

ИВАН МИХАЉЕВ

МИГРЕНА

И КЛИНИЧКА ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФИЈА



Аутор и издавач
др Иван Михаљев
специјалиста неурологије, клинички неурофизиолог

Уредник
Зоран Б. Рајић
zoozoran@gmail.com

Рецензенти:
Професор др Бранко Ђуровић
редовни професор неурохирургије, Медицински факултет Универзитета у Београду
Доцент др Никола М. Војводић
специјалиста неурологије, Медицински факултет Универзитета у Београду

Обрада фотографија и припрема
Драган Тодоровић

Штампа
Златни пресек
Војводе Влаховића 52 и, Београд

Тираж
200

CIP – Каталогизација у публикацији – Народна библиотека Србије, Београд

616.857-07
616.831-073

МИХАЉЕВ, Иван, 1973-

Мигрена и клиничка електроенцефалографија / Иван Михаљев. – Београд :
И. Михаљев, 2018 (Београд : Златни пресек). – 119 стр. : илустр. ; 21 см

Тираж 200. – Библиографија уз свако поглавље. – Регистар.

ISBN 978-86-914397-4-3

а) Мигрена – Дијагностика б) Електроенцефалографија
COBISS.SR-ID 256258572

Предговор

О важности главобоље, а посебно мигрене, сведоче бројни историјски записи, па тако већ код Хипократа налазимо опис периодичне главобоље хемикранијалног типа са скотомом и повраћањем. У Грчкој митологији мигрена заузима посебно место пошто је од ње дуго патио и сам Бог Зевс који је у стању неиздрживог бола наредио Хефесту Богу-ковачу да му секиром отвори главу. Из његове главе се тада родила Атина, богиња мудрости, као плод олакшања због престанка несносне главобоље (илустрација на предњој корици књиге; *Michael Maier*, XVII век). Наводи се да су од мигрене патиле многе славне личности попут Сигмунда Фројда, Алфреда Нобела и Фридриха Ничеа, а да је и Луис Керол у својој чувеној књизи „Алиса у земљи чуда“ описао лична искуства током напада мигрене са визуелном ауром (синдром Алисе у земљи чуда - *AIWS, Alice in Wonderland Syndrome, Todd, 1955*).

Оно што издваја мигрену од осталих главобоља јесте њена комплексност, која подразумева присуство пратећих, веома непријатних и исцрпљујућих манифестација, те за мигрену често кажемо да је она и много више од саме главобоље. Иако су опречна мишљења неурофизиолога о примени клиничке електренцефалографије (ЕЕГ) код различитих типова главобоља, непобитна је чињеница, потврђена у клиничкој пракси, да ЕЕГ, првенствено код примарних главобоља, представља сврсисходнију дијагностичку методу у односу на методе неурорадиолошке експлорације.

Са неурофизиолошке тачке гледишта, мигрена је посебно занимљива и због тога што са епилепсијом има низ заједничких симптома, односно епилепсија и мигрена су честа коморбидна стања, па је тако ЕЕГ и метода избора у диференцијалној дијагнози мигрене и епилепсије. У монографији су представљени ЕЕГ налази који највећим делом потичу из личне архиве аутора, настале током његовог вишегодишњег рада на терену неурофизиологије, а који је у значајној мери био и остао усмерен ка дијагностиковању и лечењу главобоља, посебно мигрене.

Циљ ове монографије је да мигрену прикаже као значајну неурофизиолошку индикацију, што је с правом сврстава у ону групу неуролошких обољења код којих клиничка електроенцефалографија пружа податке који се у највећем броју случајева не могу сагледати неким другим дијагностичким методама.

Рецензентима - Проф. др Б. Ђуровићу и Доц. др Н. Војводићу, захваљујем се на драгоценим саветима, примедбама и сугестијама у току рада на књизи.

Захваљујем се тиму мојих сарадника:

- Зорану Б. Рајићу и Драгану Тодоровићу (уређивање и припрема књиге)
- Др Сањи Стојадиновић и Сањи Медаковић (превод на енглески језик и лектура)

Софији, Марији и Драгани, мојим добрим вилама.

Садржај

Предговор	3
Рецензије	8
Увод	11

Поглавље 1

Дефиниција и епидемиологија мигрене	15
Класификација мигрене	15
Клиничка слика мигрене	16
Најовишијајни симпјјоми	17
Аура	17
Фаза лавобоље	20
Фаза постојдрома	20
Клиничка слика и класификација мигрене код деце	20
Периодични синдроми дејињсјва повезани са мијреном	21

Поглавље 2

Компликације мигрене	27
Преципитирајући фактори мигрене	27
Патогенеза мигрене	29
Хијерексцијабилносјј коре мозја	29
Патјојенеза мијренске ауре	29
Патјојенеза лавобоље у мијрени	30
Улоја серојонина у јатјојенези мијрене	30
Патјојенеза јрецијијације мијрене	31
Ретинална и офталмоплегична мигрена	31
Ретинална мијрена	31
Офталмојлегична мијрена	32

Поглавље 3

Лечење мигрене	37
Фармакотерапија	37
Нестероидни антиинфламаторни лекови	37
Антиеметици	38
Алкалоиди ергота и триптани	39
Лекови за профилаксу мигрене	40
<i>Бетта адренерџички блокаџори</i>	41
<i>Антиеметички лекови</i>	42
Лечење мигрене код деце	43

Поглавље 4

Мигрена и ЕЕГ	49
ЕЕГ промене код мигрене током метода активације	52
<i>Хипервентилација</i>	52
<i>Фотостимулација</i>	54
Коморбидитет мигрене и епилепсије	56
Диференцијална дијагноза мигрене и епилепсије	57
<i>Значај диференцијалне дијагнозе мигрене и епилепсије у праћанско-правном смислу</i>	60
Посттрауматска мигрена и ЕЕГ	62
Мигрена, психијатријски поремећаји и ЕЕГ	64
<i>Позитивни шљаци од 14 Hz и 6 Hz</i>	64
Мигрениформна главобоља и интракранијалне неоплазме	65
Постоперативна мигрениформна главобоља и ЕЕГ	67

Migraine and EEG	69
EEG changes in migraine during activation methods	70
<i>Hyperventilation</i>	70
<i>Photic stimulation</i>	71
Co-morbidity of migraine and epilepsy	72
Differential diagnosis of migraine and epilepsy	73
Post-traumatic migraine and EEG	75

Migraine, psychiatric disorders and EEG	76
<i>The positive peaks of the 14 Hz and 6 Hz</i>	77
Migraine-form headache and intracranial neoplasm	77
Postoperative migraine-form headache and EEG	78

Поглавље 5

Главобоље сличне мигрени	83
Цервикогена главобоља	83
Срчана цефалалгија	84
Главобоља приписана риносинуситису	85
Главобоља приписана очним поремећајима	86
Главобоља изазвана кокаином	87
Главобоља изазвана прекомерном употребом медикације	87

Поглавље 6

Друге примарне главобоље и кранијалне неуралгије	91
Главобоља тензионог типа	91
<i>Клиничка слика и класификација</i>	91
<i>Лечење ГТТ</i>	93
Кластер главобоља	93
<i>Клиничка слика и класификација</i>	94
<i>Лечење кластер главобоље</i>	95
Кранијалне неуралгије	95
<i>Тријеминална неуралгија</i>	96
<i>Лечење тријеминалне неуралгије</i>	97

Поглавље 7

Хронична свакодневна главобоља	101
<i>Хронична мигрена</i>	102
<i>Хронична главобоља тензионог типа</i>	102
<i>Трајна унилатерална главобоља реактивна на индометацин</i>	103

Међународна класификација главобоље (ICHD-II, 2004)	105
---	-----

Рецензије

У својој новој публикацији под називом “Мигрена и клиничка електроенцефалографија” аутор Др Иван Михаљев нам у седам поглавља даје савремен поглед на дефиницију главобоља, њихову поделу, а са посебним освртом на мигрену, патофизиолошке основе разних типова главобоља и савремене постулате њиховог лечења, што има и свој дидактички значај за едукацију доктора опште медицине, као и специјалиста разних профила.

Оно што је најважније јесте богато лично професионално искуство аутора Др Ивана Михаљева који на својим пацијентима показује имплементацију ових теоретских постулата, са њиховом богатом ЕЕГ документацијом, а у четвртом поглављу под називом “Мигрена и ЕЕГ” иде се и корак даље, где код неурохируршких пацијената после операције јасно дефинише разлику између главобоље и непријатне долорозне сензације у склопу епилепсије, што даље потпуно мења њихов медикаментозни начин лечења.

Аутор такође указује и на битну чињеницу да Америчка академија за неурологију (1995) и Европска федерација за неурологију (2004) не дају поуздане доказе да ЕЕГ побољшава прецизност дијагностике код разних типова главобоље, наравно и мигрене, али нису ни оспорили примену ове методе, првенствено код примарних главобоља, код којих су искључени структурни узроци.

Они наглашавају да је ЕЕГ доминантна дијагностичка метода у диференцијалној дијагнози мигрене и епилепсије, честим коморбидним стањима, апострофирајући да је интериктални ЕЕГ налаз користан у случајевима када клинички постоји сумња на епилепсију, а иктални ЕЕГ код пацијената који имају хемиплегичну мигрену или мигрену базиларног типа.

Још једна одлична публикација аутора Др Ивана Михаљева, а досад смо се већ навикли на то и са нестрпљењем очекујемо следеће издање.

Проф. др Бранко Ђуровић, неурохирург
клинички неурофизиолог-епилептолог

Рецензије

Понуду да будем рецензент монографије „Мигрена и клиничка електроенцефалографија“, аутора др Ивана Михаљева, прихватио сам без оклевања и са нескривеним задовољством. Разлога за то има пуно. Прво, сам аутор је признати стручњак и врстан познавалац широке неуролошке проблематике. Друго, др Иван Михаљев је до сада написао више дела из области неурологије и електроенцефалографије која су издржала оштар суд јавности и неумитан зуб времена. Нека од њих, као нпр. «Неуролошке болести у пеналним условима», остала су, по својој оригиналности чак и провокативности, до данашњих дана јединствен пример у домаћој стручној литератури, па и шире. Коначно, садржај монографије која је пред нама повезује мигренску главобољу као једну од најчешћих неуролошких болести, присутну не само у специјализованим клиникама и диспанзерима већ и у свакој ординацији лекара опште праксе, са клиничком електроенцефалографијом - драгоценом неурофизиолошком методом испитивања којој сам и сам посветио највећи део своје досадашње каријере. О важности ових тема аутор говори већ у уводу, истичући да је због своје комплексности и пратећих манифестација мигрена «много више од саме главобоље» и да представља «значајну неурофизиолошку индикацију код које клиничка електроенцефалографија пружа податке који се не могу сагледати неким другим дијагностичким методама».

Аутор, др Иван Михаљев нам на 120 страна ове монографије нуди веома узбудљиво стручно путовање кроз различите клиничке, патофизиолошке, терапијске и неурофизиолошке карактеристике мигрене. Књига је дидактички сјајно укомпонована у седам различитих поглавља којима су обухваћени сви најважнији аспекти не само мигрене већ и других примарних главобоља. Посебно је интересантно поглавље које се односи на електроенцефалографске налазе код мигрене и њен коморбидитет и диференцијалну дијагнозу у односу на епилепсију, такође честу неуролошку болест која се слично мигрени испољава пароксизмалним сметњама и феноменима. У оквиру овог поглавља, посебно бих истакао део који се бави форензичким значајем наведене диференцијалне дијагнозе што монографији даје посебан печат и сврстава је у она ретка дела у домаћој литератури која могу бити од знатне помоћи и судским вештацима.

Монографија представља својеврсно сведочанство о стручној и ауторској зрелости др Ивана Михаљева који је своју неуролошку едукацију најпре стекао на Клиници за неурологију, посебно у признатој београдској школи електроенцефалографије, а затим се кроз своју дугогодишњу праксу и искуство изградио у специјалисту јединствених способности и умећа да успешно сагледава, анализира и разрешава не само неурофизиолошке већ и психијатријске и форензичке аспекте различитих неуролошких болести. Најкраће, ради се о значајном доприносу домаћој стручној литератури са низом дијагностичких, диференцијално-дијагностичких и терапијских тзв. „занатских цака“ веома корисних, не само неуролозима и неурофизиолозима, већ и психијатрима, педијатрима, лекарима опште праксе и форензичарима.

Доц. др Никола М. Војводић
специјалиста неурологије

Увод

Клиничка електренцефалографија (ЕЕГ) представља методу избора за процену степена функционалног možданог поремећаја. Главну индикацију за ЕЕГ дијагностику чине епилепсија и епилептични синдроми, енцефалопатије различите етиологије и поремећаји спавања, док у значајне индикације спадају главобоље, пре свих мигрена, затим цереброваскуларни поремећаји и тумори мозга. Према извештајима експерата Америчке академије за неурологију (1995), и Европске федерације за неурологију (2004), ниједна студија није поуздано доказала да ЕЕГ побољшава прецизност дијагностике код различитих типова главобоље, па и мигрене, али није ни оспорила примену ове методе, првенствено код примарних главобоља, код којих се искључују структурни узроци. Такође је наглашено и то, да је ЕЕГ незаобилазна дијагностичка метода у диференцијалној дијагнози мигрене и епилепсије, честим коморбидним стањима, прецизирајући да је интериктални ЕЕГ налаз користан у случајевима када клинички већ постоји сумња на епилепсију, а иктални ЕЕГ и код пацијената који пате од хемиплегичне мигрене или мигрене базиларног типа.

Учесталост ЕЕГ промена код мигрене варира од 4-50 %. ЕЕГ налази који се чешће јављају код мигрене су спора активност задњих региона, стрми и заострени таласи, појачан одговор на хипервентилацију и позитивни шилци од 14 и 6 херца (Hz). ЕЕГ промене су много чешће и израженије код напада мигрене са ауром, нарочито код базиларне мигрене и мигренског инфаркта. Степен ЕЕГ промена се код свих типова мигрене после напада смањује, док се промене поново могу јавити у периоду продрома, чешће код мигрене са ауром. У току и после напада хемиплегичне мигрене, може се јавити латерализована неправилна тета-делта активност контралатерално од моторног дефицита.

Епилептиформне промене се чешће јављају код болесника са мигреном него у општој популацији, а о диференцијалној дијагнози и коморбидитету мигрене и епилепсије више речи биће у поглављу: Мигрена и ЕЕГ.

Литература

1. American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee. Practice parameter: the electroencephalogram in the evaluation of headache. Report of the Quality Standards Subcommittee. Neurology 1995.
2. American Academy of Neurology Headache Guidelines. Evidence based guidelines in the primary care setting: neuroimaging in patients with nonacute headache. Neurology 1999.
3. Andermann F. Clinical features of migraine epilepsy syndromes. In: Andermann F, Lugaresis E (Eds). Migraine and epilepsy. Butterworth, Boston 1987.
4. Martinović Ž. Glavobolje, klasifikacija i lečenje. Udruženje za Kliničku neurofiziologiju Srbije i Crne Gore, Naučna KMD 2006.
5. Martinović Ž. Klinička elektroencefalografija. Naučna KMD 2009.

Поглавље 1

Дефиниција, епидемиологија, класификација и клиничка слика мигрене

Дефиниција и епидемиологија мигрене

Мигрена је пароксизмална наследна болест, која се карактерише одређеним типом напада главобоље и/или неуролошких и других симптома који су одвојени мирним периодима.

Иако се главобоља са једностраном дистрибуцијом бола, праћена скотомом, мучнином и повраћањем помиње још у периоду пре нове ере, тачније у Хипократовим списима, први поуздани опис мигрене везује се за 1. век нове ере, где Аретеј из Кападокије, под називом *heterocrania* описује јаку главобољу у једној половини главе, у једној слепоочници, уху или оку, или на једној страни носа, као и њену удруженост са профузним знојењем, мучнином и повраћањем. У 2. веку нове ере, Гален уместо назива *heterocrania* уводи синоним *hemicrania*, од кога потиче и данашњи термин мигрена.

Према епидемиолошким студијама годишња инциденца мигрене је 370 на 100.000 особа (Stewart et al, 1992), а преваленца 10-12 % у популацији економски развијенијих земаља западне Европе и северне Америке. Преваленца мигрене је у периоду детињства једнака код девојчица и дечака, али већ после 12. године живота, мигрена је два до три пута чешћа код жена. У студијама заснованим на популацији старости од 12 до 80 година, преваленца за најмање један напад мигрене годишње износила је до 18 % за жене и око 6 % за мушкарце (Rasmussen et al, 1991; Stewart et al, 1992).

Генетска предиспозиција за мигрену је изражена и сматра се да је то полигенски поремећај (изузев фамилијарне хемиплегичне мигрене) на који велики утицај имају и фактори средине, те да код сваке особе са мигреном клиничка испољавања настају тек када генетски фактори ступе у интеракцију са факторима средине.

Класификација мигрене

Међународна класификација главобоља, сврстава мигрену у примарне главобоље, које нису удружене са органском (секундарном) болешћу. Обухвата неколико ентитета: мигрена без ауре, мигрена са ауром, периодични синдроми детињства (који су често прекурсори мигрене) ретинална мигрена, компликације мигрене и вероватна мигрена (уколико недостају сви потребни дијагностички критеријуми за мигрену).

Подела мигрене према међународној класификацији главобоља 2004:

Мигрена без ауре

Мигрена са ауром:

- Типична аура са мигренском главобољом
- Типична аура са немигренском главобољом
- Типична аура без главобоље
- Фамилијарна хемиплегична мигрена (ФХМ)
- Спорадична хемиплегична мигрена
- Базиларна мигрена

Периодични синдроми детињства који су често прекурсори мигрене:

- Циклично повраћање
- Абдоминална мигрена
- Бенигни пароксизмални вертиго детињства
- Алтернантна хемиплегија детињства

Компликације мигрене:

- Хронична мигрена
- Мигренозни статус
- Перзистентна аура без инфаркта
- Мигренски инфаркт
- Мигреном испровоцирани епилептички напад

Вероватна мигрена

- Вероватна мигрена без ауре
- Вероватна мигрена са ауром
- Вероватна хронична мигрена

Клиничка слика мигрене

Разликују се следеће фазе напада мигрене:

1. Наговештајна фаза (наговештајни симптоми)
2. Аура (код мигрене са ауром)
3. Фаза главобоље
4. Постдром

Наговештајни симптоми

Јављају се код 20-60 % болесника са мигреном и у току неколико сати или једног дана претходе почетку напада мигрене (са ауром или без ауре). Ту спадају замор, отежана концентрација, укоченост врата, осетљивост на свестлост или звук, мучнина, замућен вид, а наводе се још и полиурија или олигурија, едеми, раздражљивост и апатија. Наговештајни симптоми се често споро развијају, па их тако редовно описује свега 10 % пацијената.

Аура

Представља комплекс фокалних неуролошких симптома који се јављају непосредно пре или на почетку напада мигренске главобоље. Углавном се развијају постепено током 5-20 минута, а трају мање од 60 минута. Аура се може јавити у облику визуелних, сензитивних и моторних феномена. У највећем броју случајева (чак код 99 % болесника) у питању је визуелна аура. Патогномични симптом визуелне ауре је сцинтилирајући скотом у виду беле или светло пребојене овалне или лучне фигуре, која се јавља у хомонимним деловима видних поља, са неправилним, цик-цак ивицама које светlucaју (сцинтилирају) и постепено се шире видним пољем. Неправилне ивице сцинтилирајућег скотома називају се још и фортификационим спектром пошто подсећају на контуре средњовековних тврђава (eng. fort-тврђава). Визуелна аура се може испољити и као блесак у видном пољу (фотопсија), или као измењени облик предмета (микропсија, макропсија, метаморфопсија). Могу се јавити и промене у опажању слике сопственог тела, које може изгледати огромно или сићушно (синдром Алисе у земљи чуда - *AIWS, Alice in Wonderland Syndrome, Todd 1955*).

Сензорни симптоми су део ауре код 1/3 болесника, а јављају се у виду парестезија или утрнулости. Најчешће, код 84 % болесника се локализују унилатерално (Russell, Olesen, 1996) у пределу руке и лица, а ређе у подручју ноге. Могу се, мада ређе, јавити и поремећаји говора обично типа дисфазije.

Према међународној класификацији мигрене, моторна феноменологија ауре је издвојена у посебне ентитете. *Фамилијарна хемиплегијна мигрена (ФХМ)* је мигрена са ауром коју карактерише

моторна слабост, а коју има бар један сродник оболелог првог или другог степена сродства. То је ретка аутозомно-доминантна форма мигрене са ауром, а настаје обично још у детињству и скоро увек пре 30. године живота. Генетске анализе су показале мутацију гена на хромозому 19 и тај подтип је означен као ФХМ 1, а мутација гена на хромозому 1 обележена је као подтип ФХМ 2. Током атака ФХМ 1 може се јавити поремећај свести, најчешће у виду конфузног стања, а у ретким случајевима може настати ступор или кома. Да би се са сигурношћу поставила дијагноза ФХМ, неопходно је да болесник има минимум два типична напада, у којима се поред моторне слабости јављају и визуелни или сензитивни симптоми, или поремећај говора. Клиничка слика се развија током 5 или више минута, а присутна је између 5 минута и 24 сата. Мигренска главобоља се јавља после ауре или је удружена са њом. Моторна слабост, најчешће хемипареза, траје неколико минута (мада су описани и случајеви где се слабост одржавала и по неколико недеља) и увек се повлачи без секвела. *Спорадична хемиплегична мигрена* има исте клиничке карактеристике и веома сличну преваленцу као и фамилијарна, али недостају оболели сродници.

Мигрена базиларног типа се карактерише симптомима ауре који потичу од možданог стабла или обе хемисфере. Аура се састоји од најмање два симптома који су потпуно реверзибилни, а најчешће су присутни: дизартрија, вертиго, тинитус, хипакузија, диплопије, визуелни симптоми у темпоралном и назалном пољу оба ока, атаксија, снижење нивоа свести и парестезије (симултано билатералне). Посебно се мора нагласити да се код мигрене базиларног типа никада не јавља моторна слабост. Симптоми настају постепено, током 5 или више минута и трају између 5 и 60 минута, а затим се у потпуности повлаче. Тада се јавља главобоља са типичним особинама мигрене. Базиларна мигрена се најчешће јавља код одраслих особа млађе животне доби.

Дијагностички критеријуми за постављање дијагнозе мигрене без ауре:

- А. Најмање 5 атака који испуњавају критеријуме Б и Д
- Б. Атак главобоље траје 4-72 сата (нелечен или неуспешно лечен)
- Ц. Главобоља има најмање две од наведених особина:
 - Унилатерална локализација
 - Пулсирајући квалитет
 - Умерен или јак интензитет бола
 - Погоршање са рутинским физичким активностима или избегавања истих (на пример ходање или пењање уз степенице)

Д. Током главобоље присутно је бар једно од наведеног:

- Мучнина са или без повраћања
- Фотофобија и фонофобија

Е. Не може се приписати другом поремећају

Дијагностички критеријуми за постављање дијагнозе мигрене са ауром:

А. Најмање два напада који испуњавају критеријуме Б и Д

Б. Аура која се састоји од најмање једног од следећих обележја, али без моторне слабости:

1. Потпуно реверзибилни визуелни симптоми који имају позитивна обележја (треперва светлост, мрље или линије) и/или негативна обележја (губитак вида);
2. Потпуно реверзибилни сензитивни симптоми који имају позитивна обележја (мравињање и боцкање) и/или негативна обележја (утрнуло);
3. Потпуно реверзибилан и дизфазични поремећај говора.

Ц. Најмање два од следећих обележја:

Хомонимни визуелни симптоми (уз могући губитак или замућење централног вида) и/или унилатерални сензорни симптоми; најмање један симптом ауре се развија постепено у току најмање 5 минута и/или се различити симптоми ауре јављају један за другим у току више од 5 минута; сваки симптом траје најмање 5, а најдуже 60 минута.

Д. Главобоља испуњава критеријуме Б и Д за мигрену без ауре, почиње за време ауре или следи ауру у току од 60 минута;

Е. Није приписана неком другом поремећају.

Код највећег броја пацијената мигренска главобоља следи после типичне ауре, док се код мањег броја пацијената после ауре јавља немигренска главобоља или чак уопште нема главобоље. У случајевима када се јавља мигренска аура без главобоље (ацефалгична мигрена) веома је важно искључити стања која је подражавају и указују на озбиљне болести, ко што је транзиторни исхемички атак (ТИА). Допунска испитивања у виду неурорадиолошке (компјутеризована томографија и/или магнетна резонанца) и неурофизиолошке (ЕЕГ) дијагностике, потребно је радити посебно онда када се аура први пут јави после 40. године живота, када преовлађују негативна обележја (хемианопсија), или када је аура продужена или веома кратка.

Фаза главобоље

Мигренска главобоља најчешће почиње у јутарњим сатима, а бол је углавном присутан у слепоочном пределу или иза ока са једне стране. У око 60 % напада бол остаје стално унилатералан, код 20 % болесника је увек локализован на истој страни, док се у осталим случајевима шири на целу главу, а понекад у врат и рамена. Мигрену карактерише јак бол, пулсирајућег типа, чији интензитет постепено расте, па обично на почетку напада не достиже највећу тежину. Бол се погоршава током уобичајених физичких активности. Најчешће пратеће манифестације мигренског напада су мучнина (код 90 % пацијената) и повраћање (код 1/3), а затим фото, фоно и осмофобија. Такође се могу јавити и бол у врату, конгестија носа и коњунктива и вртоглавица. Просечна учесталост напада мигрене је 1,5 месечно, а напад обично траје од 4-72 сата. Уколико траје више од три дана у континуитету говоримо о мигренски статусу (status migrenosus).

Посебан проблем представљају ауре које нису праћене главобољом (ацефалгична мигрена) и таква стања захтевају хитна допунска испитивања, како би се искључила цереброваскуларна патологија.

Фаза постдрома

После престанка мигренског напада јавља се фаза постдрома у којој су болесници често нерасположени, исцрпљени (телесно и психички), а не ретко се јавља и когнитивни дефицит (посебно је ослабљена пажња) уз прекомерно зевање, смањену физичку активност и смањен апетит. Широко распон симптома који се јављају у овој фази, подржава мишљење да је у постдроме мигренског напада укључен скоро цео мозак.

Клиничка слика и класификација мигрене код деце

Преваленца мигрене код деце и адолесцената креће се од 3-10 %, а напади мигрене се учесталије јављају у време пубертета и то код девојчица са појавом менструалног циклуса. Трајање напада мигрене код деце обично је краће него код одраслих и траје од 1-72 сата и у многим случајевима мигрена код деце је по локализацији билатерална, праћена абдоминалним болом, мучнином и повраћањем.

