

# Utjecaj poremećaja funkcije trigeminalnog živca u različitim oblicima glavobolje

---

Cesarik, Marijan

Doctoral thesis / Disertacija

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:110214>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-02**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Marijan Cesarik

**UTJECAJ POREMEĆAJA FUNKCIJE  
TRIGEMINALNOG ŽIVCA U RAZLIČITIM  
OBLICIMA GLAVOBOLJE**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2016.



University of Zagreb

SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Marijan Cesarik

**IMPACT OF TRIGEMINAL NERVE  
DISORDERS ON DIFFERENT TYPES OF  
HEADACHE**

DOCTORAL THESIS

Supervisor: prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes

Zagreb, 2016.



Sveučilište u Zagrebu

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Marijan Cesarik

**UTJECAJ POREMEĆAJA FUNKCIJE  
TRIGEMINALNOG ŽIVCA U RAZLIČITIM  
OBLICIMA GLAVOBOLJE**

DOKTORSKI RAD

Mentorica: prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes

Zagreb, 2016.

Najiskrenije zahvaljujem prof. dr. sc. Vanji Bašić Kes na stručnom vodstvu, poticanju na rad, dragocjenim savjetima te na svesrdnoj i nesebičnoj pomoći tijekom izrade ovoga rada.

Isto tako, zahvaljujem djelatnicima cijele Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ na susretljivosti i pomoći te prof.dr.sc. Iliji Škrinjariću, mr. sc. Milanu Papiću i prof. dr. sc. Domagoju Matijeviću na nesebičnoj pomoći, kritičkim primjedbama i savjetima pri biostatističkoj obradi rada.

Disertacija je izrađena u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ u Zagrebu.

Mentorica rada: prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes

Lektorica hrvatskog jezika: Ivana Pranić, prof.

Lektorica engleskog jezika: Koraljka Justinić, prof.

Rad sadrži:

- 179 stranica

- 34 tablice

- 84 slike

- 1 CD

## SAŽETAK

Glavobolja je vrlo česta bolest modernog društva, za koju je, usprkos mnogobrojnim patofiziološkim istraživanjima, ostalo još mnogo nepoznanica. Refleks treptaja je objektivna neurofiziološka metoda za utvrđivanje statusa trigeminalnog sustava, facijalnog živca i lateralnog dijela produžene moždine.

**Cilj** ovog istraživanja je pokušati dokazati povezanost disfunkcije trigeminalnog živca u različitim vrstama glavobolja. Funkcija trigeminalnog živca provest će se analizom refleksa treptaja.

**Ispitanici i metode:** Glavnu skupinu čine pacijenti s glavoboljom kojima je upitnikom o glavobolji potvrđeno postojanje glavobolje. Kontrolnu skupinu čine pacijenti koji nemaju glavobolju i liječe se zbog bolova u kralješnici. Glavna tj. skupina pacijenata s glavoboljom i kontrolna skupina usklađene su po dobi.

**Rezultati:** Patološki nalaz refleksa treptaja utvrđen je u 58,3 % pacijenata s glavoboljama, a u kontrolnoj skupini nađen u svega 20 % slučajeva. Yatesov korigirani  $\chi^2$  test pokazuje da postoji značajna povezanost nalaza patološkog refleksa treptaja i pojave glavobolje ( $\chi^2 = 10,354$ ;  $P = 0,001$ ). Osobe s glavoboljama imaju uredan refleks treptaja u 41,7 %, a osobe kontrolne skupine imaju ga u 80 % slučajeva. Osobe s patološkim nalazom refleksa treptaja imaju 5 do 6 puta veći rizik za pojavu glavobolje od osoba s normalnim nalazom refleksa treptaja. Postoji visoka zastupljenost patološkog refleksa treptaja u osoba sa glavoboljom ( u 58 % slučajeva). U kontrolnoj skupini normalan nalaz refleksa treptaja se javlja u 80 % slučajeva.

**Zaključak:** Postoji jaka povezanost između nalaza patološkog refleksa treptaja i pojavnosti glavobolje, neovisno o dobi i spolu pacijenata, što ukazuje da postoji statistički značajna povezanost između pojavnosti glavobolja i poremećaja funkcije trigeminalnog živca.

# UTJECAJ POREMEĆAJA FUNKCIJE TRIGEMINALNOG ŽIVCA U RAZLIČITIM OBLICIMA GLAVOBOLJE

## Sažetak

Glavobolja je vrlo česta bolest modernog društva koja dovodi do ozbiljnog smanjenja općih i radnih životnih aktivnosti u pacijenata za vrijeme njenog trajanja sa značajnim utjecajem na kvalitetu života, ali i velikih ekonomskih izdvajanja za njeno liječenje. Iako postoje mnoga istraživanja vezana uz patofiziologiju pojedinih vrsta glavobolja, ostalo je još mnogo nepoznanica.

Refleks treptaja je objektivna neurofiziološka metoda za utvrđivanje statusa trigeminalnog sustava, facijalnog živca i lateralnog dijela produžene moždine. Ispitivanja refleksa treptaja u pacijenata s migrenom i kontrolne skupine bez migrene pokazala su dvojbene rezultate.

**Cilj** ovog istraživanja je da se pomoću funkcijskih elektrofizioloških i radioloških metoda prikaza pokuša dokazati povezanost disfunkcije trigeminalnog živca u različitim vrstama glavobolja. Elektrofiziološkom metodom analize refleksa treptaja (blink refleks) provest će se analiza funkcije trigeminalnog živca u pacijenata s glavoboljom. Postojanje trigeminalnog poremećaja ukazivalo bi na još jedan mogući put za ciljano terapijsko djelovanje u pacijenata s glavoboljom s posljedičnim poboljšanjem njihove kvalitete života. Postavlja se hipoteza da je analizom refleksa treptaja u pacijenata s glavoboljom moguće ustanoviti postojanje disfunkcije trigeminalnog živca.

**Ispitanici i metode:** Glavnu skupinu čine pacijenati s glavoboljom kojima je upitnikom o glavobolji potvrđeno postojanje glavobolje. Kontrolnu skupinu čine pacijenti koji nemaju glavobolju i liječe se zbog bolova u kralješnici. Glavna tj. skupina pacijenata s glavoboljom i kontrolna skupina usklađene su po dobi.

**Rezultati:** Istraživanja jasno ukazuju da je patološki nalaz refleksa treptaja utvrđen u 58,3 % pacijenata s glavoboljama, dok je u kontrolnoj skupini osoba bez glavobolje nađen u svega 20 % slučajeva. Izračunavanjem Yatesovog korigiranog  $\chi^2$  testa utvrđeno da postoji značajna povezanost nalaza patološkog refleksa treptaja i pojave glavobolje ( $\chi^2 = 10,354$ ;  $P = 0,001$ ). Osobe s glavoboljama imaju uredan refleks treptaja u 41,7 %, a osobe kontrolne skupine imaju ga u 80 % slučajeva. Izračunavanje relativnog rizika za pojavu glavobolje pokazalo je da osobe s patološkim nalazom refleksa treptaja imaju 5 do 6 puta veći rizik za pojavu glavobolje



od osoba s normalnim nalazom refleksa treptaja. Glavobolje u osoba s patološkim nalazom refleksa treptaja visoko su zastupljene (u 58 % slučajeva). U kontrolnoj skupini normalan nalaz refleksa treptaja dolazi u 80 % slučajeva. Istraživanje je pokazalo da se zaključci doneseni na temelju statističkih testova podudaraju, neovisno o spolu.

**Zaključak:** Postoji jaka povezanost između nalaza patološkog refleksa treptaja i pojavnosti glavobolje, neovisno o dobi i spolu pacijenata, što ukazuje da postoji statistički značajna povezanost između pojavnosti glavobolja i poremećaja funkcije trigeminalnog živca.

# IMPACT OF TRIGEMINAL NERVE DISORDERS ON DIFFERENT TYPES OF HEADACHE

## Summary

Headaches are one of the most common ailments in modern society, leading to severe diminishing of patients' general and work activities during an attack and resulting in a significant impact on the quality of life, as well as causing substantial economic costs for their treatment. Despite numerous research projects on the pathophysiology of specific types of headaches, it still remains insufficiently understood.

Blink reflex is an objective neurophysiologic method for determining the status of the trigeminal system, facial nerve and the lateral part of medulla oblongata. Blink reflex tests on patients suffering from migraines and control group consisting of persons not suffering from migraines have shown dubious results.

**The objective** of the research is to try and prove the correlation between trigeminal nerve dysfunction and its causes in various types of headaches by applying functional electrophysiological and radiological methods of display, and to analyse trigeminal nerve functions using blink reflex tests in patients suffering from headaches. The presence of trigeminal nerve dysfunction would point to another potential path for targeted therapies in patients suffering from headaches, resulting in improvements in their quality of life. It is our hypothesis that it is possible to determine trigeminal nerve dysfunction by analysing the blink reflex in patients suffering from headaches.

**Subjects and methods:** The main group consists of subjects in which the occurrence of headache attacks has been determined by a survey. The control group consists of subjects who are free from headaches, but experience pain in cervical and lumbar spine. The main and control groups have been age adjusted.

**Results:** The research clearly shows that pathological findings of blink reflex are found in 58.3 % of patients suffering from headaches and in only 20 % of cases in the control group of headache-free patients. The application of Yates Correction  $\chi^2$  indicates a significant correlation between the pathological blink reflex and headache occurrence ( $\chi^2 = 10.354$ ;  $P = 0.001$ ). Normal blink reflex was found in 41.7 % of patients suffering from headaches and in 80 % of control group subjects. The calculation of the relative risk of headaches shows that

subjects with a pathological blink reflex have 5.6 times higher risk of developing headaches than persons with a normal blink reflex. Headaches occur quite often in persons with a pathological blink reflex (in 58 % of cases), while normal blink reflex findings occur in 80 % of cases in the control group. The research shows that conclusions reached on the basis of statistical tests coincide regardless of sex.

**Conclusion:** There is a strong correlation between the pathological blink reflex and the occurrence of headaches, regardless of age and sex of patients, indicating statistically significant correlation between the occurrence of headaches and trigeminal nerve dysfunction.

**Ključne riječi:** glavobolje, refleks treptaja, disfunkcija trigeminalnog živca

**Keywords:** headaches, blink reflex, trigeminal nerve dysfunction

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Trigeminalni živac.....	2
1.1.1. Centralna i periferna anatomija trigeminalnog živca .....	2
1.1.2. Ispitivanje funkcije trigeminalnog živca .....	4
1.1.3. Refleks treptaja (blink-reflex, refleks m. orbicularis oculi).....	6
1.1.4. Patologija trigeminalnog živca.....	10
1.2. Glavobolja .....	21
1.2.1. Definicija glavobolje .....	21
1.2.2. Međunarodna klasifikacija glavobolja .....	21
1.3. Primarne glavobolje .....	36
1.3.1. Trigeminalne autonomne glavobolje.....	36
1.3.2. Cluster-glavobolja .....	37
1.3.3. Paroksizmalna hemikranija .....	39
1.3.4. Hemicrania continua .....	41
1.3.5. Migrena .....	42
1.3.6. Tenzijski tip glavobolje.....	47
1.3.7. Ostale primarne glavobolje .....	49
1.4. Sekundarne glavobolje .....	53
1.5. Dosadašnje spoznaje o povezanosti glavobolje i poremećaja trigeminalnog živca .....	54
2. HIPOTEZA .....	60
3. CILJEVI RADA.....	62
3.1. Opći cilj .....	63
3.2. Specifični ciljevi.....	63
3.3. Doprinos i očekivana primjena istraživanja .....	63
3.4. Etička načela .....	63
4. ISPITANICI I METODE .....	64

4.1. Obilježja ispitanika.....	65
4.1.1. Dob i spol ispitanika.....	65
4.1.2. Obilježja ispitanika skupine pacijenata s glavoboljom prema analizi ankete .....	71
4.2. Dijagnostičke metode .....	98
4.2.1. Ispitivanje refleksa treptaja .....	98
4.2.2. Rendgensko snimanje temporomandibularnih zglobova .....	100
4.2.3. Ultrazvučna dijagnostika krvnih žila vrata i mozga.....	101
4.2.4. Elektroencefalografija .....	101
4.2.5. Metode slikovnog prikaza mozga (MSCT/MR).....	102
4.2.6. Medicinsko-biokemijske pretrage .....	102
4.3. Statističke metode .....	103
5. REZULTATI.....	104
5.1. Analiza učinjenih dijagnostičkih postupaka.....	105
5.2. Testiranje hipoteza i zaključci.....	134
5.2.1. Cilj statističkog testa .....	135
5.2.2. $\chi^2$ - statistički test na cjelokupnom uzorku.....	135
5.2.3. $\chi^2$ - statistički test na ženama .....	137
5.2.4. $\chi^2$ - statistički test i Fisherov egzaktni test na muškarcima .....	138
5.2.5. Fisherov egzaktni test na muškarcima .....	139
5.3. Procjena vjerojatnosti.....	139
6. RASPRAVA.....	141
7. ZAKLJUČCI .....	150
8. LITERATURA.....	153
9. PRILOZI.....	169
9.1. Upitnik o glavobolji .....	170
10. ŽIVOTOPIS I POPIS OBJAVLJENIH RADOVA .....	174
10.1. Životopis.....	175

10.2. Popis objavljenih radova .....	176
--------------------------------------	-----

## Popis oznaka i kratica

AAN	American Academy of Neurology
AV	arterio-venski
B-P	Box-plot
CADASIL	cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy
CI	confidence interval (interval pouzdanosti)
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
COS	Cheiro-Oral Syndrome
CDFI	Color Doppler Flow Imaging
DTI	Diffusion tensor imaging
EFNS	European Federation of Neurological Societies
FHM	Familijarna hemiplegična migrena
FSH	Folikulo-stimulacijski hormon
IIH	Idiopatska intrakranijalna hipertenzija
$\chi^2$	hi-kvadrat (chi-square)
KAS	Kranijalni autonomni simptomi
LH	Luteinizacijski hormon
m.	Musculus
MELAS	mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes
MIDAS	Migraine Disability Assessment Scale
MKG-III (beta)	Međunarodna klasifikacija glavobolja – III (beta)
MRA	Magnetic resonance angiography
MRI	Magnetic resonance imaging
MSCT	Multi slice computed tomography
n.	nervus
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NO	Nitric oxide
OR	odds ratio, aproksimativni relativni rizik
PAG	Periaqueductal gray



PET	Positron emission tomography scan
SUNA	Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with cranial Autonom features
SUNCT	Short-lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing
TAG	Trigeminalna autonomna glavobolja
TCD	Transcranial Doppler
TMZ	Temporomandibularni zglob
TMD	Temporomandibular Disorders
TN	trigeminalna neuralgija
TNF $\alpha$	tumor necrosis factor alpha, cachexin, cachectin
TSH	tireoidni stimulacijski hormon
TŽ	Trigeminalni živac

# 1. UVOD

## 1.1. Trigeminalni živac

Trigeminalni živac (lat. nervus trigeminus; peti kranijalni živac, kranijalni živac V) je parni kranijalni živac odgovoran za osjet na licu i pojedine motoričke funkcije kao što su grizanje i žvakanje. Naziv *trigeminalni* potječe od činjenice da se oba trigeminalna živca granaju u tri veća ogranka s manjim podograncima. Tri glavne grane trigeminalnog živca su oftalmički živac (n. ophtalmicus, V<sub>1</sub>), maksilarni živac (n. maxillaris, V<sub>2</sub>) i mandibularni živac (n. mandibularis, V<sub>3</sub>). Oftalmički i maksilarni živac donose isključivo osjetnu inervaciju, dok mandibularni živac ima i senzoričke i motoričke funkcije. Senzorička funkcija trigeminalnog živca ispoljava se kroz dovođenje taktilnih, proprioceptivnih i nociceptivnih osjeta iz lica i usta do mozga. Motoričku funkciju izražava kroz aktivaciju mišića za žvakanje te m. tensor tympani, m. tensor veli palatini, milohioidni mišić i prednji trbuh digastričnog mišića.

### 1.1.1. Centralna i periferna anatomija trigeminalnog živca

Senzoričke informacije (informacije o temperaturi, bolu, dodiru i položaju) iz područja lica prenose se većim dijelom trigeminalnim živcem u trigeminalnu jezgru (nucleus nervi trigemini) koja je opća somatska aferentna jezgra. Dio senzoričkih informacija iz pojedinih dijelova usta, uha i moždanih ovojnica do trigeminalne jezgre prenosi se općim somatskim aferentnim vlaknima facijalnog, glosofaringealnog i vagalnog živca. Trigeminalna jezgra je najveća jezgra moždanih živaca, a širi se cijelim moždanim deblom prema vratnoj kralješničnoj moždini gdje se stapa sa stanicama dorzalnog roga kralješnične moždine. Anatomski, od kaudalno prema rostralno, obuhvaća tri mikroskopski različita dijela: spinalnu jezgru, glavnu jezgru i mezencefaličnu jezgru trigeminalnog živca. Sva tri dijela primaju različite senzoričke informacije. (1)

U spinalnoj jezgri završavaju vlakna koja prenose informacije o temperaturi i bolu koji se iz perifernih nociceptora prenose trigeminalnim, facijalnim, glosofaringealnim i vagalnim živcem. Pri ulasku u moždano deblo ta se vlakna grupiraju i formiraju spinalni trakt trigeminalne jezgre paralelno postavljen u odnosu na nju. Analogan je i u kontinuitetu s Lissauerovim traktom kralješnične moždine. Sekundarna vlakna iz spinalne trigeminalne jezgre križaju središnju liniju i putem trigeminotalamičkog trakta ulaze u kontralateralni talamus odakle se šalju u različite talamičke jezgre gdje se prezentiraju po slojevima, čiji raspored ne

odgovara dermatomskoj distribuciji perifernih ogranaka trigeminalnog živca. Najniži dijelovi jezgre predstavljaju periferna područja lica (bradu, uši i skalp), više razine predstavljaju nos, obraze i usne, dok najviše razine predstavljaju usta, zube i faringealnu šupljinu. Lezijama koje uništavaju donje dijelove jezgre uništava se osjet temperature i bola u području čela, obraza i brade, dok ostaje očuvan u području nosa, gornje usne i usta. (1)

Glavna trigeminalna jezgra prima osjetna vlakna koja prenose informacije o poziciji i dodiru. Nalazi se u ponsu te predstavlja senzoričku kartu osjeta dodira i položaja lica te je analogna jezgrama dorzalne kolumne kralješnične moždine za osjet dodira i položaja ostatka tijela. Sekundarna vlakna iz glavne trigeminalne jezgre križaju središnju liniju te u sklopu trigeminalnog lemniska ulaze u kontralateralni talamus. Trigeminalni lemnisk paralelan je u odnosu na medijalni lemnisk kojim se u talamus dovode informacije o osjetu dodira i položaja iz ostatka tijela. (2)

U mezencefaličkoj jezgri završavaju vlakna koja prenose proprioceptivne i mehanoreceptorske informacije iz čeljusti i zubala. Pojedina ulazna vlakna direktno se prekapčaju u motoričkoj jezgri trigeminausa te tako zaobilaze svjesne puteve percepcije. Trigeminalna motorička jezgra, smještena medijalno od glavne trigeminalne jezgre, odašilje specijalizirana visceralna motorička (eferentna) vlakna trigeminalnog živca koja inerviraju žvačnu muskulaturu. (1)

Trigeminalni živac iz mozga izlazi na mostu, prelazi preko vrha piramide te ulazi u Mekelovu šupljinu u kojoj se nalazi trigeminalni ganglij poznat i kao semilunarni ganglij ili Gasserov ganglij. Tu u kontakt dolaze sva tri velika ogranka trigeminalnog živca: oftalmički, maksilarni i mandibularni. Trigeminalni ganglij analogan je ganglijima dorzalnog korijena kralješnične moždine te sadrži stanična tijela aferentnih senzoričkih živčanih vlakana. Eferentna motorička vlakna samo prolaze kroz trigeminalni ganglij na putu do perifernih živaca, dok su njihova tijela smještena u motoričkoj jezgri trigeminalnog živca u mostu. Sve tri velike grane lubanju napuštaju kroz različite otvore. Oftalmički živac kroz gornju orbitalnu fisuru, maksilarni kroz okrugli otvor, a mandibularni kroz ovalni otvor. (3)

Oftalmički živac je prva velika grana trigeminalnog živca. Nakon prolaska kroz gornju orbitalnu fisuru ulazi u očnu šupljinu te se dijeli na tri manje grane: lakrimalni, nazofrontalni i nazocilijarni živac. Oftalmičkim živcem putuju senzoričke informacije iz područja skalpa, čela, gornje vjeđe, konjunktive i rožnice oka, nosa (osim nosnih krila), nosne sluznice, frontalnih sinusa i dijelova moždane ovojnice. (1)

Maksilarni živac kao druga velika grana trigeminalnog živca po prolasku kroz okrugli otvor ulazi u krilno-nepčanu udubinu te kroz donju orbitalnu pukotinu dolazi u infraorbitalni kanal kao infraorbitalni živac. Njime putuju senzoričke informacije iz donje vjeđe i obraza, nosnica i gornje usne, nosne sluznice, gornjih zuba i desni, nepca i krova ždrijela, maksilarnih, etmoidnih i sfenoidnih sinusa te dijelova moždane ovojnice. Preko intermedijalnog živca dobiva parasimpatička vlakna facijalnog živca te je odgovoran i za inervaciju žlijezda nosa, nepčane sluznice i suzne žlijezde. (1)

Mandibularni živac je treća velika grana trigeminalnog živca. Putem njega dolaze senzoričke informacije iz područja donje usne, donjih zuba i desni, brade, čeljusti (osim angulusa), dijelova vanjskog uha i dijelova moždane ovojnice. Prenosi informacije o osjetu temperature, bola, dodira i položaja iz usta. Iako ne prenosi osjet okusa, lingvalni živac, koji je njegov ogranak, prenosi više tipova živčanih vlakana koji ne potječu od mandibularnog živca. Mandibularnom živcu pridružuje se i motorički korijen trigeminalnog živca koji čine visceralna eferentna motorička vlakna koja inerviraju četiri žvačna mišića (m. masseter, m. temporalis, m. pterygoideus medialis, m. pterygoideus lateralis) te četiri ostala mišića (m. tensor veli palatini, m. mylohyoideus, anteriorni trbuh m. digastricus, m. tensor tympani). (1)

### 1.1.2 Ispitivanje funkcije trigeminalnog živca

Motoričkim vlaknima koja teku mandibularnim živcem inervirani su žvakaći mišići: m. masseter i m. temporalis za sklapanje čeljusti i m. pterygoideus lateralis et medialis za otvaranje čeljusti. Kod atrofije m. temporalisa i m. massetera uleknuti su sljepoočna jama i područje preko uzlaznog kraka donje čeljusti. Uleknuće sljepoočne jame u starijih pacijenata posljedica je inaktivitetne atrofije temporalnih mišića zbog gubitka zuba.

