]. Cirkulirajući CGRP mogao bi biti povezan s regulacijom protoka krvi i održavanja vaskularnog tonusa, pa bi povišena koncentracija CGRP u bolesnika s pulsirajućom glavoboljom mogla govoriti u prilog poremećene vaskularne kontrole zbog povećanog otpuštanja CGRP iz senzornih neurona [53].

Primjenom mikrodijalize nađena je poremećena regulacija protoka krvi u osjetljivih skeletnih mišića za vrijeme statičkog rada u bolesnika s kroničnom glavoboljom tenzijskog tipa [54].

Pretpostavljeni mehanizam nastanka boli u kroničnoj glavobolji tenzijskog tipa

Prema novijim istraživanjima, pretpostavlja se da u mehanizmu nastanka boli u bolesnika s kroničnom glavoboljom tenzijskog tipa značajnu ulogu igra dušikov oksid (NO) [55,56].

Velik broj bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa ima povećanu osjetljivost perikranijskih mišića i miofacijalnog tkiva. Prolongirana nociceptivna stimulacija iz perikranijskih mišića omogućava centralnu senzitivaciju nociceptivnih puteva i dovodi do povećane osjetljivosti na bol. Primjenom inhibitora sintaze dušikovog oksida (nitric oxide synthase – NOS) postiže se antinociceptivno djelovanje vjerojatno smanjivanjem centralne senzitivacije na nivou stražnjih rogova kralježnične moždine, jezgre trigemina ili na oba mjesta [57]. Nasuprot tome, primjena gliceril trinitrata može dovesti do endogene sintene dušikovog oksida u bolesnika s kronična glavoboljom tenzijskog tipa

i do aktiviranja perivaskularnih živčanih završetaka i na taj način uzrokovati glavobolju [58]. Postoje neke naznake da bi mehanizam povećane centralne senzitivizacije uzrokovan dušikovim oksidom mogao biti odgovoran za nastanak boli i u drugim primarnim glavoboljama, međutim ta hipoteza za sada nije sigurno dokazana i bit će potrebna dodatna istraživanja kako bi se ta pretpostavka potvrdila ili isključila.

Intramuskularnom infuzijom kombinacije bradikinin, serotonina, histamina i prostaglandina E2 uzrokovalo je značajno veći osjet boli u 15 bolesnika s epizodičnom glavoboljom tenzijskog tipa nego li u kontrolnoj skupini što bi se moglo objasniti senzitivizacijom perifernih nociceptora mada ni centralna senzitivizacija nije isključena [59].

Pretpostavlja se da dugotrajna kontrakcija mišića može dovesti do poremećaja mikrocirkulacije i do posljedične lokalne ishemije mišića, što pak dovodi do povećane osjetljivosti perikranijskih mišića. S druge strane, povećana centralna senzitivizacija (uzrokovana dušikovim oksidom – NO) dovodi do povećane osjetljivosti središnjeg živčanog sustava na osjetne podražaje što povećava simpatičku aktivnost koja može dovesti do periferne vazokonstrikcije čime se smanjuje protok krvi kroz mišiće što dovodi do ishemije mišića i tako uzrokuje bolne podražaje [2,34].

Navedeni mehanizam mogao bi biti odgovoran za prelazak epizodične u kroničnu glavobolju tenzijskog tipa, međutim to nije dokazano i za sada je samo pretpostavka [2].

Epizodična glavobolja tenzijskog tipa može, ali i ne mora prijeći u kroničnu glavobolju tenzijskog tipa. Izgleda da bi prekomjerna upotreba analgetika i drugih lijekova mogla biti čimbenik rizika za prelazak epizodične u kroničnu glavobolju tenzijskog tipa.

Međutim, napad glavobolje tenzijskog tipa može prijeći i u migrenski napad. S druge strane, bolesnici mogu imati istodobno glavobolju tenzijskog tipa i migrenu ili u jednom razdoblju života glavobolju tenzijskog tipa, a nakon toga migrenu. U istraživanju Zieglera i suradnika 62% migreničara imalo je i glavobolju tenzijskog tipa, a 25% bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa imalo je i migrenu [60].

Diferencijalna dijagnoza

Budući da ne postoji specifičan test kojim bi se mogla postaviti dijagnoza glavobolje tenzijskog tipa, u diferencijalnoj dijagnostici glavobolje tenzijskog tipa potrebno je isključiti sve strukturne i metaboličke uzroke glavobolje, kao i sve ostale primarne glavobolje. U diferencijalnoj dijagnostici glavobolje tenzijskog tipa svakako treba uzeti u obzir i ulogu komorbidnih i koegzistentnih stanja [61].

Liječenje

U liječenju glavobolje tenzijskog tipa primjenjuju se farmakoterapijske i druge metode liječenja. U farmakoterapiji akutne glavobolje tenzijskog tipa primjenjuju se analgetici kao što su acetilsalicilna kiselina i paracetamol, te nesteroidni antireumatici,

kao npr. naproksen, ketoprofen, ibuprofen itd. Vrlo je važno uzeti dovoljno veliku dozu lijeka u početku glavobolje [62]. U većini slučajeva će 500-1000 mg acetilsalicilne kiseline ili acetaminofena, 700 mg naproksena ili 25 mg ketoprofena prekinuti glavobolju tenzijskog tipa. 25 mg ketoprofena je bilo učinkovitije od 12,5 mg ketoprofena i 1000 mg acetaminofena i značajno učinkovitije od placeba u 703 bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa [63]. Vrlo su popularni i kombinirani pripravci, kao npr. acetilsalicilna kiselina + paracetamol + kofein. Za neuspjeh terapije uglavnom je odgovorna neadekvatna, tj. premala doza lijeka.

Međutim, treba imati na umu mogućnost pojave paradoksalnog efekta – kada se analgetik uzima gotovo svakodnevno, prestankom uzimanja može doći do rebound glavobolje [64].

Osim analgetika primjenjuju se i miorelaksansi kao što su benzodiazepini. S obzirom na učestalost osjetljivosti perikranijskih mišića, oni se čine logičnim izborom u liječenju glavobolje tenzijskog tipa, međutim vrlo je malo dokumentiranih studija o njihovoj primjeni [65,66,67].

Svakako je potrebno liječiti i prateće bolesti koje mogu uzrokovati ili pogoršavati glavobolju tenzijskog tipa, a od kojih su najznačajniji anksioznost i depresija, pa se u liječenju često primjenjuju anksiolitici i antidepresivi [68].

Uz farmakoterapiju primjenjuju se i drugi načini liječenja kao što su bihevioralna terapija, potrebno je poticati bolesnike da usvoje zdrav način života, da promijene nezdrave navike (npr. pušenje, alkohol), potrebno je uspostaviti redovit ritam spavanja i prehrane, a preporučljiva je i redovita dozirana tjelesna aktivnost. Psihosocijalni pristup i psihoterapija imaju uspjeh u određenog broja bolesnika [61].

Primjena fizikalne terapije, masaža, akupunkture, te injiciranje anestetika u bolne točke također mogu pomoći određenom broju bolesnika.

U liječenju se primjenjuju i tehnike relaksacije uz biofeedback, metode biofeedback-a uz primjenu EMG perikranijalnih mišića, ali su rezultati nekonzistentni [69,70,71,72]. U jednom ispitivanju metoda relaksacije uz pomoć biofeedback-a tijekom jedne godine došlo je do 86% smanjenja intenziteta i trajanja glavobolje u ispitivanoj skupini, nasuprot placebo skupini gdje je smanjenje iznosilo svega 50% [73].

Bolesnici s glavoboljom tenzijskog tipa vrlo su skloni primjeni raznih metoda alternativne medicine.

U zadnje vrijeme sve više radova se pojavljuje o primjeni botulin toksina u liječenju i prevenciji glavobolje tenzijskog tipa. Relja i Telarović su opisali 16 bolesnika s kroničnom glavoboljom tenzijskog tipa kod kojih je lokalno injiciranje botulin toksina tipa A u perikranijske mišiće dovelo do smanjivanja jačine glavobolje, smanjivanja osjetljivosti perikranijskih mišića i do povećanja broja dana bez glavobolje. Zabilježen je konstantni i kumulativni trend poboljšanja tijekom dugotrajne otvorene studije i poboljšanje kvalitete života [74].

U retrospektivnom pregledu 271 bolesnika koji su primali botulin toksin tipa A od 1999. do 2002. godine, Blumenfeld je našao smanjenje broja dana s glavoboljom su 18,9 na 8,3 uz smanjenje intenziteta glavobolja, a 85,6% bolesnika prijavilo je poboljšanje u učestalosti i intenzitetu glavobolja [75].

Freund i Schwartz opisuju 60 bolesnika koji su primali 150 IU botulina u mišiće žvakače nakon čega je više od 50% bolesnika prijavilo poboljšanje glavobolja [76].

Schmitt i suradnici su injicirali 20 IU botulina u m. frontalis i m. temporalis, no nije bilo promjena u intenzitetu boli, broju dana bez glavobolje i potrošnji analgetika u bolesnika s kroničnom glavoboljom tenzijskog tipa [77].

Rollnik i suradnici nisu u dvostruko-slijepoj, placebo kontroliranoj studiji u 21 bolesnika s glavoboljom tenzijskog tipa primjenom 10x20 IU botulina našli razlike između placebo i botulin skupine u učestalosti i trajanju glavobolja, potrošnji analgetika, pragu boli na pritisak, ukupnom skor u osjetljivosti i kvaliteti života [78].

Rollnik i suradnici su 8 bolesnika s kroničnom glavoboljom tenzijskog tipa nasumce podijelili u placebo i botulin (500 IU) skupinu. Iako je EMG pokazao smanjenje mišićne aktivnosti u mirovanju, nije nađena razlika u kliničkim parametrima između botulin i placebo skupine [79].

Rezultati studija primjene botulin toksina u liječenju i prevenciji glavobolja tenzijskog tipa objavljeni do sada su kontradiktorni. Razlozi tome mogla bi biti različita doza primijenjenog botulin toksina, različita mjesta primjene botulina, različiti mišići u koje je injiciran botulin toksin, a pitanje je i koju i kakvu ulogu ima mišićna kontrakcija u nastanku bola u glavobolje tenzijskog tipa. Stoga se za sada ne može donijeti konačni sud o primjeni botulin toksina u liječenju ili prevenciji glavobolje tenzijskog tipa.

Literatura

1. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia. 1988;8 Suppl 7:1-96.
2. ASHINA M. Neurobiology of chronic tension-type headache. Cephalalgia 2004; 24:161-72.
3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. Cephalalgia 2004; 24 (Suppl 1): 1-160.
4. ZIEGLER D.K, HASSANEIN R, HASSANEIN K. Headache syndromes suggested by factorial analysis of symptoms variables in a headache prone population. J Chron Dis 1972; 25:353-63.
5. CHUN W.X. An approach to the nature of tension headache. Headache 1985; 25: 188-9.

6. RASMUSSEN B.K. Migraine and tension-type headache in a general population. Precipitating factors, female hormones, sleep patterns and relation to life-style. *Pain* 1993; 53: 65-72.
7. RASMUSSEN B.K, JENSEN R, OLESEN J. A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1991; 11: 129-34.
8. RASMUSSEN B.K. Migraine and tension-type headache in a general population. Psychosocial factors. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 1138-43.
9. IVERSEN H.K, LANGEMARK M, ANDERSSON P.G, HANSEN P.E, OLESEN J. Clinical characteristics of migraine and episodic tension-type headache in relation to old and new diagnostic criteria. *Headache* 1990; 30: 514-9.
10. BLAU J.N. Sleep deprivation headache. *Cephalalgia* 1990; 10: 157-160.
11. ZIEGLER D.K, HASSANIEN R.S. Specific headache phenomena: Their frequency and coincidence. *Headache* 1990; 30: 152-6
12. SAPER J.R. Changing perspectives of chronic headache. *Clin J Pain* 1986; 2: 19-28.
13. JENSEN R, RASMUSSEN B.K, OLESEN J. Cephalic muscle tenderness and pressure pain threshold in headache. *Pain* 1993; 52:193-9.
14. MATHEW N.T, REUVENI U, PEREZ F. Transformed or evolutionary migraine. *Headache* 1987; 27: 102-6.
15. MATHEW N.T, KURMAN R, PEREZ F. Drug-induced refractory headache. Clinical features and management. *Headache* 1990; 30: 634-8.
16. RASMUSSEN B.K. Migraine and tension-type headache in a general population: Precipitating factors, female hormones, sleep pattern and relation to life-style. *Pain* 1993; 53: 54-72.
17. SILBERSTEIN S.D, LIPTON R.B, SOLOMON S. Classification of daily and near daily headaches. Proposed revisions to the IHS classification. *Headache* 1994; 34: 1-7.
18. SILBERSTEIN S.D, LIPTON R.B. Chronic daily headache, including transformed migraine, chronic tension-type headache, and medication overuse. In: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (ed.). *Wolff's Headache*. 7th ed. Oxford: Oxford University Press: 2001; 247-82.
19. RASMUSSEN B.K, JENSEN R, SCHROLL M, OLESEN J. Epidemiology of headache in a general population-a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:1147-57.
20. SCHWARTZ B.S, STEWART W.F, SIMON D, LIPTON R.B. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA* 1998;279:381-3.
21. WONG T.W, WONG K.S, YU T.S, KAY R. Prevalence of migraine and other headaches in Hong Kong. *Neuroepidemiology*. 1995;14:82-91.
22. LAVADOS P.M, TENHAMM E. Epidemiology of tension-type headache in Santiago, Chile: a prevalence study. *Cephalalgia* 1998;18:552-8.
23. SCHWARTZ B.S, STEWART W.F, LIPTON R.B. Lost workdays and decreased work effectiveness associated with headache in the workplace. *J Occup Environ Med* 1997;39:320-7.

24. RASMUSSEN B.K, JENSEN R, OLESEN J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Community Health* 1992;46:443-6.
25. DE BENEDITTIS G, LORENZETTI A. Minor stressful life events (daily hassles) in chronic primary headache: relationship with MMPI personality patterns. *Headache* 1992;32:330-4.
26. PUCA F, GENCO S, PRUDENZANO M.P, SAVARESE M, BUSSONE G, D'AMICO D, CERBO R, GALA C, COPPOLA MT, GALLAI V, FIRENZE C, SARCHIELLI P, GUAZZELLI M, GUIDETTI V, MANZONI G, GRANELLA F, MURATORIO A, BONUCCELLI U, NUTI A, NAPPI G, SANDRINI G, VERRI AP, SICUTERI F, MARABINI S. Psychiatric comorbidity and psychosocial stress in patients with tension-type headache from headache centers in Italy. The Italian Collaborative Group for the Study of Psychopathological Factors in Primary Headaches. *Cephalalgia* 1999;19:159-64.
27. CATHCART S, PRITCHARD D. Relationships between arousal-related moods and episodic tension-type headache: a biopsychological study. *Headache* 1998;38:214-21.
28. FICEK S.K, WITTROCK DA. Subjective stress and coping in recurrent tension-type headache. *Headache* 1995;35:455-60.
29. PFAFFENRATH V, HUMMELSBERGER J, POLLMANN W, KAUBE H, RATH M. MMPI personality profiles in patients with primary headache syndromes. *Cephalalgia* 1991;11:263-8.
30. HATCH J.P, PRIHODA T.J, MOORE P.J, CYR-PROVOST M, BORCHERDING S, BOUTROS N.N, SELESHI E. A naturalistic study of the relationships among electromyographic activity, psychological stress, and pain in ambulatory tension-type headache patients and headache-free controls. *Psychosom Med* 1991;53:576-84.
31. DONIAS S.H, PEIOGLOU-HARMOUSSI S, GEORGIADIS G, MANOS N. Differential emotional precipitation of migraine and tension-type headache attacks. *Cephalalgia* 1991;11:47-52.
32. MERIKANGAS K.R, STEVENS D.E, ANGST J. Psychopathology and headache syndromes in the community. *Headache* 1994;34:S17-22.
33. JENSEN R, PAIVA T. Episodic tension-type headache. U: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (ur). *The Headaches*. New York 1993; Raven Press: 497-502.
34. JENSEN R, BENDTSEN L, OLESEN J. Muscular factors are of importance in tension-type headache. *Headache* 1998;38:10-7.
35. JENSEN R. Mechanisms of spontaneous tension-type headache: An analysis of tenderness, pain thresholds and EMG. *Pain* 1996; 64:251-6.
36. JENSEN R, RASMUSSEN BK. Muscular disorders in tension-type headache. *Cephalalgia* 1996;16:97-103.
37. BOVE G.M, NILSSON N. Pressure pain threshold and pain tolerance in episodic tension-type headache do not depend on the presence of headache. *Cephalalgia* 1999;19:174-8.

38. SANDRINI G, ANTONACI F, PUCCI E, BONO G, NAPPI G. Comparative study with EMG, pressure algometry and manual palpation in tension-type headache and migraine. *Cephalalgia* 1994;14:451-7.
39. RUGH J.D, HATCH J.P, MOORE P.J, CYR-PROVOST M, BOUTROS N.N, PELLEGRINO C.S. The effects of psychological stress on electromyographic activity and negative affect in ambulatory tension-type headache patients. *Headache* 1990;30:216-9.
40. WITTROCK D.A. The comparison of individuals with tension-type headache and headache-free controls on frontal EMG levels: a meta-analysis. *Headache*. 1997;37:424-32.
41. WALLASCH T.M. Transcranial Doppler ultrasonic findings in episodic and chronic tension-type headache. U: Olesen J, Schoenen J (ur.). *Tension-Type Headache: Classification, Mechanisms and Treatment*. New York 1993; Raven Press: 127-130.
42. THIE A, FUHLENDORF A, SPITZER K, KUNZE K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part II. Ultrasonic features during attacks. *Headache* 1990;30:209-15.
43. ABERNATHY M, DONNELLY G, KAY G, WIENEKE J, MORRIS S, BERGESON S, RAMOS M, CALL D, O'ROURKE D. Transcranial Doppler sonography in headache-free migraineurs. *Headache* 1994;34:198-203.
44. DE BENEDITTIS G, LORENZETTI A, SINA C, BERNASCONI V. Magnetic resonance imaging in migraine and tension-type headache. *Headache* 1995;35:264-8.
45. NAGATA K, HIRATA Y, SATOH Y. Neurologic and radiologic profiles of tension-type headache. U: Olesen J, Schoenen J (ur.). *Tension-Type Headache: Classification, Mechanisms and Treatment*. New York 1993; Raven Press: 131-6.
46. MAUSKOP A, ALTURA B.T, CRACCO R.Q, ALTURA B.M. Intravenous magnesium sulfate rapidly alleviates headaches of various types. *Headache* 1996;36:154-60.
47. FERRARI M.D. Biochemistry of tension-type headache. U: Olesen J, Schoenen J (ur.). *Tension-Type Headache: Classification, Mechanisms and Treatment*. New York 1993; Raven Press: 117-26.
48. KITANO A, SHIMOMURA T, TAKESHIMA T, TAKAHASHI K. Increased 11-dehydrothromboxane B2 in migraine: platelet hyperfunction in patients with migraine during headache-free period. *Headache* 1994;34:515-8.
49. OISHI M, MOCHIZUKI Y. Beta-Thromboglobulin and 11-Dehydrothromboxane B2 in Tension-Type Headache. *Headache* 1998;38:676-8.
50. ASHINA M, BENDTSEN L, JENSEN R, OLESEN J. Plasma levels of substance P, neuropeptide Y and vasoactive intestinal polypeptide in patients with chronic tension-type headache. *Pain* 1999; 83: 541-7.
51. ASHINA M, BENDTSEN L, JENSEN R, SCHIFTER S, OLESEN J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside attacks. *Pain* 2000; 86: 133-8.

52. ASHINA M, BENDTSEN L, JENSEN R, SCHIFTER S, JENSEN-OLESEN I, OLESEN J. Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache. *Neurology* 2000; 55: 129-36.
53. GIRGIS S.I, MACDONALD D.W, STEVENSON J.C, BEVIS P.J, LYNCH C, WIMALAWANSA S.J, SELF C.H, MORRIS H.R, MACINTYRE I. Calcitonin gene-related peptide: potent vasodilator and major product of calcitonin gene. *Lancet* 1985;2(8445):14-6.
54. ASHINA M, STALLKNECHT B, BENDTSEN L, PEDERSEN J.F, GALBO H, DALGAARD P, OLESEN J. In vivo evidence of altered skeletal muscle blood flow in chronic tension-type headache. *Brain* 2002; 125: 320-6.
55. ASHINA M, BENDTSEN L, JENSEN R, LASSEN L.H, SAKAI F, OLESEN J. Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. *Brain* 1999; 122: 1629-35.
56. ASHINA M, BENDTSEN L, JENSEN R, OLESEN J. Nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Brain* 2000; 123: 1830-7.
57. ASHINA M, LASSEN L.H, BENDTSEN L, JENSEN R, OLESEN J. Effects of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial. *Lancet* 1999; 353: 287-9.
58. ASHINA M, SIMONSEN H, BENDTSEN L, JENSEN R, OLESEN J. Glyceryl trinitrate may trigger endogenous nitric oxide production in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 2004;24:967-72.
59. MORK H, ASHINA M, BENDTSEN L, OLESEN J, JENSEN R. Possible mechanisms of pain perception in patients with episodic tension-type headache. A new experimental model of myofascial pain. *Cephalalgia* 2004;24:466-75.
60. ZIEGLER D.K, HASSANEIN R.S. Specific headache phenomena: their frequency and coincidence. *Headache* 1990;30:152-6.
61. SOLOMON S, NEWMAN L.C. Episodic Tension-Type Headache. U: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ (ur.). *Wolff's Headache*, 7th ed. Oxford, Oxford University Press 2001: 238-46.
62. SOLOMON S. OTC analgesics in treating common primary headaches.: A review of safety and efficacy. *Headache* 1994; 34(Suppl 1): 13-21.
63. MEHLISCH D.R, WEAVER M, FLADUNG B. Ketoprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of tension headache. *Headache* 1998;38:579-89.
64. MATHEW N.T, KURMAN R, PEREZ F. Drug induced refractory headache—clinical features and management. *Headache* 1990;30:634-8.
65. ATKINSON D. A single dose placebo-controlled study to assess the effectiveness of adding a muscle relaxant to a compound analgesic in the treatment of tension headache. *J Int Med Res* 1979;7:560-3.
66. GLASSMAN J.M, SOYKA J.P. Muscle contraction (tension) headache; a double blind study comparing the efficacy and safety of meprobamate-aspirin with butalbital-aspirin-phenacetin-caffeine. *Curr Ther Res* 1980; 28: 904-9.

67. GLASSMAN J.M, SOYKA J.P, POLLACK M. Treatment of muscle contraction headache: Mi-crainin vs. aspirin. *Headache* 1982;22:101-9.
68. DE BENEDITTIS G, LORENZETTI A, PIERI A. The role of stressful life events in the onset of chronic primary headache. *Pain* 1990;40:65-75.
69. BUDZYNSKI T.H, STOYVA J.M, ADLER C.S, MULLANEY D.J. EMG biofeedback and tension headache: a controlled outcome study. *Psychosom Med* 1973;35:484-96.
70. CRAM J.R. EMG biofeedback and the treatment of tension headaches: A systematic analysis of treatment components. *Behav Ther* 1980; 11: 699-710.
71. HOFFMANN E. Autonomic, EEG and clinical changes in neurotic patients during EMG biofeedback training. *Res Commun Psychol* 1979; 4: 209-239.
72. ANDRASIK F, HOLROYD K.A. A test of specific and nonspecific effects in the biofeedback treatment of tension headache. *J Consult Clin Psychol* 1980;48:575-86.
73. BUSSONE G, GRAZZI L, D'AMICO D, LEONE M, ANDRASIK F. Biofeedback-assisted relaxation training for young adolescents with tension-type headache: a controlled study. *Cephalalgia*. 1998;18:463-7.
74. RELJA M, TELAROVIĆ S. Botulinum toxin in tension-type headache. *J Neurol* 2004;251 Suppl 1:I12-4.
75. BLUMENFELD A. Botulinum toxin type A as an effective prophylactic treatment in primary headache disorders. *Headache* 2003;43:853-60.
76. FREUND B.J, SCHWARTZ M. Relief of tension-type headache symptoms in subjects with temporomandibular disorders treated with botulinum toxin-A. *Headache*. 2002;42:1033-7.
77. SCHMITT W.J, SLOWEY E, FRAVI N, WEBER S, BURGUNDER J.M. Effect of botulinum toxin A injections in the treatment of chronic tension-type headache: a double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2001;41:658-64.
78. ROLLNIK J.D, TANNEBERGER O, SCHUBERT M, SCHNEIDER U, DENGLER R. Treatment of tension-type headache with botulinum toxin type A: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2000;40:300-5.
79. ROLLNIK J.D, KARST M, FINK M, DENGLER R. Botulinum toxin type A and EMG: a key to the understanding of chronic tension-type headaches? *Headache*. 2001;41:985-9.

SUMMARY

Tension – type headache

Tension-type headache is one of the most frequent and most significant primary headaches. Tension-type headache is very heterogeneous disorder. It could be divided into episodic and chronic tension-type headache. The pain is dull, pressing, tightening, typically band like sensation. The pain is non-pulsating quality, the location is bilateral, and there is no nausea, vomiting, phonophobia and no photophobia. There are no prodromal symptoms and no aura. The pain is mild to moderate and it does not aggravate with routine physical activities. Some patients have increased tenderness of pericranial muscles. Psychological factors are common in tension-type headache. Nitric oxide has important role in the pathophysiology of chronic tension-type headache. Probably it promotes central sensitization and therefore increases nociception.

In differential diagnosis of tension type-headache all structural and metabolic diseases causing headache have to be ruled out, as well as all other primary headaches. Also all comorbid and coexistent states should be considered. In the treatment of tension-type headache pharmacological and non-pharmacological methods are employed. Analgesics, miorelaxants, anxiolytics and antidepressives are most commonly used, as well as physical therapy, massage, acupuncture, behavioral therapy and psychotherapy. Recently, the applications of botulinum toxin have been described in the treatment and prophylaxis of tension-type headache. However, results of studies are conflicting. Therefore up-to-date it is not possible to have final decision about the use of botulinum toxin in the treatment of prophylaxis of tension-type headache.

Key words: tension-type headache, episodic tension-type headache, chronic tension-type headache, classification, etiology, treatment

«CLUSTER» GLAVOBOLJA

Davor Jančuljak

Klinika za neurologiju, Klinička bolnica Osijek

SAŽETAK

Cluster glavobolja je najčešća kratkotrajna primarna glavobolja sa autonomnim simptomima. Dijagnosticira se na osnovi kliničkih znakova i simptoma, a karakterizirana je pojavom nakupljanja napadaja u nakupinama (clusterima) između kojih postoji remisija. Vjerojatni je uzrok glavobolje u paroksizmalnoj abnormalnoj aktivnosti hipotalamusa koja dovodi do hipersenzitivnosti antinoci-cepcijskog sustava, poglavito u trigeminovaskularnom kompleksu, te do prolaznog poremećaja u autonomnom živčanom sustavu. Suvremena terapija je usmjerena suzbijanju akutnog bola u napadaju, te prevenciji i skraćanju clustera, a u refrak-ternim slučajevima primjenjuje se kirurška terapija.

Ključne riječi: cluster glavobolja

Pojam cluster glavobolje

Glavobolja je dobila ovakav naziv jer se napadaji javljaju u nakupinama (eng. *cluster*) s tendencijom periodičkog ponavljanja nakon slobodnog intervala. Zbog pratećih simptoma uslijed afekcije autonomnog živčanog sustava ranije je imala nazive autonomička faciocefalgija, eritroproposalgija, histaminska glavobolja, a prema autoru Hortonu nosi eponim Hortonova glavobolja [1]. Ako clusteri traju od 7 dana do 1 godinu i odvojeni su s intervalom bez boli od najmanje mjesec dana radi se o epizodičkom obliku glavobolje, a u 10% – 20% bolesnika javlja se kronični cluster koji traje više od godinu dana s vrlo kratkom (do mjesec dana) ili nikakvom remisijom. Kronični cluster se može javiti od početka bolesti ili evoluirati iz epizodijske glavobolje.

Epidemiologija

Glavobolja je izuzetno rijetka u općoj populaciji s prevalencijom između 0,07% (San Marino) i 0,09% (Švedska) [2,3]. Incidencija u Minnesoti (SAD) procjenjuje na 9,8/100.000 stanovnika [4]. Smatra se da čini oko 8% – 10 % periodičnih glavobolja [5]. U odnosu na migrenu rjeđa je između 6 i 50 puta. Češća je u muškaraca (85%) nego u žena.

Postoji genetska predispozicija koja je nešto češća u muškaraca nego u žena (1,4: 1), a u Europi se nalazi među srođnicima između 10% – 20% obitelji [6,7].

Javlja se u mlađoj i srednjoj životnoj dobi, a u žena, osobito u kroničnom clusteru i u starijoj životnoj dobi.

Najpoznatiji precipitirajući čimbenik je alkohol, a česte su glavobolje nakon primjene vazodilatatora, osobito nitrata. Opisuju se i pojave clustera nakon psihičkog stresa, prekomjernog izlaganja vrućini, izostavljanja obroka i nakon prekomjernog sna.

U osobnoj anamnezi bolesnika s cluster glavoboljom nalazi se često podatak o traumi glave na mjestu gdje je lokalizirana cluster glavobolja, a takvi bolesnici su skloniji i pojavi peptičkog ulkusa (i do 20%) te koronarne srčane bolesti.

Patogeneza

Nastanak boli u periorbitalnoj regiji nije objašnjen. Oko nije uzrok boli jer se glavobolja može javiti ili perzistirati nakon enukleacije očne jabučice. Smatralo se da bol nastaje u peri kavernoznom području gdje dilatacija vaskularnog pleksusa uslijed recidivirajućih upala u kavernoznom sinusu kompromitira simpatička vlakana što dovodi do autonomnih promjena na licu i pojave Hornerovog sindroma [8]. Nije isključena i patološka hipersenzitivna aktivacija trigeminalnog sustava, osobito trigeminalnotalamičkih projekcijskih puteva [9]. Suvremena koncepcija smatra da je bol centralnog podrijetla jer PET ukazuje na aktivaciju ipsilateralnog hipotalamusa za vrijeme clustera, što objašnjava i periodicitet u nastanku glavobolje [10]. Gornji segmenti cervikalne leđne moždine pod utjecajem hipotalamusa i limbičkog sustava također mogu doprinijeti abnormalnoj ekscitaciji centralnih putova za bol [11].

Tablica 1. Podjela kratkotrajnih autonomnih cefalalgija

• CLUSTER GLAVOBOLJA
epizodijska
kronična
• PAROKSIZMALNA HEMIKRANIJA
epizodijska
kronična
• SUNCT (Kratkotrajni unilateralni napadaji neuralgiformne glavobolje s konjunktivalnom injekcijom i suzenjem)
• HEMICRANIA CONTINUA

Klasifikacija

U cluster glavobolje ubrajaju se primarne kratkotrajne glavobolje koje su praćene autonomnim simptomima – trigeminalne autonomne cefalgije: [12]

Klasifikacija Međunarodnog društva za glavobolje (II. revizija) definirala je dijagnostičke kriterije za cluster glavobolju: [13]

Tablica 2. Dijagnostički kriteriji za cluster glavobolju prema II. Reviziji klasifikacije glavobolja međunarodne udruge za glavobolje

-
- A) 5 napadaja koji zadovoljavaju B-D
 - B) jaka ili vrlo jaka unilateralna orbitalna, supraorbitalna i/ili temporalna bol netretirana traje 15-180 min.
 - C) udružena s jednim od navednih znakova :
 1. ipsilateralna konjunktivalna injekcija i/ili suzenje
 2. ipsilateralna nazalna kongestija i/ili rinoreja
 3. ipsilateralna oteklina vjeđe
 4. ipsilateralno znojenje čela i lica
 5. ipsilateralna mioza i/ili ptoza
 6. osjećaj nemira ili agitacije
 - D) Učestalost napadaja od 1 svaki drugi dan do 8/dan
 - E) Ne može se pripisati drugom poremećaju
 1. Anamneza, fizikalni i neurološki pregled ne ukazuju niti na jedan poremećaj u skupini od 5 do 12: glavobolja u svezi s traumom, vaskularnim poremećajem, nevaskularnim intrakranijskim poremećajem, opojnim tvarima, infekcijom, poremećajem homeostaze, poremećajem dr. kranijalnih struktura, psihijatrijskim poremećajem
 2. Anamneza i/ili fizikalni i/ili neurološki pregled upućuju na poremećaj 5 do 12, ali ga obrada isključuje
 3. Takav poremećaj postoji, ali se ne očituje u bliskoj vremenskoj povezanosti s clusterom
-

Varijeteti epizodijskog i kroničnog oblika clustera definiraju se u istoj klasifikaciji pomoću uvodno navednih kriterija.

Klinička slika

Bol je unilateralna, uvijek na istoj strani glave u području oka i/ili supraorbitalne regije, s mogućim širenjem u sljepoočicu, gornju čeljust i gingivu. Bol je lancinirajuća, opisuje se kao žareća, probadajuća i svrdlajuća. Javlja se više puta dnevno u trajanju od

15 do 180 minuta, češće noću nego danju. Napadine napadaja traju obično od 4 do 8 tjedana u epizodijskom clusteru.

Uz bol su karakteristični pridruženi autonomni i vegetativni simptomi. Najčešće je to suzenje i konjunktivalna injekcija, zatim ptoza, začepljenje nosnica ili rinoreja, rjeđe bradikardija, mučnina i pojačano znojenje. Ove su smetnje tranzitorne, a Hornerov sindrom je reverzibilan.

Opisani su atipični klinički varijeteti: cluster glavobolja s aurom, hemiplegički cluster, cluster glavobolja bez glavobolja i cluster glavobolja bez autonomnih simptoma. [14-17].

Dijagnostika

Dijagnoza se isključivo postavlja na temelju kliničke slike, a nalazi metoda neuroimaginga, premda mogu pokazivati moguću lokalizaciju procesa i disfunkcije, nisu specifični samo za cluster glavobolju.

Diferencijalna dijagnoza

U tablici 3. prikazana su klinička svojstva kroničnih kratkotrajnih glavobolja koja mogu sličiti kliničkoj slici cluster glavobolje.

