

# Neuropatska bol u glavobolji

DAVOR JANČULJAK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Klinički bolnički centar Osijek, Klinika za neurologiju Osijek i

<sup>2</sup>Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, Osijek, Hrvatska

Većina neuropatija u području glave javljaju se kao orofacijalne neuralgije, dakle boli u području lica i usne šupljine, a manjim dijelom u dijelu glave gdje se inače pojavljuju glavobolje. Trigeminalna neuralgija rijetko se javlja u području glave supraorbitalno (u oko 4 %). Bol se u trigeminalnoj neuralgiji liječi farmakološki primarno antikonvulzivima (karbamazepinom, okskarbazepinom), miorelaksansom baklofenom, a iznimno neuroleptikom pimozidom. U farmakorezistentnim slučajevima indicirane su kirurške i radiokirurške metode. Diferencijalno-dijagnostički idiopatsku i klasičnu trigeminalnu neuralgiju treba razlikovati od simptomskih neuralgija (postherpetična) i neuropatija u području čela i orbita (posttraumatska, oftalmoplegična) te od primarne idiopatske probadajuće glavobolje i numularne glavobolje. Neke primarne glavobolje mogu se javljati istovremeno s trigeminalnom neuralgijom (*cluster-tic* sindrom, paroksizmalna hemikranija-*tic* sindrom i *hemicrania continua-tic* sindrom). U primarnim glavoboljama, kao što su migrena i glavobolja tenzijskog tipa uz klasičnu nociceptivnu i specifičnu neurogenu bol može nastati neuropatska bol zbog centralne senzitivacije koja se klinički očituje alodinijom i hiperalgezijom. Rana primjena triptana u migrenskom napadaju sprječava pojavu centralne senzitivacije i omogućuje izbjegavanje alodinije. Centralno uzrokovana neuropatska bol u području glave nastaje kao posljedica bolesti i oštećenja u središnjem živčanom sustavu ( najčešće moždani udar ili multipla skleroza).

**KLJUČNE RIJEČI:** neuropatska bol, trigeminalna neuralgija, glavobolja

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:** Prof. dr. sc. Davor Jančuljak, dr. med.  
Vijenac I. Mažuranića 1  
31 000 Osijek, Hrvatska  
E-pošta: davjanc@gmail.com

## UVOD

Kada govorimo o neuropatskoj boli u području glave, pod tim ne podrazumijevamo nužno da se ona očituje klinički glavoboljom (cefalalgijom). Naime, po definiciji Međunarodne udruge za glavobolje (IHS) pod glavoboljom se smatra svaka bol u području neurokranija, koja se javlja iznad orbitomeatalne linije i kranio-cervikalnog prijelaza u stražnjem dijelu glave (1). Većina čistih neuropatskih bolnih stanja u području glave javljaju se kao orofacijalne neuralgije, dakle boli u području lica i usne šupljine, a manjim dijelom u dijelu glave gdje se inače pojavljuju glavobolje. U manjem se broju bolesnika neuralgija trigeminalnog živca može javiti kranijalnije - supraorbitalno u području inervacije 1. grane živca (rjeđe kao idiopatska, a češće kao simptomatska - npr. postherpetična), a bol neuralgije okcipitalnog živca može se projicirati u zatiljni dio glave. No, neuralgija nije jedini oblik neuropatske boli u

glavi. Primarne glavobolje mogu dobiti komponente neuropatske boli u svojoj transformaciji od klasične nociceptivne boli. Migrena je tipični primjer složenog mehanizma poremećaja nocicepcijskog sustava, gdje nakon periferne senzitivacije u trigeminovaskularnom sustavu i posljedične neurovaskularne upale ponavljanjem epizodičnih napadaja dolazi do centralne senzitivacije. Ona se očituje elementima neuropatske boli: pojačanim spontanom izbijanjem bolnih podražaja, pojačanom osjetljivošću i na nebolne podražaje, proširenjem receptivne zone za nocicepciju. Klinički se to zamjećuje kao hiperalgezija i transkutana alodinija u području glave, vrata i lica.