Pri snažnom zagrizu palpira se napetost masetera i temporalnih mišića. Jednostrana kljenut m. masetera lako se uočava, a kod obostrane kljenuti otežano je zatvaranje čeljusti. Kod potpune kljenuti žvakaćih mišića usta ostaju otvorena zbog tonjenja donje čeljusti. Kod slabosti m. pterigoideusa donja čeljust pri otvaranju usta skreće na kljenutu stranu.

Maseterov refleks jedini je kranijski monosinaptički refleks s refleksnim centrom u ponsu i mezencefalonu i ima veliku kliničku važnost. Kod ispitivanja maseterovog refleksa pacijent lagano opusti mišiće masetera, a ispitivač postavi kažiprst poprečno preko protuberancije mentalis donje čeljusti te refleksnim batićem udari preko kažiprsta što uzrokuje

lagano podizanje donje čeljusti. Patologijsko pojačanje maseterovog refleksa može ići do klonusa m. masetera i znak je obostranog oštećenja supranuklearnog kortikopontinog puta za motoričke jezgre trigeminalnog živca. Maseterov refleks može se registrirati iglenim ili površinskim elektrodama. Izazivanje refleksa refleksnim batićem može se prikazati na ekranu elektromiografskog aparata. Analizira se faza refleksne tišine (tzv. silent period) koja je kod tetanusa ili trizmusa uzrokovanim vaskularnim ili upalnim procesima skraćena ili nedostaje.

Trigeminalni živac osjetno opskrbljuje kožu lica, oči i sluznicu nosa, nepce i paranazalne sinuse, zube i supratentorijski tvrdu moždanu ovojnicu. Ako se kliničkim pregledom nađe osjetni ispad, ispituje se i sluznica nosa i usta.

Zbog povrede senzoričkih (gustativnih) vlakana u području n. lingualisa nastaju smetnje okusa koje mogu uzrokovati potpuni gubitak okusa (ageusis) ili samo neugodni okusni podražaj (parageusis) u prednje 2/3 jezika.

Oštećenjem ganglion semilunare iz kojeg izlazi prva grana trigeminalnog živca nastaju tipične trofičke promjene na očnoj jabučici (keratitis neuroparalytica).

Doticanjem rožnice finim smotuljkom vate izaziva se refleks rožnice (kornealni refleks) odnosno reflektorna kontrakcija m. orbicularis oculi inerviranog od ličnog živca. Refleksni luk je organiziran u moždanom deblu. Slabljenje ili odsutnost refleksa rožnice zasniva se ili na prekidu aferentnog kraka (oštećenje prve grane trigeminalnog živca, odnosno u substantii gelatinosi Rolandi) ili eferentnog kraka refleksnog luka u smislu kljenuti m. orbicularis oculi.

Refleksna kontrakcija m. orbicularis oculi može se izazvati optičkim, površnim i mehaničkim podražajem. Iznenadnim ulaskom nekog objekta u vidno polje nastaje optički refleks treptaja. Površni refleks treptaja izaziva se dodiranjem rožnice smotuljkom vate ili puhanjem. Mehanički refleks treptaja poznat kao glabelarni refleks izaziva se lakim udarom po glabeli.

Elektrofiziologijsko ispitivanje refleksa rožnice provodi se upotrebom elektromiografskog aparata. Električki izazvan „refleks zatvaranja očiju“ može se registrirati i mjeriti kao refleks treptaja (palpebralni refleks, refleks m. orbicularis oculi, blink-reflex).

### 1.1.3. Refleks treptaja (blink-reflex, refleks m. orbicularis oculi)

Engleski fiziolog Walker Overend je 1896. godine u pismu uredniku Lanceta prvi opisao refleks treptaja. Prvu elektrofiziološku analizu refleksa treptaja napravio je švedski neurolog Erik Kugelberg 1952. godine. On je podraživanjem supraorbitalnog živca snimio rani R1 odgovor i kasni R2 odgovor te potvrdio da je refleks treptaja kožni refleks (polisinaptički). (209)

Refleks treptaja je jedan od niza bihevioralnih motornih refleksnih odgovora koji se vide kod novorođenčadi s normalnim razvojem i ekvivalent je glabellarnom refleksu. Nastaje nakon podražaja supraorbitalnog područja, spojnice ili rožnice oka. (210)

Dolazni (afherentni) podražaj putuje oftalmičkom granom trigeminalnog živca (NV) u njegovu senzornu jezgru te se projicira u motornu jezgru ličnog živca kroz tri vrste sinaptičkih veza. Prva je neposredna i monosinaptička veza, druga je posredna polisinaptička veza s kontralateralnom jezgrom ličnog živca (N VII), a treća je polisinaptička veza s ipsilateralnom jezgrom ličnog živca. Lični živac inervira m. orbicularis oculi uzrokujući treptaj (Slika 1.).

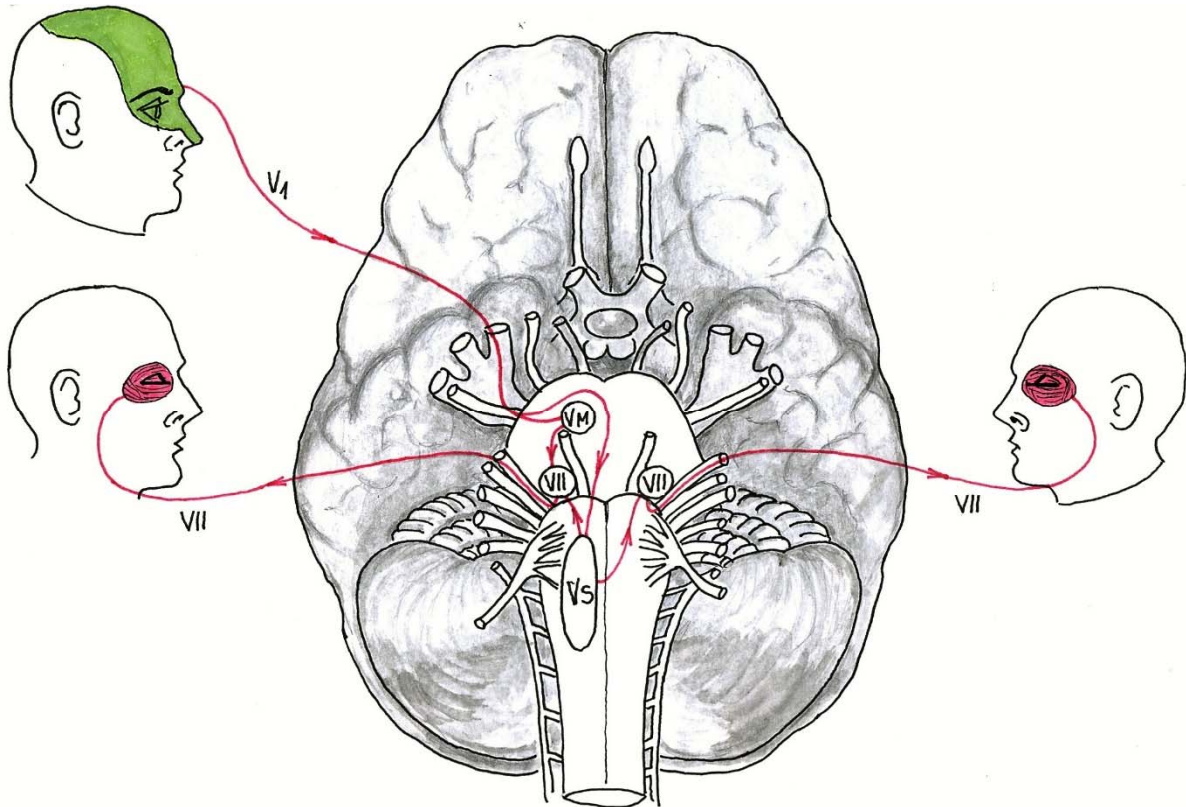
Ispitivanje refleksa treptaja izvodi se na dvokanalnom elektromiografskom aparatu s površinskim elektrodama s oba m. orbicularis oculi, a električni podražaj primjenjuje se na foramen supraorbitale. Kao refleksni odgovor dobiju se jedna ipsilateralna, fazička, rana refleksna komponenta (R1) koja je monosinaptička i jedna bilaterealna, tonička, kasna polisinaptička komponenta (R2, R2').

Električni podražaj supraorbitalnog živca izaziva trigemino-facijalni refleks koji se sastoji od odgovora u obliku potencijala R1, R2 i R3. Rani R1 potencijal (oligosinaptički) na istoj strani s letencijom od 9-12 ms. R2 potencijal je obostrani (polisinaptički) odgovor latencije od 25-35 ms. R3 je obostrani polifazični potencijal s latencijom od 70-90 ms. (209)

R1 potencijal je pontina komponenta, a R2 potencijal medularna C1 komponenta. R1 i R2 potencijali mogu se izazvati podražajem A $\beta$  aferentnim vlaknima. R2 potencijal se također može izazvati bolnim ili toplinskim podražajem što sugerira da je R2 potencijal posredovan širokim dinamičkim rasponom neurona spinalne jezgre trigeminalnog živca.

Kod jednostranog oštećenja trigeminalnog živca zahvaćena su sva tri električna odgovora (Slika 2.). Kod jednostrane slabosti ličnog živca električni podražaj na istoj strani rezultirati će produljenjem ili izostankom neposrednog ili posrednog odgovora, ali će imati normalni indirektni odgovor na suprotnoj strani.

Podraživanjem supraorbitalnog živca na zdravoj strani dobiju se uredni R1 i R2 potencijali, dok je indirektni odgovor patološki promijenjen ili izostaje na suprotnoj strani. (210)

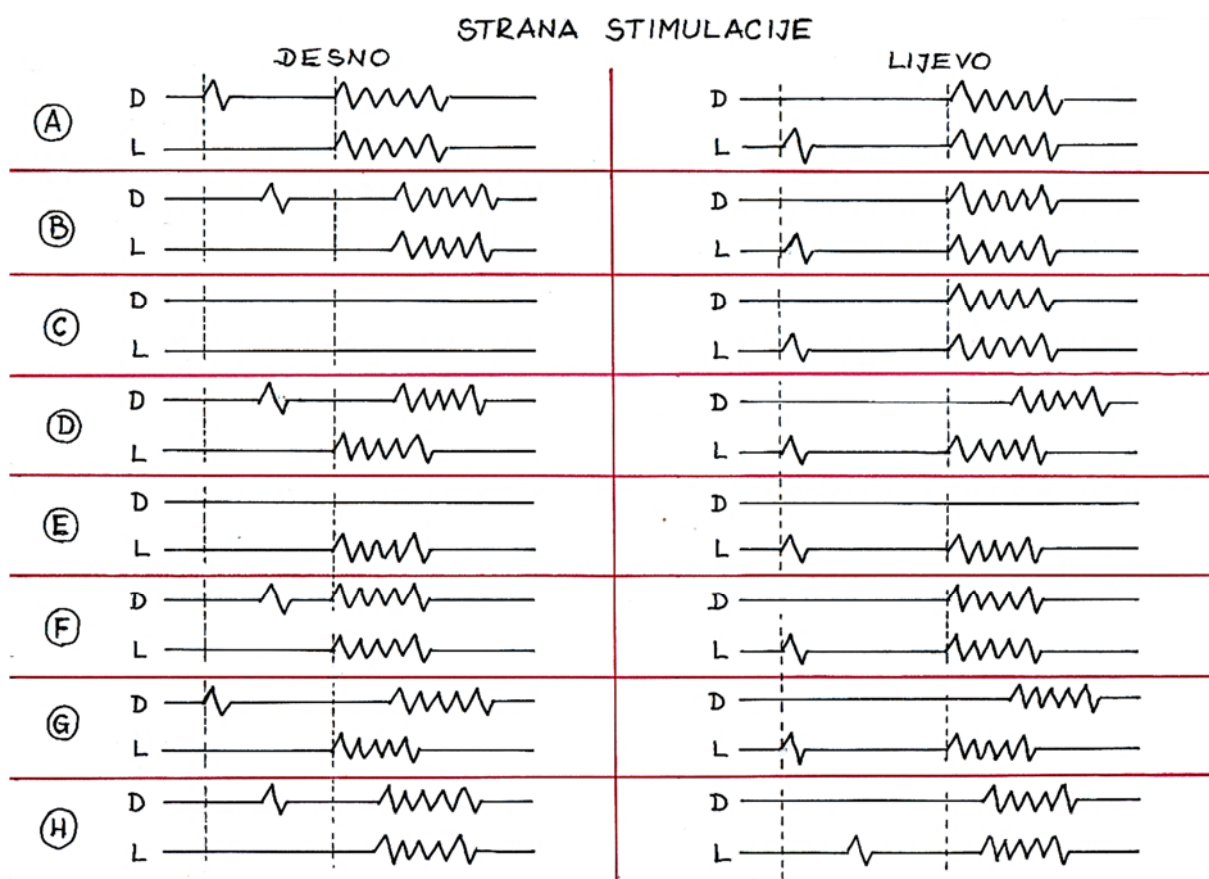


**Slika 1. Anatomija refleksa treptaja.**

*Nacrtao Zoran Duniskvarić.*

Aferentni dio refleksa treptaja posredovan je prvom granom trigeminalnog živca ( $V_1$ ) koji stvara sinapse s glavnom senzornom jezgrom trigeminalnog živca ( $V_M$ ) u srednjem dijelu mosta i spinalnoj jezgri trigeminalnog živca u produženoj moždini ( $V_S$ ). Rani R1 potencijal je posredovan disinaptičkom vezom između glavne senzorne jezgre trigeminalnog živca i istostrane motorne jezgre ličnog živca (VII). Kasni R2 odgovor posredovan je polisinaptičkim vezama između spinalnog trakta jezgre trigeminalnog živca i ipsilateralno i kontralateralno ličnog živca (VII). Eferentni dio refleksa treptaja za oba R1 i R2 odgovora posredovan je ličnim živcem prema m. orbicularis oculi.





**Slika 2. Primjeri nalaza refleksa treptaja.**

*Nacrtao Zoran Duniskvarić.*

- A. Normalan uzorak. Obostranom stimulacijom n. supraorbitalisa registrira se ipsilateralno uredan R1 (rani) potencijal i obostrano uredan R2 (kasni) potencijal.
- B. Djelomično oštećenje desnog trigeminalnog živca. Stimulacijom zahvaćene desne strane evidentira se produljenje latence svih potencijala uključujući ipsilateralno R1 i R2 te kontralateralno R2. Stimulacijom zdrave strane dobiju se uredni svi potencijali.
- C. Potpuno oštećenje desnog trigeminalnog živca: stimulacijom oštećenog desnog trigeminalnog živca svi su potencijali su odsutni. Stimulacijom zdrave strane dobiju se uredni svi potencijali.
- D. Djelomično oštećenje desnog facijalnog živca. Stimulacijom oštećene strane dobije se ipsilateralno produljenje latencije za R1 i R2 potencijal te kontralateralno uredan nalaz R2 potencijala. Stimuliranjem zdrave strane dobiju se ipsilateralno R1 R2 potencijali, a kontralateralno je R2 produljen.

- E. Potpuno oštećenje desnog ličnog živca. Stimuliranjem bolesne strane evidentira se ipsilateralno odsutni R1 i R2, a kontralateralno je R2 potencijal uredan. Stimuliranjem zdrave strane ipsilateralno se dobiju uredni R1 i R2 potencijali, a R2 je kontralateralno odsutan.
- F. Desnostrano oštećenje srednjeg dijela mosta (glavna senzorička jezgra trigeminalnog živca i/ili oštećenje interneurona prema istostranoj jezgri ličnog živca). Stimuliranjem bolesne strane evidentira se odsutan ili produljen R1, ali je R2 potencijal obostrano uredan. Stimuliranjem zdrave strane svi potencijali su uredni.
- G. Desnostrano oštećenje moždanog debla (spinalna jezgra trigeminalnog živca i/ili oštećenje interneurona prema istostranoj jezgri ličnog živca). Stimuliranjem zdrave strane dobiju se ipsilateralno uredan R1 i kontralateralno uredan R2 potencijal, a R2 potencijal ipsilateralno je odsutan ili produljen. Stimuliranjem zdrave strane R1 i R2 potencijal ipsilateralno su uredni, ali je kontralateralno R2 potencijal odsutan ili produljen.
- H. Demijelinizirajuća periferna polineuropatija. Svi su potencijali refleksa treptaja značajno produljeni ili odsutni.

### 1.1.4. Patologija trigeminalnog živca

Razumijevanje anatomije trigeminalnog živca pojednostavljuje proces razumijevanja povezanosti moždanog debla, baze lubanje i područja lica.

Patologija perifernih dijelova trigeminalnog živca najčešće obuhvaća infekcije i neoplastičke promjene širenjem lokalnih tumora ili metastatskim promjenama iz tumora udaljenih sjela. (4)

Patologija Mekelove šupljine obuhvaća intrinzična i ekstrinzična patološka stanja. Ekstrinzične lezije protežu se u područje Mekelove šupljine nakon što unište priležeće koštano tkivo. Intrinzične lezije jednostavno nastaju u području Mekelove šupljine čiji prostor ispunjavaju. (4) Lezije hipofizne udubine i kavernoznog sinusa mogu se proširiti u područje Meckelove šupljine. Otprilike jedna trećina pacijenata s intrakavernoznom karotidnom aneurizmom pokazuje simptome involviranosti trigeminalnog živca. (4,5) Gradenigov sindrom (petrozni apicitis) je klinički sindrom facijalnog bola u distribuciji trigeminalnog živca, slabosti n. abducensa te supurativne upale srednjeg uha. Datira iz šupljine srednjeg uha odakle se infekcija širi u mastoidne stanice te u pneumatizirani petrozni vršak. Odatle infekcija duralnim putem zahvaća Meckelovu šupljinu te uzrokuje sekundarni neuritis trigeminalnog ganglija. (6)

Lezije koje pogađaju područje koje se naziva zonom ulaska korijenja živca (na ulasku u most) uključuju vaskularnu kompresiju, primarne i sekundarne neoplastičke promjene te infekcije. Kao mogući uzroci nastanka vaskularne kompresije navode se aneurizme, AV malformacije, duralne AV fistule te vertebrobazilarno proširenje. Inflamatorni procesi u području zone ulaska korijenja trigeminalnog živca najčešće su sarkoidoza, virusni encefalitis, herpes neuritis te Lajmska bolest. (4,7)

Periferne grane trigeminalnog živca na izlasku iz baze lubanje mogu sekundarno biti zahvaćene i koštanim procesima kao što su fibrozna displazija te Pagetova bolest. Readerov sindrom koji se klinički prezentira hemifacijalnim bolom u distribuciji prve i druge grane trigeminalnog živca inkompletnim Hornerovim sindromom (mioza i ptoza) te glavoboljom može biti rezultat aneurizme, karotidne disekcije ili arteritisa. (8)

Najčešće lezije moždanog debla te gornjeg dijela kralješnične moždine koji mogu uzrokovati simptome involviranosti trigeminalnog živca su multipla skleroza, gliom te infarkt, dok su metastatski procesi, kavernozni hemangiomi, krvarenja i AV malformacije rjeđi uzročnici. (4,9) Vrlo rijetko se može javiti rombencefalitis kao rezultat retrogradnog širenja herpes simplex virusa tip 1 iz područja trigeminalnog ganglija u područje moždanog debla. (7)

**Tablica 1.** Diferencijalna dijagnoza lezija koje mogu biti uzrok trigeminalne neuropatije (10)

Područje TŽ-a	Lezije
Moždano deblo	<b>Multipla skleroza</b> <b>Tumori moždanog debla</b> ( <i>gliomi, metastaze</i> ) <b>Vaskularne lezije</b> ( <i>AV malformacije, kavernozi angiomi, infarkt</i> ) <b>Siringohidrobulbia</b> <b>Rombencefalitis</b>
Cisterna	<b>Vaskularna kompresija</b> <i>(gornja cerebelarna arterija, prednja donja cerebelarna arterija, pontini perforatori bazilarne arterije, petrozna vena, vertebrobazilarna dolihoektazija)</i> <i>Ostale vaskularne lezije (AV malformacije, aneurizme)</i> <b>Kompresija lokalnim primarnim tumorom</b> <i>(švanom, meningeom, epidermoidna cista, lipom)</i> <b>Metastatske bolesti</b> <i>(širenje krvlju, perineuralno i putem cerebrospinalnog likvora)</i>
Ganglij	<b>Intrinzične lezije</b> <i>(primarni tumori Mekelove šupljine, sekundarni tumori)</i> <b>Ekstrinzične lezije</b> ( <i>kordom, hondrosarkom, koštane metastaze</i> )
Kavernozi sinus	<b>Kavernozi karotidna aneurizma</b> <b>Metastatske lezije</b> <b>Meningeom</b> <b>Trigeminalni švanom</b> <b>Tolosa-Hunt sindrom</b> <b>Adenom hipofize</b>
Periferne grane	<b>Perineuralno širenje distalnih tumora</b> <i>(adenokarcinom, limfom, melanom, sarkom)</i> <b>Primarne neurogene neoplazme (neurofibrom, švanom)</b> <b>Infekcije</b> <i>(maksilarni sinusitis, apsces u području žvačnih mišića, sfenoidna mukokela)</i> <b>Disfunkcija temporomandibularnog zgloba</b>

### 1.1.3.1. Tumori trigeminalnog živca

Infratentorijalne neoplazme obuhvaćaju tumore porijeklom iz područja ispod cerebelarnog teritorija koji se sastoji od malog mozga, četvrte moždane komore, cerebelopontinog kuta, moždanog debla i ostalih povezanih struktura. Primarni tumori ove regije češće se javljaju u djece nego u odraslih te se mogu prezentirati ataksijom, bolešću kranijalnih živaca, povraćanjem, glavoboljom, hidrocefalusom ili nekim drugim znakovima

neurološke disfunkcije. Kao rijetke neoplastičke lezije moždanog debla te gornjeg dijela kralješnične moždine koji mogu uzrokovati simptome involviranosti trigeminalnog živca, javljaju se gliomi i metastatski procesi.