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza kroničnih kratkotrajnih glavobolja

Obilježje	Kr. cluster	C P H	SUNCT	Hem.Con.	Hipnička
Spol (M/F)	3 : 1	1 : 2	4 : 1	1 : 2	1 : 2
Bol-tip	lancinirajuća	pulsirajuća	probadajuća	kontinuirana	probadajuća
• jakost	vrlo jaka	vrlo jaka	jaka	umjerena	umjerena
• lokaliz.	orbitotemp.	orbitotemp.	orbitotemp.	orbitotemp.	difuzna
• trajanje	15-180 min	2-45 min	15-120 sek	20 min-dani	30-60 min
Frekvencija	1-8 /dan	> 5/ dan	3-100 /dan	Bez pravila	1-3 dan
Auto. simp.	++	++	+++	+/-	-
Trigeri	Alkohol Histamin, NTG	Alkohol pritisak na C4-C5, C2	V1-3	-	san
Noć	++	+	-	+	++
Indometacin	+/-	++	-	++	-

CPH = kronična paroksizmalna hemikranija

SUNCT= kratkotrajni unilateralni neuralgiformne glavobolje s konjunktivalnom injekcijom i suzenjem

Hem. Con. = hemicrania continua

Cluster glavobolju mogu imitirati i sekundarne glavobolje nastale uslijed sljedećih poremećaja: bolesti orbite, herpes zoster ophtalmicus, infekcije maksilarnog sinusa, dentalne impakcije, patologije kavernoznog sinusa (adenom hipofize, paraselarni meningom, trigeminalni neurinom, sfenoidalni sinuitis), patologije kranijalnih krvnih žila (AV malformacije, coiling, vertebralne ili karotidne aneurizme, disekcije arterija, karotidna trombendarterektomija), kao i tumora, intrakranijske kalcifikacije, multiple skleroze, sindroma krađe krvi u art. subclaviji.

Principi liječenja

Liječenje može biti usmjereno na suzbijanje akutnog napadaja i boli, kao i na prevenciju nastanka clustera i njegovog skraćivanja.

Terapija akutnog napadaja

Lijek izbora u akutnom napadaju je sumatriptan koji se daje supkutano u dozi od 6mg.

Inhalacija 100% kisika 7 litara u minuti od 10 do 15 minuta kod većeg broja bolesnika uklanja bol.

Djelovanje se pojačava sublingvalnom primjenom ergotamin tartarata 1 mg svakih 5 minuta do ukupno 2 mg u 15 minuta. Dihidroergotamin 1 mg im. nema tako izražene nuspojave kao ergotamin, ali mnogo sporije djeluje i manje je učinkovit.

Opoidne analgetike i narkotike općenito treba izbjegavati, a njihova učinkovitost u napadaju boli je dvojben.

Lokalna primjena anestetika npr. lidokaina 4% solutio in. 1 ml može biti korisna u nekim slučajevima.

Opisano je i liječenje akutnog napadaja intranazalnim sprejom sumatriptana od 20 mg, zolmitriptan tbl od 10 mg, u hiperbaričkoj komori, valproat tbl 600-1200 mg, topiramat tbl od 50-125 mg, te intranazalnom otopinom kapsaicina i dihidroergotaminskim sprejom. Klinički se pokazala korisna primjena sumatriptana u obliku intranazalnog spreja u dozi od 20 mg, peroralna primjena zolmitriptana u dozi od 10 mg, valproata od 600-1200 mg, topiramata od 50-125 mg te otopine kapsaicina intranazalno 0,025%.

Profilaksa cluster napadaja

U sprječavanju i skraćanju clustera najbolje rezultate pokazala je primjena verapamila u dozi od 2-3x120 mg dnevno. Opravdana je primjena kortikosteroida kroz 3 tjedna. Može se davati prednison peroralno 50-60 mg/d 5-7 dana, a zatim smanjivati dozu za 10 mg svaka 3 dana do isključenja. Kontraindicirano je davanje kod psihičkih promjena, dijabetesa, peptičkog ulkusa.

Ergotamin tartarat 1-2 mg per os koristi se u prevenciji noćnih napadaja.

Litij se koristi u terapiji kronične cluster glavobolje u dozi od 300 do 600 mg u obliku karbonata u početku, s povećanjem do 900 mg kao doze održavanja. Vrlo brzo se postiže duža remisija. Radi nuspojava (tremor, gastrointestinalne smetnje, smetenosti) preporuča se kontrola koncentracije litija u serumu.

Metisergid se zbog nuspojava ne preporučuje u profilaksi više od 6 mjeseci.

Može se pokušati profilaksa epizodijskog clustera melatonin tbl. 10 mg/dan kao i Pizotifen tbl 3 mg/dan, a opisani su slučajevi korištenja klonidina transdermalno 5-75 mg kao i intranazalne otopine kapsaicina 0,025%.

U refrakternim slučajevima, ako se bol javlja unilateralno, pristupa se kirurškom liječenju (perkutana retrogaserijarna rizotomija pomoću radiofrekvencija i perkutana retrogaserijarna rizoliza s glicerolom) [18]. U malom broju pacijenata učinjena je intervencija gama nožem i hipotalamička elektrostimulacija [19,20].

Zaključak

Radi uspješnog liječenja potrebno je cluster glavobolju razlikovati od drugih kratkotrajnih primarnih glavobolja koje su praćene autonomnim simptomima. Budući da je vjerojatni uzrok glavobolje u paroksizmalnoj aktivnosti u središnjem živčanom sustavu (hipotalamusu), pokušava se elektrostimulacijom toga dijela mozga utjecati na sprječavanje nastanka glavobolje. Međutim, sadašnja terapija je pretežito usmjerena na terapiju akutnog napadaja (specifično na modulaciju neurovaskularne upale i nespecifično na analgoanesteziju) kao i na profilaksu clustera. U refraktornim stanjima indicirane su kirurške metode liječenja.

Literatura

1. HORTON B.T. Histaminic cephalgia (Horton's headache or syndrome) Maryland Med J 1961; 10: 178-203.
2. D'ALESSANDRO R, GAMBERINI G, BENASSI G, MORGANTI G, CORTELLI P, LUGARESI E. Cluster headache in the republic of San Marino. Cephalagia 1986; 6: 159-62.
3. EKBOM K, ALBORG B, SCHELE R. Prevalence of migraine and cluster headache in Swedish man of 18. Headache 1978; 18: 9-19.
4. SWANSON J.W, YANAGIHARA T, STANG P.E, O'FALLON W.M, BEARD C.M, MELTON L.J. 3RD, GUESS H.A. Incidence of cluster headaches: a population-based study in Olmsted country, Minnesota. Neurology 1994; 44: 433-7.
5. MANZONI G.C, PRUSINSKI A, OLESEN J, TFELETT-HANSEN P, WELCH K.M.A. (ur.) The Headaches. New York: Raven Press; 1993: 543-5.
6. EL AMRANI M, DUCROS A, BOULON P, AIDI S, CRASSARD I, VISY J.M, TOURNIER-LASSERVE E, BOUSSER M.G. Familial cluster headache: a series of 186 index patients. Headache 2002; 42: 974-7.

7. LEONE M, RUSSEL M.B, RIGAMONTI A, ATTANASIO A, GRAZZI L, D'AMICO D, USAI S, BUSSONE G. Increased familial risk of cluster headache. *Neurology*, 2001; 56: 1233-6.
8. NIEMAN E.A, HURWITZ L.J. Ocular sympathetic palsy in periodic migranous neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1961; 24: 269-73.
9. MAY A, BAHRA A, BUCHEL C, FRACKOWIAK R.S.J, GOADSBY P.J. Experimental cranial pain elicited by capsacain: a PET study. *Pain* 1998; 74: 61-6.
10. MAY A, BAHRA A, BUCHEL C, FRACKOWIAK R.S.J, GOADSBY P.J. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998; 352: 275-8.
11. SJAASTAD O. Cluster headache: the possible significance of midline structures. *Cephalgia* 1988; 8: 229-36.
12. CASUCCI G. Chronic short-lasting headaches: clinical features and differential diagnosis. *Neurol Sci* 2003; 24: S101-7.
13. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl 1): 1-151.
14. SILBERSTEIN S.D, NIKNAM R, ROZEN T.D, YOUNG W.B. Cluster headache with aura. *Neurology* 2000; 54: 219-21.
15. SIOW H.C, YOUNG W.B, PERES M.F.P, ROZEN T.D, SILBERSTEIN S.D. Hemiplegic cluster. *Headache* 2002; 42:136-9
16. VIGL M, ZEBENHOLZER K, WESSELY P. Cluster headache without autonomic symptoms? *Cephalalgia* 2001; 21:926-7.
17. LEONE M, RIGAMONTI A, BUSSONE G. Cluster headache sine headache: two new cases in one family. *Cephalalgia* 2002; 22: 12-4.
18. BROGGI G, FRANZINI A, FERROLI P. Cluster headache: role of surgery. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20: S75-9.
19. FORD R.G, FORD K.T, SWAID S, YOUNG P, JENNELLE R. Gamma knife treatment of refractory cluster headache. *Headache* 1998; 38: 3-9.
20. LEONE M, FRANZINI A, BROGGI G, BUSSONE G. Hypothalamic deep brain stimulation for intractable chronic cluster headache: a 3-year follow-up. *Neurol Sci* 2003; 24: S143-5.

SUMMARY

Cluster headache

Cluster headache is the most frequent primary trigeminal autonomic cephalgia. Diagnosis is set upon clinical features of the headache and typical periodicity of cluster attacks with remissions. The most probable cause of pain is paroxysmal abnormal activity of hypothalamus that may lead both to hypersensitivity of the antinociceptive system, especially in the trigeminovascular complex, and to a transitory disfunction of the autonomic system. Current therapy is focused on the abortion of acute pain in the headache attack, as well as on prevention and disruption of clusters. Intractable cases are indication for surgery.

Key words: cluster headache

NEUROLOŠKE BOLESTI I DRUGI UZROCI GLAVOBOLJA

Vesna Šerić

Klinika za neurologiju, Klinička bolnica «Sestre milosrdnice», Zagreb
Referentni centar za neurovaskularne poremećaje
Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske

SAŽETAK

Svakom liječniku dobro je poznato da su većina glavobolja s kojima se susreće u svakodnevnoj praksi benigna oboljenja ili poremećaji koje se često definiraju pojmom funkcionalne glavobolje.

Glavobolja se može javiti kao pratilac čitavog niza oboljenja uključivši digestivni trakt, žučne putove, genitalne organe, mišiće glave i vrata, bolesti nosa, oka, uha, upalnih procesa u lubanjskoj šupljini, naročito moždanih opni i krvnih žila.

Ova skupina glavobolja obuhvaća glavobolje koje su uzrokovane raznim vanjskim činiteljima, kao pritiskom na glavu izvana, hladnoćom, ili nekim unutarnjim činiteljima kao posljedicom kašlja, fizičke aktivnosti, ili su vezane uz seksualnu aktivnost. Osobito je opasna glavobolja koja se javlja kao posljedica subarahnoidalnog krvarenja odnosno posljedice ruptуре krvnožilnih malformacija i u tim slučajevima je važno razlikovati takve glavobolje od glavobolja koje nastaju uslijed spaciokompresivnih procesa.

Kod glavobolja moramo voditi računa o osnovnim karakteristikama:

O vrsti i kvaliteti boli (pritisak, kuckanje itd.), o jačini i intezitetu boli (blaga, umjerena ili jaka), o mjestu boli (jednostrana, obostrana itd.), o povezanosti s uobičajenom fizičkom aktivnošću.

Vrlo je važno voditi računa o pratećim simptomima glavobolje (mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija, aura) a svi ti simptomi mogu nas navesti na vrstu odnosno tip glavobolje.

Ključne riječi: glavobolja, etiologija, klinička slika

GLAVOBOLJA I TRAUMA (posttraumatska glavobolja)

Glavobolja je relativno česta i javlja se u 50 % bolesnika. Javlja se dan, dva nakon ozljede glave. Često početno pogoršanje prethodi postupnom poboljšanju. Često se

javlja opća slabost, nelagoda i intermitentne egzacerbacije [1]. Prateći simptomi su vrtoglavica smetnje koncentracije, emocionalna labilnost poremećaj pamćenja. Ukoliko glavobolja nastaje unutar 14 dana nakon povrede spada u akutne, a ukoliko se javlja poslije četrnaestog dana su kronične posttraumatske glavobolje.

Akutne glavobolje prestaju u periodu do 8 tjedana od povrede i po opisu su naj-sličnije tenzijskim glavoboljama. Mogu biti pulsirajućeg karaktera a ponekad dolaze u mahovima. Kronične glavobolje traju i nakon 8 tjedana a s dužinom trajanja mijenja se karakter bolnosti [2].

U akutnoj glavobolji kao i u početku kroničnih glavobolja važno je utvrditi postoji li organski uzrok takve glavobolje koji se može operativno odstraniti (intracerebralni, subduralni i epiduralni hematomi, odnosno da li postoji kontuzija mozga).

Kronična posttraumatska glavobolja sa značajnom traumom

Obično je praćena gubitkom svijesti, često se javlja posttraumatska amnezija koja traje manje od 10 min a neophodna je abnormalnost u barem dva od sljedećih dijagnostičkih kriterija: klinički neurološki ispad, kraniogram, neuroimaging pretrage, EEG, LP, vestibularni testovi uz neuropsihološko testiranje.

Glavobolja povezana s trzajnom povredom vrata (Whiplash injury).

Kod većine bolesnika javljaju se različiti simptomi koji nastaju unutar nekoliko dana. Kod većine se javlja bol u vratu, uz zatiljnu glavobolju. Polovina bolesnika ima mučninu i vrtoglavicu. Kod kasnih simptoma javlja se većinom tenzijska glavobolje dok kod bolesnika koji su ranije imali migrenu javlja se glavobolja migrenskog tipa – te nešto rjeđe cervikogena glavobolja [3].

GLAVOBOLJA POVEZANA S VASKULARNIM POREMEĆAJIMA

Glavobolja kao simptom vezana je uz cerebrovaskularnu bolest. Vrlo često se javlja kao simptom uz nastanak moždanog udara. Glavobolja je vremenski povezana s početkom simptoma bolesti. Svi dijagnostički testovi također.

Glavobolja se često javlja kod tranzitorne ishemijske atake a simptomi se povlače za manje od 24 sata. U nastupu akutnog cerebrovaskularnog infarkta simptomi traju više od 24 sata.

Javlja se kao dominantan simptom kod subarahnoidalne hemoragije.

Glavobolja i malformacija krvnih žila: bolesnici opisuju glavobolju “kao nikada do sada” opisuju kao da je “nešto puklo u glavi” u 97% bolesnika kod 30% je latrelizirana na predominantnoj na strani aneurizme [4]. Prateći simptomi su poremećaj svijesti, epilep-

tički napadaj, mučnina, povraćanje meningizam. Takva glavobolja nastaje uslijed rupture aneurizmatске vreće ili arteriovenske malformacije. Rupturirana aneurizma pretežito krvari u subarahnoidalni prostor, a može prodrijeti i u moždani parenhim i ventrikularni sustav. Novija su istraživanja pokazala da su u oko 50 % bolesnika prisutni upozoravajući znakovi u vidu glavobolje koji se najčešće ne prepoznaju. Najvjerojatnije nastaju zbog krvarenja u zid aneurizme (poput udara groma) ili zbog sitnih krvarenja aneurizme koja se odmah ograniče [5].

Glavobolja i intracerebralno krvarenje: glavobolja je praćena povraćanjem, uz poremećaj svijesti te povećani intrakranijski tlak i česti pomak intrakranijskih struktura uzrokovanih veličinom hematoma.

Glavobolja zbog arteritisa gigantskih stanica je karakterizirana bolnošću i oteklinom arterija skalpa, što je najčešće kod a. temporalis superficijalis. Glavobolja je pulsirajućeg karaktera, a prisutna je i povišena sedimentacija eritrocita. Da bi se postavila definitivna dijagnoza potrebna je biopsija arterije. Odmah se liječi kortikosteroidima čak i prije postavljanja definitivne dijagnoze a zbog opasnosti od gubitka vida koji može nastati poradi zahvaćanja a. oftalmike upalom.

Glavobolju pulsirajućeg karaktera može uzrokovati *disekcija karotida ili vertebralne* arterije a glavobolja je najčešće lokaliziranog karaktera. Obično se javlja kao prateći simptom ishemijskog moždanog zbivanja.

Glavobolje kod kavernoznog ili venskog angioma. Nerupturirana aneurizma Wili-sovog kruga, disekcija karotidne ili vertebralne arterije.

Carotidinia je benigna glavobolja a bol potječe od a. karotis obično iz područja bifurkacije u vratu zbog dilatacije, distenzije kao i pomicanja krvne žile. Najčešće glavobolja spontano prestaje nakon dva tjedna. Bolnost karotide može se javiti kod migrene, temporalnog arteritisa. Sedimentacija je normalna.

Arterijska hipertenzija je često praćena glavoboljom, ponekad je to prvi simptom koji pomaže kod otkrivanja povišenog tlaka. Karakteristično je da se javlja najčešće ujutro, ali visoki tlak ne mora biti sukladan intezitetu glavobolje. Često je vezana uz feokromocitom, hipertenzivne encefalopatije.

GLAVOBOLJA I NEVASKULARNI INTRAKRANIJSKI PROCESI

Glavobolja i spaciokompresivni poremećaj (intrakranijski tumori).

Glavobolja kao simptom javlja se u 40 – 50% bolesnika. Bol je podmukla, nije poput “kuckanja” i teško se razlikuje od tenzijske glavobolje. Najčešće je locirana na strani

tumora, ali može biti i difuzna. Kod 1% bolesnika javlja se pogoršanje kod kašljanja, naganjanja ili naprezanja. Prateći simptomi su najčešće mučnina, povraćanje, prolazni poremećaj vida a kod 10% bolesnika javlja se edem papile. Generalizirana glavobolja je vjerojatno zbog povišenog intrakranijskog tlaka, a ne smijemo zaboraviti i vrlo čest trias simptoma: glavobolja, povraćanje, zastoja papila [6]. Uzrok glavobolje je vrlo vjerojatna trakcija struktura osjetljivih na bol kao što su velike krvne žile, dura mater i kranijalni živci. Obično bolesnici navode da se promijenio karakter glavobolje. Često se javlja odstupanje u neurološkom statusu, a glavobolja se pogoršava kod promjene položaja i kod naganjanja. Pojačava se kod kihanja, kašljanja ili Valsava pokusa te kod defekacije. Javlja se pogoršanje glavobolje tijekom noći, te bolesnika budi glavobolja. Pretpostavlja se da je to zbog prolaznog povećanja CO₂ ili/i zbog ležećeg položaja ili smanjena moždanog venskog povrata krvi. Glavobolje se javljaju uglavnom noću ili ranojutarnjim satima pa se bolesnici bude zbog glavobolje.

Glavobolje i intrakranijske infekcije

Javljaju se tijekom općih i fokalnih infekcija (ne glave) a mogu se javiti u početku bolesti Glavobolje, koje su srednjeg do jakog inteziteta mogu biti pulsirajućeg karaktera a u vezi su s varijacijama cerebrospinalnog likvora [8]. Liječenje osnovne bolesti dovodi do smanjenja glavobolje. Meningealne glavobolje su po intezitetu najjače i traju za vrijeme procesa. Glavobolja povezana s bakterijskim meningitisom, limfocitnim meningitisom, encefalitisom, subduralnim empijem ili apcesom.

Ako se kod bolesnika javi takva glavobolja, kao nikada u životu mora se osim na subarahnoidalno krvarenje misliti na upalu SŽS-a. Upala ne intrakranijske lokacije, misli se na pluća, paranazalne ili mastoidne sinuse, ili na meningitis. Ili na intrakranijski apces. Bol kod apcesa je lokalizirana na strani apcesa. 15 % bolesnika ima zakočenu šiju. Ako se javi promjena stanja svijesti najčešće se razvija edem mozga, ako se javlja povraćanje znak je to povišenog intrakranijskog tlaka. 45% – 50 % bolesnika ima povišenu temperaturu. Kod 50% bolesnika javlja se neurološki deficit, poremećaj n. III, i n. VI.

Postpunkcijska glavobolja

Najčešća komplikacija nakon LP-a je glavobolja. Javlja se kod 10% – 30 % bolesnika, od 24 do 28 sati nakon LP-a. Često je locirana frontalno ili okcipitalno. Pogoršava se kod uspravnog položaja, a smanjuje u ležećem položaju. Ponekad se javlja mučnina, povraćanje, vrtoglavica, tinitus, i prolazni poremećaj vida.

Glavobolja u vezi s metaboličkim poremećajima

Metabolički poremećaji se dokazuju klinički i laboratorijski. Takva se glavobolja javlja kod hipoksije (visoka nadmorska visina ili kod pada tlaka) hiperkapnije (kada

nije praćena hipoksijom). Hipoglikemija (GUK manje 2,2 mmol) ili uzrokovane dijalizom. Glavobolje uzrokovane dijalizom nastaju zbog prebrzog istjecanja hiperosmolarnih tvari iz krvi dok su još prisutne u intrakranijskoj cirkulaciji.

Benigna glavobolja provocirana kašljem

Javlja se iznenadna bol. Bol je bilateralna, traje manje od 1 minuta, i isključena je strukturalna lezija.

Benigna glavobolja provocirana fizičkim vježbanjem

Uvijek joj prethodi fizička aktivnost. Javlja se obostrano, tupa "probadajuća" migrenskog je karaktera kod migreničara. Bol traje od 5 min do 24 sata. Prevenira se izbjegavanjem vježbanja. Obvezno je isključena sistemska ili druga intrakranijska patologija.

Glavobolja uzrokovana hladnim stimulusom (ice cream headache).

Javlja se za vrijeme ingestije hladne hrane ili pića. Glavobolja traje manje od 5 minuta, bol je uglavnom locirana u sredini čela a kod migreničara u arealu obično zahvaćenim migrenom. Obično se prevenira naglim gutanjem hladnog stimulusa, i nije udružena s organskom bolešću.

Glavobolja uzrokovana seksualnom aktivnošću orgazmatička glavobolja, koitalna glavobolja

Glavobolji prethodi seksualno uzbuđenje. Obično je bilateralna (rjeđe unilateralna), traje od 1 minute do 3 sata (prosjek 30 min). Isključena je druga intrakranijska patologija (aneurizma), može biti tupa, eksplozivna, posturalna bol.

Hypnic haedache

Opisan je 71 slučaj u literaturi, glavobolja obično probudi bolesnike iz sna u REM fazi. Glavobolja se javlja barem 15 puta u mjesec dana, napadaj traje 5-60 min (manje 180). Bol nije udružena s autonomnim simptomima. Uglavnom nema mučnine, foto i fonofobije i pogoršanja boli s fizičkom aktivnošću. Napad počinje 2-4 sata nakon usnivanja, između 1-3 sata noću.

Glavobolja uzrokovana uzimanjem ili prekidanjem uzimanja različitih supstanci

Različite supstance kao, nitrati, nitriti (hot dog haedache), glutamati (chinese restaurant haedache), alkohol mogu jednim uzimanjem izazvati glavobolju u pojedinaca osjetljivih na određene tvari a mogu biti i trigger čimbenici za razvoj migrene ili glavobolje u skupinama [9].

Tijekom uzimanja visokih doza lijekova naročito analgetika ili preparata ergota može se javiti glavobolja (više od 1 g ergotamina) prilikom pokušaja smanjenja doze ili prekida uzimanja) migreničari poznati ranije kao ergot rebound headache. Kod uzimanja veće doze alkohola idućeg dana se može javiti glavobolja. Uzimanje kofeina (15 g kofeina mjesečno).

GLAVOBOLJA I TRUDNOĆA

Kod 80% žena reproduktivne dobi zbog hormonskih promjena može se javiti glavobolja. Migrena se većinom poboljšava u trudnoći uz povećani estrogen. A kod 30% do 40% žena nema promjena. Ne utječe na ishod trudnoće i nije čimbenik rizika za moždani udar [10].

Novonastale glavobolje u trudnoći najčešće su ili migrenskog tipa ili tenzijske naravi. Ako se tada javlja uz hipertenziju, proteinuriju i edem u trećem trimestru i uz neurološki status mora se misliti na *preeklampsiju* ili u slučaju kada se javlja glavobolja uz hiperkoagulabilno stanje te epi napadaj, poremećaj osjeta ili čak i fokalni neurološki ispad mora se misliti na *cerebralnu vensku trombozu* [11].

Glavobolja povezana s poremećajem homeostaze

Ova glavobolja povezana je s hipoksijom ili hipoerkapnijom i javlja se kod visoke nadmorske visine, ili pri ronjenju.

Glavobolje u svezi s poremećajima kostiju glave, vrata, očiju, uši, nosa, sinusa, zuba i drugih struktura

Glavobolja se javlja kod bolesti kostiju glave (osteomijelitis, multipli mijelom, Pagetova bolest metastaze) kod poremećaja vratne kralješnice, bolesti očiju (glaukom, nekorigirane refrakterne anomalije) ušiju (upale srednjeg uha) nosa i sinusa (sinuitis) bolesti zuba i drugih struktura glave [12].

Bolesti zuba, odontogena bol prepoznaje se po osjetljivosti na toplo i hladno bol se opisuje kao "kljucanje, udaranje" i prenosi se na okolne strukture.

Takve bolesti zahtijevaju liječenje osnovne bolesti.

Glossodinija – bol uz žarenje i pečenje na vrhu jezika ili rjeđe na usnama (pretpostavlja se da se radi o psihogenom oboljenju).

KRANIJSKE NEURALGIJE, BOL ŽIVČANOG SNOPI I BOL PORADI DEAFERENTACIJE

Kontinuirana bol kranijalnih živaca

Bol se javlja kontinuirano, srednjeg do jakog intenziteta u području jednog ili više kranijalnih živaca ili vratnih korijena. Uzrokuje [13]:

Retrobulbarni neuritis: javlja se bol iza oka, praćena oštećenjem vida.

Tolosa Huntov sindrom: unilateralna orbitalna bol uzrokovana granulomskom upalom u području sinus kavernozusa ili fisura orbitalis superior. (III, IV, VI, VII i periarterijska vlakna simpatikusa i optikusa). Ako se ne liječi prestaje za 8 tjedana. Uz kortikosteroide prestaje za 48 sati.

Herpes zoster i postherpetična neuralgija praćena je izbijanjem herpetičkih eflorescencija u području senzibilne grane kranijalnog živca.

Dijabetički neuritis: kod neprepoznatog i ne liječenog dijabetesa najčešće boli u području oka, ili naglo nastalom lezijom n. okulomotorijusa.

Readerov paratrigeminalni sindrom afekcija N V i N III najčešće metastatskim procesom dolazi do bolnosti u granama trigeminusa uz parezu n. okulomotorijusa /mioza, ptotus uz smanjeno znojenje polovine lica/.

Neuralgije

Bol je obilježena paroksizmalnim javljanjem vrlo jake boli, oštre, žareće ili čupajuće po karakteru koja traje 2 minute više puta dnevno, između dva napadaja nema boli, a napadaji boli se mogu isprovocirati podražavanjem trigger zona. Najčešće je u području n. maksilarisa i n. mandibularisa.

- Neuralgia n. trigeminusa: nema makroskopskog patoanatomskog nalaza a mikroskopski je degenerativna hiper mijelinizacija u Gasserovom ganglionu hipertrofija aksona, često se govori o kompresiji aterosklerotski izvijugane a. cerebelli superior.
- Neuralgia n. glossopharyngei vrlo je rijetka, nagla kao ubod igle ili noža, javlja se dva do tri puta godišnje. Česta je kombinacija boli, zajedno s neuralgijom n. trigeminusa.
- Neuralgia intermedijusa je neuralgia geniculatusa, osnova boli je u senzitivnom dijelu facijalisa, bol je paroksizmalna, lokalizirana u vanjskom slušnom kanalu, javlja se u kratkim zamasima ili kao trajna bol.

Literatura

1. GORELICK, P.B, HIER, D.B, CAPLAN, L.R. et al. Neurology 1986;36: 1445
2. Haas D.C. Chronic post-traumatic headaches classified and compared with natural haeadaches. Cephalgia 1996, 16:486-493
3. STURZENEGGE et al. Presenting symptoms and sings after whiplash injury. The influence of accident mechanisms. Neurology 1994 ;44:688-693
4. RAPS, E.C, ROGERS, I.D, GALETTA, SLET al. The clinical spectrum of unruptured intracranial aneurysms. Arch neurol. 1993;50:265
5. ANDERSON et al. Triggers of subarchnoid hemorrhage: role od physicalexertion, smoking and alcohol in the Australasian. Cooperative research on Subarachnoid Hemorrhage Study [ACROSS]. Stroke 2003;34:1771
6. PATCHELL R. Brain metastases. Hand book of neurology 1997 ;25. 135
7. EVANS et al. Assessment :Prevention of post –lumbar puncture headache :Report of the therapeutics and tehnology assessment subcommittee of the American Academy of neurology: neurology 2000 ;55:909
8. HARLING D.W, PEATFIELD, VAN HILLE P.T, ABBOT R.J. Tunderclap headache:Headache 1992;32. 396
9. SILBERSTEIN S.D. Evaluation of emergency treatment of headache:headache 1992;32. 396
10. MARCUS D.A. Interrelationships of neurochemicals, estrogen and recurring Headache. Pain 1995 ;62:129.
11. SILBERSTEIN S.D. Migraine and pregnancy: Neurol Clin 1997 ;15:209
12. SCHARFF L. et al. Headache during preganacy and in the postpartum:a prospective study. Headache 1997;37:203.
13. PAULSON G.W. Headaches in woman, inculuding tension-type headache in general population: precipitating factors, female hormones, sleep patern and relation to lifestyle. Pain 1993;53:65

SUMMARY

Neurological disorders and other causes of headache

The fact that most headaches in everyday practice are either benign disorders or disorders often defined as functional headaches is well known to every physician. Headaches can accompany many different disorders including gastrointestinal system, biliary system, genital system, head and neck muscles, nose, ear, and throat diseases, inflammatory processes inside the skull, especially cerebral meninges and blood vessels.

This group of headaches includes headaches caused by extrinsic factors such as applied pressure or cold, and intrinsic factors such as cough, physical activity, or sexual activity. Headaches, which occur as a consequence of subarachnoid hemorrhage, are extremely dangerous.

It is very important to define the type, quality, localization and intensity of headache pain and keep track of symptoms accompanying headaches (nausea, vomiting, photophobia, phonophobia, and aura). These characteristics are important for correct diagnosis.

Keywords: headaches, etiology, clinical features

NEUROSONOLOGIJA U DIJAGNOSTICI GLAVOBOLJA

Arijana Lovrenčić-Huzjan

Klinika za neurologiju, Klinička bolnica «Sestre milosrdnice», Zagreb
Referentni centar za neurovaskularne poremećaje
Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske

SAŽETAK

Neursonologija je skup dijagnostičkih metoda koja omogućava procjenu moždane hemodinamike u živom vremenu uz krevet bolesnika. Zbog neinvazivnosti omogućava praćenje bolesnika, ali se u velikoj mjeri koristi i u zdravih pojedinaca u procjeni moždane hemodinamike i djelovanja čimbenika rizika poremećaja moždane cirkulacije.

Ekstrakranijski obojeni dopler pruža informacije o ekstrakranijskoj moždanoj cirkulaciji. Omogućava prikaz morfologije i hemodinamike u fiziološkim uvjetima ili varijabilnih krvnih žila, ali i aterosklerotskih, upalnih i disecirajućih promjena karotidnih i vertebralnih arterija koje se manifestiraju pojavom simptomatskih glavobolja. Transkranijalni dopler omogućava prikaz intrakranijske moždane hemodinamike u živom vremenu, što omogućava praćenje, tijekom testiranja, moždane cirkulacije kod promjene fizioloških uvjeta. U patološkim uvjetima, kao što je stenoza ili disekcija, prikazuje učinak poremećaja ekstrakranijske na intrakranijsku hemodinamiku. Noviji programi omogućavaju praćenje embolijskih signala i procjenu desno-lijevih srčanih komunikacija. Kod moždanog krvarenja omogućava prikaz krvareće krvožilne tvorbe, odnosno žile hraniteljice tvorbe. Moguće je pratiti razvoj spazma kod moždanog krvarenja, traume ili infekcije, odnosno regresiju uz adekvatnu terapiju.

Migrena se povezuje s poremećajima moždane cirkulacije, tako da je zamijećena povećana učestalost hipoplazije vertebralne arterije u migrene s aurom. U interiktalnom i iktalnom razdoblju različit je tip hemodinamskih promjena u migreni s aurom u odnosu na migrenu bez aure. U migrene s aurom zamijećena je promijenjena cerebrovaskularna reaktivnost, a različiti su rezultati dobiveni tijekom farmakoterapije. Najznačajniji su noviji rezultati koji su pokazali povezanost moždanog udara i migrene s otvorenim foramenom ovale, te paradoksalnim embolizmom. Transkatetersko zatvaranje foramena ovale dovelo je do prestanka ili poboljšanja migrene u većeg dijela bolesnika.

Neurosonološke metode primjenjuju se u dijagnostici i praćenju bolesnika s primarnim i sekundarnim glavoboljama kako bi se ustanovila fiziologija i patofi-

ziologija glavobolje, procijenio rizik ka nastanku moždanog udara, odnosno pratili bolesnici s moždanim udarom i glavoboljom.