Мигрена у детињству представља значајан социомедицински проблем, јер смањује квалитет живота и доводи до чешћих изостанака из школе, око једну и по радну недељу дуже него код деце која немају нападе мигрене (Abu-Arefeh, Russel 1994). Неке варијанте мигрене се много чешће јављају у детињству, пре свих базиларна мигрена, мигрена са конфузним стањем и синдром Алисе у земљи чуда (Todd 1955).

Како би сви критеријуми за дијагнозу мигрене код деце били испуњени, неопходно је клиничко праћење у току којег треба искључити симптоматске узроке мигрене. Удружени симптоми код деце могу бити чести: промене вазомоторне контроле са тахикардијом уз бледило или руменило лица, промене расположења, апетита, обрасца спавања, температуре (као наговештајни симптоми) и гастроинтестинални симптоми као што су анорексија, мучнина, повраћање и диареја.

Периодични синдроми детињства повезани са мигреном

Разликују се три периодична синдрома детињства који често претходе мигрени и сваки од њих има јасне дијагностичке критеријуме: 1. Циклично повраћање - понављани епизодични напади повраћања и снажне мучнине, обично стереотипни, удружени са бледилом и летаргијом.

Дијагностички критеријуми:

А. Најмање 5 напада који испуњавају критеријуме Б и Ц

Б. Епизодични напади повраћања и снажне мучнине, стереотипни, у трајању од једног сата до 5 дана

Ц. Повраћање за време напада јавља се бар 4 пута у току једног сата

Д. Нема симптома између напада

Е. Не може се приписати ниједном другом поремећају

2. Абдоминална мигрена - идиопатски повратни поремећај који се карактерише абдоминалним болом у средњој линији, у трајању од 1-72 сата уз нормално стање између епизода.

Дијагностички критеријуми:

А. Најмање 5 напада који испуњавају критеријуме Б-Д

Б. Напади абдоминалног бола у трајању од 1-72 сата

- Ц. Абдоминални бол има све наведене карактеристике:
- локализован у средњој линији, периумбиликално или нејасно локализован
 - туп или само потмулог квалитета
 - умереног или великог интензитета

- Д. За време бола присутне бар две од наведених особина:
- анорексија
 - мучнина
 - повраћање
 - бледило

Е. Не може се приписати ниједном другом поремећају

3. Бенигни пароксизмални вертиго детињства - понављани кратки епизодични напади вертига, који се јављају без упозорења (наговештаја) код иначе здраве деце и пролазе спонтано.

Дијагностички критеријуми:

- А. Најмање 5 напада који испуњавају критеријум Б
- Б. Вишеструке епизоде јаког вертига, јављају се без упозорења, а престају спонтано, после неколико минута или сати
- Ц. Нормалан неуролошки преглед и аудиометријске и вестибуларне функције између напада
- Д. Нормалан ЕЕГ налаз

Литература

1. Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KM. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine. *Headache* 1999.
2. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001.
3. Blau JN. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br Med j*, 1980.
4. Blau JN. Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia* 1991.
5. Bousser MG, Good J, Kittner SJ, Silberstein SD. Headache associated with vascular disorders. U: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. *Wolff's headache and other head pain*. New York: Oxford University Press 2001.
6. Bruyn GW. Migraine equivalents. In *Handbook of clinical Neurology vol 4*. Clifford Rose F (ed) *Headache*. Elsevier, Amsterdam 1986.
7. Campbell JK. Manifestations of migraine. *Neurol Clin* 1990.
8. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischemia in young adults. *Lancet* 1996.

9. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women. case control study. *BMJ* 1999.
10. Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, Van Dujin NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. *Cephalalgia* 2003.
11. Dragan M. *Acta Clinica* (Vol. 4) Klinički centar Srbije, Beograd 2004.
12. Ducros A, Joutel A, Vahedi K et al. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. *Ann neurol* 1997.
13. Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. *The Lancet Neurology* 2002.
14. Fordyce WE. Behavioral analysis of chronic pain. In: Surwit RS et al. *Behavioral treatment of disease*. Plenum Press, New York 1981.
15. Fordyce WE. Behavioral analysis of chronic pain. In: Surwit RS et al. *Behavioral treatment of disease*. Plenum Press, New York 1987.
16. Goadsby PJ, Zagamy AS, Lambert GA. Neural processing of cardiovascular pain: a synthesis of the central structures included in migraine. *Headache* 1991.
17. Goadsby PJ. Cerebral mechanisms relevant to migraine. In: Bromm B, Desmedt JE (Eds). *Pain and brain; from nociception to cognition*. Raven Press, New York 1995.
18. Hamelsky SW, Stewart WF, Lipton RB. Epidemiology of migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2001.
19. Harrison MJG: Hemiplegic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981.
20. ICHD-II-The International Classification of Headache Disorders. Edition 2. *Cephalalgia* 2004.
21. ICD-10 Guide for headaches. *Cephalalgia* 1997.
22. IHS- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988.
23. IHS- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988.
24. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM, Bakkers JTN, Terwindt GM, Launer LJ. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004.
25. Kuhn WF, Kuhn SC, Daylida L. Basilar migraine. *Eur J Emerg med* 1997.
26. Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine. *Arch Neurol* 1966.
27. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol* 1941.
28. Longmore J, Shaw D, Smith D, et al. Differential distribution of 5 HT (1D) and 5HT (1B) immunoreactivity within the human trigeminocerebrovascular system. *Cephalalgia* 1997.
29. Løuritzen M. Pathophysiology of migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994.
30. Main A, Dawson A, Grass M. Photophobia and phonophobia in migraineurs between attacks. *Headche* 1997.

31. Martinović Ž. Glavobolje-klasifikacija i lečenje. Udruženje za Kliničku neurofiziologiju Srbije i Crne Gore. Naučna KMD, beograd 2006.
32. Moskowitz MA. The trigeminovascular system. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds): The Headaches. Raven Press, New York 1993.
33. Moskowitz MA. The trigeminovascular system. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds): The Headaches. Raven Press, New York 1998.
34. Rasmussen BK, Lipton RB. Prognosis of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds): The Headaches. Raven Press, New York 2000.
35. Schoenen J, Thomsen LL. Neurophysiology and autonomic dysfunction in migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds): The Headaches. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.
36. Seto H, Shimizu M, Futatsuya R. Basilar migraine. Clin Nucl Med 1994.
37. Siemes H, Casaer P. Alternating hemiplegia in childhood. Clinical report and single photon emission computed tomography study (In German). Monatsschr Kinderheilkd 1988.
38. Sillanpaa M: Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. Headache 1983.
39. Silberstein SD. Migraine. Headache, Lancet 2004.
40. Silberstein SD, Saper JR, Freitag FG. Migraine: Diagnosis and Treatment. U: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's headache and other head pain. New York: Oxford University Press, 2001.
41. Siniatchkin M, Kirsch E, Kropp P, Stephani U, Gerber WD. Slow cortical potentials in migraine families. Cephalalgia 2000.
42. Spierings ELH, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine. Headache 2001.
43. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race and other sociodemographic factors JAMA 1992.
44. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K et al. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. Cephalalgia 1999.
45. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. Pain 2000.
46. Todd J. The syndrome of Alice in Wonderland. Canadian Medical Association Journal 1955.
47. Troost TB, Tomsak RL. Ophthalmoplegic migraine and retinal migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds): The Headaches. Raven Press, New York, 1993.
48. Vodič 2005. Glavobolje: Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ministarstvo zdravlja Srbije. Srpsko lekarsko društvo, Beograd 2005.
49. Wilkinson M. Clinical features of migraine. In Handbook of clinical Neurology Vol 4. Clifford Rose F (ed) Headache. Elsevier, Amsterdam 1986.
50. Wolff HG. Personality features and reactions of subjects with migraine. Arch Neurol Psychiatry 1973.
51. Wolff HG Headache and other head pain. New York: Oxford University 1963.

Поглавље 2

Компликације, преципитирајући фактори и патогенеза мигрене

Компликације мигрене

Компликације мигрене представљају посебан ентитет за који међународна класификација даје јасне дијагностичке критеријуме.

Уколико се мигрена јавља 15 или више дана месечно у периоду дужем од 3 месеца, са нападима главобоље који трају дуже од 4 сата и не може се приписати неком другом поремећају, говоримо о *хроничној миџрени*.

Када један или више симптома ауре трају дуже од 60 минута и удружени су са исхемијском лезијом мозга у одговарајућој регији, кажемо да се ради о *миџренском инфаркту*. До сада објављени случајеви мигренских инфаркта указују на велику разноврсност типа инфаркта и патолошких промена артерија, због чега се не може издвојити заједнички патофизиолошки механизам. Дијагностички критеријуми за мигренски инфаркт су следећи: напад који се јавио код болесника са дијагнозом мигрене са ауром, типичан је за претходне нападе, осим што један или више симптома ауре трају дуже од 60 минута; неурорадиолошким методама се доказује исхемички инфаркт у одговарајућем подручју; не може се приписати ниједном другом поремећају.

Ако напад мигрене траје у континуитету дуже од 72 сата, има снажну јачину и не може се приписати другом поремећају, реч је о *миџренском статусу* (*status migrenosus*). Мора се нагласити да се престанак главобоље у току спавања не рачуна. Сматра се да су преципитирајући фактору мигренског статуса првенствено емоционални стрес, депресија, анксиозност и злоупотреба лекова.

Преципитирајући фактори мигрене

Провокација напада мигрене може настати под утицајем како ендогених фактора, тако и фактора спољашње средине који су у сталној интеракцији и делују на наследну мигренску предиспозицију. У ендогене (физиолошке) преципитирајуће факторе убрајају се менструација, гладовање, недовољно или прекомерно спавање, док физички фактори спољашње средине као што су бука, треперава светлост, или снажни мириси, представљају честе окидаче мигренских напада. Сматра се да одређена врста хране (сиреви, чоколада, ораси) као и нека алкохолна пића (црно вино) могу да појачају експресију генетичке предиспозиције и да

погоршају мигрену, иако је према недавним контролисаним студијама, значај одређене врсте хране као окидача напада мигрене означен као симболичан. Ипак, првенствено због психолошких фактора, особама које пате од мигрене треба препоручити да избегавају намирнице за које су убеђени да им изазивају или погоршавају нападе мигрене. Значајни психолошки фактори, који су често окидачи напада мигрене, али и мигренског статуса су емоционални стрес, анксиозност, љутња, забринутост, или промена навика. Различити преципитирајући фактори повећавају вероватноћу напада мигрене у кратком временском року, обично краћем од 48 сати.

Концепција мигренског прага обједињује улогу наследних фактора и фактора средине. Критичан праг за напад мигрене модулирају како спољашњи утицаји, као што је психосоцијална средина, тако и унутрашњи фактори у виду стреса или промене нивоа естрогена. Када се тај праг премаши, долази до дисфункције кортекса и možданог стабла, а затим и до активације тригеминоваскуларног система. У зависности од наследне предиспозиције и нивоа прага једна иста особа ће бити без напада, или ће имати ретке или честе нападе мигрене.

Преципитирајући фактори-окидачи мигрене:

А. Ендогени - *менструација, гладовање, замор, недовољно спавање

Б. Алиментарни - чоколада, сиреви, алкохол (црно вино)

Ц. Лекови - злоупотреба аналгетика, антагонисти калцијума

Д. Фактори средине - блештаво светло, бука, хладноћа, путовање

Е. Психолошки - емоционални стрес, анксиозност, свађе

**Менструална мигрена* - сматра се да кључну улогу у настанку менструалне мигрене има полни хормон естроген. Према бројним студијама, нагли пад естрогена или хронично високе концентрације овог хормона могу да провоцирају мигренски бол. Такође је доказано да се у предменструалном периоду јавља снижење нивоа ендорфина у крви (неуротрансмитер значајан за контролу и сузбијање бола) што би могао бити један од разлога слабије ефикасности лекова код менструалне мигрене. На менструалну мигрену посебно повољан ефекат има трудноћа, односно мигрена се побољшава код 80 %, непромењена је у око 10 %, а погоршава се само код 10 % жена у трудноћи.

Патогенеза мигрене

Мигрена се сматра неуроваскуларном главобољом код које су васкуларне промене последица неурогених механизма. Како редослед неуроналних поремећаја који узрокују мигрену није у потпуности разјашњен, патогенеза мигрене се заснива на неколико претпоставки:

Хиперексцитабилност коре мозга

Код оболелих од мигрене постоји наследна склоност према појави главобоље, услед нижег прага за појаву мигрене, који зависи од динамичких међудејстава инхибиторних и екситаторних механизма централног нервног система (ЦНС). Мигрена се сматра сложеним генетским поремећајем, а генетска предиспозиција за мигрену без ауре креће се до 61 %, док се за мигрену са ауром креће до 65 %. Генетски фактори би могли да буду од кључног значаја у одређивању прага за појаву мигрене код сваког појединца, уз упоредни допринос и многих других фактора као што су хормонске промене, стрес, злоупотреба различитих супстанци или временске промене. Према овој хипотези код мигрене би и између напада постојало стање хиперексцитабилности коре мозга.

Патогенеза мигренске ауре

Аура мигрене у основи има процес кортикалне депресије (КД), која се састоји од таласа краткотрајне кортикалне екситације, после које следи кортикална инхибиција, односно регионално смањивање možдане активности удружено са деполаризацијом неурона. Талас деполаризације се најчешће креће од окципиталног пола ка напред, брзином од 3-4 mm/min. и праћен је краткотрајном вазодилатацијом, за којом следи фаза смањене перфузије (олигемије) која траје и цео сат након проласка таласа деполаризације.

Сматра се да постоји патофизиолошка повезаност између мигрене са ауром и главобоље, тако што КД активира тригеминоваскуларне аференције и тиме проузрокује дуготрајно повећање протока у средњој менингеалној артерији и екстравазацију протеина плазме у дуру матер. Међутим, иако тај механизам повезује менингеални проток и неурогено запаљење са КД, он не објашњава зашто се главобоља јавља истострано са ауром.

Механизам којим аура прелази у главобољу није у потпуности јасан, али познато је да талас деполаризације стимулише *nucleus caudalis* петог кранијалног нерва (n. trigeminus), за који се верује да је део централног пута преношења бола у мигрени. Такође, талас деполаризације директно активира нервне завршетке тригеминалног нерва.

Тригеминоваскуларни систем чине сензитивна влакна која инервишу крвне судове мозга. Највећи број тих влакана је у саставу прве тригеминалне гране (n. ophthalmicus), а тела неурона налазе се у ганглиону тригеминуса. Ганглион садржи биполарне ћелије чија периферна влакна праве синапсе са крвним судовима, посебно са великим крвним судовима и дуром, структурама осетљивим на бол, док централна пројективна влакна праве синапсе са доњим делом мозданог стабла и са горњим цервикалним делом кичмене мождине. Деполаризација тригеминалног ганглиона или његових периваскуларних нервних завршетака активира тригеминоваскуларни систем, који једном активирају узрокује неурогено запаљење путем ослобађања вазоактивних пептида са последичном дуралном вазодилатацијом и екстравазацијом протеина плазме.

Тригеминални сензорни неурони садрже супстанцу П, калцитонин-гензависан пептид и неурокинин А, који посредују у настанку неурогеног запаљења. Стимулација тригеминалних неурона доводи до ослобађања ових неуропептида из завршетака сензорних Ц-влакана (ноцицептивна немијелинизована влакна која преносе „спори“ жарећи бол) и сви они имају вазодилаторно дејство. Неурогено запаљење сензибилизује нервна влакна (периферна сензибилизација) која затим реагују на претходно нешкодљиве стимулусе као што су пулсације крвних судова. Сматра се да је ово запаљење делимично одговорно за настанак мигренског бола, док се централна сензибилизација сматра важним механизмом за одржавање главобоље.

Улога серотонина у патофизиологији мигрене

Серотонин је неуротрансмитер који има веома важну улогу у патофизиологији мигрене. Разликује се седам типова серотонинских, 5-хидрокситриптамина (5-ХТ) рецептора означених од 5-ХТ1 до 5-ХТ7. Од свих типова серотонинских рецептора, 5-ХТ2 су најзначајнији за вазоконстрикторно дејство, док одређену улогу имају и 5-ХТ1 рецептори, посебно подтип 5-ХТ1Д, чија активација изазива вазоконстрикцију и инхибира деполаризацију сензорних периваскуларних аференција унутар тригеминоваскуларног стабла. Овај механизам има главну улогу у прекидању мигренске главобоље.

Централна серотонинска дисфункција повезана је са преципитацијом мигрене, зато што утиче на циркадијални ритам под дејством стреса, нередовног спавања и замора. Да би фактори преципитације изазвали напад мигрене, важан услов је да се њихово дејство поклопи са циклично понављањем субоптималног контролом нервне активности.

Стрес делује као провокатор мигрене тако што ремети биолошке ритмове, односно централне серотонинске функције, које су код особа са мигреном периодично ослабљене, а такође ремети и функције других неуротрансмитера, посебно норадреналина, који такође посредује у патогенези мигренског напада.

Циклус спавање-будно стање повезан је са појавом мигрене, па тако мигренски напади најчешће почињу између осам и десет часова ујутру, док се њихова учесталост драматично смањује између осам часова увече и четири часа ујутру. Такође и прекомерно или скраћено трајање спавања може провоцирати појаву напада мигрене без ауре.

Циркадијални ритам почетка мигренског напада паралелан је са ритмовима инфаркта миокарда, агрегабилности тромбоцита, кортизола и катехоламина у плазми, а таква повезаност указује на то да поремећај вазомоторног тонуса може имати важну улогу у иницијацији мигренских напада.

Ретинална и офталмоплегична мигрена

Ретинална мигрена

Карактеришу је понављани напади монокуларног скотома или слепила удружени са главобољом, који трају мање од једног сата. Ретинална мигрена је чешћа од офталмоплегичне мигрене и њена учесталост износи 1 на 200 болесника са мигреном (Troost i Tomsak, 1993), уз позитивну породичну анамнезу код 25 % болесника. Патофизиолошки су захваћене и ретроорбиталне структуре, прокрвљеност ретине је смањена, док интравенска флуоресцентна ангиографија доказује спазам а. centralis retinae или а. ophtalmicae.

Дијагностички критеријуми:

А. Најмање два типична напада која испуњавају критеријуме под Б и Ц

Б. Потупно реверзибилан монокуларни позитивни и/или негативни визуелни феномени (сцинтилације, скотоми или слепило), потврђени прегледом за време напада

Ц. Главобоља која испуњава критеријуме Б-Д за мигрену без ауре, почиње за време визуелних симптома или им следи у току од 60 минута

Д. Офталмолошки налази су нормални између напада

Е. Не може се приписати неком другом поремећају

Пре постављања дијагнозе ретиналне мигрене, неопходно је искључити структурне васкуларне поремећаје, као и постојање интракранијалне неоплазме.

Офталмолеична мигрена

Офталмоплегичну мигрену карактеришу понављани напади главобоље (која има особине мигренског бола), удружени са парезом једног или више окулогирних кранијалних нерава, најчешће трећег кранијалног нерва (*n. oculomotorius*). Код овог обољења је доказано одсуство интракранијалне лезије и присутност промена у захваћеном нерву које су приказане магнетном резонанцом (МР).

Према епидемиолошким испитивањима овај синдром је веома редак, јавља се код 3 од 5000 болесника са мигреном, а напад се први пут јавља најчешће пре десете године живота, чешће код особа мушког пола у односу 6:1. Позитивна породична анамнеза је ретка.

Патофизиолошки механизам није у потпуности разјашњен, али се највероватније ради о микроваскуларном сужењу и исхемији периферних кранијалних нерава.

Дијагностички критеријуми:

А. Најмање 2 напада која испуњавају критеријуме под Б

Б. Мигрени слична главобоља коју прати, или после ње у периоду од 4 дана следи почетак парезе трећег, четвртог и шестог кранијалног нерва, изоловано или у комбинацији

Ц. Одговарајућа испитивања искључују параселарну лезију или лезије орбиталне фисуре и задње лобањске јаме

Главобоља по правилу претходи офталмоплегији, а карактерише је унилатерални, обично орбиталан бол који траје најмање 48 сати, а понекад чак и до 10 дана. Парализа једног или више булбомоторних нерава присутна је за време, а веома ретко и пре појаве главобоље. Пошто су захваћена пупиломоторна влакна, зеница је мидријатична, скоро нереактивна, а код наредних напада и главобоља и офталмоплегија могу да мењају страну. Офталмоплегија се повлачи око недељу дана

после главобоље, а период који је потребан за потпуни опоравак износи највише до месец дана. Неопходно је код ових болесника урадити ангиографију како би се искључила симптоматска етиологија, пре свега постојање анеуризме.

Литература

1. Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KM. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine. Headache 1999.
2. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. Lancet 2001.
3. Blau JN. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. Br Med j, 1980.
4. Blau JN. Migraine postdromes: symptoms after attacks. Cephalalgia 1991.
5. Bousser MG, Good J, Kittner SJ, Silberstein SD. Headache associated with vascular disorders. U: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's headache and other head pain. New York: Oxford University Press 2001.
6. Bruyn GW. Migraine equivalents. In Handbook of clinical Neurology vol 4. Clifford Rose F (ed) Headache. Elsevier, Amsterdam 1986.
7. Campbell JK. Manifestations of migraine. Neurol Clin 1990.
8. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischemia in young adults. Lancet 1996.
9. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women. case control study. BMJ 1999.
10. Couturier EG, Bomhof MA, Neven AK, Van Duijn NP. Menstrual migraine in a representative Dutch population sample: prevalence, disability and treatment. Cephalalgia 2003.
11. Dragan M. Acta Clinica (Vol. 4) Klinički centar Srbije, Beograd 2004.
12. Ducros A, Joutel A, Vahedi K et al. Mapping of a second locus for familial hemiplegic migraine to 1q21-q23 and evidence of further heterogeneity. Ann neurol 1997.
13. Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. The genetics of migraine. The Lancet Neurology 2002.
14. Fordyce WE. Behavioral analysis of chronic pain. In: Surwit RS et al. Behavioral treatment of disease. Plenum Press, New York 1981.
15. Fordyce WE. Behavioral analysis of chronic pain. In: Surwit RS et al. Behavioral treatment of disease. Plenum Press, New York 1987.
16. Goadsby PJ, Zagamy AS, Lambert GA. Neural processing of cardiovascular pain: a synthesis of the central structures included in migraine. Headache 1991.
17. Goadsby PJ. Cerebral mechanisms relevant to migraine. In: Bromm B, Desmedt JE (Eds). Pain and brain; from nociception to cognition. Raven Press, New York 1995.
18. Hamelsky SW, Stewart WF, Lipton RB. Epidemiology of migraine. Curr Pain Headache Rep 2001.
19. Harrison MJG: Hemiplegic migraine. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981.
20. ICHD-II-The International Classification of Headache Disorders. Edition 2. Cephalalgia 2004.
21. ICD-10 Guide for headaches. Cephalalgia 1997.
22. IHS- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988.
23. IHS- Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988.
24. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PAM, Bakkers JTN, Terwindt GM, Launer LJ. Migraine

as a risk factor for subclinical brain lesions. JAMA 2004.

25. Kuhn WF, Kuhn SC, Daylida L. Basilar migraine. Eur J Emerg med 1997.
26. Lance JW, Anthony M. Some clinical aspects of migraine. Arch Neurol 1966.
27. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. Arch Neurol 1941.
28. Longmore J, Shaw D, Smith D, et al. Differential distribution of 5 HT (1D) and 5HT (1B) immunoreactivity within the human trigeminocerebrovascular system. Cephalalgia 1997.
29. Louritzen M. Pathophysiology of migraine aura. The spreading depression theory. Brain 1994.
30. Main A, Dawson A, Grass M. Photophobia and phonophobia in migraineurs between attacks. Headache 1997.
31. Martinović Ž. Glavobolje-klasifikacija i lečenje. Udruženje za Kliničku neurofiziologiju Srbije i Crne Gore. Naučna KMD, beograd 2006.
32. Moskowitz MA. The trigeminovascular system. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds): The Headaches. Raven Press, New York 1993.
33. Moskowitz MA. The trigeminovascular system. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds): The Headaches. Raven Press, New York 1998.
34. Rasmussen BK, Lipton RB. Prognosis of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds): The Headaches. Raven Press, New York 2000.
35. Schoenen J, Thomsen LL. Neurophysiology and autonomic dysfunction in migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds): The Headaches. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.
36. Seto H, Shimizu M, Futatsuya R. Basilar migraine. Clin Nucl Med 1994.
37. Siemes H, Casaer P. Alternating hemiplegia in childhood. Clinical report and single photon emission computed tomography study (In German). Monatsschr Kinderheilkd 1988.
38. Sillanpaa M: Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. Headache 1983.
39. Silberstein SD. Migraine. Headache, Lancet 2004.
40. Silberstein SD, Saper JR, Freitag FG. Migraine: Diagnosis and Treatment. U: Silberstein SD, Lipton RB, Dalessio DJ, eds. Wolff's headache and other head pain. New York: Oxford University Press, 2001.
41. Siniatchkin M, Kirsch E, Kropp P, Stephani U, Gerber WD. Slow cortical potentials in migraine families. Cephalalgia 2000.
42. Spierings ELH, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine. Headache 2001.
43. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race and other sociodemographic factors JAMA 1992.
44. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K et al. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. Cephalalgia 1999.
45. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. Pain 2000.
46. Todd J. The syndrome of Alice in Wonderland. Canadian Medical Association Journal 1955.
47. Troost TB, Tomsak RL. Ophthalmoplegic migraine and retinal migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds): The Headaches. Raven Press, New York, 1993.
48. Vodič 2005. Glavobolje: Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ministarstvo zdravlja Srbije. Srpsko lekarsko društvo, Beograd 2005.
49. Wilkinson M. Clinical features of migraine. In Handbook of clinical Neurology Vol 4. Clifford Rose F (ed) Headache. Elsevier, Amsterdam 1986.
50. Wolff HG. Personality features and reactions of subjects with migraine. Arch Neurol Psychiatry 1973.

Поглавље 3

Лечење мигрене

Лечење мигрене

Као што је већ раније у тексту наглашено, мигрена се сматра наследним обољењем, код којег клиничка испољавања настају тек када генетски фактори ступе у интеракцију са преципитирајућим факторима. Према томе, свака особа са мигреном мора од стране лекара бити упозната са начинима отклањања преципитирајућих фактора као што су нередовно спавање и исхрана, прејака светлосна стимулација током сунчаних дана, градска бука итд., што код одређеног броја болесника може смањити учесталост мигренских напада.