Lezije trigeminalnog živca u Mekelovoj šupljini mogu se podijeliti u dvije velike skupine: intrinzične i ekstrinzične lezije. Intrinzične lezije mogu se klasificirati kao primarni ili sekundarni tumori.

Primarni tumori trigeminalnog živca i Mekelove šupljine rijetka su pojava. 90 % tih tumora javlja se u odrasloj dobi. 30 % otpada na udio švanoma, dok ostatak čine meningeomi, lipomi i epidermoidni tumori. (11-15) Obično ne uzrokuju destrukciju kosti već mogu dovesti do proširenja Mekelove šupljine te dislokacije priležećih koštanih struktura pri dovoljnoj veličini tumora. Sličan proces mogu uzrokovati i sekundarne neoplazme nastale perineuralnim, leptomeningealnim ili hematogenim širenjem udaljenih lokalnih tumora. (4) Tumori iz područja Mekelove šupljine mogu se širiti u područje ovalnog otvora, baze lubanje, okruglog otvora sfenoidne kosti ili gornje orbitalne pukotine. Na tumore trigeminalnog živca otpada 0.08 % do 0.28 % intrakranijskih tumora te 0.8 % do 8 % intrakranijskih neurinoma. (11,13,16) Trigeminalni neurinomi javljaju se pretežno u četvrtom i petom desetljeću života s uobičajeno dugotrajnim, šuljajućim preddijagnostičkim tijekom te nalazom velike tumorske mase pri postavljanju dijagnoze. Mogu se prezentirati različitim simptomima i znakovima, ovisno o mjestu nastanka i veličini tumorske mase. (17) Neurinomi trigeminalnog živca klasificiraju se u tri skupine: (18)

- a) neurinomi korijena živca lokalizirane isključivo u stražnjoj jami,
- b) neurinomi Gasserovog ganglija koji se dijele u dvije podgrupe: tumore Gasserovog ganglija u središnjoj kranijalnoj udubini i tumore Gasserovog ganglija koji se protežu i u stražnju jamu (tzv. tumori pješčanog sata) i
- c) neurinomi trigeminalnih distalnih grana.

Neurinomi trigeminalnog živca najčešće se prezentiraju iritativnom ili osjetnom disfunkcijom (trigeminalna neuralgija, slabost žvačnih mišića, prisutnost zona otonaca, gubitak kornealnog refleksa) u distribuciji trigeminalnog živca, ataksijom, disfunkcijom ličnog živca, poremećajem sluha, tinitusom, nistagmusom te vrlo rijetko subarahnoidnom hemoragijom ili intratumorskim krvarenjem. (12,16,18,19) Progresivan gubitak osjeta vrlo često prethodi pojavi motoričke slabosti. (20) Benigni trigeminalni neurinomi se u većini slučajeva javljaju u sklopu neurofibromatoze, dok se maligni trigeminalni neurinomi javljaju nezvano uz neurofibromatozu. Dijagnozu malignog švanoma može sugerirati brzi rast tumora

te koštana erozija. (21) Općenito se dijagnoza trigeminalnog neurinoma postavlja na temelju kliničkih opservacija te temeljem nalaza radiološkog snimanja glave (MRI). Meningeomi su najčešći ekstraaksijalni intrakranijalni tumori te predstavljaju 15 % do 20 % svih primarnih tumora mozga. (22) Meningeomi nastali u području klivusa ili paraselarni meningeomi mogu zahvaćati i trigeminalni živac. Epidermoidni tumori iz prepontine cisterne i cisternalnog dijela trigeminalnog živca mogu također zahvatiti trigeminalni živac u Mekelovoj šupljini, kao i limfomi koji su izuzetno rijetki. (10)

Sekundarni tumori uključuju retrogradnu ekstenziju nazofaringealnih tumora, širenje putem cerebrospinalnog likvora u cerebelopontini kut ili u Mekelovu šupljinu kroz trigeminalni porus, leptomeningealne metastaze te, iznimno rijetko, hematogene metastaze iz tumora udaljenih sjela direktno u trigeminalni živac ili u Mekelovu šupljinu. (4,14) Najčešće ekstrinzične lezije u području Meckelove šupljine su koštane metastaze, hondrosarkomi i hondromi koji u nju prodiru izvana nakon što destruiraju prilježće koštano tkivo.

Uobičajeni tumori u području kavernoznog sinusa su meningeomi i švanomi. Od ostalih tumora javljaju se limfomi i metastatski procesi, bilo hematogenim širenjem ili direktnom invazijom, kao primjerice nazofaringealni karcinom. Rijetko se javljaju osteokartilaginozni tumori, hondromi, makroadenomi hipofizne žlijezde, hemangiomi kavernoznog sinusa i amiloidomi, uzrokujući trigeminalnu neuropatiju sekundarno, pritiskom na prvu ili drugu granu trigeminalnog živca. (23,24) Sindrom kavernoznog sinusa tipično se očituje kao kranijalna neuropatija sa zahvaćanjem prve i druge grane trigeminalnog živca te zahvaćanjem trećeg, četvrtog i šestog kranijalnog živca. Tolosa-Huntov sindrom karakterizira bolna oftalmoplegija s neuropatijom trećeg i petog kranijalnog živca, a rezultat je duralne limfocitne infiltracije u području kavernoznog sinusa.

Najčešće neoplastične promjene koje se zapažaju u području perifernih grana trigeminalnog živca su sekundarni tumori nastali obično retrogradnim perineuralnim širenjem primarnog tumora iz područja glave i vrata (karcinom skvamoznih stanica, adenocistični karcinom, non-Hodgkinov limfom, maligni švanom, sarkom, tumor male žlijezde slinovnice). (8) Neoplazme orbite i kože čela mogu slijediti prvu granu trigeminalnog živca, tumori srednjeg dijela lica i paranazalnih sinusa mogu se širiti u drugu granu trigeminalnog živca, dok se neoplazme iz područja mastikatora, nazofaringealne sluznice, mandibule, uške te vanjskog slušnog kanala mogu nastavljati prema trećoj grani trigeminalnog živca ili prema motoričkom dijelu trigeminalnog živca. Primarni tumori koji zahvaćaju periferne grane trigeminalnog živca

su rijetki, obično se radi o švanomima, od kojih je većina smještena u području prve grane trigeminalnog živca te su u 25 % slučajeva povezani s neurofibromatozom. (25)

### **1.1.3.2. Moždani udar u području moždanog debla**

Moždani udar u području moždanog debla nije učestala pojava. Podaci u literaturi o moždanom udaru kao uzročniku trigeminalnih senzornih simptoma nisu dobro dokumentirani te se odnose uglavnom na izvještaje o malom broju slučajeva. Moždani udar u području moždanog debla može se prezentirati čistim ili predominantnim senzornim simptomima. (26) Čisti senzorni moždani udar definiran je predominantno hemisenzornim simptomima bez većih ostalih neuroloških ispada. (27) Iako je uglavnom uzrokovan talamičkim lezijama, može biti posljedica i manjih moždanih udara u području ponsa, kapsule interne i kortikosubkortikalne regije. (28) Čisti ili dominantni senzorni moždani udar uzrokovan paramedijalnom dorzalnom pontinom lezijom se od talamički uzrokovanog razlikuje po učestaloj asocijaciji s vrtoglavicom ili ataksijom, dominantno lemniskalno uzrokovanim senzornim poremećajima, učestalim bilateralnim oralnim senzornim poremećajima i povremenim senzornim poremećajem ili senzornim poremećajem u sklopu Cheiro-Oral sindroma (COS) u području noge. (26) Za simptome u sklopu COS-a odgovornim se smatra involviranost i dijela medijalnog lemniska. (29) Utrnulost ili bolni senzorni simptomi lica koji ukazuju na involviranost silaznog trigeminalnog senzornog trakta uobičajeni su u sindromu lateralne medule, iako se izolirani trigeminalni osjetni simptomi javljaju i u moždanim udarima u području lateralnog pontinog tegmentuma, s involviranom glavnom senzornom jezgrom i/ili silaznim trigeminalnim senzornim traktom. (30) Slikovni prikazi lezija u literaturi podupiru involviranost ukriženih vlakana trigeminotalamičkog trakta u blizini jezgri trećeg i četvrtog kranijalnog živca koja bi bila odgovorna za nastanak trigeminalnih senzornih simptoma na suprotnoj strani. (29)

### **1.1.3.3. Kraniocerebralne ozljede**

Ozljede trigeminalnog živca uzrok su senzornog deficita u području lica. Najčešće se radi o ozljedama prve grane trigeminalnog živca čija potpuna transekcija može biti uzrokom anestezije u području nosa, obrva i čela. (31)

Pri maksilofacijalnim frakturama najčešća je ozljeda druge grane trigeminalnog živca koja rezultira senzornim deficitom u području istostranog obraza, gornje usne, desni i tvrdog nepca, dok su ozljede treće grane trigeminalnog živca prisutne pri mandibularnim frakturama i ispoljavaju se kao anestezija u području brade. Trigeminalni živac osobito je osjetljiv na prolazu kroz duru prema Mekelovoj šupljini (32), a nepotpuna transekcija živca može dovesti do trigeminalne neuropatije i formacije neuroma. Terapijske mogućnosti su kortikosteroidne injekcije, endoskopska dekompresija ili endoskopska divizija. (33)

Bilateralne intrakranijalne ozljede trigeminalnog živca rjeđe su izvještavane u literaturi. Perzistirajuća anestezija sugerira ozljedu u području ganglija. Smatra se da u akceleracijsko-deceleracijskim ozljedama glave dislokacija moždanog debla može uzrokovati lokaliziranu traumu kranijalnih živaca. Prva i druga grana trigeminalnog živca mogu biti ozlijeđene dislokacijom moždanog debla prema naprijed te bi pri takvoj ozljedi bio pošteđen motorni dio trigeminalnog živca. (34) Poremećaj osjeta vibracije i temperature u opskrbnom području trigeminalnog živca u pacijenata s kroničnim simptomima nakon ozljede mekog tkiva kralješnice može ukazivati na ozljedu središnjeg trigeminalnog dijela u gornjim segmentima kralješnične moždine i pontomedularnoj razini moždanog debla. (35) Ozljede mekih tkiva kralješnice obično se viđaju nakon prometnih nesreća, a uključuju rupturu prednjeg longitudinalnog ligamenta te lezije muskulature i kralješničnih diskova. (36) Smatra se da bi u slučajevima kada postoje ozljede mozga i cervikalnih korijena moglo doći i do ozljede negdje između ta dva nivoa, osobito trigeminalnih centralnih struktura u području moždanog debla i gornje cervikalne kralješnice. (35) Međutim, za potvrdu ovih tvrdnji ne postoje konzistentni dokazi te su potrebna daljnja ispitivanja. Cluster-glavobolja je jedna od mogućih komplikacija prethodne traume glave koja se u literaturi navodi kao njen mogući uzrok. (37) U literaturi se izvještava o 5 % do 22 % pacijenata kod kojih je cluster-glavobolji prethodila neka vrsta traume glave. Međutim, takve podatke treba podozrivo promatrati s obzirom na to da su izvještaji u literaturi većinom retrospektivni i manjkavi s nedostatkom važnih informacija. Izvještaji o cluster-glavobolji kojoj je prethodila ozljeda gornjih cervikalnih živaca, kraniofacijalni kirurški zahvat i karotidna endarterektomija govorili bi u prilog povezanosti cluster-glavobolje i ozljede. Međutim, daljnja istraživanja potrebna su za potvrdu ovih korelacija. (37)

Zahvati u usnoj šupljini jedan su od čimbenika koji mogu isprovocirati traumu grana trigeminalnog živca. Najčešće se radi o ozljedama inferiornog alveolarnog i lingvalnog živca, dok je infraorbitalni živac rjeđe ozlijeđen. (38) Ozljede se najčešće događaju pri operacijama trećeg kutnjaka, implantacijskim i periprostetičkim operativnim zahvatima, operacijama



žlijezda slinovnica, operativnim zahvatima zbog patoloških stanja u usnoj šupljini te pri aplikaciji injekcija lokalnih anestetika. (39)

#### **1.1.3.4. Trigeminalni autonomni poremećaji**

Trigeminalni autonomni poremećaji su trigeminalne autonomne glavobolje (TAG) koje se klasificiraju u grupu primarnih glavobolja karakteriziranih lateraliziranim simptomima: izraženom glavoboljom popraćenom istostranim kranijalnim autonomnim simptomima kao što su konjunktivalna injekcija, suzenje i rinoreja. U trigeminalne autonomne glavobolje ubrajaju se cluster-glavobolje, paroksizmalna hemikranija, napadaji kratkotrajne jednostrane neuralgiformne glavobolje s konjunktivalnom injekcijom i suzenjem (engl. SUNCT), napadaji kratkotrajne neuralgiformne glavobolje s kranijalnim autonomnim simptomima (engl. SUNA) i hemicrania continua. (40) Razlikuju se po trajanju napadaja, frekvenciji i odgovoru na terapiju.

#### **1.1.3.5. Trigeminalna neuralgija**

Trigeminalna neuralgija karakterizirana je rekurentnim, kratkotrajnim epizodama obično jednostranog bola nalik na električni udar s iznenadnim početkom i završetkom u području jedne ili više glavnih grana trigeminalnog živca, a potaknuta je bezazlenim otponcima. (41) Javlja se kao jedan od najčešćih uzroka bola u području lica s incidencijom 4 do 13 na 100.000 ljudi godišnje te pokazuje tendenciju polaganog porasta pojavnosti s porastom godina života. (42,43) Također se ubraja u najčešće tipove neuralgija koji se javljaju u starijoj životnoj dobi. Omjer zahvaćenih muškaraca i žena je 1:1.7.

U većini slučajeva, podležeće stanje je kompresija korijena trigeminalnog živca, najčešće oko područja njegovog ulaska u most. (44) Kompresiju najčešće (80-905 slučajeva) vrše aberantna petlja arterije ili vene, dok je u manjem broju slučajeva kompresija uzrokovana meningeomom, epidermoidnom ili nekom drugom cistom, vetibularnim švanomom te, mnogo rjeđe, sakularnom aneurizmom ili AV-malformacijom. (44-53) S obzirom na podležeći uzrok nastanka, trigeminalna neuralgija se označava kao klasična trigeminalna neuralgija s idiopatskim mehanizmom nastanka ili vaskularnom kompresijom kao podležećim stanjem, dok se bolnom trigeminalnom neuropatijom smatraju trigeminalne neuralgije uzrokovane ostalim

podležćim stanjima. Mehanizam nastanka trigeminalne neuralgije obuhvaća proces demijelinizacije u ograničenom području kompresije te ulogu centralnih mehanizama za bol, međutim, još je uvijek nepotpuno razjašnjen. (54,55) Moguće je da jezgre trigeminalnog živca također budu zahvaćene i demijelinizacijskim procesom u sklopu multiple skleroze, iako je moguće i da se u sklopu multiple skleroze pojavi vaskularna kompresija živca kao uzrok trigeminalne neuralgije. (56)

Trećim izdanjem Međunarodne klasifikacije glavobolja, trigeminalna neuralgija klasificirana je u dvije kategorije: klasična trigeminalna neuralgija i bolna trigeminalna neuropatija. Klasična trigeminalna neuralgija obuhvaća idiopatsku trigeminalnu neuralgiju i trigeminalnu neuralgiju uzrokovanu neurovaskularnom kompresijom. Bolna trigeminalna neuropatija obuhvaća ostale moguće uzroke nastanka te se u nju ubrajaju bolna trigeminalna neuropatija uzrokovana akutnim herpes zosterom, postherpetična trigeminalna neuropatija, bolna trigeminalna neuropatija povezana s plakovima u multiploj sklerozi, bolna trigeminalna neuropatija povezana sa sekundarnim komprimirajućim lezijama, bolna posttraumatska trigeminalna neuropatija te bolna trigeminalna neuropatija povezana s ostalim poremećajima. (41)

Kako je ranije spomenuto, trigeminalna neuralgija se klinički prezentira paroksizmalnim, stereotipnim napadajima, od početka maksimalnog intenzivnog bola nalik električnom udaru u opskrbnom području jedne ili više glavnih grana trigeminalnog živca. (41) Bol obično traje od jedne do nekoliko sekundi te se nakon njega pojavljuje refrakterno razdoblje u kojem ga nije moguće isprovocirati. Povremeno se uz paroksizme bola mogu javiti i spazmi mimične muskulature, a u pacijenata s dugotrajnom trigeminalom neuralgijom može se povremeno javiti trajni tupi bol koji je prisutan i između paroksizmalnih napadaja oštrog sijekajućeg bola. Karakteristično je da se ne javlja danju ili noću za vrijeme sna. Bol je najčešće moguće isprovocirati bezazlenim djelovanjem na točke otonce koje su obično lokalizirane u središnjoj liniji u distribuciji zahvaćenog živca. Okidači bola uključuju lagano doticanje otonaca (puhanje vjetra), hladan zrak, žvakanje, četkanje zuba, govor, smijanje te grimase. Kao precipitirajući faktori za nastanak trigeminalne neuralgije navode se i zubne procedure te pretrigeminalna neuralgija koja se opisuje kao stalni tupi bol u vilici koji s vremenom može prerasti u pravu trigeminalnu neuralgiju, a obično se zbog njega poduzimaju mnogi nepotrebni dentalni zahvati. (57) Javlja se epizodično s intervalima bez bola, obično je rekurentan, međutim, općenito pokazuje tendenciju smanjenja intenziteta i frekvencije egzacerbacija.

Dijagnoza se postavlja ponajprije na osnovu kliničkih pokazatelja, nakon čega slijedi traganje za podležecim uzrocima toga stanja.

Dijagnostički kriteriji prema trećem izdanju Međunarodne klasifikacije glavobolja su: (41)

- A. najmanje tri napadaja jednostranog ličnog bola koji ispunjavaju kriterije 2 i 3;
- B. bol isključivo u području jedne ili više grana trigeminalnog živca;
- C. bol koji ima najmanje tri od četiri karakteristike:
  - 1. ponavljajući paroksizmalni napadaji u trajanju od sekunde do dvije minute,
  - 2. velik intenzitet bola,
  - 3. bol nalik na udar struje, strijeljanje, probadanje, oštar bol,
  - 4. najmanje tri napadaja provocirana beznačajnim podražajem zahvaćene strane lica (neki napadaji mogu izgledati kao ili zaista mogu bit spontani);
- D. isključen klinički očit neurološki deficit;
- E. nemogućnost boljeg objašnjenja dijagnozom neke druge glavobolje.

Metode slikovnog prikaza te testiranje trigeminalnog refleksa smatraju se korisnima u razlikovanju pacijenata s klasičnom trigeminalnom neuralgijom od onih s bolnom trigeminalnom neuropatijom. (58)

Slikovni prikaz putem MSCT-a (Multislice computed tomography) ili MRI-a (Magnetic resonance imaging) glave mogao bi imati svoju primjenu u identifikaciji pacijenata sa strukturnim lezijama kao podležecim uzrokom bolne trigeminalne neuropatije. (58,59) MRI prikaz visoke rezolucije i MRA (Magnetic resonance angiography) mogli bi se smatrati korisnima u identifikaciji vaskularne kompresije kao etiološkog čimbenika klasične trigeminalne neuralgije. MRI glave preporučuje se kao metoda za isključivanje strukturnih promjena mozga, osobito u pacijenata sa senzornim gubitkom u području trigeminalnog živca, pacijenata s bilateralnim simptomima te pacijenata u životnoj dobi manjoj od 40 godina.

Elektrofiziološke studije trigeminalnog refleksa (refleks treptaja, tzv. *blink refleks* i refleks inhibicije masetera) vjerojatno su od koristi u razlikovanju klasične trigeminalne neuralgije od bolne trigeminalne neuropatije, čemu u prilog idu i dokazi iz pet studija. (58) Studije uobičajeno pokazuju normalne vrijednosti u pacijenata s klasičnom trigeminalnom neuralgijom. Jedna od pet studija bila je prospektivnog karaktera, dok su ostale četiri bile retrospektivne. (60-63) AAN/EFNS (American Academy of Neurology/European Federation of Neurological Societies) su na temelju visoke senzitivnosti i specifičnosti u tim studijama donijeli zaključke da su patološki nalazi trigeminalnog refleksa povezani s povećanim rizikom bolne trigeminalne neuropatije. Nasuprot tomu, kroz rezultate četiriju studija pokazano je da

testiranje putem trigeminalnih evociranih potencijala nije korisno u razlikovanju klasične trigeminalne neuralgije i bolne trigeminalne neuropatije. (58)

Iako se smatra da se u mlađih pacijenata, pacijenata s obostranom trigeminalnom neuropatijom te pacijenata sa senzornim poremećajem vjerojatnije radi o bolnoj trigeminalnoj neuropatiji, odsutnost tih karakteristika ne isključuje tu dijagnozu. Također se smatra da hipestezija i hipoalgezija u području zahvaćene trigeminalne regije uvijek upućuju na aksonalno oštećenje te time na trigeminalnu neuropatiju, dok hiperalgezija u zahvaćenoj regiji može biti i odraz pojačane fokusiranosti na bolnu stranu. (41)

Diferencijalna dijagnoza klasične trigeminalne neuralgije uključuje kratkotrajne unilateralne neuralgiformne glavobolje s konjunktivalnom injekcijom i suženjem (SUNCT), klaster-tik sindrom, idiopatsku probadajuću glavobolju i ostale bolne neuralgije.

U većini slučajeva liječenje započinje medikamentozno. Kirurški pristup rezerviran je za pacijente s bolešću refrakternom na primijenjenu medikamentoznu terapiju. U liječenju bolne trigeminalne neuropatije ni jedna metoda liječenja nije toliko efikasna kao što je ona kojom se uklanja podležeći uzrok bolesti. Također, uz te postupke razumno je koristiti i medikamentoznu terapiju za umanj enje bola.