Ključne riječi: glavobolja, karotidni obojeni dopler prikaz, transkranijски dopler, migrena, otvoreni foramen ovale

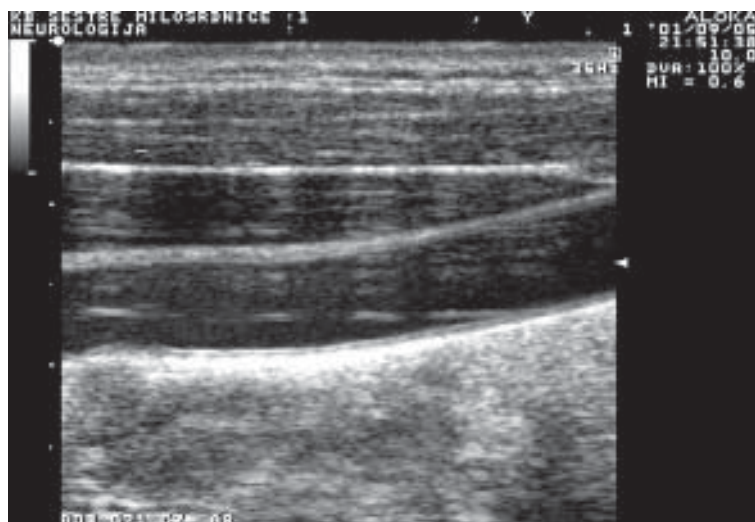
Uvod

Budući da je glavobolja najčešći simptom u općoj populaciji, ali i u neurologiji, neophodno je razlikovanje primarnih/funkcionalnih od sekundarnih glavobolja. U dijagnostici sekundarnih glavobolja neophodan je slikovni prikaz. Neurosonologija je skup dijagnostičkih metoda koja omogućava procjenu moždane hemodinamike u živom vremenu. Na taj je način omogućeno prepoznavanje pojedinaca pod rizikom za poremećaje moždane hemodinamike. Zbog neinvazivnosti moguće je praćenje i zdravih pojedinaca i bolesnika s poremećajima moždane hemodinamike. Kako je oprema transportabilna i ne zahtijeva posebne uvjete, moguće je praćenje moždane cirkulacije uz krevet bolesnika [1]. Pri tome se u ekstrakranijskom dijelu prikazuje morfologija karotidnih i vertebralnih arterija, njihove varijacije, te prisustvo patologije u vidu aterosklerotskih plakova, upalnih ili disecirajućih promjena, a usporedno s tim i hemodinamske promjene. Intrakranijski se prikazuje moždana hemodinamika u živom vremenu transkranijским doplerom (TCD). Odlična vremenska rezolucija omogućava praćenje uz krevet bolesnika, gdje se na temelju dubina i karakteristika hemodinamskog spektra identificira krvna žila. Promjene hemodinamike u patološkim uvjetima se prikazuju kao promjene izgleda hemodinamskog spektra, promjenom amplitude ili pojavom muzikalnih šumova. Moždano krvožilje se prilagođava promjenama u opskrbi krvlju nizom zaštitnih mehanizama, kako bi opskrba mozga krvlju ostala stalna. Zbog odlične vremenske rezolucije koja omogućava praćenje moždane hemodinamike u živom vremenu moguće je testirati TCD-om zaštitne mehanizme u fiziološkim ili patološkim uvjetima pomoću testova autoregulacije, vazoreaktivnosti ili evociranog protoka [2]. Autoregulacija je odgovor na promjene krvnog tlaka koji mijenja moždani perfuzijski tlak, a provodi se induciranom hipotenzijom, Valsalva manevrom ili tilt testom. Vazoreaktivnost se testira odgovorom moždanog krvožilja na primjenu vazoaktivnih supstancija koje dovode do tkivne acidoze, a provode se inhalacijom ugljičnog dioksida, zadržavanjem daha ili primjenom acetazolamida. Moždana aktivacija dovodi do regionalnog porasta opskrbe tog područja krvlju, te se stoga ispituje praćenjem moždanog protoka na vanjsku kortikalnu aktivaciju koja može biti vidna, slušna ili kognitivna. Noviji programi omogućili su detekciju embolijskih signala transkranijским doplerom, a bolesnici kod kojih se oni registriraju su pod povećanim rizikom za nastanak moždanog udara [3]. Primjena ultrazvučnog kontrastnog sredstva je potencijalna metoda u detekciji desno-lijevih srčanih komunikacija prilikom registracije mjehurića u srednjoj

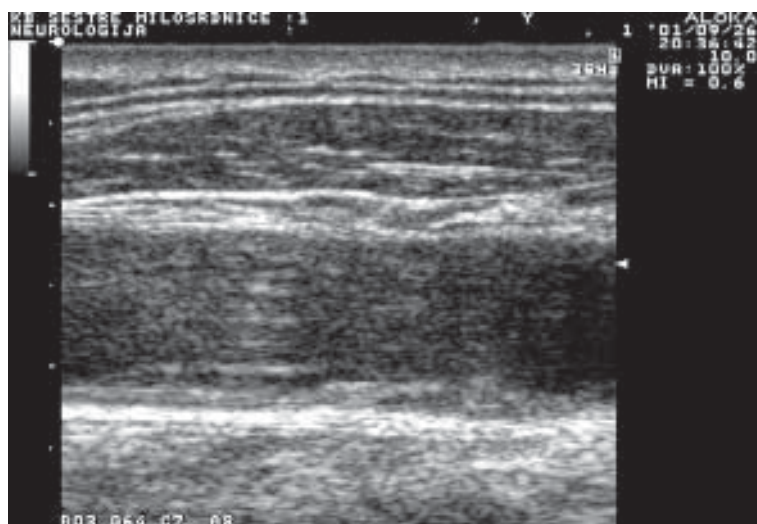
moždanoj arteriji (test mjehurića – «bubble test») [4]. Pouzdanost je povećana uz Valsalva manevar. Ovisno o količini registriranih mjehurića procjenjuje se veličina komunikacije, iako transezofagealni ultrazvuk i dalje ostaje zlatni standard za dokazivanje otvorenog foramena ovale ili atrijske septalne aneurizme. Razvoj aparature i sonde omogućio je upotrebu obojenog doplera u prikazu intrakranijske cirkulacije, što je povećalo pouzdanost nalaza, kao i prikaz patoloških vaskulariziranih intrakranijskih struktura, dok se za ostalu morfologiju zbog bolje prostorne rezolucije koriste druge metode slikovnog prikaza.

PRIMJENA EKSTRAKRANIJSKOG OBOJENOG DOPLERA U SEKUNDARNIM GLAVOBOLJAMA

Pomoću visokorezolutnog ultrazvuka moguća je procjena fine morfologije karotidnih i vertebralnih arterija. Prikazuje se debljina intime i medije (IMT – intima-media thickness) (Slika 1A, 1B), aterosklerotski plakovi koji mogu biti različiti po karakteristikama ehogenosti (Slika 2A, 2B), ili se mogu razlikovati prema homogenosti plaka (Slika 3A, 3B) [1]. Vertebralne arterije se u ekstrakranijskom dijelu prikazuju od polazišta iz subklavijalne arterije do intervertebralnog tijeka, u intervertebralnom dijelu između kralješaka (Slika 4), a u dijela osoba i njihov zavoj oko atlasa. Pri tome se uvijek čini usporedba jedne i druge strane, kako u širinama lumena, tako i u hemodinamskim karakteristikama brzina strujanja krvi i indeksa pulsatilnosti te smjera strujanja krvi. Naime, česte su varijacija u području stražnje moždane cirkulacije, tako da do 10%



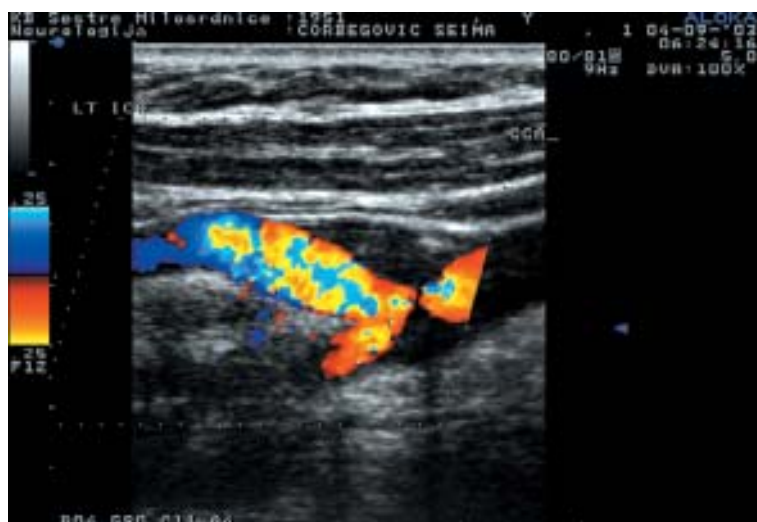
Slika 1A. Intima medija u zdrave mlade osobe



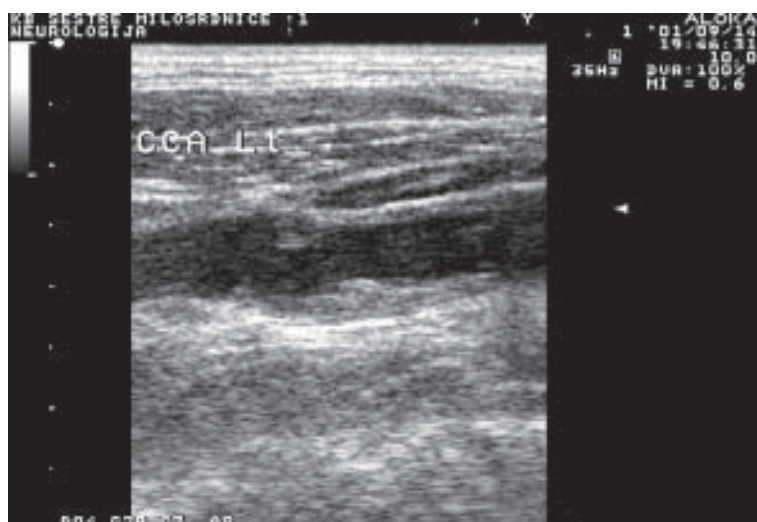
Slika 1B. Zadebljala intima-medija u starijeg hipertoničara



Slika 2A. Hiperehogeni, kalcificirani plak



Slika 2B. Hipoehogeni plak



Slika 3A. Homogeni plak



Slika 3B. Inhomogeni plak

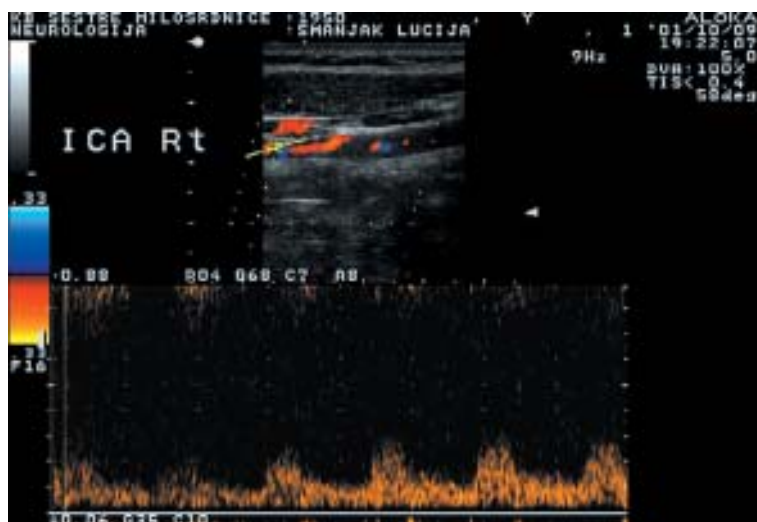


Slika 4. Vertebralna arterija u intervertebralnom dijelu



Slika 5. Hipoplastična vertebralna arterija

osoba ima hipoplaziju (Slika 5) jedne od vertebralnih arterija, a u trećine populacije prisutna je asimetrija u širinama lumena. Moguće su i varijacije završetka vertebralnih arterija, tako da se u dijelu populacije obje vertebralne arterije ne spajaju u bazilarnu



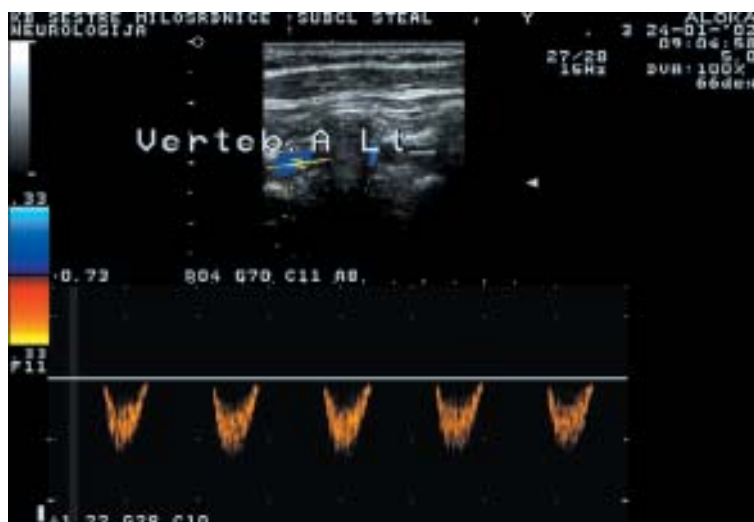
Slika 6. Stenoza zajednička karotidne arterije kod Takayasu arteritisa

arteriju, nego jedna, nedominantna završava u stražnjoj donjoj cerebelarnoj arteriji (posteriorna inferiorna cerebelarna arterija – PICA), što se odražava promjenama u hemodinamskom spektru ekstrakranijske arterije.

Neaterosklerotske vaskulopatije živčanog sustava dijele se u vaskulitise i druge neaterosklerotske vaskulopatije. Vaskulitisi su histološki karakterizirani upalama krvnih žila, a mogu biti primarni i sekundarni. Kod primarnih vaskulitisa patogeneza nije poznata, dijele se prema tipu histološke abnormalnosti i distribuciji kliničke slike. Sekundarni vaskulitisi su uzrokovani upalom, toksičkom ili neoplastičkom upalom krvne žile mogu biti povezani s kolagenozom.

Vaskulopatije koje se najčešće prezentiraju glavoboljama su arteritisi orijaških stanica kao temporalni ili Takayasu arteritis, fibromuskularna displazija, Moya Moya bolest ili disecirajuće promjene krvnih žila [5]. Kod Takayasu arteritisa prikazuje se zadebljanje i stenotičke promjene krvnih žila na polazištu iz luka aorte (Slika 6), tako da stenotičke promjene potključnih arterija mogu dovesti do sindroma krađe krvi vidljive u vertebralnoj arteriji (Slika 7), obično iz suprotne vertebralne arterije.

Kod temporalnog arteritisa bolesnici se javljaju s jakim boli iza oka, bolnim klaudikacijama vilice, boli u jeziku, grloboljom i disfagijom. Može se napipati bolna i tvrda temporalna arterija. Amaurosis fugax je odraz ishemije retine ili korioidije, i može se javiti nepovratni gubitak vida na jedno ili oba oka. Zbog toga je potrebna brza dijagnostika i terapija. Povišena sedimentacija eritrocita je važan dijagnostički parametar,



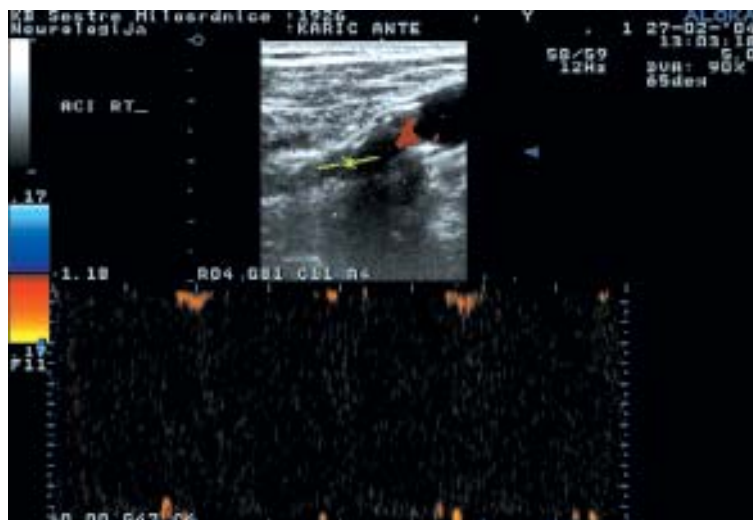
Slika 7. Sindrom krađe krvi u vertebralnoj arteriji uslijed stenotičkih promjena potključne arterije

koja se koristi u praćenju aktivnosti bolesti. Biopsija temporalne arterije prikazuje nekrotizirajući arteritis s predominacijom infiltracije mononuklearnih stanica ili granulatozni proces s multinuklearnim orijaškim stanicama. Obojeni dopler karotidnih arterija je ukazati na zahvaćanje vanjske karotidne arterije prikazom tamnog haloa oko uskog traka obojenog protoka [5]. Tamni halo je odraz edema stijenke krvne žile [6], stoga se na tom mjestu radi biopsija. Porast ehogenosti ukazuje na fibrozno cijeljenje [7], te je na taj način moguće praćenje terapijskog učinka, odnosno tijeka bolesti.



Slika 8. Koncentrične stenoze vetebralnih arterija kod fibromuskularne displazije

Fibromuskularna displazija je neateromatozna vaskulopatija nepoznate etiologije karakterizirana segmentalnim sužavanjima srednje velikih arterija u različitim dijelovima tijela. Posljedica je proliferacije sloja zida žile, uslijed čega dolazi do sužavanja žile. Često nastaju disekcije i aneurizme, što se najčešće prezentira bolnom simptomatologijom u vidu glavobolje. Može nastati kompletna okluzija unutarnje karotidne ili vertebralne arterije koja se klinički prezentira simptomima moždanog udara [5]. Angiografski će se prikazati segmentalna suženja i proširenja žile (kao niska bisera) ili se mogu naći unifokalne ili multifokalne tubularne stenoze, formacije poput divertikula ili aneurizme. Upotrebom obojenog doplera nalaze se koncentrične stenoze (Slika 8.), aneurizmatika proširenja ili okluzije unutarnjih karotidnih (Slika 9.) ili vertebralnih arterija. Ako je stenotički proces lociran u distalnom ekstrakranijskom segmentu, na visini C2 segmenta, bolest je obično asimptomatska, dok je lokalizacija u području bifurkacije češće simptomatska. Tako promijenjene žile su predisponirane za razvoj di-



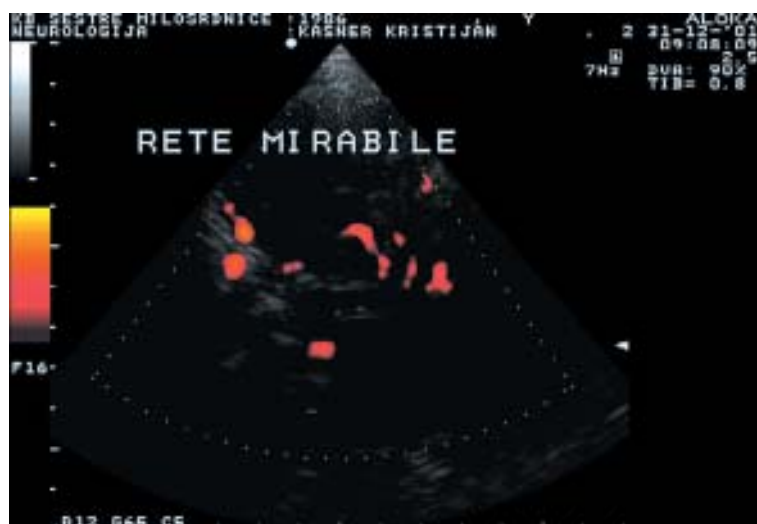
Slika 9. Okluzija unutarnje karotidne arterije kod fibromuskularne displazije

sekcije. Intrakranijske se može registrirati preraspodjela hemodinamike, a upotrebom programa za detekciju embolijskih signala, potencijal za embolizaciju.

Moya Moya bolest je klinički entitet nepoznate etiologije, veće incidencije u djece u Japanu i u orijentalne rase. Karakterizirana je angiografskim nalazom bilateralne okluzije završnog, intrakranijskog segmenta unutarnje karotidne arterije uz razvoj kolateralne cirkulacije na bazi mozga (rete mirabile) koja na angiografskim slikama imponira kao dim cigarete. Rijetko se nalazi u bijele rase, i pokazuje dva vrška incidencije: prvi u prvoj a drugi u četvrtoj dekadi života. Etiologija je nepoznata, a patogenetski je karakterizirana progresivnom okluzijom proksimalnih arterija Willisovog kruga koja se kompenzira preko mreže dilatiranih malih arterija. Klinički se prezentira rupturom tih dilatiranih arterija ili aneurizmi u vidu subarahnoidalnog krvarenja ili ishemijskom simptomatologijom uslijed tromboze. U početku se TCDom registriraju spektri visoke frekvencije niskog intenziteta koji postavljaju sumnju na značajnu stenozu unutarnje karotidne arterije u području karotidnog sifona ili neke od bazalnih cerebralnih arterija. Nakon okluzije, mogu se registrirati kolabirani lumeni kao posljedica razvoja kolateralne mreže (Slika 10). Žilice u području rete mirabile su pretanke i preslabe da bi se u njima detektirao signal, ali će transkranijska bojom kodirana doplerska sonografija pokazati velike kolateralne (Slika 11), katkada toliko velike da mogu imponirati kao neke od bazalnih krvnih žila, te biti i pogrešno interpretirane. Ekstrakranijski nalaz može upućivati na intrakranijske okluzivne promjene.



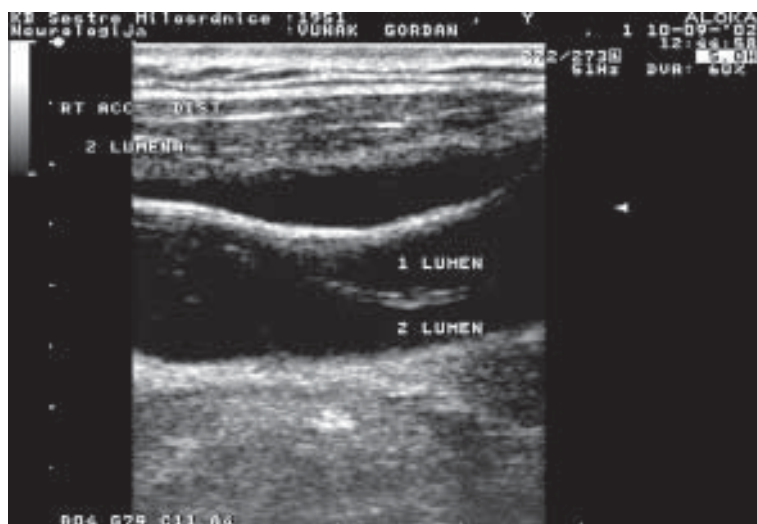
Slika 10. Transkranijski dopler kod Moya moya bolesti prikazuje kolabirane lumene srednjih moždanih arterija uslijed okluzivnih promjena unutarnjih karotidnih arterija u području karotidnog sifona



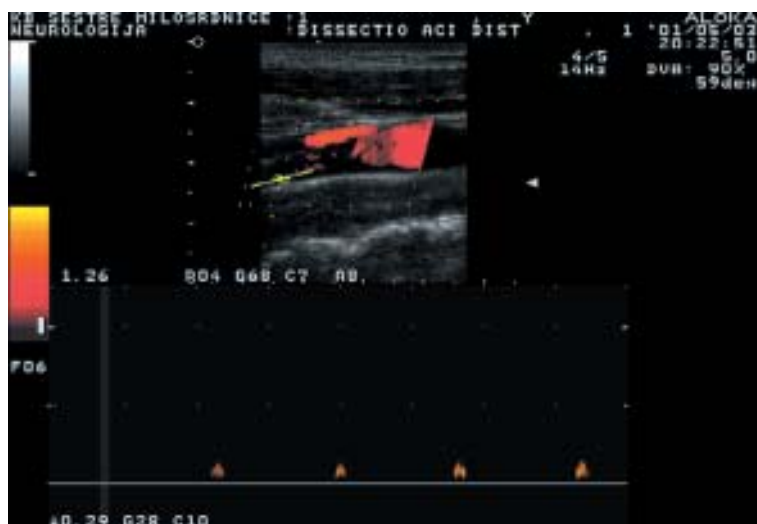
Slika 11. Transkranijaka kolorom kodirana doplerska sonografija pokazuje razvoj kolateralne mreže (rete mirabile) uslijed okluzije unutarnje karotidne arterije

Disekcija podrazumijeva krvarenje u stijenkku krvne žile a može nastati posttraumatski ili spontano. Krvarenje može nastati primarno iz arterije ili distenzijom iz druge arterije ili luka aorte. Disekcije krvnih žila glave i vrata su češći uzrok moždanog udara u osoba mlađih od 40 godina. S razvojem neinvazivne dijagnostike, sve se bolje prepoznaju, i ranije se postavlja sumnja na njihovo postojanje, osobito kada moždani udar nastane nakon mehaničke traume ili manje trauma nakon mehaničke manipulacije glavom i vratom. Može nastati spontano, uslijed hipertenzije kao čimbenika rizika, ili kao posljedica postojeće arteriopatije kao fibromuskularne displazije, cistične nekroze medije, Marfanovog sindroma, Ehlers-Danlosvog sindroma tipa IV, deficita antitripsina III. Smatra se da se radi o subkliničkom obliku kolagenoze, budući da su nađene aberantnosti elemenata morfologije vezivnog tkiva u biopsiji kože većine bolesnika, iako nisu bili prisutni klinički znakovi kolagenoze dok su neki članovi obitelji imali manifestnu bolest vezivnog tkiva. Nastankom krvarenja u zid arterije nastaje hematoma koji može progredirati kroz mediju i protrudirati ispod intime i time dovesti do neravnog lumena, ili se izbočuje u adventiciju, što dovodi do proširenja arterijskog lumena izvan normalnih širina i time nastaje pseudoaneurizma. Intrakranijske disekcije mogu dovesti do krvarenja u subarahnoidalni prostor, budući da je medija intrakranijskih arterija tanka i disekcija se proteže u adventiciju s ekstrasvazacijom krvi u subarahnoidalni prostor.

Disekcija se klinički prezentira kao bol, ovisno o lokalizaciji (retroorbitalna glavobolja ili bol u području vrata), često je praćena Hornerovim sindromom, a intrakranijske disekcije se prezentiraju naglo nastalim simptomima moždanog udara. Unutarnja karotidna arterija najčešće disecira u ekstrakranijskom dijelu, nekoliko centimetara nakon bifurkacije, a supraklinoidni dio unutarnje karotidne arterije je najčešća intrakranijska lokalizacija. Dvije trećine disekcija vertebralnih arterija nastaje na razini C2C1 segmenta, dok je po učestalosti slijedeća intrakranijska lokalizacija. Disekcija unutarnje karotidne arterije je češća nego disekcija vertebralne arterije, a obično se uz simptomatsku disekciju jedne od žila nađe i asimptomatska disekcija druge ili drugih žila glave ili vrata. Učestalost zahvaćanja više krvnih žila kreće se od 8% do 60%. Dok su se prije objavljivali rezultati o učestalosti 1-3 bolesnika s disekcijom krvnih žila glave i vrata u velikim referentnim kliničkim bolnicama, danas se zna da je učestalost znatno veća tako da je velika vjerojatnosti da se dio bolesnika s disekcijama ne prepoznaje. U prikazu disecirane žile ultrazvučnim metodama postoji široki spektar nalaza [8]. Ako se disekcija proteže iz luka aorte, može se prikazati dvostruki lumen, gdje je jasno vidljiv septum koji razdvaja «lažni» od pravog lumena (Slika 12). U drugim je slučajevima mogući je prikaz istih nalaza kao i na angiografiji: "string sign"-znak žice (Slika 13), "string and pearl sign" (niska bisera) (Slika 14), subintimalni protok (Slika 15), karotidna stenoza s dvostrukim lumenom ispod baze plaka (Slika 16.), hematomi koji postupno stenoziraju



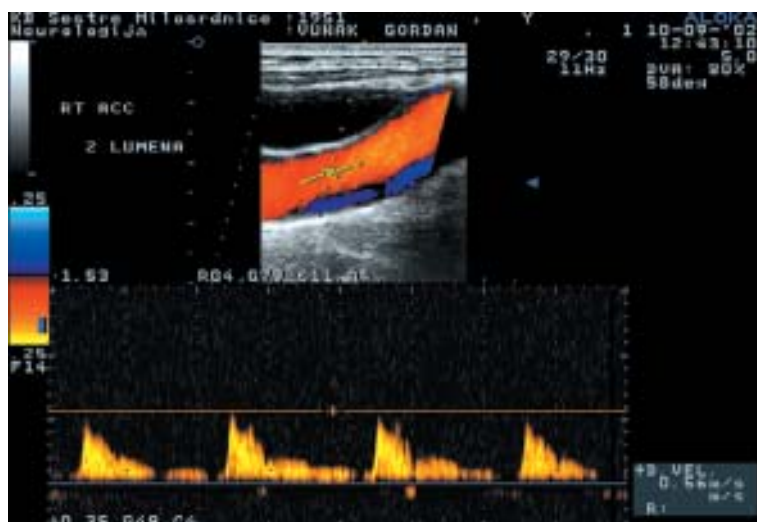
Slika 12. Dvostruki lumen zajedničke karotidne arterije kod disekcije luma aorte



Slika 13. Znak žice kod disekcije unutarnje karotidne arterije



Slika 14. «Niska bisera» kao posljedica pseudoaneurizmatiskih tvorbi



Slike 15. Subintimalni protok uslijed disekcije



Slika 16. Karotidna stenoza s dvostrukim lumenom ispod baze plaka



Slika 17. Hematom u distalnom dijelu unutarnje karotidne arterije koji dovodi do postupnog sužavanja kolorom kodiranog protoka

lumen “tapered stenosis” (Slika 17), ili su prisutni indirektni znaci distalnih okluzivnih promjena (Slika 18). Zbog neinvazivnosti i mogućnosti procjene uz krevet bolesnika, moguće je praćenje tijekom disekcije, monitoriranje embolijskog potencijala usporedno uz praćenje kliničkog stanja, kao i praćenje terapijskog učinka. Ograničenje je prikaz disekcije koja je lokalizirana u području C2 segmenta ili intrakranijski.

PRIMJENA TRANSKRANIJSKOG DOPLERA U SEKUNDARNIH GLAVOBOLJA

Subarahnoidalno krvarenje klinički se prezentira naglo nastalom glavoboljom, „kao nikad u životu“. Neprepoznato brzo može dovesti do letalnog ishoda. Prva je primjena TCD-a bila u praćenju vazospazma nakon subarahnoidalnog krvarenja [9]. Vazospazam moždanih krvnih žila nastaje zbog prolazne kontrakcije intrakranijskih arterija kao posljedica različitih poremećaja koji utječu na središnji živčani sustav i dovode do moždane ishemije te uzrokuje prolazne ili trajne neurološke disfunkcije. Nastaje kao posljedica brojnih kliničkih stanja, najčešće nakon spontanog subarahnoidalnog krvarenja uslijed rupture intrakranijske aneurizme. Progresivno sužavanje arterija često dovodi do razvoja odgođenih neuroloških deficita ili mortaliteta. Primjenjuje se profilaktičko liječenje kao inducirana hipervolemija ili hipertenzija, hemodilucija ili selektivni blokatori kalcijevih kanala kao nimodipin. Važno je prepoznati početak razvoja vazospazma, kako bi se omogućila profilaktička primjena lijekova, prije potpunog razvoja i kliničke prezentacije simptomima, te omogućilo praćenje njegovog tijeka i



Slika 18. Hemodinamski spektar koji upućuje na postojanje distalne okluzije

težine kroz vrijeme kako bi se optimizirala terapija. Vazospazam može nastati i kao posljedica neaneurizmatiskog subarahnoidalnog krvarenja, kao i nakon traume glave, u bolesnika s meningitisom i preklampsijom koji nemaju subarahnoidalno krvarenje. Tada je obično blaži, a iako se ne zna točan mehanizam nastanka, moguća je terapija.

Transkranijски dopler može upozoriti na razvoj sužavanja arterija registracijom porasta brzina strujanja krvi u segmentima koje zahvaća vazospazam. Budući da je metoda neinvazivna, može se ponavljati koliko god je puta potrebno. Transkranijски dopler ima stoga snažan potencijal za praćenje i određivanje terapije u bolesnika sa subarahnoidalnom hemoragijom. Kako je moždana cirkulacija kompleksna, brojni čimbenici utječu na mjerenje SBSK u ispitivanim arterijama. Interpretacija koja se zasniva na jednom ili neredovitom mjerenju može biti neadekvatna, te je u interpretaciju potrebno inkorporirati dodatne informacije kao npr. vrijednosti ekstrakranijskog doplera, podatke o krvnom tlaku, vrijednosti hemoglobina, viskoznosti krvi, regionalnom moždanom protoku. Da bi se procijenile dnevne promjene, potrebno je svakodnevno praćenje bar jednom dnevno prvih par dana nakon prijema bolesnika. Ako se tijekom tjedan dana ne registriraju značajnije promjene, učestalost ispitivanja se može smanjiti.

Tijekom razvoja spazma, dolazi do sužavanja dijametra lumena žile, što će dovesti do porasta brzine strujanja krvi i do porasta otpora ili rezistencije protoka. Blaga sužavanja neće napraviti dovoljan otpor da bi utjecala na protok. U umjerenom spazmu, moždana autoregulacija će kompenzirati gubitak perfuzijskog tlaka u spastičkom segmentu ako je arterijski tlak iznad donje granice autoregulacije. Stoga će u konstantnim uvjetima protoka, brzine dalje rasti proporcionalno sa sužavanjem lumena, odnosno obrnuto proporcionalno širini protoka. Postojat će dobra korelacija angiografski registriranog spazma i mjerenja učinjena TCD-om. S daljnjim napretkom sužavanja, kada spazam počinje utjecati na protok, odnos nije više jednostavan i situacija je slična konceptu kritične stenoze, te će s daljnjim razvojem stenoze doći do pada brzina strujanja krvi do potpune okluzije žile.

Ako se upotrijebi mjerenje ekstrakranijskog dijela unutarnje karotidne arterije (Ekstrakranijska arterija karotis interna – eACI) na reproducibilan način, dobiva se svakodnevno mjerenje relativnih promjena u hemisferalnom protoku. Te se brzine mogu upotrijebiti kao referentne za interpretaciju TCD brzina. Takvim pristupom se vidjelo da bolesnici sa značajnim porastom srednjih brzina strujanja krvi (SBSK) imaju niske SBSK eACI. Naime, taj dio karotidne arterije ima konstantan dijametar i nije podložan razvoju spazma. Stoga će promjene brzina biti u linarnom odnosu s protokom, a registrirano smanjenje brzina biti će proporcionalno povezano s hemisferalnim smanjenjem protoka. Usporedno svakodnevno ispisivanje SBSK u bazalnim moždanim krvnim žilama, uz SBSK u eACI, davati će sliku razvoja spazma intrakranijskih arterija kao i indirektni učinak na promjenu hemisferalnog protoka. Kombinacija ekstra- i intrakranijska

mjerenja naziva se Lindegaardov indeks (LI): SBSK srednje moždane arterije (ACM)/ SBSK eACI. Ako je $LI > 3$, pokazano je da korelirala s angiografski registriranim vazospazmom, a jakim se vazospazmom smatra ako je $LI > 6$ [10]. Zbog brojnih čimbenika koji utječu na različite parametre, potrebna je individualna procjena. Modificirana verzija tog indeksa je također predložena u procjeni bazilarnog vazospazma, gdje se procjenjuje odnos ekstrakranijske vertebralne arterije s bazilarnom arterijom, a ima prognostičko značenje u bolesnika s kraniocefalnom traumom.

