

Migrena – patogeneza, dijagnostika, klinička slika

prof. dr. sc. Vida Demarin, mr. sc. Vlasta Vuković

KB "Sestre milosrdnice", Klinika za neurologiju, Referentni centar za neurovaskularne poremećaje Ministarstva zdravstva RH, Zagreb

Migrena je česta primarna glavobolja, ali nije dovoljno dobro dijagnosticirana. Procjenjuje se da je ispravno dijagnosticirana u svega 41% žena i 29% muškaraca. Migrena također nije dovoljno dobro liječena, velik broj pacijenata se sam liječi, većina uzima tzv. OTC lijekove koji nisu specifična terapija za migrenu. Migrena je skupa bolest, direktni troškovi uključuju posjete obiteljskom liječniku, službi hitne pomoći, troškove eventualne hospitalizacije te lijekove. Indirektni troškovi čine 2/3 ukupnih troškova, a u njih se ubrajaju troškovi uzrokovani izostancima s posla i troškovi nastali zbog smanjene učinkovitosti na poslu. Klinička slika migrene dijeli se na migrenu bez aure, migrenu s aurom te ostale rjeđe oblike. Dijagnoza se bazira na anamnezi i kliničkoj slici. Nema specifične dijagnostičke metode za potvrdu migrene

Migrena je poznata od davnih vremena. Najstariji medicinski tekst, tzv. Eberov papirus, spominje "bol u pola glave" (SLIKA 1), a Hipokrat ju je opisao oko 400. godine pr. n. e. (SLIKA 2).

Prema jednoj anketi opće populacije, 90% odraslih osoba imalo je barem jednom u životu glavobolju, 75% je imalo recidivirajuće glavobolje unutar godinu dana, 50% navodi da je glavobolja bila jačeg intenziteta, 25% osoba navodi da je imalo recidivirajuće glavobolje jakog intenziteta, a 4% je navelo da ima svakodnevne glavobolje.¹

Glavobolje se dijele na primarne i sekundarne. U primarne se ubrajaju migrena, tenzijska glavobolja, tzv. cluster glavobolja (i druge trigeminalne autonomne cefalalgije) te ostale primarne glavobolje (glavobolja provocirana kašljem, naporom ili seksualnom aktivnošću, tzv. probadajuća glavobolja, hipnička glavobolja, glavobolja "poput udara groma", hemikranija kontinua).²

Premda je tenzijska glavobolja najviše zastupljena u općoj populaciji, migrena je druga po učestalosti među primarnim glavoboljama. Prema epidemiološkim istraživanjima, migrena je prisutna u 8-12% populacije: 4-12% muškaraca i 11-25% žena.^{3,4} Prevalencija migrene je općenito viša u Sjevernoj Americi i Europi, odnosno kod bjelačkog stanovništva, a niska u Africi i Aziji (SLIKA 3). Prevalencija migrene se razlikuje prema dobnim skupinama, spolu te etničkoj pripadnosti. Migrena se javlja u dvadesetim godinama života, s vrškom prevalencije u tridesetim, dok prevalencija pada prema kasnijoj životnoj dobi.⁵

Migrena je u općoj populaciji često neprepoznata i nedovoljno dobro dijagnosticirana. Prema nekim istraživanjima dijagnoza migrene postavljena je ispravno kod svega 41% žena i 29% muškaraca (SLIKA 4).



Slika 1. Najstariji medicinski tekst – Eberov papirus, Teba, Egipat 1550. pr.n.e.