Rijetko se centralno uzrokovana neuropatska bol koja nastaje kao posljedica bolesti i oštećenja u središnjem živčanom sustavu (moždani udar ili multipla skleroza) javlja isključivo u području glave, obično je distribuirana u više dijelova tijela.

## TRIGEMINALNA NEURALGIJA I DIJAGNOSTIČKI DIFERENCIJALNE KRATKOTRAJNE CEFALALGIJE

Trigeminalna neuralgija je najčešća neuralgija koja se javlja u području glave i lica. Procjena prevalencije je različita, ovisno o populaciji i dijagnostičkim kriterijima, i iznosi od 0,03 do 0,3 % u općoj populaciji; češće se javlja u žena nego u muškaraca, osobito nakon 40. godine života (2).

Prema patogenezi, u novoj klasifikaciji Međunarodne udruge za glavobolju (IHS), dijeli se na klasičnu, idiopatsku i simptomatsku (1). U klasičnoj trigeminalnoj neuralgiji u području korijena živca postoji kompresija krvne žile (najčešće arterije iz stražnje cirkulacije mozga) koja dovodi do atrofije živca – demijelinizacije, gubitka neurona i poremećaja mikrovaskulature. Ove morfološke promjene dovode do centralne dezinhibicije modulacije boli ili do periferne repetitivne ekotopičke aktivnosti. Bol može biti kratkotrajna paroksizmalna, najčešće u distribuciji II. i III. grane živca iste strane lica. Međutim, vremenom se može razviti i druga komponenta neuropatske boli: konkomitantna kontinuirana bol blažeg intenziteta (pretrigeminalna neuralgija) (3). U novoj klasifikaciji glavobolja IHS idiopatskom trigeminalnom neuralgijom smatra se stanje

kada magnetskom rezonancijom ili elektrofiziološkim pretragama nisu dokazane morfološke promjene u korijenu živca na mjestu kontakta krvne žile i živca (nema neurovaskularne kompresije) (1). Simptomatska trigeminalna neuralgija najčešće je posljedica ekspanzivnog procesa (akustičnog neurinoma, kolesteatoma, meningeoma, osteoma ili angioma) (4). U mlađoj životnoj dobi često je posljedica fokalne demijelinizacije u sklopu multiple skleroze. Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i obvezne neuroslikovne obrade - MR mozga ili CT mozga s posebnim osvrtom na stražnju lubanjsku jamu, angiografskog prikaza krvožilja; u slučaju nemogućnosti izvođenja navedene obrade neurofiziološkim pretragama (*blink* refleks ili inhibitorni refleks masetera) ili ultrazvučnom obradom (transkranijnski dopler) (5). Diferencijalno-dijagnostički treba isključiti druge patološke uzroke sekundarnih glavobolja i bolova u području lica i usne šupljine odgovarajućim pretragama (rendgenogram paranazalnih šupljina, temporomandibularnih zglobova, ortopan i druge). Neuropatski karakter i intenzitet boli treba evaluirati odgovarajućim upitnikom za procjenu neuropatske boli [npr. ljestvica LANSS (6)].

U tablici 1. prikazana su klinička obilježja trigeminalne neuralgije na osnovi koje se postavlja dijagnoza u 3. izdanju Klasifikacije glavobolja IHS (1).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za trigeminalnu neuralgiju (1)