Upotrebom transkranijuskog bojom kodiranog doplera moći će se prikazati cerebralna aneurizma (Slika 19.) ili arteriovenska malformacija (Slika 20.) koja može uzrokovati subarahnoidalno krvarenje, ako se oni nalaze u području dostupnom insonaciji.

Arteriovenske malformacije (AVM) najčešće su prepoznate kongenitalne anomalije moždanog krvožilja. Karakterizira ih direktna komunikacija arterija i vena, a odsutne su vazomotorne arteriole i kapilare. Iako su urođene, postaju klinički manifestne nakon više godina. Neke su jače biološki aktivne od drugih, povlačeći u sebe brojne kolateralne, dok su druge gotovo neaktivne. Mogu varirati po veličini od vrlo malih, koje se nazivaju i kriptogene, do ogromnih anomalija kroz koje zahvaćaju veći dio moždane polutke.

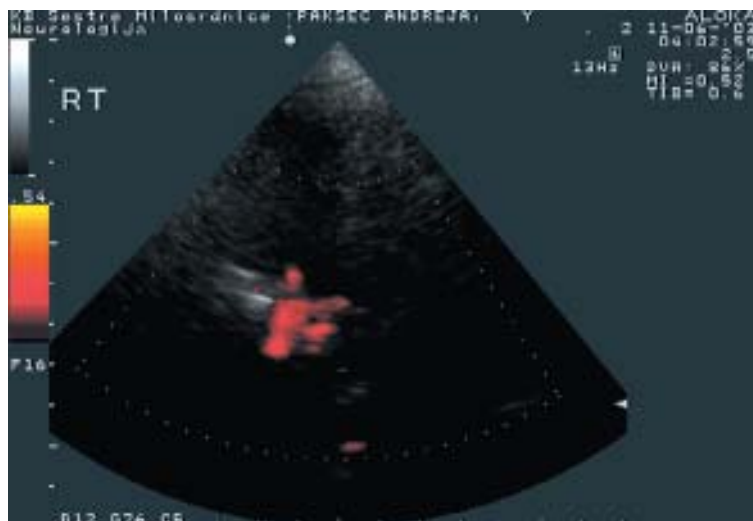
Razlikuju se tri tipa malformacija: kortikalne malformacije koje opskrbljuju krvlju jednu ili više cerebralnih arterija, duboke malformacije u području bazalnih ganglija i



Slika 19. Bojom kodirana transkranijuska doplerska sonografija prikazuje aneurizmu u području prednje moždane arterije

talamusa koje opskrbljuju krvlju perforantne arterije i malformacije u području koroidnog plexusa ili uzduž pojedine arterije. Žile hraniteljice će u većim malformacijama biti enormno povećane i ektatične te na taj način reflektiraju količinu krvi koja prolazi. Takve velike malformacije pune i duboke arterije kao lentikulostrijate i talamoperforantne arterije. U velikim malformacijama bit će smanjena i reaktivnost krvožilja proksimalnije od same malformacije.

Klinička prezentacija AVM ovisi o brojnim čimbenicima, kao lokalizaciji i o količini krvi koja kroz njih prolazi. Ako se radi o velikim malformacijama, s brojnim žilama hraniteljicama i velikom količinom komunikacije s venskim sustavom, može nastupiti dekompenzacija lijevog srca što se može vidjeti rano u dječjoj dobi. Klinički se mogu prezentirati epileptičkim napadajima, pojavom glavobolja ili mogu dovesti do nastanka intrakranijskog krvarenja koje može biti subarahnoidalno, intraparenhimno ili ventrikularno. U polovice bolesnika s AVM nalaze se i cerebralne aneurizme, ali se ne zna jesu li one nastale same za sebe ili su dio generalizirane angiopatije. Mogu se naći i fokalni neurološki deficiti, koji mogu progredirati ovisno o veličini tvorbe. Kod dijela bolesnika doći će do različitih sindroma krađe krvi uslijed arteriovenskih komunikacija, te može doći i do cerebralne hipotenzije. Kada se radi o većim AVM (>2,5 cm), moguće ih je dijagnosticirati upotrebom TCD-a, te se on stoga upotrebljava u neinvazivnom skriningu i dijagnostici [11]. Definitivna se dijagnoza ipak postavlja na teme-

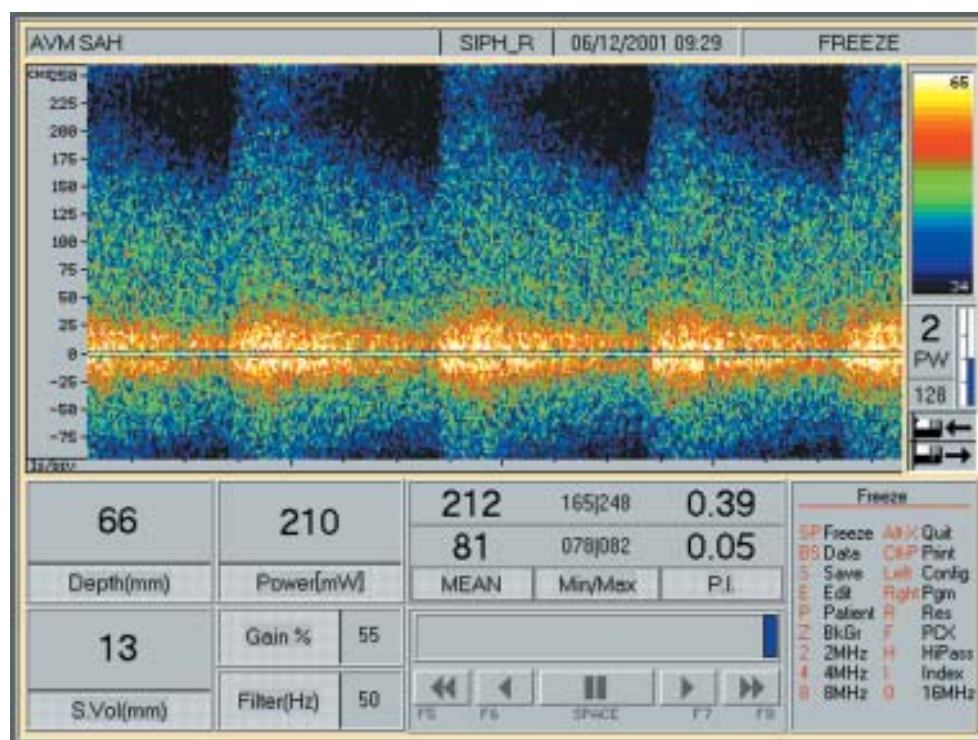


Slika 20. Bojom kodirana transkranijaska doplerska sonografija prikazuje arteriovensku malformaciju

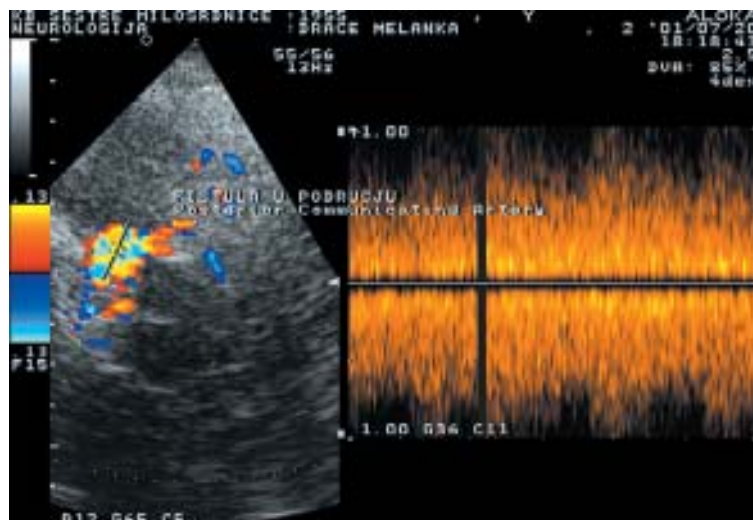
lju invazivne obrade, cerebralne angiografije. Stoga se TCD upotrebljava za dobivanje dodatnih hemodinamskih informacija koje se ne mogu dobiti drugim dijagnostičkim metodama. Budući da se u AVM-u razvijaju komunikacije visoke protočnosti (high-flow shunts), doći se do smanjene ili odsutne vazomotorne reaktivnosti. Upotrebom TCD-a biti će moguće razlikovati žile hraniteljice AVM-a od zdravih žila. U žilama hraniteljicama registrira se ubrzana hemodinamika, niskog cirkulatornog otpora (Slika 21). Osim prikaza AVM, moguć je i prikaz spontanijih ili traumatskih intrakranijskih fistula (Slika 22).

NEUROSONOLOGIJA U MIGRENI

Hemodinamske promjene u migreni oduvijek su zanimale kliničare, budući da je u 17 st. Thomas Willis postavio teoriju da je ona uzrokovana kongestijom i proširenjem krvnih žila u glavi, i time prvi put postavio vaskularnu teoriju migrene. Stoljeće kasnije Caleb Parry je ustanovio da digitalna kompresija površne temporalne arterije u vrijeme



Slika 21. Ubrzana hemodinamika u području žile hraniteljice arteriovenske malformacije



Slika 22. Bojom kodirana transkranijaska doplerska sonografija prikazuje prisustvo spontane intrakranijske fistule

glavobolje može olakšati bol. U prilog vaskularne teorije je činjenica da hladni oblozi stavljeni na glavu također olakšavaju bol. Stoga su se istraživanja kretala u mogućnosti prikaza vaskularnih promjena tijekom razdoblja glavobolje. Većina je istraživača smatrala da je migrena vaskularna glavobolja koja nastaje uslijed proširenja krvnih žila i pojačanih pulsacija, a aura koja prethodi migreni su neurološki fenomeni koji su posljedica smanjenog protoka uslijed suženja krvnih žila. S pojavom mogućnosti neinvazivnog praćenja moždane hemodinamike počela su istraživanja kranijске cirkulacije ispitivanjem regionalnog moždanog protoka ili neurosonološkim metodama, uglavnom transkranijaskim doplerom. Jedno je istraživanje pokazalo povećanu učestalost hipoplazije vertebralne arterije u migreni s aurom u odnosu na migrenu bez aure i zdrave pojedince [12]. Rezultati ispitivanja moždane hemodinamike transkranijaskim doplerom bili su različiti budući da skupine između istraživanja nisu bile usporedive ili nisu bile obuhvaćene dovoljno homogene skupine ispitanika, ili su se istraživanja metodološki razlikovala. Neka istraživanja su obuhvaćala i migrenu s aurom i migrenu bez aure, neka samo jednostrane glavobolje, neka samo promjene u jednoj od krvnih žila glave. Neki istraživači nisu zamijetili razlike u hemodinamskim promjenama, dok su drugi zamijetili različite nalaze, što se uglavnom tumači razlikama u metodici ispitivanja (je li bolesnik ispitan u početku napadaja glavobolje ili nakon nekoliko sati glavobolje). Uglavnom se radi o napadajima jake boli koja se najčešće iznenada javlja, stoga je i razumljivo da se ne može uvijek ispitati takve ispitanike u točno definiranom vremenu od početka napadaja, ili registrirati i najranije promjene.

Ipak, čini se da se većina istraživanja slažu da i ispitanici s migrenom s aurom i bez aure imaju uredne vrijednosti BSK u žilama Willisovog kruga i vertebazilarnog sliva u razdoblju bez glavobolje i ne registrira se značajna asimetrija. U ispitanika s migrenom s aurom uglavnom se registriraju snižene BSK u istim žila u ranom razdoblju početka glavobolje, dok se u ispitanika s migrenom bez aure registrira blagi porast BSK u istim žilama [13,14]. U objašnjenju teorije migrene takve hemodinamske promjene nisu dokazane da bi bile uzrok glavobolje.

Još su intrigantnija ispitivanja cerebrovaskularne reaktivnosti u migreni. Uglavnom su sva učinjena u interiktalnom razdoblju i rezultati nisu bili konzistentni. Istraživanja TCD-om hiperkapnijom koja je bila postignuta primjenom acetazolamida, Valsalvinim manevrom, odizanjem glave, ili pak mentalnom i motornom aktivnosti nisu pokazala promjene BSK niti indeksa pulsatilnosti niti u migrene s aurom niti u migrene bez aure [15]. Ispitivanja hiperventilacijom, hipokapnijom, fizičkom aktivacijom ili stimulacijom svjetlošću su pokazala jednaku cerebrovaskularnu reaktivnost u interiktalnom razdoblju u migrene bez aure kao i u zdravih ispitanika, dok se u migrene s aurom registrirala pojačana reaktivnost [16]. Najzanimljiviji je rad Silvestrinia i sur. [17] koji su ispitivali cerebrovaskularnu reaktivnost na hiperkapniju metodom zadržavanja zraka u srednjoj moždanoj arteriji i bazilarnoj arteriji u interiktalnom razdoblju, zbog povezanosti migrene s moždanim udarom. U migrene s aurom i bez aure reaktivnost u srednjoj moždanoj arteriji bila je jednaka cerebrovaskularnoj reaktivnosti u zdravih ispitanika. U migreni s aurom registrirana je snižena reaktivnost u bazilarnoj arteriji u odnosu na ispitanike s migrenom bez aure i zdrave kontrole. Takav je nalaz ukazivao na poremećaj adaptivnih moždanih cerebralnih hemodinamskih mehanizama u stražnjoj cirkulaciji a autori smatraju da takav nalaz ima patogenetske implikacije zbog povezanosti migrene s aurom i moždanim udarom u stražnjoj moždanoj cirkulaciji.

Istraživanja tijekom farmakoterapije također nisu konzistentna. U nekim istraživanjima nisu registrirane promjene BSK nakon primjene triptana u napadaju migrene, što bi upućivalo na antiinflamatorno djelovanje triptana u terapiji napadaja migrene [18]. Druga pak istraživanja registriraju snižene BSK u unilateralnoj migreni kao odraz vazokonstrikcije, a primjena triptana te BSK vraća na normalne vrijednosti. U ergotamin ovisnih migrena registrirana je arterijska i arteriolarna vazodilatacija kod ustezanja od ergotamina, a njegova primjena je pokazala porast BSK i PI kao odraz vazokonstrikcije što bi objasnilo mehanizam nastanka ergotamin ovisnih glavobolja.

Godine 1996. opisane su prvi put dvije žene s migrenom i moždanim udarom gdje je ustanovljen otvoreni foramen ovale i paradoksalni embolizam kao uzrok moždanog udara [19]. Iste godine Bogusslavsky i sur. objavljuju rezultate Lausanskog registra za moždani udar gdje je četvrtina bolesnika imala aneurizmu intratrijskog septuma koja je koegzistirala s otvorenim foramenom ovale (Patent foramen ovale –PFO), a recidiv

moždanog udara bio je povezan s interatrijskom komunikacijom, migrenom, te infarktom u području stražnje moždane arterije kao i prisutnim koegzistirajućim uzrokom moždanog udara. Iz istog registra 2001. godine opisano je da je 3,7% bolesnika imalo migrenu i infarkt u području stražnje moždane cirkulacije i PFO. Rezultat manje studije bolesnika [20] (74 bolesnika) s kriptogenim moždanim udarom pokazao je PFO u 44 bolesnika, od toga je 16 imalo migrenu s aurom (36%), a u skupini koja nije imala PFO 4 je imalo migrenu s aurom. U trećine bolesnika PFO bio je uzrok moždanog udara, a 52% bolesnika je imalo migrenu s aurom. Tijekom 13 mjesecnog praćenja u 47% se zamijetio prestanak aure nakon zatvaranja PFO ili primjenom antikoagulantne terapije. U studiji PFO i atrijske septalne aneurizme [21] analizirano je 581 mladih bolesnika s kriptogenim moždanim udarom i u 45,9% ustanovljen je PFO. Rjeđe je registrirana hipertenzija, pušenje ili hiperkolesterolemija. Migrena je bila češća u bolesnika s PFO (27,3%) nego u bolesnika bez PFO (14,0%). PFO (OR 1,75; CI 1,08-2,82), osobito ako je bio vezan s ASA (OR 2,71; CI 1,36-5,41) značajno je bio povezan s migrenom. Istraživanja učestalosti atrijske septalne aneurizme učinjeno je u ispitanika bez cerebrovaskularne ili kardiovaskularne bolesti, od čega je 90 bolesnika imalo migrenu, a 53 su bile kontrole (22). Atrijska septalna aneurizma je dijagnosticirana transezofagealnom ehosonografijom prema Olivares-Reyesovim kriterijima. Atrijska septalna aneurizma je ustanovljena u 28,5% ispitanika s migrenom s aurom, 3,6% migrena bez aure i 1,9% zdravih kontrola. Ovakvi nalazi su potakli na transkatetersko zatvaranje PFO kako bi se smanjio rizik za nastanak moždanog udara i ustanovilo se da je došlo do prestanka ili poboljšanja simptoma u većine migrena s aurom, a samo u malog dijela bolesnika nije se registriralo značajno poboljšanje. Praćenjem embolijskih signala transkranijalnim doplerom je ustanovljeno da su oni bili prisutni u manjoj skupini ispitanika s migrenom s aurom nakon zatvaranja PFO, što se tumačilo rezidualnom komunikacijom i objašnjavalo nepromijenjeno stanje migrene s aurom (23).

Neurosonološke metode su neinvazivne metode koje se primjenjuju u dijagnostici i praćenju bolesnika s glavoboljom, zbog svoje odlične vremenske rezolucije pogodne su za praćenje bolesnika u živom vremenu, u razjašnjavanju fiziologije i patofiziologije glavobolje, kao i u procjeni rizika za nastanak moždanog udara.

Literatura

1. LOVRENČIĆ-HUZJAN A, KADOIĆ D, DIKANOVIĆ M. Uloga ultrazvuka u dijagnostici moždanog udara. *Medicus* 2001; 10: 87-95.
2. DEMARIN V (ur). *Moždani krvotok – klinički pristup*. Zagreb: Školska knjiga
3. BABIKIAN VL, FELDMANN E, WECHSLER LR, NEWELL DW, GOMEZ CR, BOGDHANN U, CAPLAN LR, SPENCER MP, TEGELER C, RINGELSTEIN EB, ALEXANDROV AV. Transcranial Doppler ultrasonography: year 2000 update. *J Neuroimag* 2000; 10: 101-115.

4. JAUSS M, ZANETTE E. for the Consensus Conference. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and TCD. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10: 490-496.
5. LOVRENČIĆ-HUZJAN A. The role of ultrasound in diagnosing nonatherosclerotic vasculopathies of the nervous system. *Acta clin Croat* 1998; 37 (suppl 1): 68-72.
6. SCHMIDT WA KRAFT HE, VORPAHL K, VOLKER L, GROMNICA-IHLE EJ. Color duplex ultrasound in the diagnosis of temporal arteritis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1336-1342.
7. NESHER G, SHEMESH D, MATES M, SONNENBLICK M, ABRAMOWITZ HB. The predictive value of the halo sign in color duplex ultrasound of the temporal arteries for diagnosing giant cell arteritis. *J Reumatol* 2002; 29: 1224-1226.
8. LOVRENČIĆ-HUZJAN A, BOSNAR-PURETIĆ M, VUKOVIĆ V, DEMARIN V. Sonographic features of craniocervical artery dissection. *Acta clin Croat* 2002; 41: 307-312.
9. AASLID R, MARKWALDER TM, NORNES H. Noninvasive TCD recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* 1982; 57: 769-774.
10. LINDEGAARD KF, NORNES H, BAKKE SJ, SORTEBERG W, NAKSTAD P. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and blood flow velocity. *Acta Neurochir (Wien)* 1989; 100: 12-24.
11. RUNDEK T, DEMARIN V, LOVRENCIC M, VARGEK-SOLTER V, CARRILLO PINTOS J. Transcranial Doppler diagnostic criteria in the evaluation of arteriovenous malformations. *Neurol Croat* 1991; 40: 259-267.
12. LOVRENČIĆ-HUZJAN A, DEMARIN V, RUNDEK T, VUKOVIĆ V. Role of vertebral artery hypoplasia in migraine. *Cephalalgia* 1998; 18: 684-686.
13. DEMARIN V, RUNDEK T, PODOBNIK-ŠARKANJI S, LOVRENČIĆ-HUZJAN A. A correlation of 5-HT and cerebral vasoreactivity in patients with migraine. *Funct Neurol* 1994; 9: 235-245.
14. ZANETTE EM, AGNOLI A, ROBERTI C, CHIAROTTI F, CERBO R, FIESCHI C. Transcranial Doppler in spontaneous attacks of migraine. *Stroke* 1992; 23: 680-685.
15. SILVESTRINI M, MATTEIS M, TROISI E, CUPINI LM, BERNARDI G. Cerebrovascular reactivity in migraine with and without aura. *Headache* 1996; 36: 37-40.
16. THOMSEN LL, IVERSEN HK, OLESEN J. Increased cerebrovascular pCO₂ reactivity in migraine with aura – a transcranial Doppler study during hyperventilation. *Cephalalgia* 1995; 15: 211-215.
17. SILVESTRINI M, BARUFFALDI R, BARTOLINI M, VERNIERI F, LANCIOTTI C, MATTEIS M, TROISI E, PROVINCIALI L. Basilar and middle cerebral artery reactivity in patients with migraine. *Headache* 2004; 44: 29-34.
18. LOVRENČIĆ-HUZJAN A, DEMARIN V, MALIĆ M. Sumatriptan does not cause marked cerebral vasoconstriction in migraine. *Neurol Croat* 1999; 48: 77-84.
19. RIES S, STEINEKE W, NEFF W, SCHINDLMAYR C, MEAIRS S, HENNERICI M. Ischemia-induced migraine from paradoxical cardioembolic stroke. *Eur Neurol* 1996; 36: 76-78.
20. SZTAJZEL R, GENOUD D, ROTH S, MERMILLOD B, LE FLOCH-ROHR J. Patent foramen ovale, a possible cause of symptomatic migraine: a study of 74 patients with acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 102-106.

21. LAMY C, GIANNESINI C, ZUBER M, ARQUIZAN C, MEDER JF, TRYSTARM D, COSTE J, MAS JL. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: The PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke* 2002; 33: 706-711.
22. CARERJ S, NARBONE MC, ZITO C, SERRA S, COGLITORE S, PUGLIATTI P, ARRIGO F, ORETO G. Prevalence of atrial septal aneurysm in patients with migraine – An echocardiographic study. *Headache* 2003; 43: 72-78.
23. MORANDI E, ANZOLA GP, ANGELI S, MELZI G, ONORATO E. Transcatheter closure of patent foramen ovale: a new migraine treatment? *J Interv Cardiol* 2003; 16: 39-42.

SUMMARY

Neurosonology in headache diagnosis

Neurosonology is a group of diagnostic methods which enables real time evaluation of brain hemodynamic. Due to its noninvasiveness it enables bedside patients monitoring, but is also used in healthy individuals for assessment of brain hemodynamic and the impact of risk factors on its disturbances.

Extracranial color Doppler provides information on extracranial brain hemodynamic. It shows the morphology and hemodynamic in physiological condition or variability of brain vessels, and also of atherosclerotic, inflammatory and dissecting changes of carotid and vertebral arteries presenting as symptomatic headache. Transcranial Doppler gives insight of real time intracranial brain hemodynamic enabling monitoring of brain hemodynamic during testing of changes of physiological conditions. In pathological conditions like stenosis or dissection, it shows the impact of disturbed extracranial brain hemodynamic on the intracranial part. New software's enables monitoring of microembolic signals and assessment of right to left heart communications. In brain hemorrhage it enables the visualization of the arteriovenous malformation, feeding vessel or the aneurysm. It is possible to monitor the development of the vasospasm during brain hemorrhage, trauma or infection, or the its regression during therapy.

Migraine was connected with the disturbances of brain circulation, so that increased incidence of hypoplastic vertebral artery was observed in migraine with aura. In interictal and ictal period a different hemodynamic pattern was observed in migraine with aura compared with migraine without aura. In migraine with aura a changed cerebrovascular reactivity was observed and different results during pharmacotherapy were published. The most striking are new observation showing the connection of stroke and migraine with patent foramen ovale and paradoxical embolism. Transcatheter closure of foramen ovale led to the cessation or amelioration of the migraine in most patients.

Neurosonological methods are applied in diagnostic and monitoring of patients with primary and secondary headache for evaluation of physiology and pathophysiology of headache, for assessment of stroke risk and for monitoring of patients with stroke and headache.

Key words: *headache, carotid color Doppler imaging, transcranial Doppler, migraine, patent foramen ovale*

METODE SLIKOVNOG PRIKAZA GLAVOBOLJA

Miljenko Kalousek, Ana Tripalo, Vladimir Kalousek

Klinički zavod za dijagnostičku i intervencijsku radiologiju
KB "Sestre milosrdnice", Zagreb

SAŽETAK

U radu su prikazane osnovne karakteriske neuroimaging tehnika (CT-a i MR-a) u primjeni pri dijagnostici neuroloških bolesti s vodećim simptomom glavobolja. Kompjutorizirana tomografija je vodeća neinvazivna dijagnostička metoda u prikazu subarahnoidalnog krvarenja, intracerebralnog krvarenja, akutne faze cerebrovaskularnog infarkta i sl. Magnetska rezonanca s magnetskom rezonantnom angiografijom je metoda izbora u neinvazivnoj dijagnostici intrakranijskih aneurizmi, arteriovenskih malformacija, okluzivnih bolesti većih krvnih žila i sl. Prikazane su karakteristike CT-a i MR-a kod pojedinih kliničkih entiteta, te su slikovno dokumentirane.

Ključne riječi: glavobolja, neuroimaging tehnike, kompjutorizirana tomografija, magnetska rezonanca, magnetska rezonantna angiografija.

Suvremene dijagnostičke metode, kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetska rezonanca (MR) sve se češće upotrebljavaju u dijagnostici glavobolja, kako akutnih oblika tako i kroničnih oblika, te različitih entiteta. Glavobolja je subjektivni simptom, no ona može biti odraz različitih intrakranijskih zbivanja. Akutna glavobolja često je odraz akutnog subarahnoidalnog krvarenja nakon rupture aneurizme ili arteriovenske malformacije ili pak odraz akutnog intrakranijskog krvarenja. Kronične pak glavobolje mogu biti odraz dugotrajnih intrakranijskih zbivanja – na primjer cerebrovaskularnih bolesti, krvnožilnih malformacija, tumora i sl. [1].

Upravo CT i MR kao neinvazivne metode omogućuju brz i kvalitetan prikaz intrakranijskih struktura, te postavljanje pravilne i točne dijagnoze uzroka glavobolje. Time se omogućuje pravilno i pravovremeno usmjeravanje adekvatnoj terapiji [2,3].

Kompjutorizirana tomografija (CT) ima prednost pred drugim neuroimaging tehnikama u dijagnostici akutnih glavobolja. CT se zasniva na mjerenju gustoće strukture tkiva izraženo u Hounsfieldovim jedinicima (HU). To je radiološka neinvazivna metoda, koja se posljednjih godina sofisticirala, te su posljednjih godina u upotrebi spiralni

CT uređaji s kontinuiranom rotacijom rentgenske cijevi, uz istovremeno kontinuirano pomicanje rentgenskog stola. Na taj način se ubrzava pretraga na samo nekoliko minuta. Koristeći sve bolje detektore poboljšava se i rezolucija slike. Napredak u tehnologiji omogućio je i prikaz krvnih žila pomoću kompjutorizirane tomografije (CT angiografija), što u velikoj mjeri smanjuje broj pretraga invazivnim metodama kao što je digitalna subtrakcijska angiografija (DSA).

Magnetska rezonanca (MR) se ne koristi rentgenskim zrakama nego radi na principu registriranja H iona u elektromagnetskom polju. Za razliku od CT-a omogućuje multiplanarni prikaz u tri ravnine, a s obzirom na postizanje bolje rezolucije omogućuje bolji prikaz anatomskih intrakranijskih struktura, te raniju dijagnostiku mnogih intrakranijskih patoloških promjena. Primjenom sofisticiranih kompjutorskih elemenata, poboljšanjem softwarea i hardwarea, pojačanjem magnetskog polja, te upotrebom specifičnih sekveneci snimanja MR za sada čini idealnu neinvazivnu metodu u dijagnostici različitih oblika glavobolja. Magnetska rezonanca omogućuje i prikaz intrakranijskih te ekstrakranijskih arterija (MRA), ali i prikaz venskog sustava s venskim sinusima (MRV). Tako MRA i MRV smanjuju indikacije za DSA u probiru intrakranijskih vaskularnih bolesti mozga zbog mogućnosti neinvazivnog multiplanarnog pregleda krvnih žila mozga. Nedostatak ove metode je nedostatan prikaz malih distalnih ogranaaka krvnih žila, nedostatne informacije o smjeru protoka, ovisnost o protoku krvi, te o pacijentovoj suradnji.

MR i MRA se preporučuju u evaluaciji intrakranijske vaskularne patologije : cerebrovaskularnog infarkta, arterijskih stenoza i obliteracija, aneurizmi, arterijsko-venskih malformacija, tumora, upalnih promjena, venske patologije i sl. [3,4,5].

SUBARAHNOIDALNO krvarenje (SAH) je najčešći uzrok akutne glavobolje. Ono nastaje rupturom aneurizme moždanih arterija, rupturom arteriovenske malformacije ili je pak posljedica netraumatskog krvarenja gdje se ne može intravitalno utvrditi razlog krvarenja.

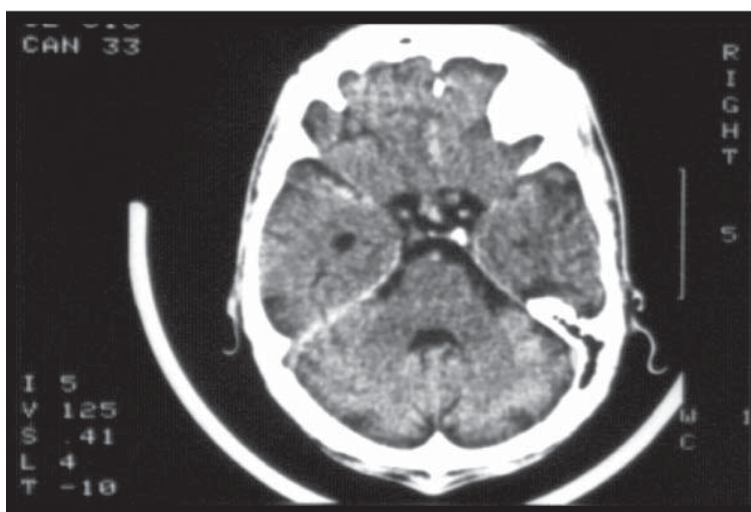
Aneurizme moždanih arterija su ograničena izbočenja zida krvne žile koje su ili posljedica poremećaja razvoja tunike medije krvne žile ili stečenih promjena zida krvne žile (ateroskleroza, upalne bolesti i sl.). Većina ih nastaje u području circulus arteriosus Willisii, ali mogu biti prisutne i na distalnom dijelu svake od moždanih arterija. Oko 85% ih je smješteno u prednjem krvotoku, a oko 15% u stražnjem dijelu krvotoka arterijskog šesterokuta.

Karakteristična je klinička slika SAH-a. Javlja se nagla, jaka glavobolja kao nikada do tada, pojačani vegetativni simptomi, fotofobija, poremećaj svijesti i meningitični simptomi. Ovisno o intenzitetu simptoma klinička slika se može stupnjevati u šest stupnjeva prema Huntu i Hessu (od asimptomatskog do kome i decerebracijskog rigiditeta). Takva klinička slika je u najvećem broju slučajeva u korelaciji s nalazom na CT-u. [2].

CT je metoda izbora u dijagnostici SAH-a. Naime, svježa krv se prikazuje kao područje povišene gustoće (oko 60-80 HU), pretežno u području bazalnih cisterni, interdunkularnih, kvadrigeminalnih cisterni, zatim cisterne ambiens, Sylvijeve fisure, te u području subarahnoidalnih prostora na konveksitetu mozga. Intenzitet krvarenja će ovisiti o veličini i položaju procesa. Krvarenje je vidljivo prvih nekoliko dana, a s napredovanjem procesa resorpcije krvi snižava se i gustoća resorbirane krvi. Subarahnoidalno krvarenje u pojedinim cisternama češće je kod aneurizama određenog sijela, ali nije patognomonično i nedovoljno je za dijagnozu lokalizacije aneurizme. Jača krvarenja dovode do prodora krvi u ventrikularni sustav i/ili u moždani parenhim.

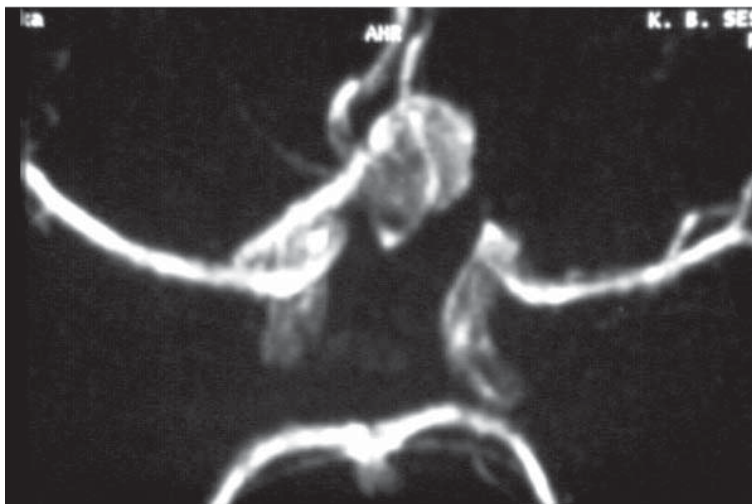
ANEURIZMA prednje komunikantne arterije najčešća je lokalizacija intrakranijskih aneurizmi, te se javlja u 30-35% slučajeva svih intrakranijskih aneurizmi. Incidencija oko 1% – 5 %. Klinički se manifestira parezom n. III, ispadom vidnog polja, glavoboljom, odnosno slikom subarahnoidalnog krvarenja. Rizik krvarenja iznosi 2% na godinu.