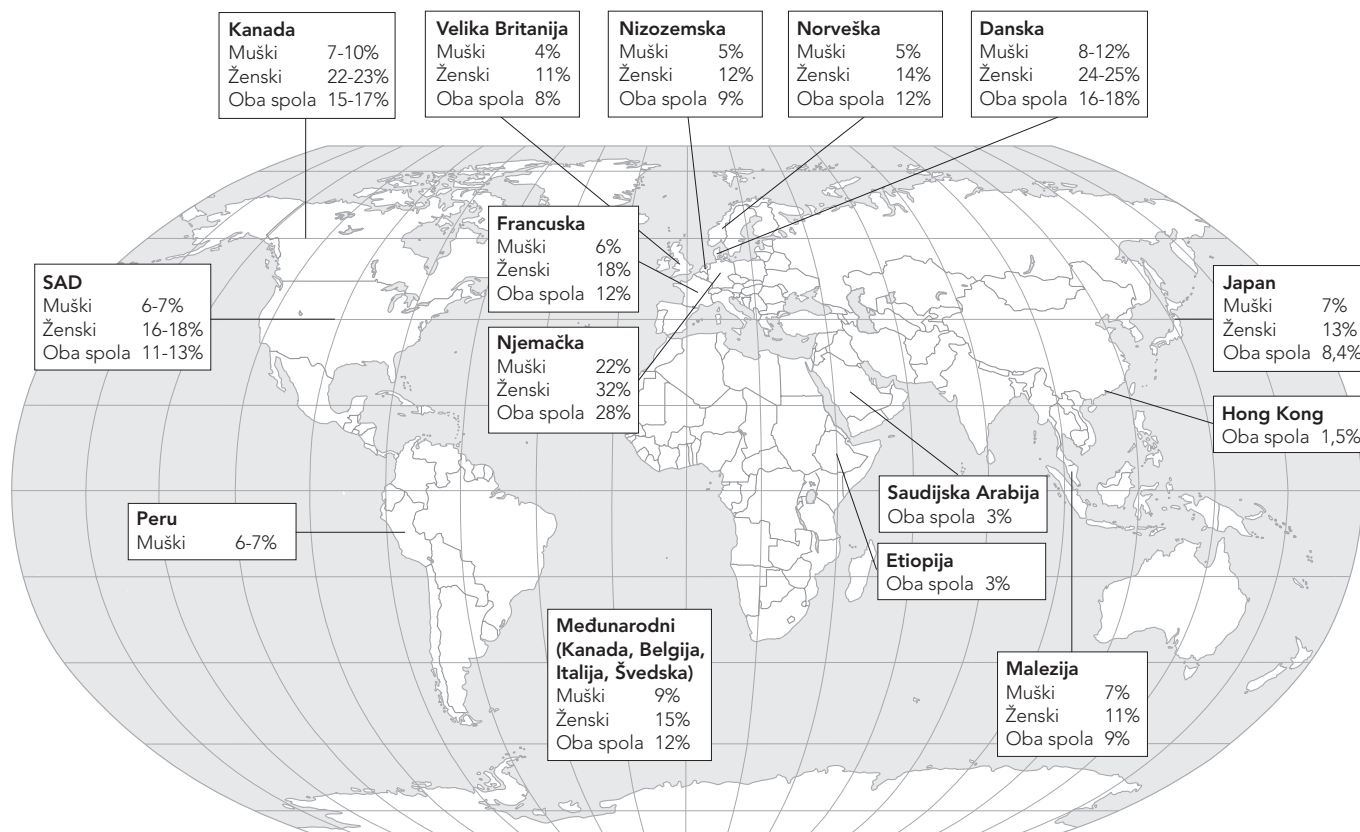


Slika 2. Hipokrat – opisao migrenu oko 400. godine pr. n. e.

Više od 50% osoba s glavoboljom ne konzultira liječnika u tegobama, a većina od onih koji dođu na prvi pregled ne dolazi više na kontrolu. Prema epidemiološkim podacima u SAD-u unutar prve godine od početka glavobolje 74% pacijenata posjeti liječnika, ali nakon treće godine samo se 21% i dalje konzultira, a 32% nikad ne zatraži pomoć liječnika. U SAD-u 20% migreničara posjeti neurologa, dok u Europi svega 5-15%.⁶ Premda ovakvih podataka za Hrvatsku nemamo, broj osoba s migrenom koji idu tražiti pomoć vjerojatno je vrlo nizak, osobito onih koji idu potražiti pomoć odmah kada se migrenski napadaji jave u životu.

Rješavanje problema glavobolje trebalo bi se odvijati u ordinacijama liječnika obiteljske medicine, dok bi specijalisti neurolozi trebali primati na pregled osobe s nejasnom kliničkom slikom, odnosno osobe s rjeđim vrstama glavobolje koje zahtijevaju daljnju obradu i specifično liječenje. Migrena nije adekvatno dijagnosticirana čak i od liječnika, jer ako se migrena dijagnosticira strogo prema IHS kriterijima, poneki pacijenti neće biti prepoznati kao migreničari. Prema IHS kriterijima, da bi se zadovoljili kriteriji za migrenu, bol mora biti jednostrana, pulsirajuća i uglavnom temporalno lokalizirana; međutim, zapažanja iz epidemioloških studija govore da se 41% pacijenata žali na obostranu bol, a lokalizacija bol može uključivati područje nosa, sinusa i vrata (što je često slučaj). Nadalje, bol nije uvijek pulsirajućeg karaktera, pacijenti navode da oko 50% vremena trajanja napadaja bol nije pulsirajuća, a kod nekih je vrlo rijetko odnosno kratkotrajno pulsirajućeg karaktera.

Osim što je migrena nedovoljno dijagnosticirana, ona je i nedovoljno učinkovito liječena; velik broj migreničara se sam liječi – uglavnom neuspješno, većina koristi tzv. OTC (*over the counter*) lijekove koji nisu specifični za migrenu. Od kada su unatrag 15-ak godina uvedeni na



Slika 3. Prevalencija migrene u svijetu

tržište, triptani su značajno pridonijeli kvaliteti života osoba s migrenom. Ukoliko terapija nije učinkovita ispočetka, pacijente je potrebno motivirati da nastave započetu terapiju, treba im objasniti sve mogućnosti liječenja te ponuditi druge lijekove na raspolaganju.

Ekonomski aspekt migrene

Osim što uzrokuje bol i onesposobljenost pojedinca, migrena ima utjecaj i na emocionalni, socijalni i ekonomski aspekt pojedinca. Svjetska zdravstvena organizacija stavlja migrenu u vrh stanja koja uzrokuju značajnu onesposobljenost. Ekonomski aspekt se ne odnosi samo na pojedinca već i na širu zajednicu ako se uzme u obzir prevalencija migrene u općoj populaciji. S emocionalnog aspekta migrena uzrokuje česte promjene raspoloženja, kod nekih osoba i manjak emocionalne kontrole; pacijenti često imaju strah da neće ispuniti tuđa očekivanja, društvene i obiteljske obaveze, što rađa osjećaj bespomoćnosti i uzrokuje još veći životni stres te stvara podlogu za daljnje migrenske napadaje. Pojedinaac migreničar često razvija strah od mogućeg napadaja migrene, što ga ometa u planiranju svakodnevnih životnih aktivnosti.