Barem 3 napadaja jednostrane boli lica koji ispunjavaju kriterije B i C, pojavljuje se u jednoj ili više grana trigeminalnog živca, bez širenja izvan trigeminalne distribucije
A) Bol ima sva sljedeća obilježja: <ul style="list-style-type: none"><li>• ponavlja se u paroksizmalnim napadajima koji traju od dijela sekunde do dvije minute</li><li>• jaki intenzitet</li><li>• poput električnog strujanja, prostrijela, bodenja ili oštrog kvaliteta</li></ul>
B) Izazvana je bezbolnim podražajem zahvaćene strane lica
C) Ne može se bolje objasniti dijagnozom u ICHD-3 klasifikaciji glavobolja
<i>Dodatni kriteriji za klasičnu trigeminalnu neuralgiju:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>A) Rekurentni paroksizmi jednostrane boli lica koji zadovoljavaju gore navedene kriterije za trigeminalnu neuralgiju, bilo da su potpuno paroksizmalni ili udruženi s konkomitantnom kontinuiranom boli ili gotovo kontinuiranom boli.</li><li>B) Dokaz na magnetskoj rezonanciji ili tijekom kirurškog zahvata neurovaskularne kompresije s morfološkim promjenama u korijenu trigeminalnog živca (nije dovoljan običan kontakt krvne žile i živca)</li></ul>
<i>Dodatni kriteriji za simptomatsku trigeminalnu neuralgiju:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>A) Rekurentni paroksizmi jednostrane boli lica koji zadovoljavaju gore navedene kriterije za trigeminalnu neuralgiju, bilo da su potpuno paroksizmalni ili udruženi s konkomitantnom kontinuiranom boli ili gotovo kontinuiranom boli.</li><li>B) Dokazana uzročna bolest za koju se zna da može uzrokovati ili objasniti neuralgiju (multipla skleroza, ekspanzivna tvorba i drugi uzroci)</li><li>C) Ne može se bolje objasniti dijagnozom u ICHD-3 klasifikaciji glavobolja</li></ul>
<i>Dodatni kriteriji za idiopatsku trigeminalnu neuralgiju:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>A) Rekurentni paroksizmi jednostrane boli lica koji zadovoljavaju gore navedene kriterije za trigeminalnu neuralgiju, bilo da su potpuno paroksizmalni ili udruženi s konkomitantnom kontinuiranom boli ili gotovo kontinuiranom boli.</li><li>B) Nije dokazana klasična ni simptomatska trigeminalna neuralgija ni elektrofiziološkim pretragama ni magnetskom rezonancijom</li><li>C) Ne može se bolje objasniti dijagnozom u ICHD-3 klasifikaciji glavobolja</li></ul>
1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38:1-211. ICHD-3 = 3. izdanje Međunarodne klasifikacije glavobolja

Bol se obično izaziva inače bezbolnim podražajima u područjima okidanja (trigger zone): supraorbitalna i infraorbitalna foramina, unutrašnji kut vjeđa, mentalni foramen, kao i na sluznici usne šupljine. Najčešće bol okidaju uobičajene aktivnosti – govor, žvakanje, guta-

nje i doticanje kože i sluznice (npr. kod brijanja i pranja zubi). To onemogućava normalan život bolesniku i dovodi do izbjegavanja navedenih aktivnosti, depresije i sklonosti suicidu.

Postoje dvije vrste neuralgične boli: ponavljajući paroksizmi, gdje između paroksizama boli postoje remisije koje ponekad mogu trajati duže vremena ili između paroksizama postoje stanja kontinuirane atipične boli bez drugog neurološkog deficita.

U području inervacije trigeminusa može se osim neuralgije razviti i tipična kronična neuropatska bol (uz kontinuiranu bol poput pečenja ili pikanja javlja se alodinija i hiperalgezija). Takva bol može biti praćena ispadima osjeta u inervacijskom području trigeminalnog živca, za razliku od trigeminalne neuralgije, a naziva se bolnom trigeminalnom neuropatijom (1).

## LIJEČENJE

U farmakološkom liječenju lijekovi izbora su antikonvulzivi (tablica 2). Oko 70 % do 90 % bolesnika povoljno reagira na karbamazepin u početku bolesti. Taj se učinak gubi, ako se ne povećava doza održavanja, a velik broj bolesnika (do 40 %) odustaje od terapije zbog nuspojava i razvoja tolerancije (7). Lamotrigin, gabapentin, pregabalin, topiramet, leveteracetam također su se pokazali korisnima u liječenju trigeminalne neuralgije. Osim antikonvulziva primjenjuju se miorelaksansi baklofen i tiazandin. Od neuroleptika se preporuča pimozid u farmakorezistentnim slučajevima, osobito ako bolesnik ima psihotičke epizode. Mehanizam djelovanja ovih lijekova je različit, te nije jasan način na koji moduliraju nociceptivni sustav i inhibiraju bol.