Krvarenje iz rupturirane aneurizme može biti lokalno u cisternama (Sl. 1 A i 1 B.) ili difuzno. Ruptura aneurizme prednje komunikantne arterije je u 90% uzrokom svih



Slika 1A: CT: aneurizma A.communicans ant. uz SAH

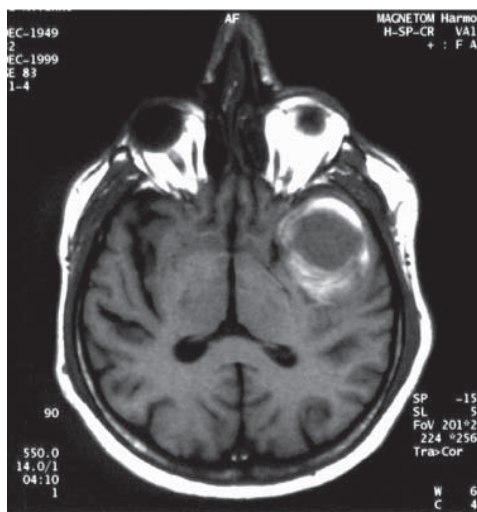
subarahnoidalnih krvarenja. Veće aneurizme ili one koje imaju kalcificirane stijenke lako se vizualiziraju u nativnom CT-u. Primjenom intravenskog kontrasta to područje povećava gustoću, granica je jasna, te se jasno razlikuje od okoline, a ukoliko je nastupila ruptura nalazi se imbibicija kontrastnog sredstva i okolnih struktura. U slučajevima



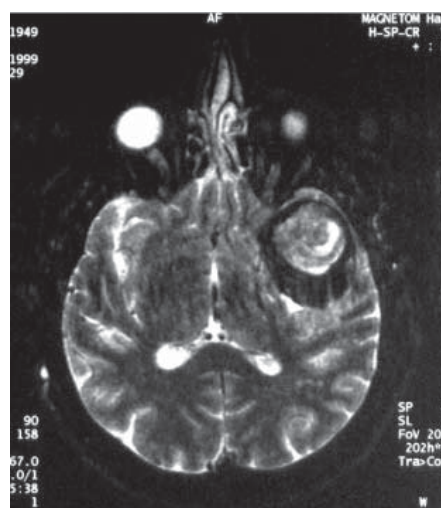
Slika 1B: MRA 3D TOF: aneurizma A.comunicans ant.

tromboze u aneurizmi nalazi se kontrastna imbibicija slobodnog dijela lumena, dok se trombozirani dio ne imbibira kontrastom.

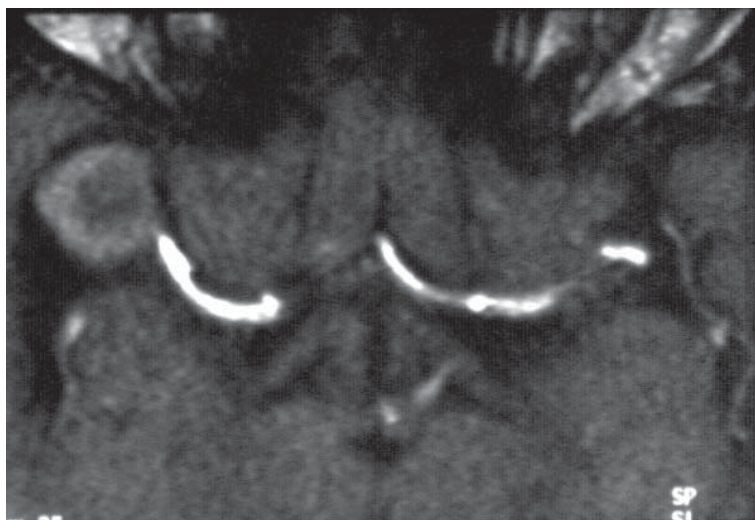
Aneurizma srednje moždane arterije klinički se manifestira osim slikom SAH-a i fokalnim neurološkim ispadima poput afazije, motornih deficita i sl. Čine 20% svih intrakranijskih aneurizmi. Rizik od krvarenja je veći u koliko je promjer aneurizme veći



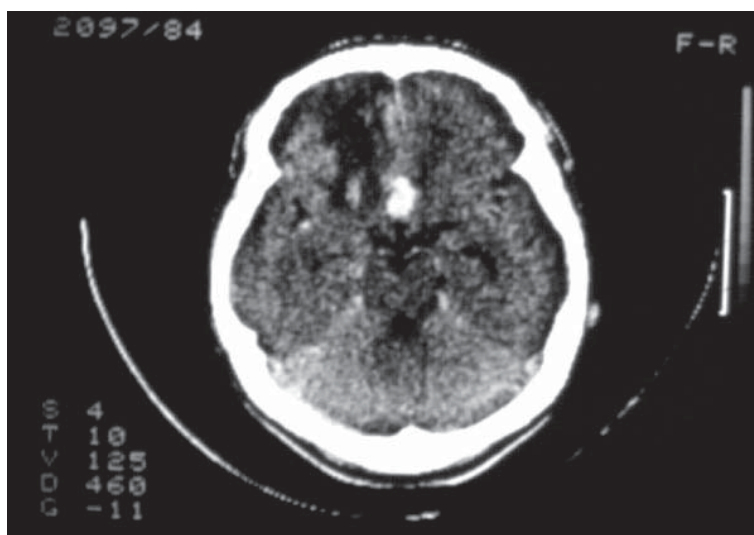
Slika 2A



Slika 2B



Slika 2C:MR: Orijaška aneurizma a.cerebri m. prikazana različitim tehnikama snimanja od 5 do 7 mm. Češće su smještene na bifurkaciji arterije nego na trifurkaciji. Pomoću MR-a i MRA-a moguće je dijagnosticirati aneurizme veće od 3 mm u promjeru u 90 % slučajeva. [6]. U području srednje moždane arterije, te u području arterije karotis interne češće su orijaške aneurizme. U ukupnom broju orijaške aneurizme se javljaju u 6%

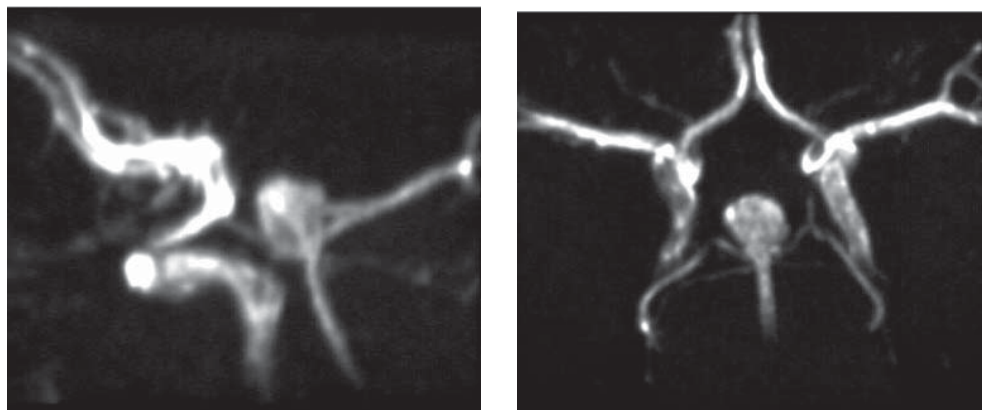


Slika 3: CT: aneurizma a.communicans ant. uz ishemički infarkt frontobazalno desno

svih intrakranijskih aneurizmi. Takve aneurizme pokazuju znakove ekspanzivnog ponašanja, te u pojedinim slučajevima nalikuju na tumore. (Sl. 2 A,B,C). Njihova ruptura izazvat će tešku kliničku sliku s težim poremećajem svijesti, a često zahtijevaju hitnu kiruršku intervenciju. [7,8,9].

Najteže komplikacije rupture aneurizme su ponovna krvarenja, te cerebralna ishemija uzrokovana vazospazmom. Vazospazam se javlja oko četvrtog dana nakon rupture i traje dva do tri tjedna te onemogućuje bilo kakav interventni terapijski postupak. Ukoliko spazam dulje potraje razvit će se malacične promjene. (Sl 3.) [10,11].

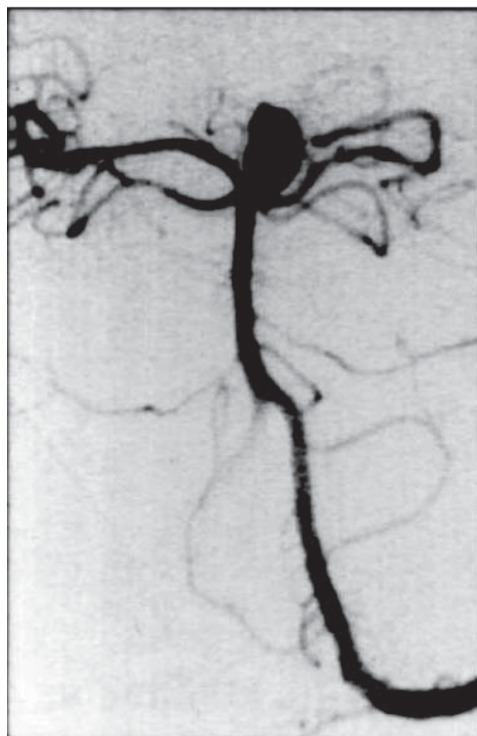
Aneurizme a. basilaris predstavljaju 5% svih intrakranijskih aneurizmi te su najčešća lokalizacija stražnjeg krvotoka. (Sl . 4A i 4B.)



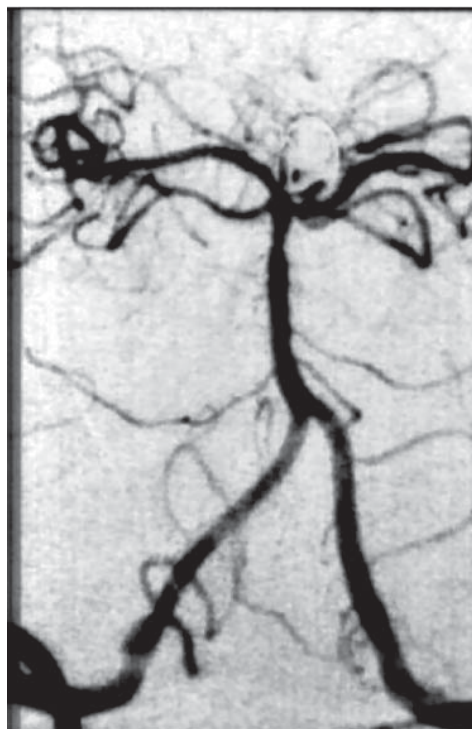
Slika 4A,B: MRA: Aneurizma a.basilaris

Nastanku aneurizme pogoduju hemodinamski stres, ateroskleroza, trauma, gljivična infekcija, upala ali mogu biti uzrokom metastatskih promjena. I u ovoj lokalizaciji mogući su arterijalni spazmi unutar prva tri tjedna, koji su često uzrokom teške kliničke slike i smrti. U slučajevima nesigurnog dokaza aneurizme CT angiografijom ili MR angiografijom potrebna je dijagnostička DSA. U slučajevima potvrđene dijagnoze provodi se terapijski postupak podvezivanja ili začepljenja aneurizme u istom aktu. Intervencijska radiologija je metoda izbora rješavanja aneurizme u vertebrobazilarnom segmentu. (Sl. 5A i 5B).

TRAUMATSKO subarahnoidalno krvarenje za razliku od netraumatskoga često je posljedica težih povreda glave i mozga. Ono obično izaziva manje krvarenje u bazalnim cisternama, obično ne izaziva vazospazam, ali može izazvati postraumatski hidrocefalus. U CT slici karakterističan je "pseudodelta" znak.



Slika 5A: DSA: aneurizma apexa a.basillaris



Slika 5B: isti slučaj nakon embolizacije aneurizme zavojnicama

ARTERIJSKO-VENSKE malformacije (A-V) su kongenitalni poremećaji u razvoju krvnih žila središnjeg živčanog sustava za čiji nastanak postoji nekoliko hipoteza. Jedna od njih je da nastaju uslijed poremećaja u razvitku kapilarnog sustava između arterija i vena prije petog stadija kada postoje široki embrionalni arterio-venozni spojevi. Ovakve nakupine krvnih žila nazivaju se i angiomi, a prema morfološkim karakteristikama razlikuje se četiri skupine angioma: kapilarne teleangiektazije, kavernozni angiomi (kavernomi), arterio-venozni angiomi, venozni angiomi.

Klinička slika A-V malformacija manifestira se obično u srednjoj životnoj dobi glavoboljama, epileptičkim napadajima, intrakranijskim krvarenjem, fokalnim neurološkim ispadima, poremećajem visokih moždanih funkcija i sl. [7].

Više od 80% A-V malformacija smješteno je supratentorijalno osobito u parijetalnom režnju. Glavna vaskularna opskrba malformacije provodi se preko unutarnje karotidne arterije, ali velike A-V malformacije opskrbljuju se i iz vanjske karotidne arterije (duralnih ogranaka). Rizik za krvarenje po godini iznosi 2% – 3%, a smrtnost 20% – 30%

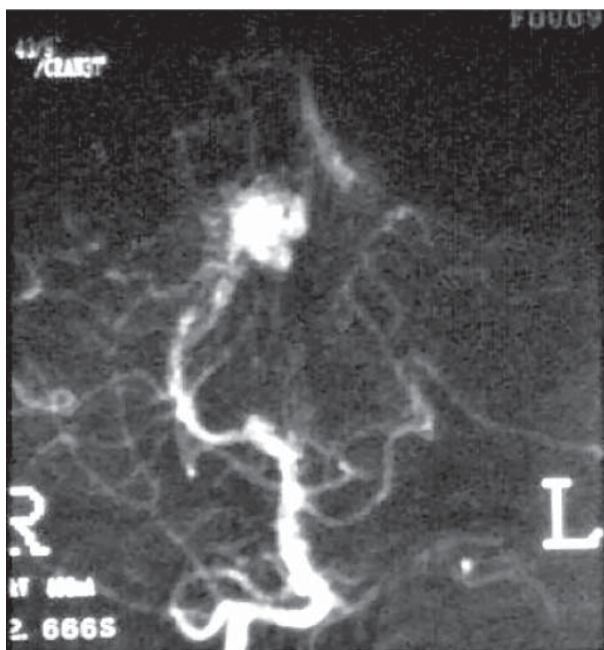
po epizodi krvarenja. Multiple A-V malformacije vide se u Osler-Weber-Rendu i Wyburn-Mason sindromima.

Ruptura A-V malformacije može izazvati intracerebalno, subarahnoidalno i intraventrikularno krvarenje, ovisno o lokalizaciji i veličini, o čemu će ovisiti i klinička slika.

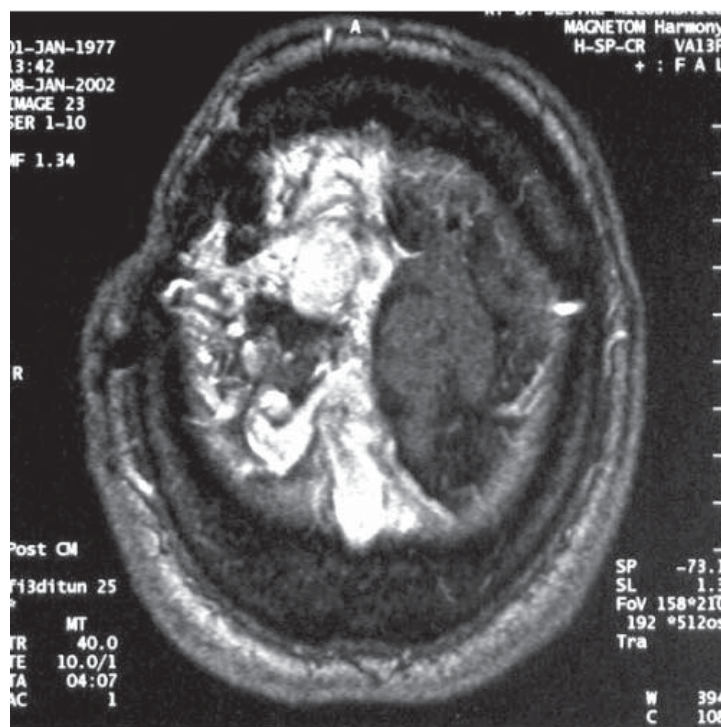
A-V malformacije se mogu prikazati CT-om, MR-om, te posebice MR angiografijom (Sl. 6 i 7) kao mrljaste prugaste nehomogene promjene sa ili bez ovapnjenja. Nakon davanja kontrasta vide se proširene male krvne žile kao zone povišene gustoće u CT slici. Na osnovu CT-a razlikuju se četiri tipa A-V malformacija [2]:

- 1 – tipičan izgled u 45% slučajeva (proširene krvne žile koje tvore promjenu čvorastog oblika koja se imbibira kontrastnim sredstvom).
- 2 – atipičan izgled-malformacija prekrivena hematomom/ili se promjena ne imbibira kontrastnim sredstvom).
- 3 – tipičan izgled tek nakon primjene kontrastnog sredstva.
- 4 – atipične zone snižene gustoće bez imbibicije nakon primjene kontrastnog sredstva, prekrivene hematomom.

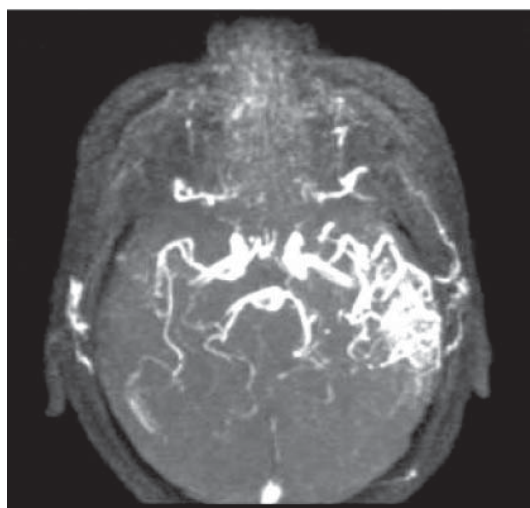
Magnetska rezonanca pokazuje nekoliko prednosti u dijagnostici A-V malformacija u odnosu na CT. Ona pokazuje točnije odnose A-V malformacije u odnosu na anatom-



Slika 6: MRA AV malformacija angioma okcipitalno desno



Slika 7: MR AV malformacija frontalno i parijetalno desno



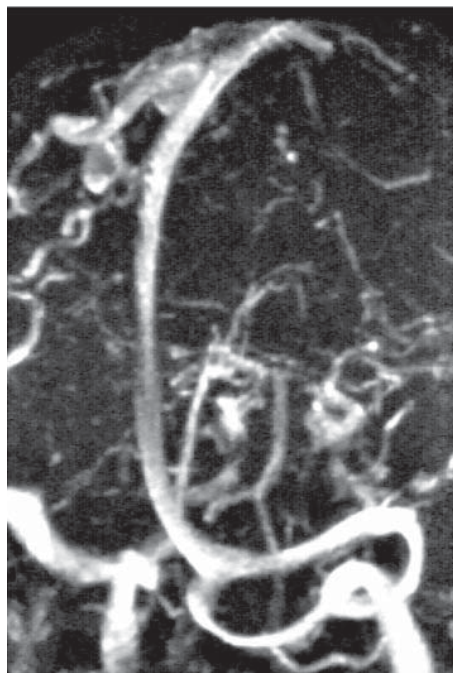
Slika 7A: MRA AV malformacija-angiom, lijevo temporalno

ske strukture prema bijeloj tvari, te prema likvorskim prostorima. Malformacije se prikazuju kao područja bez signala punkti-formnih ili tubularnih struktura većih di-menzija.

Primjenom specifičnih tehnika snima-nja kao 3-D time -of -flight (TOF) ili 2-D time of flight (TOF) prikazuju se dovodni i odvodni ogranci malformacija [4] (Sl. 7A).

10% intrakranijskih AVM-a udruženo je s aneurizmama. Ove aneurizme se nalaze u nidusu malformacije odnosno u klupku krvnih žila. Krvarenje iz ovakve aneurizme je intenzivno.

Rijetke su kombinacije venske aneuriz-me i A-V malformacije. Klinička slika ovisi u velikoj mjeri o centralnoj venskoj dranaži, te o hemodinamskim promjenama u svakom pojedinom slučaju (Sl. 8 i Sl 9).



Slika 8:

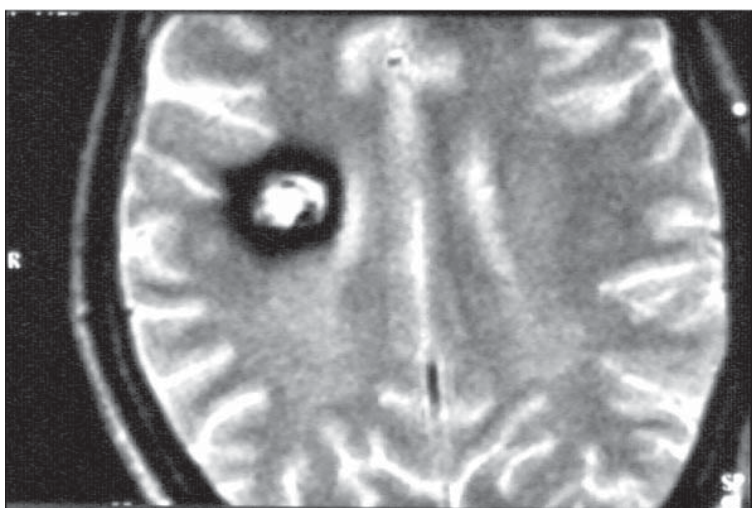
MR 2D TOF venogram:
venski angiom parasagitalno
desno



Slika 9:

MR 2D TOF venogram: AV
malformacija angioma
spleniuma corporis callosi

KAVERNOZNI angiomi predstavljaju krvnožilne malformacije s niskim protokom krvi obično neprepoznatljive u klasičnoj angiografiji. Smještene su u 80% slučajeva supratentorijalno, a u 50% – 80% slučajeva su multiple lokalizacije. Rizik od krvarenja je manji od 1%, a klinička slika nije dramatična. [7]. U CT slici karakteristična je manja hiperdenzna zona s kalcifikacijom, koja se dobro imbibira kontrastnim sredstvom. MR je metoda izbora u dijagnostici s karakterističnom zonom “maline” okružena zonom hemosiderina (Sl. 10).



Slika 10: MR kavernozni angiom

NETRAUMATSKA krvarenja se definiraju kao spontana krvarenja, a posljedica su hipertenzije, ateroskleroze, rupture aneurizme ili A-V malformacije, kao posljedica amiloidne angiopatije, antikoagulatne terapije, posljedica krvarenja u tumoru i sl. Vrijednost CT je u dobroj i ranoj detekciji krvnih elemenata pomoću Hounsfieldovih jedinica (HU). S dužinom trajanja krvarenja pada gustoća procesa od 60 HU na niže. Najčešće oboljevaju muškarci od 60 do 80 godina starosti, s hipertenzijom u anamnezi. Najčešća lokalizacija su bazalni gangliji 60-70%, talamus 10-20%, pons 5%, n. dentatus 1-5%, te hemisfere 1-2%.

Magnetska rezonanca omogućuje razlikovanje faza intracerebralnih krvarenja, te se na taj način može prilično točno odrediti starost krvarenja. Promjenom MR signala razlikuje se faza oksihemoglobina (unutar 12 sati), deoksihemoglobina (1-7 dana), intracelularnog methemoglobina (3-7 dana), ekstracelularnog methemoglobina (poslije 5 dana). Hemosiderin nastaje nakon nekoliko tjedana i posjeduje paramagnetska svojstva s različitim signalima u različitim tehnikama snimanja.

MOŽDANI INFARKT (cerebrovaskularni inzult) je akutni ili subakutni nastanak simptoma uzrokovanih lokaliziranim poremećajem arterijske cirkulacije mozga. Morbiditet i mortalitet rastu porastom životne dobi, osobito iznad 50-te godine. Rizikni čimbenici za razvoj moždanog udara su arterijska hipertenzija, srčane bolesti (osobito aritmije), hiperkolesterolemija, šećerna bolest i sl. [12].

U 85% slučajeva cerebrovaskularnog inzulta nalazi se ishemijski infarkt ili onaj nastao smanjenjem moždanog protoka zbog trombotičke ili embolijske okluzije moždanih arterija, a u 15% hemoragijski infarkt. Ishemijsko područje vidljivo je u CT –u kao zona snižene gustoće (hipodenzna zona), koja je odraz nekrotičnog procesa koji ima svoj tijek razvoja. Kako nekrotični proces prolazi kroz različite faze tako se mijenja i gustoća slike. Te se promjene lako mogu pratiti CT-om, a posebice MR-om. U akutnoj fazi cerebrovaskularnog inzulta kompjutorizirana tomografija je metoda izbora nakon kliničkog pregleda.

Kod svake žarišne ishemije u mozgu važno je razlikovati dvije zone. Centralnu zonu ishemije i perifernu zonu, tj. «zonu penumbre». Centralna zona je područje potpune ishemije u kojemu je došlo do potpunog prekida dotoka krvi odnosno centar lezije. Metaboličke i morfološke promjene koje nastaju u ovoj zoni progresivno se razvijaju i ireverzibilne su. U perifernoj zoni, međutim još uvijek postoji cirkulacija ali hipoperfuzionog karaktera. Ovisno o daljnjem razvoju procesa ovo područje može razviti reparabilne ili ireparabilne promjene. U slučaju reparabilnih promjena dolazi do poboljšanja u kliničkoj slici ali i u CT nalazu koji ukazuje na regresiju promjena u rubnom području u subakutnoj fazi. U protivnom kod ireparabilnih promjena dolazi do izjednačavanja procesa u centralnom i rubnom području koji se više ne mogu razlikovati.

Vrlo važnu ulogu u procjeni ishemijske lezije i njezinog ishoda ima cerebralni edem. Cerebralni edem se razvija kao posljedica ishemije, ali isto tako i potiče daljnje povećanje ishemične lezije zbog svog mehaničkog djelovanja. Kolikvacijska nekroza tijekom procesa demarkira proces, te infarktiranu područje poprima oblik klina. Dulje trajanje kolikvacijske nekroze uzrokuje stvaranje cističnih/pseudocističnih formacija jasno prikazanih na CT-u [2,3].

CT nalaz u akutnoj fazi je karakteriziran hipodenzitetom homogenijeg nježnijeg karaktera, nalik na maglu. Oblik promjene je u ovoj fazi ovalan neoštro ograničen od okolnog zdravog tkiva.

U perifernom području ishemije CT pokazuje blagu hiperdenznu sjenu koja odgovara pokušaju stvarnja kolateralne cirkulacije i popuštanju hematoencefalne barijere.

CT nam omogućuje preciznu lokalizaciju ne samo promjena na samom mozgu nego i posredno detekciju okludirane krvne žile. Smatra se da je najprikladnije vrijeme za detaljno dijagnosticiranje ishemijskih promjena CT-om između šestog i devetog dana

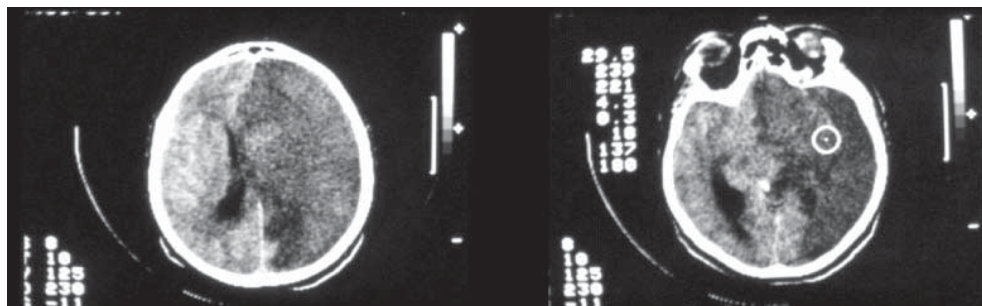
po nastupu ishemije. Otkrivanje lezija ovisi o veličini i starosti lezije, lokalizaciji, obliku i odnosu promjene u mozgu prema okolnim strukturama. Problematična područja za analizu CT-om gdje se pojavljuje čitav niz artefakata zbog okolnih koštanih struktura su medula oblongata, pons i hipokampalne strukture. Međutim, uvođenjem u dijagnostiku spiralnog CT-a neki od problema kao što su nemirni pacijent s otežanim disanjem, teški pacijenti npr. u komi i sl. su otklonjeni.

ISHEMIJSKA bolest mozga je nekrotični ili nekrotizirajući proces nastao gubitkom ili smanjem protoka kroz moždanu cirkulaciju koji prolazi kroz čitav niz morfoloških stadija razvoja: od početnog edema i dezintegracije tkiva, do demarkacije, inkapsulacije i mogućeg ožiljkastog repariranja. Veliki dio ishemijskih infarkta zauzima kolikvacijska nekroza koja kao krajnji rezultat ima encefalomalaciju. Evolucija ishemijskog infarkta obuhvaća sljedeće razvojne faze [4]:

- superakutnu (do 24h)
- akutnu (od 24h do 7 dana)
- subakutnu (od 8 do 21 dana)
- kroničnu (više od 21 dan).

Gustoća signala predstavlja najvažniji, karakterističan i postojan nalaz na CT-u kod ishemijske lezije. Područje snižene gustoće (hipodenzitet) u irigacijskom području određene krvne žile ukazuje na nedavni nastup ishemije (traje unatrag nekoliko sati). Njegova se kvantitativna vrijednost mijenja tijekom bolesti tako da se progresivno snižuje te nakon tri tjedna dolazi do stvaranja cistične strukture koja sadrži tekućinu denziteta likvora.

U superakutnoj fazi dolazi do hipodenziteta infarciranog područja zbog uvlačenja vode u nekrotično tkivo i nastanka citotoksičnog edema ne samo neurona nego i ostalih infarciranih stanica. Dakle nativni CT pokazuje ekstenzivno područje niske gustoće u opskrbnom području začepljene arterije kao i zone krvarenja.



Slika 11A,B: CT akutni ishemični infarkt lijeve carotis interne

U akutnoj fazi postaje očit vazogeni edem zbog kraha hematoencefalne barijere kao posljedice ekstravazalnog edema osobito u bijeloj tvari. CT pokazuje progresivno smanjenje denziteta i sve jasniju demarkaciju zahvaćenog područja. Efekt mase se povećava tijekom prva 3 dana i CT pokazuje klinasto oblikovano područje niske gustoće, koji obuhvaća i sivu i bijelu tvar.

U subakutnoj fazi, osobito kod embolijskih incidenata može se pojaviti krvarenje u infarcirano područje. Problem je u tome što zbog naglog nastupa okluzije krvne žile nema razvijenog kolateralnog krvotoka i zato krv naglo navre u periferne dijelove zahvaćenog područja te zbog visokog tlaka i velike količine krvi dolazi do oštećenja ovih krvnih žila i krvarenja. Također, ako dođe do pomicanja tromba distalno od mjesta gdje je nastupilo začepljenje krvne žile dolazi do ekstravazacije kroz oštećeni dio sada oslobođene krvne žile i ponovno do krvarenja u infarcirano područje. Upravo zato u subakutnoj fazi CT prikaz je vrlo šarolik i nespecifičan, te u pojedinim slučajevima liči na tumorski proces. Za daljnju evaluaciju koristi se CT prikaz s kontrastom koji pokazuje patološko nakupljanje ("luxury perfusion") kortikalnih zona područja opskrbe moždane arterije.

U ovom periodu zbog razvoja jakog edema može doći do ekspanzivnog ponašanja infarciranog područja, tako da tijek i prognoza bolesti ovisi upravo o intenzitetu ovog događaja te mogućoj transtentorijalnoj hernijaciji.

U kroničnoj fazi dolazi do djelomičnog oštrog demarkiranja ili oživljavanja, te će ovisno o promjeni biti i različita gustoća na CT-u.

U većini slučajeva nativni CT je dovoljan za postavljanje dijagnoze moždanog udara osobito u akutnoj i superakutnoj fazi kada su moguće i komplikacije. Međutim, u slučajevima nesigurne dijagnoze ili neuobičajene lokalizacije promjena potrebno je učiniti pretragu na MR aparatu.

Većina autora se slaže da kontrastno sredstvo ne treba primjenjivati prije trećeg dana bolesti jer je do tada proces uvijek snižene gustoće- hipodenzan.

Nakon primjene kontrastnog sredstva različiti su prikazi imbibicije kontrastnog sredstva [2]:

1. totalna imbibicija u slučaju imbibicije središnjih i perifernih područja
2. imbibicija u obliku giralnog crteža (nalaz nije patognomoničan i stvara poteškoće u diferencijalnoj dijagnozi u odnosu na druge krvnožilne bolesti).

Kod giralnog prikaza diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze: arterijsko – venske malformacije, niskodiferencirani gliomi tipa astrocitoma, te moždani apces.

Incidencija *hemoragijskih infarkta* unutar svih moždanih udara je 5% – 21%. Nastaje kao posljedica sekundarnog krvarenja u ishemijski promijenjeno područje mozga, najčešće nastalo embolijom. Krvarenje nastaje za vrijeme ishemije ili kao posljedica infarkta unutar 24 h, međutim hemoragijska transformacija je vidljiva tek 24 h nakon nastupa krvarenja.

Po kliničkoj slici i CT nalazu lako se razlikuje od moždanog krvarenja druge etiologije. Hemoragijski infarkt razvija kliničku sliku odmah u punom intenzitetu bez znakova povećanja intrakranijskog tlaka, za razliku od moždanog krvarenja koje uz nagli razvoj kliničke slike pokazuje i znakove povišenja intrakranijskog tlaka.

Hemoragijski infarkt je najčeći kod embolije i velikih infarkta.