Smatra se da je radna sposobnost za vrijeme migrene smanjena na 34-60% (podaci se odnose samo na osobe koje ostaju raditi za vrijeme napadaja migrene).⁷ Ako se zna da otprilike 3/4 pacijenata s migrenom ima smanjenu radnu sposobnost i da 1/2 ima značajno smanjenu radnu sposobnost koja zahtijeva prestanak svake aktivnosti i ležanje u krevet, migrena se može okvalificirati kao skupa bolest. Postoje brojne studije i analize o procjeni troškova uzrokovanih migrenom u osnovi se dijele na direktne i indirektno. U direktne se ubrajaju posjeti liječniku obiteljske medicine, hitnoj službi, troškovi eventualne hospitalizacije te troškovi farmakoterapije. Indirektni troškovi čine 2/3 ukupnih troškova, a u njih se ubrajaju troškovi uzrokovani izostancima s posla te troškovi zbog smanjene produktivnosti. Prema podacima iz SAD-a, indirektni troškovi iznose 13-15 milijardi dolara godišnje; izostanci s posla uzrokuju 7,9 milijardi troškova, a zbog smanjene produktivnosti se gubi 5,4

milijardi dolara godišnje.⁷

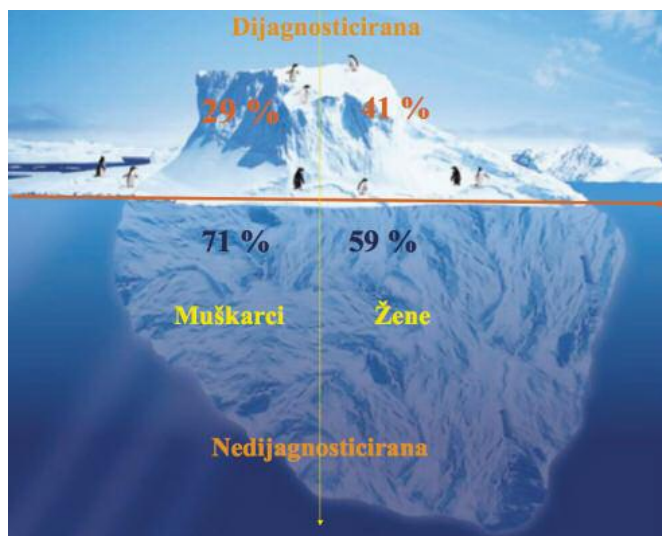
Jedna studija je pokazala da osobe s migrenom, u usporedbi s grupom osoba slične dobi, spola, obrazovanja i sl., imaju dvostruko veću potrebu za medicinskom skrbi, a sveukupni troškovi grupe migreničara su 1,5 puta veći u odnosu na usporednu grupu.⁸

Slična studija koja je uključila u analizu i komorbiditet, također je pokazala da se na indirektno troškove odnosi 2/3 ukupnih troškova, kao i da osobe s jakim migrenama "uzrokuju" više troškove za poslodavce i zajednicu uopće.⁹

Brojne studije su potvrdile učinkovitost triptana, osobito u usporedbi s OTC lijekovima, analgeticima i sl. U jednoj studiji, od ukupno 663 ispitana migreničara 70% je navelo da preferira triptane u odnosu na druge netriptanske lijekove; 52% preferira samo triptane u akutnom napadaju, a 48% kombinaciju triptana i nekog drugog netriptanskog lijeka; triptani su sveukupno ocijenjeni kao bolji zbog bolje učinkovitosti, boljeg općeg osjećanja te zbog manje nuspojave u odnosu na druge lijekove.¹⁰

Tablica 1. Predstojeći zadaci za poboljšanje skrbi bolesnika s glavoboljama

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



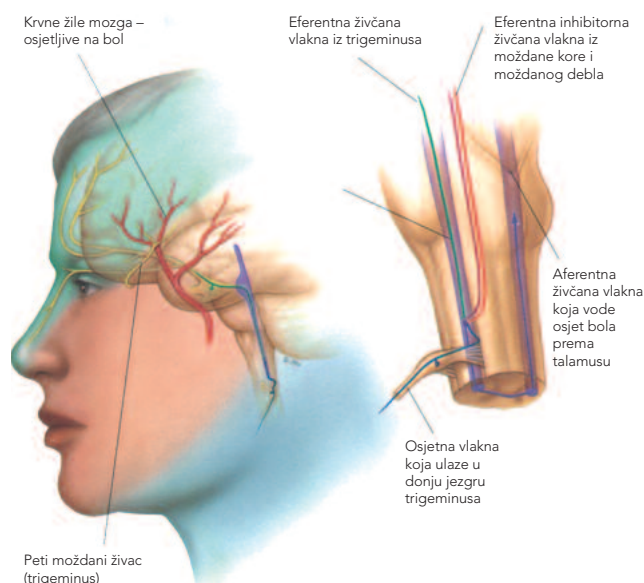
Slika 4. Simbolički prikaz postotka dijagnosticirane migrene

Grupa autora s Mayo klinike u potankosti je izračunala i prikazala troškove grupe osoba koje su uzimale sumatriptan (dalje u tekstu grupa S) tijekom 6 mjeseci u odnosu na grupu koja je uzimala druge lijekove (dalje u tekstu grupa non-S).¹¹ Troškovi liječenja su podijeljeni na troškove posjeta liječniku: grupa S je trošila 18,3 \$ a grupa non-S 26,2 \$; trošak lijekova je iznosio 74,8 \$ u grupi S i 22 \$ u grupi non-S. Iz ovoga proizlazi da je za 25 \$ veći trošak za svaki dan u kojem je spriječen napadaj migrene u grupi S. Ovaj trošak ulazi u proračun kojim društvo (odnosi se na američko) želi (i može) platiti poboljšanje kvalitete života populacije kao npr. kod hipertenzije i hiperlipidemije. Nadalje: nakon uvođenja sumatriptana ukupno vrijeme odsutnosti odnosno smanjene učinkovitosti se smanjilo u istoj grupi tako da je odnos dobiti i troška (*benefit-to-cost ratio*) za svaki dolar potrošen za terapiju sumatriptanom iznosio 5,67 \$ za društvo u cjelini za grupu S. U radu se napominje da se odnos dobiti i troška od 2:1 odnosi na farmaceutske proizvode koji se smatraju da nose visoku dobit, što znači da je odnos dobiti i troška za sumatriptan vrlo visok. Dalje: ukupna ušteda radi bolje produktivnosti u grupi S iznosila je 269,9 \$, a potrošnja zbog upotrebe sumatriptana 47,6 \$; ukupna ušteda po pacijentu u 6 mjeseci je tada iznosila 222 \$, što iznosi 2498 \$ godišnje po pacijentu. Autori smatraju da je ukupna dobit vjerojatno i veća jer u analizu nije uračunato vrijeme potrošeno na dolazak liječniku po terapiju te troškovi njege obitelji. Osim toga, ukupna dobit od terapije sumatriptanom bit će u budućnosti i veća jer se više žena zapošljava, a smanjuju se i razlike među plaćama između muškaraca i žena.