Фармакотерапија

Фармакотерапија се састоји из акутног лечења појединачних напада и профилаксе наредних напада. Лечење акутних напада је обавезна терапијска мера, док се профилакса напада мигрене спроводи у одређеним околностима због нешто већег броја нежељених ефеката лекова који се у профилакси користе.

Акутна терапија је индикована код свих болесника са нападом мигрене, уз напомену да је најбитнија примена лека у раној фази напада. Фармакотерапија акутног напада може бити неспецифична и специфична. Неспецифична терапија се користи за контролу бола и удружених симптома мигрене и обухвата аналгетике, антиеметике и кортикостероиде, док специфична терапија контролише мигренски напад и подразумева примену алкалоида ергота и триптана.

Нестероидни антиинфламаторни лекови

Механизам дејства нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ) подразумева инхибицију ензима циклооксигеназе и прекид синтезе медијатора запаљења као што су тромбоксан и простагландини. Сматра се да је то дејство одговорно за олакшање главобоље. Код напада мигрене је веома важна брзина деловања лека, а НСАИЛ су лекови који се у препорученој дози (табела 1) добро ресорбују после оралне употребе са достизањем максималне концентрације у плазми за мање од два сата.

НСАИЛ	Иницијална доза (mg)	Поновљена доза после 1-2 сата (mg)
Аспирин	300-1000	900-1000
Парацетамол	1000	1000
Толфенамичка киселина	200	200
Напроксен	825	550
Ибупрофен	400-1200	400
Кетопрофен супозиторија	100	/
Диклофенак интравенски	75	/

Табела 1. Препоручене дозе НСАИЛ у терапији напада мигрене.

Потребно је нагласити да је само парацетамол безбедан лек у првом триместру трудноће.

Антиеметици

Мучнина и повраћање су чести симптоми мигренског напада, те се у акутном нападу мигрене често примењују антиеметици (табела 2). Механизам антиеметичног дејства је комплексан и још увек недовољно истражен, а у зависности од препарата, могуће је деловање на једном или више различитих нивоа. Повраћање изазива надражај хеморецепторске окидачке зоне, у којој доминирају допамински и 5 ХТ₃ рецептори и центра за повраћање у којем су холинергички М1 рецептори.

Лек	Начин примене и дневне дозе
Метоклопрамид	10-20 mg перорално; 20 mg ректално; 10 mg интравенски у виду болуса
Домперидон	20-30 mg перорално; 30-60 mg ректално
Прометазин	50-125 mg перорално, интравенски
Дименхидринат	50 mg перорално
Хлорпромазин	10-25 mg перорално; 25 mg супозиторија; 25 mg интравенски (2 mg/min)

Табела 2. Лекови против повраћања.

Алкалоиди ергота и триптани

Ови алкалоиди имају вишеструке фармаколошке ефекте које остварују на различитим рецепторима: блокирају алфа-адренергичке рецепторе и делују као парцијални агонисти на серотонергичке рецепторе (5 ХТ₂ рецепторе). Најзначајнији ефекат ергот алкалоида је вазоконстрикција која се остварује стимулацијом глатких мишића артерија, деловањем на серотонинске рецепторе.

Главни представници ове групе лекова су дихидроерготамин (ДХЕ) и ерготамин тартарат, који се даје и у комбинацији са кофеином (табела 3). Како је перорална примена ових лекова због могућности брзог развоја напада са муком и повраћањем, као и због непотпуне ресорпције неповољна за лечење акутних напада, они се претежно примењују парентералним путем.

Лек	Почетна доза	Поновљена доза	Максимална доза за 24 сата
ДХЕ ампула (им., ск, ив.)	0,5-1 mg	0,5-1 mg	3 mg
ДХЕ назални спреј	1 mg у сваку ноздрву	1 mg после 15 мин	2 mg
Ерготамин тбл 2 mg	1 тбл.	1 тбл. после 30 мин.	3 тбл.
Ерготамин + кофеин тбл 1 mg /100 mg, супозиторија 2 mg/100 mg	1-2 тбл.	1 тбл. после 30 мин.	6 тбл.

Табела 3. Препоручене дозе ергот алкалоида у терапији напада мигрене.

Алкалоиди ергота су били главни ослонац антимигреноске терапије све до појаве триптана (табела 4) који дају мањи број нежељених дејстава, те се данас алкалоиди ергота користе првенствено за лечење тешких мигренских напада код болесника којима нису доступни лекови из групе триптана.

Сматра се да је механизам деловања триптана код напада мигрене тројак. Основни ефекат деловања триптана у мигрени остварује се

директном вазоконстрикцијом дилатираних великих можданих артерија и дуралних крвних судова преко 5 ХТ 1Б рецептора глатких мишића ћелија. Триптани такође смањују отпуштање неуропептида (супстанца П, неурокинин А, калцитонин ген зависни пептид), који доводе до неурогене инфламације (вазодилатација и плазма екстравазација протеина) и дегранулације мастоцита. Овај ефекат триптани остварују пресинаптичком инхибицијом 5 ХТ 1Д рецептора на периферним влакнима која се пројектују ка дури. Трећи механизам деловања триптана је инхибиција централне трансмисије импулса преко 5 ХТ 1Б/1Д рецептора, унутар тригеминалног каудалног једра.

Триптан	Облик и доза лека (mg)
Суматриптан	тбл. 50и100, ск. 6, назално 20, супоз. 25
Золмитриптан	тбл. 2,5 и 5
Наратриптан	тбл. 2,5 и 5
Ризатриптан	тбл. 5 и 10
Алмотриптан	тбл. 12,5
Елетриптан	тбл. 40 и 80

Табела 4. Дозе триптана у терапији напада мигрене (Водич, 2005).

Лекови за профилаксу мигрене

У ситуацијама када пацијент не реагује на оптималну терапију за прекидање напада мигрене и психолошки више није у стању да подноси мигренске атакe, профилактичка терапија дефинитивно представља терапију избора и мора се увести одмах, уз напомену да је монотерапија основно правило профилаксе мигрене.

- Критеријуми за увођење профилактичке терапије су:
1. Чести напади (више од 2-3 напада месечно), или веома тешки напади мигрене који ремете нормалну активност
 2. Онеспособљавајући напади мигрене рефрактерни на акутну терапију
 3. Када пацијент психолошки није у стању да подноси мигренске нападе
 4. Када је оптимална акутна терапија била недовољно ефикасна или је довела до озбиљних нежељених дејстава
 5. Неуобичајена мигренска стања као што су хемиплегична мигрена или мигренски инфаркт

Неопходно је нагласити да се профилактичка терапија не сме давати трудницама и женама које планирају трудноћу. За време спровођења профилактичке терапије болесник треба да води дневник главобоља, како би се стекао увид у дејство терапије. Сваки лек треба давати довољно дуго да би се проценила његова ефикасност, оптимално од 2-3 месеца. Уколико се утврди њихова ефикасност, профилакса се спроводи у току 6-12 месеци, уз напомену да се њихова обустава не сме вршити нагло, него искључиво постепено, како би се спречили рецидиви или погоршање мигрене.

Од лекова за профилаксу мигрене ефикасност је најбоље проучена и документована за бета адренергичке блокаторе и антиепилептике. Иако се ови лекови значајно разликују како по хемијској структури тако и клиничкој примени, сматра се да се заједнички механизам њиховог дејства у профилакси мигрене заснива на сузбијању таласа кортикалне депресије (Ayata et al. 2006). У профилакси мигренских напада поред бета блокатора и антиепилептика значајно место заузимају и групе лекова као што су блокатори калцијумових канала и антидепресиви (табела 5).

Бета адренергички блокаџори

Представљају лекове првог реда у мигренској профилакси (код неастматичара). Бета адренергички блокатори смањују фреквенцију и снагу срчаног рада и блокирају бета адренергичке рецепторе у разним ткивима. Првенствено се користе у лечењу хипертензије и ангине пекторис (anginae pectoris), а значајну ефикасност осим у профилакси мигренских напада имају и у лечењу тиреотоксикозе, тремора и глаукома.

Профилактичко, противмигренско дејство имају и неселективни: пропранолол, тимолол и селективни бета блокатори: метопрололол, атенолол (Cortelli et al. 1985). Иако су бета блокатори због доказане ефикасности и ретких, углавном подношљивих нежељених дејстава, постали први лек избора у профилакси мигренских напада, треба нагласити да постоје веома значајне контраиндикације за примену ових лекова.

- Апсолутне контриндикације за увођење бета блокатора су:
1. А-В блок (II и III степена)
 2. Манифестна срчана инсуфицијенција
 3. Бронхијална астма

4. Синдром синусног чвора

5. Изражена артеријска хипотензија

У релативне контраиндикације спада дијабетес мелитус (*diabetes mellitus*), због опасности од хипогликемије.

Профилактичко дејство ових лекова код напада мигрене испољава се тек после 2-3 месеца редовне примене, а уколико повољно дејство изостане, обустава ових лекова мора бити постепена, првенствено због опасности од појаве реактивне тахикардије.

Антиепилептици

Примена антиепилептика у профилакси мигренских напада је одавно позната. Контролисане студије су доказале да профилактичка примена валпроата значајно смањује број мигренских напада (Mathew 1995). Валпроати су први лек избора за све типове генерализованих епилептичких напада, а регистровани су и за лечење биполарног афективног поремећаја. Ови лекови појачавају трансмисију гама аминобутерне киселине (ГАБА), односно повећавају нивое ГАБА у синаптозомима, вероватно тако што инхибирају њену разградњу. Код болесника са мигреном нађени су снижени нивои ГАБА у ликвору и повишени нивои глутамата у плазми. То индиректно може указивати на важност поремећене равнотеже између инхибиције и екситације код болесника са мигреном.

Почетна доза валпроата у профилакси напада мигрене је 250-500 mg дневно, а може се постепено повећавати до дозе одржавања. Код неких болесника су потребне дневне профилактичке дозе од 1000-1500 mg (Mathew et al. 1995). Иако је ефикасност валпроата у профилакси мигренских напада веома значајна, пацијентима се пре увођења ових лекова у терапију морају предочити могућа нежељена дејства као што су опадање косе и гојење, док се профилакса мигрене валпроатима не сме примењивати у току трудноће због њиховог тератогеног дејства. Контроле функције јетре су неопходне како при увођењу тако и у току терапије валпроатима.

Група лекова	Генеричко име	Дневна доза (mg)
Бета адренергички блокатори	Пропранолол	40-320
	Метопролол	50-200
	Атенолол	50-200
Блокатори калцијумових канала	Верапамил Флунаризин	240-480 5-10
Антиепилептици	Валпроат Топирамат Габапентин	500-1500 50-200 1200-2400
Антидепресиви Трициклични	Амитриптилин Имипрамин	25-125 25-75
Инхибитори МАО	Фенелзин	30-90

Табела 5. Лекови за профилаксу мигрене.

Веома је важно да се избор лека за профилаксу мигрене индивидуализује и да се болеснику објасни потреба редовног и дуготрајног узимања профилактичког лека као и значај вођења календара мигренских напада и редовних контрола при којима се прати клиничка ефикасност лечења и појава могућих штетних дејстава лека. Уколико је један профилактички лек неефикасан или изазива озбиљна штетна дејства, треба га у што краћем року заменити другим профилактичким леком.

Профилактичку терапију мигрене не би требало уводити код жена које планирају трудноћу јер у првом триместру трудноће ниједан профилактички лек није довољно безбедан. Пропранолол је безбедан у другом и трећем триместру трудноће. Уколико жене примају профилактичку терапију пре трудноће, потребно је такву терапију постепено искључити у току три недеље.

Лечење мигрене код деце

Када је дијагноза мигрене код деце потврђена, предност треба дати немедикаментној терапији и отклањању фактора преципитације. Уколико мировање детета у тишини и примена облога немају ефекта неопходно је у терапију увести медикамент, а прво се ординирају нетоксични лекови.

Већ на почетку напада детету треба дати антиеметик (лек првог избора је домперидон), а тек после 15 минута треба увести и један аналгетик из групе НСАИЛ. Лек првог избора из групе НСАИЛ за децу од 6-12 година је ибупрофен у дози од 10 mg/kg (Hamalainen et al 1997, Lewis et al 2002), док је за децу узраста до 15 година лек првог избора парацетамол у дози од 15 mg/kg. Код деце до 15 година не сме се давати аспирин, због опасности од настанка Рејовог (Reye) синдрома. Суматриптан у виду назалног спреја представља лек избора за јаке главобоље код деце и адолесцената, узраста од 6-18 година (Ahonen et al 2004).

Уколико тежина мигрене значајно онеспособљава дете, односно озбиљно ремети квалитет живота, приступа се увођењу профилактичке терапије.

Критеријуми за увођење профилактичке терапије су:

1. Напади су дуготрајни, трају дуже од 2 сата
2. Напади су чести, више од 3-4 напада месечно
3. Недовољно успешна медикаментна терапија за прекидање напада

Основни принцип увођења је монотерапијска профилакса, а дневне дозе одржавања за лекове који се користе у профилакси напада мигрене код деце (Levin 2001) су:

1. Пропранолол у дози од 1-3 mg/kg подељено у две појединачне дозе, односно 3 x 10-20 mg
2. Флунаризин 5mg (за децу старију од 10 година)
3. Валпроат 10-50 mg/kg
4. Габапентин 300-400 mg
5. Амитриптилин 3-10 mg
6. Дихидроерготамин 5-10 mg (за децу старију од 12 година)

У току примене профилактичке терапије неопходан је мониторинг нежељених дејстава, као што су гојење, седација и поремећај спавања, те профилактичко лечење код деце треба примењивати у краћим периодима него код одраслих особа.

Уколико се одговарајућом терапијом мигрена код деце стави под контролу, ремисија настаје код 60 % њих, али се рецидиви у каснијем узрасту јављају код 20 % (Lance, Goadsby, 2005).

Литература

1. Achonen K, Hamalainen ML, Rantala H, Hopppu K. Nasal sumatriptan is effective in treatment of migraine attacks in children: a randomized trial. *Neurology* 2004.
2. Adelman JU, Belsej J. Meta-analysis of oral triptan therapy for migraine: number needed to treat and relative cost to achieve relief within 2 hours. *J Manag Care Pharm.* 2003.
3. Anderson K, Vinge E, beta-adrenoceptor blockers and calcium antagonist in the prophylaxis and treatment of migraine. *Drugs* 1990
4. Andrassik F. Behavioral management of migraine. *Biomed Pharmacother* 1996.
5. Andrew JM, Nemeroff CB. Contemporary management of depression. *Am J Med.* 1994.
6. Anon. Sumatriptan Cluster Studi Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Eng J Med* 1991.
7. Ashkenazi A, Silberstein Sd. The evolving management of migraine. *Curr Opin Neurol* 2003.
8. Ayata C, Jin H, Kudo C, et al. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *ANN Neurol* 2006.
9. Bahra A, Gawel MJ, Hardebo JE, et al. Efficacy of oral zolmitriptan in the acute treatment of cluster headache. *Neurology* 2000.
10. Behan PO, Connelly K. Prophylaxis of migraine: a comparison between naproxen sodium and pizotifen. *Headache* 1986.
11. Bickerstaff ER. Basilar artery migraine. *Lancet* 1961.
12. Blanchard EB, Andrassik F. Psychological assessment and treatment of headache: recent development and emerging issues. *J Consult Clin Psychol* 1982.
13. Blier P, Bergeron R. The safety on concomitant use sumatriptan and antidepressant treatments. *J Clin Psychopharmacol* 1995.
14. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt, J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004.
15. Brandt T, Dichgans J, Diener HD (Hrsg). Therapie und Verlauf neurologischer Erkrankungen. 2 Auflage, W Kohlhammer. Stuttgart 1994.
16. Buzzi MB, Moskowitz MA. The antimigraine drug, sumatriptan (GR 43175) specifically blocks neurogenic plasma extravasations from blood vessels in dura mater. *BR J Pharmacol* 1990.
17. Campbell JK, Penzien D, Wall EM. Evidence-based guidelines for migraine headache: behavioral and physical treatments. <http://www.neurology.org>.
18. Cerbo R, Barbanti P, Buzzi MG et al. Dopamine hypersensitivity in migraine: role of the apomorphine test. *Clin Neuropharmacol* 1997.
19. Chronicle E, Mulleners W. Anticonvulsant drugs for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004.

20. Connolly FJ, Gawel M, Clifford Rose F. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982.
21. Connolly FJ, Gawel M, Clifford Rose F. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potential. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988.
22. De Vries P, Villalon CM, Heiligers JP, Saxena PR. Characterization of 5-HT receptors mediating constriction of porcine carotid arteriovenous anastomoses. Involvement of 5-HT_{1B/1D} and novel receptors. Br J Pharmacol 1998.
23. Goadsby PJ, Zagami AS, Lambert GA. Neural processing of the craniovascular pain: a synthesis of the central structures involved in migraine. Headache 1991.
24. Martinović Ž. Glavobolje: Klasifikacija i lečenje. Udruženje za Kliničku neurofiziologiju Srbije i Crne Gore. Naučna KMD, Beograd 2006.
25. Mathew NT, Tietjen G, Lucker C: Serotonin syndrome complicating migraine pharmacotherapy. Headache 1996.
26. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. Neurology 1993.
27. Peroutka SJ. The pharmacology of current antimigraine drugs. Headache 1990.
28. Perry CM, Markham A. Sumatriptan. An updated review of its use in migraine. Drugs 1998.
29. Rahimtoola H, Buurma H, Tijssen CC, Leufkens HG, Egberts AC. Incidence and determinants of antidepressant drug use in migraine patients. Int Clin Psychopharmacol 2003.
30. Ramadan NM, Silberstein SD, Freitag FG, Gilbert TT, Frishberg BM. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: Pharmacological management for prevention of migraine 2005.
31. Raskin NH. Treatment of status migrainosus. The American experience. Headache 1990.
32. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention. Arch Neurol 2004.
33. Šternić N. Profilaktička terapija migrene. Acta Clinica 2004.
34. Teall J, Tuchman M, Cutler N et al. Rizatriptan for the acute treatment of migraine and migraine recurrence. Headache 1998.
35. Vodič 2005. Glavobolja-nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ministarstvo zdravlja Srbije. Srpsko lekarsko društvo, Beograd 2005.

Поглавље 4

Мигрена и ЕЕГ (Migraine and EEG)

Мигрена и ЕЕГ

ЕЕГ као највише коришћена метода клиничке неурофизиологије има важну улогу и у разумевању механизма мигрене, веома честе и комплексне главобоље, коју карактерише одсуство структурних промена у мозгу. Током ЕЕГ снимања код напада мигрене често се региструју различите патолошке (абнормалне) ЕЕГ промене, које могу имати велики значај, посебно у диференцијалној дијагнози са епилепсијом.

Патолошке ЕЕГ промене могу бити епилептиформне (специфичне) и неепилептиформне (неспецифичне). Епилептиформне промене могу бити икталне (регистроване за време напада) или интерикталне (регистроване у дугим интервалима између напада), а према топографском распореду деле се на локализоване и генерализоване. У етиолошки неспецифичне ЕЕГ промене спадају абнормалне споре активности које се по трајању могу поделити на интермитентне и континуиране, а према локализацији на локализоване споре таласе, генерализоване асинхроне и билатерално синхроне споре таласе (табела 6).

Основни ЕЕГ обрасци	Примери обољења
Локализовани спори таласи	Цереброваскуларни акциденти, тумори, мигрена, пролазни исхемични атаци, апсцеси, постиктално стање
Генерализовани асинхрони спори таласи	Дифузна дегенеративна и ЦВ болест, синкопа, кома
Билатерално синхрони спори таласи	Метаболичке, ендокрине и токсичне енцефалопатије, пресенилна деменција, тумори

Табела 6. Основни ЕЕГ обрасци са патолошким спорим таласима.

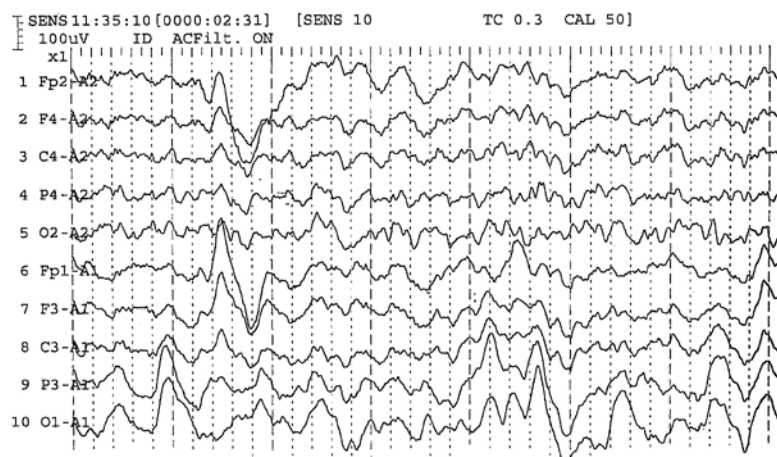
Код напада мигрене, током ЕЕГ снимања у највећем броју случајева региструје се патолошка активност у виду локализованих спорих таласа. Ови таласи су обично неправилног облика и могу се регистровати изнад једне или неколико суседних електрода, а понекад заузимају и целу хемисферу. Локализовани спори таласи који се бележе код мигрене последица су смањене перфузије, уз напомену да њихово дуго трајање може указати и на појаву транзиторног исхемичног атака (ТИА) и инфаркта мозга.

Учесталост ЕЕГ промена код мигрене варира од 4-50 %. ЕЕГ налази који се чешће јављају код мигрене су:

1. спора активност задњих региона
2. стрми и заострени таласи
3. појачан одговор на хипервентиляцию
4. позитивни шилци од 14 Hz и 6 Hz.

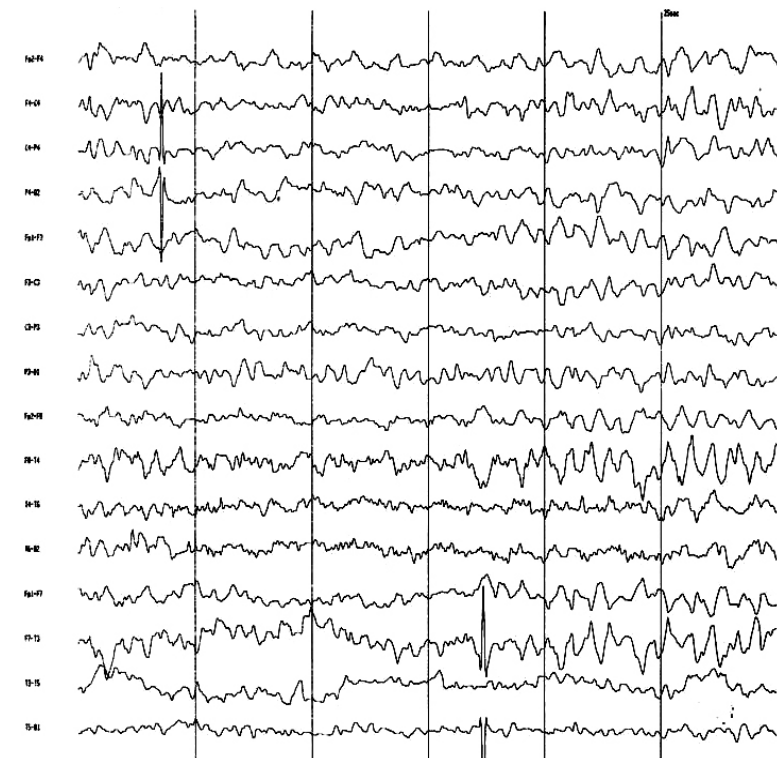
Епилептиформне промене се изузетно ретко бележе код мигрене, обично код деце, када се ради о епилептичним синдромима удруженим са мигреном (видети под: Коморбидитет мигрене и епилепсије), или у случајевима када су епилепсија и клиничка обележја мигрене последица истог možданог поремећаја (артериовенска малформација, интракранијална неоплазма).

Патолошке, етиолошки неспецифичне (неепилептиформне) ЕЕГ промене у виду локализованих спорих, заострених и/или стрмих таласа, много су чешће и израженије код напада мигрене са ауром, посебно код хемиплегичне мигрене и мигрене базиларног типа. Код напада мигрене базиларног типа, током ЕЕГ снимања често се бележи спора дисфункција која може бити континуирана (дифузна или унилатерална), или повремена, по типу интермитентне, ритмичне делта активности, док се у току и после напада хемиплегичне мигрене, често региструје латерализована неправилна тета-делта активност, контралатерално од моторног дефицита (слика 1). Степен ЕЕГ промена код свих типова мигрене се после напада смањује, док се промене поново могу јавити у периоду продрома, чешће код мигрене са ауром.



Слика 1. Хемиплегична мигрена: слабост десне стране тела; ЕЕГ бележи спору активност делта фреквенце изнад леве хемисфере, преобладајно лево паријето-окципитално (Ž. Martinović, 2009).

И код нејасно дефинисаних типова мигрене, ЕЕГ у највећем броју случајева указује на недовољно специфичну церебралну дисфункцију. Овде посебно треба споменути *мигренску пролазну глобалну амнезију*, која се најчешће јавља после 40. године живота (Bruyn 1986) и траје неколико сати или дана. Губитак памћења је потпун, али нема квантитативног поремећаја стања свести. ЕЕГ у току епизоде показује спору дисфункцију, најчешће темпоралног режња (слика 2), а студије регионалног možданог протока су доказале фокалну исхемију и умањену вазомоторну реактивност. Сматра се да анатомски супстрат чини билатерална захваћеност парахипокампаљних, лингвалних и фузиформних вијуга и таламуса. Патофизиолошки, постојала би исхемија или умањен метаболизам у тим подручјима, која васкуларизују гране *a. cerebri posterior*.



Слика 2: Ј.Н. (45 год., женски пол); ЕЕГ код мигренске пролазне глобалне амнезије: Изнад фронтотемпоралних региона билатерално, учестало се региструје појава високоволтираних стрмих и спорих таласа, као и атипичних оштар талас-стрм талас комплекса.