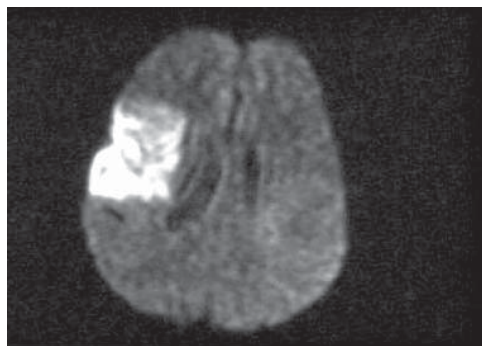
Gustoća hemoragijskog infarkta je određena gustoćom krvi i iznosi od 40 do 80 HU, karakteriziran je neoštrim rubom, omeđenim zonom snižene gustoće, koja odgovara ishemijskom dijelu infarkta ili edemu.

Daljnji prikaz ovisi o ponašanju krvnih komponenti u ishemiziranom području. S vremenom se gustoća tako mijenja da nakon nekoliko tjedana proces postaje izodenzan u odnosu na okolne strukture.

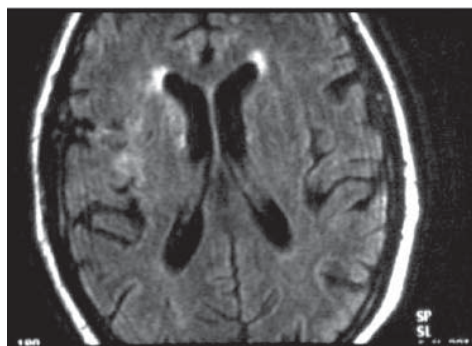
U 25% slučajeva CT nalaz može biti potpuno normalan kod jasnih kliničkih slučajeva cerebrovaskularnog infarkta. U tim slučajevima potrebno je učiniti snimanje magnetskom rezonancom (MR).

80% akutnih infarkata može biti otkriveno MR-om u inicijalnoj fazi do 24h. Najranija promjena vidljiva MR-om je 2h po nastupu infarkta, a karakterizira je znak intravaskularnog pojačanja i vjerojatno je uzrokovana sporim i smanjenim intrakranijalnim protokom krvi kroz krvnu žilu. Kortikalni edem (hiperintenzitet, povećana debljina i nejasna granica korteksa i bijele tvari) vidljiv je najranije 3 h po nastupu infarkta, osobito na specifičnim snimkama kao što je DWI sekvenca [4].

Važnost MR u dijagnostici moždanog udara je višestruka: "fast spin echo" prikaz pokazuje opseg ishemijske promjene, a multiplanarne ravnine omogućuju točniju lokalizaciju patološke promjene. Magnetska rezonantna angiografija (MRA) pokazuje opsežne promjene na krvožilnom sustavu mozga. Za rani prikaz ishemije koriste se tzv. "diffusion weight" prikaz (DWI) koji se temelji na promjeni sastava vode u unutar-



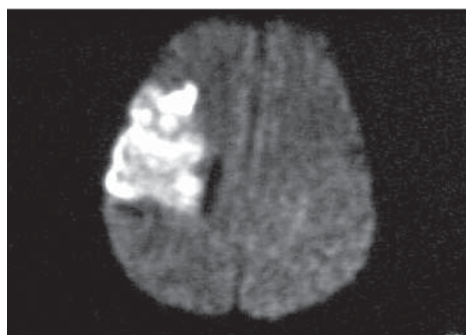
Slika 12 A: MR DWI sekv. Akutni ishemični infarkt nakon 20 h



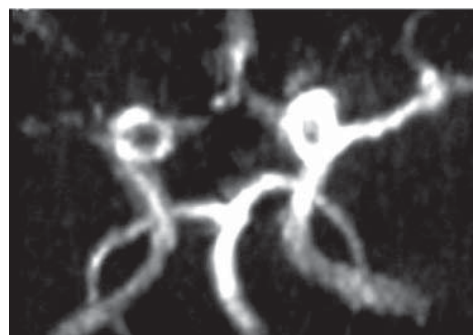
Slika 12 B: MR FLAIRE sekv.: isti pacijent

staničnom i izvanstaničnom području (Sl. 12A, B). S obzirom da je citotoksični edem jedan od prvih značajki ishemije ove promjene se MR-om mogu vrlo rano detektirati. Ova karakteristika MR-a omogućuje lako razlikovanje starih od novih promjena. MR igra važnu ulogu u detekciji ishemičkih promjena neposredno nakon nastupa moždanog udara, te nas upućuje na uzrok moždanog udara.

MRA se koristi za prikaz okludiranih krvnih žila mozga, najčešće a. karotis interne, a. cerebri anterior, a. cerebri medije, te a. vertebralis (Sl. 13A, B).



Slika 13 A: MR DWI sekv.: akutni ishemični infarkt desne ACM



Slika 13 B: MRA TOF : značajna stenozna desne ACM

Venski infarkt (ishemijski ili hemoragični) nastaje uslijed tromboflebitisa ili tromboze duralnih arteriovenskih fistula, te će lokalizacija procesa ovisiti o uzroku (kortikalne strukture ili pak strukture uz intrakranijske venske sinuse). Morfološki je izgled infarkta sličan arterijskim infarktima. MR je metoda izbora.

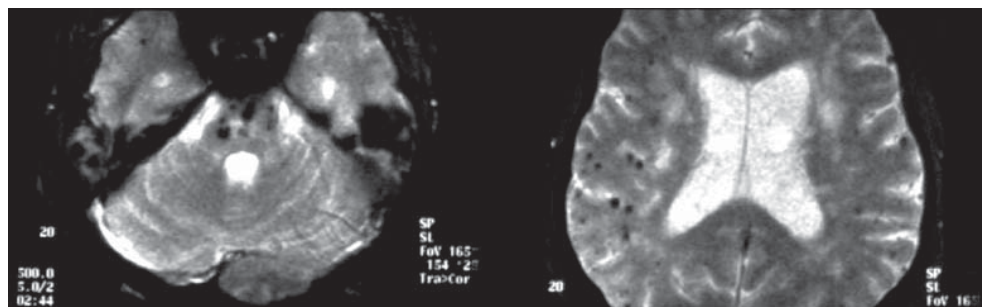
Neki od posebnih oblika infarkta koje treba spomenuti su granični infarkti, lakune i multiinfarktne lezije. Granični infarkti su ishemijske lezije na granici irigacijskih sustava većih moždanih arterija. Čine 10% moždanih infarkta, obično su ishemijski, rjeđe hemoragični ili miješani. Dobro se vizualiziraju CT-om, a posebice MR-om.

Lakune su male cistične šupljine koje se mogu pripisati primarnim arterijskim bolestima dubokih penetrantnih ogranaka velikih cerebralnih arterija. Predilekcijska područja n. lentiformis, talamus, n. caudatus, capsula interna. Bolje se vizualiziraju MR-om.

Multiinfarktne lezije se istodobno javljaju u oko 4% slučajeva, a u oko 30% slučajeva nalaze se multiple infarktne lezije različitih irigacijskih područja koje su različite starosti. Ovakve lezije se u oko 20% slučajeva nalaze kod dementnih osoba s progresivnom kliničkom slikom i velikom smrtnošću.

HIPERTENZIVNA encefalopatija (HE) posljedica je značajnog povišenja krvnog tlaka s bijegom tekućine i proteina kroz stijenke krvnih žila što uzrokuje difuzni ili lokalni edem. HE predstavlja kroničnu komplikaciju hipertenzije bez obzira na etiologiju. Često se pojavljuje kod renalne insuficijencije, hemolitičko-uremičkog sindroma u fazi toksemije u trudnoći, kod trombotičke trombocitopeničke purpure.

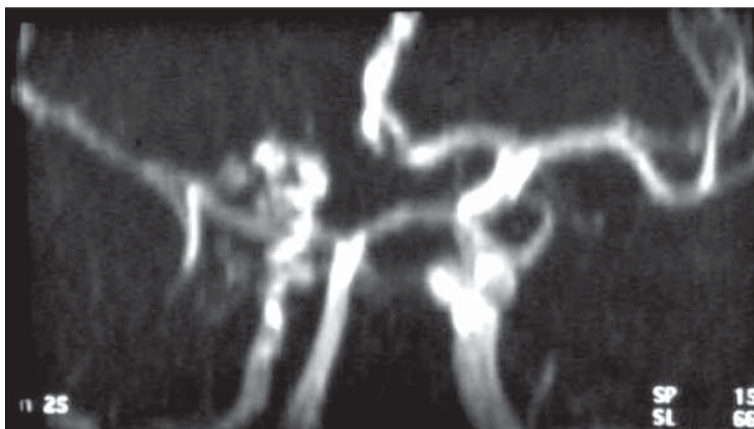
Patohistološke promjene koje nastaju kao posljedica dugotrajnog povišenog krvnog tlaka su fibrinoidna nekroza, tromboza moždanih arterija, mikroinfarkti i petehijalna krvarenja (Sl. 14). Često ove promjene prođu klinički nezapažene, pa se nalaze kao slučajan nalaz na CT-u i MR-u. U akutnoj fazi nalazi se moždani edem, koji se povlači na terapiju, a u kroničnoj fazi lakunarni infarkti gustoće likvora u CT-u, odnosno signala likvora u magnetskoj rezonanci [4].



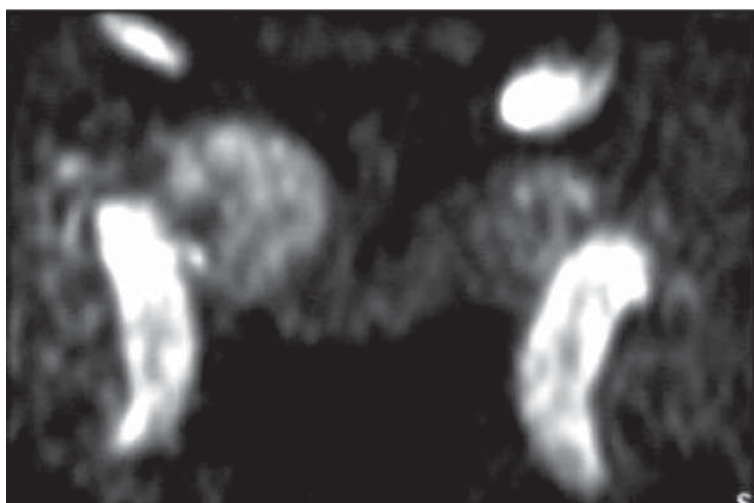
Slika 14: MR Hipertenzivna encefalopatija

FIBROMUSKULARNA displazija je rijetka anomalija, koja zahvaća u 90% slučajeva žene od 40 do 60 godina starosti. Zahvaća visoko područje unutarnje karotidne arterije (95%) i/ili vertebralne arterije (25%). U 60% se javlja bilateralno. Često je udružena s intrakranijalnim aneurizmama (20% – 50%), arteriovenskim fistulama i renalnom fibromuskularnom displazijom. Najčešće je klinički mukla, no ponekad izaziva fokalne neurološke deficite s glavoboljama [4] (Sl. 15).

DIREKTNA karotidno-kavernozna fistula predstavlja direktnu komunikaciju između kavernoznog sinusa i intrakavernoznog područja unutarnje karotidne arterije. Obično se nalazi kod mlađih muškaraca, a sekundarno može nastati kao posljedica traume kada nastaje traumatsko oštećenje stijenke unutarnje karotidne arterije, ili pak rupture intrakavernozne aneurizme unutarnje karotidne arterije. Ova fistula se obično drenira u gornju oftalmičku venu. Klinička slika je karakteristična. Javlja se glavobolja, pulsirajući egzoftalmus, pareza moždanih živaca u kavernoznom sinusu, te konjunktivalna kemoza. Liječenje se sastoji od intravaskularne okluzije balonom s ciljem očuvanja funkcije unutarnje karotidne arterije [4,12] (Sl. 16).



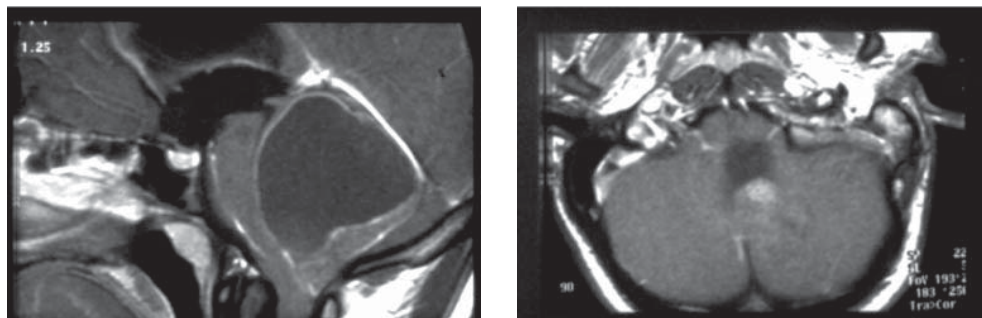
Slika 15: MRA fibromuskularna displazija



Slika 16: MRA Fistula sinus kavernosus-d.a.carotis

INTRAKRANIJSKI tumori često su uzrok glavobolja, pretežno kroničnog oblika. Glavobolje nastaju kao posljedica povećanog intrakranijskog tlaka, naročito kod procesa stražnje lubanjske jame.

Tumori stražnje lubanjske jame igraju važnu ulogu u diferencijalnoj dijagnozi glavobolja. Poznata je prednost MR-a u odnosu na CT u dijagnostici tumora.

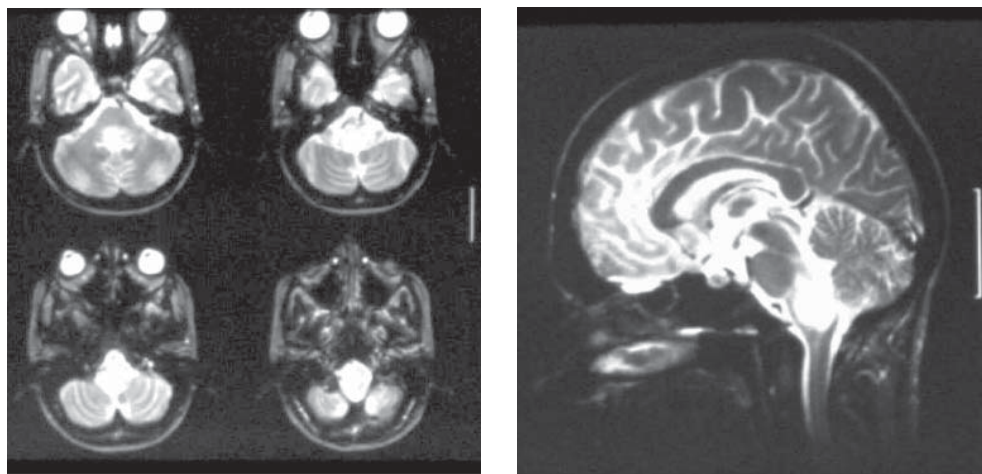


Slika 17: MR Piloidni astrocitom infratentorijalnog područja

Pilocitični astrocitom je najčešći tumor stražnje jame nakon meduloblastoma. Predstavlja 5% – 10% svih glioma, a polazi iz vermis ili hemisfere malog mozga, III moždane komore ili optičke hiazme. Karakteristična CT i MR slika pilocitičnog astrocitoma je dobro demarkirana cista s muralnim nodusom koji se imbibira na kontrastno sredstvo. Kalcifikacije se pojavljuju u 10%. [4] (Sl. 17.)

Astrocitom moždanog debla čini 25% tumora stražnje lubanjske jame. Česti su kod muške djece u prvom desetljeću, a često izazivaju hidrocefalus. (Sl. 18)

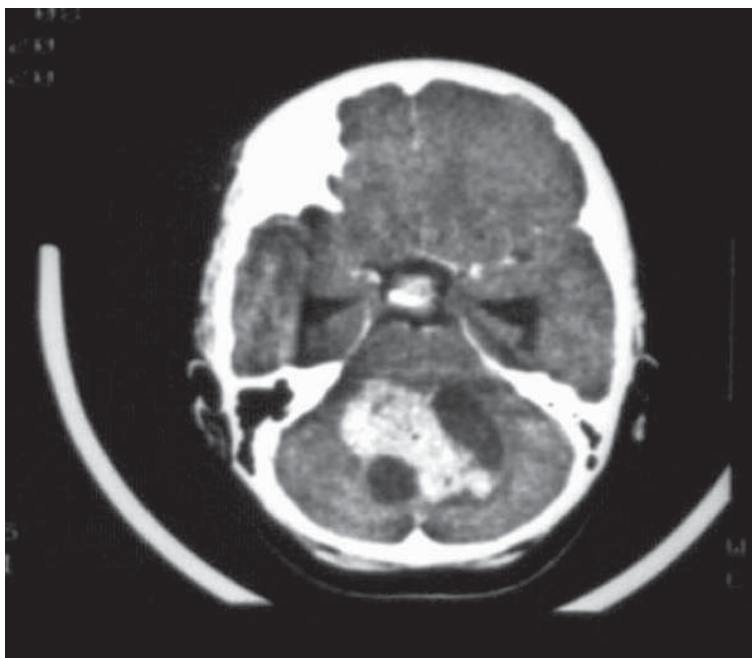
Meduloblastom čini 30% tumora stražnje jame kod djece. Često se dijagnosticira kod djece do 5 godina starosti, a polazi u 75% slučajeva iz vermis. CT i MR nalaz karakterizira smještaj u medijalnoj liniji, povišena gustoća s jakom kontrastnom imbibicijom, a



Slika 18: MR astrocitom moždanog debla

ponekad može biti praćen i hidrocefalusom. U 80% slučajeva prisutna je i cista. Preživljavanje je 5 godina ako terapija obuhvaća kombinaciju kemoterapije i radioterapije. Oko 50% slučajeva pokazuje difuzno subarahnoidalno metastaziranje (SI 19.)

Hemangioblastom čini manje od 2% svih intrakranijskih tumora. 10% – 20 % pacijenata s hemangioblastomom ima Hippel-Lindau-ovu bolest. Tumori se najčešće dijagnosticiraju u trećem i četvrtom desetljeću života. U 80% slučajeva lokalizacija je cerebelarna hemisfera, a rjeđe kralježnična moždina. U 60 % slučajeva nalazi se cista s perifernim nodusom, uz imbibiciju solidnog dijela tumora, koji se često nalazi supratentorijalno.



Slika 19: CT meduloblastom stražnje lubanjske jame

Literatura

1. DEMARIN V. Migrena U Demarin i sur. Moždani krvotok klinički pristup. Naprijed, Zagreb, 1994;79-89.
2. KALOUSEK M. Neuroimaging metode u dijagnostici cerebrovaskularnih bolesti (CT i MRI). U Demarin i sur. Moždani krvotok klinički pristup. Naprijed, Zagreb, 1994;140-178.
3. JINKINS JR, DA COSTA L. Neurodiagnostic Imaging. Lippincott-Raven, Philadelphia-New York 1998; 136-294.
4. CASTILLO M. Neuroradiology Companion Methods, Guidelines and Imaging Fundamentals. J. B. Lippincott Comp, Philadelphia 1995;45-204.
5. ŠPERO M, KALOUSEK M, RUMBOLDT Z, HAT J, BEDEK D, KALOUSEK V. Cerebrovascular disease evaluation with Magnetic resonance imaging and Magnetic resonance angiography. Acta Clin Croat 2003; 42: 299-310.
6. HUK W.J. GADEMANN G, FRIEDMANN G. MRI of Central Nervous System Diseases. Springer-Verlag 1990, 97-106, 277-294, 307-322, 325-345.
7. JELIČIĆ I. Intrakranijske aneurizme u Jeličić I Cerebrovaskularna kirurgija. Školska knjiga Zagreb 1985 ;3-18.
8. WARDLAW J.M, WHITE P.M. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms(Review). Brain 2000;123:205-21.
9. WILMS G, BOSMANS H, DEMAEREL PH, MARCHAL G. Magnetic resonance angiography of intracranial vessels. Eur J Radiol 2001;38:10-8.
10. BAUMGARTNER R.W, MATTLE H.P, AASLID R. Transcranial color-coded duplex sonography, magnetic resonance angiography and computed tomography angiography: methods, applications, advantages, and limitations. J Clin Ultrasound 1995;23:89-111.
11. LOVRENČIĆ M: Radiološka dijagnostika intrakranijskih aneurizmi U: Jeličić I Cerebrovaskularna kirurgija. Školska knjiga, Zagreb, 1985;45-56.
12. PODOBNIK-ŠARKANJ I S. Klinička slika i etiološki vidovi moždanog udara. U Demarin i sur. Moždani krvotok – klinički pristup. Naprijed, Zagreb, 1994; 63-64.

ABSTRACT

Neuroimaging methods in headache diagnosis

In this paper is presented the role of neuroimaging techniques (CT and MR) in evaluation of one of the most frequent symptom of neurological diseases- headache. Computed tomography is leading non-invasive technique in diagnosis of subarachnoidal hemorrhage, intracerebral hemorrhage, and acute phase of cerebrovascular insult, while magnetic resonance with magnetic resonance angiography is used in diagnostics of intracranial aneurysms, arterio-venous malformations, and occlusions of large blood vessels. CT and MR diagnostic criteria are presented for each entity and corroborated with typical figures. Intracranial aneurysms, arterio-venous malformations, cerebrovascular diseases and tumors of posterior cranial fossa are presented in details as the most often causes of headache.

Key words: Headache, neuroimaging techniques, computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), magnetic resonance angiography (MRA)

GLAVOBOLJE U OTORINOLARINGOLOGIJII

Livije Kalogjera

Klinika za otorinolarinologiju i cervikofacijalnu kirurgiju
Klinička bolnica «Sestre milosrdnice»

SAŽETAK

Glavobolja i kraniofacijalna bol često se povezuju s bolestima uha i paranazalnih sinusa i bolesnici se zbog diferencijalne dijagnoze često upućuju na otorinolarinološki pregled. Senzorna inervacija uha, nosa i paranazalnih sinusa je složena te se u obzir mora uzeti i heterotopna ili prenesena bol. Više od 50% otalgija je prenesena bol. Neotogena etiologija koja se klinički prikazuje kao bol u uhu uključuje cervikocefalni sindrom, sindrom temporomandibularnog zgloba (Costenov sindrom), odontogene procese, parotitis, tonzilitis, faringitis, epiglottitis, ezofagitis, te maligne tumore s infiltracijom živaca tog područja. Rinogena glavobolja je obično uzrokovana akutnim i kroničnim rinosinuitisom. Međutim, u literaturi se navode slučajevi gdje se različite tipove glavobolje, kao migrena, cluster ili Sluderova glavobolja, pokreće kontakt nosne sluznice sa septalnom deformacijom, abnormalnom građom nosnih školjki ili endonazalnih masa, kao što su nosni polipi. Kontaktne glavobolje se uspješno rješavaju rinokirurški. Pristup bolesniku s kraniofacijalnom boli i glavoboljom treba uključiti složenu kliničku i radiološku obradu.

Ključne riječi: glavobolja, otorinolarinologija, sinusitis

Glavobolja je simptom koji se pojavljuje u nizu bolesti vrlo raznorodne etiologije, s raznovrsnom kliničkom slikom i širokom paletom odnosa intenziteta boli, kliničke prezentacije i utjecaja na kvalitetu života. Bez obzira na napredak medicinskog znanja i preciznost dijagnostičkih postupaka, etiologija glavobolje, usprkos često zadovoljavajućem uspjehu pojedinih modaliteta (neetiološke) terapije, i dalje se najčešće proglašava idiopatskom.

Etiologija glavobolje čest je dijagnostički problem i u otorinolarinološkom području. Iako se iz didaktičkih razloga često govori o tipičnoj prezentaciji kraniofacijalne boli u području rinogene, sinusogene ili otogene glavobolje, kliničko iskustvo govori da to nije uvijek tako, te da prihvaćeni najučestaliji algoritmi dijagnosticiranja etiologije kraniofacijalne boli u području otorinolarinologije ponekad ne uspijevaju povezati prezentaciju glavobolje s kliničkim nalazom, kao i funkcionalnim i radiološ-

kim pretragama, te često zahtijevaju dodatnu neurološku, oftalmološku i stomatološku obradu [1,2,3].

Glavobolja u otorinolaringologiji se najčešće susreće kod upalnih i tumorskih bolesti rinosinusnog područja i u otološkim bolestima.

Otalgija

Otalgija je bol koja se prezentira u području uha, međutim, to ne uključuje nužno otogenu etiologiju, dapače, epidemiološki podaci govore da više od 50% otalgija u bolesnika odrasle dobi nije otogene etiologije. Uho je senzibilno inervirano od 3 živca: auriculotemporalisa, grane n. maxillarisa, n. auricularis magnusa – ogranka cervikalnog plexusa, te ramus auricularis n. vagi. Na taj način, u diferencijalnoj dijagnostici neotogene otalgije, dolaze u obzir cervikocefalni sindrom, artralgija temporomandibularnog zgloba, odontogeni procesi, parotitis, tonzilitis, faringitis, epiglotitis, ezofagitis, te maligni tumori s infiltracijom navedenih živaca, koji se prema inferiorno šire do područja jednjaka, a prema kranijalno do lubanjske baze, a katkad i intrakranijski procesi mogu biti praćeni otalgijom [2]. Evidentno je da je u dijagnostici neotogene otalgije uključeno više specijalističkih struka, dok samo dio dijagnostičkih postupaka provodi otorinolaringolog.

Otogena bol se najčešće susreće u upalama vanjskog i srednjeg uha, dok je rijetka u kroničnim upalama, osim u fazama egzacerbacije. Kod kroničnih upala srednjeg uha, bol je često znak komplikacije i širenja bolesti iz područja srednjeg uha prema duri ili kranijalnim živcima baze (npr. Gradenigov sindrom – trigeminalna neuralgija, pareza abducensa i gnojna otoreja, gdje je trigeminalna neuralgija rezultat petrozitisa ili kolesteatoma vrška temporalne kosti), dok se u pseudogradenigovom sindromu ne sreće otoreja, a može biti rezultat malignih tumora baze, epifarinksa, sa širenjem u područje vrška piramide. Kada se uz upalu zvukovoda u dijabetičara (najčešće uzrokovanu pseudomonasom), uz bol i otoreju, počnu pojavljivati pareze ili paralize kranijalnih živaca, najprije facijalisa, a zatim i glosofaringeusa, vagusa, akcesoriusa i hipoglosusa, radi se o osteomijelitisu lubanjske baze, koja se naziva otitis externa maligna, iako se ne radi o tumorskoj bolesti [5]. U uznapredovaloj fazi, kada postoje ispadi kranijalnih živaca, na temelju CT ili MRI baze, zbog pojave granuloma na bazi, katkad se pogrešno dijagnosticira kao maligni tumor epifarinksa.

Za diferencijalnu dijagnostiku otogene boli nužna je otoskopija, katkad mikrootoskopija, te radiološka dijagnostika, ranije konvencionalne snimke temporalne kosti po Schulleru i Stenversu, koje danas sve više zamjenjuje CT i MRI. Ukoliko je bol povezana s ispadom sluha ili ravnoteže, a nema kliničke manifestacije otitisa, u obzir dolazi i audiovestibulološka dijagnostika, koja može diferencirati razinu zahvaćenosti slušnog i vestibularnog puta. Taj sindrom se sreće u početku virusnih neuritisa u temporalnoj

kosti, otička neuralgija, a u slučaju infekcije herpes zoster virusom, bol će biti praćena, uz naglušost, i paralizom facijalnog živca i vezikulama na uški i zvukovodu (Ramsey Huntov sindrom). Ukoliko je otalgija povezana s disfagijom ili odinofagijom, najčešće se radi o tonzilofaringitisu, ali u obzir dolaze i peritonzilarni apsces, epiglottitis, apsces korijena jezika, parafaringealni apsces, tumor ždrijela, tonzile, korijena jezika ili supraglotičkog dijela larinksa, što su stanja koja zahtijevaju otorinolaringološko liječenje. Eaglov sindrom, sindrom elongiranog stiloidnog nastavka, također uključuje bolno gutanje i refleksnu bol u uhu, a rješava se kirurški (tonzilektomija s odstranjenjem stiloidnog nastavka) [4]. Bol u uhu, praćena šumom i smetnjama ravnoteže, klinički su simptomi karakteristični za Costenov sindrom (sindrom temporomandibularnog zgloba) [6]. Ovaj se rijedak sindrom sreće u bolesnika s malokluzijom ili artrotskim promjenama temporomandibularnog zgloba. Uloga otorinolaringologa je isključiti otogenu ili faringolaringogenu otalgiju, a potom se diferencijalno dijagnostički uključuje obrada u pravcu cervikogene otalgije, artralgijske temporomandibularnog zgloba ili odontogene otalgije. U tom smislu su u obradu uključeni stomatolog, reumatolog i neurolog.

RINOGENA I SINUSOGENA GLAVOBOLJA

Rinosinuitis ima važno mjesto u diferencijalnoj dijagnostici kraniofacijalne boli, te je vjerojatno najčešća bolest koju treba isključiti kod bolesnika s glavoboljom [1]. Bolest se dijagnosticira na temelju kliničkih simptoma, od kojih je glavobolja vodeći simptom akutnog rinosinuitisa, dok je u kroničnom rinosinuitisu povremena, i uglavnom manje intenzivna. Glavobolja može biti i simptom ekspanzivnih tvorbi u nosu i sinusima, kao što su mukocle, piocele, te benigni i maligni tumori. Poseban oblik glavobolje, koji otorinolaringolozi nazivaju kontaktnom glavoboljom, nastaje zbog kontakta nosnog septuma s lateralnim zidom nosa, najčešće impakcijom grebena ili šiljka spoja vomera i septalne hrskavice u područje stražnjih dijelova srednjeg nosnog hodnika, te donje ili srednje nosne školjke, iako se sreće i u prisustvu kontakta nosnog septuma i nosnih školjki u drugim oblicima septalne deformacije [6,7]. Bol po tipu najviše liči sfenopalatinalnoj (Sluderovoj) neuralgiji, ali ta dva entiteta nisu identična [8].

S obzirom da su paranazalni sinusi pneumatizacijske šupljine raširene na bazi u području prednje i srednje lubanjske jame, prezentacija boli ovisi o lokalizaciji u zahvaćenim sinusima, koja može biti frontalno (frontalni sinuitis), korijenu nosa (etmoiditis), temporalno (stražnji etmoiditis), parietalno (etmoiditis i sfenoiditis), te okcipitalno (sfenoiditis). Uz glavobolju se u sfenoetmoiditisu mogu javljati i diplopije zbog pareza okulomotora (najčešće abducensa), te ispadi vidnog polja, pa čak i reverzibilna sljepoća [9]. Lezije okulomotora i optičkog živca uglavnom su rezultat toksičkog učinka infekcije u blizini živca, a ne kompresije, jer se najčešće viđaju uz intaktnu kost baze.

Dijagnostički i terapijski postupci u akutnom i kroničnom rinosinuitisu se razlikuju. Kod akutnog rinosinuitisa u kliničkoj slici dominira glavobolja i bol u licu, odnosno kako je prethodno navedeno, u projekciji zahvaćenog sinusa. Punctum maximum boli, odnosno iradijacija boli pri maksilarnom sinusu je u infraorbitalnom području, obrazu i gornjim zubima, pri etmoiditisu između očiju, pri stražnjem etmoiditisu temporalno, a pri sfenoiditisu okcipitalno i parijetalno, te retrobulbarno. U frontalnom sinuitisu se bol projicira supraorbitalno, a najosjetljivija točka je medijalni dio orbitalnog krova i izlazište supraorbitalnog živca. Prisutan je i otok zahvaćenog dijela lica i kapaka. Jači edem kapaka, osobito u djece, upućuje na orbitalnu penetraciju gnoja u etmoiditisu. Prisutna je začepljenost nosa i gnojna sekrecija, ukoliko se sinus drenira. Endoskopski je prisutan edem, crvenilo sluznice školjki, te patološki sekret, koji katkad nije prisutan, ako je potpuno odsutna drenaža.

Za dijagnozu akutnog rinosinuitisa važnija je prisutnost simptoma, nego patološki Rtg nalaz. Naime, osjetljivost konvencionalnog Rtg sinusa u projekciji po Watersu je 60% do 70% (specifičnost je više od 90%), pa bi se oslanjanjem na Rtg nalaz u postavljanju dijagnoze poddijagnosticirala oko jedna trećina bolesnika [10]. Isto tako, ne postoji potreba za oslanjanjem na bris nazofarinksa, jer korelacija bakterija identificiranih u aspiratu sinusa s onima u brisu nazofarinksa nije značajna.

Akutni rinosinuitis se definira na temelju boli u sinusnoj projekciji, odnosno glavobolje, uz prisutnost najmanje još jednog od nazalnih simptoma (opstrukcija, patološka sekrecija), te patološki rinoskopski/endoskopski nalaz. Simptomi se nadovezuju na akutni respiratorni infekt, čije se trajanje definira kao dulje od 10 dana, ili pogoršanje nakon 5 dana simptomatske terapije. Za početak terapije nije nužan Rtg sinusa niti bakteriogram [11]. Terapija se treba ordinirati prema smjernicama za liječenje akutnog rinosinuitisa [12].

Kronični rinosinuitis se definira prisustvom nosne opstrukcije i bar jednim od preostalih nazalnih simptoma (rinoreja, postnazalna sekrecija, glavobolja, pritisak u licu, kašalj), koji traju dulje od 12 tjedana, uz patološki rinoskopski ili endoskopski nalaz.

Za dijagnozu nije nužna radiološka i bakteriološka obrada, [13] korisna je i preporučljiva alergološka obrada, jer od 50% do 70% bolesnika s kroničnim rinosinuitisom ima alergiju na inhalacijske alergene. Anatomske deformacije (septum, nosne školjke) su predisponirajući čimbenik u oko 15% bolesnika. Nosna polipoza je prisutna u oko 5% bolesnika, ali su polipoidne promjene u sinusima mnogo češće. Bakteriološki se najčešće identificira *Staph. aureus* u sinusnom aspiratu odraslih, a alfa hemolitički streptokok u djece [14]. Primarna cilijarna diskinezija i imunodeficijencija su rijetke, ali treba pomisliti na njihovu mogućnost, ukoliko su nazalni simptomi prisutni od ranog djetinjstva.