Za liječenje pacijenata s klasičnom trigeminalnom neuralgijom, Karbamazepin se smatra lijekom izbora, prvom linijom terapije (stupanj 1A). Općenito se dobro podnosi, moguće su i nuspojave, najčešće u obliku vrtoglavice, mamurluka, mučnine i povraćanja, ali su one uglavnom rješive, pogotovo pri početnom propisivanju niskih doza lijeka te njegovom postepenom titracijom. Kao rijetke nuspojave javljaju se leukopenija inducirana Karbamazepinom koja je obično benignog tijeka, u Azijata je najčešća aplastična anemija, toksična epidermalna nekroliza i Stevens-Johnsonov sindrom. Uobičajena početna doza je 100-200 mg dva puta dnevno, postupno se povećava za po 200 mg dnevno do tipične doze održavanja koja je 600-800 mg dnevno, podijeljena u dvije ili četiri doze, ovisno o vrsti pripravka. Maksimalna ukupna doza je 1200 mg dnevno. Kao druga linija liječenja, za pacijente koji ne toleriraju ili ne reagiraju na Karbamazepin, preporučuje se Okskarbazepin (stupanj 1B). Uobičajeno se započinje s dozom od 300 mg dva puta dnevno te se može povećavati po 300 mg svaki treći dan do ukupne doze od 1200-1800 mg dnevno. Treća linija liječenja obuhvaća liječenje Baklofenom (stupanj 2C) ili Lamotriginom, kao dodatnom terapijom. Početna doza Lamotrigina za pacijente koji ne uzimaju druge antikonvulzive je 25 mg dnevno kroz dva tjedna, potom 50 mg kroz naredna dva tjedna te se može povećavati za 50 mg dnevno svakih 1 do 2 tjedna do ukupne preporučene doze od 400 mg dnevno primijenjene u dva obroka. Pacijenti

koji uzimaju antikonvulzive koji induciraju jetrene enzime započinju s 50 mg Lamotrigina jednom dnevno te se titracija provodi do 100 mg trećeg tjedna primjene, 200 mg petog tjedna, 300 mg šestog te 400 mg sedmog tjedna. Ako se Lamotrigin kombinira s Valproatom, početna doza je 12.5-25 mg svaki drugi dan s titracijom od 25 mg svaka dva tjedna do ukupne dnevne doze od 400 mg. Za pacijente kojima ni jedna od navedenih terapija ne omogućava olakšanje simptoma, može se pokušati liječenje drugim lijekovima za koje postoje ograničeni dokazi o njihovoj djelotvornosti, kao što je botulinum toksin. (64) Prema smjernicama AAN/EFNS smatra se, na temelju dokaza, da je Karbamazepin efikasan u kontroli bola u pacijenata s klasičnom trigeminalnom neuralgijom, Okskarbazepin je vjerojatno djelotvoran, dok su Baklofen, Lamotrigin i Pimozid moguće učinkoviti. (58) Za ostale lijekove, poput Klonazepama, Gabapentina, Fenitoina, Tizanidina, Tokainida i Valproata, podaci o njihovoj djelotvornosti su nesigurni i ograničeni, a obično se odnose na mala istraživanja koja su općenito niske kvalitete. Povremeno se u akutnim egzacerbacijama bola koje traju danima ili tjednima upotrebljavaju opioidi iako nedostaju podaci o njihovoj učinkovitosti iz kontroliranih studija. Preporuka je upotrebljavati ih kao sredstvo olakšanja bola u iščekivanju postizanja kontrole bola drugom dugotrajnom analgetskom terapijom, budući da, ako se primjenjuju kao monoterapija u visokim dozama, obično izazivaju centralne nuspojave.

Za pacijente s trigeminalnom neuralgijom, refrakternom na primjenu lijekova, potrebno je razmotriti kirurške tehnike olakšanja bola koje se dijele na dvije velike grupe: mikrovaskularna dekompresija te ablativne procedure (rizotomija s radiofrekventnom termokoagulacijom, mehanička kompresija balonom, kemijska injekcija (glicerolom), radiokirurgija, periferna neurektomija i blokada živca). Mikrovaskularna dekompresija je invazivna metoda s niskom stopom smrtnosti i komplikacija. Ablativne procedure su manje invazivne, ali i manje učinkovite. Jedna od najgorih komplikacija kirurških tehnika je, ponekad gora i od same trigeminalne neuralgije, bolna posttraumatska trigeminalna neuropatija (anesthesia dolorosa) karakterizirana trajnom bolnom anestezijom ili hipestezijom denerviranog područja. (41) Podaci dobiveni o kirurškim metodama odnose se uglavnom na opservacijske studije iz kojih se zaključuje da su mikrovaskularna dekompresija, rizotomija i radiokirurgija gama nožem vjerojatno efikasne u liječenju trigeminalne neuralgije. (58) U slučaju periferne neurektomije dokazi ne idu u prilog izbora postupka. Indirektnom usporedbom različitih kirurških tehnika sugerira se da se mikrovaskularnom dekompresijom postiže dulja kontrola bola.

## 1.2. Glavobolja

Glavobolja je jedan od najčešćih poremećaja živčanog sustava. Procjenjuje se da je između polovice do dvije trećine svjetske populacije odraslih u dobi između 18 i 65 godina u protekloj godini imalo glavobolju. Iako 90 % svjetske populacije tijekom životnog perioda ima glavobolju, bilo kao samostalnu bolest ili kao simptom nekog drugog stanja, glavobolja je ipak podcijenjen, nedovoljno prepoznat i nedovoljno liječen poremećaj.

Glavobolja predstavlja osobno i društveno opterećenje smanjenjem opće i radne životne aktivnosti, kvalitete života i ekonomskih čimbenika.

Ovisno o uzroku, glavobolje se dijele u dvije velike skupine: primarne i sekundarne glavobolje.

Primarne glavobolje su tenzijska glavobolja, migrena, cluster-glavobolja i ostale rjeđe primarne glavobolje.

Sekundarne glavobolje u podlozi mogu imati niz patoloških zbivanja. Glavne skupine sekundarnih glavobolja su glavobolje povezane s traumom glave i/ili vrata, glavobolje povezane s bolestima krvnih žila glave i vrata, glavobolje povezane s nevaskularnim intrakranijalnim poremećajem, glavobolje povezane sa supstancijom, glavobolje povezane s infekcijom, glavobolje povezane s poremećajem homeostaze, glavobolje ili bol u licu povezane s bolestima kranija, vrata, oka, uha, nosa, sinusa, zuba, usta ili drugih pridruženih struktura, glavobolje povezane sa psihijatrijskim poremećajem, kranijalna neuralgija i središnji uzroci bola na licu te ostale sekundarne glavobolje.

### 1.2.1. Definicija glavobolje

Glavobolja je bol u bilo kojoj regiji glave tj. prema IHS definiciji pojmova, glavobolja je svaki bol iznad orbitomeatalne linije. (41)

### 1.2.2. Međunarodna klasifikacija glavobolja

Prva sistematizirana podjela glavobolja datira iz 1962. godine (Friedman i suradnici), sljedeća je iz 1984. godine (Drummond i Lance), a 1988. godine je Međunarodna udruga za glavobolje izradila prvu veliku službenu podjelu glavobolja u kojoj su one podijeljene u dvije

velike skupine: primarne i sekundarne. (65) Te su smjernice doživjele reviziju 2004. godine te ponovno 2013. godine kada je izdana beta verzija revidiranih smjernica u skladu s najnovijim spoznajama medicine temeljene na dokazima.

## **MKG-III (beta verzija) kod**

## **Dijagnoza (41)**

### **PRIMARNE GLAVOBOLJE**

#### **1. MIGRENA**

##### 1.1. Migrena bez aure

##### 1.2. Migrena s aurom

###### 1.2.1. Migrena s tipičnom aurom

###### 1.2.1.1. Tipična aura s glavoboljom

###### 1.2.1.2. Tipična aura bez glavobolje

###### 1.2.2. Migrena s aurom moždanog stabla

###### 1.2.3. Hemiplegična migrena

###### 1.2.3.1. Familijarna hemiplegična migrena (FHM)

###### 1.2.3.1.1. Familijarna hemiplegična migrena tip 1 (FHM1)

###### 1.2.3.1.2. Familijarna hemiplegična migrena tip 2 (FHM2)

###### 1.2.3.1.3. Familijarna hemiplegična migrena tip 3 (FHM3)

###### 1.2.3.1.4. Familijarna hemiplegična migrena, drugi lokusi

###### 1.2.3.2. Sporadična hemiplegična migrena

###### 1.2.4. Retinalna migrena

##### 1.3. Kronična migrena

##### 1.4. Komplikacije migrene

###### 1.4.1. Status migrenosus

###### 1.4.2. Perzistirajuća aura bez migrenske glavobolje

###### 1.4.3. Migrenski infarkt

###### 1.4.4. Migrenom izazvan epileptički napadaj

##### 1.5. Vjerojatna migrena

###### 1.5.1. Vjerojatna migrena bez aure

###### 1.5.2. Vjerojatna migrena s aurom

1.6. Epizodični sindromi koji mogu biti združeni s migrenom

1.6.1. Povratni gastrointestinalni poremećaji

1.6.1.1. Sindrom cikličkog povraćanja

1.6.1.2. Abdominalna migrena

1.6.2. Benigni paroksizmalni vertigo

1.6.3. Benigni paroksizmalni tortikolis

**2. TENZIJSKE GLAVOBOLJE**

2.1. Rijetke epizodične glavobolje tenzijskog tipa

2.1.1. Rijetka epizodična tenzijska glavobolja udružena s poremećajem perikranijalne muskulature

2.1.2. Rijetka epizodična tenzijska glavobolja koja nije udružena s poremećajem perikranijalne muskulature

2.2. Česte epizodične glavobolje

2.2.1. Česta epizodična tenzijska glavobolja udružena s poremećajem perikranijalne muskulature

2.2.2. Česta epizodična tenzijska glavobolja koja nije udružena s poremećajem perikranijalne muskulature

2.3. Kronična tenzijska glavobolja

2.3.1. Kronična tenzijska glavobolja udružena s poremećajem perikranijalne muskulature

2.3.2. Kronična tenzijska glavobolja koja nije udružena s poremećajem perikranijalne muskulature

2.4. Vjerojatna tenzijska glavobolja

2.4.1. Vjerojatna rijetka epizodična tenzijska glavobolja

2.4.2. Vjerojatna česta epizodična tenzijska glavobolja

2.4.3. Vjerojatna kronična epizodična tenzijska glavobolja

**3. CLUSTER GLAVOBOLJA I DRUGE TRIGEMINALNE AUTONOMNE NEURALGIJE**

3.1. Cluster-glavobolja

3.1.1. Epizodična cluster-glavobolja

3.1.2. Kronična cluster-glavobolja



- 3.2. Paroksizmalna hemikranija
  - 3.2.1. Epizodična paroksizmalna hemikranija
  - 3.2.2. Kronična paroksizmalna hemikranija
- 3.3. Kratkotrajna jednostrana neuralgiformna glavobolja uz napadaje
  - 3.3.1. Kratkotrajna jednostrana neuralgiformna glavobolja uz napadaje, konjunktivalne injekcije i suzenja (engl. SUNCT)
    - 3.3.1.1. Epizodični SUNCT
    - 3.3.1.1. Kronični SUNCT
  - 3.3.2. Kratkotrajna unilateralna neuralgiformna glavobolja s kranijalnim autonomnim simptomima (engl. SUNA)
    - 3.3.2.1. Epizodična SUNA
    - 3.3.2.2. Kronična SUNA
- 3.4. Hemicrania continua
- 3.5. Vjerojatna trigeminalna autonomna glavobolja
  - 3.5.1. Vjerojatna cluster-glavobolja
  - 3.5.2. Vjerojatna paroksizmalna hemikranija
  - 3.5.3. Vjerojatni SUNCT
  - 3.5.4. Vjerojatna hemicrania continua

#### **4. OSTALE PRIMARNE GLAVOBOLJE**

- 4.1. Primarna glavobolja kašlja
  - 4.1.1. Vjerojatna primarna glavobolja kašlja
- 4.2. Primarna glavobolja pri naprezanju
  - 4.2.1. Vjerojatna primarna glavobolja pri naprezanju
- 4.3. Primarna glavobolja povezana sa seksualnom aktivnošću
  - 4.3.1. Vjerojatna primarna glavobolja povezana sa seksualnom aktivnošću
- 4.4. Primarna glavobolja poput udara groma
- 4.5. Glavobolja uzrokovana hladnoćom
  - 4.5.1. Glavobolja uzrokovana vanjskom primjenom hladnog stimulusa
  - 4.5.2. Glavobolja uzrokovana ingestijom ili inhalacijom hladnog stimulusa
  - 4.5.3. Vjerojatna glavobolja uzrokovana hladnoćom
    - 4.5.3.1. Vjerojatna glavobolja uzrokovana vanjskom primjenom hladnog stimulusa

- 4.5.3.2. Vjerojatna glavobolja uzrokovana ingestijom ili inhalacijom hladnog stimulusa
- 4.6. Glavobolja uzrokovana djelovanjem vanjske sile
  - 4.6.1. Glavobolja uzrokovana vanjskom kompresijom
  - 4.6.2. Glavobolja uzrokovana vanjskom trakcijom
  - 4.6.3. Vjerojatna glavobolja uzrokovana djelovanjem vanjske sile
    - 4.6.3.1. Vjerojatna glavobolja uzrokovana vanjskom kompresijom
    - 4.6.3.2. Vjerojatna glavobolja uzrokovana vanjskom trakcijom
- 4.7. Primarna ubadajuća glavobolja
  - 4.7.1. Vjerojatna primarna ubadajuća glavobolja
- 4.8. Numularna glavobolja
  - 4.8.1. Vjerojatna numularna glavobolja
- 4.9. Glavobolja spavanja
  - 4.9.1. Vjerojatna glavobolja spavanja
- 4.10. Nova svakodnevno prisutna glavobolja
  - 4.10.1. Vjerojatna nova svakodnevno prisutna glavobolja

## **SEKUNDARNE GLAVOBOLJE**

### **5. GLAVOBOLJA POVEZANA S TRAUMOM GLAVE I/ILI VRATA**

- 5.1. Akutna posttraumatska glavobolja
  - 5.1.1. Akutna posttraumatska glavobolja uzrokovana umjerenom ili teškom traumom glave
  - 5.1.2. Akutna posttraumatska glavobolja uzrokovana blagom traumom glave
- 5.2. Kronična posttraumatska glavobolja
  - 5.2.1. Kronična posttraumatska glavobolja uzrokovana umjerenom ili teškom traumom glave
  - 5.2.2. Kronična posttraumatska glavobolja uzrokovana blagom traumom glave
- 5.3. Akutna glavobolja vezana uz trzajnu ozljedu vrata
- 5.4. Kronična glavobolja vezana uz trzajnu ozljedu vrata
- 5.5. Akutna glavobolja nastala nakon kraniotomije
- 5.6. Kronična glavobolja nastala nakon kraniotomije

## **6. GLAVOBOLJA POVEZANA S BOLESTIMA KRVNIH ŽILA GLAVE I VRATA**

- 6.1. Glavobolja kao posljedica ishemijskog moždanog udara ili tranzitnog ishemijskog napadaja
  - 6.1.1. Glavobolja kao posljedica ishemijskog moždanog udara
  - 6.1.2. Glavobolja kao posljedica tranzitnog ishemijskog napadaja
- 6.2. Glavobolja uzrokovana netraumatskim moždanim krvarenjem
  - 6.2.1. Glavobolja uzrokovana netraumatskim intrakranijalnim krvarenjem
  - 6.2.2. Glavobolja uzrokovana netraumatskim subarahnoidalnim krvarenjem
  - 6.2.3. Glavobolja uzrokovana netraumatskim subduralnim krvarenjem
- 6.3. Glavobolja uzrokovana nerupturiranom vaskularnom malformacijom
  - 6.3.1. Glavobolja uzrokovana nerupturiranom vaskularnom aneurizmom
  - 6.3.2. Glavobolja uzrokovana arteriovenskom malformacijom
  - 6.3.3. Glavobolja uzrokovana duralnom arteriovenskom fistulom
  - 6.3.4. Glavobolja uzrokovana kavernoznim angiomom
  - 6.3.5. Glavobolja uzrokovana encefalotrigeminalnom ili leptomeningealnom angiomatozom (Sturge-Weberov sindrom)
- 6.4. Glavobolja uzrokovana arteritisom
  - 6.4.1. Glavobolja uzrokovana temporalnim arteritisom
  - 6.4.2. Glavobolja uzrokovana primarnim angitisom središnjeg živčanog sustava
  - 6.4.3. Glavobolja uzrokovana sekundarnim angitisom središnjeg živčanog sustava
- 6.5. Bol uzrokovan poremećajima u opskrbnom području karotidnog i vertebrobazilarnog sustava
  - 6.5.1. Glavobolja ili bol lica ili vrata uzrokovan disekcijom cervikalne karotidne ili vertebralne arterije
  - 6.5.2. Glavobolja uzrokovana endarterektomijom
  - 6.5.3. Glavobolja uzrokovana karotidnom ili vertebralnom angioplastikom
- 6.6. Glavobolja uzrokovana trombozom venskim sinusa u mozgu
- 6.7. Glavobolja uzrokovana ostalim akutnim poremećajima moždanih arterija
  - 6.7.1. Glavobolja uzrokovana intrakranijalnim endovaskularnim zahvatima
  - 6.7.2. Glavobolja uzrokovana angiografijom
  - 6.7.3. Glavobolja uzrokovana povratnim moždanim vazokonstrikcijom
    - 6.7.3.1. Vjerojatna glavobolja uzrokovana povratnim moždanim vazokonstrikcijom

- 6.7.4. Glavobolja uzrokovana disekcijom intrakranijalne arterije
- 6.8. Glavobolja uzrokovana genetskom vaskulopatijom
  - 6.8.1. Cerebralna autosomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom (CADASIL)
  - 6.8.2. Mitohondrijska encefalopatija, laktična acidoza i epizode slične moždanom udaru
  - 6.8.3. Glavobolja uzrokovana drugom genetskom vaskulopatijom
- 6.9. Glavobolja uzrokovana apopleksijom hipofize

## **7. GLAVOBOLJA POVEZANA S NEVASKULARNIM INTRAKRANIJALNIM POREMEĆAJEM**

- 7.1. Glavobolja uzrokovana povišenim tlakom cerebrospinalnog likvora
  - 7.1.1. Glavobolja uzrokovana idiopatskom (benignom) intrakranijalnom hipertenzijom (IIH)
  - 7.1.2. Glavobolja uzrokovana intrakranijalnom hipertenzijom uslijed metaboličnih, toksičnih ili hormonalnih uzroka
  - 7.1.3. Glavobolja uzrokovana intrakranijalnom hipertenzijom kao posljedicom hidrocefalusa
- 7.2. Glavobolja uzrokovana niskim tlakom cerebrospinalnog likvora
  - 7.2.1. Posturalna glavobolja nakon lumbalne punkcije
  - 7.2.2. Glavobolja uzrokovana likvorskom fistulom
  - 7.2.3. Glavobolja uzrokovana spontanom (idiopatskom) intrakranijalnom hipotenzijom
- 7.3. Glavobolja uzrokovana neinfektivnim upalnim bolestima
  - 7.3.1. Glavobolja uzrokovana neurosarkoidozom
  - 7.3.2. Glavobolja uzrokovana aseptičnim meningitisom
  - 7.3.3. Glavobolja uzrokovana ostalim nezaraznim upalnim bolestima
  - 7.3.4. Glavobolja uzrokovana limfocitnim hipofizitisom
  - 7.3.5. Sindrom prolazne glavobolje i neurološkog deficita s limfocitorahijom
- 7.4. Glavobolja uzrokovana intrakranijalnom novotvorinom
  - 7.4.1. Glavobolja uzrokovana intrakranijalnom novotvorinom
    - 7.4.1.1. Glavobolja uzrokovana koloidnom cistom treće moždane komore

- 7.4.2. Glavobolja uzrokovana karcinomatoznim meningitisom
- 7.4.3. Glavobolja uzrokovana poremećajem funkcije hipotalamusa ili hipofize koji se očituje kao hipo/hipersekreција
- 7.5. Glavobolja uzrokovana intratekalnom injekcijom
- 7.6. Glavobolja uzrokovana epileptičnim napadajem
  - 7.6.1. Hemicrania epileptica
  - 7.6.2. Postiktalna glavobolja
- 7.7. Glavobolja uzrokovana malformacijom tipa Chiari 1
- 7.8. Glavobolja uzrokovana ostalim nevaskularnim intrakranijalnim poremećajima

## **8. GLAVOBOLJA POVEZANA SA SUPSTANCIJOM – NUSPOJAVE, ZLOUPORABA, APSTINENCIJSKI SINDROMI**

- 8.1. Glavobolja kao posljedica primjene ili izlaganju supstanciji
  - 8.1.1. Glavobolja inducirana donorima dušikovog oksida
    - 8.1.1.1. Neposredna glavobolja inducirana donorima dušikovog oksida
    - 8.1.1.2. Odgođena glavobolja inducirana donorima dušikovog oksida
  - 8.1.2. Glavobolja inducirana inhibitorima fosfodiesteraze
  - 8.1.3. Glavobolja inducirana ugljičnim monoksidom
  - 8.1.4. Glavobolja inducirana alkoholom
    - 8.1.4.1. Neposredna glavobolja inducirana alkoholom
    - 8.1.4.2. Odgođena glavobolja inducirana alkoholom
  - 8.1.5. Glavobolja inducirana hranom ili aditivima
    - 8.1.5.1. Glavobolja inducirana mononatrij glutamatom
  - 8.1.6. Glavobolja inducirana kokainom
  - 8.1.7. Glavobolja inducirana histaminom
    - 8.1.7.1. Neposredna glavobolja inducirana histaminom
    - 8.1.7.2. Odgođena glavobolja inducirana histaminom
  - 8.1.8. Glavobolja uzrokovana peptidom srodnom kalcitoninskom genu
    - 8.1.8.1. Neposredna glavobolja uzrokovana peptidom srodnom kalcitoninskom genu
    - 8.1.8.2. Odgođena glavobolja uzrokovana peptidom srodnom kalcitoninskom genu