Tablica 2. *Medikamentna terapija klasične trigeminalne neuralgije*

Terapijski izbor	Osnovni lijek (raspon d. doze)	Dodatni lijek (raspon d. doze)	Napomena
1. linija	Karbamazepin (200-1200 mg) ili Okskarbazepin (300-1800 mg)	*Baklofen (60-80 mg)	* u kombinaciji s karbamazepinom (500 mg/d) ili samostalno ako je karbamazepin/ okskarbazepin kontraindiciran
2. linija	Lamotrigin (100-400 mg) ili Pimozid (4-12 mg)	**Baklofen (60-80 mg)	** u kombinaciji ako nije primijenjen u 1. liniji
3. linija	Gabapentin (300-1800 mg) ili Pregabalin (150-600 mg) ili Topiramet (100-400 mg) ili Levetiracetam (1000-4000 mg)	Botulin toksin (3,22U/cm <sup>2</sup> )	
Spasonosna akutna terapija	Fenitoin iv (14 mg/kg) jednokratno uklanja bol 1-2 d		Simultano započinjanje peroralne terapije

Modificirano prema (7) Obermann M. Treatment options in trigeminal neuralgia. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3: 107-15.  
d = dan, dnevna, iv = intravenski, U = jedinica

Unatoč napretku u farmakološkom liječenju, od četvrtine do polovice bolesnika zahtijeva neki oblik kirurškog zahvata radi otklanjanja boli. Suvremene tehnike obuhvaćaju mikrovaskularnu dekompresiju u slučaju identifikacije neurovaskularnog konflikta, a u idiopatskoj trigeminalnoj neuralgiji bez neurovaskularnog konflikta prednost se daje perkutanoj termorizotomiji i perkutanoj balonskoj mikrokompresiji (8).

Radiokirurške metode (gama nož) ne dovode tako brzo do puštanja boli kao konvencionalna kirurgija, a održavanje stanja bez boli je otežano, ako se nakon postupka pojavi neurološki deficit (u 12 % bolesnika dizestezija lica). Postoje pokušaji liječenja botulin toksinom.

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA PREMA KRANIJSKIM NEURALGIJAMA I NEUROPATIJAMA FRONTALNOG DIJELA GLAVE

Trigeminalna neuralgija rijetko se javlja u području glave (čela) supraorbitalno u području inervacije I. grane trigeminalnog živca (oko 4 %), a nešto češće istovremeno u području inervacije I. i II. grane istog živca (10 %). U prijašnjoj klasifikaciji glavobolja IHS neuralgija u području terminalnog ogranka supraorbitalnog živca definirana je kao posebni klinički entitet – *supraorbitalna neuralgija*. Supraorbitalna neuralgija bila je u primarnom idiopatskom obliku rijetko obilježena neuropatskom boli, za razliku od sekundarnog posttraumatskog oblika. Bol je bila često izazvana pokretima mišića očne jabučice. Za razliku od trigeminalne neuralgije, bol je često ublažavao triptan što se objašnjavalo učinkom mikrovaskularne dekompresije susjednih arterija u orbiti na živac. Danas se smatra da je supraorbitalna neuralgija ili rjeđa klinička varijanta trigeminalne neuralgije ili diferencijalno-dijagnostički druga primarna glavobolja.

Najčešća simptomatska neuropatija u području inervacije I. grane trigeminalnog živca je *postherpetična neuralgija*. Javlja se u više od 50 % u starijih osoba. Prema definiciji bol perzistira više od 6 mjeseci nakon povlačenja kožnih promjena herpesa zoster. Bol je konstantna i neuropatska sa superponiranim kratkotrajnim bolnim prosijecanjima poput noža i praćena je alodinijom. Rani tretman aciklovirom smanjuje trajanje neuralgije. Simptomsko liječenje obuhvaća uporabu amitriptilina uz antikonvulzive (prvi izbor gabapentin ili pregabalin), kao i lokalnu primjenu kapsaicina. Lokalni transdermalni pripravak lidokaina ima više nuspojava kod primjene na glavi nego na drugim dijelovima tijela. Druga linija liječenja obuhvaća opioidne pripravke.