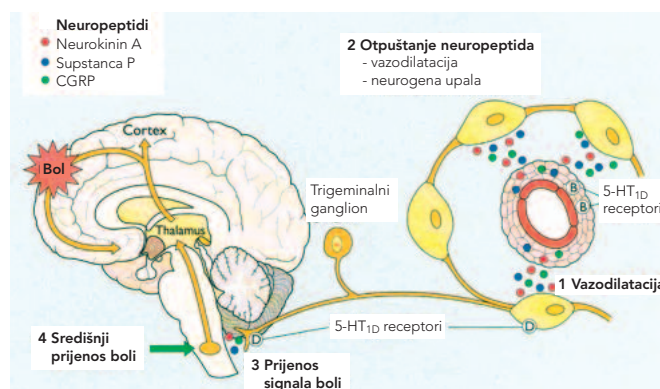
Ovdje su navedene analize dobiti i cijene za migrenu s obzirom da je prevalencija migrene u općoj populaciji relativno visoka, a smatra se da migrena nije adekvatno liječena. Premda ovakvih analiza za druge vrste glavobolja uglavnom nema, i ostale vrste glavobolja potrebno je bolje liječiti, odnosno liječnici bi trebali više pažnje posvetiti liječenju tenzijske glavobolje koja je najzastupljenija primarna glavobolja uopće. Predstojeći zadaci za poboljšanje skrbi bolesnika s glavoboljama prikazani su u TABlici 1.

Patogeneza migrena

Mehanizam razvoja migrenske glavobolje nije sasvim razjašnjen. Po teoriji neurogene upale glavno zbivanje je upala u stijenci krvne žile, što dovodi do ekstravazacije nociceptivnih supstanci i uzrokuje zadržavanje stijenke i dilataciju glatkih mišićnih stanica. Otpuštanje vazoaktivnih neuropeptida uzrokuje depolarizaciju trigeminalnih perivaskularnih aksona, što uzrokuje bolni podražaj (SLIKA 5 i 6).¹² Epidemiološka istraživanja širine lumena vertebralnih arterija i ultrazvučna istraživanja promjene cerebralne hemodinamike i vazoreaktivnosti za vrijeme i između napadaja migrene pomogla su u razjašnjavanju patomehanizma migrene.¹³⁻¹⁵



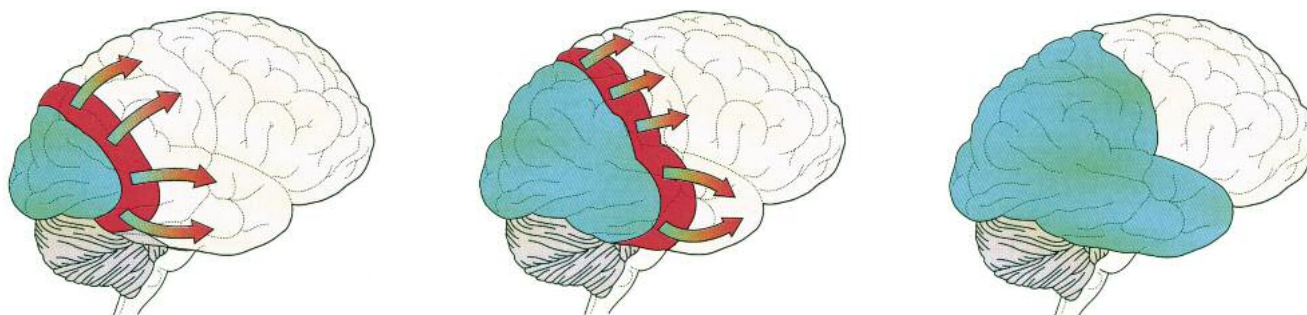
Slika 5. Prikaz struktura i živčanih vlakana osjetljivih na bol



Slika 6. Shematski prikaz mehanizma nastanka migrene

Istraživanja su potvrdila da genetski čimbenici također imaju ulogu u pojavi migrene. Čini se da je migrena poligeniski poremećaj; kombinacija genetskih i okolišnih čimbenika presudna je za nastanak migrene. Smatra se da je genetski potencijal zaslužan za 30% rizika, a čimbenici iz okoline za ostalih 70% rizika za razvoj migrene. Kod obiteljske hemiplegične migrene radi se primarno o genskom poremećaju (ustanovljeno je barem 10 mutacija na CACNA1A genu).¹⁶ Također je poznato da poremećaj tipa P neuronalnih kalcijevih kanala koji moduliraju otpuštanje ekscitatornih neurotransmitera i 5-hidroksitriptamina preidspira migrenskim napadajima (odnosno oslabljuje samozaštitni mehanizam). Nadalje kalcijevi kanali P/Q tipa reguliraju otpuštanje glutamata, sudjeluju u mehanizmu kortikalne depresije te najvjerojatnije imaju značajnu ulogu u započinjanju migrenske aure.