- 8.1.9. Glavobolja uzrokovana akutnim eksternim supstancijama s djelovanjem na krvni tlak
- 8.1.10. Glavobolja uzrokovana povremenom primjenom lijekova koji nisu namijenjeni za glavobolju
- 8.1.11. Glavobolja uzrokovana dugoročnom primjenom lijekova koji nisu namijenjeni za glavobolju
- 8.1.12. Glavobolja uzrokovana djelovanjem egzogenih hormona
- 8.1.13. Glavobolja uzrokovana primjenom ili izlaganjem ostalim supstancijama
- 8.2. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova
  - 8.2.1. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom ergotamina
  - 8.2.2. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom triptana
  - 8.2.3. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom analgetika
    - 8.2.3.1. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom paracetamola (acetaminofena)
    - 8.2.3.2. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom acetyl-salicilne kiseline
    - 8.2.3.2. Ostale glavobolje uzrokovane prekomjernom upotrebom nesteroidnih protuupalnih lijekova
  - 8.2.4. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom opioida
  - 8.2.5. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom kombiniranih analgetika
  - 8.2.6. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova koja se pripisuje kombiniranoj primjeni lijekova, a ne pojedinačnoj prekomjernoj upotrebi
  - 8.2.7. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom lijekova koja se pripisuje neverificiranoj prekomjernoj upotrebi različitih klasa lijekova
  - 8.2.8. Glavobolja uzrokovana prekomjernom upotrebom ostalih lijekova
- 8.3. Glavobolja uzrokovana prestankom primjene supstancija
  - 8.3.1. Glavobolja uzrokovana prestankom primjene kofeina
  - 8.3.2. Glavobolja uzrokovana prestankom primjene opioida
  - 8.3.3. Glavobolja uzrokovana prestankom primjene estrogena
  - 8.3.4. Glavobolja uzrokovana prestankom kronične primjene ostalih supstancija

## **9. GLAVOBOLJA POVEZANA S INFEKCIJAMA**

- 9.1. Glavobolja uzrokovana intrakranijalnom infekcijom

- 9.1.1. Glavobolja uzrokovana bakterijskim meningitisom ili meningoencefalitisom
  - 9.1.1.1. Akutna glavobolja uzrokovana bakterijskim meningitisom ili meningoencefalitisom
  - 9.1.1.2. Kronična glavobolja uzrokovana bakterijskim meningitisom ili meningoencefalitisom
  - 9.1.1.3. Perzistirajuća glavobolja uzrokovana bakterijskim meningitisom ili meningoencefalitisom
- 9.1.2. Glavobolja uzrokovana virusnim meningitisom ili encefalitisom
  - 9.1.2.1. Glavobolja uzrokovana virusnim meningitisom
  - 9.1.2.2. Glavobolja uzrokovana virusnim encefalitisom
- 9.1.3. Glavobolja uzrokovana gljivičnom ili drugom parazitarnom infekcijom
  - 9.1.3.1. Akutna glavobolja uzrokovana gljivičnom ili drugom parazitarnom infekcijom
  - 9.1.3.2. Kronična glavobolja uzrokovana gljivičnom ili drugom parazitarnom infekcijom
- 9.1.4. Glavobolja uzrokovana moždanim apscesom
- 9.1.5. Glavobolja uzrokovana subduralnim empijemom
- 9.2. Glavobolja uzrokovana sistemnom infekcijom
  - 9.2.1. Glavobolja uzrokovana sistemnom bakterijskom infekcijom
    - 9.2.1.1. Akutna glavobolja uzrokovana sistemnom bakterijskom infekcijom
    - 9.2.1.2. Kronična glavobolja uzrokovana sistemnom bakterijskom infekcijom
  - 9.2.2. Glavobolja uzrokovana sistemnom virusnom infekcijom
    - 9.2.2.1. Akutna glavobolja uzrokovana sistemnom virusnom infekcijom
    - 9.2.2.2. Kronična glavobolja uzrokovana sistemnom virusnom infekcijom
  - 9.2.3. Glavobolja uzrokovana ostalim sistemnim infekcijama
    - 9.2.3.1. Akutna glavobolja uzrokovana ostalim sistemnim infekcijama
    - 9.2.3.2. Kronična glavobolja uzrokovana ostalim sistemnim infekcijama

## **10. GLAVOBOLJA POVEZANA S POREMEĆAJEM HOMEOSTAZE**

- 10.1. Glavobolja uzrokovana hipoksijom i/ili hiperkapnijom

- 10.1.1. Glavobolja visoke nadmorske visine
- 10.1.2. Glavobolja uslijed putovanja avionom
- 10.1.3. Glavobolja ronjenja
- 10.1.4. Glavobolja apneje u snu
- 10.2. Glavobolja kao posljedica dijalize
- 10.3. Glavobolja uzrokovana arterijskom hipertenzijom
  - 10.3.1. Glavobolja uzrokovana feokromocitomom
  - 10.3.2. Glavobolja uzrokovana hipertenzivnom krizom bez hipertenzivne encefalopatije
  - 10.3.3. Glavobolja uzrokovana hipertenzivnom encefalopatijom
  - 10.3.4. Glavobolja uzrokovana preeklampsijom ili eklampsijom
  - 10.3.5. Glavobolja uzrokovana autonomnom disfunkcijom
- 10.4. Glavobolja uzrokovana hipotireoidizmom
- 10.5. Glavobolja uzrokovana gladovanjem
- 10.6. Glavobolja kao posljedica srčane disfunkcije
- 10.7. Glavobolja uzrokovana ostalim poremećajima homeostaze

## **11. GLAVOBOLJA ILI BOL U LICU POVEZAN S BOLESTIMA KRANIJA, VRATA, OKA, UHA, NOSA, SINUSA, ZUBA, USTA ILI DRUGIH PRIDRUŽENIH STRUKTURA**

- 11.1. Glavobolja uzrokovana bolestima kostiju kranija
- 11.2. Glavobolja uzrokovana poremećajem vrata
  - 11.2.1. Cervikogena glavobolja
  - 11.2.2. Glavobolja uzrokovana retrofaringealnim tendinitisom
  - 11.2.3. Glavobolja uzrokovana kraniocervikalnom distonijom
- 11.3. Glavobolja uzrokovana bolešću oka
  - 11.3.1. Glavobolja uzrokovana akutnim glaukomom
  - 11.3.2. Glavobolja uzrokovana greškama refrakcije
  - 11.3.3. Glavobolja uzrokovana strabizmom
  - 11.3.4. Glavobolja uzrokovana upalom oka
  - 11.3.5. Glavobolja uzrokovana trohleitisom
- 11.4. Glavobolja uzrokovana bolešću uha
- 11.5. Glavobolja uzrokovana bolešću nosa ili paranazalnih sinusa



- 11.5.1. Glavobolja uzrokovana akutnim rinosinuitisom
- 11.5.2. Glavobolja uzrokovana kroničnim ili povratnim rinosinuitisom
- 11.6. Glavobolja uzrokovana bolešću zuba ili čeljusti
- 11.7. Glavobolja uzrokovana temporomandibularnom disfunkcijom
- 11.8. Glavobolja ili bol lica uzrokovan upalom stilohoidnog ligamenta
- 11.9. Glavobolja ili bol lica uzrokovan ostalim bolestima kranija, vrata, oka, uha, nosa, sinusa, zuba, usta ili drugih pridruženih struktura

## **12. GLAVOBOLJA POVEZANA SA PSIHIJATRIJSKIM POREMEĆAJEM**

- 12.1. Glavobolja uzrokovana somatizacijskim poremećajem
- 12.2. Glavobolja uzrokovana psihotičnim poremećajem

## **13. KRANIJALNA NEURALGIJA I SREDIŠNJI UZROCI BOLA NA LICU**

- 13.1. Trigeminalna neuralgija
  - 13.1.1. Klasična trigeminalna neuralgija
    - 13.1.1.1. Klasična trigeminalna neuralgija, paroksizmalna
    - 13.1.1.2. Klasična trigeminalna neuralgija s pridruženim kontinuiranim bolom lica
  - 13.1.2. Bolna trigeminalna neuropatija
    - 13.1.2.1. Bolna trigeminalna neuropatija uzrokovana akutnim Herpes zosterom
    - 13.1.2.2. Postherpetična trigeminalna neuropatija
    - 13.1.2.3. Bolna posttraumatska trigeminalna neuropatija
    - 13.1.2.4. Bolna trigeminalna neuropatija uzrokovana plakom multiple skleroze
    - 13.1.2.5. Bolna trigeminalna neuropatija uzrokovana ekspanzivnom lezijom
    - 13.1.2.6. Bolna trigeminalna neuropatija uzrokovana ostalim poremećajima
- 13.2. Glosofaringealna neuralgija
- 13.3. Neuralgija intermedijalnog živca
  - 13.3.1. Klasična neuralgija intermedijalnog živca
  - 13.3.2. Neuropatija intermedijalnog živca uzrokovana Herpes zosterom

- 13.4. Okcipitalna neuralgija
- 13.5. Optički neuritis
- 13.6. Glavobolja uzrokovana ishemijskom parezom okulomotornih živaca
- 13.7. Tolosa-Huntov sindrom
- 13.8. Paratrigeminalni okulosimpatički sindrom
- 13.9. Povratna bolna oftalmoplegična neuropatija
- 13.10. Sindrom žarećih usta
- 13.11. Stalna idiopatski bol lica
- 13.12. Centralni neuropatski bol
  - 13.12.1. Centralni neuropatski bol uzrokovan multiplom sklerozom
  - 13.12.2. Centralni neuropatski bol uzrokovan moždanim udarom

## **14. OSTALE GLAVOBOLJE**

- 14.1. Ostale glavobolje koje nisu drugačije klasificirane
- 14.2. Nespecifične glavobolje

## **A. APENDIKS**

### **A1. MIGRENA**

- A1.1. Migrena bez aure
  - A1.1.1. Čista menstrualna migrena bez aure
  - A1.1.2. Migrena bez aure povezana s menstrualnim ciklusom
  - A1.1.3. Nemenstrualna migrena bez aure
- A1.2. Migrena s aurom (alternativni kriteriji)
  - A1.2.1. Migrena s tipičnom aurom (alternativni kriteriji)
- A1.3. Kronična migrena (alternativni kriteriji)
  - A1.3.1. Kronična migrena s intervalima bez bola
  - A1.3.2. Kronična migrena s trajnim bolom
- A1.4. Komplikacije migrene
  - A1.4.5. Status migrenske aure
- A1.6. Epizodični sindromi koji se mogu javljati uz migrenu
  - A1.6.4. Infantilne kolike
  - A1.6.5. Alternirajuća hemiplegija djetinjstva
  - A1.6.6. Vestibularna migrena

A2. Glavobolja tenzijskog tipa (alternativni kriteriji)

**A3. Trigeminalne autonomne glavobolje**

A3.6. Nediferencirana trigeminalna autonomna glavobolja

**A4. Ostale primarne glavobolje**

A4.11. Epicrania fugax

**A5. Glavobolja povezana s traumom glave i/ili vrata**

A5.1. Akutna glavobolja uzrokovana traumatskom ozljedom glave

A5.1.1. Akutna glavobolja odgođenog nastupa uzrokovana umjerenom ili teškom traumom glave

A5.1.2.1 Akutna glavobolja odgođenog nastupa uzrokovana blagom traumom glave

A5.2. Trajna glavobolja uzrokovana traumom glave

A5.2.1.1. Trajna glavobolja odgođenog nastupa uzrokovana umjerenom ili teškom traumom glave

A5.2.2.1. Trajna glavobolja odgođenog nastupa uzrokovana umjerenom ili teškom traumom glave

A5.7. Glavobolja uzrokovana radijacijskim kirurškim postupcima mozga

A5.8. Akutna glavobolja uzrokovana ostalim traumama glave i/ili vrata

A5.9. Trajna glavobolja uzrokovana ostalim traumama glave i/ili vrata

**A6. Glavobolja povezana s bolestima krvnih žila glave i vrata**

A6.10. Trajna glavobolja uzrokovana ranijem poremećaju krvnih žila glave i vrata

**A7. Glavobolja povezana s nevaskularnim intrakranijalnim poremećajem**

A7.6. Glavobolja uzrokovana epileptičkih napadajem

A7.6.3. Glavobolja nakon elektrokonvulzivne terapije

A7.9. Trajna glavobolja uzrokovana ranijim nevaskularnim intrakranijalnim poremećajem

**A8. Glavobolja povezana sa supstancijom – nuspojave, zlouporaba, apstinencijski sindromi**

A8.4. Trajna glavobolja uzrokovana ranijoj primjeni ili izloženosti supstanciji

**A9. Glavobolja povezana s infekcijom**

A9.1. Glavobolja uzrokovana intrakranijalnom infekcijom

A9.1.3.3. Trajna glavobolja uzrokovana ranijom intrakranijalnom infekcijom gljivicama ili drugim parazitima

A9.1.6. Glavobolja uzrokovana ostalim zaraznim kraniokompresivnim lezijama

A9.3. Glavobolja uzrokovana infekcijom humanim virusom imunodeficijencije

**A10. Glavobolja povezana s poremećajem homeostaze**

A10.7. Bol glave i/ili vrata uzrokovan ortostatskom hipotenzijom

A10.8. Glavobolja uzrokovana poremećajem homeostaze

A10.8.1. Glavobolja uzrokovana svemirskim putovanjem

A10.8.2. Glavobolja uzrokovana ostalim metaboličkim ili sistemnim poremećajima

A10.9. Trajna glavobolja uzrokovana ranijim poremećajima homeostaze

**A11. Glavobolja ili bol u licu povezan s bolestima kranija, vrata, oka, uha, nosa, sinusa, zuba, usta ili drugih pridruženih struktura**

A11.2. Glavobolja uzrokovana poremećajem vrata

A11.2.4. Glavobolja uzrokovana gornjom cervikalnom radikulopatijom

A11.2.5. Glavobolja uzrokovana cervikalnim miofascijalnim bolom

A11.5. Glavobolja uzrokovana poremećajem nosa ili paranazalnih sinusa

A11.5.3. Glavobolja uzrokovana poremećajem nosne sluznice, školjki ili pregrade

**A12. Glavobolja povezana sa psihijatrijskim poremećajem**

A12.3. Glavobolja uzrokovana depresivnim poremećajem

A12.4. Glavobolja uzrokovana separacijskim anksioznim poremećajem

A12.5. Glavobolja uzrokovana paničnim poremećajem

A12.6. Glavobolja uzrokovana specifičnom fobijom

A12.7. Glavobolja uzrokovana socijalnim anksioznim poremećajem

A12.8. Glavobolja uzrokovana generaliziranim anksioznim poremećajem

A12.9. Glavobolja uzrokovana posttraumatskim stresnim poremećajem

A12.10. Glavobolja uzrokovana akutnim stresnim poremećajem

## 1.3. Primarne glavobolje

Primarne glavobolje, za razliku od sekundarnih, nisu uzrokovane podležećim patološkim stanjem ili bolešću. Najčešće su tenzijska glavobolja, migrena, cluster-glavobolja, dok se ostale primarne glavobolje rjeđe javljaju.

### 1.3.1. Trigeminalne autonomne glavobolje

Trigeminalne autonomne glavobolje (TAG) klasificiraju se u grupu primarnih glavobolja karakteriziranih lateraliziranim simptomima koji obuhvaćaju izraženu glavobolju popraćenu istostranim kranijalnim autonomnim simptomima kao što su konjunktivalna injekcija, suženje i rinoreja. U trigeminalne autonomne glavobolje ubrajaju se cluster-glavobolje, paroksizmalna hemikranija, napadaji kratkotrajne jednostrane neuralgiformne glavobolje s konjunktivalnom injekcijom i suženjem (engl. SUNCT), napadaji kratkotrajne jednostrane neuralgiformne glavobolje s kranijalnim autonomnim simptomima (engl. SUNA) i hemicrania continua. (40) Razlikuju se po trajanju napadaja, frekvenciji i odgovoru na terapiju.

Kranijalni autonomni simptomi (KAS) u trigeminalnim autonomnim glavoboljama dominantno su posredovani trigeminalnim parasimpatičkim refleksom koji može biti potaknut mnoštvom trigeminalnih nociceptivnih otponaca poput začinjene hrane, strujanja zraka ili vađenja zuba. (66) Kranijalni autonomni simptomi uključuju konjunktivalnu injekciju, suženje, periorbitalni edem, osjećaj punoće u uhu, rinoreju, crvenilo ili bljedoću lica. Nepotpuni Hornerv sindrom može nastati uslijed simpatičke aktivacije potaknute povišenim lokalnim parasimpatičkim tonusom. (67) Karakteristika kranijalnih autonomnih simptoma u trigeminalnim autonomnim glavoboljama je da se javljaju lateralizirano, prominentno i za vrijeme napadaja, dok se manje izraženo, više obostrano i manje vezano uz napadaje mogu javiti i u sklopu migrenske glavobolje. (68)

Diferencijalno dijagnostički potrebno je trigeminalne autonomne glavobolje razlikovati od sinus glavobolje i drugih uzroka koji se mogu prezentirati sličnom kliničkom slikom, kao što su patološki procesi žlijezde hipofize (69,70), te rjeđe, strukturne lezije (tumor, infekcija, AV malformacija, upala, trauma) u području stražnje lubanjske jame, maksilarnog sinusa, orbitalnog i gornjeg cervikalnog područja. (70) Iz tih razloga važno je u procesu dijagnostičke obrade trigeminalne autonomne glavobolje slikovnim prikazom mozga obratiti pažnju na

navedena područja te učiniti i endokrinološku obradu prednje hipofize određivanjem serumske razine faktora rasta nalik inzulinu, kortizola, FSH, LH, TSH, tiroksina i prolaktina.

### 1.3.2. Cluster-glavobolja

Cluster-glavobolja je najčešće dijagnosticirana trigeminalna autonomna glavobolja, s prevalencijom 64 do 381 na 100.000 stanovnika (71,72) te muško-ženskim omjerom 3:1. (73) Manifestira se napadajima izrazito jakog razdirućeg bola u trajanju od 15 do 180 minuta, tipično lokaliziranog u retroorbitalnom i temporalnom području. Bol je popraćen tipičnim jednostranim kranijalnim autonomnim simptomima, poput osjećaja punoće u uhu, suzenja i nosne kongestije, a moguća je i prisutnost unilateralne foto i fonofobije. (74) Pacijenti su uznemireni i agitirani. Napadaji pokazuju sklonost cirkadijanom ritmu s obično predvidljivim rasporedom pojavnosti unutar 24 sata. U nekih je pacijenata moguća i anualna periodičnost. (75)

Patofiziologija cluster-glavobolje nepotpuno je razjašnjena. Njena periodičnost ukazuje na involviranost biološkog sata koji uključuje hipotalamus s centralnom disinhibicijom nociceptivnih i autonomnih puteva, osobito trigeminalnih nociceptivnih puteva. (76,77) Smatra se da vaskularna dilatacija također može imati određenu ulogu, no temeljem nedosljednih rezultata studija krvnog protoka vjerojatno vaskularne promjene uslijede nakon primarnih neuronalnih promjena. Budući da je cluster-glavobolju moguće izazvati malim dozama histamina, stav je da histamin ima ulogu u njenom nastanku, iako su rezultati studija i na tom području nedosljedni.

Dijagnoza cluster-glavobolje postavlja se na temelju dijagnostičkih kriterija (ICHD-III beta verzija): (41)

- A. najmanje dva napadaja koji zadovoljavaju kriterije B-D;
- B. jak ili izrazito jak jednostrano orbitalan, supraorbitalan i/ili temporalan bol u trajanju od 15 do 180 minuta (neliječena);
- C. jedno ili oboje od sljedećeg:
  1. najmanje jedan od sljedećih simptoma ili znakova na strani glavobolje:
    - a. konjunktivalna injekcija i/ili suzenje,
    - b. nazalna kongestija i/ili rinoreja,
    - c. otok očne vjeđe,
    - d. znojenje čela i lica,
    - e. crvenilo čela i lica,

- f. osjećaj punoće u uhu,
  - g. mioza i/ili ptoza,
2. osjećaj uznemirenosti ili agitiranosti;
- D. frekvencija napadaja od jednog, svaki drugi dan, do osam dnevno, više od polovice vremena u kojem je poremećaj aktivan;
- E. ne odgovara bolje ni jednoj drugoj ICHD-III dijagnozi.

Epizodična cluster-glavobolja:

- A. napadaji ispunjavaju kriterije za cluster-glavobolju i odvijaju se u epizodama;
- B. najmanje dvije cluster-epizode u trajanju od sedam dana do godine dana (neliječene) i odvojene razdobljima remisije bez bola u trajanju od jednog mjeseca ili duže.

Kronična cluster-glavobolja:

- A. napadaji glavobolje koji ispunjavaju kriterije za cluster-glavobolju i kriterij B. niže naveden;
- B. glavobolja bez perioda remisije ili s remisijom kraćom od mjesec dana, u trajanju od najmanje godinu dana.

U akutnim napadajima 90 % pacijenata ima pozitivan odgovor na subkutano primijenjeni sumatriptan, dok su u manjem postotku djelotvorni i intranazalni Sumatriptan i Zolmitriptan (78-80), za razliku od oralnih preparata triptana koji generalno ne pokazuju učinkovitost. (81) Oko 70 % pacijenata pozitivno reagira na primjenu visokog postotka kisika 12-15 l/min. (82) Preventivno liječenje razlikuje se ovisno o podtipu cluster-glavobolje. U pacijenata s epizodičnom cluster-glavoboljom potrebna je kratkotrajna prevencija ograničenom upotrebom oralnih kortikosteroida, (83) Verapamila (84) i Topiramata (85) zbog mnogobrojnih nuspojava. Kao alternativa medikamentoznom liječenju ili kao adjuvantna terapija provodi se istostrana blokada velikog okcipitalnog živca lokalnim anestheticima i steroidima koja u većini slučajeva olakšava simptome ili ih potpuno dokida. (86) U liječenju, na medikamentoznu terapiju refrakterne cluster-glavobolje, potrebno je izbjegavati destruktivne procedure zbog njihove neučinkovitosti, ireverzibilnosti i komplikacija poput anaesthetica dolorosa. Najčešće se primjenjuje hipotalamička duboka moždana stimulacija uz dobru učinkovitost, međutim, postoje i komplikacije s obzirom na to da se radi o invazivnom postupku. (87)

### 1.3.3. Paroksizmalna hemikranija

Paroksizmalna hemikranija rijetka je glavobolja s maksimalnom godišnjom prevalencijom od 0.5 na 1.000 stanovnika te podjednakom raspodjelom među oba spola. Karakterizirana je relativno kratkim napadajima (od 2 do 30 minuta) jakog lateraliziranog bola, obično u prvoj grani trigeminalnog živca s izraženim kranijalnim autonomnim simptomima. (88) U dvije trećine pacijenata javlja se istostrana foto i fonofobija uz prisutan nemir i agitiranost. (74) Između napadaja moguća je promjena strane na kojoj se bol javlja. Oko 35 % glavobolja je epizodičnog podtipa, dok je ostatak kroničan. Za razliku od cluster-glavobolje ne pokazuje cirkadijana obilježja. Napadaji su obično spontani, a u oko 10 % slučajeva mogu biti potaknuti mehaničkim otpuncem kao što je nagnjanje ili okretanje glave ili mehanički pritisak u području velikog okcipitalnog živca. Oko polovice pacijenata boluje i od migrenske glavobolje. (88) Patofiziologija paroksizmalne hemikranije uključuje involviranost hipotalamusa, trigeminalnog, simpatičkog i parasimpatičkog sustava te je nepotpuno razjašnjena.