ЕЕГ промене код мигрене током метода активације

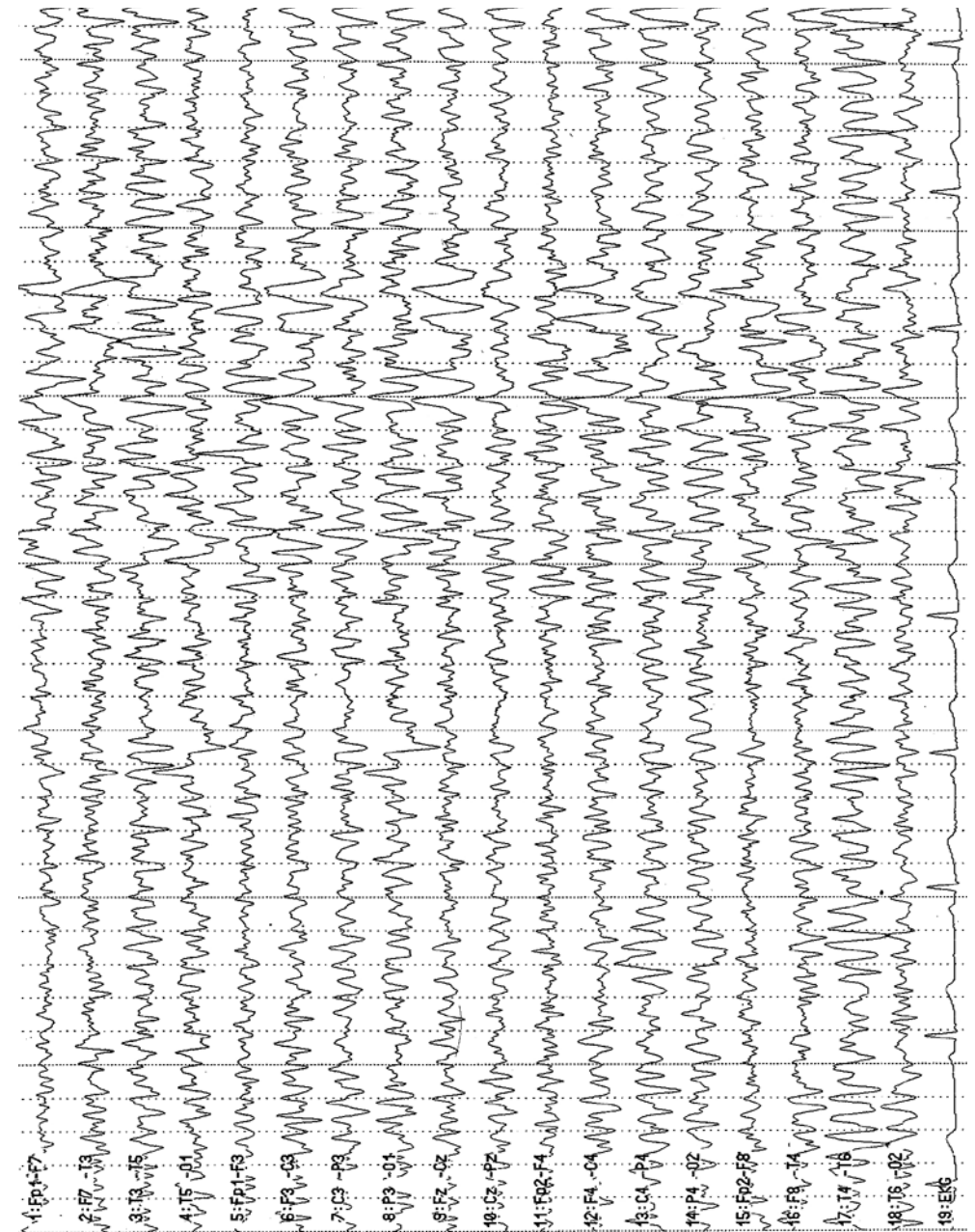
Циљ метода активације, као што су хипервентилација (ХВ) и фотостимулација (ФС) је да првенствено појачају постојеће ЕЕГ промене или да изазову нове ЕЕГ промене, уколико се оне не јављају спонтано током снимања. Код напада мигрене се често прве патолошке ЕЕГ промене региструју током метода активације, у виду појачаног одговора на ХВ и ФС, што у великој мери може имати значаја у диференцијалној дијагнози мигрене и епилепсије.

Хипервентилација

Хипервентилација (ХВ) или дубоко дисање у току ЕЕГ регистровања обично треба да траје око 3-4 минута, ређе до 5 минута. Дубоко и правилно дисање (брзином од 20 у минути) у току 3 минута, код здравих одраслих особа доводи до размене ваздуха од 20-50 l/min са падом нивоа угљен диоксида у плазми у распону од 4-7 %. То за последицу има сужавање крвних судова који васкуларизују мозак, те се мождани крвоток може смањити и за 40 %. У току ХВ могу се јавити врло непријатни осећаји у виду лаке омаглице, трњења у пределу шака, стопала и усана или болни грчеви руку и ногу. ХВ треба да се користи рутински осим када је контраиндикована из медицинских разлога као што су: недавно интракранијално крварење, озбиљна кардиопулмонална болест, анемија, или је у питању невољност болесника да сарађује.

Физиолошки ЕЕГ одговор на ХВ карактерише успорење основне активности (нормалних ритмова) и појава таласа тета типа, а таква активност нормално се повлачи у року од 30 секунди по завршетку ХВ. Постепено смањење одговора на ХВ са узрастом корелише са појавом мањег пада угљен диоксида у крви за време ХВ код одраслих него код деце. За настанак споре активности у току ХВ највероватније су одговорни фактори као што су: смањење можданог протока и релативна мождана хипоксија због вазоконстрикције, депресивно дејство хипокапније на асцендентни ретикуларни активацијски систем и активација синхронизацијских неспецифичних таламокортикалних система.

Код напада мигрене се током ХВ, са великим степеном учесталости бележи појава спорих заострених и стрмих таласа повишене амплитуде, који указују на знаке недовољно специфичне и умерено иритативне церебралне дисфункције (слика 3).



Слика 3. Р. В. (25 год., женски пол); Појачан одговор на ХВ код напада мигрене: ЕЕГ бележи изнад обе хемисфере појаву краћих (до 3 секунде) низова високоволтираних заострених и стрмих таласа тета/алфа фреквенце. Описана активност је лако акцентуирана изнад десне хемисфере.

Иако се такав налаз не може сматрати специфичним за мигрену, може бити од велике помоћи, првенствено у диференцијалној дијагнози са епилепсијом, имајући у виду да најважнији патолошки налаз активиран помоћу ХВ чине билатерални, синхрони и симетрични шиљак-талас комплекси од 3 Hz (типичне апсансне кризе), као и епилептиформни пароксизми код комплексних фокалних напада, који почињу у фронталном режњу.

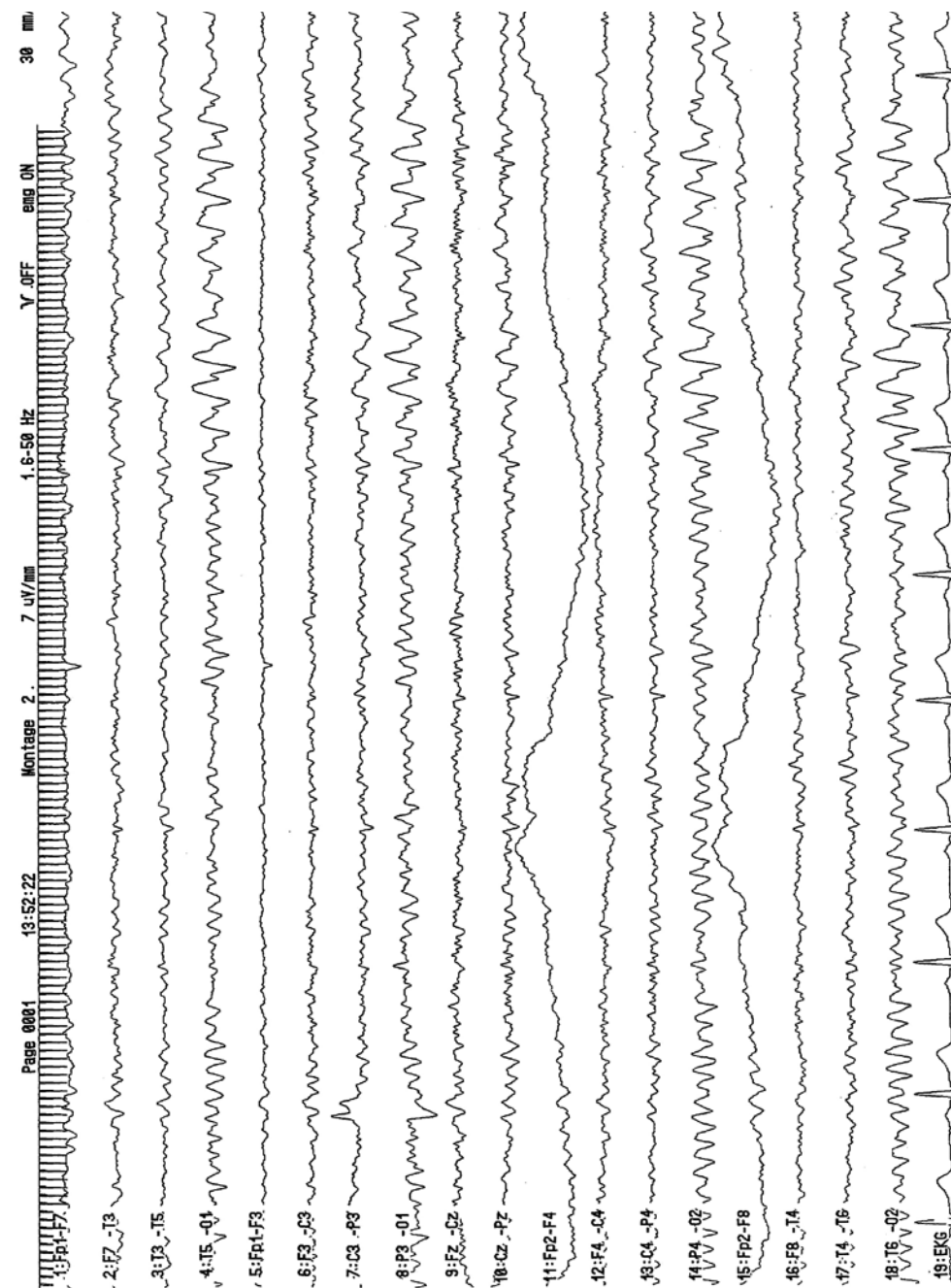
Фотостимулација

Фотостимулација (ФС) или интермитентна светлосна стимулација представља осветљавање очију серијама снажних светлосних бљесака фреквенце 1-60 Hz. Фотостимулуси од 4-30 Hz изазивају светлосно праћење, појаву ЕЕГ активности чија се фреквенца поклапа са бројем светлосних бљесака, или је са њима у односу нижих или виших умножака, односно (суб) хармоника, а таква појава је на енглеском језику позната под називом „photoc driving“. Одговор на фотостимулацију у виду праћења фреквенце фотостимулуса изнад 20 Hz (одговор типа хармоника), често се описује код деце са мигреном, али се не сматра специфичним налазом. Сврха ФС је да се опсервира да ли се светлосно праћење јавља у нормалном распону фреквенција и да ли је симетрично изнад обе хемисфере, као и да се изазове епилептиформна активност.

Врсте ЕЕГ одговора током ФС описују се као:

1. Нормални одговори-праћење фреквенције флешева (eng. driving)
2. Абнормални одговори од клиничког значаја, од којих су најзначајнији генерализовани фотопароксизмални одговори
3. Абнормални одговори без клиничког значаја, као што су фотомиогени одговор, окципитални спори таласи и окципитални шиљци временски повезани са флешевима

Најважнија врста патолошких промена изазваних помоћу ФС јесте фотопароксизмални одговор (ФПО). Састоји се од билатералних пражњења различитог типа, а најчешће од шиљак-талас комплекса, правилних или ирегуларних, који могу да трају и по прекиду светлосних дражи. ФПО се изазива код 2,8 % особа упућених на ЕЕГ снимање, најчешће код оних са примарно генерализованом епилепсијом, али и код особа без анамнезе о епилептичним нападима. Повећану учесталост ФПО има и код особа са мигреном (слика 4), као и код особа са разним психичким сметњама.



Слика 4. Н. Т. (27 год., женски пол); ЕЕГ код напада мигрене током ФС од 30 Hz: Бележи се појава билатералног и синхроног низа деградираних оштар-спор талас комплекса над окципиталним регионима, трајања до 2,5 секунде.

Коморбидитет мигрене и епилепсије

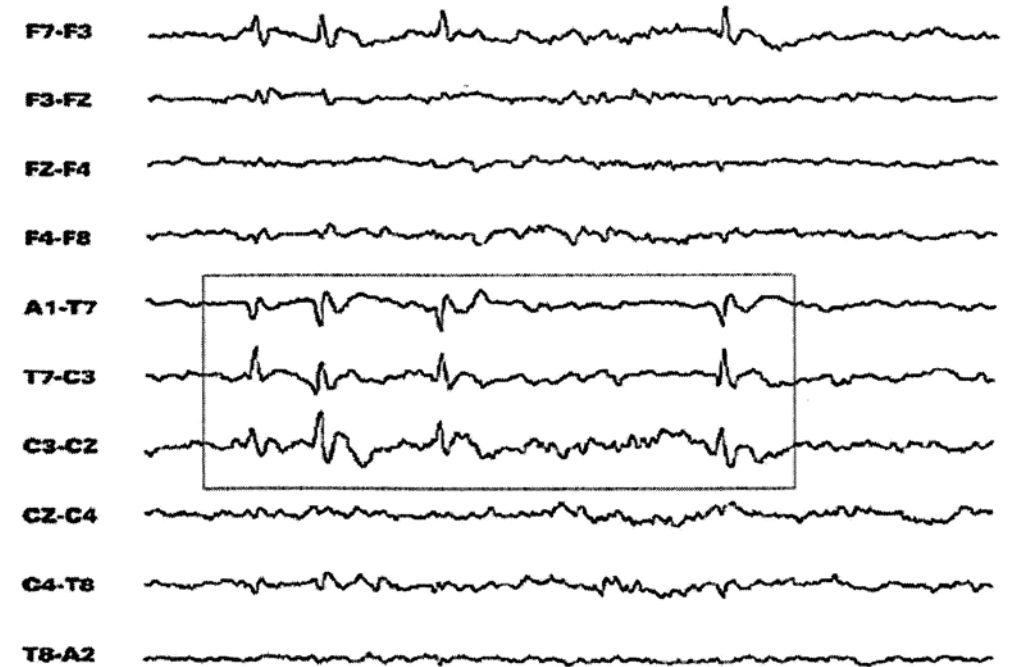
Мигрена и епилепсија су честа коморбидна стања, а патофизиолошки, заједничка основа коморбидитета је стање повишене мождане ексцитабилности. Коморбидитет се примарно среће код идиопатске етиологије, посебно су описани синдроми епилепсија - мигрена, као што су бенигна окципитална епилепсија детињства и бенигна Роландова (Roland) епилепсија, али је присутан и код симптоматских поремећаја који у свом клиничком току предиспонирају ка манифестацијама мигрене и епилепсије, а у које спадају: системски еритематозни лупус, целијакија и митохондријска енцефаломиопатија.

Главни епилептични синдром који може подражавати или бити удружен са мигреном јесте Гастоов (Gastaut) позни тип бенигне (идиопатске) парцијалне епилепсије окципиталног режња (Gastaut, 1982). Клиничку слику напада, који су фокалног типа, карактеришу визуелни симптоми као што су амауроза или сложене визуелне халуцинације и илузије са постикталном мигреном. Почетак напада је најчешће око седме године живота. Интериктални ЕЕГ показује карактеристично блокирање шиљак-таласа при отварању очију (Martinović, 2001) и за узраст нормалну основну активност. Иако такав ЕЕГ налаз није патогномоничан за овај синдром, може помоћи у разликовању налаза код болесника који примарно имају мигрену базиларног типа.

Бенигна парцијална епилепсија са Роландовим интерикталним ЕЕГ пражњењима шиљака, представља најчешћи тип парцијалних идиопатских епилепсија детињства и има одличну прогнозу. У контролисаној студији (Giroud et al), нађена је следећа инциденца мигрене у 4 групе пацијената: 62 % код пацијената са центротемпоралном епилепсијом (слика 5), 34 % код пацијената са апсансном епилепсијом, 8 % код пацијената са фокалном епилепсијом и 6 % код пацијената са неепилептичним нападима после трауме главе.

Епилепсија и мигрена се јављају удружено код две каналопатије (болести код којих постоји наследни поремећај мембранских јонских канала, што доводи до повећане ексцитабилности у мозгу):

1. Бенигних инфантилних напада, односно идиопатске генерализоване епилепсије удружене са епизодичном атаксијом и мигреном без ауре.
2. Епилепсије (фебрилних напада), кинезиогене пароксизмалне дискинезије и мигрене (најчешће по типу хемиплегичне мигрене).



Слика 5. ЕЕГ налаз код Роландове епилепсије са центротемпоралним шиљцима, где је инциденца мигрена око 62 %.

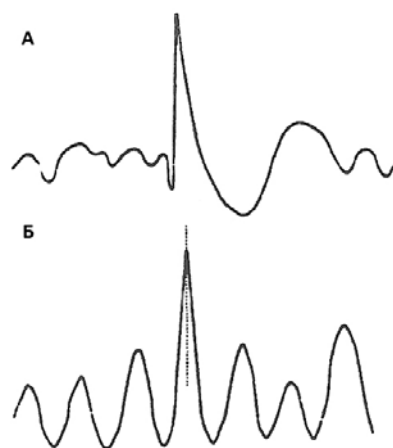
Диференцијална дијагноза мигрене и епилепсије

Диференцијална дијагноза мигрене и епилепсије поставља се како на основу клиничке слике, тако и на основу локализације и типа ЕЕГ промена, које могу бити епилептиформне-специфичне и неепилептиформне-неспецифичне (табела 7).

Епилептиформне ЕЕГ промене су оне које садрже шиљке и оштре таласе. Под шиљком се подразумева брза промена у трајању од 20-70 ms, а оштар талас представља вишефазни потенцијал у трајању од 70-200 ms. Епилептиформне промене се ретко јављају код болесника са мигреном, изузетно за време мигренске ауре, или током фотостимулације-фотопароксизмални одговор. С друге стране учесталост неепилептиформних (неспецифичних) ЕЕГ промена значајно је повећана код особа које пате од мигрене, уз напомену да те промене нису патогномоничне за мигрену.

Епилептиформне промене се разликују од неепилептиформних промена сличног облика (слика 6) на основу следећих критеријума:

1. Симетрије наспрам асиметрије облика таласа: код епилептиформних оштрих таласа прва улазна фаза сенаглоуздике, а код неепилептиформних и улазна и силазна фаза имају једнак нагиб.
2. После епилептиформних шиљака или оштрих таласа често следи накнадни спори талас исте или супротне поларности. Та појава изостаје код неепилептиформних промена.
3. Епилептиформни шиљци или оштри таласи су двофазни или трофазни, што се лако уочава на основу различите амплитуде и различитог трајања ових фаза у односу на основну активност.
4. Епилептиформни шиљци или оштри таласи трају дуже или краће од таласа који чине околну основну активност.
5. Повећана количина спорих таласа у одводима у којима се налазе епилептиформни обрасци.



Слика 6. Скица која одражава јасну разлику епилептиформних (А) од неепилептиформних промена (Б) (Ž. Martinović, 2009).

Диференцијална дијагноза мигрене и епилепсије се у клиничком смислу првенствено поставља у односу на ауру. Мигренска аура се најчешће испољава визуелним феноменима, али се понекад могу јавити и соматосензорни и моторни феномени, као и поремећај говора и функција можданог стабла. Визуелна аура се јавља код око 20 % болесника са мигреном, док се код епилепсије јавља аура у разним сензорним модалитетима. Позитивни визуелни симптоми су код епилепсије локализовани централно, а код мигрене у периферном делу

видног поља, док су негативни симптоми код епилепсије најчешће дифузни, а код мигрене су такође периферне локализације (Muranaka et al, 2001). Визуелне поремећаје код епилепсије карактеришу обојене и кружне шаре насупрот монохроматских утврђења код мигренске ауре. Сензорну ауру код мигрене карактерише осећај трњења (парестезија) који се од дисталних делова руке споро шири до рамена, лица и језика, за разлику од карактеристичног ширења код епилептичног напада (Џексонов марш). Помућење или губитак свести првенствено упућује на епилепсију, али се не може искључити ни хемиплегична мигрена. Мучнина (уз повраћање) представља честу гастроинтестиналну ауру код мигрене, док је код епилепсије чешћа усходна епигастрична нелагодност. Дежа ви феномени се могу јавити код мигрене, али се чешће јављају код простих фокалних напада, док су аутоматизми изузетно ретки код мигрене, а чести код сложених фокалних напада. Главобоља као главна карактеристика мигрене је код епилепсије редак иктални, али чест постиктални симптом посебно код генерализованих тоничко-клоничких (ГТК) и сложених фокалних напада.

Видео ЕЕГ регистровање (телеметрија) може да буде од велике помоћи, посебно при разликовању мигренске ауре и епилептичне ауре. Иако пароксизми шиљака за време мигренске ауре могу да личе на иктални налаз у току епилептичног напада, ЕЕГ не показује временску еволуцију која је типична за епилептични критични образац: брзе фреквенције мале амплитуде које прогредирају у ритмично епилептиформно пражњење високе амплитуде. ЕЕГ у току мигренске ауре показује повећања и смањења амплитуде која су одвојена потпуно нормалном ЕЕГ активношћу. ЕЕГ промене код мигрене базиларног типа показују карактеристичну постериорну локализацију, изнад задњих темпоралних, паријеталних и окципиталних области, што се не бележи код других типова мигрене.

Пароксизмална латерализована епилептиформна пражњења (PLEDs), која се региструју код тешких обољења мозга различите етиологије као што су инфаркт мозга, тумори мозга (глиобластом), апсцес мозга или вирусни енцефалитис, могу бити удружена и са хемиплегичном мигреном, продуженом ауrom мигрене или мигренским инфарктом.

*Значај диференцијалне дијагнозе мигрене и епилепсије
у грађанско-правном смислу*

Диференцијална дијагноза мигрене и епилепсије има велики значај, посебно у грађанско-правном смислу, јер дијагноза епилепсије повлачи са собом и одређена законска ограничења.

Болесници са епилепсијом нису способни (због могућности појаве напада) да обављају многе послове као што су: рад на висинама, код топлотних извора, воде или струје, те због тога многи од њих морају принудно да мењају посао којим су се до тада бавили. Запошљавање особа са епилепсијом такође представља велики проблем, посебно због предрасуда које постоје у вези са овом болести, а одмах по постављању дијагнозе одузима им се возачка дозвола. Мора се нагласити да болесници којима је дијагностикована епилепсија не могу бити професионални возачи, док је за возача аматера потребно да у периоду од две године од постављања дијагнозе епилепсије (такав закон важи у нашој земљи, у Америци је на пример то период од само три месеца) нема ниједан напад и да сви контролни ЕЕГ налази у том периоду буду у границама физиолошког. Због свега горе наведеног неопходно је пре постављања дијагнозе епилепсије искључити све друге поремећаје стања свести, као што су хипогликемија, синкопа, или акутно настала оштећења мозга која могу изазвати епилептички напад: краниocereбралне повреде, менингитис или мождани удар.

Мора се имати у виду да се помућење свести убраја у заједничке симптоме мигрене и епилепсије, а у њих још спадају: мучнина, повраћање, главобоља, помућење вида, визуелни окидачи напада, вертиго, парестезије и летаргија после напада. Губитак свести, хемипареза и афазиа се сматрају заједничким симптомима хемиплегичне мигрене и епилепсије.

Потребно је нагласити да напади мигрене у поређењу са епилептичним нападима имају спорији почетак и дуже трајање и да се током ЕЕГ снимања код напада мигрене у највећем броју случајева бележи појава неспецифичних (неепилептиформних) графоелемената. Такав ЕЕГ налаз у корелацији са клиничком сликом првенствено указује на мигрену, док ЕЕГ налаз у којем се региструју епилептиформни графоелементи (шиљци и оштри таласи) указује на епилепсију. Сигурна дијагноза епилепсије поставља се опсервацијом напада и истовременим регистрањем икталних ЕЕГ промена.

	Епилепсија	Мигрена
Окидач напада	депривација спавања, хипервентиација, стрес	стрес, замор, храна, хипогликемија
Породична анамнеза	понекад позитивна	најчешће позитивна
Почетак напада	изненадан	постепен
Аура	симптоми од стране разних чула	обично визуелна
Трајања ауре	краће од једног минута	15-60 минута
Визуелни симптоми	халуцинације у боји	скотоми, амауроза, микропсије, макропсије
Парестезије	честе (секунди или минута)	честе (5-60 минута)
Окуломоторни знаци	девијација очију, нистагмус	одсутни
Свест	често помућена	најчешће јасна
ЕЕГ промене	унилатералне	билатералне
Тип ЕЕГ промена	шиљци и оштри таласи	најчешће неепилептиформне
Фотопароксизмални одговор (ФПО)	чест	обично одсутан

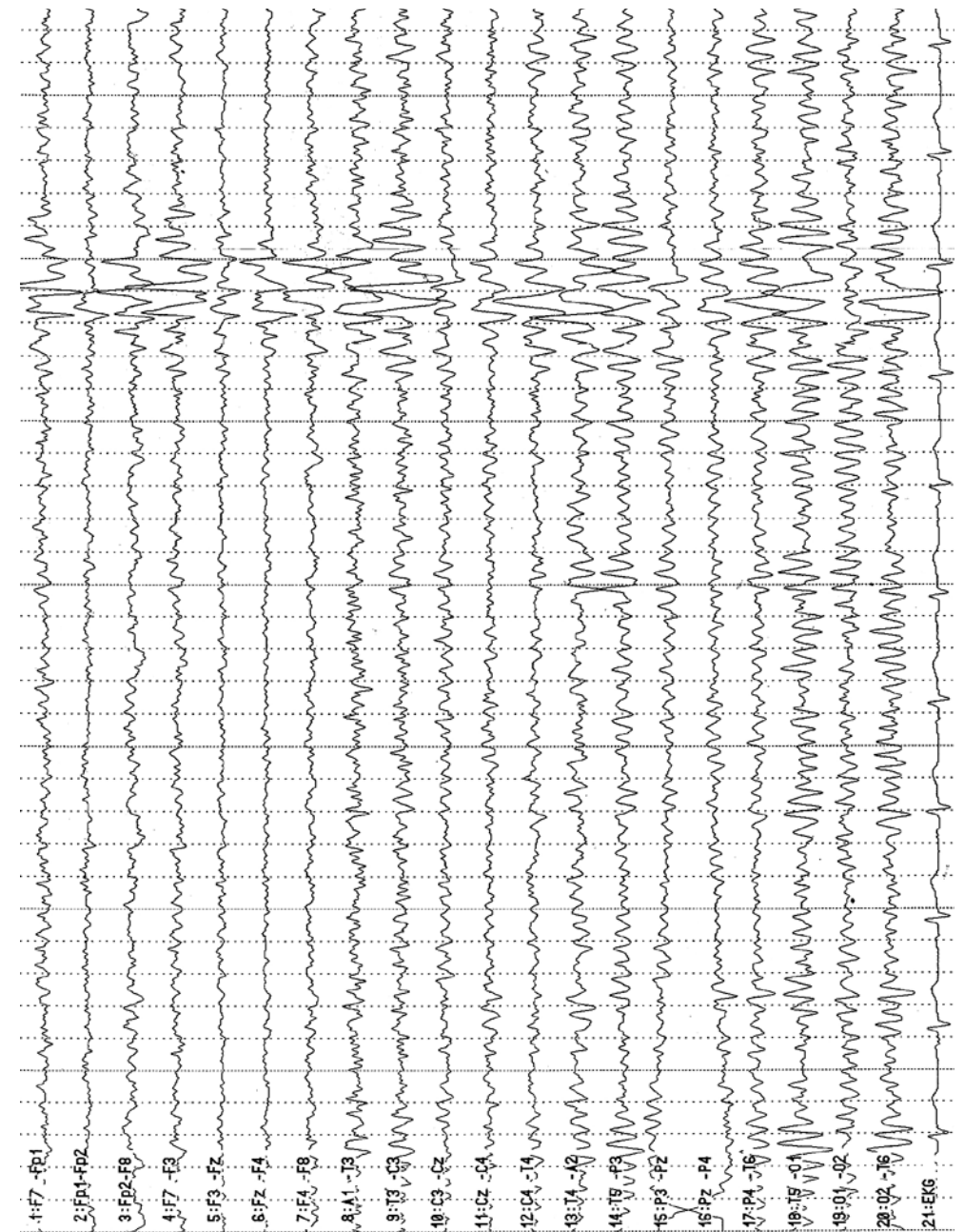
Табела 7. Клиничке и ЕЕГ разлике између мигрене и епилепсије.