Aura. Donedavno se smatralo da je aura uzrokovana cerebralnom vazokonstrikcijom, a glavobolja reaktivnom vazodilatacijom; međutim, danas se smatra da je aura uzrokovana neuralnom disfunkcijom. Aura počinje hiperemičnom fazom nakon koje slijedi smanjeni kortikalni protok što se širi po korteksu. Tzv. kortikalno šireća depresija odvija se brzinom 2-3 mm/min, a karakterizirana je promjenom potencijala odnosno prolaznim povećanjem kalija, dušičnog oksida i glutamata te povećanjem kortikalnog protoka krvi, nakon čega slijedi sniženje protoka (SLIKA 7).¹⁷ Kortikalno šireća oligemija odgovora vremenski kliničkim zapažanjima o trajanju skotoma, čime se objašnjava njihova povezanost. Metodama funkcionalnog neuroimaginga pokazalo se da ne dolazi do poremećaja difuzije, što govori u prilog tome da za vrijeme aure ne dolazi do ishemijskog poremećaja.



Slika 7. Kortikalna šireća depresija

Rezultati istraživanja s vidnim i slušnim evociranim potencijalima sugeriraju da je migrenska aura uzrokovana neuronalnom hiperkscitabilnošću zbog kortikalne dezinhibicije.¹⁸

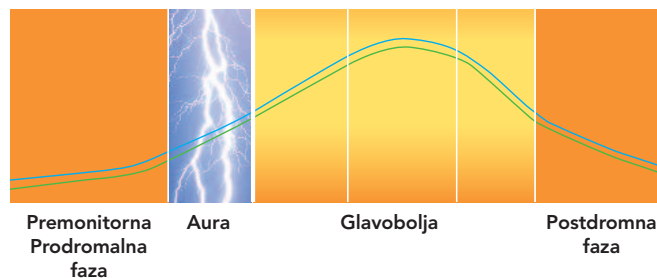
Glavobolja. Glavobolja je najvjerojatnije rezultat aktivacije nociceptora u meningama i krvnim žilama udružene s promjenom modulacije boli u centralnim putovima. Podražaj trigeminoautonomnih putova aktivira otpuštanje vazoaktivnih polipeptida te posljedičnu vazodilataciju.¹⁹ Trigeminalni senzorni neuroni sadrže supstancu P, calcitonin gene-related peptid i neurokinin A koji se stimulacijom živca otpuštaju iz ogranaka senzornih C-vlakana i uzrokuju neurogenu upalu.²⁰ Neuropeptidi djeluju na stijenke žile da dovode do vazodilatacije, ekstravazacije proteina plazme i aktivacije trombocita.²¹ Centralna senzitivizacija najvjerojatnije igra ulogu u održavanju faze boli. Mehanizam djelovanja ergotamina i triptana sastoji se u njihovom konstriktornom učinku na ekstracerebralne intrakranijalne žile, inhibiranju trigeminalnih neurona i blokiranju transmisije u trigeminalnu jezgru; također blokiraju ekstravazaciju proteina plazme i otpuštanje neuropeptida.

Dijagnostika

Dijagnoza migrene, u prvom redu, bazira se na anamnezi i kliničkoj slici. Ne postoji dijagnostička metoda kojom bi se potvrdila migrena (SLIKA 8). Neuroradiološka i neurofiziološka obrada je indicirana kada se diferencijalno dijagnostički postavlja sumnja na postojanje patomorfološkog supstrata; a to je u slučajevima kada se na temelju anamneze i kliničke slike sumnja da su migrenski napadaji (migrena s aurom, retinalna migrena, komplikacije migrene) uzrokovani npr. vaskularnom malformacijom, tumorom, moždanim udarom itd.^{22,23} Klasična slika obične migrene ili migrene s aurom ne zahtijeva posebnu dijagnostičku obradu. Najvažnija dijagnostička "metoda" je vođenje dnevnika glavobolja u koji će pacijenti unositi podatke o učestalosti, trajanju i intenzitetu napadaja, lokalizaciji i karakteru boli, popratnim tegobama (mučnina, foto i fonofobija). Vrijednost vođenja dnevnika je u tome što se prema navedenim podacima lakše može odrediti o kojoj se vrsti glavobolje radi (migrena, tenzijska) i koja je točno njihova učestalost. Na taj se način lakše može preporučiti najprimjerenija terapija (akutna i profilaktična).

Dodatni podaci koji mogu pomoći u ispravnom postavljanju dijagnoze, a koji idu u prilog migrenskoj glavobolji:²⁴

1. strana boli je promjenjiva u više od 50% slučajeva (kod osoba koje imaju unilateralnu bol)



Slika 8. Grafički prikaz nastanka migrene. Krivulja prikazuje razvoj migrenske glavobolje koja kulminira jakim pulsirajućom boli

2. jaki osjećaj mučnine ili povraćanje, foto ili fonofobija mogu u blažem intenzitetu biti prisutni i kod tenzijske glavobolje, stoga je potrebno odrediti težinu simptoma (jaki simptomi idu u prilog migreni)

3. obiteljska anamneza – vrijedan podatak je postojanje migrene kod rođaka prvog koljena; migrena bez aure je prisutna 1,9 puta više, a migrena s aurom oko 1,4 puta više kod rođaka u prvom koljenu nego u ostaloj populaciji

4. prodromalni simptomi (iritabilnost, promjene raspoloženja itd.) – javljaju se u 7-88% osoba

5. napadaji glavobolje u perimenstrualnom razdoblju

6. po nekim istraživanjima "morska bolest" je češće prisutna kod osoba s migrenom

7. podatak o cikličkom povraćanju, abdominalnim bolovima i benignom paroksizmalnom vertigu u dječjoj dobi ide u prilog migrenskoj glavobolji u odrasloj dobi.