Dijagnoza paroksizmalne hemikranije postavlja se na temelju dijagnostičkih kriterija (ICHD-III beta verzija): (41)

- A. najmanje 20 napadaja koji ispunjavaju kriterije B-E;
- B. jak jednostrani orbitalni, supraorbitalni i/ili temporalni bol u trajanju od 2 do 30 minuta;
- C. najmanje jedan od sljedećih simptoma ili znakova na strani bola:
  - 1. konjunktivalna injekcija i/ili suzenje,
  - 2. nazalna kongestija i/ili rinoreja,
  - 3. otok očne vjeđe,
  - 4. znojenje čela i lica,
  - 5. crvenilo čela i lica,
  - 6. osjećaj punoće u uhu,
  - 7. mioza i/ili ptoza;
- D. više od polovice vremena učestalost napadaja je veća od pet puta dnevno;
- E. napadaji se u potpunosti preveniraju terapijskim dozama indometacina;
- F. ne odgovara bolje ni jednoj drugoj ICHD-III dijagnozi.

Epizodična paroksizmalna hemikranija:

- A. napadaji ispunjavaju kriterije paroksizmalne hemikranije i pojavljuju se u serijama;



- B. najmanje dvije serije napadaja u trajanju od 7 dana do godine dana (neliječene), odvojene periodima remisije bez bola u trajanju od jednog mjeseca ili duže.

Kronična paroksizmalna hemikranija:

- A. napadaji ispunjavaju kriterije paroksizmalne hemikranije i niže navedeni B kriterij;
- B. glavobolja bez perioda remisije ili sa remisijom kraćom od jednog mjeseca, u trajanju od najmanje godine dana.

Apsolutan pozitivan odgovor na primjenu Indometacina smatra se dijagnostičkim i dugotrajnim terapijskim postupkom (89), osim u slučaju nepodnošenja lijeka ili pojave ozbiljnijih nuspojava kada se liječenje može nastaviti selektivnim inhibitorom ciklooksigenaze-2, Topiramatom, ili injekcijama kortikosteroida i lokalnog anestetika u područje velikog okcipitalnog živca. (90)

Kratkotrajne neuralgiformne glavobolje, napadaji s konjunktivalnom injekcijom i suženjem/kranijalnim autonomnim simptomima (engl. SUNCT/SUNA) karakterizirane su jakom, kratkotrajnom, lateraliziranom glavoboljom s izraženim istostranim kranijalnim autonomnim simptomima. Ukoliko se radi isključivo o konjunktivalnoj injekciji i suženju, radi se o SUNCT glavobolji, dok se u ostalim slučajevima radi o SUNA glavobolji. Napadaji se javljaju i do sto puta dnevno te mogu biti potaknuti kožnim stimulusom, a nakon napadaja ne mora uslijediti refraktorni period u kojemu se napadaj ne može izazvati. Obično je zahvaćena prva grana trigeminalnog živca. (91) Napadaji obično imaju tri obrasca pojavnosti: pojedinačni ubod, grupa uboda ili niz uboda između kojih ne dolazi do normalizacije. Javljaju se s podjednakom učestalošću kao i paroksizmalna hemikranija. (92) Patogeneza i patofiziologija nastanka ovih poremećaja nedovoljno su razjašnjene. Studijama je utvrđena aktivacija stražnje hipotalamičke regije (kao i u cluster-glavobolji i paroksizmalnoj hemikraniji) te su potrebna daljnja ispitivanja da bi se utvrdila njena točna uloga. Prema nekim studijama utvrđeno je postojanje aberantne komunikacije između arterijske petlje i trigeminalnog živca što bi ukazivalo na periferne mehanizme u nastanku bola.

Dijagnoze SUNCT i SUNA postavljaju se na temelju dijagnostičkih kriterija (ICHD-III beta verzija): (41)

- A. najmanje 20 napadaja koji ispunjavaju kriterije B-D;
- B. umjerena ili jaka jednostrana glavobolja s orbitalnom, supraorbitalnom, temporalnom i/ili drugom trigeminalnom distribucijom u trajanju od 1 do 600 sekundi s pojavom pojedinačnih uboda, grupe uboda ili niza uboda;

C. najmanje jedan od sljedećih kranijalnih autonomnih simptoma ili znakova na strani glavobolje:

1. konjunktivalna injekcija i/ili suženje,
2. nazalna kongestija i/ili rinoreja,
3. otok očne vjeđe,
4. znojenje čela i lica,
5. crvenilo čela i lica,
6. osjećaj punoće u uhu,
7. mioza i/ili ptoza;

D. polovicu vremena aktivnog poremećaja frekvencija napadaja je barem jednom dnevno ili češće;

E. ne odgovara bolje ni jednoj drugoj ICHD-III dijagnozi.

U liječenju se primjenjuje Lamotrigin koji u dvije trećine pacijenata pokazuje pozitivan učinak, dok Gabapentin, Topiramet i injekcije kortikosteroida i lokalnog anestetika u područje velikog okcipitalnog živca također mogu biti djelotvorni. (93) U oko 20 % pacijenata moguće je desetodnevnom intravenskim injekcijama Lidokaina inducirati remisiju glavobolje. (94)

### 1.3.4. Hemicrania continua

Hemicrania continua je kontinuirana lateralizirana glavobolja čiji intenzitet ima tendenciju spontanog rasta i opadanja te je iznimno osjetljiva na primjenu Indometacina. Rijetko se javlja, ali se smatra da je ipak u određenom postotku neprepoznata. Za vrijeme napadaja mogu biti izraženi kranijalni autonomni simptomi, dok su foto i fonofobija rjeđe prisutne. Pacijenti su uznemireni i agitirani. Iako je hemicrania continua tipično unilateralna, zabilježena je pojava i obostrane glavobolje ili mijenjanja strana na kojima se glavobolja javlja. (95)

Dijagnoza se postavlja na temelju dijagnostičkih kriterija (ICHD-III beta verzija: (41)

Glavobolja u trajanju više od tri mjeseca uz kriterije B-D:

- A. jednostrana glavobolja umjerene ili izražene jačine;
- B. glavobolja je popraćena jednim od sljedećih simptoma:
  1. jedan ili više kranijalnih autonomnih simptoma:
    - a. konjunktivalna injekcija ili suženje ili oboje,
    - b. nazalna kongestija ili rinoreja ili oboje,

- c. otok vjeđa,
  - d. znojenje čela ili lica,
  - e. crvenilo čela ili lica,
  - f. osjećaj punoće u uhu,
  - g. mioza, ptoza ili oboje;
2. osjećaj uznemirenosti ili pogoršanje boli s pokretima ili oboje;
- C. potpuna prevencija glavobolje upotrebom Indometacina;
- D. ne odgovara bolje ni jednoj drugoj ICHD-III dijagnozi.

Indometacin je prva linija liječenja hemicraniaie continue s mogućim gastrointestinalnim nuspojavama s vremenom. Kronična višegodišnja upotreba može se vezati uz povećanu pojavu kardiovaskularnih komplikacija. (96) Kao alternativna terapija najčešće se koristi Topiramet.

### 1.3.5. Migrena

Migrena je kompleksni poremećaj karakteriziran ponavljajućim epizodama najčešće jednostrane glavobolje, a u pojedinim je slučajevima povezan s aureom koja se najčešće javlja prije same glavobolje. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije, prevalencija migrene u svijetu je oko 10 % trenutno, dok se smatra da je prevalencija migrene za cijeli životni vijek oko 14 %. (97) Ženske osobe čine 75 % oboljelih.

Patofiziološki mehanizmi nastanka migrene još uvijek su nedovoljno razjašnjeni. Prema neurovaskularnoj teoriji, migrena je primarno neurogeni proces sekundarno popraćen promjenama u cerebralnoj perfuziji. (98) Davno je predložen model šireće kortikalne depresije kao uzročnika nastanka migrene i aure. Neurogena ekstrasvazacija plazme i supstancija kao što su tvar P, neurokinin A, dušikov oksid i druge mogu dovesti do sterilne upale te stimulacije trigeminocervikalnog kompleksa i pripomoći nastanku bola. Teorija o *migrenskom centru* u moždanom deblu još uvijek nije dovoljno istražena. Također se smatra da, uz neurovaskularne događaje, nastanku migrene pridonosi i senzitivizacija centralnih puteva za bol. (99) Smatra se da bi ulogu mogla imati i dopaminergična preosjetljivost u pacijenata s migrenom budući da se neki popratni simptomi glavobolje mogu s njom povezati. (100) Nedostatak magnezija u mozgu može dovesti do vazokonstrikcije, pa bi njegov manjak također mogao doprinosti nastanku migrene. (101) Disfunkcija endotela s povišenom razinom dušikovog oksida jedan je od mogućih faktora u patofiziologiji migrene, čemu u prilog ide i činjenica da razina dušikovog

oksida ostaje povišena i u periodu bez migrene. (102,103) Ipak se vjeruje da serotoninski receptori imaju najvažniju ulogu u nastanku migrene što se pokazuje kroz djelovanje triptana koji kao selektivni 5-HT<sub>1B/D</sub> agonisti smanjuju otpuštanje neuropeptida u periferiju te blokiraju neurotransmisiju djelovanjem na drugi red neurona u trigeminocervikalnom kompleksu. Vaskularni rizični čimbenici za nastanak migrene uključuju povišenu razinu CRP-a, povišenu razinu interleukina, povišenu razinu TNF $\alpha$  i adhezijskih molekula, oksidativni stres i trombozu, arterijsku hipertenziju, povećanu tjelesnu težinu, hiperkolesterolemiju, intoleranciju glukoze, visoku razinu homocisteina, moždani udar te koronarnu bolest srca.

Iako nepotpuno razjašnjena, etiologija migrene podrazumijeva genetsku komponentu budući da 70 % pacijenata s migrenom ima rođaka u prvom koljenu koji ima migrenu. Rizik pojave migrene je četiri puta veći za rođake pacijenata koji imaju migrenu s aurom. (104) Genomskim istraživanjima sugerirano je da postoje četiri regije na kojima polimorfizam jednog nukleotida utječe na rizik nastanka migrene. (105-107) Familijarna hemiplegična migrena (tip1, tip2, tip3) rijedak je oblik migrene, a uzrokovana je mutacijama gena na različitim lokusima.

Migrena se češće javlja i u pacijenata s mitohondrijskim poremećajima (MELAS, CADASIL) te nekim vaskulopatijama, uključujući dvije autosomno dominantne, retinalnu vaskulopatiju s cerebralnom leukodistrofijom i sindrom nasljedne infantilne hemipareze, retinalne tortuoznosti i leukoencefalopatije. Iako epidemiološkim studijama za mnoge pojmove nije dokazano da su otonci, kao precipitirajući čimbenici za nastanak migrene definirane su hormonalne promjene koje prate menstrualni ciklus, trudnoću i ovulaciju, stres, previše ili premalo sna, pušenje, izlaganje jakom svjetlu, snažni mirisi, trauma glave, promjene vremena, bolest putovanja, hladni stimuli, nedostatak tjelesne aktivnosti, pretjerano ili prerijetko objedovanje, crno vino, kofein, umjetni zaslađivači, monosodij glutamat, citrusno voće, hrana koja sadrži tiramin, meso s nitritima. Smatra se da je želja za čokoladom izraz hipotalamičke aktivacije. Pacijenti s migrenom s aurom imaju 91 % veći rizik miokardnog infarkta te 108 % veći rizik ishemijskog moždanog udara, dok oni s migrenom bez aure za oba incidenta imaju oko 25 % veći rizik. (108) Žene s migrenom s aurom u srednjoj životnoj dobi imaju također povećan rizik nastanka infarkta cerebeluma. (109)

Prema MKG-III beta verziji migrena se klasificira kao migrena bez aure, migrena s aurom (migrena s tipičnom aurom, tipična aura s glavoboljom, tipična aura bez glavobolje, migrena s aurom moždanog stabla) hemiplegična migrena, familijarna hemiplegična migrena (FHM tip 1, 2, 3, i drugi lokusi), sporadična hemiplegična migrena, retinalna migrena, kronična migrena, komplikacije migrene (status migrenosus, perzistirajuća aura bez migrenske glavobolje,

migrenski infarkt, migrenom izazvan epileptički napadaj), vjerojatna migrena (s ili bez aure), epizodni sindromi koji mogu biti združeni s migrenom (povratni gastrointestinalni poremećaji, sindrom cikličkog povraćanja, abdominalna migrena, benigni paroksizmalni vertigo, vestibularna migrena, alternirajuća hemiplegija djetinjstva, benigni paroksizmalni tortikolis).

(41) Migrenski napadaji uobičajeno se događaju u budnom stanju iako mogu započeti i prije buđenja ili, vrlo rijetko, buditi pacijenta iz sna. Glavobolja je tipično pulsirajuća, kucajuća, srednje jakog do vrlo jakog intenziteta, lokalizirana obično jednostrano frontotemporalno i okularno, progredira kroz sat-dva do maksimuma i obično traje od 4 do 72 sata te se pogoršava s fizičkom aktivnošću, a postupno se smiruje mirovanjem nakon čega često zaostaje opći umor i slabost. Od ostalih simptoma češće se javljaju mučnina, povraćanje, foto i/ili fonofobija, dok se rjeđe javljaju hemipareza, afazija, smeteno stanje, parestezije.

Smatra se da u oko 60 % slučajeva postoje prodromalni simptomi u trajanju od nekoliko dana do nekoliko sati prije pojave napadaja migrene, a uključuju pojačanu osjetljivost na svjetlo, buku i mirise, pospanost ili nekontrolirano zijevanje, želju za određenom hranom, promjene raspoloženja, zadržavanje tekućine u organizmu, ekscesivnu žeđ i poliuriju, gubitak apetita te zatvor ili proljev. U ovom su području potrebna dodatna istraživanja.

Migrenska aura je kompleks neuroloških simptoma koji prethode ili prate fazu glavobolje ili se događaju neovisno o glavobolji. Simptomi se obično razvijaju kroz 5 do 20 minuta i traju 60 minuta, a mogu biti vizualni, senzorni, motorni ili kombinirani. Vizualni simptomi su najčešći, a mogu biti negativni (negativni skotomi kao što su homonimna hemianopsija ili kvadrantni defekti vidnog polja, centralni skotomi, tunelski vid, vertikalni vidni defekti, potpuna sljepoća) ili pozitivni (scintilirajući skotom, valovi vrućine, makropsia, mikropsia, akromatopsia, frakcionirani vid). Senzorni simptomi obuhvaćaju parestezije (cheiro-oralne) s utrnulošću. Obično se javljaju nakon vidnih simptoma, a rjeđe izolirano. Motorički simptomi su obično povezani sa senzornima, a obuhvaćaju osjećaj težine u udovima te poremećaj govora. Uobičajeno se simptomi migrenske aure povlače nakon nekoliko minuta, a praćeni su periodom latencije prije nastupa migrenskog napadaja.

Postdromalni simptomi javljaju se nakon glavobolje i mogu trajati i 24 sata nakon nje, a uključuju umor ili osjećaj nervoze, neuobičajenu euforiju i svježinu, slabost mišića (mialgiju), gađenje prema hrani ili želju za određenom hranom.

Bazilarna migrena rijedak je oblik koji uključuje afaziju, sinkopu i poremećaj ravnoteže, dok je oftalmoplegična migrena isto tako vrlo rijedak poremećaj sa slabošću trećeg kranijalnog živca i paralizom očnih mišića, ptozom i odsutnim pupilarnim refleksom. Retinalna migrena

prezentira se poremećajima vida, papiledemom i retinalnom hemoragijom na jednom oku. Migrenski status je migrena u trajanju dužem od 72 sata, dok se kroničnom migrenom smatra glavobolja koja traje više od 15 dana u mjesecu kroz više od tri mjeseca. Kao komplikacije migrene mogu se javiti i konvulzije te migrenski infarkt (češće kod migrene s aurom, ženskog spola, pušača i korisnika estrogena).

Migrena je češće udružena s različitim bolestima kao što su epilepsija, familijarne dislipoproteinemije, nasljedna hemoragična teleangiektazija, Touretteov sindrom, nasljedni esencijalni tremor, nasljedna cerebralna amiloidna angiopatija, inzult, depresija i anksioznost, astma, perzistirajući foramen ovale, pretilost, posttraumatski stresni poremećaj, bubrežni kamenci, psorijaza, reumatoidni artritis i fibromialgija. (110)

Dijagnoza migrene postavlja se na temelju kliničke slike koja mora zadovoljavati sljedeće kriterije Međunarodnog društva za glavobolju: (41)

Pacijent mora imati najmanje 5 napadaja u trajanju od 4 do 72 sata s najmanje dvije od sljedećih karakteristika:

1. unilateralna lokalizacija,
2. pulsirajući karakter,
3. umjeren do jak intenzitet,
4. pogoršanje s fizičkom aktivnošću/izbjegavanje rutinske fizičke aktivnosti.

Tijekom glavobolje pacijent mora imati barem jednu od sljedećih karakteristika:

1. povraćanje i/ili mučnina,
2. foto i fonofobija.

Opisani simptomi ne smiju bolje odgovarati ni jednoj drugoj dijagnozi.

Tijekom dijagnostičke obrade slikovni prikaz mozga preporučuje se u slučajevima prve ili najgore jake glavobolje, promjene karaktera migrene, patoloških nalaza neurološkog pregleda, prve pojave migrene nakon pedesete godine života, novonastale migrene u imunokompromitiranih pacijenata, glavobolje praćene vrućicom, migrene i epilepsije, nove svakodnevno prisutne glavobolje, eskalacije jačine ili intenziteta glavobolje te posteriorno locirane glavobolje. (111) Lumbalna punkcija preporučuje se u slučaju iskustva najgore glavobolje u životu, teške brzo progredirajuće glavobolje, progresivne glavobolje i refrakterne kronične glavobolje.

Procjena onesposobljenosti vrši se MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale) testiranjem. Svrha slikovnog prikaza mozga i lumbalne punkcije je u diferencijalno dijagnostičkom isključivanju drugih mogućih uzroka glavobolje. Diferencijalno dijagnostički

u obzir dolaze cerebralna aneurizma, kronična paroksizmalna hemikranija, cluster-glavobolja, disekcijski sindromi, herpes simpleks encefalitis, intrakranijalno krvarenje, tenzijska glavobolja, temporalni arteritis, Tolosa-Hunt sindrom, virusni meningitis.

Liječenje migrenske glavobolje provodi se nefarmakološkim i farmakološkim metodama. Nefarmakološke metode obuhvaćaju redukciju mogućih otonaca, akupunkturu, biofeedback, transkutanu električnu stimulaciju, Cerena transkranijalnu magnetnu stimulaciju (112,113), stimulaciju okcipitalnog živca, kognitivno-bihevioralnu terapiju i tehnike relaksacije. Neke metode komplementarne i alternativne medicine dokazano su djelotvorne, kao što su *Petasites hybridus*, riboflavin, koenzim Q10, magnezij (114-117). Farmakološke metode svode se na akutnu terapiju glavobolje i profilaktičku terapiju s ciljem redukcije frekvencije i težine napadaja, poboljšanja odgovora na akutnu terapiju i poboljšanja kvalitete života pacijenata. Akutno liječenje provodi se triptanima, ergot alkaloidima, opijatima, nesteroidnim analgeticima, antiemeticima te kombiniranim preparatima, a najučinkovitije je ako se primijeni pri blažoj glavobolji unutar 15 minuta od nastupa bola, maksimalno 2 do 3 dana u tjednu. Pri jakoj glavobolji preporučuje se koristiti triptane i/ili opioidne analgetike same ili u kombinaciji s dopaminskim antagonistima. Triptani se razlikuju međusobno po načinu primjene, nastupu djelovanja i trajanju učinka. Uzimaju se na početku napadaja, mogu se ponovno uzeti nakon dva sata te je maksimalna dnevna doza 2 doze istog triptana u 24 sata. Frovatriptan i Naratriptan se kao dugodjelujući triptani mogu koristiti kroz nekoliko dana kao mini-profilaksa menstrualne migrene. Triptani su kontraindicirani u pacijenata s koronarnom bolešću. Intravenski Metoklopramid prepoznat je kao učinkovito sredstvo u migrenskom napadaju, međutim nije postignut konsenzus oko doziranja. (118) U terapiji povraćanja učinkovito se primjenjuju antiemetici. Profilaktičko liječenje provodi se u slučaju kada je učestalost migrene veća od dva puta mjesečno, kada pojedinačni napadaj traje duže od 24 sata, kada napadaji ozbiljno narušavaju kvalitetu života kroz tri ili više dana, pri pretjeranoj upotrebi akutne terapije, neefikasnosti akutne terapije te rijetkim teškim oblicima migrene. (119) U svrhu profilakse koriste se antiepileptički lijekovi (valproična kiselina, Gabapentin), antihipertenzivi (beta blokatori, inhibitori kalcijevih kanala, inhibitori angiotenzin-konvertaze, blokatori angiotenzinskih receptora), antidepresivi (triciklički antidepresivi), NSAID i botulinum toksin. Neuspješnima se mogu smatrati tek nakon što su u maksimalnoj dozi primjenjivani najmanje 30 dana.

### 1.3.6. Tenzijski tip glavobolje

Tenzijski tip glavobolje zbog svoje visoke prevalencije predstavlja zapravo jednu od skupljih dijagnoza. Prema pojedinim studijama, životna prevalencija kreće se između 30 % i 78 %. Najčešći je primarni tip glavobolje, a pogađa oko 21 % svjetske populacije s muško-ženskim omjerom 1:1.4. (120,121)

Patofiziologija tenzijskog tipa glavobolje je kompleksna i multifaktorijalna. Dok se ranije smatralo da je vodeći uzrok abnormalna mišićna kontrakcija (122), danas se smatra da je vjerojatniji uzrok abnormalna neuronalna osjetljivost i facilitacija bola. Kao mogući patofiziološki mehanizmi navode se i moguća hipersenzitivnost neurona u trigeminalnoj kaudalnoj jezgri te centralna senzitivizacija na razini spinalnog dorzalnog roga/trigeminalne jezgre kao rezultat prolongiranih nociceptivnih signala iz perikranijalnog miofascijalnog tkiva. (122) Dokazano je da je tenzijski tip glavobolje povezan s eksteroreceptivnom supresijom, poremećajem trombocitnog serotonina i smanjenim beta-endorfinom u cerebrospinalnom likvoru.