Посттравматска мигрена и ЕЕГ

Главобоље које се испољавају после повреде главе могу бити генерализоване, које подсећају на главобољу тензионог типа, локализоване на самом месту повреде или хемикранијалне које имитирају мигрену. Овакве главобоље су изузетно упорне и могу трајати чак и пар година после доживљене трауме главе.

Посттравматска мигрена је тип посттравматске главобоље који се може јавити како после благе, тако и после значајне повреде главе. Код болесника се јавља карактеристична клиничка слика мигрене без ауре. Најчешће се после повреде главе (често и независно од тежине повреде), рутински раде неурорадиолошка снимања као што су компјутеризована томографија и/или нуклеарна магнетна резонанца, код којих се у одређеном броју случајева описује неки патолошки супстрат. Са неурофизиолошке тачке гледишта посебно је занимљива краниоцеребрална повреда попут потреса мозга (*commotio cerebri*) и последична главобоља која често може имати карактеристике мигренског напада. За разлику од других повреда главе, код потреса мозга налази код компјутеризоване томографије и нуклеарне магнетне резонанце су по правилу потпуно уредни, док се током ЕЕГ снимања често бележе неспецифичне ЕЕГ промене и дифузна спора активност, што само потврђује функционалну, а не структурну природу можданог оштећења. Претпоставља се да је основни механизам овог поремећаја привремени функционални прекид у активирајућем ретикуларном систему. Посттравматска мигрена може представљати дуготрајни симптом различитих траума главе, а посебно може имати значаја у диференцијалној дијагнози са посттравматском епилепсијом. После задобијене озбиљне краниоцеребралне повреде као што је нагњечење мозга (*contusio cerebri*) или субдурално крварење (*subdural haematoma*), може се јавити главобоља са карактеристикама мигренског напада, што делује драматично за особу која је претходно доживела повреду главе, а никада раније није имала главобоље таквог типа или главобоље уопште.

Често се код особа са посттравматском главобољом, посебно оном која има карактеристике мигрене, током ЕЕГ снимања региструју знаци недовољно специфичне и умерено иритативне церебралне дисфункције, односно бележи се неепилептиформна (неспецифична) активност. Такав ЕЕГ налаз у корелацији са клиничком сликом иде у прилог посттравматској мигрени, а искључује дијагнозу посттравматске епилепсије (слика 7).



Слика 7. Т. С. (41. год. мушки пол); ЕЕГ код посттравматске мигрене после нагњечења (контузије) мозга: Повремено се региструје појава билатералних, високоволтираних, монофазних заострених и стрмих таласа, у трајању до 3 секунде.

Мигрена, психијатријски поремећаји и ЕЕГ

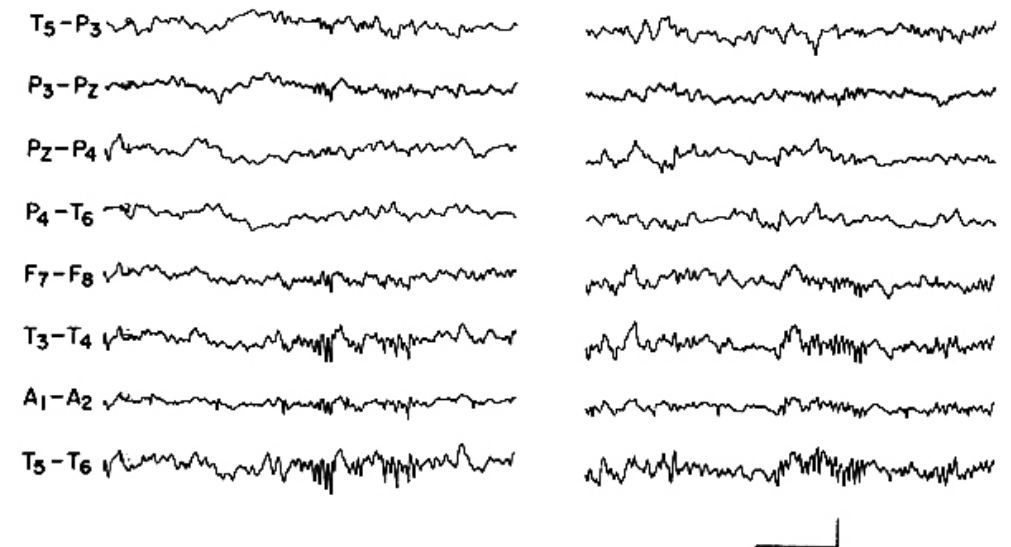
Удруженост мигрене са психијатријским поремећајима као што су депресија и анксиозност већ је и раније описивана (Wolff 1937), док су савремена испитивања уз примену стандардизоване методологије потврдила коморбидитет мигрене и са другим психијатријским стањима као што су фобија, биполарни и панични поремећај. Статистички значај је највећи код удружености мигрене и депресије, као и код повезаности мигрене са паничним поремећајем (Merikangas, Stevens, 1997). Биолошки фактори вероватно имају значајну улогу код удружености мигрене и депресије, посебно због чињенице да се ниска коњугација тирамина (биолошки маркер депресије) налази и код особа са коморбидном мигреном, без обзира на њихов тренутни психијатријски статус (Silberstein, 2004).

Тачан механизам коморбидности мигрене и психијатријских поремећаја није у потпуности утврђен, али најновије студије генског полиморфизма (Peroutka et al, 1998) иду у прилог хипотези да је њихово удружено испољавање у основи генетски условљено.

Иако нема ЕЕГ промена које би биле специфичне за мигрену, или за одређену психијатријску болест, током ЕЕГ снимања код болесника са удруженом мигреном и психијатријским поремећајем, бележе се са повећаном учесталошћу позитивни шилци од 14 и 6 Hz, а ређе шилк-таласи од 6 Hz или мали оштри шилци. Такви ЕЕГ обрасци немају епилептиформни значај, односно не указују на дијагнозу епилепсије (бенигне псеудоепилептиформне промене), па у корелацији са клиничком сликом могу бити од великог значаја, првенствено у диференцијалној дијагнози мигрене удружене са психијатријским поремећајем и епилепсије са психијатријском симптоматологијом.

Позитивни шилци од 14 Hz и 6 Hz

Представљају ЕЕГ образац који има епилептиформни изглед, али се сматра бенигном (псеудоепилептиформном) варијантом. Овакав образац није индикатор епилептичних напада (Westmoreland, Klass, 1990), а чешће од осталих региструје се код напада мигрене и код различитих психијатријских поремећаја, као и код њихове удружености. Ови шилци се максимално бележе изнад задњих темпоралних региона обострано (слика 8).



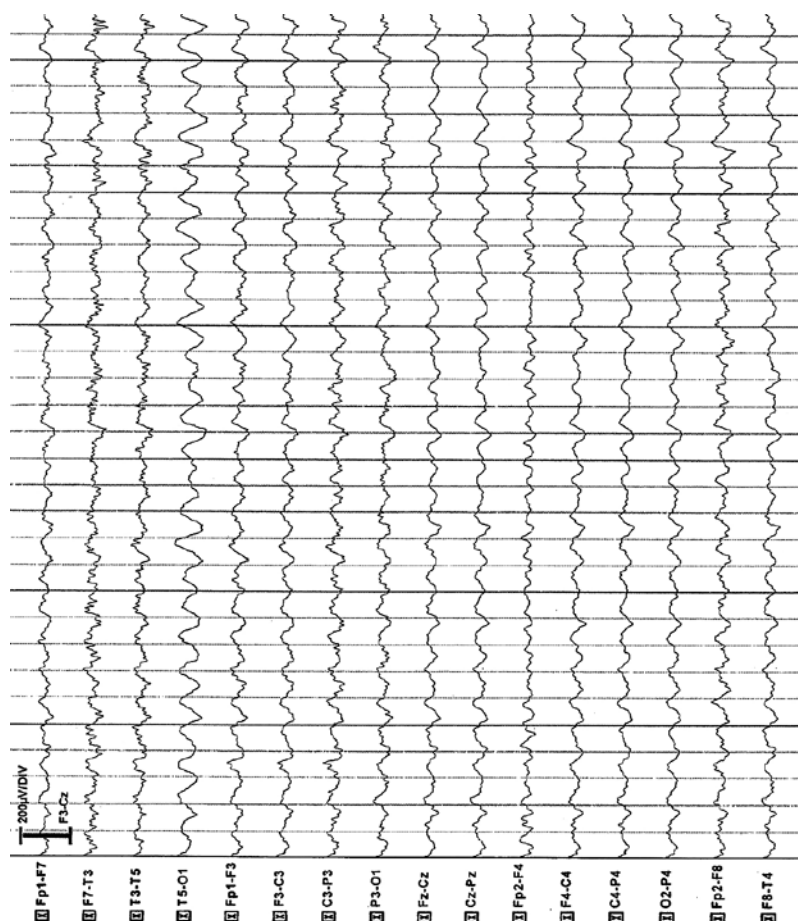
Слика 8. Позитивни шилци од 14 Hz и 6 Hz над темпоралним регионима обострано.

Мигрениформна главобоља и интракранијалне неоплазме

Уколико се напад мигрене први пут у животу код болесника јави после тридесет пете године живота (а најчешће се први пут јавља још у периоду адолесценције), потребно је поред детаљног неуролошког прегледа урадити и допунска испитивања како би се искључили други разлози главобоље. Посебан значај у вези новонасталих мигренских напада може имати податак о негативној породичној анамнези у вези мигрене, те се оваква главобоља тада третира као *de novo* главобоља, која се може приписати неком другом поремећају.

Мигрениформна главобоља је описана код 9-14 % особа са тумором мозга (Forsyth, Posner 1993). Унилатерална главобоља која почиње изненада, често описивана као тешка и пулсирајућа, најчешће је удружена са мучнином и повраћањем, а погоршава се током физичке активности. Тумор може да достигне значајну величину пре него што изазове главобољу, односно да би тумор изазвао бол потребно је да настане померање интракранијалних крвних судова. Са даљим растом лезије повећава се системски артеријски притисак и јављају се чести, у почетку краткотрајни поремећаји свести, који временом постају

прогресивни, праћени још јачим нападима главобоље и сниженим когнитивним потенцијалом. Током ЕЕГ снимања за разлику од напада мигрене, као примарне главобоље, где се у највећем броју случајева бележи појава локализованих спорих заострених и стрмих таласа повишене амплитуде, код мигрениформне главобоље која се уз мучнину и повраћање јавља као знак повишеног интракранијалног притиска, често се током ЕЕГ снимања региструје дифузно успорење основне активности и појава генерализованих спорих таласа тета/делта фреквенце (слика 9).



Слика 9. Д. П. (52. год. мушки пол); ЕЕГ налаз код интракранијалне неоплазме са мигрениформном главобољом: Обострано редукована окципитална активност, замењена низовима спорије активности тета/делта типа, која се пропагира и на остале регионе обе хемисфере.

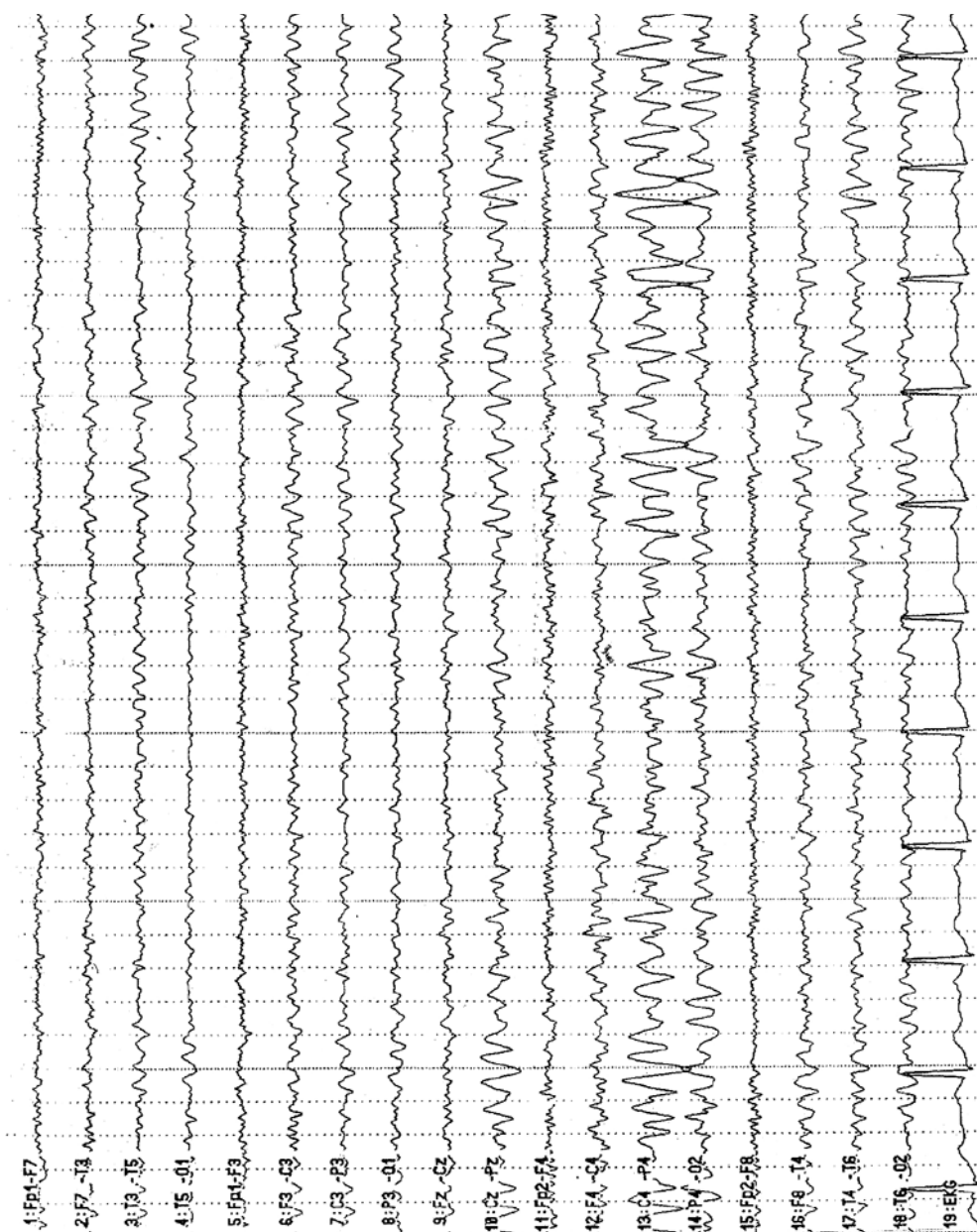
Мигрениформна главобоља је веома чест симптом код тумора хипофизе, посебно код пацијената са пролактинином и акромегалијом. Јавља се у 85 % случајева, локализована је ретроорбитално и има особине мигренског бола. И неоплазме код деце карактерише главобоља (чак у 90 % случајева) која може имати особине мигрене са ауром, најчешће хемиплегичне мигрене, код које је латерализација дефицита постојана.

Постоперативна мигрениформна главобоља и ЕЕГ

Мигрениформна главобоља се често јавља после учињене краниотомије код можданих тумора и тешких траума главе. Непосредна постоперативна главобоља са карактеристикама мигрене, ређе главобоље тензионог типа, може настати код 80 % пацијената после краниотомије, али код већине престаје у року од 7 дана. Овакав тип главобоље се јавља код 75 % пацијената након одстрањења акустичног неуриннома (Gree et al, 2003), а 42 % од тих пацијената је постоперативно по први пут имало главобољу. Код 23 % ових пацијената постоперативна главобоља се одржавала и до 4 месеца после операције.

Патогенеза мигрениформне или друге врсте главобоље настале после краниотомије није у потпуности јасна, а може укључити менингеално запаљење, компресију нерава, адхезију мишића уз дуру или неке друге механизме. Модификације оперативних процедура, укључујући и примену остеопластичне краниопластике, могу довести до смањења инциденције постоперативне главобоље.

Током ЕЕГ снимања код појаве мигрениформне (или друге врсте) главобоље непосредно после краниотомије, у највећем броју случајева бележи се повредни ритам (eng. breach rhythm) који се карактерише повећањем амплитуде свих активности (нормалних и/или патолошких) изнад дефекта лобање или у његовој близини, а због изостанка атенуације од стране кости и других ткива испод поглавине (слика 10). У пределу дефекта се и највећем броју случајева бележе заострени и зашиљени таласи повишене амплитуде који представљају неепилептиформне графоеlemente, што је веома значајно у диференцијалној дијагнози са епилепсијом која се може јавити после краниотомије, када се у ЕЕГ запису региструју шиљци и оштри таласи, карактеристични епилептиформни графоеlemente.



Слика 10. Н. Ч. (53 год. мушки пол): Мигрениформна главобоља настала после операције менингеома у паријеталном региону десно; ЕЕГ подржава дисфункцију у десном центрo-паријеталном региону, бележи се присуство повредног ритма (неепилептиформне промене) услед дефекта кости постоперативно.

Migraine and EEG

EEG, as the most used method of clinical neurophysiology, has an important role in understanding of the mechanisms of migraine-primary headaches, which can not be attributed to another disorder that is characterized by the absence of structural changes in the brain. EEG recording during migraine attacks often registers various pathological (abnormal) EEG changes, which may be of great importance, especially in the differential diagnosis with epilepsy.

Pathological EEG changes may be epileptiform (specific) and nonepileptiform (non-specific). Epileptiform changes can be ictal (registered during the attack) or interictal (registered in long intervals between attacks), and according to the topographical distribution are divided into localized and generalized. The etiologically nonspecific EEG changes include abnormal slow activities that can be divided, according the duration, into intermittent and continuous, and according the localization, into localized slow waves, generalized asynchronous and bilateral synchronous slow waves (Table 6 at page 49).

EEG recording during migraine attack in most cases registers pathological activity in the form of localized slow waves. These waves are usually irregular in shape and may be registered over one or several neighboring electrodes, and sometimes occupy the whole hemisphere. Localized slow waves recorded during migraine attack are the result of decreased perfusion, and their long duration may indicate the occurrence of transient ischemic attack (TIA) and cerebral infarction.

In a small number of cases, emergence of localized slow waves was described in psychiatric patients, and can not be accepted as a manifestation of psychiatric illness. Although in such cases there is often an association between a psychiatric disorder and migraine, it is necessary to exclude local structural brain lesions by neuroradiological exploration methods (CT, NMR).

The frequency of registered EEG changes in migraine varies from 4-50 %. Most common EEG findings in migraine are:

1. Slow activity of the posterior regions
2. Steep and sharpened waves
3. Enhanced response to hyperventilation
4. Positive peaks of the 14 Hz and 6 Hz.

Pathological, etiologically nonspecific (nonepileptiform) EEG changes in the form of localized slow, sharpened and/or steep waves, are much more frequent and more pronounced in migraine with aura, and, particularly, in basilar migraine type.

The degree of EEG changes in all types of migraines is reduced after the attack, while changes may occur again during prodrome, which is more frequent in migraine with aura. During and after the attacks of hemiplegic migraine, lateralized irregular theta-delta activity may occur, contra-lateral from motor deficit (Figure 1 at page 50). Although epileptiform changes rarely occur in patients with migraine, they are slightly more frequent than in the general population.

In the case of unclearly defined types of migraine, in most cases, EEG indicates insufficiently specific cerebral dysfunction. Migraine transient global amnesia should be mentioned in particular, which most commonly occurs after the age of 40 (Bruyn 1986) and lasts several hours or days. Memory loss is complete, but there is no quantitative disorder of consciousness. During the episode, the EEG shows a slow dysfunction, most often in a temporal lobe (Figure 2 at page 51), and studies of regional brain flow have proven focal ischemia and decreased vasomotor reactivity. The anatomical substrate is thought to be a bilateral incidence of (para)hippocampal, lingual, and fusiform convolutions and thalamus. Pathophysiologically, there would be ischaemia or decreased metabolism in those areas that vascularize branches a. cerebri posterior.

EEG changes in migraine during activation methods

The aim of the methods of activation, such as hyperventilation (HV) and the photic stimulation (IPS), is, primarily, to enhance the existing EEG changes, or to cause a change in EEG, if they do not occur spontaneously during recording. In migraine attacks, the first pathological EEG changes are often registered during the activation methods, in the form of increased response to HV and IPS, which can contribute in the differential diagnosis of migraine and epilepsy.

Hyperventilation

Hyperventilation (HV) or deep breathing during EEG recording should usually take about 3-4 minutes, rarely up to 5 minutes. Deep and regular breathing (rate of 20 per minute) for 3 minutes in healthy adults results in

air exchange of 20-50 l/min with the fall of the level of carbon dioxide in the plasma in the range of 4-7 ml%. These results in narrowing of the blood vessels that supply the brain and the cerebral blood flow can be reduced up to 40 %. During the HV, very unpleasant sensations may appear, in the form of light dizziness, tingling in the area of the hands, feet and lips, or painful cramps in arms and legs. HV should be used routinely, except when it is contraindicated for medical reasons such as: the recent intracranial bleeding, severe cardiopulmonary disease, anemia, or patients' reluctance to cooperate.

Physiological EEG response to HV is characterized by slowing of core activity (normal rhythms) and the emergence of theta-type waves, and such activity normally subsides within 30 seconds after the HV. The gradual reduction in response to the HV with age correlates with a smaller decline of carbon dioxide in the blood during the HV in adults compared to children. Slow activity during HV is probably caused by factors such as: the reduction of cerebral blood flow and relative cerebral vasoconstriction due to hypoxia, suppressing hypocapnia effect at the ascending reticular activating system and the activation of nonspecific thalamocortical synchronization systems.

In migraine attacks during HV, slow sharpened and steep waves of high amplitude are registered with high frequency, indicating signs of insufficiently specific and moderately irritative cerebral dysfunction (Figure 3 at page 53). Although such a finding can not be considered specific for migraine, it can be of great help, especially in the differential diagnosis with epilepsy, bearing in mind that the most important pathological findings activated by HV consists of bilateral, synchronous and symmetrical spike-wave complexes of 3 Hz (typical absans crisis) and epileptiform paroxysms registered in complex focal seizures, which begin in the frontal lobe.

Photic stimulation

Photic stimulation (IPS) or intermittent light stimulation represents a series of strong light flashes frequency 1-60 Hz. Photo stimulus of 4-30 Hz causes "following of the light", the occurrence of EEG activity whose frequency coincides with the number of flashing-lights, or represents their lower or higher multiplications, or (sub) harmonics, and such a phenomenon is in English known as "photic driving". Photo stimulation response in the form of following photo stimulus frequencies above 20 Hz (harmonica-type response), has often been described in children with migraine, but is not considered a specific finding. The purpose of the IPS is observation

whether the following of the light occurs in the normal range of frequencies and whether is symmetrical over both hemispheres, as well as to induce an epileptiform activity.

Types of EEG responses during the IPS are described as:

1. Normal responses – following the frequency of light- flashes (Driving)
2. Abnormal responses of clinical importance, the most important being generalized photo paroxysmal responses
3. Abnormal responses without clinical relevance, such as photo myogenic answer, occipital slow waves and occipital spikes temporally associated with flashes.

The most important type of pathological changes caused by using the IPS is photoparoxysmal response (PPR). It consists of bilateral discharges of various types, and most of them being spike-wave complexes, regular or irregular, which can last even after the light-flashing stops. PPR emerges in 2.8 % of those referred to EEG recording, usually in those with primary generalized epilepsy, but also in people without a history of epileptic seizures. Increased frequency of PPR has been registered in people with migraine (Figure 4 at page 55), and in people with various mental disorders.

Co-morbidity of migraine and epilepsy

Migraine and epilepsy are frequent co-morbid conditions, and, pathophysiologically, their common basis is a condition of increased brain excitability. Co-morbidity is primarily found in idiopathic etiology, epilepsy - migraine syndromes are described separately, such as benign occipital childhood epilepsy and benign Roland epilepsy, but it is also present in symptomatic disorders which, in their clinical course, predispose to migraine and epilepsy, and which include: systemic lupus erythematosus, celiac disease and mitochondrial encephalomyelopathy.

The main epileptic syndrome that can induce or be accompanied by migraine is Gastaut late type of benign (idiopathic) partial epilepsy located in occipital lobe (Gastaut, 1982). The clinical picture of attacks, which are focal type, is characterized by visual symptoms such as amaurosis or complex visual hallucinations and illusions with postictal migraine. Commencement of the attacks is usually around the age of seven. Interictal EEG shows a characteristic blocking of spike-waves upon opening of eyes (Martinovic,

2001) and age appropriate primary activity. While this EEG finding is not pathognomonic of this syndrome, it can help in distinguishing the findings in patients with primary basilar type migraine.

Benign partial epilepsy with Roland interictal EEG spike discharges is the most common type of idiopathic partial epilepsies in childhood and has an excellent prognosis. In the controlled study (Giroud et al), the incidence of migraine in 4 groups of patients was: 62 % of patients with centrottemporal epilepsy (Figure 5 at page 57), 34 % of patients with apsans epilepsy, 8 % in patients with focal epilepsy and 6 % in the patients with nonepileptical seizures after head trauma.