Podaci koji ne idu u prilog migrenskoj glavobolji:

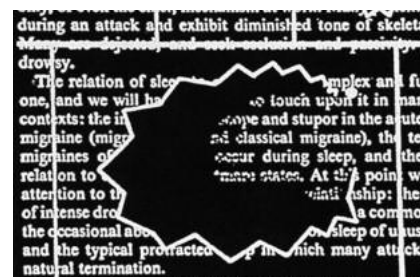
1. promjena jačine simptoma, frekvencije napadaja, karaktera boli ili progresivno pogoršanje simptoma – potrebno je isključiti sekundarne uzroke

2. glavobolja koja je prisutna od jutra, pogoršava se Valsalvinim manevrom, počinje nakon 40. godine života ili je udružena s neurološkim ispadima – potrebno je isključiti sekundarne uzroke

3. glavobolja udružena sa sistemskim simptomima (mialgija, febrilitet, gubitak težine) – zahtijeva proširenu dijagnostičku obradu

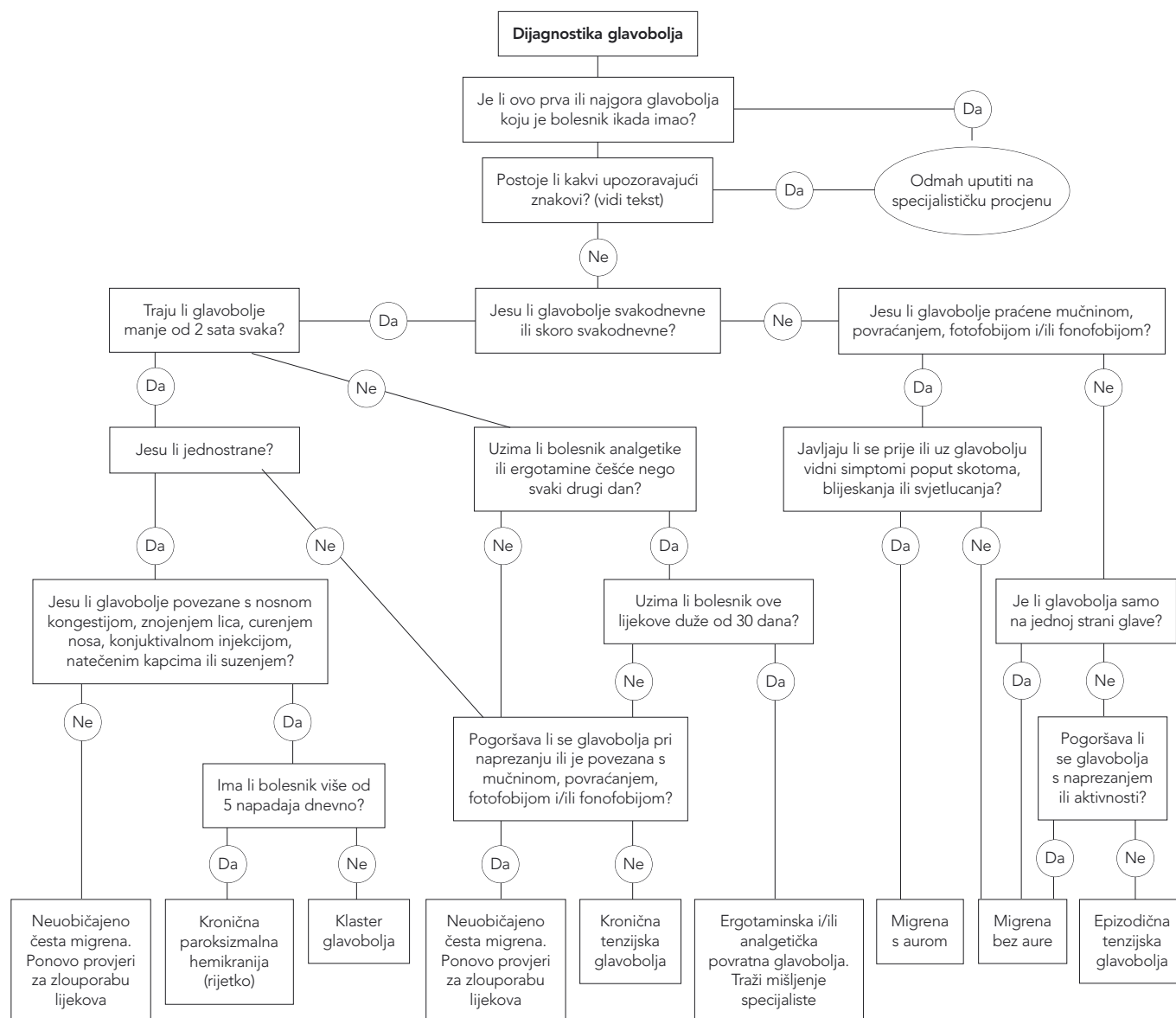
4. glavobolja koja se ne smiruje na standardne mjere liječenja.

Algoritam za dijagnostiku glavobolje prikazan je u PRILOGU 1.