*Posttraumatska bolna trigeminalna neuropatija* može nastati nakon mehaničke, kemijske, termalne traume ili je uzrokovana zračenjem. Može nastati i nakon neuroablativnih zahvata u trigeminalnom gangliju ili korijena ogranaka.

*Paratrigeminalni okulospmatetički sindrom (Raederov sindrom)* obilježen je konstantnom jednostranom boli u području inervacije prve grane n. trigemini i istostranim Hornerovim sindromom uzrokovan oštećenjem simpatikusa u srednjoj kranijalnoj fosi ili simpatičkog spleta oko istostrane unutarnje karotide.

*Ponavljajuća bolna oftalmoplegička neuropatija (oftalmoplegična migrena)* obilježena je prolaznom ponavljajućom bolnom oftalmoplegijom jednog, dva ili sva tri bulbomotorna živca. Za razliku od Tolosa-Huntovog sindroma nema jasan supstrat u kavernožnom sinusu ili gornjoj orbitalnoj fisuri. Bol nema obilježja migrenske glavobolje, a nekada glavobolja prethodi oftalmoplegiji. U pojedinim slučajevima bol uklanja kraća primjena kortikosteroida.

## DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA PREMA TRIGEMINALNIM AUTONOMNIM CEFALALGIJAMA

Trigeminalna neuralgija može se u istog bolesnika pojavljivati ipsilateralno s trigeminalnim autonomnim cefalalgijama klaster glavoboljom, paroksizmalnim hemikranijama, hemikranijom kontinuum i kratkotrajnim neuralgiformnim napadajima glavobolje s konjunktivalnom injekcijom i suženjem/ostalim autonomnim simptomima (SUNCT/SUNA). Patofiziološki mehanizmi komorbiditeta nisu razjašnjeni. Pri tome su napadaji trigeminalne neuralgije uglavnom jasno odvojeni od napadaja trigeminalnih autonomnih cefalalgija (TAC), a mogu se razlikovati prema duljini i frekvenciji napadaja i pojavi autonomnih simptoma (tablica 3).

Tablica 3. Diferencijalna dijagnoza trigeminalne neuralgije prema kratkotrajnim cefalalgijama

KLINIČKI ENTITET	KLINIČKA OBILJEŽJA											
	Spol (M:Ž)	Prevalencija %	Dob (godine)	Tip boli	Trajanje napadaja	Frekvencija	Lokalizacija	Autonomni simptomi	Precipitira alkohol	Učinak indometacina	Noćno javljanje	Lijek izbora
TRIGEMINALNA NEURALGIJA	1:1,6	0,03-0,3	Iznad 40	Neuralgična	Dio sekunde do 2 minute	Ciklički se povećava	2. i 3. grana n. trigemini	nema	-	-	-	Karbamazepin Oxkarbazepin
TAC												
KLASTER GLAVOBOLJA	3:1	0,1-0,9	20-40	Probadajuća	15 do 180 minuta	1 do 8 /dan u clusteru	Periorbitalna	Ima	++	+/-	++	Kisik, Sumatriptan sc
CPH	1:3	0,02	20-40	Probadajuća	2 do 30 minute	5 i više/dan	Orbitalna, temporalna	Ima	+	++	+	Indometacin
EPH	1:1	0,02	20-40	Probadajuća	2 do 30 minuta	5 i više/dan	Orbitalna, temporalna	Ima	+	++	+	Indometacin
SUNCT/SUNA	1,3:1	Vrlo Rijetka	20-50	Neuralgična	5 do 240 sekundi	3 do 200/dan	Orbitalna, temporalna	Ima	+/-	-	-	-
HEMICRANIA CONTINUA	1:1,8	Rijetka	20-30	Stalna	moгуće remisije		Jednostrana polovica	Ima	+	++	+	Indometacin
GLAVOBOLJE												
IDIOPATSKA PROBADAJUĆA	1:1	2	Bilo kada	Neuralgiformna	Nekoliko sekundi	1/godinu do 100/dan	1. grana n. trigemini	nema	-	+	-	Indometacin
HIPNIČKA	1,8:1	rijetka	40-70	Pritiskajuća	30 do 120 minuta	1 do 2/dan	Bifrontalna, medijalna	nema	-	-	++	-