Differential diagnosis of migraine and epilepsy

Differential diagnosis of migraine and epilepsy is set out on the basis of clinical symptoms, and on the basis of location and type of EEG changes, which may be epileptiform-specific and non-specific non-epileptiform (Table 7 at page 61).

Epileptiform EEG changes are those which contain the spikes and sharp waves. Spikes are defined as rapid change, in the duration of 20-70 ms; a sharp wave represents the multi-phase potential lasting 70-200 ms. Epileptiform changes rarely occur in patients with migraine, except during migraine aura, or during photic stimulation – photoparoxysmal response. On the other hand, the frequency of non-epileptic (non-specific) EEG changes significantly increased in people who suffer from migraine, bearing in mind that these changes are not pathognomonic for migraine.

Epileptiform changes are different from non-epileptiform changes of similar shape (Figure 6 at page 58) according to the following criteria:

- Symmetry vs. asymmetry of wave shape: in epileptiform sharp waves first upward phase is rapidly rising, and in non-epileptiform the ascending and descending phases have the same inclination.
- Epileptiform spikes or sharp waves are often followed by subsequent slow wave of the same or opposite polarity. This phenomenon is not present at non-epileptiform changes.
- Epileptic spikes or sharp waves are two-phased or three-phased, which is easily noticeable on the basis of different amplitude and different durations of these stages in relation to the primary activity.

- Epileptiform spikes or sharp waves are longer or shorter than the waves that form the local primary activity.
- Increased amount of slow waves in epileptic patterns.

Differential diagnosis of migraine and epilepsy in a clinical sense is mainly set in relation to the aura. Migraine aura is usually manifested by visual phenomena, but somatosensory and motor phenomena may be present, as well as a speech disorder and the disorder in function of the brainstem. Visual aura occurs in about 20 % of patients with migraine, while epileptic aura occurs in a variety of sensory modalities. Positive visual symptoms in epilepsy are centrally localized, while, in migraine, they are localized in the periphery of the field of view; the negative symptoms of epilepsy are, commonly, diffuse and in migraine they are also peripherally localized (Muranaka et al, 2001). Visual disorders in epilepsy are characterized by colored and circular patterns in contrast with the monochrome in migraine aura. Sensory aura of migraine is characterized by tickling sensation (parenthesis), spreading from the distal part of the hand slowly to the shoulder, face and tongue, unlike a typical spread (“Jackson’s march”) at epileptic attack.

Clouding or loss of consciousness primarily refers to epilepsy, but hemiplegics migraine can not be excluded, while nausea and vomiting are more common in migraine aura. Headache, as the main characteristic of migraine, in epilepsy is a rare ictal, but common postictal symptom of generalized tonic-clonic (GTC) and complex focal seizures.

Video EEG recording (telemetry) can be of great help, especially in differentiating epileptic from migraine auras. Although paroxysm of spikes during the migraine aura may look like ictal findings during an epileptic seizure, EEG does not show the time progression that is typical of epileptic critical pattern: high frequency with small amplitude that progress to rhythmic epileptiform discharges with high amplitude. EEG during the migraine aura shows the increase and decrease in amplitude that are separated by completely normal EEG activity. EEG changes in basilar migraine show a characteristic posterior localization, over the back temporal, parietal and occipital areas, which are not recorded in other types of migraine.

Lateralized paroxysmal epileptiform discharges (PLEDs), registered in the serious brain diseases of various etiologies such as brain infarction, brain tumors (glioblastoma), brain abscess, or viral encephalitis, may be associated with hemiplegic migraine, prolonged aura migraine or migraine infarction.

In civil law terms, the differential diagnosis between migraine and epilepsy has great importance, primarily because patients diagnosed with epilepsy are not capable (due to the risk of seizure) to perform many tasks and activities (at heights, near heat sources, water or electricity) and many of them are coerced to change their job. It also must be emphasized that patients with the diagnosis of epilepsy can not be professional drivers, while for amateur drivers, the three-year period from diagnosis of epilepsy without any seizure is needed, as well as that all control EEG findings in the same period were within the physiological, or that during EEG recording epileptic graph elements were not recorded.

For the purpose of medical forensic expertise, diagnosing of epilepsy is crucial, because if the offense was committed during an epileptic seizure, the patient may be considered insane, which brings acquittal. Therefore, it is very important to rule out other causes of blurring or loss of consciousness such as hypoglycemia and syncope, bearing in mind that clouding and/or loss of consciousness represent some of the common symptoms of migraine and epilepsy. In order to differential diagnose migraine from epileptic seizures or psychogenic non-epileptic seizures, it is necessary to perform a standard EEG recording, EEG recording after sleep deprivation and video EEG monitoring.

The common symptoms of migraine and epilepsy include: nausea, vomiting, headache, clouding of vision, clouding of consciousness, confusion, visual triggers attacks, vertigo, parenthesis and lethargy after the seizure. Loss of consciousness, hemi paresis and aphasia are considered as common symptoms of epilepsy and hemiplegics migraine. Migraine attacks compared to epileptic seizures have a slower onset and longer duration.

Post-traumatic migraine and EEG

Headaches that are manifested after a head injury can be generalized, resembling tension type headaches, localized at the same spot as the injury itself, or hemi cranial that mimic migraine. These headaches are extremely persistent and can even last for a few years after experienced head trauma.

Posttraumatic migraine is a type of post-traumatic headache that may occur after mild, as well as after significant head injuries. Characteristic clinical picture of migraine without aura develops. Routine neuroradiologic recordings, such as computed tomography (CT) and/or nuclear magnetic resonance (NMR), are commonly performed after head injury (often regardless

of the severity of the injury), with a certain number of cases documenting some form of the pathological substrate. From the neurophysiologic point of view, particularly interesting are cranyocerebral injuries, such as concussions (commotio cerebri), and the resulting headache that often show characteristics of a migraine attack. Unlike other head injuries, CT and NMR findings in patients with the brain concussions are usually completely normal, while EEG recordings often document nonspecific EEG changes and diffuse slow activity, confirming functional, rather than structural nature of the brain damage. It is assumed that the underlying mechanism of this functional disorder is temporary interruption in the reticular activating system. Post-traumatic migraine may pose long-term symptom of various head trauma, and have a special importance in the differential diagnosis with posttraumatic epilepsy. After serious brain injuries, such as brain contusion (contusio cerebri), or subdural hemorrhage (subdural hematoma), a headache may develop with the characteristics of migraine attacks, which is pretty upsetting for the injured person who has never suffered from a headache in general or never have had such type of headaches in the past.

EEG recordings of persons with the posttraumatic headaches, particularly in persons with headaches that have the characteristics of migraine, often register sings of insufficiently specific and moderately irritative cerebral dysfunction, actually nonepileptiform (non-specific) activity. Such EEG findings accompanied by clinical picture confirm post-traumatic migraine, but exclude the diagnosis of post-traumatic epilepsy (Figure 7 at page 63).

Migraine, psychiatric disorders and EEG

The association of migraine with psychiatric disorders, such as depression and anxiety, has been previously described (Wolff 1937), while modern studies, applying standardized methodology, have confirmed co-morbidity of migraine and other psychiatric disorders such as phobias, bipolar and panic disorder. The highest statistical significance was found in the association between migraine and depression, as well as in connection between migraine and panic disorder (Merikangas, Stevens, 1997). Biological factors are likely to play a significant role in the association between migraine and depression, especially due to the fact that the low tyramine conjugation (a biological marker of depression) is also found in persons with co-morbid migraine, regardless of their current psychiatric status (Silberstein, 2004).

The exact mechanism of co-morbidity of migraine and psychiatric disorders is not fully established, but recent studies of gene polymorphism (Peroutka et al, 1998) support the hypothesis that, basically, their joint expression is genetically determined.

Although there are no EEG changes that would be specific for migraine, or for a certain psychiatric disorder, in patients with migraine and associated psychiatric disorders, EEG findings show increased frequency of positive spikes of 14 and 6 Hz, and, less often, spike-waves of 6 Hz or small sharp spikes. These EEG patterns have no epileptiform character, and do not indicate a diagnosis of epilepsy (benign pseudo-epileptic changes), so, in correlation with the clinical picture, can be of great importance, especially in the differential diagnosis of migraine associated with psychiatric disorders and epilepsy with psychiatric symptomatology.

The positive peaks of the 14 Hz and 6 Hz

The positive peaks of the 14 Hz and 6 Hz represent the EEG pattern that has epileptiform appearance, but is considered benign (pseudo-epileptiform) variant. This pattern is not an indicator of epileptic seizures (Westmoreland, Klass, 1990); it is, more often than other patterns, registered during the migraine attacks and in a variety of psychiatric disorders, as well as in the cases of their co-morbidity. Majority of these spikes are recorded above the last temporal region bilaterally (Figure 8 at page 65).

Migraine-form headache and intracranial neoplasm

If the migraine attack occurs for the first time in life after the 35-40 years of age (usually first appearance is in the period of adolescence), in addition to a detailed neurological examination, additional tests must be performed in order to rule out other causes of headache. A special significance for newly-developed migraine attacks may have data about negative family history regarding migraine; if this is the case, it is treated as *de novo* headache, which can be attributed to some other disorder.

Migraine-form headache has been described in 9-14 % of persons with a brain tumor (Forsyth, Posner, 1993). Unilateral headache that starts suddenly, often described as severe and pulsating, is usually associated with nausea and vomiting, and it gets worse during physical activity. Tumor can

reach a considerable size before causing headaches; in order to cause pain, tumor must cause the moving of intracranial vessels. With further growth of lesion, systemic arterial pressure increases, accompanied by frequent and, in the beginning, short disorders of consciousness, which eventually become progressive, accompanied by even stronger headaches and lowered cognitive potential. During EEG recording, opposite to migraine attacks, as well as primary headaches, which in most cases manifest the occurrence of localized slow sharpened and steep waves of increased amplitude, in migraine-form headaches which, accompanied by nausea and vomiting, indicates increased intracranial pressure, EEG recording often registers diffuse slowing of the basic activity and the occurrence of generalized slow waves of theta/delta frequencies (Figure 9 at page of 66).

Postoperative migraine-form headache and EEG

Migraine-form headache often occurs after the craniotomy due to the brain tumors and severe head trauma. Immediate postoperative headache with the characteristics of migraine, and, less frequently tension-type headaches, may occur in 80 % of patients after craniotomy, but, in most cases, it stops within 7 days. This type of headache occurs in 75 % of patients after removal of acoustic neurinoma (Gree et al, 2003), and 42 % of these patients have a headache postoperatively for the first time in their life. In 23 % of these patients postoperative headaches are continued up to 4 months after surgery.

Pathogenesis of migraine-form or other types of headaches occurring after craniotomy is not entirely clear, but may involve meningeal inflammation, nerve compression, and adhesion to the major muscle or other mechanisms. Modifications of the operating procedures, including the use of osteoplastic cranioplastics, can reduce the incidence of postoperative headache.

During EEG recording, in migraine-form (or other type) headaches immediately after craniotomy, in most cases, breach rhythm is recorded, which is characterized by increasing the amplitude of all activities (normal and/or pathological) above the skull defect, or in the surrounding area, due to the absence of attenuation by bone and other tissue under the scalp (Figure 10 at page 68). In the majority of cases, in the area of the defect, spiked and sharpened waves of high amplitude, which are nonepileptiform graph elements, are recorded, which is very important in the differential diagnosis with epilepsy, developed after craniotomy, when the EEG records spikes and sharp waves, typical epileptiform graph elements.

Литература

1. American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee. Practice parameter: the electroencephalogram in the evaluation of headache. Report of the Quality Standards Subcommittee. Neurology 1995.
2. American Academy of Neurology Headache Guidelines. Evidence based guidelines in the primary care setting: neuroimaging in patients with nonacute headache. Neurology 1999.
3. Andermann F. Clinical features of migraine epilepsy syndromes. In: Andermann F, Lugaresi E (Eds). Migraine and epilepsy. Butterworth, Boston 1987.
4. Bagchi BK, et al: Subtentorial tumors and other lesions: Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1961.
5. Braakman R. Injury, Handbook of Clinical Neurology. Vol 13. Amsterdam: Elsevier 1990.
6. Bricolo AP, Turella GS. Electrophysiology of head injury, In: Braakman R. Handbook of Clinical Neurology. Vol 13. Amsterdam. Elsevier 1990.
7. Cobb WA, Guiloff RJ, Cast J: Breach rhythm: the EEG related to skull defects. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1979.
8. Coburn KL, Lauterbach EC, Boutros NN, Balck KJ, Arciniegas DB, Coffey CE. The value of quantitative electroencephalography in clinical psychiatry. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2006.
9. Courjon J, Scherzer E. Traumatic disorders. In: Remond A, Magnus O, Courjon J, eds. Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1972.
10. Fischer-Williams M, Dike GL. Brain tumors and other space-occupying lesions. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2005.
11. Forsyth PA, Posner JB. Intracranial neoplasms. In: Olsen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA. The Headaches. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000.
12. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. Neurology 2005.
13. Gilliam F, Wyllie E. Ictal amaurosis. MRI, EEG and clinical features. Neurology 1995.
14. Giroud M, Couillaut G, Arnould S, Dauvergne M, Dumas R, Nivelon JL. Epilepsy with rolandic paroxysms and migraine. Results of a controlled study. Pediatr 1989.
15. Hess R. EEG and cerebral tumors. Significance of EEG signs for location of cerebral tumors. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1981.
16. ICHD-II-The International Classification Headache Disorders. Cephalalgia 2004.
17. Isler H, Wirsén ML, Elli N. Hemispheric epileptics: synchronous ipsilateral ictal headache with migraine features. In: Andermann F, Lugaresi E, editors. Migraine and epilepsy. Boston: Butterworth 1987.
18. Ito M, Adachi N, Nakamura F, Koyama T, Okamura T, Kato M, et al. Characteristics of postictal headache in patients with partial epilepsy. Cephalalgia 2004.
19. Kameda K, Itoh N, Nakayama H: Frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA). Clin Electroencephalogr 1995.
20. Krenkel W. The EEG in tumors of the brain. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. Handbook of Clinical Neurology. Vol 16. Amsterdam, 1974.

21. Jacome DE. EEG features in basilar artery migraine. Headache 1987.
22. John RJ, Pritchard LS. Principles of neurometric analysis of EEG and evoked potentials. In: Niedermeyer E, Da Silva FL, editors. Electroencephalography. Basic principles, clinical applications, and related fields. Baltimore, MD: Williams & Wilkins 1993.
23. La Spina I, Vignati A, Porazzi D. Basilar artery migraine: transcranial Doppler, EEG and SPECT from the aura phase to the end. Headache 1997.
24. Lance JW, Goadsby PJ. Mechanism and Management of Headache . Philadelphia: Elsevier Butterworth Heinemann 2005.
25. Lipton RB, Ottman R, Ehrenberg BL, Hauser WA. Comorbidity of migraine: the connection between migraine and epilepsy. Neurology 1994.
26. Locatelli M, Belodi L, Perna G, Scarone S. EEG power modification in panic disorder during a temporolimbic activation task. J Neuropsych Clin Neurosci 1996.
27. Luders H, Noachtar S: Atlas and Classification of Electroencephalography. Philadelphia WB Saunders 2000.
28. Mac Gillivray BB. The EEG in systemic disorders. Clinical neurophysiology Vol 2. Amsterdam: Elsevier 2003.
29. Martinović Ž. Glavobolje: klasifikacija i lečenje. Udruženje za Kliničku neurofiziologiju Srbije i Crne Gore. Naučna KMD, Beograd 2006.
30. Martinović Ž. Klinička elektroencefalografija: Nepileptični paroksizmalni poremećaji. Naučna KMD, Beograd 2009.
31. McConnell HW, Andrews HB, Binnie CD, Rogers TD. Psychiatry. In: Binnie CD, Cooper R, Maugiere F, Osselton JW, Prior PF, Tedman BM, eds. Clinical neurophysiology, Volume 2. Amsterdam: Elsevier Science 2003.
32. Mihaljev I. EEG izveštaj/EEG report: EEG nalaz kod napada migrene/ EEG finding in migraine attack. Beograd 2013.
33. Mihaljev I. Neurološke tegobe i značaj EEG dijagnostike kod bolesnika u penalnim uslovima. Beograd 2012.
34. Niedermeyer E. Cerebrovascular disorders and EEG. Baltimore: Lippincott Williams, Wilkins 2005.
35. Sharborough FW. Nonspecific abnormal EEG patterns In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, eds. Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2004.
36. Schiff D: Classification, epidemiology and etiology of brain tumors. In: Samuels MA, Feske S, eds. Office Practice of Neurology. New York: Churchill Livingstone 1996.
37. Specchio LM, Puca FM. EEG spectral analysis in migraine without aura attacks. Cephalalgia 1998.
38. Thatcher RW, Walker RA, Gerson I, et al. EEG discriminant analysis of mild head trauma. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1989.
39. Walter WG. The location of brain tumors by electroencephalogram. Lancet 1986.
40. Wauquier A. EEG and neuropharmacology. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva FH, eds. Abnormal EEG patterns. In: Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins 2005.

Поглавље 5

Главобоље сличне мигрени

Главобоље сличне мигрени

Један број главобоља које се могу приписати неком другом поремећају, клиничком сликом у потпуности могу одговарати мигрени, али је потребно нагласити да је такве главобоље неопходно што пре правилно дијагностиковати и на тај начин спречити озбиљне компликације које могу бити и животно угрожавајуће.

У групу главобоља које су сличне мигрени, а које могу проузроковати озбиљне компликације спадају:

1. Цервикогена главобоља
2. Срчана цефалалгија
3. Главобоља приписана риносинуситису
4. Главобоља приписана очним поремећајима
5. Главобоља изазвана кокаином
6. Главобоља изазвана прекомерном употребом медикације

Цервикогена главобоља

Цервикогену главобољу (раније се називала цервикална главобоља) карактерише клиничка слика као код напада мигрене, односно постоје заједничка обележја мигрене и цервикогене главобоље: унилатерални бол, мучнина и повраћање, фото и фонофобија.

Бол се код цервикогене главобоље обично јавља у јутарњим сатима, започиње у врату, затим се шири на један део главе, а поред горе наведених симптома могу се јавити и они у виду вертигинозних сметњи, тинитуса и поремећаја вида. Због честог подударања клиничке слике код мигрене и цервикогене главобоље, потребно је одредити све дијагностичке критеријуме, а посебно треба обратити пажњу на константну унилатералност и започињање бола у потиљачно-вратном пределу, што се сматра редовном појавом само код цервикогене главобоље.

Дијагностички критеријуми за цервикогену главобољу према међународној класификацији главобоља :

- А) Бол, пренесен из неког извора у врату, преципиран у једном или више региона главе и /или лица, који испуњава критеријуме под Ц и Д.
Б) Клинички и /или налази неурорадиолошке експлорације доказују поремећај или лезију у цервикалној кичми или у неким ткивима врата, који су познати или прихваћени као валидан узрок главобоље.

Ц) Доказ на основу кога се бол може приписати поремећају или лезији врата, заснован на најмање једном од следећег:

а) демонстрација клиничких знакова који указују на извор бола у врату.

б) ишчезавање главобоље после дијагностичке блокаде неке цервикалне структуре или њене инервације уз коришћење плацеба и других адекватних контрола у врату и потиљачном пределу. Бол се може пројектовати до чела и орбита.

Д) Бол престаје у периоду од три месеца од успешног лечења узрочног поремећаја или лезије.

Етиологија ове главобоље подразумева протрузију или руптуру дискуса на једном или више цервикалних нивоа, што доводи до иритације *rami dorsales* нервних структура и гранчица за параспиналне мишиће. Бол је последица остеофитне иритације Ц2 корена, или великих окципиталних нерава.

Лечење обухвата примену аналгетика, а у дуготрајној профилакси болова посебну ефикасност су показали антидепресиви. Анестетичка блокада великог окципиталног нерва прекида бол у пределу чела само код цервикогене главобоље, а не и код мигрене са ауром или главобоље тензионог типа. Бол код цервикогене главобоље престаје у периоду од три месеца од успешног лечења узрочног поремећаја или лезије.

Срчана цефалалгија

Симптоми мигрениформне главобоље (једностране, пулсирајуће, која се погоршава током физичког напора) могу се ипољити и код акутне срчане исхемије.

Дијагностички критеријуми за срчану цефалалгију према међународној класификацији главобоља:

- А) Физички напор погоршава главобољу, која је праћена мучнином
- Б) Настала је акутна исхемија миокарда
- Ц) Главобоља настаје конкомитантно са акутном исхемијом миокарда
- Д) Главобоља престаје и не понавља се после ефективне медикаментозне терапије исхемије миокарда или коронарне реваскуларизације.

Разликовање срчане цефалалгије од мигрениформне главобоље коју карактерише клиничка слика мигрене без ауре од кључног је значаја посебно из разлога што су вазоконстрикторни медикаменти (као што су триптани и ергот алкалоиди) који су индиковани у лечењу мигрене истовремено контраиндиковани код пацијената са исхемијском болешћу срца. С друге стране окидач мигрениформне главобоље може бити терапија за лечење ангине пекторис (*angina pectoris*) као што је на пример лек нитроглицерин.

Главобоља приписана риносинуситису

Вазомоторни ринитис представља поремећај који вероватно сам по себи не изазива главобољу, али предиспонира ка појави акутног синуситиса и главобоље.

Мигрена се често погрешно замењује са овом главобољом због сличне дистрибуције бола, па често пацијенти имају клиничку слику мигрене без ауре, коју поред унилатералне главобоље прате и изражени вегетативни симптоми у носу или је окидају промене у носу. Диференцијална дијагноза ове главобоље и мигрене има велики значај, јер благовремено излечење синуситиса је важно како би се спречиле веома озбиљне компликације: продор накупљеног гноја у екстрадурални и субдурални простор може довести до субдуралног емпијема и апсцеса мозга. Акутни максиларни и фронтални синуситис изазивају бол у кутаној пројекцији ових синуса који се појачава при перкусији ових области и при савијању главе ка напред.

Назалном ендоскопијом и компјутеризованом томографијом (СТ) синуса могуће је утврдити структурне лезије које су одговорне за главобољу (Stammberger, Wolf, 1988). Магнетна резонанца (MR) представља методу избора за процену неоплазми носа и параназалних шупљина.

Дијагностички критеријуми за главобољу приписану риносинуситису, према међународној класификацији главобоља:

- А) Чеона главобоља праћена болом у једном (или више) подручја лица, ушију, зуба, која испуњава критеријеме под Ц и Д
- Б) Клинички доказ (може укључивати гнојни секрет у носној шупљини,

назалну опструкцију, хипосмију/аносмију и/или грозницу)

Ц) Главобоља и бол у лицу јављају се симултано са почетком акутне егзацербације риносинуситиса

Д) Главобоља и/или бол у лицу престају у току седам дана после ремисије или успешног лечења акутног или хроничног риносинуситиса.

Код ове главобоље лечи се примарно обољење, те се у терапију укључује вазоконстрикторни спреј или капи за нос, како би се успоставила проходност носних путева, а појединим случајевима неопходно је и укључивање антибиотика. Уколико наведеним мерама није могуће постићи дренажу синуса, пацијента је потребно упутити оториноларингологу ради процене за хируршким лечењем.

Главобоља приписана очним поремећајима

Ове главобоље су често мигрениформне, односно карактерише их бол који је унилатералан, често пулсирајући, праћен фотофобијом, монокуларним замагљењем вида и вегетативним поремећајима. У њих спадају:

1. Главобоља приписана акутном глаукому

Према међународној класификацији главобоља, испуњава следеће дијагностичке критеријуме:

А) Акутни глауком је дијагностикован адекватним испитивањима

Б) Бол у оку, или изнад и испод ока који испуњава критеријуме под Ц и Д

Ц) Повишен интраокуларни притисак и најмање једно од следећих обележја: замућење рожњаче и/или поремећаји вида

Д) Главобоља почиње симултано са глаукомом

Е) Бол престаје у периоду од 72 сата од ефективног лечења глаукома.

*Глауком је узрок бола у оку који је важно рано дијагностиковати!

2. Главобоља приписана очном запаљенском поремећају

Према међународној класификацији главобоља, испуњава следеће дијагностичке критеријуме:

А) Бол у оку, или изнад и испод ока који испуњава критеријуме под Ц и Д

Б) Очно запаљење је дијагностиковано адекватним испитивањима

Ц) Главобоља настаје у току запаљења

Д) Бол престаје у периоду од седам дана и не понавља се после излечења запаљеног поремећаја.

Главобоља изазвана кокаином

Главобоља слична мигрени описана је и као једно од нежељених дејстава после узимања кокаина (Lipton, et al.1989). Настаје непосредно или један сат после узимања кокаина и није удружена са другим симптомима уколико не настану и пратећи поремећаји у виду транзитивног исхемичног напада (ТИА) или правог možданог удара.

Дијагностички критеријуми према међународној класификацији главобоља:

А) Главобоља са најмање једном од следећих карактеристика која уз то испуњава и критеријуме под Ц и Д:

1. фронтотемпоралне локализације

2. пулсирајућег квалитета

3. погоршава се током физичке активности

Б) Узимање кокаина

Ц) Главобоља настаје у периоду од једног сата после узимања кокаина

Д) Главобоља престаје у току 72 сата после једнократног узимања

Механизам мигрениформне главобоље провициране кокаином није довољно познат, али се сматра да су за њен настанак значајна дејства кокаина да *in vitro* повећава агрегацију тромбоцита и инхибира синтезу простаглицина. Кокаин такође може да буде и окидач синдрома који личи на хемиплегичну мигрену.

Главобоља изазвана прекомерном употребом медикације

Пацијенти са већ претходно постојећом главобољом, услед прекомерне употребе медикације могу имати нови тип главобоље, која најчешће има мигрениформне карактеристике.

ЕЕГ снимање код овог типа главобоље може открити промене које указују на дејство одређеног типа супстанци (Martinović 1996). У случају да се сумња на прекомерно узимање супстанци, а уколико пацијент током прегледа не даје такав податак, може бити неопходно

да се одреди концентрација аналгетика и/или других супстанци у крви и у мокраћи. Код пацијената који прекомерно узимају аналгетике могу се регистровати и поремећаји функције јетре и бубрега.

Не смеју се никако занемарити ни психолошки и бихејвиорални механизми, јер пацијенти у намери да избегну јаке болове, узимају лекове истог момента када осете и најблажи бол и на тај начин стичу навику све чешће узимања доза одређеног лека. Потенцијал за психолошку и физичку зависност имају лекови типа опијата и барбитурата, чија злоупотреба може изазвати болести зависности.