Slika 9. Ispadi vidnog polja uslijed glavobolje – skotom

Prilog 1. Algoritam za dijagnostiku glavobolje



Klinička slika migrene

Nedavno je objavljena druga klasifikacija glavobolja u sklopu međunarodnog udruženja glavobolja, International Headache Society: The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition.² Nova klasifikacija donosi novu podjelu migrena i ostalih primarnih glavobolja, a klasificirani su i neki novi entiteti glavobolja. Osnovni svrha ove nove klasifikacije je poboljšanje dijagnostike glavobolja te shodno tomu i bolje liječenje. Za postavljanje dijagnoze migrenske glavobolje prema IHS klasifikaciji potrebna su u anamnezi barem 5 napadaja koji zadovoljavaju sljedeće kriterije:

1. Migrena bez aure – glavobolja koja traje 4-72 sata (liječena ili neuspješno liječena)

a) glavobolja koja ima barem dvoje od sljedećega:

- unilateralna lokalizacija
- pulsirajući karakter
- umjereni do jaki intenzitet
- pogoršava se fizičkom aktivnošću

b) za vrijeme glavobolje postoji barem jedno od sljedećeg:

- mučnina i/ili povraćanje
- fotofobija i fonofobija

2. Migrena s aurom – kriteriji kao kod migrene bez aure, ali napadaju prethodi aura. Aura je karakterizirana barem jednim od

sljedećeg (bez motoričke slabosti):

- potpuno reverzibilni vidni simptomi (scintilirajući skotomi) (SLIKA 9)
- potpuno reverzibilni osjetni simptomi (parestezije ili “odrvjenjelost”) (SLIKA 10)
- potpuno reverzibilni poremećaj govora

Barem dvoje od sljedećeg:

- homonimni vidni simptomi i/ili unilateralni senzorni simptomi
- simptomi aure (jedan li više) razvijaju se tijekom > 5 min
- svaki simptom aure traje između 5 i 60 minuta

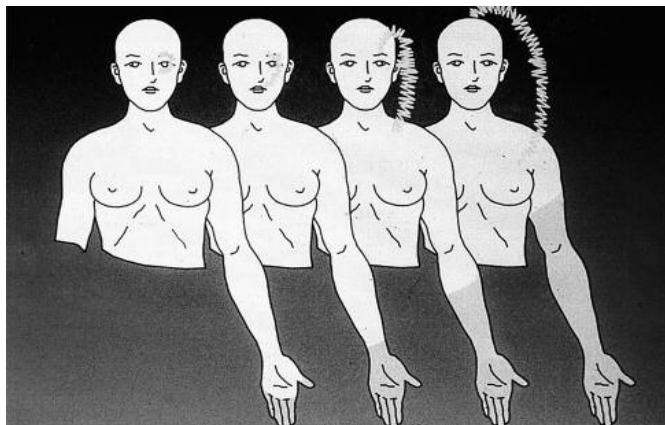
U IHS klasifikaciji navode se još:

1. tipična aura s nemigrenskom glavoboljom – karakterizirana je aurom za vrijeme ili nakon koje počinje glavobolja koja ne zadovoljava sve kriterije za migrenu bez aure.

2. tipična aura bez popratne glavobolje – nakon aure ne slijedi glavobolja (migrena ili nemigrenska glavobolja).

3. obiteljska hemiplegična migrena – karakterizirana je aurom koja se sastoji od potpuno reverzibilnog motoričkog deficita i barem jednog simptoma poput reverzibilnog vidnog, ili osjetnog poremećaja, ili poremećaja govora te dva kriterija od sljedećeg:

- simptomi aure (jedan li više) razvijaju se tijekom > 5 min



Slika 10. Aura – osjetni simptomi u jednom ekstremitetu i/ili dijelu lica

- svaki simptom aure traje između 5 minuta i 24 sata
- glavobolja koja zadovoljava kriterije navedene za migrenu bez aure.

U kriterije za dijagnosticiranje ove vrste migrene ulazi obavezno i podatak da pacijent zna barem za jednog rođaka iz prvog ili drugog koljena koji ispunjava prethodno navedene kriterije. U 20% pacijenata može se zapaziti nistagmus ili cerebelarna ataksija, a kod ponekih i febrilitet, znakovi meningizma i poremećaj stanja svijesti.¹⁶ Ova vrsta migrene je posebna po tome što su utvrđene mutacije na kromosomu 19 (kod tipa 1) i na kromosomu 1 (kod tipa 2), a prenosi se autosomno dominantno.

4. sporadična hemiplegična migrena – karakterizirana je migrenom koja zadovoljava sve kriterije kao kod obiteljske hemiplegične migrene, ali nema anamnestičkog podatka o postojanju rođaka s istim kriterijima.

5. bazilarni tip migrene – barem 2 napadaja koji se sastoje od jednog ili više simptoma aure koji se razvijaju između 5 i 60 minuta, a nakon kojih slijedi migrenska glavobolja. Aura se mora sastojati od barem dva od slijedećih simptoma, a koji su potpuno reverzibilni (motorički deficit ne smije biti prisutan): dizatrija, vertigo, tinitus, hipoakuzija, dvoslike, vidni simptomi istovremeno u temporalnim ili nazalnim polovicama vidnog polja, ataksija, smanjena razina svijesti, istovremeno obostrano parestezije.

6. retinalna migrena – karakterizirana je potpuno reverzibilnim monokularnim pozitivnim i/ili negativnim vidnim fenomenima kao npr. scintilacije, skotomi ili sljepoća (ovi fenomeni trebaju biti potvrđeni za vrijeme napadaja od liječnika ili kasnije na temelju crteža pacijenta), a za vrijeme ili nakon kojih slijedi migrenska glavobolja. Između napadaja oftalmološki pregled mora biti uredan.