TAC : trigeminalne autonomne cefalalgije, CPH : kronična paroksizmalna hemikranija, EPH: epizodička paroksizmalna hemikranija, SUNCT: kratkotrajni neuralgiformni unilateralni napadaji glavobolje sa konjunktivalnom injekcijom i suženjem, SUNA: kratkotrajni neuralgiformni unilateralni napadaji glavobolje sa drugim autonomnim simptomima, n. - nervi, M - muški, Ž - ženski, sc - supkutano

Takve kombinacije napadaja su posebni klinički entiteti: *sindrom cluster-tic*, *paroksizmalna hemikranija-tic sindrom* i *hemicrania continua-tic sindrom* (9). Javljaju se i u primarnim i sekundarnim oblicima TAC. Trigeminalna neuralgija je češća u području I. grane trigeminalnog živca u sindromu *cluster-tic* i povoljno reagira na medikamentnu terapiju klasične trigeminalne neuralgije. Pri tome se napadaji *cluster* glavobolje liječe uobičajenom akutnom i profilaktičkom terapijom.

Najveći dijagnostički problem je preklapanje SUNCT/

SUNA napadaja s trigeminalnom neuralgijom. Trajanje individualnog napadaja je slično, premda je frekvencija SUNCT-a veća. U nekih bolesnika s trigeminalnom neuralgijom u prvoj grani V. živca opažen je edem vjeđe, a može biti prisutno i suženje. Kao i kod klasične trigeminalne neuralgije, u nekih bolesnika sa SUNCT/SUNA identificiran je neurovaskularni konflikt, koji se može uspješno kirurški liječiti. Različito od simptomatske trigeminalne neuralgije u sekundarnom obliku SUNCT-a česti je uzrok makroadenom hipofize.

Za razliku od drugih TAC u SUNCT/SUNA ne postoji lijek izbora temeljen na znanstvenim dokazima.

Najbolji su rezultati postignuti s primjenom iv. lidokaina, a dobar učinak ima lamotrigin, lijek koji se koristi kao druga linija u liječenju klasične trigeminalne neuralgije.

*Idiopatska probadajuća glavobolja* nije praćena autonomnim simptomima, ali zajedno s dvije TAC – paroksizmalnom hemikranijom i hemikranijom kontinuum, tradicionalno se ubrajala u glavobolje koje kupira indometacin (*indomethacin-responsive headache*). Budući da je bol neuralgiformna, kratko traje i opetovano se javlja u inervacijskom području I. grane n. trigemini može jako nalikovati trigeminalnoj neuralgiji u I. grani nervi trigemini. Zato je potrebno dati bolesnicima indometacin, premda prema novijim istraživanjima 35 % bolesnika ne reagira na indometacin (10).