Kod kroničnog sinuitisa bol nije toliko intenzivna, ali je glavobolja često prisutna. Vodeći simptomi kroničnog rinosinuitisa su opstrukcija i postnazalna sekrecija, koja je često praćena nosnom opstrukcijom, osobito noću, uz jutarnje iskašljavanje sekreta.

Objektivna procjena stupnja sinuitisa postiže se uglavnom radiološkom obradom. Konvencionalna radiološka obrada je neadekvatna, s obzirom da ne daje podatke o stanju u etmoidnom i sfenoidnom sinusu, te je kompjutorizirana tomografija (CT) prikladnija metoda za dijagnosticiranje stupnja kroničnog rinosinuitisa. Valja naglasiti da je subjektivni intenzitet simptoma u slaboj korelaciji s CT procjenom stupnja sinuitisa, pa je katkad i uredan CT nalaz praćen vrlo jasnim subjektivnim i endoskopskim promjenama, koji se mogu potvrditi histološki i značajnom upalnom infiltracijom sinusne sluznice. U praćenju edema sluznice ili sadržaja u maksilarnim sinusima, s obzirom na to da izbjegava zračenje, preporučljiva je ultrazvučna dijagnostika. Treba naglasiti da usprkos činjenici da subjektivni i objektivni znaci sinutisa ne koreliraju, lošiji stupanj rinosinuitisa CT dijagnostikom, uglavnom ima lošiju prognozu [15].

Ako je glavobolja jedini simptom, malo je vjerojatno da je rinosinuitis, akutni ili kronični glavni okidač bolnog procesa, međutim, ako se radi o lokaliziranim procesima, koji su ograničeni na jedan sinus ili jednu celulu, ne može se isključiti ni odsustvo drugih (nazalnih simptoma), tako da je CT dijagnostika, posebno u slučajevima izoliranog sfenoiditisa, mukopiocela bilo kojeg (najčešće etmoidnog) sinusa, moguća i uz uredan rinoskopski nalaz i uredan konvencionalni radiogram, koji će biti od koristi samo za isključenje maksilarnog i frontalnog procesa.

Pri sumnji na kontaktnu, pa i druge rinogene glavobolje, od značaja je test epimukoznom anemizacijom i topikalnom anestezijom područja kod kojeg se sumnja na bolni okidač. Anemizacija je postupak pri kojemu otorinolaringolog postavlja nosače s vatom natopljene u dekongestiv i topički anestetik u nosne hodnike, čime omogućuje bolju distribuciju dekongestiva, bolju drenažu ušća i terapiju boli. Anemizacija se po potrebi ponavlja više puta dnevno i više dana za redom. Bol koja popušta pri tom postupku govori u prilog rinogene (sinusogene ili kontaktne) glavobolje, te je bolesnik kandidat za kirurško liječenje. [16] Činjenica da migrenozne i cluster glavobolje u nekih bolesnika popuštaju uz nazalnu anemizaciju, govori u prilog činjenici da okidač boli u nosnoj šupljini može dovesti i do glavobolja koje se inače susreću i u patologiji koja prvenstveno pripada neurološkom području [17].

U liječenju glavobolja sinusogene etiologije primjenjuje se konzervativno i kirurško liječenje, [18] pri čemu se u konzervativnom liječenju i u akutnom i u kroničnom rinosinuitisu primjenjuje kombinacija peroralnog antibiotika i topičkog kortikosteroida, uz lavez nosnih šupljina fiziološkom otopinom, dok se u kirurgiji paranazalnih šupljina u posljednjih dvadesetak godina više primjenjuje endoskopska kirurška tehnika [19]. U liječenju kontaktnih glavobolja, literatura govori o uspješnosti kombinirane operacije korekcije septalnih deformacija i anomalija građe lateralnog nosnog zida. Postoperativno se neuralgijske boli sreću u bolesnika s radikalnom operacijom maksilarnog sinusa (infraorbitalna neuralgija), koja može biti povezana s lezijom ili ožiljom

infiltracijom živca, te bol infraorbitalnog i etmoidalnog područja nakon ekstenzivnih turbinektomija [20]. Ranije operacije destrukcije sfenopalatinalnog ganglija zbog vazomotorne rinopatije ili Sluderove neuralgije često imaju za posljedicu kronični suhi krustozni rinitis i posljednjih dvadesetak godina više se ne izvode, a danas se uvode djelomične destrukcije, odnosno neurolize [21].

Kao zaključak, treba naglasiti da pristup glavoboljama mora biti multidisciplinarnan, te da ne postoje sigurni ekskluzijski kriteriji da neku glavobolju sigurno proglasimo neotogenom ili nerinogenom, bez detaljne kliničke, endoskopske i radiološke obrade. Isto tako, zbog velike učestalosti kroničnog rinosinitisa, sama prisutnost kroničnog rinosinitisa, s jasnim dijagnostičkim kriterijima, nije sigurno jedina moguća etiologija glavobolje. Stoga treba u svim dvojbenim slučajevima orofacijalne boli i glavobolje u obradu uključiti, uz neurologe, i otorinolaringologe, oftalmologe i stomatologe (posebno kod orofacijalne boli).

Literatura

1. WEST B, JONES N.S. Endoscopy-negative, computed tomography-negative facial pain in a nasal clinic. *Laryngoscope*. 2001;111(4 Pt 1):581-6.
2. McDONALD J.S, PENSACK M.L, PHERO J.C. Differential diagnosis of chronic facial, head, and neck pain conditions. *Am J Otol*. 1990 Jul;11(4):299-303.
3. RECK R. Headaches caused by ENT diseases. *Radiologe*. 1984;24(8):376-80.
4. STRUPLER W. Styloid syndrome; Sluder's syndrome; Charlin's syndrome. *SSO Schweiz Monatsschr Zahnheilkd*. 1979;89(2):106-11.
5. CHANDLER JR. Malignant external otitis and osteomyelitis of the base of the skull. *Am J Otol*. 1989;10(2):108-10.
6. TOSUN F, GEREK M, OZKAPTAN Y. Nasal surgery for contact point headaches. *Headache*. 2000;40(3):237-40.
7. WELGE-LUESSEN A, HAUSER R, SCHMID N, KAPPOS L, PROBST R. Endonasal surgery for contact point headaches: a 10-year longitudinal study. *Laryngoscope*. 2003;113(12):2151-6.
8. AHAMED SH, JONES NS. What is Sluder's neuralgia? *J Laryngol Otol*. 2003;117(6):437-43.
9. POSTMA GN, CHOLE RA, NEMZEK WR. Reversible blindness secondary to acute sphenoid sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;112(6):742-6.
10. VARONEN H, SAVOLAINEN S, KUNNAMO I, HEIKKINEN R, REVONTA M. Acute rhinosinusitis in primary care: a comparison of symptoms, signs, ultrasound, and radiography. *Rhinology*. 2003;41(1):37-43.
11. BROOK I, FRAZIER E.H, FOOTE P.A. Microbiology of the transition from acute to chronic maxillary sinusitis. *J Med Microbiol*. 1996;45(5):372-5.

12. BENNINGER M.S, SEDORY HOLZER S.E, LAU J. Diagnosis and treatment of uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: summary of the Agency for Health Care Policy and Research evidence-based report. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 122(1):1-7
13. KREMER B, JACOBS J.A, SOUDIJN E.R, VAN DER VEN A.J. Clinical value of bacteriological examinations of nasal and paranasal mucosa in patients with chronic sinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001; 258(5):220-5.
14. CHAN J, HADLEY J. The microbiology of chronic rhinosinusitis: results of a community surveillance study. *Ear Nose Throat J*. 2001; 80(3):143-5.
15. STEWART M.G, SICARD M.W, PICCIRILLO J.F, DIAZ-MARCHAN P.J. Severity staging in chronic sinusitis: are CT scan finding related to patient symptoms? *Am J Rhinol*. 1999;13:161-7
16. LANDRIGAN G.P, KIRKPATRICK D.A. Intranasal Xylocaine: a prognostic aid for pre-operative assessment of facial pain of nasal origin. *J Otolaryngol*. 1992; 21(2):126-8.
17. MILLS T.M, SCOGGIN J.A. Intranasal lidocaine for migraine and cluster headaches. *Ann Pharmacother*. 1997; 31(7-8):914-5
18. CHOW J.M. Rhinologic headaches. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111(3 Pt 1):211-8.
19. JONES N.S, COONEY TR. Facial pain and sinonasal surgery. *Rhinology*. 2003;41(4):193-200.
20. ANSELMO-LIMA W.T, DE OLIVEIRA J.A, SPECIALI J.G, BORDINI C, DOS SANTOS A.C, ROCHA K.V, PEREIRA E.S. Middle turbinate headache syndrome. *Headache*. 1997;37(2):102-6.
21. GREGOIRE A, CLAIR C, DELABROUSSE E, AUBRY R, BOULAHDOUR Z, KASTLER B. CT guided neurolysis of the sphenopalatine ganglion for management of refractory trigeminal neuralgia. *J Radiol*. 2002;83(9 Pt 1):1082-4.

ABSTRACT

Headache in otorhinolaryngology

As headache and craniofacial pain are frequently associated with the ear or sinus disease, patients are often referred to ENT specialist for differential diagnosis. The complex sensory innervation of the ear, nose and paranasal sinuses and heterotopic or referred pain have to be taken in account. More than 50% of otalgia are referred pain. Non-otogenic pathology which may be presented as the pain in the ear include: cervical syndrome, Costen syndrome and other temporomandibular joint disorders, odontogenic process, parotitis, tonsillitis, pharyngitis, epiglottitis, esophagitis or malignant tumors of the referred region. Rhinogenic headache is usually caused by acute and chronic rhinosinusitis. However, there are reports that different types of headache, including migraine-like, cluster or Sluder headaches, may be triggered by the pressure of anatomical variations, like septal or conchal deformities and pathologic endonasal structures, like polyps, on nasal mucosa. Such contact headaches may be cured by nasal and sinus surgery. Approach to patients with craniofacial pain and headache should include complex clinical and radiological examination.

Key words: headache, otorhinolaryngology, sinusitis

GLAVOBOLJE U DJEČJOJ DOBI

Vlasta Đuranović, Vlatka Mejaški Bošnjak

Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16

SAŽETAK

Glavobolje su vrlo čest i nespecifičan simptom koji se javlja u svim dobnim skupinama. Prvi opisi glavobolje datiraju iz Starog Egipta, a prve epidemiološke studije o dječjim glavoboljama dao je "otac dječje glavobolje", švedski pedijatar Bo Bille. Prema sadašnjim saznanjima, oko 70% školske djece ima glavobolju barem jednom u godini dana. Od svih glavobolja oko 40% su tenzijske, oko 28% migrenske, a od sekundarnih osobito su opasne one koje su posljedica tumora, krvarenja ili AV malformacija. Zbog toga je potrebno što ranije postaviti ispravnu dijagnozu i započeti liječenje. Pristup dijagnostici i liječenju glavobolja u djece je multidisciplinarni. U liječenju migrenskih i tenzijskih glavobolja, osim tradicionalne farmakoterapije, sve je važnija uloga psihologa, biofeedbacka i relaksirajućih treninga, uz promjenu stila života.

Ključne riječi: glavobolja, djeca

1. UVOD

Glavobolja je vrlo čest i nespecifičan simptom koji se javlja u svim dobnim skupinama, bez obzira na rasu, spol, nacionalnu pripadnost i socijalne okolnosti. Prvi opis glavobolje dao je grčki liječnik Artaeus u 1. st. prije Krista, iako najstariji zapisi o glavobolji datiraju iz starog Egipta prije 5000 g. Detaljniji opis migrene dao je Galen i na grčkom ju je nazivao "heterocrania". Avicena je koristio riječ "shaqiqa" na arapskom za opis unilateralne migrene, a Hipokrat je 400 g. prije Krista opisao simptome migrene s aurom [1].

Prvi podaci o glavoboljama u djece datiraju iz 1873. kad je William Henry Day, britanski pedijatar posvetio jedan članak dječjim glavoboljama. On je prepoznao da je neorganska, nevaskularna glavobolja najčešći tip glavobolje u djece [2]. Sredinom 20. stoljeća počelo se više pisati o toj problematici, pa je tako 1962. Bo Bille napravio prvu veliku epidemiološku studiju o glavoboljama školske djece u Švedskoj. Kasnije studije, iz 1981. i 1997. učinile su ga "ocem dječje glavobolje" [3].

Prema sadašnjim saznanjima, oko 70% školske djece ima glavobolju barem jednom u godini dana. 27% – 40% školske djece ima recidivirajuću glavobolju, a od 10% – 28 %

ih ima migrenu. Iako je glavobolja relativno benigno stanje, ona je čest uzrok izostanaka iz škole, zbog čega je potrebno poboljšati kvalitetu života djece s glavoboljom [4].

Glavobolje imaju heterogenu etiologiju i patofiziologiju, stoga svaki slučaj zahtijeva detaljnu obradu. Prvu klasifikaciju glavobolja učinio je Valquist 1955., a 1988. osnovano je Internacionalno društvo za glavobolju (International Headache Society – IHS) prema čijim kriterijima je učinjena klasifikacija glavobolja koja je 2003. godine revidirana. Prema revidiranoj IHS klasifikaciji, posebnu skupinu glavobolja čine “periodični sindromi djetinjstva” – prekursori migrene: cikličko povraćanje (CP), benigni paroksizmalni vertigo (BPV) i abdominalna migrena (AM) [5]. Međutim, glavobolje u djece predstavljaju puno veću i raznolikiju skupinu, koja se u užem smislu riječi dijeli na primarne i sekundarne. Tako su od primarnih glavobolja u djece najčešće tenzijske glavobolje i migrena, a od sekundarnih, ako izuzmemo glavobolje zbog infekcija gornjih dišnih putova i bolesti struktura glave te bolesti očiju i refrakcijske anomalije, česte su posttraumatske glavobolje, vaskularne glavobolje i one koje su posljedica neoplazmi. Na te oblike glavobolja dječje dobi osvrnut ćemo se u ovom članku.

2. PRIMARNE GLAVOBOLJE

2.1. Tenzijske glavobolje

Tenzijske glavobolje, prije nazivane psihogene, psihomiogene, stresne, esencijalne, idiopatske, obične glavobolje ili glavobolje zbog mišićne kontrakcije, karakterizirane su trajnom, blagom nepulsirajućom bilateralnom ili okcipitalnom boli tipa pritiska ili stezanja obruča. Glavobolja traje od nekoliko minuta do nekoliko dana, nije praćena mučninom i povraćanjem, ne pojačava se pri tjelesnom naporu, a ponekad je udružena s foto ili fonofobijom. Dije se na epizodične ili povremene tenzijske glavobolje koje se javljaju najmanje 10 puta godišnje (manje od 180 dana godišnje i manje od 15 dana mjesečno) i kronične tenzijske glavobolje kod kojih se napadaji boli javljaju češće od 15 dana u mjesecu i više od 180 dana godišnje [6]. Tenzijske glavobolje čine 27 – 40% svih glavobolja u dječjoj dobi. Češće su epizodične od kroničnih tenzijskih glavobolja [7,8,9,10].

U patofiziologiji tenzijske glavobolje ulogu igraju i centralni i periferni mehanizmi. Prema tradicionalnom shvaćanju, najvjerovatnije je da na stres djeca reagiraju jakom mišićnom kontrakcijom koja povećava osjetljivost središnjeg živčanog sustava (SŽS-a) na bol [11]. Stres je najčešće uzrokovan školskim obvezama, opsežnim gradivom, čestim pismenim ispitivanjima i brojnim izvanškolskim aktivnostima djeteta (strani jezici, šport, glazbena škola...), što je potkrijepljeno i činjenicom da glavobolja prestaje ljeti. Djeca u pubertetu i adolescenciji, zbog velikih očekivanja profesora, s jedne strane, i roditelja s druge, uz emocionalne specifičnosti i probleme vezane uz odrastanje, često imaju “kaos

u životu". Zbog toga izostaju iz škole, ne izvršavaju ni izvanškolske aktivnosti i to dovodi do poremećaja odnosa "roditelj-dijete" koji često zahtijeva psihološku obradu te individualnu i obiteljsku terapiju. Stres, depresija i kronične somatske smetnje puno su češće kod djece s glavoboljom [12]. Reakcija obitelji na glavobolju može uvjetovati transformaciju iz akutne u kroničnu glavobolju [1,2]. Prema novijim podacima, za tenzijsku glavobolju postoji nasljedna predispozicija koja je trigerirana biološkim ili psihološkim čimbenicima [9,13,14].

Terapija tenzijske glavobolje u načelu je – modifikacija stila života: dovoljno spavanja i odmora, redoviti obroci, pravilna i zdrava prehrana, manje dnevnih školskih i izvanškolskih aktivnosti, više odmora i relaksacije uz umjerenu tjelovježbu. Prema literaturnim podacima, najbolji rezultati postižu se kombinacijom relaksirajućih treninga, termalnog biofeedback-a i antistres terapije [13,14]. Prema našim iskustvima, u liječenju tenzijske glavobolje koristi razgovor s psihologom, psihoterapija, eliminacija nekih izvanškolskih aktivnosti, alternativne nemedikamentne metode liječenja kao što su primjena transkutane živčane elektrostimulacije (TENS) i laser akupunkture te rjeđe medikamentna terapija analgeticima tipa paracetamola ili ibuprofena.

2.2. Migrenske glavobolje

Prema literaturnim podacima danas 10% – 28% djece ima migrenu. Incidencija migrene raste s dobi, pa je kod petogodišnjaka 3,5%, kod 12-godišnjaka 19%, a u adolescentskoj dobi od 28% – 30% [15]. Migrena s aurom češća je kod dječaka u predškolskoj dobi, dok je migrena bez aure češća u školskoj dobi i javlja se kod dječaka i kod djevojčica. Prevalencija migrene veća je kod dječaka od 3 do 7 godine života, od 7 do 11 godine podjednako se često javlja i u dječaka i djevojčica, a u školskoj dobi češća je u djevojčica [16]. Neki autori navode prediktore dječje migrene. To su u dojenačkoj dobi lošije zdravlje, česte infekcije i poteškoće hranjenja, te apatija i poteškoće spavanja kod trogodišnjaka [17].

U djetinjstvu se osim migrene s aurom (M/A) i migrene bez aure (M/O) javljaju i "migrenske varijante djetinjstva": obiteljska hemiplegična migrena (OHM), alternirajuća hemiplegija djetinjstva (AHD), bazilarna migrena (BM), retinalna migrena (RM), oftalmoplegična migrena (OM), "Sindrom Alice u zemlji čudesa" i konfuzijska migrena (KM). Prekursori migrene u ranom djetinjstvu su tzv. "periodični sindromi djetinjstva": cikličko povraćanje (CP), abdominalna migrena (AM), benigni paroksizmalni vertigo (BPV) i benigni paroksizmalni tortikolis (BPT) [1,2,5,18].

Simptomi dječje migrene razlikuju se od simptoma migrene u odraslih. Za dječju migrenu nije specifična "unilateralna lokalizacija boli", "intenzivna glavobolja", niti pulsirajući karakter boli. Bol često traje kraće od jednog sata i ne pojačava se pri tjelesnoj aktivnosti. Daljnje specifičnosti dječje migrene su: periumbilikalna bol, vrtogla-

vica, proljev, sinkopa, promjena ponašanja, povlačenje iz igre i sl. Prema jednoj neselekcioniranoj, prospektivnoj "follow-up" studiji djece u dobi 8-9 godina s glavoboljom, 8,5% djece imalo je migrenu i 74% nemigrensku glavobolju. Uz glavobolju tipa migrene, djeca su imala pridruženu abdominalnu bol, grlobolju, bol u ekstremitetima, vratu i leđima [19]. Prema drugoj studiji kod 15-godišnjaka s migrenom vrlo čest simptom bila je abdominalna bol, češće prisutna kod dječaka [20]. Osim toga, kod djece ispod 6. g života teško je definirati migrenu zbog neadekvatne interpretacije simptoma.

2.2.1. Migrenske varijante djetinjstva

Posebna kategorija dječjih migrena su "migrenske varijante", kod kojih je glavobolja migrenskog tipa udružena s dramatičnim neurološkim znacima kao što su: hemipareza, monopareza, kvadriplegija, oftalmoplegija, ataksija, nistagmus, vertigo, hiperpnea, akutno konfuzijsko stanje i sl. [1,2,5]. Ti simptomi i znaci diferencijalno dijagnostički odgovaraju povećanom intrakranijskom tlaku, koji može biti uzrokovan intrakranijskom hemoragijom, hidrocefalusom i arteriovenskim malformacijama, zatim intrakranijskim infekcijama, intoksikacijama, vaskulitisima središnjeg živčanog sustava, epileptičkim napadajima, raznim metaboličkim bolestima i sl. Zbog toga je potrebna detaljna bolnička obrada uključujući i neuroimaging s posebnim naglaskom na transkranijalni doppler. Naime, prema tradicionalnom shvaćanju, migrenske varijante su posljedica vazokonstrikcije, lokalne hipoperfuzije i tranzitornog deficita zbog ishemije u specifičnoj arterijskoj distribuciji. Tako npr. hipoperfuzija u vertebro – bazilarnom – slivu (VB) uzrokuje ataksiju, vertigo i diplopije – što su simptomi bazilarne migrene, dok hipoperfuzija srednje moždane arterije uzrokuje kontralateralnu hemiparezu i poremećaj govora, što se vidi kod hemiplegične migrene [1, 2]. Promjene moždane cirkulacije mogu se neinvazivno pratiti transkranijalnim color dopplerom.

2.2.1.1. Benigni paroksizmalni vertigo

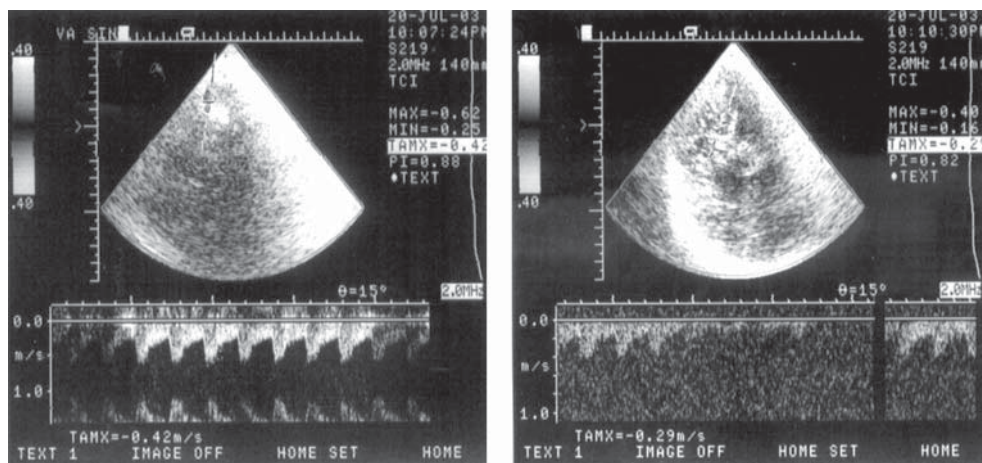
Benigni paroksizmalni vertigo (BPV) vrlo je čest u dječjoj dobi. Počinje već nakon prve godine života kao abnormalna rotacija tijela i nagla nestabilnost nogu, pri čemu djeca prestrašeno padaju u stranu ne prihvate li ih roditelji. Ponekad imaju nistagmus, foto ili fonofobiju i povraćaju uz očuvanu svijest. Napadaji se smire nakon spavanja, ali mogu recidivirati u sljedećim danima, tjednima ili mjesecima. Uzroci benignog paroksizmalnog vertiga su nepoznati. Najčešće se spominju infekcije, traume i ishemija. "Rani oblik BPV", koji počinje u predškolskom razdoblju obično nestaje u cijelosti nakon par godina, no kod "kasnog oblika BPV", koji se javlja u školskoj dobi, vertigo perzistira i kasnije u životu, pa 90% te djece razvije migrenu [1,2,21]. Stoga se opravdano smatra da je benigni paroksizmalni vertigo prekursor migrene odrasle dobi [21].



Slika 1.
Sedmomjesečno dojenče u napadaju benignog paroksizmalnog tortikolisa

2.2.1.2. Benigni paroksizmalni tortikolis

Benigni paroksizmalni tortikolis (BPT) je benigna paroksizmalna diskinezija karakterizirana napadajima krivog vrata, što je ponekad praćeno povraćanjem, ataksijom i iritabilnošću, a može trajati satima i danima. Napadaji recidiviraju i pritom mijenjaju stranu vrata (slika 1). Obično počinje tijekom prve godine života, a u potpunosti prestaje nakon pete ili šeste godine života. Chutorian je opisao i distona i torzijska izvijanja zdjelice i trupa [1,2]. Etiologija benignog paroksizmalnog tortikolisa još uvijek je "otvorena". Snyder smatra da se radi o obliku labirinitisa i poremećenog vestibularnog refleksa, dok je po novijoj literaturi, benigni paroksizmalni tortikolis vjerovatno rana varijanta bazilarne migrene ili benignog paroksizmalnog vertiga [1,2,22]. Većina djece s BPT ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na migrenu, EMNG sternokeidomastoidnog mišića pokazuje distone fenomene za vrijeme atake, a transkranijalnim doplerom se registrira hipoperfuzija u VB-slivu (slika 2). Diferencijalno dijagnostički, kod djece s benignim paroksizmalnim tortikolisom potrebno je isključiti Sandiferov sindrom, idiopatsku torzijsku distoniju, parcijalnu kompleksnu epilepsiju, tumore stražnje lubanjske jame, disfunkciju n. trochlearisa itd. Stoga je potrebno učiniti detaljnu obradu i tek nakon postavljanja dijagnoze reći roditeljima da se radi o benignoj pojavi koja ne zahtijeva tretman, koja potpuno prestaje nakon pete ili šeste godine, a veći dio te djece kasnije u životu razvije migrenu (22).



Slika 2. TCCD: Asimetričan protok u VB-slivu s hipoperfuzijom u desnoj veretebralnoj arteriji

2.2.1.3. Sindrom cikličkog povraćanja

Sindrom cikličkog povraćanja enigmatski je kompleks simptoma u mlade dojenčadi i djece s ponavljanim, stereotipnim napadajima teškog povraćanja do dehidracije, uz mučninu, proljev, abdominalnu bol, glavobolju, bljedocu, fotofobiju, asocijalno i autoagresivno ponašanje. Patogeneza je nepotpuno razjašnjena. Napadaji povraćanja mogu trajati i po nekoliko dana, s razdobljima potuno urednog statusa između. Učestalost napadaja varira od nekoliko dana do nekoliko tjedana. Li smatra da sindrom cikličkog povraćanja uzrokuje kompleksan patofiziološki mehanizam s vjerojatnom migrenom u podlozi. Većina tih pacijenata ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na migrenu [23]. Također, kod te djece često je prisutna psihopatologija, depresija, strah i poremećaj ličnosti. Provocirajući čimbenici su stres i uzbuđenje. Diferencijalno dijagnostički, potrebno je isključiti brojne bolesti gastrointestinalnog trakta (duplikacije crijeva, stenoze, invaginacije, ulkus...), stanja s povećanjem intrakranijskog tlaka, metaboličke bolesti (poremećaj ciklusa uree, organske acidurije i sl.), te endokrine bolesti (Addison). Sindrom cikličkog povraćanja je bolest ranog djetinjstva i većini djece napadaji se smire tijekom odrastanja, no kod nekih bolest traje i kasnije u životu, a polovica ih razvije migrenu [1,2,23].

2.2.1.4. Abdominalna migrena

Abdominalna migrena (AM) je migrenska varijanta djetinjstva koja se javlja obično u školske djece, a karakterizirana je ponavljanim stereotipnim napadajima neobjašnjive periumbilikalne boli, mučnine, povraćanja, bljedila i anoreksije koje ograničavaju dnevnu aktivnost djeteta i traju do 1 sat, a javljaju se obično 2 puta godišnje, s razdobljima bez napadaja između.

ljima bez simptoma. Dijagnoza se postavi tek nakon detaljne gastroenterološke obrade, a uzroci su najčešće psihogeni. Mnogi autori smatraju da se radi o varijantni sindroma cikličkog povraćanja, a većina djece kasnije razvije migrenu [24].

Navedene migrenske varijante dječje dobi su prekursori migrene odrasle dobi. Tako se migrena u dojenačkoj dobi prezentira kao benigni paroksizmalni tortikolis, u ranom djetinjstvu kao sindrom cikličkog povraćanja, a u školskoj dobi kao abdominalna migrena.

Ukoliko je migrena počela prije sedme godine života, do kompletne remisije doći će kod trećine dječaka i petine djevojčica. Trajnu migrenu imat će trećina dječaka i polovica djevojčica. Ukoliko je migrena počela iza sedme godine života, bit će trajno prisutna kod 3/4 dječaka i 2/3 djevojčica [1,2].

2.2.2. Terapija migrene

U akutnom napadaju migrene kod djece koriste se najčešće analgetici paracetamol ili ibuprofen, nesteroidni antireumatici (diklofenak Na), a u novije vrijeme i nazalni sprej sumatriptan. Farmakološku profilaksu migrene čine lijekovi: propranolol, flunarizin, pizotifen ili ciproheptadin. Potrebno je izbaciti triggere, izbjegavati stresove i provoditi ujednačen ritam života i prehrane.

Mnogi autori su istraživali psihološke karakteristike obitelji djece – migreničara. Većina se složila da u obiteljima “migreničara” postoji: rigidna struktura, jaka organizacija i jaka kontrola. Majke djece “migreničara”, ukoliko i same boluju od migrene, dominantne su osobe, “overprotektivne” prema djeci, kontroliraju odnose u obitelji i ograničavaju djetetovu samostalnost. Dijete “migreničar” se komplementarno “uklapa” u tu situaciju pasivnim ponašanjem, prestrašeno je, depresivno, zatvoreno i potišteno [26]. Zbog toga su u terapiji migrene relaksirajući treninzi, psihoterapija i biofeedback često superiorniji od farmakoterapijske profilakse migrene [27].

3. SEKUNDARNE GLAVOBOLJE

Sekundarne glavobolje su organske glavobolje koje se obično prezentiraju simptomima povećanog intrakranijskog tlaka i progresivnom neurološkom disfunkcijom. Glavobolja je obično sve intenzivnija i učestalija, budi dijete noću, javlja se često ujutro, praćena je povraćanjem, a mnogi je opisuju kao “najgoru do sada...”. Glavobolja može biti akutna, subakutna ili kronična progresivna. Uzroci sekundarnih glavobolja su mnogobrojni: traume, tumori, vaskularne bolesti, hidrocefalus, moždani edem, disfunkcija shunt-a, pseudotumor cerebri, epilepsije, kongenitalne malformacije, metaboličke bolesti (MELAS), degenerativne bolesti, intrakranijske infekcije, bolesti struktura glave, naprezanje, maligna hipertenzija i sl. Kako djeca često stradaju u prometu, športu, ili su žrtve zlostavljanja, posttraumatske glavobolje nisu kod njih rijetkost [1,2].

3.1. Posttraumatske glavobolje

Posttraumatske glavobolje najčešće nastaju nakon prometnih nezgoda i sportskih povreda. Glavobolja se obično javlja unutar 24h-2 tjedna nakon traume. Češća je kod djece s komocijskim sindromom ili neurološkim ispadima nakon traume. Posttraumatski-postkontuzijski sindrom čine: glavobolja, vrtoglavica, poteškoće pamćenja, koncentracije, ponašanja, sna i smanjene školske mogućnosti. Nakon blaže traume glave glavobolja nestaje nakon 2-3 mjeseca. Kod srednje teških trauma glave, kao posljedica "akceleracije – deceleracije mozga", može doći do difuzne degeneracije aksona, ponsa i dorzalnog dijela srednjeg mozga, do oštećenja labirinta i mehanoreceptora u vratu i vestibularnom aparatu što uzrokuje vrtoglavicu i zbunjenost. Mogu se oštetiti i istegnuti krvne žile, cervikalni ligamenti i mišići vrata i leđa [1,2]. Također može doći do poremećaja moždane hemodinamike, poremećene utilizacije glukoze i oslobađanja neurotransmitera. Stoga su sekvele nakon blažih trauma glave kod djece rijetke, a nakon težih se javljaju: hiperaktivnost, poteškoće koncentracije i pamćenja, vrtoglavica, zbu-njenost, depresija, poremećaj ličnosti, te smetnje spavanja i ponašanja, uz promijenjen odnos prema školi i obvezama [1,2]. Djeca športaši rijetko imaju jače posttraumatske glavobolje. Međutim, ponekad mogu imati recidiv traume unutar tjedan dana, što je opasno jer može doći do moždanog edema i nagle smrti pa je odluku o vremenu nastavka treninga nakon traume glave teško donijeti. Posttraumatska glavobolja obično prestaje nakon prosječno 3-6 mjeseci. Prema literaturnim podacima, 90% djece ima posttraumatsku glavobolju 1 mjesec, 78% tijekom 3 mjeseca, 50% godinu dana, a kod čak 24% djece glavobolja traje duže od 2-4 godine nakon traume [1,2,28].

3.2 Neoplazme – uzroci sekundarne glavobolje

Tumori mozga drugi su najčešći uzrok neoplazmi kod djece. Obično uzrokuju povećanje intrakranijskog tlaka zbog obstrukcije cirkulacije likvora ili kompresije tumorom. Manifestiraju se kao kronična, progresivna, jaka glavobolja, ponekad praćena konvulzijama, ataksijom, poremećajem vida, somnolencijom, promjenom ponašanja i ličnosti. Većina djece ima odstupanje u neurološkom statusu i edem papile vidnog živca [1,2]. Međutim, nije uvijek tako. Prema studiji Edgewortha, kod 74 djece s tumorom mozga, 64% djece je imalo glavobolju, a od njih, 24% se mjesecima vodilo pod dijagnozom migrene i 15% pod dijagnozom tenzijske glavobolje. Prosječno trajanje simptoma do postavljanja dijagnoze bilo je 5 mjeseci [29]. Prema drugoj studiji, jedini simptom tumora mozga kod 1/5 djece bio je stečeni tortikolis [1,2]. Dakle, iskustvo je pokazalo da se, uz tipičnu kliničku sliku glavobolje koja budi iz sna, koja se pojačava u intenzitetu i frekvenciji, uz odstupanje u neurološkom statusu i edem papile vidnog živca, tumori mozga ponekad manifestiraju samo migrenskom ili tenzijskom glavoboljom uz uredan neuro-

loški status. To nas navodi na to da u pristupu djeci s glavoboljom treba biti vrlo pažljiv i detaljan.