Komplikacije migrene

Nekoliko je mogućih komplikacija migrene:

a) kronična migrena – prisutnost glavobolje poput migrene bez aure tijekom više od 15 dana u mjesecu tijekom više od 3 mjeseca; kod ovih pacijenata glavobolja se teško razlikuje od glavobolje uzrokovane prekomjernim uzimanjem analgetika

b) migrenski status – napadaj migrene u kojem faza glavobolje traje više od 72 sata (liječena ili neliječena). Glavobolja je kontinuirana, jakog intenziteta ili postoje razdoblja bez boli, ali koja traju manje od 4 sata

c) perzistentna aura bez infarkta – napadaj je isti kao i prethodni ali simptomi aure traju više od 7 dana, bitno je naglasiti da ne smiju postojati neuroradiografski dokazi o leziji u korespondirajućem teritoriju; potrebno je isključiti leukoencefalopatiju i migrenski infarkt pomoću MRI. Simptomi mogu trajati mjesecima ili godinama

d) migrenski infarkt – napadaj migrene s aurom je isti kao i prije osim što jedan ili više simptoma aure traju dulje od 60 minuta, a neuroradiografski se dokaže postojanje lezije u korespondirajućem teritoriju

e) epileptički napadaj provociran migrenom – migrena s aurom

za vrijeme koje ili unutar 60 minuta dolazi do epileptičkog napadaja f) vjerojatna migrena (sa ili bez aure) – svi kriteriji osim jednoga su zadovoljeni.

Migrena se javlja u 22% bolesnika koji imaju cerebralnu autosomno dominantnu arteriopatiju sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (CADASIL); stanje je karakterizirano i subkortikalnim lakunarnim infarktima (84%), progresivnom demencijom sa pseudobulbarnom parezom (31%) i depresijom (20%).²⁵ Kod osoba s CADASIL-om je ustanovljena mutacija na Notch3 genu 19. kromosoma. MRI bolesnika pokazuje lezije u bijeloj supstanci, a biopsija kože s nalazom agranularnog osmiofilnog materijala u bazalnoj membrani glatkih mišićnih stanica žila potvrđuje dijagnozu.²⁶

Zaključak

Premda je migrena česta primarna glavobolja, nije dovoljno dobro dijagnosticirana, niti dovoljno dobro liječena; stoga je prijeko potrebno ukazati pacijentima da postoje specifični lijekovi za liječenje migrenskog napadaja, tzv. triptani. S obzirom da je migrena “skupa bolest”, pravilno liječenje pacijenata s migrenom smanjit će troškove koji uključuju posjete obiteljskom liječniku, službi hitne pomoći, troškove eventualne hospitalizacije, a smanjit će se i indirektni troškovi u koje se ubrajaju troškovi uzrokovani izostancima s posla i troškovi nastali zbog smanjene učinkovitosti na poslu. **M**

LITERATURA

- Castillo J, Munoz P, Guitera V, Pascual J. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999; 39:190-6.
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd edition. *Cephalalgia* 2004; 24 (suppl 1):14-5.
- Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race and other sociodemographic factors. *JAMA* 1991; 267:64-9.
- Rasmussen BK, Breslau N. Migraine: epidemiology. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA eds. *The Headaches*. New York: Raven Press, 1993; 169-73.
- Breslau N, Rasmussen BK. The impact of migraine. *Epidemiology, risk factors, and co-morbidities*. *Neurology* 2001; 56 (suppl 1):4-12.
- Richard A, Massiou H, Herrmann MA. Frequency and profile of migraine patients seen by general practitioners. *Semin Hop Paris* 1999; 75:440-6.
- Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999; 159:813-8.
- Clouse JC, Osterhaus JT. Healthcare resource use and costs associated with migraine in a managed healthcare setting. *Ann Pharmacother* 1994; 28:659-64.
- Edmeads J, Mackell JA. The economic impact of migraine: an analysis of direct and indirect costs. *Headache* 2002; 42:501-9.
- Robbins L. Triptans versus analgesics. *Headache* 2002; 42:903-7.
- Lofland JH, Kim SS, Batenhorst AS, Johnson NE et al. Cost-effectiveness and cost-benefit of Sumatriptan in patients with migraine. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:1093-101.
- Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43(suppl 3):16-20.
- Demarin V, Rundek T, Podobnik Šarkanji S, Lovrenčić Huzjan A. A correlation of 5-hydroxytryptamine and cerebral vasoreactivity in patients with migraine. *Functional neurology* 1994; 9:235-45.
- Lovrenčić Huzjan A, Demarin V, Rundek T, Šerić V. Cerebral haemodynamic changes during migraine attack. *Periodicum Biologorum* 1995; 97:127-32.
- Lovrenčić Huzjan A, Demarin V, Rundek T, Vuković V. Role of vertebral artery hypoplasia in migraine. *Cephalalgia* 1998; 18:684-6.
- Ducros A, Deiner C, Joutel A. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001; 345:17-24.
- Olesen J, Friberg L. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28:791-8.
- Schoenen J, Thomsen LL. Neurophysiology and autonomic dysfunction in migraine. U: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, ur. *The Headaches*. 2nd edn. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000; 301-12.
- Pietroben D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:386-98.
- Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated plasma extravasation in dura matter: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache. *Cephalalgia* 1988; 8:83-91.
- Dimitriadou V, Buzzi MG, Theoharides TC. Ultrastructural evidence for neurogenically mediated changes in blood vessels of the rat dura mater and tongue following antidromic trigeminal stimulation. *Neuroscience* 1992; 48:187-203.
- Demarin V, Vuković V, Lovrenčić-Huzjan A, Lušić I, Jančuljak D, Wilhelm K, Zurak N. Evidence based guidelines for treatment of primary headaches. Report of The Croatian Neurovascular Society, in print *Acta clin Croat*.
- Silberstein SD. Practice parameter-evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology for the US Headache Consortium. *Neurology* 2000; 55:754-62.
- Silberstein SD. Migraine. *Lancet* 2004; 363:381-91.
- Chabriet H, Vehedi K. Clinical spectrum of CADASIL: a study of seven families. *Lancet* 1995; 346:934-9.
- Joutel A, Vahedi K, Corpechot C. Strong clustering and stereotyped nature of Notch 3 mutations in CADASIL patients. *Lancet* 1997; 350:1511-5.