Критичне месечне дозе појединих супстанци чије прекорачење може довести до трајних главобоља (Diener 1994):

1. Kofein - 1350 mg
2. Ergotamin - 20 mg
3. Dihidroergotamin - 28 mg
4. Barbiturati - 840 mg
5. Kodein - 240 mg
6. Paracetamol - 7500 mg
7. Acetilsalicilna kiselina - 7000 mg

Литература

1. Aksmark H, Lundberg PO, Olson M. Drug-related headache. Headache 1989
2. Bovim G, Sand T. Cervicogenic headache, migraine without aura and tension-type headache. Diagnostic blockade of greater occipital and supra-orbital nerves. Pain, 1992.
3. Diener HC, Limmroth V. Medication- overuse headache. A worldwide problem. The Lancet Neurology 2004.
4. Fusco BM, Colantoni O, Giacobuzzo M. Alteration of central excitation circuits in chronic headache and analgesic misuse. Headache 1997.
5. ICHD II-The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia 2004.
6. Martinović Ž. Glavobolje-klasifikacija i lečenje, Beograd, Naučna KMD, 2006.
7. Martinović Ž. Electroencephalographic studies of drugs acting on the central nervous system. In: Koruga D, Raković D (eds). Čigoja Press, Beograd 1996.
8. Lipton RB, Choy-Kwang M, Solomon S. Headaches in hospitalized cocaine users. Headache 1988.
9. Sjaastad O, Cervicogenic headache. An hypothesis. Cephalalgia 1983.
10. Sjaastad O, Fredriksen TA, Pfaffenrath V. Cervicogenic headache: diagnostic criteria. Headache. 1990.
11. Stammberger H, Wolf G. Headaches and sinus disease. Ann Otol Rhinol Laryngol 1988.

Поглавље 6

Друге примарне главобоље и кранијалне неуралгије

Друге примарне главобоље и кранијалне неуралгије

Према међународној класификацији главобоља из 2004. године, у примарне главобоље поред мигрене спадају и главобоља тензионог типа, кластер главобоља (и остале тригемино-аутономне цефалалгије) и остале примарне главобоље. Код примарних главобоља дијагноза се заснива на симптомима, за разлику од секундарних (симптоматских) главобоља код којих се дијагноза заснива на узрочном поремећају. Код кранијалне неуралгије стимулација (компресијом, дисторзијом, излагањем хладноћи или другим облицима иритације, као и лезијом централних путева) тригеминалног, интермедијарног, глософарингеалног, вагусног и окципиталних живаца који аферентним влакнима преносе бол главе и врата, може довести до пробадног или константног бола у инервисаном подручју одређеног живца. Узрок иритације може бити јасан, док се у неким случајевима не може наћи тачан разлог настанка бола, па се такви поремећаји означавају као примарни.

Главобоља тензионог типа

Главобоља тензионог типа (ГТТ) представља најчешћи тип примарне главобоље и њена преваленца се у општој популацији креће од 30-70 %. Учесталост ГТТ је већа код жена него код мушкараца (у односу 1,6:1), а обично се први пут јавља између 25. и 30. године живота. ГТТ се дели на епизодичну и хроничну форму, а у међународној класификацији главобоља из 2004. године, додата је подела на подтипове ретке и честе епизодичне тензионе главобоље. Ранији критеријуми за епизодичну и хроничну тензиону главобољу (међународна класификација главобоља из 1988.) нису били довољно прецизни, па су могли да укључе чак и неке пацијенте са хроничном мигреном без ауре.

Клиничка слика и класификација

За разлику од мигрене, ГТТ карактерише обострана локализација бола, непулсирајући квалитет, блага до умерена тежина бола и непогоршавање бола током уобичајене физичке активности. Код ове главобоље болесници се обично жале на осећај притиска или стезања у глави и врату, најчешће у виду „траке око главе“. Бол није праћен мучнином и повраћањем, а присуство фото- или фонофобије не искључује дијагнозу ГТТ.

Дијагностички критеријуми за главобољу тензионог типа (ГТТ):

1. Ретка епизодична ГТТ

А. Најмање 10 епизода чија је просечна учесталост испољавања <1 дана у месецу (<12 дана годишње) и када главобоља испуњава критеријуме од Б-Д

Б. Главобоља траје од 30 минута до 7 дана

Ц. Главобоља има најмање две од наведених карактеристике

- билатерална локализација
- квалитет притиска/стежања (непулсирајући)
- благи до умерен интензитет
- не погоршава се рутинским физичким активностима (ходање или пењање уз степенице)

Д. Оба од следећих:

- нема мучнине или повраћања (може се јавити анорексија)
- фотофобија или фонофобија (само један од поремећаја)

Е. Не може се приписати неком другом поремећају

2. Честа епизодична ГТТ

Најмање 10 епизода које се јављају ≥ 1 али <15 дана у месецу током 3 месеца (≥ 12 и <180 дана годишње) и када главобоља испуњава критеријуме од Б-Д (као код ретке епизодичне ГТТ)

3. Хронична ГТТ

А. Главобоља се просечно испољава током ≥ 15 дана у месецу током >3 месеца (≥ 180 дана годишње) и када главобоља испуњава критеријуме од Б-Д (као код епизодичне ГТТ)

Б. Главобоља траје сатима и може бити континуирана

Ц. Оба од следећих:

- не више него једна од фотофобије, фонофобије или благе мучнине
- нема умерене или тешке мучнине, нити повраћања

Поједини пацијенти са хроничном ГТТ могу имати и обележја мигрене, посебно када имају изразито јак бол, али је могућа и обрнута појава да пацијенти између напада мигрене имају и честе главобоље тензионог типа. У неким случајевима пацијенти могу испунити критеријуме како за хроничну ГТТ, тако и за хроничну мигрену, када су обе врсте бола присутне дуже од 15 дана. У односу на мигрену

породична анамнеза о главобољи позитивна је само код 18 % болесника са ГТТ, наспрот 55 % код болесника са мигреном. Утицај генетичких фактора вероватан је само код хроничне ГТТ, али не и код епизодичне форме (Russell et al. 1999). Фактори средине су посебно значајни код епизодичне ГТТ, а у њих првенствено спадају: емоционални стрес, минимална физичка траума и неадекватан неурофизиолошки одговор на хронични стрес. Хуморални фактори могу имати одређену улогу, на шта указују налази смањеног преузимања серотонина у тромбоцитима и повишеног нивоа метионин-енкефалина у плазми код пацијената са хроничном ГТТ.

Током постављања дијагнозе веома је важно разликовати ГТТ од главобоље настале услед неке интернистичке болести (хипертензија, хипертиреоза), као и оних које су изазване прекомерном употребом лекова. Појава неуролошких знакова и симптома у току трајања главобоље која има карактеристике ГТТ, обавезује на даља допунска испитивања. Током ЕЕГ снимања код ГТТ могу се регистровати знаци неспецифичне церебралне дисфункције као код мигрене, док транскранијални доплер може показати повећану брзину протока само у току напада мигрене, али не и код ГТТ.

Лечење ГТТ

Лечење ГТТ подразумева примену лекова код епизодичне тензионе главобоље, где су се као најефикаснији показали лекови из групе НСАИЛ, пре свих аспирин (у дози од 500-1000 mg), ибупрофен (200-400 mg) и напроксен (275-550 mg), док се код хроничне тензионе главобоље примењује редовна вишемесечна профилакса која подразумева примену трицикличних антидепресива од којих је високу ефикасност показао амитриптилин (у дози од 30-75 mg).

Кластер главобоља

Назив кластер (cluster-eng.-сноп, гомила) означава особину ове главобоље да се јавља у серијама краткотрајних напада. Преваленца у општој популацији износи 0,1-0,4 %, почиње обично у одраслом добу, између 20-60 година, а чешће се јавља код мушког пола (однос мушкараца према женама је 4:1). Разликују се епизодична и хронична форма кластер главобоље, а појава ових форми у истој породици указује на генетичку хетерогеност.

Клиничка слика и класификација

Клиничку слику кластер главобоље карактеришу напади снажног једностраног бола локализованог орбитално, супраорбитално и/или темпорално, у трајању од 15-180 минута. Бол се јавља једном до осам пута дневно обично уз једну или више удружених карактеристика као што су: хиперемија коњунктива, сузење очију, запушен нос, ринореја, миоза, птоза и едем капака. Напади кластер главобоље се јављају у серијама које трају недељама или месецима (кластер периоди), одвојеним периодима ремисије које често могу да трају месецима, па чак и годинама. Бол достиже свој максимум за 10-15 минута од почетка напада, најчешће је локализован у подручју тригеминалне инервације, продоран и непулсирајући, а место најјачег бола обично је иза ока, супраорбитално или темпорално. Бол се код више од 47 % болесника јавља у вечерњим сатима, а код 50 % у току ноћи.

Дијагностички критеријуми према међународној класификацији главобоље из 2004. године:

- А. Најмање 5 напада који испуњавају критеријуме Б-Д
- Б. Јак или веома јак, унилатералан, орбиталан, супраорбиталан и/или темпоралан бол који траје од 15-180 минута
- Ц. Главобоља је удружена са најмање једним од следећих знакова који морају бити присутни на болној страни:
 - хиперемија коњунктива и/или сузење очију
 - запушена истострана ноздрва и/или ринореја
 - едем истостраног капка
 - знојење на истој страни чела или лица
 - истострана миоза и/или птоза
 - осећај узнемирености или агитације
- Д. Учесталост напада: 1 сваког другог дана до 8 напада дневно
- Е. Није приписана ниједном другом поремећају

Разликују се две форме кластер главобоље:

1. Епизодична кластер главобоља - јавља се у периодима који трају од 7 дана до једне године, најчешће од две недеље до три месеца, а одвојени су безболним периодима у трајању од најмање месец дана.
2. Хронична кластер главобоља - напади се јављају дуже од годину дана или уз ремисије које су краће од 14 дана. Хронична кластер главобоља може настати *de novo*, или настаје из епизодичног подтипа, уз напомену

да неки пацијенти могу прећи из хроничне у епизодичну форму кластер главобоље.

Сматра се да важну улогу у настајању кластер главобоље имају тригеминоваскуларни систем и тригемино-аутономни рефлекс (преко тригеминалног и фацијалног нерва). У том смислу су и мигрена и кластер главобоља неуровскуларне главобоље.

Лечење кластер главобоље

Лечење кластер главобоље као и код мигрене подразумева акутну терапију за прекидање напада и профилактичку терапију. У терапији напада кластер главобоље најбољу ефикасност показао је суматриптан (6 mg s.c.), док инхалација кисеоника (брзином од 7-15 L/min) путем маске или назалног катетера у току 10-20 минута прекида бол код 70 % болесника (Kudrow 1981). Профилактичка терапија се дели на:

- а) краткотрајну, код болесника са кратким кластер периодима, или као привремену терапију дугих кластер периода, која делује брзо и пружа олакшање до почетка дејства дуготрајне профилактичке терапије; повољно дејство код краткотрајне профилаксе пре свих имају кортикостероиди - преднизон (40-80 mg дневно, током 3-5 дана уз постепено смањивање дозе за 10 mg на трећи дан) и дексаметазон (8 mg i.m.)
- б) дуготрајну, код болесника са дужим кластер периодима и хроничном кластер главобољом; повољно дејство имају антагонисти калцијумових канала, пре свих верапамил (240-720 mg), затим литијум (300-1200 mg) и антиепилептици као што су валпроат (500-2000 mg) и топирамт (50-150 mg). Нежељена дејства лекова који се примењују у склопу дуготрајне профилаксе кластер главобоље су бројна и могу бити веома озбиљна, због чега се овакав вид терапије мора уводити постепено уз редовно праћење нивоа лека у крви.

Кранијалне неуралгије

Бол у глави и врату преноси се аферентним влакнима у саставу тригеминалног, интермедијарног и глософарингеалног живца, затим вагуса и горњих цервикалних коренова преко окципиталних живаца. Стимулација ових живаца при компресији, излагању хладноћи и другим облицима иритације, или при лезији централних путева, може довести до прободног или константног бола у инервисаном подручју. Узрок бола

може бити јасан, као код инфекције херпес зостером или код постојања неке структурне аномалије, али у неким случајевима узрок бола остаје нејасан, односно нема приметног неуролошког узрока бола.

Тријеминална неуралгија

Представља једну од најчешћих неуралгија коју карактерише изузетно јак, ланцинирајући бол, ограничен на дистрибуцију једне или више грана тригеминалног нерва. Бол има нагли почетак и завршетак и често рефлексно изазива спазам мишића лица на захваћеној страни - болни грч (франц: *tic douloureux*). Узрок патолошке пренадражљивости нерва је васкуларна компресија тригеминуса на месту излаза нерва из можданог стабла.

Дијагностички критеријуми:

- А. Пароксизмални напади бола у лицу или у пределу чела, који трају од неколико секунди до мање од 2 минута, захватају једну или више грана тригеминалног нерва и испуњавају критеријуме под Б и Ц
- Б. Бол има најмање једну од наведених карактеристика:
 - снажан, оштар, површан или пробадни бол
 - преципитација бола из окидачких зона, или преко окидачких фактора
- Ц. Напади су стереотипни код сваког појединачног болесника
- Д. Нема клинички доказаних неуролошких дефицита
- Е. Бол није приписан неком другом поремећају

Тригеминална неуралгија обично захвата другу или трећу тригеминалну грану, док је прва грана захваћена код мање од 5 % болесника. После болног периода наступа један рефрактерни период у току којег нема окидања бола. Ова неуралгија је болест одраслих, а посебно старих особа, тако да се годишња инциденца са 0,2 % пре 40. године живота и 8,9 % између 40. и 50. године, повећава на скоро 25 % после 70. године живота. Узрок је све већа елонгација и извијаност артеријске петље у позном животном добу.

Неурорадиолошка експлорација задње лобањске јаме доказала је код већине болесника са тригеминалном неуралгијом да извијгани и аберантни крвни судови врше компресију тригеминалног корена.

Соматосензорни евоцирани потенцијали при стимулацији влакана тригеминуса показују ниске амплитуде и продужену латенцу одговора на оболелој страни. У диференцијално дијагностичке сврхе посебно је важно искључити мултиплу склерозу, код које се неуралгија обично јавља раније, у 3. или 4. деценији живота. Остали централни узроци могу бити: инфаркт можданог стабла, кавернозни ангиоми, парапонтини ангиоми или лептоменингеална карциноматоза.

Лечење тријеминалне неуралгије

Код тригеминалне неуралгије први терапијски модалитет је медикаментозна (конзервативна) терапија, а други је хируршко лечење неуралгије. Лек избора са доказано ефикасним антинеуралгичним дејством је антиепилептик карбамазепин. Чак 75-80 % болесника са тригеминалном неуралгијом повољно реагују на карбамазепин. Сматра се да је за антинеуралгично дејство најважније то што карбамазепин делује као стабилизатор мембране, а дозе одржавања у лечењу тригеминалне неуралгије су у опсегу од 600-1200 mg дневно, подељене у 3 појединачне дозе. Почетна доза од 100-200 mg дневно се постепено повећава до постизања повољног учинка који настаје већ после једног до три дана. И други антиепилептици поред карбамазепина могу имати повољан утицај у лечењу тригеминалне неуралгије, а најчешће се примењују ламотригин и топирамат.

Уколико је фармакотерапија неефикасна, односно када болесници не подносе хроничну примену високих доза антиепилептика разматра се хируршко лечење неуралгије. Методом перкутане ретроганглијске ризотомије путем термокоагулације, односно наношењем радиофреквентних лезија постиже се олакшање бола код 80-95 % болесника, али код 5-31 % болесника настају рецидиви бола. Микроваскуларна декомпресија тригеминуса подразумева окципиталну краниотомију са отварањем дуре и арахноидеје како би се пришло тригеминусу у понтоцеребеларном углу. Током ове интервенције постоји опасност од повреде других кранијалних нерава (VIII, IX). Стереотаксичка МР мозга може да локализује корен тригеминалног нерва близу понса, те се ова техника све чешће користи за примену гама радиохирургије у лечењу тригеминалне неуралгије. Предност ове методе је њена неинвазивност, као и одсуство нежељених ефеката у виду дизестезија и трајне утрнулости лица.

Литература

1. Ashina M. Neurobiology of chronic tension-type headache. Cephalalgia 2004.
2. Bendtsen L, Jensen R. Amytriptiline reduces myofascial tenderness in patients with chronic tension-type headache. Cephalalgia 2000.
3. Bussone G, Leone M, Peccarisis C, et al. Double-blind comparison of verapamil and lithium in cluster headache prophylaxis. Headche 1990.
4. Bussone G, Sandrini G, Patruno G et al. Effectiveness of fluoxetine on pain and depression in chronic headache disorders. In: Nappi G, et al (eds): Headache and depression: Serotonin pathways as common clue. Raven Press, New York 1991.
5. Ferrari MD, Frochlich M, Odink JJ, et al. Methionine-enkephalin in migraine and tension headache. In clifford Rose F (ed). Current problems in neurology. Advances in headache research. London 1987.
6. Fogan L. Treatment of cluster headache. Arch Neurol 1985.
7. Franzini A, Ferrollo P, Leone M, et al. Stimulation of the posterior hypothalamus for treatment of hronic intractable cluster headaches: first reported series, Neurosurgery 2003.
8. Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005.
9. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache. An open trial. Cephalalgia 1989.
10. Holroyd KA, O'Donnell FJ, Lipchik GL, et al. Management of chronic tension-type headache with tricyclic antidepressant medication, stress management therapy and their combination: A randomized controlled trial. JAMA 2000.
11. ICHD II-The international Classification of headache Disorders. Cephalalgia 2004.
12. IHS-Headache Classification Committee of international Headache Society. The International classification of headache disorders. Cephalalgia 2004.
13. International Headache Society Committee on Clinical Trials in Cluster Headache. Guidelines for controlled trials of drugs in cluster headache. Cephalalgia 1995.
14. International Headache Society Committee on Clinical Trials. Guidelines for trials of drug treatment in tension-type headache. Cephalalgia 1995.
15. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. Headache 1981.
16. Leone M, D'Amico D, Attanasio A, et al. Verapamil is an effective prophylaxis for cluster headache. Results of a double-blind multicenter study versus placebo. Olesen J, Goadsby PJ, eds. Cluster headache and related conditions. Oxford: Oxford University Press, 1999.
17. Martinović Ž. Glavobolje-klasifikacija i lečenje. Udruženje za Kliničku neurofiziologiju Srbije i Crne Gore. Beograd, Naučna KMD 2006.
18. Mathew NT. Cluster headache. Neurology 1992.
19. Mathew NT. Tension-type Headache. Curr Neurol Neurosci Rep 2006.
20. Moskowitz MA. Cluster headache: evidence for a pathophysiologic focus in the superior pericardotid cavernous sinus plexus. Headache 1996.
21. Olesen J, Schoenen J. Tension-type headache, cluster headache. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (Eds). The Headaches, Raven Press, New York 1993.
22. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. The Lancet Neurology 2004.
23. Schroth G, Gerber WD, Langohr HD: Ultrasonic doppler flow in migraine and cluster headache. Headache 1993.
24. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, Lipton RB. Epidemiology of tension-type headache. JAMA 1998.
25. Silberstein SD. Pharmacological management of cluster headache. CNS Drugs 1994.
26. Silberstein SD. Tension-type headaches. Headache 1994.
27. Spierings ELH, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravating factors of migraine versus tension-type headache. Headache 2001.
28. Tasker RR, Carvailho G, Dostrovsky J. The history of central pain syndromes with observations concerning pathophysiology and treatment. In: Casey KL, ed. Pain and central nervous system disease. Raven Press, New York 1991.
29. Vernon H, McDermaid CS, Hagino C. Systematic review of randomized clinical trials of complementary/alternative therapies in the treatment of tension-type headache. Complementary Therapies in Medicine 1999.
30. Vodič 2005. Glavobolja- nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Ministarstvo zdravlja Srbije. Srpsko lekarsko društvo, Beograd 2005.
31. Wheeler S, Carrazana EJ. Topiramate treated cluster headache. Neurology 1999.
32. Young RJ, Vermeulen MD, Grimm P, Blasko J, Posewitz A. Gamma knife radiosurgery for treatment of trigeminal neuralgia: idiopathic and tumour related. Neurology 1997.

Поглавље 7

Хронична свакодневна главобоља

Хронична свакодневна главобоља

Хронична свакодневна главобоља (ХСГ) је етиолошки хетерогена главобоља и може одговарати различитим дијагнозама према међународној класификацији главобоља. Преваленца ХСГ је висока, процењује се да погађа око 4-5 % становништва, а у најчешће ХСГ које настају из других примарних главобоља спадају: хронична мигрена, хронична главобоља тензионог типа и *hemicrania continua*.

Дијагнозе које према међународној класификацији главобоља задовољавају дефиницију ХСГ:

- А. Хронична мигрена
- Б. Хронична главобоља тензионог типа
- Ц. Трајна унилатерална главобоља реактивна на индометацин (*hemicrania continua*)
- Д. Нова свакодневна трајна главобоља
- Е. Хронична посттравматска главобоља
- Ф. Хронична главобоља због екстензионе повреде врата
- Г. Хронична главобоља приписана осталим повредама главе и врата
- Х. Хронична главобоља после краниотомије
- И. Главобоље због прекомерне медикације
- Ј. Хронична постинфективна главобоља

Патофизиолошка основа ХСГ није у потпуности позната, а у зависности од типа ХСГ, патогени механизми могу бити: периферни - хронично неурогено запаљење и/или централни - сензибилизација због појачане реактивности неурона у каудалном тригеминалном једру, смањена модулација бола, спонтани централни бол, изоловано или у комбинацији.

Код увођења терапије за лечење ХСГ најбитније је открити тачан узрок главобоље. Првенствено треба искључити секундарне главобоље, а затим одредити тип примарне главобоље. Лечење се усмерава према типу примарне главобоље, најчешће мигрене или главобоље тензионог типа.

Хронична мигрена

Хронична мигрена представља једну од најзначајнијих компликација мигрене уз мигренски инфаркт и мигренски статус. Описује се као мигрена која се јавља 15 или више дана месечно у току више од 3 месеца и у одсуству прекомерне употребе лекова.

Дијагностички критеријуми:

А. Главобоља која испуњава критеријуме Ц и Д за мигрену без ауре за ≥ 15 дана месечно у току више од 3 месеца.

Б. Није приписана неком другом поремећају

Највећи број случајева хроничне мигрене почињу као мигрена без ауре, те се хроничност мигрене може сматрати компликацијом епизодичне мигрене. Како се хроничност развија, тако главобоља тежи да изгуби јављање у нападима (епизодично).

Хроничну мигрену може изазвати трајно повишени интракранијални притисак, а болесници је тада најчешће описују као главобољу која је посебно јака при буђењу, у току дана се ублажава и погоршава се у лежећем положају. Често се јављају и сметње са видом, због чега је неопходно урадити преглед фундуса.

ХСГ може да се јави код болесника који су раније имали мигрену, те у том случају главобоља постаје билатерална, а стиче и друга својства главобоље тензионог типа. Такву ХСГ називамо *трансформисана мигрена*.

Хронична главобоља тензионог типа

Дијагностички критеријуми за хроничну ГТТ су:

А. Просечна учесталост главобоље ≥ 15 дана/месечно (180/годишње) у току ≥ 6 месеци уз испуњавање претходно описаних критеријума (Б-Д) за главобоље тензионог типа.

Б. Не може се приписати неком другом поремећају.

Хронична ГТТ дели се на подтип удружен са повећаном осетљивишћу перикранијалних мишића при мануелној палпацији и на подтип без таквог налаза.

Један број пацијената са хроничном ГТТ може имати и обележја

мигрене, односно може испуњавати критеријуме како за хроничну ГТТ, тако и за хроничну мигрену, уколико су обе врсте бола присутне дуже од 15 дана месечно.

Трајна унилатерална главобоља реактивна на индометацин (Hemicrania continua)

Тачна инциденција ове главобоље још увек је непозната, а могуће је да често остаје и недијагностикована. Почиње обично у одраслом добу, чешће се јавља код женских особа.

Дијагностички критеријуми:

А. Главобоља која траје дуже од 3 месеца и испуњава критеријуме Б-Д

Б. Све од следећих карактеристика

- унилатералан бол који не мења страну
- свакодневни, континуирани бол без слободних интервала
- бол умерене јачине, са егзацербацијама јаког бола

Ц. Најмање једно од следећих аутономних обележја јавља се за време егзацербација и истострано са болом:

- сузење, назална конгестија и/или ринореја, птоза и/или миоза

Д. Потпуни одговор на терапијске дозе индометацина

Е. Није приписана неком другом поремећају

Егзацербације са појавом јаког бола трају од 20 минута до неколико дана, а могу да почну у току ноћи као код кластер главобоље или да имају обележја мигренског напада (мучнина, фотофобија и фонофобија), што може представљати диференцијално дијагностички проблем у односу на ове примарне главобоље. За разлику од хроничне пароксизмалне хемикраније, егзацербације бола су дуготрајне. Неопходно је искључити симптоматске главобоље, као и код свих других примарних главобоља.

Важан дијагностички тест представља примена индометацина („индотест“) у дози од 50-100 mg интрамускуларно, а потпуни прекид бола настаје у року од 2 сата. Лечење подразумева профилактичку примену индометацина у дози од 25-300 mg дневно уз примену средстава за заштиту желудачне слузокоже.

Литература

1. Bendtsen L, Jensen R. Prophylactic treatment of chronic tension-type headache. Neurology 2004.

2. Goadsby PJ, Boes C. New daily persistent headache. J. Neurology Neurosurg Psychiatry 2002.

3. ICDH-II The International Classification of Headache Disorders. Cephalalgia 2004.

4. Lance, JW. Goadsby PJ. Mechanism and management of headache. Elsevier, Butterworth, Heinemann, Philadelphia 2005.

5. Li D, Rozen TD. The clinical characteristics of new daily persistent headache. Cephalalgia 2002.

6. Markley HG. Chronic headache: appropriate use of opiate analgesics. Neurology 1994.

7. Martinović Ž. Glavobolje: klasifikacija i lečenje. Udruženje za kliničku neurofiziologiju Srbije i Crne Gore, Naučna KMD, Beograd 2006.

8. Mathew NT. Transformed migraine, analgesic rebound, and other chronic daily headaches. Neurol Clin 1997.

9. Mathew NT, Stubits E, Nigam MP. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. Headache 1982.

10. Redillas C, Solomon S. Prophylactic treatment of chronic daily headache. Headache 2000.

11. Sheftell FD. Chronic daily headache. Neurology 1992.

12. Silberstein SD, Lipton RD. Chronic daily headache. In: Goadsby PJ, Silberstein SD (eds). Headache. Butterworth-Heinemann, Boston 1997.