3.3. Cerebrovaskularne bolesti

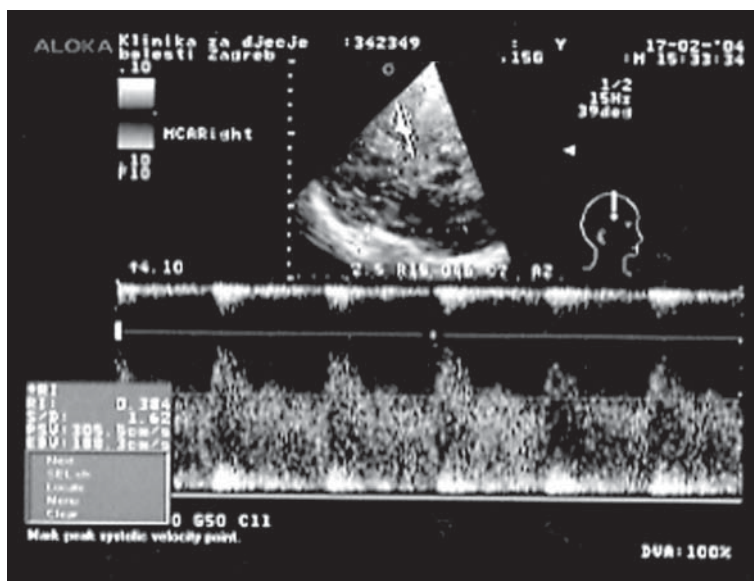
Cerebrovaskularne bolesti (CVB) u djece su rjeđe negoli u odraslih, iako su češće no što se do sada mislilo. Incidencija se kreće od 2,5 – 5/100 000 djece godišnje. Etiologija cerebrovaskularnih bolesti razlikuje se kod odraslih i djece. Dok su ateroskleroza i hipertenzija glavni rizični faktori za nastanak infarkta u odraslih, to su u djece srčane, hematološke i sistemske bolesti [30].

Prognoza je kod velikih i multiplih lezija loša, dok je kod malih i izoliranih lezija bolja. Djeca s lezijama iste težine i lokalizacije imaju bolju prognozu negoli odrasli. To je posljedica plastičnosti mozga u djece, tj. mogućnosti mozga u razvoju da preostali zdravi dio mozga preuzme funkciju oštećenog. Stoga je oporavak bolji što je dijete mlađe.

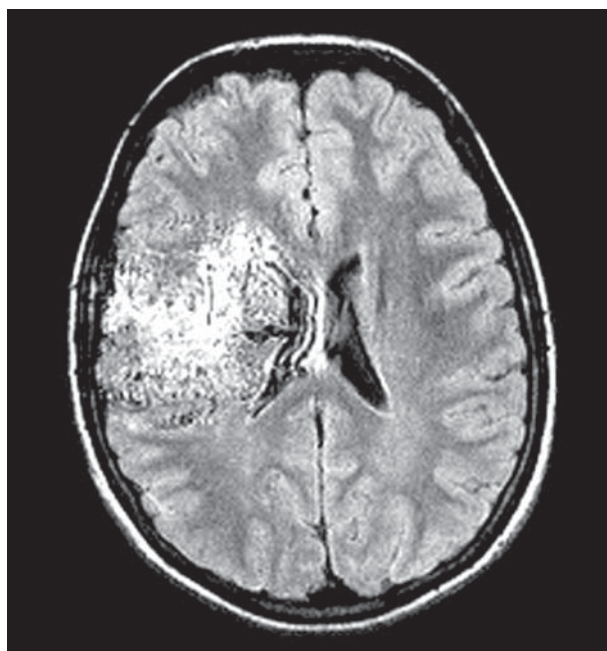
Incidencija cerebrovaskularnih bolesti u djece nije niska vjerojatno i zbog sve boljih dijagnostičkih mogućnosti – slikovnih pretraga mozga: kompjutorizirane tomografije (CT), magnetske rezonancije (MR) i transkranijuskog duplexa doplera (TCCD). Taj podatak, uz činjenicu da smo u Klinici za dječje bolesti u Klaićevoj u zadnjih nekoliko godina imali više bolesnika s ishemijskim moždanim infarktom, naveo nas je na detaljniji dijagnostički pristup djeci s cerebrovaskularnim bolestima.

Cerebrovaskularne bolesti u djece dijele se na nekoliko skupina: arteriovenske anomalije i aneurizme, arterijska tromboza, venskousinusna tromboza, tromboembolija, intrakranijska hemoragija (subarahnoidalna, epiduralna, subduralna i intraparenhimna), te tranzitorne ishemijske atake. U užem smislu, dijele se na moždanu hemoragiju (hemoragijski infarkt) i moždanu ishemiju (ishemijski infarkt). Moždana ishemija najčešće je uzrokovana embolijom. Embolija je najčešća netraumatska lezija u djece, čiji su uzrok srčane bolesti. Moždana hemoragija je općenito najčešći oblik CVB u djece (uključujući i novorođenčad). Najčešći uzrok hemoragije je trauma, a od netraumatskih to su arteriovenske malformacije (AVM) i aneurizme. AVM su najčešće latentne, ponekad se manifestiraju nespecifičnom glavoboljom i/ili sinkopalnim atakama što je imala i naša 15-godišnja bolesnica. AVM mozga kod nje otkrivena je TCCD-om (slika 3), a potvrđena je MR mozga (slika 4) i magnetskom angiografijom (slika 5).

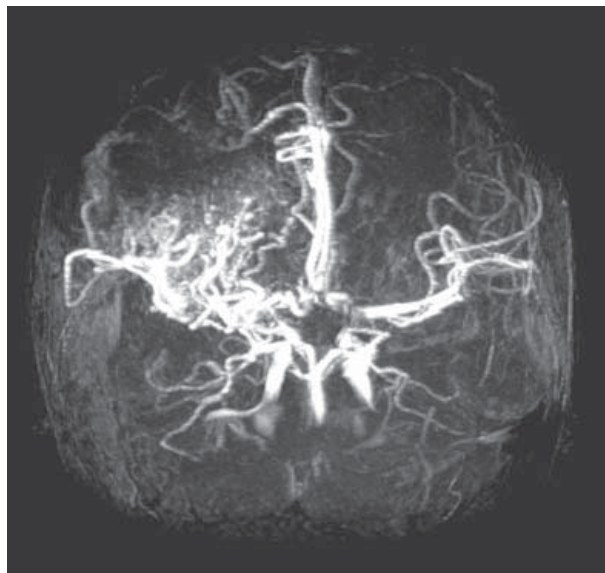
Druga velika skupina bolesti uključenih u patogenezu cerebrovaskularnih bolesti su vaskulitisi. Najčešće se javljaju u tijeku intrakranijskih i sistemskih infekcija. Uzrokuju arterijsku trombozu, rjeđe subarahnoidalnu i intraparenhimnu hemoragiju, katkad i sinovensku trombozu. Od rjeđih vaskulitisa u patogenezi cerebrovaskularnih bolesti, navodi se i granulomatozni vaskulitis koji je vjerojatno uzrokovao hemiparezu i parcijalne epileptičke napadaje u naše 12-godišnje djevojčice, čiji je nalaz MR mozga prikazan na slici 6.



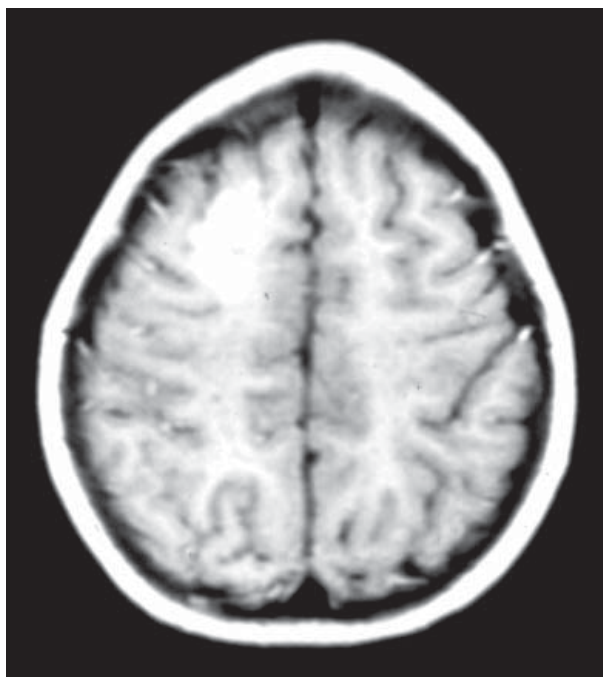
Slika 3. TCCD: Visoke brzine u sistoli i dijastoli i nizak RI u srednjoj moždanoj arteriji kao znak arteriovenske malformacije



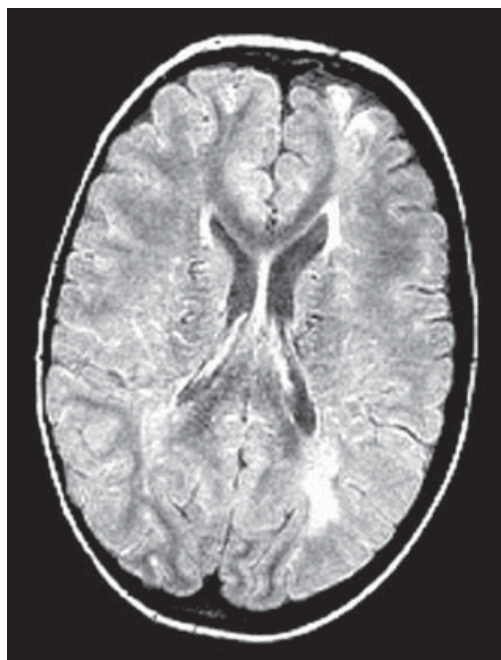
Slika 4.
MR mozga: U T1 mjerenoj slici u području uz desnu Fisuru Sylvii vide se multipli ispadi signala koji odgovaraju vaskularnim strukturama.



Slika 5. MR angiografija: Oko desne MCA vide se brojne anomalne arterije i vene različitog kalibra, tortuotičnog tijela

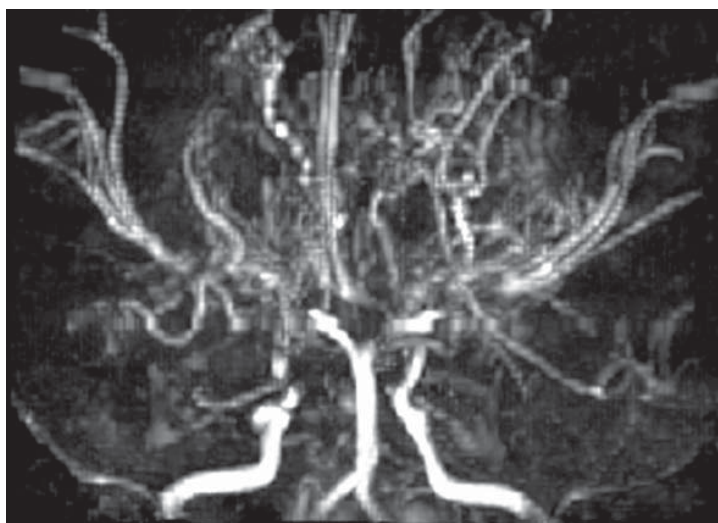


Slika 6.
MR mozga: Pojačan intenzitet signala u T2 mjerenoj slici što odgovara infarktu između desne prednje i desne srednje moždane arterije u kortiko-subkortikalnom području



Slika 7.

MR mozga: Multiple hiperdenzne zone u bijeloj tvari kao posljedica vaskularnih ishemijskih lezija



Slika 8. MR angiografija mozga: Multiple stenoze u gotovo svim moždanim arterijama s obiljem kolaterala

Česti uzroci moždane ishemije su vaskulopatije. One su neupalne i progresivne bolesti SŽS-a. Tu spada osim fibromuskularne displazije i Moya-Moya sindrom s tipičnim angiografskim karakteristikama "dima cigarete" zbog obilja kolaterala koje su stvorene nakon multiplih okluzija velikih moždanih arterija. To je registrirano MR mozga (slika 7) i MR-angiografijom (slika 8) kod naše 4-godišnje bolesnice koja je primljena na obradu zbog recidivirajućih vrtoglavica. TCCD je pokazao izostanak normalnog protoka sa znakovima stenozе intrakranijskih krvnih žila (slika 9).

Postoji veliki broj genetskih uzroka cerebrovaskularnih bolesti. To su hematološke bolesti, koagulopatije, bolesti vezivnog tkiva, metaboličke bolesti i sl., što zahtijeva detaljnu obradu i dijagnostiku. Kompletна obrada otkriva uzrok cerebrovaskularnih bolesti kod 90% djece s intrakranijskom hemoragijom, a samo kod 1/3 do 1/2 djece s moždanom ishemijom. Gotovo 50% djece s ishemijskim inzultom nepoznate je etiologije, što je

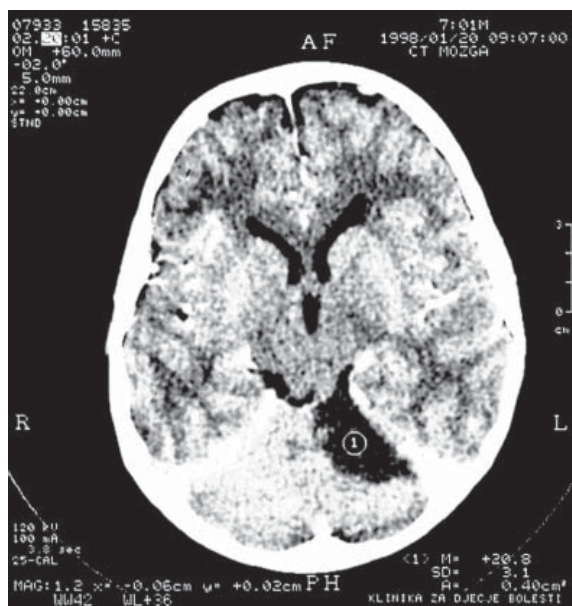


Slika 9. TCCD: Izrazito patološki protok kroz srednju moždanu arteriju (znak stenozе krvne žile).

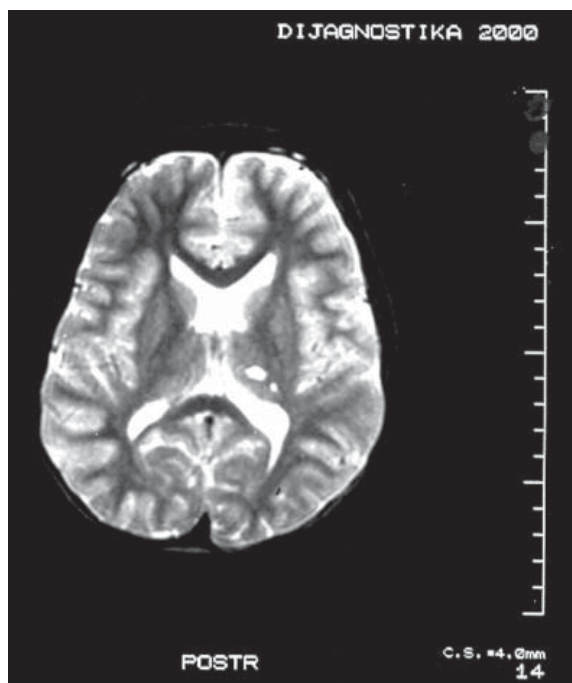
vjerojatno slučaj kod našeg 9-godišnjeg bolesnika s ponavljanim ishemijama mozga dokazanim TCCD-om, CT-om (slika 10) i MR mozga (slika 11), uz potpuno uredan nalaz digitalne subtrakcijske angiografije.

4. ZAKLJUČAK

Recidivirajuće glavobolje su najčešći neurološki simptom u školske djece i najčešća manifestacija boli u djece. Od svih glavobolja oko 40% su tenzijske, oko 28% migrenske, a od sekundarnih, osobito su opasne one koje su posljedica tumora, krvarenja ili AV malformacija. Zbog toga je potrebno što ranije postaviti ispravnu dijagnozu i započeti liječenje. Pristup dijagnostici i liječenju glavobolja u djece je multidisciplinarnan. U liječenju migrenskih i tenzijskih glavobolja osim tradicionalne farmakoterapije sve je važnija uloga psihologa, biofeedbacka i relaksirajućih treninga, uz promjenu stila života.



Slika 10.
CT mozga: Hipodenzna lezija u području malog mozga



Slika 11.
MR mozga: Manji fokalni ishemijski infarkt u području bazalnih ganglija lijevo

Literatura

1. ABU ARAFEH I. *Childhood Headache*, Cambridge University press, Mac Keith Press, 2002, pp. 1-6.
2. WINNER P.D.D, ROTHNER D.A. *Headache in Children and Adolescents*. BC Decker INC, Hamilton London, 2001, p.p. 1-18.
3. BILLE B. A 40 year follow up of school children with migraine. *Cephalalgia*, 1997; 17 (4):488-491.
4. LIPTON R.B, MAYTAL J, WINNER P. Epidemiology and classification of Headache, in Winner PDD, Rothner DA. *Headache in Children and Adolescents*. BC Decker INC, Hamilton London, 2001, p.p. 1-18.
5. *The International Classification of Headache Disorders*, 2nd edition, 2003.
6. GLADSTEIN J, WINNER P. Chronic Daily Headache, in Winner PDD, Rothner DA. *Headache in Children and Adolescents*. BC Decker INC, Hamilton London, 2001, p.p. 116-126.
7. ABU ARAFEH I, RUSSELL G. Prevalence of headache and migraine in school children. *BMJ* 1994; 34: 508-514.
8. SOLOMON S, LIPTON R.B, NEWMAN L.C. Evaluation of chronic daily headache – comparison to criteria for chronic tension type headache. *Cephalalgia* 1992; 12: 365-368.
9. SILBERSTEIN S.D, LIPTON R.B, SLIWINSKI M. Classification of daily and near daily headaches: field trial of revised IHS criteria. *Neurology* 1996; 47:871-875.
10. GLADSTEIN J, HOLDEN E.W, WINNER P. Chronic daily headache in children and adolescents: current status and recommendations for the future. *Headache* 1997; 37: 626-629.
11. CADY R, SCHREIBER C, FARMER K, SHEFTELL F. Primary headaches: A Convergence Hypothesis. *Headache*, 2002; 42: 201-216.
12. LARSSON B. The role of psychological, health behaviour and medical factors in adolescent headache. *Dev Med Child Neurol* 1988; 30: 616-625.
13. FRARE M, AXIA G, BATTISTELLA A. Quality of life, Coping Strategies, and Family Routines in Children with Headache. *Headache* 2002; 42: 953-962.
14. JUST U, OELKERS R, BENDER S, PARZER P, EBINGER F, WEISBROD M, RESCH F. Emotional and behavioural problems in children and adolescents with primary headache. *Cephalalgia*, 2003; 23: 206-213.
15. POWERS S W, PATTON SR, HOMMEL KA, HERSHEY AD. Quality of life in Childhood Migraines: Clinical Impact and Comparison to Other Chronic Illnesses. *Pediatrics* 2003; 112 No1. 1-5.
16. WOBBER BINGOL C, WOBBER C, KARWAUTZ A, AUTERITH A, SERIM M, ZEBENHOLZER K, AYDINKOC K, KIENBACHER C, WANNER C, WESSELY P. Clinical features of migraine: a cross sectional study in patients aged three to sixty-nine. *Cephalalgia* 2004; 24: 12-17.

17. AROMAA M, RAUTAVA P, HELENINS H, SILLANPAA M.L. Factors of early life as predictors of headache in children at school entry. *Headache* 1998; 38: 23-30.
18. WINNER P, WASIEWSKY W, GLADSTEIN J, LINDER S. Multicenter prospective evaluation of proposed pediatric migraine revisions to the IHS criteria. Pediatric Headache Committee of the American Association for the Study of Headache. *Headache*, 1997; 37: 545-548.
19. ANTILLA P, METSALOKHALA L, MIKKELSSON M, HELENIUS H, SILLANPAA M. Comorbidity of other pains in schoolchildren with migraine or nonmigrainous headache. *Journal of Pediatrics* 2001; 138: 176-180.
20. SILLANPAA M, ARO H. Headache in teenagers: comorbidity and prognosis. *Functional Neurology*. 2000; 15. Suppl. 3. 116:121.
21. LANZI G, BALOTTIN U, FAZZI E. Benign paroxysmal vertigo of childhood: a long term follow up. *Cephalalgia* 1994; 14: 458-460.
22. Chaves-Carballo E. Paroxysmal Torticollis. *Semin Pediatr Neurol* 1996; 3: 255-256.
23. LI BUK, MURRAY R.D, HEITLINGER L.A. Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? *J. Pediatr* 1999; 134: 567-572.
24. SYMON D.N, RUSSEL G. Abdominal Migraine: a Childhood syndrome defined. *Cephalalgia* 1986; 6: 223-228.
25. CAMARDA R, MONASTERO R, SANTANGELO G, RAIMONDO D, PUMA D, PIPIA C, CAMARDA L.K.C, CAMARDA C, RAIELI V. Migraine Headaches in Adolescents: A five-Year Follow up Study. *Headache* 2002; 42: 1000-1005.
26. POWERS S.W, PATTON S.R, HOMMEL K.A, HERSHEY A.D. Quality of life in pediatric migraine: characterisation of age related effects using PedsQl 4,0. *Cephalalgia* 2004; 24: 120-127.
27. GUIDETTI V, RUSSEL G, SILLANPAA M, WINNER P. Headache and Migraine in Childhood and Adolescence. London: Martin Dunitz 2002.
28. LANSER J.B.K, JENNEKENS-SCHINKEL A, PETERS A.C.D. Headache after closed Head injury in Children. *Headache* 1998; 28: 176-179.
29. EDGEWORTH J, BULLOCK P, BAILEY A, GALLAGHER A, CRONCHMANN M. Why are brain tumors still being missed? *Arch Dis Childhood* 1996; 75-266.
30. ROACH E.S, RIELLA A.R. Pediatric cerebrovascular disorder. Armonk, NY: Futura Publishing 1995.

ABSTRACT

Headache in children

Headache is very often and non-specific symptom which is presented in all groups of ages. The first describe of headache date from the "Old Egypt" and the first large epidemiological studies gave "the father of childhood headache", Swedish pediatriation Bo Bille. Due to recent data, about 70% of school children have headache one per year. Of all the headaches, 40% are of tension type, 28% are migraine, but from secondary headaches, those which are the signs of brain tumours, intracranial haemorrhage or AVM are specially dangerous. This is the reason for need of very early diagnosis and treatment. The diagnostic approach in childrens headache is multidisciplinary. Today, beside traditional pharmacotherapy in the treatment of migraine and tension type of headache, the role of psychotherapy, biofeedback, relaxing therapy and changes of life style, are very important.

Key words: headache, children

POTROŠNJA LIJEKOVA U LIJEČENJU MIGRENE

Tomislav Babić

¹Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar, Zagreb

SAŽETAK

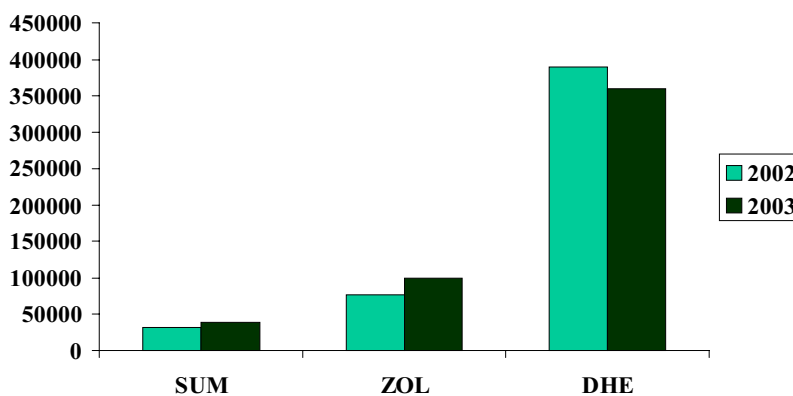
Pokazatelji potrošnje lijekova za liječenje migrene u Hrvatskoj uveliko ukazuju na njihovu neracionalnu primjenu.

Potrošnja triptana, još uvijek je neopravdano mala, dok se farmakoprofilaksa migrene provodi samo izuzetno. Također ne možemo biti zadovoljni niti cijenom, kao ni izborom dostupnih triptana. Naime, cijena liječenja migrene u Hrvatskoj viša je od one u Velikoj Britaniji, dok triptani s najboljim cost-benefit učinkom nisu na listi HZZO. Ovaj članak ima zadaću ukazati na nelogičnosti u liječenju migrene, koje su posljedica različitih čimbenika, od kojih je sigurno manjkava diplomaska edukacija studenata medicine jedan od najozbiljnijih.

Ključne riječi: migrena, triptani, Hrvatska

Glavobolja je jedan od najčešćih, ako ne i najčešći simptom u medicini uopće. U većini slučajeva ona spontano prolazi, no nerijetko je potrebna intervencija bilo u vidu farmakoterapije bilo u vidu različitih nefarmakoloških postupaka. Cilj ovog članka je, kroz prikaz potrošnje lijekova za liječenje glavobolje, ukazati na neracionalne postupke u njenom zbrinjavanju. Budući da se većina analgetika upotrebljava u liječenju različitih bolnih sindroma, vrlo je teško ocijeniti koliki dio potrošnje analgetika otpada na simptomatsko liječenje glavobolje. Nadalje, oko 80% svih glavobolja liječi se automedikacijom pa većinom ostaju nezabilježene u medicinskim dokumentima. Samo glavobolje, koje se registriraju u ordinacijama liječnika opće medicine, mogu biti predmet retrospektivnih epidemioloških istraživanja. Procjena je da manje od 20% svih glavobolja biva evidentirano, a samo 1% svih glavobolja dolazi do liječnika specijalista neurologa. Očito je, dakle, da na potrošnju lijekova za glavobolju više utječu paramedicinske od medicinskih činjenica. Stoga nije iznenađujuće što potrošnja analgetika u nas raste iz godine u godinu pa je tako u 2002. godini na ove lijekove potrošeno 169 milijuna kuna, a godinu dana kasnije 196 milijuna kuna što predstavlja porast od oko 15%. Nemoguće je iskazati koji dio ove potrošnje otpada na liječenje migrene, no svakako treba imati u vidu da 15-18% populacije pati od migrene što zasigurno značajno

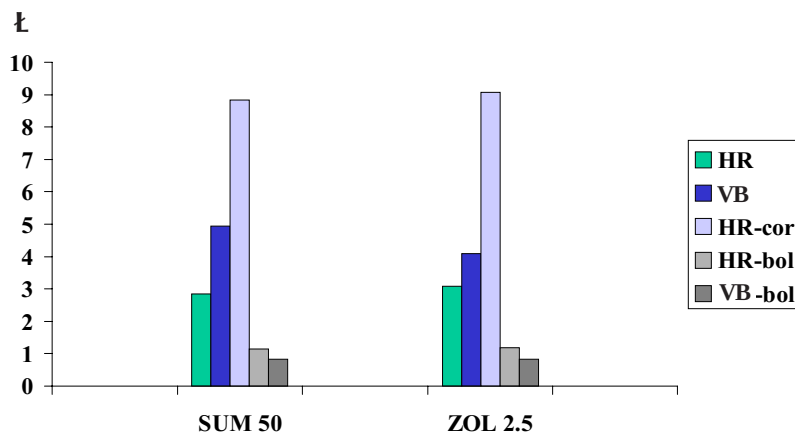
utječe na potrošnju analgetika. Većina ovih bolesnika liječi se automedikacijom pa nije rijetko da se neke osobe liječe lijekovima kojih u Hrvatskoj odavno nema ili je njihova upotreba nedopuštena, primjerice Avamigrana. S druge strane, jedva 50% bolesnika s migrenom u kojih je indicirana profilaksa zaista i uzima lijekove poput beta blokatora ili tricikličkih antidepressiva s ciljem smanjenja kako učestalosti, tako i intenziteta migrenskih napadaja. Ove su činjenice dobrim dijelom posljedica neadekvatnog informiranja liječnika i bolesnika o mogućnostima liječenja, ali zasigurno tome pogoduje i neshvatljivo loša dodiplomska edukacija današnjih studenata medicine u Hrvatskoj. Primjerice, u udžbeniku neurologije Medicinskog fakulteta u Hrvatskoj, koji je prijevod njemačke knjige iz kasnih 80-tih godina prošlog stoljeća, kao lijek izbora pri napadaju migrene navodi se ergotamin tartarat što je za ono vrijeme vjerojatno bilo i ispravno, no spomenutog lijeka na hrvatskom tržištu nema više od 15 godina. Naravno, da u spomenutom udžbeniku nije moguće naći niti riječi o triptanima što samo govori u prilog njegove zastarjelosti.



Slika 1. Potrošnja antimigrenika u Hrvatskoj – DDD

Pojava sumatriptana, prvog od lijekova iz skupine triptana prije nešto više od 10-tak godina iz temelja je promijenila pristup farmakoterapiji akutnog napadaja migrene. Ubrzo potom, pojavili su se i drugi lijekovi iz ove skupine pa tako danas na tržištu postoji 6 različitih triptana u različitim farmaceutskim pripravcima (tablete, lingvalet, injekcije itd) od čega su nažalost samo sumatriptan (SUM) i zolmitriptan (ZOL) dostupni na teret HZZO u Hrvatskoj. Potrošnja ovih lijekova, u usporedbi s potrošnjom dihidroergotamina (DHE) izraženo u definiranim dnevnim dozama (DDD) u nas je još uvijek niska (slika 1), no zapaža se trend porasta potrošnje triptana na račun potrošnje dihidroergotamina. S farmakoterapijske strane to se čini opravdanim, no ova promjena rezultira povećanim financijskim izdacima. Da stvar bude još gora, cijena triptana u nas

ista je ako ne viša od cijena istih u Velikoj Britaniji, koja slovi kao zemlja skupih lijekova. Da je tome zaista tako vidljivo je iz slike 2. Očito je da je bazična cijena DDD sumatriptana (50 mg) i zolmitriptana (2.5 mg) u Hrvatskoj (prvi stupac) niža nego u Velikoj Britaniji (drugi stupac). No, da bi u Hrvatskoj bolesnik s migrenom dobio lijek iz skupine triptana mora biti pregledan od strane specijalista neurologa, pa stoga, u cijenu lijeka treba uračunati i sramotno nisku cijenu specijalističkog pregleda od 67 kuna. U to nisu uračunati troškovi gubitka vremena bolesnika, prijevoza, izgubljene zarade itd., no i bez ovih indirektnih troškova, cijena triptana u Hrvatskoj u stvarnosti iznosi puno više, nego u Velikoj Britaniji, kao što je vidljivo iz stupca 3 – HR-cor. Nadalje, u nas bolesnik mora participirati u cijeni triptana sa 25%, a u cijeni specijalističkog pregleda sa 15%, što znači da za triptan mora platiti više nego bolesnik u Velikoj Britaniji (stupci 4 i 5). Ove nelogičnosti rezultat su nastojanja birokracije da smanji potrošnju triptana, no to zasigurno nije pravi put. Pravi put bi bio omogućiti bolesnicima s migrenom optimalno liječenje uz optimalnu cijenu. Stoga je uobičajeno da bolesnici s rjeđe učestalim napadajima pokušaju stišati bolove analgeticima, ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima. Tek u slučaju da ovi lijekovi ne daju zadovoljavajuće učinke, opravdana je primjena triptana. Nažalost, dokazano najkvalitetniji triptani s aspekta odnosa cijene-učinka-nuspojava nisu dostupni u nas, uglavnom, ponovno iz birokratskih razloga. U slučaju da bolesnik ima veći broj napadaja, odnosno da se simptomatskom terapijom ne postiže zadovoljavajući učinak, treba razmotriti farmakoprolaksu.



Slika 2. Cijena DDD triptana u Hrvatskoj i Velikoj Britaniji

Literatura

1. FERRARI M.D, GOADSBY P.J, LIPTON R.B, DODICK D.W, CUTRER F.M, MCCRORY D, WILLIAMS P. The use of multiattribute decision models in evaluating triptan treatment options in migraine. *Neurol.* 2005 Mar 11; [Epub ahead of print]
2. BELSEY J.D. Cost effectiveness of oral triptan therapy: a transnational comparison based on a meta-analysis of randomised controlled trials *Curr Med Res Opin.* 2004 May;20(5):659-69.
3. LIPTON R.B, BIGAL M.E, GOADSBY P.J. Double-blind clinical trials of oral triptans vs other classes of acute migraine medication - a review. *Cephalalgia.* 2004 May;24(5):321-32.
4. ETEMAD L.R, YANG W, GLOBE D, BARLEV A, JOHNSON K.A. Costs and utilization of triptan users who receive drug prophylaxis for migraine versus triptan users who do not receive drug prophylaxis. *J Manag Care Pharm.* 2005 Mar;11(2):137-44.

SUMMARY

The utilization of anti-migraine drugs

The utilization of anti-migraine drugs in Croatia has strong attributes of irrationality. The usage of triptans is humble, whereas pharmacoprophylactic approach to the management of migraine is rare. We are not happy neither with the price nor with the selection of the triptans in Croatia. Thus, the management of patients with migraine in the UK is cheaper than in Croatia, whereas triptans with highest "cost-benefit ratio" are not reimbursed by Croatian Health Service. This article is directed to the irrational approach of migraine treatment in Croatia. There are plenty of various factors responsible for such approach, among which, students' education seems critical.

Key words: migraine, triptans, Croatia

Znanstveni pristup dijagnostici i terapiji glavobolja

Nakladnik
HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI

Za nakladnika
akademik Slavko Cvetnić, glavni tajnik

Tehnički urednik
Ranko Muhek

Lektor
Suzana Jukić

Korektor
Nena Bogdanić

UDK klasifikacija
Jelica Leščić

Tisak
Birotisak

Naklada
500 primjeraka

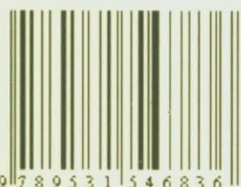
Knjižnica HAZU



2 000000 021188

PA-101-608

ISBN 953-154-683-5



9 789531 546836