Etiološka podloga obuhvaća stres i/ili anksioznost kao moguće uzročnike kontrakcije vratnih mišića i mišića vlasišta (iako nema dokaza da je porijeklo bola uzrokovano prolongiranom mišićnom kontrakcijom), loše držanje glave i tijela te depresiju. Kao poticajni čimbenici za njen nastanak spominju se i nedostatak sna, neredoviti obroci te prekomjerno naprezanje očiju.

Tenzijski tip glavobolje klasificira se kao epizodični tenzijski tip glavobolje i kronični tenzijski tip glavobolje. Epizodična glavobolja obično se povezuje sa stresom kao precipitirajućim faktorom, dok se kronična glavobolja više povezuje s muskularnim uzrokom kao precipitirajućim faktorom.

Epizodični tenzijski tip glavobolje karakterizira najmanje 10 prethodnih glavobolja koje ispunjavaju sljedeće kriterije:

glavobolja kroz manje od 15 dana mjesečno;

trajanje glavobolja od 30 minuta do 7 dana;

najmanje dvije od sljedećih karakteristika bola:

1. karakter pritiska/stezanja,
2. blagi ili umjereni intenzitet,
3. lokalizirana obostrano,
4. ne pogoršava se rutinskom fizičkom aktivnošću.



Oboje navedeno:

1. bez mučnine i povraćanja,
2. bez foto i fonofobije ili prisutnost jedne od njih.

Isključena sekundarna glavobolja.

Kronični tenzijski tip glavobolje karakterizira prisustvo glavobolje više od 15 dana mjesečno kroz više od 6 mjeseci koja ispunjava sljedeće kriterije:

najmanje 2 od sljedećih karakteristika boli:

1. karakter pritiska/stezanja,
2. blagi ili umjereni intenzitet,
3. lokalizirana obostrano,
4. ne pogoršava se rutinskom fizičkom aktivnošću.

Oboje navedeno:

1. bez povraćanja,
2. ne više od jednog od navedenog: mučnina, fotofobija, fonofobija.

Isključena sekundarna glavobolja.

Klinička slika glavobolje tenzijskog tipa karakterizirana je obično obostranom glavoboljom blagog ili srednje jakog intenziteta, karaktera stalnog pritiska ili stezanja najčešće u frontalnom i temporalnom području, ali i u okcipitalnom i parijetalnom području. Rijetko se javljaju popratni simptomi u obliku fotofobije ili fonofobije ili mučnine. Pojedini pacijenti mogu osjećati nelagodu u području vrata, čeljusti ili temporomandibularnog zgloba.

Dijagnoza tenzijskog tipa glavobolje postavlja se uglavnom na temelju kliničke slike. Laboratorijska testiranja, kao i slikovni prikazi mozga, provode se u svrhu isključivanja sekundarnog uzroka glavobolje kao što su tumorski procesi (osobito u području stražnje lubanjske jame) i cerebralno krvarenje. Slikovni prikazi mozga obično su potrebni ako se obrazac glavobolje promijenio, ako glavobolja klinički nije jasno prezentirana ili ukoliko se neurološkim pregledom ustanove abnormalni nalazi (123). Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze aseptički meningitis, Lajmska bolest, migrenska glavobolja, varijante migrene, pseudotumor cerebri, sinusitis, moždani udar, moždani apsces, glaukom, moždano krvarenje te moždane neoplazme.

Liječenje tenzijskog tipa glavobolje sastoji se od farmakoloških, fizikalnih i psihofizioloških mjera. Farmakološke mjere obuhvaćaju akutno liječenje i dugotrajno

profilaktičko liječenje. Epizodične glavobolje tenzijskog tipa obično regrediraju na primjenu paracetamola, ibuprofena, aspirina, indometacina i sličnih jednostavnih analgetika. Primjena barbiturata se ne preporučuje osim u slučajevima nedjelotvornosti ostalih opcija. Zbog učestalog maskiranja tenzijskog tipa glavobolje ili postojanja komorbiditetnih stanja kao što su depresija, anksioznost ili neki drugi emotivni poremećaji, smatra se da liječenje kombinacijom tricikličkih antidepresiva (Amitriptilin, Nortriptilin) i terapije kontrole stresa mogu rezultirati boljim ishodom nego monoterapija. (123) Dugotrajno profilaktičko liječenje provodi se kod glavobolja učestalijih od dva puta tjedno i koje traju više od 3 do 4 sata ili su toliko jakog intenziteta da uzrokuju značajnu osnesposobljenost ili prekomjernu upotrebu lijekova u akutnoj terapiji napadaja. U dugotrajnoj terapiji upotrebljavaju se i selektivni inhibitori ponovnog povrata serotonina (Fluoxetine, Sertraline). Fizikalne mjere odnose se na primjenu toplih ili hladnih obloga, vježbi istežanja, poboljšanje držanja tijela, trakciju, masažu, ultrazvučnu terapiju, kranijalnu elektroterapijsku stimulaciju, transkutanu električnu živčanu stimulaciju i manipulaciju. Psihofiziološka terapija podrazumijeva savjetovanje, vježbe relaksacije, program ovladavanja stresom i biofeedback tehnike. Od pomoći mogu biti i uravnoteženi obroci i dovoljno sna te uzimanje nadomjesnih preparata magnezija. (124) Olakšanje bola mogu omogućiti i neke minimalno invazivne tehnike (injekcije u točke otponce, blok velikog ili malog okcipitalnog živca, blok aurikulotemporalnog živca, blok supraorbitalnog živca, injekcije botulinum toksina u perikranijsku muskulaturu te akupunktura u odabranim pacijenata).

### **1.3.7. Ostale primarne glavobolje**

Ostale primarne glavobolje smatraju se rijetkim glavoboljama (prevalencija u općoj populaciji manja od 1 % ili nepoznata, ali okarakterizirana kao neuobičajena ili pogađa najviše 5 ljudi na 10.000 osoba u općoj populaciji). Podležeća patofiziologija uglavnom je poznata, a terapijske preporuke temelje se na izvještajima o pojedinačnim slučajevima. Sekundarni uzrok glavobolje potrebno je uvijek isključiti odgovarajućim slikovnim prikazom mozga te, ukoliko je potrebno, lumbalnom punkcijom.(125)

### **1.3.7.1. Primarna glavobolja kašlja**

Primarna glavobolja kašlja karakterizirana je napadajima glavobolje koji se mogu dovesti u vezu s napadajima kašlja, naprezanja i/ili Valsalvinog manevra. (41) Glavobolja se obično javlja naglo, traje od 30 minuta do dva sata, pogađa uglavnom pacijente starije od 40 godina te je u oko 40 % oboljelih simptomatska (Arnold-Chiari malformacija tip 1, tumor srednje ili stražnje lubanjske jame). (126) Liječenje se preporučuje provoditi Indometacinom do očekivane remisije. (127)

### **1.3.7.2. Primarna glavobolja vježbanja**

Primarna glavobolja vježbanja javlja se tijekom ili nakon iscrpljujuće tjelovježbe i traje do 48 sati. (41) Doima se da se češće javlja u pacijenata koji boluju od migrene. (128) Kao profilaktičko liječenje koristi se Indometacin (129) uz izbjegavanje prekomjernog fizičkog opterećenja.

### **1.3.7.3. Primarna glavobolja povezana sa seksualnom aktivnošću**

Primarna glavobolja povezana sa seksualnom aktivnošću javlja se za vrijeme seksualne aktivnosti, češće u osoba ženskog spola, (130) a može trajati od 1 minute do 24 sata jakim intenzitetom, čak i dulje blagim intenzitetom. (41) Intenzitet se može pojačavati s povećanjem seksualnog uzbuđenja. Javlja se češće u osoba koje boluju i od primarne glavobolje vježbanja. (128,131) Patofiziološki mehanizmi su nerazjašnjeni, moguća je povezanost s abnormalnom cerebralnom venskom cirkulacijom. (132) Kao profilaktička terapija može se upotrebljavati Propranolol ili Indometacin, (128,133) dok se triptani mogu primijeniti prije seksualne aktivnosti. (134,135)

### **1.3.7.4. Primarna glavobolja poput udara groma**

Primarnu glavobolju poput udara groma obilježava iznenadan početak i dosezanje maksimalnog intenziteta kroz nekoliko sekundi te trajanje od barem pet minuta. (41)

Diferencijalno dijagnostički može oponašati glavobolju pri rupturi cerebrane aneurizme. U većini je slučajeva samoograničavajuća te specifična farmakološka terapija nije potrebna.

### **1.3.7.5. Glavobolja uzrokovana hladnoćom**

Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja III beta verziji, razlikuju se dva podtipa: onaj vezan uz eksternu aplikaciju hladnog stimulusa u području glave koji nestaje unutar 30 minuta od prestanka podražaja te drugi podtip vezan uz ingestiju ili inhalaciju hladnog podražaja (hladno piće ili hrana, hladan zrak) koji prestaje unutar 10 minuta od prestanka djelovanja podražaja. (41)

### **1.3.7.6. Primarna ubadajuća glavobolja**

Primarna ubadajuća glavobolja karakterizirana je spontanim pojedinačnim ubodima ili serijama uboda obično u predjelu prve grane trigeminalnog živca s trajanjem od nekoliko sekundi. (41) Patofiziologija ovog poremećaja još uvijek je relativno nepoznata. Smatra se da bi utjecaj mogao imati poremećaj venske cirkulacije (136) u obliku stenoze venskih sinusa (132). Liječi se Indometacinom. (137)

### **1.3.7.7. Numularna glavobolja**

Numularnu glavobolju obilježava stalni ili intermitentni bol koji je lokaliziran u području vlasišta, obično u parijetalnom području, u obliku kruga ili elipse promjera od 1 do 6 cm, blagog do srednje jakog intenziteta. (41) Kao sekundarni uzrok najčešće su moguće hipofizne lezije. (138) Može se razviti i nakon pojedinih neurokirurških zahvata. Pozitivan terapijski učinak moguće je postići primjenom Gabapentina, tricikličkih antidepresiva i botulinum toksina.

### **1.3.7.8. Glavobolja povezana sa spavanjem**

Glavobolja povezana sa spavanjem očituje se napadajima glavobolje vezane isključivo uz spavanje, u trajanju od najmanje deset dana mjesečno više od tri mjeseca, s trajanjem od 15 minuta do više od 4 sata te može biti popraćena mučninom, foto i fonofobijom. (41) Preporučuje se učiniti slikovni prikaz mozga te 24-satno monitoriranje krvnog tlaka zbog isključenja sekundarnih uzroka. Kofein se smatra najboljom akutnom i profilaktičkom metodom liječenja.

### **1.3.7.9. Nova svakodnevno prisutna glavobolja**

Nova svakodnevno prisutna glavobolja može se dijagnosticirati samo u onih pacijenata koji se jasno sjećaju kada je glavobolja počela te postala kontinuirana kroz 24 sata. Mora biti prisutna najmanje tri mjeseca. (41) Obično se javlja u pacijenata koji ranije nisu imali glavobolju. Patofiziologija je nepoznata. Nema preporuka o njenoj terapiji, ali je potreban oprez zbog mogućeg razvoja glavobolje uzrokovane prekomjernom upotrebom lijekova. (125)

### **1.3.7.10. Epicrania fugax**

Epicrania fugax karakterizirana je kratkotrajnim (od 1 do 15 sekundi) napadajima paroksizmalnog, gotovo uvijek unilateralnog, ubadajućeg bola srednje jakog do vrlo jakog intenziteta koji obično započinje u stražnjem predjelu vlasišta i brzo se širi linearno ili cik-cak uzorkom prema frontalnom dijelu glave, oku i nosu. (139) Napadaje je moguće isprovocirati dodirivanjem zona početka glavobolje, pokretima očiju, kašljanjem, naprezanjem, Valsalvinim manevrom i emocionalnim stresom. (140). Metode liječenja uključuju medikamentoznu terapiju (Gabapentin, Pregabalin, Lamotrigin, Levatiracetam, Indometacin) te invazivne procedure (blokadu velikog okcipitalnog živca ili velikog okcipitalnog i supraorbitalnog živca). (141)

## 1.4. Sekundarne glavobolje

Sekundarne glavobolje simptom su nekog drugog podležećeg poremećaja. Po svom karakteru mogu biti slične primarnim glavoboljama, mogu se razvijati postupno ili se mogu javiti iznenada, pogoršavajući se s vremenom. Češće su praćene simptomima poput povišene temperature, ukočenog vrata, vrtoglavice, smušenosti i konvulzija.

Klasificiraju se kao glavobolja povezana s traumom glave i/ili vrata, glavobolja povezana s bolestima krvnih žila glave i vrata, glavobolja povezana s nevaskularnim intrakranijalnim poremećajem, glavobolja povezana s uporabom supstancija, glavobolja povezana s infekcijama, glavobolja povezana s poremećajem homeostaze, glavobolja ili bol u licu povezana s bolestima kranija, vrata, oka, uha, nosa, sinusa, zuba, usta ili drugih pridruženih struktura, glavobolja povezana sa psihijatrijskim poremećajem, kranijalna neuralgija i središnji uzroci bola na licu te ostale glavobolje. (41)

Glavobolje kao simptom vaskularnih poremećaja nastaju uslijed hipertenzivne krize, moždanog udara, oštećenja stijenki karotidnih i vertebralnih arterija te temporalni arteritis.

Glavobolje povezane s nevaskularnim intrakranijalnim poremećajem nastaju uslijed tumora mozga, poremećaja cirkulacije likvorske tekućine te ozljeda glave.

Glavobolje povezane s infekcijama nastaju uslijed apscesa mozga, meningitisa, encefalitisa.

Mnogi lijekovi mogu uzrokovati glavobolju, a kao najčešći uzročnici navode se antibiotici, antihistaminici, dekongestivi, hormonski pripravci, antidepresivi, lijekovi za liječenje astme, srčanožilnih bolesti i karcinoma. Glavobolju mogu uzrokovati i razne tvari koje se u organizam svakodnevno unose poput kofeina, alkohola, konzervansa mononatrijeva glutamata i drugih.

Metabolički poremećaji u kojima se glavobolja pojavljuje kao simptom mogu biti mnogobrojni, a među važnijima su hipoksija (periferno ili centralno uzrokovana), hipoglikemija, bubrežna ili jetrena insuficijencija, hipotireoza, srčane bolesti, hipertenzija, hipotenzija, neuredan ritam spavanja i budnosti. Metabolički uzrokovana glavobolja liječi se korekcijom parametra koji nedostaje ili je u suvišku.

Glavobolja uzrokovana bolestima različitih struktura glave i vrata podrazumijeva uglavnom bolesti kostiju glave, sinovijalne ovojnice zglobova u vratu, intervertebralnih diskova, ligamenata, mišića, korijenja živaca, vertebralne i karotidne arterije, refrakcijske

greške oka, retrobulbarni neuritis, glaukom, vazomotorni rinitis, sinusitis, upalu srednjeg uha, upalu grla, tumore uha, grla i nosa, bolest zubala, poremećaj u funkciji temporomandibularnog zgloba zbog urođenih grešaka ili nepravilnog zagriža.

Glavobolja uzrokovana psihijatrijskim poremećajima najčešće nastaje u sklopu psihosomatskih poremećaja.

Sekundarnim glavoboljama zajedničko je da se njihovo liječenje provodi liječenjem podležećeg uzročnog čimbenika, a uspješnost liječenja glavobolje ovisi o uspješnosti liječenja njenog uzroka. (65)

## **1.5. Dosadašnje spoznaje o povezanosti glavobolje i poremećaja trigeminalnog živca**

Dosadašnje spoznaje o patofiziologiji migrenske glavobolje i glavobolje tenzijskog tipa nepotpune su, kao i njihova povezanost s poremećajem trigeminalnog živca. Koncept neurogeno inducirane migrene datira još iz 1960. godine kada su Chapman i suradnici u aspiratu tekućine s bolne strane glave, samo tijekom trajanja migrenske glavobolje, pronašli polipeptid odgovoran za vazodilataciju i hipotenziju, sličan tvari P, a nazvan neurokinin. (142,143)

Nerazjašnjeno je pitanje centralnog, perifernog ili mješovitog mehanizma nastanka migrene i tenzijskog tipa glavobolje. Kliničke pojave, kao što su pojačana kožna osjetljivost, hiperalgezija i alodinija u primarnim glavoboljama govore u prilog izmijenjenog trigeminocervikalnog nociceptivnog sustava u smislu facilitacije ili senzitivacije centralnih nociceptivnih neurona. (144,145) Kod eksperimentalnih modela (štakor, mačka, majmun) i u pacijenata tijekom migrenskog napadaja zabilježeni su slični procesi sugerirajući na postojanje senzitivacije centralnih nociceptivnih neurona. (146) Iako još uvijek nerazjašnjena, senzitivacija je moguća putem dva mehanizma: povećanim aferentnim podraživanjem s periferije (147) ili centralnim modulacijskim mehanizmima za bol. Do sada je dobro poznato da su nociceptivni utjecaji na neurone drugog reda u kralješničnoj moždini i trigeminocervikalnom kompleksu pod modulacijskim utjecajem silaznih inhibitornih projekcija struktura moždanog debla, kao što su periakveduktalna siva tvar, nucleus raphe magnus i rostroventralna medula. (148) Neka istraživanja sugeriraju da rostroventralna divizija periakveduktalne sive tvari ima osobitu ulogu u trigeminalnoj nocicepciji. (149) U prilog centralnom mehanizmu nastanka govori studija (150) u kojoj se implantacijom stimulirajućih elektroda u periakveduktalnu sivu tvar (PAG)

izazvala glavobolja nalik migreni te izvještaj o postojanju plaka multiple skleroze u PAG koji je imao isti efekt. (151,152) Moguće je da u pacijenata s migrenom postoji disfunkcija periakveduktalne sive tvari što rezultira ipsilateralnom i kontralateralnom dezinhibicijom ili neadekvatnom inhibicijom trigeminovaskularnih aferentnih nociceptivnih informacija i posljedičnim bolom. (153) Važnim se smatra da neuroni periakveduktalne sive tvari nisu uključeni u patofiziološki mehanizam nastanka ostalih oblika primarne neurovaskularne glavobolje.

PET studijom (154) u tijeku napada migrene bez aure pokazano je povećanje krvnog protoka i u području PAG koje je perzistiralo i nakon prestanka napadaja, sugerirajući na njegovu aktivnu ulogu u nastanku migrene, no bez mogućnosti utvrđivanja radi li se o njegovoj aktivaciji ili deaktivaciji budući da je riječ o funkcionalnom prikazu. Pojačanu aktivnost u području PAG sugerira i nalaz pojačanog nakupljanja staničnog željeza koje je veće što je trajanje bolesti duže. (155) Rezultati nekih animalnih modela (153, 156, 157), kao i PET studije, govore u prilog kontralateralne dominacije PAG inhibicije, dok druge anatomske i animalne studije govore u prilog ipsilateralne dominacije. (158, 159, 160, 161) Osjetljivost na pomicanje glave za vrijeme migrenskog napadaja i kranijalna osjetljivost mogla bi podrijetlo imati i u centralnim trigeminalnim putevima s disfunkcijom PAG kao uzročnikom. Patologija PAG mogla bi uključivati i poremećaj kalcijevih kanala (kromosom 19) P/Q i N-tip, koji bi bio uključen u proces spinalne hiperalgezije. (162, 163, 164, 165)

U prilog centralnim patofiziološkim mehanizmima govorili bi i izvještaji o slučajevima u kojima je kao odgovor na traumatsku ozljedu glave ili gornje cervikalne regije došlo do *remapiranja migrene* i njenog premještanja u područje traume s promijenjenim pratećim simptomima. (166)

Fiziološki, periferna aferentna prepreka od druge i treće grane trigeminalnog živca prema neuronima drugog reda u trigeminalnoj jezgri, uslijed akutne ozljede lica ili čeljusti mogla bi inducirati centralne promjene u procesuiranju nociceptivnih signala iz područja glave i vrata uzrokujući *migrensko remapiranje*. (167, 168, 169)

Generalna ideja da migrena ne uzrokuje trajne patološke promjene mozga te da se pacijenti s migrenom između napadaja ne razlikuju od zdravih kontrola nije opstala. Posebnom vrstom MRI snimanja mozga – DTI (diffusion tensor imaging) omogućen je prikaz orijentacije i anizotropije sive i bijele moždane tvari. (170) Takvim ispitivanjem moždanog tkiva u pacijenata s migrenom u periodu između migrenskih napadaja ustanovljene su difuzijske



promjene neuronalnih struktura uključenih u procesuiranje trigeminalnog bola, osobito u talamokortikalnom traktu koji odgovara trećem redu neurona, što bi upućivalo na njegovu važnu ulogu u patofiziologiji migrene te na trajne difuzijske promjene trigeminalnog senzoričkog sustava. (171,172) Repetitivna stimulacija može modificirati sivu/bijelu tvar (173, 174) pa je moguće da su te promjene u pacijenata s migrenom zapravo odraz funkcijskih promjena na molekularnoj razini. (171) Iako trigeminalni živac inervira moždane ovojnice i vjerojatno sudjeluje u nastanku migrene, početni mehanizam nastanka glavobolje još je uvijek nedovoljno razumljiv. Neka istraživanja migrenske glavobolje s vizualnom aurom upućuju na ključnu ulogu šireće kortikalne depresije koja se smatra odgovornom za nastanak vizualne aure. (175, 176, 177) Smatra se da kortikalna depresija aktivira trigeminovaskularne aferentne signale i izaziva seriju kortikalnih, meningealnih događaja i događaja u području moždanog debla koji su u skladu s nastankom migrenske glavobolje. Kao posljedica kortikalne depresije javlja se povećanje krvnog protoka u srednjoj moždanoj arteriji, a uslijed kombinirane trigeminalne i parasimpatetičke aktivnosti. Trigeminalni aksoni s projekcijom u meningama sadržavaju vazoaktivne neuropeptide koji pospješuju curenje plazmatskih proteina i vazodilataciju u području dure mater, što su karakteristike neurogene inflamacije. (178) Istraživanjem na animalnom modelu pokazano je i da kortikalna depresija uzrokuje i aktivaciju istostranog trigeminalnog nucleus caudalis odnosno centralnu trigeminalnu projekciju povezanu s nocicepcijom. (179) Oba događaja blokiraju se trigeminalnom denervacijom. (179) Na temelju animalnih modela smatra se da kortikalna depresija može biti otonac u cerebralnom korteksu dovoljan za aktivaciju trigeminalnog sustava, pojavu glavobolje i refleksa meningealne vazodilatacije. (179) U nekim preliminarnim istraživanjima dokazano je curenje plazme u ljudskim ovojnicama tijekom migrene (180) što bi upućivalo na sličnost animalnog i humanog modela prema kojem postoji poveznica između kortikalne depresije i trigeminovaskularne aktivacije tijekom migrene s vizualnom aurom. Prema ovom modelu smatra se da vazodilatacija i povećani vaskularni protok nisu potaknuli trigeminalnu aktivaciju i nocicepciju nakon kortikalne depresije već da su se razvili primarno kao posljedica trigeminalne aktivacije. (179)