## CENTRALNA SENZITIZACIJA U PRIMARNIM GLAVOBOLJAMA I CENTRALNA NEUROPATSKA BOL

### *Migrena*

Patogeneza boli u migreni danas se tumači neuronskom hiperekcitabilnošću u descendnom antinociceptivnom putu u CNS-u koja je potaknuta hipersenzitivnošću u trigeminovaskularnom kompleksu. Fenomen centralne senzitivacije neurona posljedica je učestalih ponavljanih migrenskih napadaja. Pretpostavlja se da perivaskularna neurogena upala, koja je uzrokovana oslobađanjem neuropeptida kao što su supstancija P ili kalcitonin gen povezani peptid (cGRP), senzitivira kranijalne nociceptore, te smanjuje prag podražaja za aktivnost nociceptora i proširuje njihovo receptivno polje. Nakon toga se aktiviraju i neuroni drugog i trećeg reda. Posljedica toga je hiperalgezija i kutana alodinija. Oko 79 % bolesnika s migrenom navodi da doživljava kutanu alodiniju koja se može odraziti u regije izvan klasične pulzirajuće boli (u vrat, rame i sl.) (11). Rana primjena *triptana*, selektivnih agonista 1B i 1D serotoninских receptora, u migrenskom napadaju sprječava pojavu centralne senzitivacije, što pojačava analgetski učinak lijeka u napadaju i omogućuje izbjegavanje alodinije.

### *Glavobolja tenzijskog tipa*

U kroničnoj glavobolji tenzijskog tipa podražaji iz perifernih mišićnih nociceptora znatno više doprinose nastanku centralne senzitivacije od kutanih nociceptora. Prag podražaja za bol je niži u bolesnika s kroničnim oblikom glavobolje nego s epizodičnim oblikom. Čini se da centralna senzitivacija povisuje prag boli samo u kroničnoj glavobolji tenzijskog tipa s perikranijskom mišićnom osjetljivošću. U centralnoj senzitivaciji događaju se sljedeći procesi: strukturna reorganizacija sinapsi između A-beta vlakana i nociceptivnih neurona

u stražnjim rogovima leđne moždine; normalno inhibitorne veze postaju stimulatorne za bol i inteziviraju djelovanje A- delta i C vlakana.

Pojačanje nociceptivne stimulacije supraspinalnih struktura izaziva facilitaciju prijenosa boli na razini spinalnih korijenova i nukleusa trigeminalisa i dovodi do pojačane perikranijske mišićne kontrakcije. Za razliku od migrene gdje triptani, selektivni agonisti receptora serotoninina imaju značajnu ulogu u modulaciji boli u centralnom antinociceptivnom putu, u glavobolji tenzijskog tipa bolji učinak imaju neselektivni blokatori pohrane serotoninina (*triciklički antidepressivi*) u odnosu na selektivne blokatore pohrane serotoninina ili triptane (12). Taj se učinak objašnjava proširenim djelovanjem tricikličkih antidepressiva kao inhibitora monoaminooksidaze i djelovanjem na adrenergičke, histaminske i kolinergičke receptore. Amitriptilin pojačava i djelovanje endogenih opoida.

### *Klaster glavobolja*

Nema dokaza da mehanizmi centralne senzitivacije djeluju u klaster glavobolji slično kao u migreni. Nedavna velika populacijska studija u Nizozemskoj pokazala je da u bolesnika s klaster glavoboljom oko 36 % ima kutanu alodiniju tijekom napadaja koja se smatra posljedicom centralne senzitivacije (13). Alodinija je češća u žena, kod klastera s početkom u mlađoj životnoj dobi, depresije i nedavnih napadaja; ne ovisi o trajanju napadaja ni o kronicitetu klastera. Prevalencija alodinije je veća u bolesnika s klaster glavoboljom, ako postoji komorbiditet migrene, što ukazuje da postoji vjerojatnost da isti mehanizam centralne senzitivacije dovodi do alodinije u obje primarne glavobolje (12).

### *Numularna glavobolja*

Numularna glavobolja je rijetka primarna glavobolja okruglog ili ovalnog oblika kovanice, lokalizacije u parijetalnoj regiji jedne polovice glave, rijetko bifokalno ili multifokalno. Kvalitet boli može biti različit: tup, probadajući, oštar - umjerenog do jakog intenziteta. Napadaji se ponavljaju, traju od nekoliko sekundi do danima. Prisutni su simptomi senzitivacije: hiperestezija ili hipoestezija, te alodinija. Liječi se gabapentinom ili pregabalinom, tricikličkim antidepressivima, a može pomoći i lokalna aplikacija botulin toksina (14).