13. Spierings ELH. Chronic daily headache. J Headache Pain, 2003.

14. Srikiatkachorn A, Phanthumchinda K. Prevalence and clinical features of chronic daily headache in a headache clinic. Headache 1997.

Међународна класификација главобоље (ICHD-II, 2004)

IHS Шифра у ICHD-II	SZO Шифра у ICD-10	
1	G43	Мигрена
1.1	G43.0	Мигрена без ауре
1.2	G43.1	Мигрена са ауром
1.2.1	G43.10	Типична аура са мигренском главобољом
1.2.2	G43.10	Типична аура са немигренском главобољом
1.2.3	G43.104	Типична аура без главобоље
1.2.4	G43.105	Породична хемиплегична мигрена
1.2.5	G43.105	Спорадична хемиплегична мигрена
1.2.6	G43.103	Мигрена базиларног типа
1.3	G43.82	Периодични синдроми детињства који често претходе мигрени
1.3.1	G43.82	Циклично повраћање
1.3.2	G43.820	Абдоманална мигрена
1.3.3	G43.821	Бенигни пароксизмални вертиго детињства
1.4	G43.81	Ретинална мигрена
1.5	G43.3	Компликације мигрене
1.5.1	G43.3	Хронична мигрена
1.5.2	G43.3	Мигренски статус
1.5.3	G43.3	Дуготрајна аура без инфаркта
1.5.4	G43.3	Мигренски инфаркт
1.5.5	G43.3+ G40.x G41x	или Мигреном изазван епилептични напад

1.6	G43.83	Вероватна мигрена	3.2.1	G44.03	Епизодична пароксизмална хемикранија
1.6.1	G43.83	Вероватна мигрена без ауре	3.2.2	G44.03	Хронична пароксизмална хемикранија
1.6.2	G43.83	Вероватна мигрена са ауром	3.3	G44.08	СУНЦТ – краткотрајни напади унилатералне неуралгиформне главобоље са коњунктивалном хиперемијом и сузењем
1.6.3	G43.83	Вероватна хронична мигрена	3.4	G44.08	Вероватно тригеминусна аутономна цефалагија
2	G44.2	Главобоља тензионог типа	3.4.1	G44.08	Вероватна кластер главобоља
2.1	G44.2	Ретка епизодична главобоља тензионог типа	3.4.2	G44.08	Вероватна пароксизмална хемикранија
2.1.1	G44.20	Ретка епизодична главобоља тензионог типа удружена са осетљивошћу перикранијалних мишића	3.4.3	G44.08	Вероватни СУНЦТ
2.1.2	G44.21	Ретка епизодична главобоља тензионог типа која није удружена са осетљивошћу перикранијалних мишића	4	G44.80	Остале примарне главобоље
2.2	G44.2	Честа епизодична главобоља тензионог типа	4.1	G44.800	Примарна пробадна главобоља
2.2.1	G44.20	Честа епизодична главобоља тензионог типа удружена са осетљивошћу перикранијалних мишића	4.2	G44.803	Примарна главобоља при кашљању
2.2.2	G44.31	Честа епизодична главобоља тензионог типа која није удружена са осетљивошћу перикранијалних мишића	4.3	G44.804	Примарна главобоља при напрезању
2.3	G44.2	Хронична главобоља тензионог типа	4.4	G44.805	Примарна главобоља удружена са сексуалном активношћу
2.3.1	G44.22	Хронична главобоља тензионог типа удружена са осетљивошћу перикранијалних мишића	4.4.1	G44.805	Преоргазмична главобоља
2.3.2	G44.23	Хронична главобоља тензионог типа која није удружена са осетљивошћу перикранијалних мишића	4.4.2	G44.805	Оргазмична главобоља
2.4	G44.28	Вероватна главобоља тензионог типа	4.5	G44.80	Хипничка главобоља
2.4.1	G44.28	Вероватно ретка епизодична главобоља тензионог типа	4.6	G44.80	Примарна главобоља попут удара грома
2.4.2	G44.28	Вероватно честа епизодична главобоља тензионог типа	4.7	G44.80	<i>Hemicrania continua</i>
2.4.3	G44.28	Вероватно хронична епизодична главобоља тензионог типа	4.8	G44.80	Нова свакодневна дуготрајна главобоља
3	G44.0	Кластер (Cluster) главобоља и друге тригеминусно аутономне цефалагије	5	G44.88	Главобоља приписана повреди главе и/или врата
3.1	G44.0	Кластер главобоља	5.1	G44.880	Акутна посттрауматска главобоља
3.1.1	G44.01	Епизодична кластер главобоља	5.1.1	G44.880	Акутна посттрауматска главобоља приписана умереној или тешкој повреди главе (S06)
3.1.2	G44.02	Хронична кластер главобоља	5.1.2	G44.880	Акутна посттрауматска главобоља приписана благој повреди главе (S09.9)
3.2	G44.03	Пароксизмална хемикранија	5.2	G44.3	Хронична посттрауматска главобоља

5.2.1	G44.30	Хронична посттравматска главобоља приписана умереној или тешкој повреди главе (S06)
5.2.2	G44.31	Хронична посттравматска главобоља приписана благој повреди главе (S09.9)
5.3	G44.841	Акутна главобоља приписана трзајној повреди врата (whiplash) (S13.4)
5.4	G44.841	Хронична главобоља приписана трзајној повреди врата (whiplash) (S13.4)
5.5	G44.88	Главобоља приписана трауматском интракранијалном хематому
5.5.1	G44.88	Главобоља приписана епидуралном хематому (S06.4)
5.5.2	G44.88	Главобоља приписана субдуралном хематому (S06.5)
5.6	G44.88	Главобоља приписана другим повредама главе и/или врата (S06)
5.6.1	G44.88	Акутна главобоља приписана другим повредама главе и/или врата (S06)
5.6.2	G44.88	Хронична главобоља приписана другим повредама главе и/или врата (S06)
5.7	G44.88	Главобоља после краниотомије
5.7.1	G44.880	Акутна главобоља после краниотомије
5.7.2	G44.30	Хронична главобоља после краниотомије
6	G44.81	Главобоља приписана кранијалном или цервикалном васкуларном поремећају
6.1	G44.810	Главобоља приписана исхемичном шлогу или пролазном исхемичном нападу
6.1.1	G44.810	Главобоља приписана исхемичном шлогу (инфаркту мозга) (I63)
6.1.2	G44.810	Главобоља приписана пролазном исхемичном нападу (G45)
6.2	G44.810	Главобоља приписана нетрауматском интракранијалном крварењу (I62)
6.2.1	G44.810	Главобоља приписана интрацеребралном крварењу (I61)
6.2.2	G44.810	Главобоља приписана субарахноидалном крварењу (I60)
6.3	G44.811	Главобоља приписана неруптурисаној васкуларној малформацији (Q28)
6.3.1	G44.811	Главобоља приписана сакуларној анеуризми (Q28)
6.3.2	G44.811	Главобоља приписана артериовенској малформацији (Q28.2)

6.3.3	G44.811	Главобоља приписана дуралној артериовенској фистули (I67.1)
6.3.4	G44.811	Главобоља приписана кавернозном ангиому (D18.0)
6.3.5	G44.811	Главобоља приписана енцефалотригеминалној или лепто-менингеалној ангиоматози (Стерџ-Веберов синдром (Q85.8))
6.4	G44.812	Главобоља приписана артеритису (M31)
6.4.1	G44.812	Главобоља приписана артеритису џиновских ћелија (M31.6)
6.4.2	G44.812	Главобоља приписана примарном ангитису централног нервног система (I67.7)
6.4.3	G44.812	Главобоља приписана секундарном ангитису централног нервног система (I68.2)
6.5	G44.810	Бол вертебралне артерије (I63.0, I63.2, I65.0, I65.2, I67.0)
6.5.1	G44.810	Главобоља или бол у лицу и врату приписаној артеријској дисекцији (I67.0)
6.5.2	G44.814	Главобоља после ендартеректомије (I97.8)
6.5.3	G44.810	Главобоља при каротидној ангиопластици
6.5.4	G44.810	Главобоља приписана интракранијалним ендоваскуларним процедурама
6.5.5	G44.810	Главобоља при ангиографији
6.6	G44.810	Главобоља приписана церебралној венској тромбози (I63.6)
6.7	G44.810	Главобоља приписана другом интракранијалном васкуларном поремећају
6.7.1	G44.81	Церебрална аутосомно доминантна артериопатија са субкортикалним инфарктами и леукоенцефалопатији (КАДАСИЛ) (I67.8)
6.7.2	G44.81	Митохондријска енцефалопатија, лактична ацидоза и шлогу сличне епизоде (МЕЛАС) (G31.81)
6.7.3	G44.81	Главобоља приписана бенигној ангиопатији централног нервног система (I99)
6.7.4	G44.81	Главобоља приписана питуитарној апоплексији (E23.6)
7	G44.82	Главобоља приписана невакуларном интракранијалном поремећају
7.1	G44.820	Главобоља приписана високом притиску ликвора
7.1.1	G44.820	Главобоља приписана идиопатској интракранијалној хипертензији (G93.2)

7.1.2	G44.820	Главобоља приписана интракранијалној хипертензији због метаболичних, токсичних или хормонских узрока (G93.2)
7.1.3	G44.820	Главобоља приписана интракранијалној хипертензији због хидроцефалуса (G91.8)
7.2	G44.820	Главобоља приписана ниском притиску ликвора
7.2.1	G44.820	Главобоља после дуралне пункције (G97.0)
7.2.2	G44.820	Главобоља код ликворне фистуле (G96.0)
7.2.3	G44.820	Главобоља приписана спонтано (или идиопатски) ниском притиску ликвора
7.3	G44.82	Главобоља приписана неинфективној запаљенској болести
7.3.1	G44.823	Главобоља приписана неуросаркоидози (D86.8)
7.3.2	G44.823	Главобоља приписана асептичном (неинфективном) менингитису (навести шифру за специфичну етиологију)
7.3.3	G44.823	Главобоља приписана другој неинфективној запаљенској болести (навести шифру за специфичну етиологију)
7.3.4	G44.82	Главобоља приписана лимфоцитном хипофизитису (E23.6)
7.4	G44.822	Главобоља приписана интракранијалној неоплазми (C00-D48)
7.4.1	G44.822	Главобоља приписана повишеном интракранијалном притиску или хидроцефалусу проузрокованом неоплазмом (шифра за спецификацију неоплазме)
7.4.2	G44.822	Главобоља директно приписана неоплазми (шифра за спецификацију неоплазме)
7.4.3	G44.822	Главобоља приписана карциноматозном менингитису (C79.3)
7.4.4	G44.822	Главобоља приписана хипоталамусној или питуитарној хипер- или хипосекрецији (E23.0)
7.5	G44.824	Главобоља приписана интратекалној ињекцији (G97.8)
7.6	G44.82	Главобоља приписана епилептичном нападу (G40.x или G41.x – шифра за спецификацију типа напада)
7.6.1	G44.82	Hemicrania epileptica (G40.x или G41.x – шифра за спецификацију типа напада)
7.6.2	G44.82	Главобоља после епилептичног напада (G40.x или G41.x – шифра за спецификацију типа напада)
7.7	G44.82	Главобоља приписана Кјаријевој (Chiari) малформацији типа I (Q07.0)
7.8	G44.82	Синдром пролазне главобоље и неуролошких дефицита са лимфоцитозом у ликвору

7.9	G44.82	Главобоља приписана другом не васкуларном интракранијалном поремећају
8	G44.82 G44.83	Главобоља приписана супстанцији или њеној обустави
8.1	G44.40	Главобоља изазвана акутном применом или излагањем супстанцији
8.1.1	G44.400	Главобоља изазвана дозором азотмооксида (NO) (X44)
8.1.1.1	G44.400	Главобоља непосредно изазвана дозором азотмооксида (NO) (X44)
8.1.1.2	G44.400	Одложена главобоља изазвана дозором азотмооксида (NO) (X44)
8.1.2	G44.40	Главобоља изазвана инхибитором фосфодиестерезе (X44)
8.1.3	G44.402	Главобоља изазвана угљенмоксидом (X47)
8.1.4	G44.83	Главобоља изазвана алкохолом (F10)
8.1.4.1	G44.83	Главобоља непосредно изазвана алкохолом (F10)
8.1.4.2	G44.83	Одложена главобоља изазвана алкохолом (F10)
8.1.5	G44.4	Главобоља изазвана састојцима хране или адитивима
8.1.5.1	G44.4	Главобоља изазвана мононатријумглутаматом (X44)
8.1.6	G44.83	Главобоља изазвана кокаином (F14)
8.1.7	G44.83	Главобоља изазвана канабисом (F12)
8.1.8	G44.40	Главобоља изазвана хистамином (X44)
8.1.8.1	G44.40	Главобоља непосредно изазвана хистамином (X44)
8.1.8.2	G44.40	Одложена главобоља изазвана хистамином (X44)
8.1.9	G44.40	Главобоља изазвана пептидом сродним калцитонинском гену (ЦГРП) (X44)
8.1.9.1	G44.40	Главобоља непосредно изазвана са ЦГРП (X44)
8.1.9.2	G44.40	Одложена главобоља изазвана са ЦГРП (X44)
8.1.10	G44.41	Главобоља као акутни штетни догађај приписан медикацији коришћеној за друге индикације (шифра за спецификацију неоплазме)

8.1.11	G44.4 G44.83	Главобоља изазвана акутном применом или излагањем другим супстанцијама (шифра за спецификацију супстанције)
8.2	G44.41	
	G44.83	Главобоља због прекомерне медикације
8.2.1	G44.411	Главобоља због прекомерне примене ерготамина
8.2.2	G44.41	Главобоља због прекомерне примене триптана
8.2.3	G44.410	Главобоља због прекомерне примене аналгетика (F55.2)
8.2.4	G44.83	Главобоља због прекомерне примене опиоида (F11.2)
8.2.5	G44.410	Главобоља због прекомерне примене комбиноване медикације (F55.2)
8.2.6	G44.410	Главобоља због прекомерне примене друге медикације (шифра за спецификацију супстанције)
8.2.7	G44.41 G44.83	Главобоља вероватно због прекомерне примене медикације (шифра за спецификацију супстанције)
8.3	G44.4	Главобоља као штетни догађај приписан хроничној медикацији (шифра за спецификацију супстанције)
8.3.1	G44.418	Главобоља изазвана применом егзогених хормона (Y42.4)
8.4	G44.83	Главобоља приписана обустави супстанције
8.4.1	G44.83	Главобоља због обуставе кофеина (F15.3)
8.4.2	G44.83	Главобоља због обуставе опиоида (F11.3)
8.4.3	G44.83	Главобоља због обуставе естрогена Главобоља због обуставе кофеина (Y42.4)
8.4.4	G44.83	Главобоља приписана прекиду хроничне примене других супстанција (шифра за спецификацију супстанције)
9		Главобоља приписана инфекцији
9.1	G44.82	Главобоља приписана интракранијалној инфекцији (G00-G09)
9.1.1	G44.821	Главобоља приписана бактеријском менингитису (G00.9)
9.1.2	G44.821	Главобоља приписана лимфоцитном менингитису (G03.9)
9.1.3	G44.821	Главобоља приписана енцефалитису (G04.9)
9.1.4	G44.821	Главобоља приписана апсцесу мозга (G06.0)

9.1.5	G44.821	Главобоља приписана субдуралном емпијему (G06.2)
9.2	G44.881	Главобоља приписана системској инфекцији (A00-B98)
9.2.1	G44.881	Главобоља приписана системској бактеријској инфекцији (шифра за спецификацију етиологије)
9.2.2	G44.881	Главобоља приписана системској вирусној инфекцији (шифра за спецификацију етиологије)
9.2.3	G44.881	Главобоља приписана другој системској инфекцији (шифра за спецификацију етиологије)
9.3	G44.821	Главобоља приписана ХИВ-у/АИДС-у (B22)
9.4	G44.821 G44.881	Хронична постинфективна главобоља (шифра за спецификацију етиологије)
9.4.1	G44.821	Хронична главобоља после бактеријског менингитиса (шифра за спецификацију етиологије)
10	G44.842	Главобоља приписана поремећају хомеостазе
10.1	G44.882	Главобоља приписана хипоксији и/или хиперкапнији
10.1.1	G44.882	Главобоља на великој надморској висини (W94)
10.1.2	G44.882	Главобоља при рођењу
10.1.3	G44.882	Главобоља због апнеје у спавању (G47.3)
10.2	G44.882	Главобоља при дијализи (Y84.1)
10.3	G44.813	Главобоља приписана артеријској хипертензији (I10)
10.3.1	G44.813	Главобоља приписана феохромоцитому (D35.0 (бенигна) или C74.1 (малигна))
10.3.2	G44.813	Главобоља приписана хипертензивној кризи без хипертензивне енцефалопатије (I10)
10.3.3	G44.813	Главобоља приписана хипертензивној енцефалопатији (I67.4)
10.3.4	G44.813	Главобоља приписана пре-еклампсији (O13-O14)
10.3.5	G44.813	Главобоља приписана еклампсији (O15)
10.3.6	G44.813	Главобоља приписана акутном пресорном одговору на егзогени агенс (шифра за спецификацију етиологије)
10.4	G44.882	Главобоља приписана хипотериоидизму (E03.9)
10.5	G44.882	Главобоља приписана гладовању (T73.0)

10.6	G44.882	Срчана главобоља (шифра за спецификацију етиологије)	13	G44.847 G44.848 G44.845	Кранијалне неуралгије и централни узроци бола у лицу
10.7	G44.882	Главобоља приписана другом поремећају хомеостазе (шифра за спецификацију етиологије)	13.1	G44.847	Тригеминусна неуралгија
11	G44.84	Главобоља или фацијални бол при поремећајима лобање, врата, ока, уха, носа, синуса, зуба, уста или других структура лица или лобање	13.1.1	G44.847	Класична тригеминусна неуралгија (G50.00)
11.1	G44.840	Главобоља приписана поремећају лобањских костију (M80-M89.8)	13.1.2	G44.847	Симптоматска тригеминусна неуралгија (G53.80) + (шифра за спецификацију етиологије)
11.2	G44.841	Главобоља приписана поремећају врата (M99)	13.2	G44.847	Глософарингеална неуралгија
11.2.1	G44.841	Цервикогена главобоља (M99)	13.2.1	G44.847	Класична глософарингеална неуралгија (G52.10)
11.2.2	G44.842	Главобоља приписана ретрофарингеалном тендонитису (M79.8)	13.2.2	G44.847	Симптоматска глософарингеална неуралгија (G53.830) + (шифра за спецификацију етиологије)
11.2.3	G44.841	Главобоља приписана краниоцервикалној дистонији (G24)	13.3	G44.847	Неуралгија нервуса интермедиуса (G51.80)
11.3	G44.843	Главобоља приписана поремећајима очију	13.4	G44.847	Горња ларингеална неуралгија (G52.20)
11.3.1	G44.843	Главобоља приписана акутном глаукому (H40)	13.5	G44.847	Назоцилијарна неуралгија (G52.80)
11.3.2	G44.843	Главобоља приписана грешкама рефракције (H52)	13.6	G44.847	Супраорбитална неуралгија (G52.80)
11.3.3	G44.843	Главобоља приписана хетерофорији и хетеротропији (латентном или манифестном страбизму) (H50.3-H50.5)	13.7	G44.847	Друге неуралгије завршних грана (G52.80)
11.3.4	G44.843	Главобоља приписана очном запаљенском поремећају (шифра за спецификацију етиологије)	13.8	G44.847	Окципитална неуралгија (G52.80)
11.4	G44.844	Главобоља приписана поремећајима ушију (H60-H95)	13.9	G44.851	Синдром врат-језик
11.5	G44.845	Главобоља приписана риносинуситису (J01)	13.10	G44.801	Главобоља због спољашње компресије
11.6	G44.846	Главобоља приписана поремећајима зуба, вилица или сродних структура (K00-K14)	13.11	G44.802	Главобоља при хладном стимулусу
11.7	G44.846	Главобоља или бол у лицу приписана поремећају темпоромандибуларног зглоба (K07.6)	13.1.1	G44.8020	Главобоља приписана спољашњој апликацији хладног стимулуса
11.8	G44.84	Главобоља приписана другим поремећајима лобање, врата, ока, уха, носа, синуса, зуба, уста или других структура лица или лобање (шифра за спецификацију етиологије)	13.1.2	G44.8021	Главобоља приписана ингестији или инхацији хладног стимулуса
12	R51	Главобоља приписана психијатријском поремећају	13.12	G44.848	Стални бол проузрокован компресијом, иритацијом или дисторзијом кранијалних живаца или горњих цервикалних коренова због структуре лезије (G53.80) + (шифра за спецификацију етиологије)
12.1	R51	Главобоља приписана поремећају соматизације (F45.0)	13.13	G44.848	Оптички неуритис (H46)
12.2	R51	Главобоља приписана психотичном поремећају (шифра за спецификацију етиологије)	13.14	G44.848	Очна дијабетична неуропатија (E10-E14)

13.15	G44.881	
	G44.847	Бол у глави или лицу приписан херпес зостеру
13.15.1	G44.881	Бол у глави или лицу приписан акутном херпес зостеру (В02.2)
13.15.2	G44.847	Постхерпетична неуралгија (В02.2)
13.16	G44.850	Толоза-Хантов (Tolosa-Hunt) синдром
13.17	G43.80	Офталмоплегична „мигрена“
13.18	G44.810	
	G44.847	Централни узроци бола у лицу
13.18.1	G44.847	Anaesthesia dolorosa (G52.800) + (шифра за спецификацију етиологије)
13.18.2	G44.810	Централни постапоплектични бол (G46.21)
13.18.3	G44.847	Бол у лицу приписан мултиплој склерози (G35)
13.18.4	G44.847	Дуготрајни идиопатски бол у лицу (G50.1)
13.18.5	G44.847	Синдром горећих уста (шифра за спецификацију етиологије)
13.19	G44.847	Друге кранијалне неуралгије или други централно посредовани бол у лицу (шифра за спецификацију етиологије)
14	R51	Друге главобоље, кранијалне неуралгије, централни или примарни бол у лицу
14.1	R51	Главобоља која није класификована на другом месту
14.2	R51	Неспецификована главобоља

Индекс појмова

А

Алкалоиди (ергота) 33, 35
Амитриптилин 39, 40, 81
Амнезија 47
Амплитуда 48, 54, 55, 63, 85
Аналгетици 24, 33, 40, 100
Антидепресиви 37, 39, 81
Антиеметици 33, 34, 40
Антиепилептици 37-39, 83, 85
Артерије (a. basilaris, a. centralis retinae, a. cerebri anterior, a. cerebri media, a. cerebri posterior, a. ophthalmicae) 23, 25, 35, 36, 38, 61, 84, 97, 101
Аура мигрене-типична, без мигренске главобоље, епилептична 3, 7, 11-15, 23, 25-28, 46, 52-55, 57, 58, 63, 79, 90, 93, 94

Б

Бета блокатори 37, 39
Бол-пулсирајући 16, 61

Ц

Цереброваскуларни акциденти 45
Циклооксигеназа 33

Д

Деполаризација 25, 26
Диференцијална дијагноза 3, 7, 45, 48, 50, 53, 54, 56, 58, 60, 63, 85, 91
Диклофенак 34
Домперидон 34, 40
Допамин 34

Е

ЕЕГ-електроенцефалографија 3, 7, 15, 18, 45-64, 81
Ендорфин 24
Естрогени 24, 100
Епилепсија 3, 7, 45, 46, 48, 50, 52-58, 60, 63
Епилептиформни графоеlementи 63
Ерготамин 35, 40, 100

Ф

Фактори преципитирајући 23, 24, 33

Фаза главобоље, постдрома 12, 16

Фонофобија 15, 79, 80, 91

Фотофобија 15, 80, 91

Фотостимулација 48, 50, 53

Г

Гама-аминобутерна киселина (ГАБА) 38

Главобоља 3, 7, 11-16, 23, 25-29, 33, 37, 40, 45, 55, 56, 58, 61-64, 79-83, 89, 90-104

Х

Хемиплегија 7, 11-14, 36, 46, 52, 55, 56, 63, 93

Хипервентилација 7, 46, 48, 57

Хидрокситриптамин 26

Хипогликемија 38, 56, 57

Хормони 24, 25, 98, 100

И

Ибупрофен 34, 40, 81

Индометацин 89, 91

Инхибитори моноаминооксидазе (МАО) 39

Интракранијални притисак 62, 90, 97, 98

К

Каналопатије 52

Компјутеризована томографија 15, 58

Кортикална депресија 25, 37

М

Магнетна резонанца 15, 28, 58,

Менингеом 64

Менингитис 56, 98, 100, 101

Менструална мигрена 24

Методи активације 48

Мучнина 11, 13, 15-18, 34, 55, 56, 61, 62, 79, 80, 91

Н

Наговештајни симптоми 12, 13, 17, 18

Неоплазма интракранијална 28, 46, 61, 62, 63, 98, 99

Нестероидни антиинфламаторни лекови (НСАИЛ) 33, 34, 40, 81

Неуралгија тригеминална 26, 36, 79, 82-85, 89, 97

О

Офталмоплегија 27, 28, 104

П

Повраћање 3, 11, 12, 15-18, 34, 35, 55, 56, 61, 62, 79, 80, 93

Повреда главе 56, 58, 95, 96

Пражњења (пароксизмална) 11, 12, 18, 50, 52, 53, 55, 57, 84, 91, 93-95

Продроми 7, 46

Профилактика 33, 36-40, 81, 83

Пропранолол 37, 39, 40

Простагландини 33

С

Серотонин 26, 27, 35, 81

Синдром-Алисе у земљи чуда 3, 13, 17

Скотом 3, 11, 13, 27, 28, 57

Статус мигренозни 12, 16, 23, 24, 90, 93

Суматриптан 36, 40, 83

Ш

Шиљак 50, 52, 54, 55, 60

Т

Талас спор, оштар 7, 25, 26, 45-63

Тригеминални нерв (n.trigeminus) 26, 36, 79, 82-85, 89, 97

Тригеминоваскуларни систем 24, 26, 83

Триптани 33, 35, 36, 40, 83, 100

Тромбоксан 33

Тумори 7, 45, 55, 61, 63

В

Валпроати 38-40, 83

Донатори



БЕО 300 ВРТ

ВРТ ДОБРЕ НАДЕ

NEUROWERK®

diagnostic devices made in germany

manufactured by

SIGMA Medizin-Technik

Ovlašćeni zastupnik i serviser GALABERN d.o.o. Beograd



SOLUTIONS