### *Centralno uzrokovana neuropatska bol u području glave i lica*

Moždani udar, trauma mozga, vaskularne malformacije, tumori, demijelinizacije u talamusu i spinotalamičkom putu uzrokuju žareću bol u području suprotne strane glave i lica praćenu alodinjijom, dizestezijom, hipalgezijom i hiperpatijom. Najbolji terapijski učinak na bol imaju amitriptilin, lamotrigin i gabapentin. Bol može kratkotrajno ublažiti lokalna infiltracija anestezika.

## LITERATURA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia 2018; 38: 1-211.
2. De Toledo IP, Conti Réus J, Fernandes M i sur. Prevalence of trigeminal neuralgia: A systematic review. J Am Dent Assoc 2016; 147: 570-6.
3. Mitchell PG. Pre-trigeminal neuralgia. Br Dent J 1980; 149: 167-70.
4. Taarnhoj P. Decompression of posterior trigeminal root in trigeminal neuralgia: a 30-year follow-up review. J Neurosurg 1982; 57: 14-7.
5. Bašić Kes V, Zadro Matovina L. Accommodation to Diagnosis of Trigeminal Neuralgia. Acta Clin Croat 2017; 56: 157-61.
6. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. Pain 2001; 92: 147-57.
7. Obermann M. Treatment options in trigeminal neuralgia. Ther Adv Neurol Disord 2010; 3: 107-15.
8. Broggi G, Ferroli P, Franzini A, Galosi L. The role of surgery in the treatment of typical and atypical facial pain. Neurol Sci. 2005; 26 Suppl 2: 95-100.
9. Woeber C. Tics in TACs: A Step into an Avalanche? Systematic Literature Review and Conclusions. Headache 2017; 57: 1635-47.
10. Ferrante E, Rossi P, Tassorelli C, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy of primary stabbing headache. J Headache Pain 2010; 11: 157-60.
11. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. Ann Neurol 2000; 26 Suppl 2: 95-100.
12. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache: possible pathophysiological mechanisms. Cephalalgia 2000; 20: 486-508.
13. Wilnrink LA, Louter MA, Teernstra OPM i sur. Allodynia in cluster headache. Pain 2017; 158: 1113-7.
14. Grosberg BM, Solomon S, Lipton RB. Nummular headache. Curr Pain Headache Rep 2007; 11: 310-2.

## SUMMARY

### NEUROPATHIC PAIN IN HEADACHES

D. JANČULJAK<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>*Osijek University Hospital Centre, Department of Neurology, Osijek and*  
<sup>2</sup>*Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine, Osijek, Croatia*

The most common origin of neuropathic pain in the head are orofacial neuralgias; they appear mostly in the lower facial parts of the head and in the oral cavity, rarely in the upper part of the head as the main location of pain in headache disorders. Only a small proportion (4%) of patients with trigeminal neuralgia have symptoms in the supraorbital region. The first choice of drugs to treat pain in trigeminal neuralgia are anticonvulsants (carbamazepine and oxcarbazepine), followed by muscle relaxants (baclofen) and pimozide (a neuroleptic drug) in most severe cases. In drug resistant cases, either conventional surgery or gamma-knife surgery may be indicated to treat pain. Differential diagnosis has to be made to distinguish both idiopathic and classical trigeminal neuralgia from symptomatic neuralgias (post-herpetic), fronto-orbital neuropathies (post-traumatic, ophthalmoplegic) and primary headaches (idiopathic stabbing headache, nummular headache). In some cases, trigeminal neuralgia may co-occur with primary headaches (syndromes labeled as cluster-tic syndrome, paroxysmal hemicrania-tic syndrome, and hemicrania continua-tic syndrome). Neuropathic pain may be evoked by central sensitization in primary headaches like migraine and tension-type headache causing allodynia and hyperalgesia along with the usual clinical presentation of classical nociceptive and specific neurogenic pain. Early intervention with triptans at the beginning of migraine attack is the best way to prevent central sensitization and avoid allodynia. Central neuropathic pain occurring in the head region is caused by a lesion or dysfunction in the central nervous system (stroke, multiple sclerosis)..

**KEY WORDS:** neuropathic pain, trigeminal neuralgia, headache