Ulogu perifernih mehanizama u migreni podupire istraživanje ultrastrukturnog izgleda i proteinske ekspresije zigomatikotemporalnog ogranka trigeminalnog živca (analizom likvidne kromatografije/spektrometrijom masa) kojim su u pacijenata s migrenom identificirani različiti proteini i molekularne mreže. (181) Uzorci živaca u pacijenata s migrenom pokazivali su linearnu organizaciju, prekinute mijelinske ovojnice i ciljne aksone te diskontinuitet

neurofilamenata sugerirajući aksonalne abnormalnosti. Najupečatljiviji nalaz bila je pretjerana količina mijelina oko aksona. Studijom je utvrđeno postojanje aksonalne abnormalnosti i disregulacije mijelinskog procesa u pacijenata s migrenom što bi moglo govoriti u prilog uloge perifernog mehanizma u nastanku migrene, a moglo bi objašnjavati i razlog zbog kojeg kirurško liječenje migrenskih glavobolja može biti uspješno. (181) U jednoj studiji ispitivanjem miofascijalnih točaka otonaca u mišićima vrata i glave u pacijenata s jednostranom migrenom, za razliku od zdrave populacije kontrolne skupine, ustanovljeno je postojanje ukupno većeg broja tih točaka te postojanje aktivnih točaka otonaca koje reproduciraju glavobolju, a locirane su uglavnom na istoj strani kao i glavobolja. (182, 183) Rezultati bi govorili u prilog povezanosti migrene i perifernih noksi koje bi aktivirale nucleus caudalis trigeminalnog živca i trigemonovaskularni sustav. (184)

Veličina kranio-vertebralnog kuta također bi mogla imati ulogu kao periferna noksa, međutim, rezultati istraživanja daju kontroverzne podatke. (185, 186)

Patofiziologija glavobolje tenzijskog tipa također je nepotpuno razjašnjena te se temeljem kliničkih ispitivanja smatra da bi u epizodičnoj tenzijskoj glavobolji važniju ulogu imali periferni mehanizmi, dok bi u kroničnoj tenzijskoj glavobolji prednost bila dana centralnim mehanizmima nastanka. Ipak, smatra se da bi za započinjanje tenzijskog tipa glavobolje presudni bili periferni mehanizmi dok bi za njeno održavanje važniji bili centralni mehanizmi. (187) Smatra se da uslijed nekih stanja bolni podražaj iz miofascijalnog perikranijskog tkiva može biti prolongiran ili jačeg intenziteta nego uobičajeno. Mehanizam njegovog nastanka nije poznat, no moguće je da ga uzrokuje povećana mišićna aktivnost ili kemijski medijatori koji se otpuštaju zbog nekog lokalnog patološkog stanja. U većini slučajeva ti su podražaji samoograničavajući i manifestiraju se kao glavobolja kroz određeni period. U nekim slučajevima prolongirani nociceptivni podražaji u pacijenata s predispozicijom mogli bi dovesti do senzitivizacije nociceptivnih neurona drugog reda na razini spinalnog dorzalnog roga i trigeminalne jezgre, također s nepoznatom fiziološkom podlogom. (188) Moguća je disfunkcija serotoninergičkog sustava, kao i involviranost endogenog opioidnog sustava, koji pridonosi neravnoteži nociceptivnog i antinociceptivnog prijenosa. Određenu ulogu mogli bi imati i NMDA receptori kao i stvaranje dušikovog oksida (NO). (189)

Refleks treptaja je objektivna neurofiziološka metoda za utvrđivanje statusa trigeminalnog sustava, facijalnog živca i lateralne medule. Ispitivanja refleksa treptaja u pacijenata s migrenom i kontrolne skupine bez migrene pokazala su dvojbene rezultate. Nekim istraživanjima je utvrđena signifikantna razlika u R1 latencijama (statistički značajno kraća

(190) ili duža (191) u skupini migrenskih pacijenata). Međutim, kako se smatra da spinalna trigeminalna jezgra ima udio u patofiziologiji migrene, od veće važnosti su R2 i R2' latencije koje su anatomski povezane sa spinalnom trigeminalnom jezgrom. (190) U nekim istraživanjima nije pronađena signifikantna razlika tih kasnih odgovora blink refleksa, dok je u drugima dokazano insignifikantno skraćenje R2 latencije u skupini pacijenata s migrenom bez aure. (190) Abnormalna latencija kasnog R2 odgovora mogla bi biti rezultat senzitivizacije interneurona moždanog debla, koja je moguće uključena u patofiziologiju trigeminovaskularnog poremećaja u migreni. U nekim studijama je pokazano skraćenje R2 latencije u zdravih ispitanika nakon izlaganja tvarima koje su izazivale napadaj migrenske glavobolje. (190) Interiktalnim ispitivanjem habituacije refleksa treptaja u migrenskih pacijenata utvrđeno je da je ona najviše pogođena u zdravih osoba s familijarnom anamnezom migrene te u pacijenata s migrenom bez aure u kojih je obrnuto proporcionalna učestalosti napadaja, a vjerojatno je posljedica trigeminalne senzitivizacije. (192) U drugom istraživanju ustanovljeno je da je habituacija refleksa treptaja u pacijenata s kroničnom migrenom značajno reducirana van napadaja te da postoji povezanost smanjene habituacije i povećane učestalosti napadaja. (193) Intenzitet podražaja u tijeku napadaja bio je znatno niži na glavoboljom (više) pogođenoj strani. Reducirana habituacija ukazuje na abnormalnu podražljivost u kroničnoj migreni, dok niži intenzitet stimulusa ukazuje na prisutan mehanizam centralne senzitivizacije.

Istraživanja kojima je ispitivan refleks treptaja u kroničnoj tenzijskoj glavobolji uglavnom su pokazala uredne R1, R2 i R2' latencije što bi ukazivalo na intaktne interneurone trigeminalnog i ličnog živca, kao i refleksni luk refleksa treptaja. (194, 195, 196) Međutim, neki autori ipak ne isključuju ulogu centralnog mehanizma u patofiziologiji epizodične glavobolje tenzijskog tipa (istraživanjima utvrđene statistički značajne produljene vrijednosti R2 i R2' latencija). (194, 197, 198)

Istraživanja djelovanja tizanidina i baclofena u migreni i tenzijskom tipu glavobolje za sada su malobrojna i slabo dizajnirana, bez bitnijih rezultata. (199) Ispitivanja djelovanja botulinum toksina A u migrenskoj glavobolji i glavobolji tenzijskog tipa brojnija su i provođena s ciljem potvrde centralnih patofizioloških mehanizama tih dvaju stanja. Istraživanjem na kulturi trigeminalnih ganglija štakora utvrđeno je da botulinum toksin A direktno smanjuje količinu neuropeptida vezanog za kalcitoninski gen, otpuštenog iz aktiviranih trigeminalnih neurona te bi time mogao imati povoljno djelovanje u migrenskoj profilaksi. (200) Mnoge su studije izvijestile o pozitivnim učincima primjene botulinum toksina A u migrenskoj profilaksi (201, 202, 203). U nekim studijama rezultati su ukazivali na smanjenje intenziteta i frekvencije

migrenskih napadaja te važnost odabira mjesta injiciranja, uz male doze primijenjenog toksina. (204, 205) Istraživanjem s botulinum toksinom A i placebom apliciranim u perikranijske točke otonce provedenim na pacijentima s koegzistirajućom migrenskom i tenzijskom glavoboljom, ustanovljeno je, s vremenskim odmakom od primjene terapije, značajno smanjenje dana trajanja migrene i glavobolje tenzijskog tipa. (202) Meta analizom 315 studija koje su ispitivale upotrebu botulinum toksina A u različitim tipovima glavobolja ustanovljena je mjesečna redukcija kronične migrenske glavobolje kao i vjerojatnost pedeset postotnog poboljšanja iste. (206) Rezultati meta analize mogli bi sugerirati na poboljšanje frekvencije kronične migrenske glavobolje (nevezano uz mjesto i frekvenciju primjene botulinum toksina A), međutim, klinička važnost te redukcije je vrlo mala. Također je ukazano na jaku povezanost placeba i poboljšanja glavobolja s vremenom. Djelovanje na glavobolje tenzijskog tipa nije utvrđeno. Prema rezultatima meta analize, u usporedbi s ostalim profilaktičkim lijekovima botulinum toksin A pokazuje slabiju učinkovitost. Ograničenja meta analize leže u činjenici da postoji premalo studija koje su uglavnom male veličine, agregiranih podataka, kratkog trajanja (s obzirom na kroničnost problema glavobolje), s malim brojem primijenjenih doza te preslabim studijama usporedbe s drugim profilaktičkim lijekovima. (206)

## **2. HIPOTEZA**

Znanstvena hipoteza je da se analizom refleksa treptaja u pacijenata s glavoboljom može utvrditi postojanje disfunkcije trigeminalnog živca. Ona predstavlja pretpostavke koje su nas motivirale na istraživanje.

Statistička hipoteza daje mogućnost vrednovanja statističko-analitičkim postupcima, a predstavlja polaznu osnovu na kojoj se temelji kalkulacija statističkog testa, odnosno testiranjem hipoteze određujemo podupiru li raspoloživi podaci naše pretpostavke i koliko pouzdano.

Postavlja se nul-hipotezu kojom se pretpostavlja da ne postoji statistička zavisnost između slučajne varijable  $Y$  čiji ishodi opisuju postojanja ili nepostojanja patološki promijenjenog refleksa treptaja i slučajne varijable  $X$  čiji ishodi opisuju pripadnosti kontrolnoj skupini ili skupini pacijenata s izraženom glavoboljom.

Nul-hipoteza (hipoteza da nema razlike) se testira i postavlja se u svrhu odbacivanja, odnosno postavlja se alternativna hipoteza kojom se pretpostavlja da postoji statistička zavisnost između slučajne varijable  $Y$ , čiji ishodi opisuju postojanja ili nepostojanja patološki promijenjenog refleksa treptaja i slučajne varijable  $X$ , čiji ishodi opisuju pripadnosti kontrolnoj skupini ili skupini pacijenata s izraženom glavoboljom.

Radi se o teorijskoj pretpostavci koja se želi istražiti i ona vrijedi ako nul-hipoteza nije istinita.

### **3. CILJEVI RADA**

### **3.1. Opći cilj**

Opći cilj je istražiti postojanje poremećaja funkcije trigeminalnog živca kao dijela patofiziološkog mehanizma u nastanku glavobolje.

### **3.2. Specifični ciljevi**

1. Putem upitnika o glavobolji ustanoviti učestalost pojave glavobolje među pacijentima koji se liječe na Klinici za neurologiju.

2. Provesti analizu funkcije trigeminalnog živca putem refleksa treptaja u pacijenata s glavoboljom i usporediti je s onom u pacijenata kontrolne skupine.

### **3.3. Doprinos i očekivana primjena istraživanja**

Glavobolja je vrlo česta bolest modernog društva koja dovodi do onesposobljenosti pacijenata za vrijeme njenog trajanja te time do lošije kvalitete života, ali i velikih ekonomskih izdvajanja za njeno liječenje. Iako postoje mnoga istraživanja vezana uz patofiziologiju pojedinih vrsta glavobolja, ona je ipak još uvijek nepotpuno spoznata.

Cilj ovog istraživanja je utvrditi postojanje trigeminalnog poremećaja u sklopu patofiziološkog mehanizma nastanka glavobolje. Postojanje trigeminalnog poremećaja ukazivalo bi na još jedan mogući put za ciljano terapijsko djelovanje u pacijenata s glavoboljom s posljedičnim poboljšanjem njihove kvalitete života.

### **3.4. Etička načela**

Pacijentima je objašnjena svrha istraživanja, način njegova izvođenja, kao i činjenica da je sudjelovanje u istraživanju dobrovoljno. Osigurana je tajnost i zaštita podataka. Pacijenti su potpisali informirani pristanak, odobren od etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice i Stomatološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Ispitanici su, u bilo kojem trenutku, mogli obratiti provoditelju istraživanja i odustati od ispitivanja. Istraživanje je provedeno u skladu sa svim važećim i primjenljivim smjernicama čiji je cilj osigurati pravilno provođenje postupaka i sigurnost osoba koje sudjeluju u znanstvenom istraživanju, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti Republike Hrvatske (NN 121/03) i Zakon o pravima pacijenata Republike Hrvatske (NN 169/04).



## **4. ISPITANICI I METODE**

## 4.1. Obilježja ispitanika

Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine: skupinu pacijenata s izraženom glavoboljom i kontrolnu skupinu.

Skupinu pacijenata s glavoboljom čine pacijenti kojima je upitnikom o glavobolji potvrđeno postojanje glavobolje.

Kontrolnu skupinu čine pacijenti koji ne boluju od glavobolje, već od bolova u vratnoj i/ili slabinskoj kralješnici uzrokovanih degenerativnim promjenama kralješnice, u smislu bolnog vratnog i slabinskog sindroma. Glavna i kontrolna skupina usklađene su po dobi.

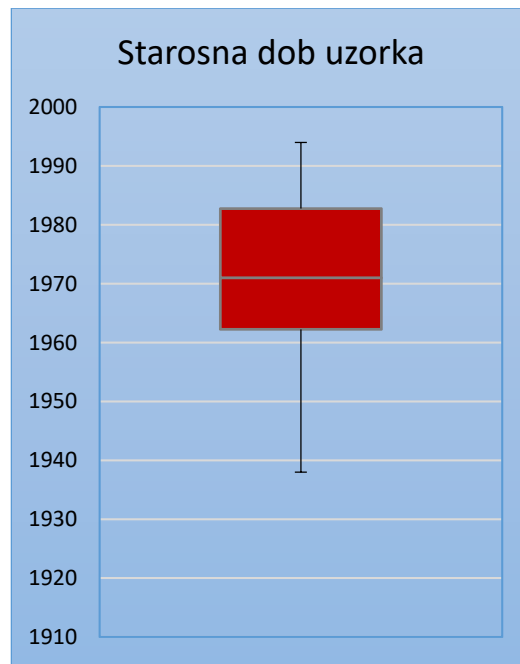
### 4.1.1. Dob i spol ispitanika

Veličina dijela uzorka koji pripada kontrolnoj skupini je 30 (trideset), a dijela uzorka pacijenata s izraženom glavoboljom je 60 (šezdeset). Starosna dob ispitanika je ravnomjerno raspoređena, s medijanom u 1971 (godina rođenja) što je vidljivo u B-P dijagramu (box-plot dijagramu) na slici 4, što ide u prilog reprezentativnosti samog uzorka. Prosječna dob ispitanika je 42,81 godina. (Tablica 2.) Raspon starosne dobi kompletnog uzorka je od 20 do 76 godina, isto tako i skupine pacijenata s glavoboljom, dok je raspon starosne dobi kontrolne skupine od 25 do 72 godine.

**Tablica 2: Deskriptivna statistika varijable „dob“**

	Deskriptivna statistika varijable "dob"					
	N	MIN	MAX	MEAN	SD	$\alpha$
Skupina pacijenata s glavoboljom	60	20	76	42,90	12,99	0,26
Kontrolna skupina	30	25	72	42,63	11,7	0,42
Kompletni uzorak	90	20	76	42,81	12,5	0,35

Tablica 2. prikazuje deskriptivnu statistiku varijable „dob“ iz koje je vidljivo da je prosječna dob ispitanika 42,81 godina.

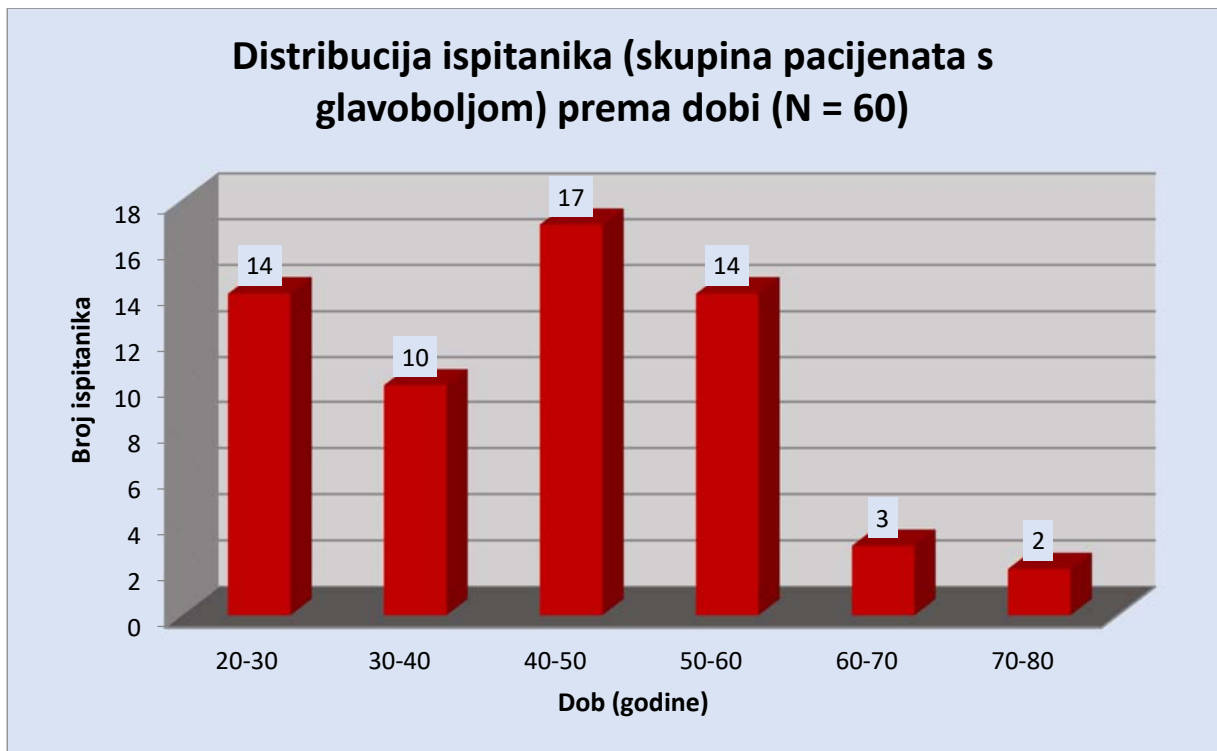


**Slika 3. B-P dijagram starosne raspodjele ispitanika prema godini rođenja.**

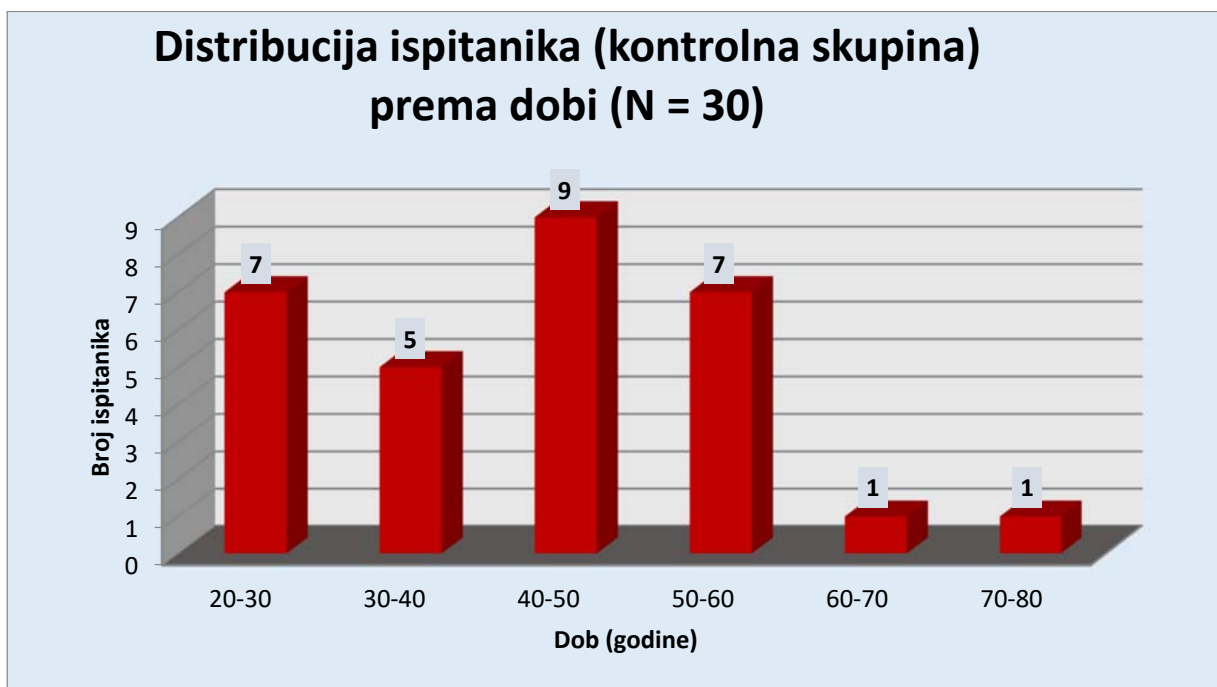
B-P dijagram na slici 3. prikazuje starosnu raspodjeljenost ispitanika prema godini rođenja. Medijan godine rođenja je 1971. godina, a 50 % ispitanika je rođeno u intervalu od 1962. do 1982. godine.

U skupini pacijenata s glavoboljom, 14 ih je u starosnoj grupi od 20 do 30 godina, 10 ih je u grupi od 31 do 40 godina, 17 pacijenata ima između 41 i 50 godina te je 14 pacijenata u starosnoj grupi od 51 do 60 godina. Svega su 3 pacijenta u grupi od 61 do 70 godina, a 2 su pacij u grupi od 71 do 80 godina. (Slika 4. )

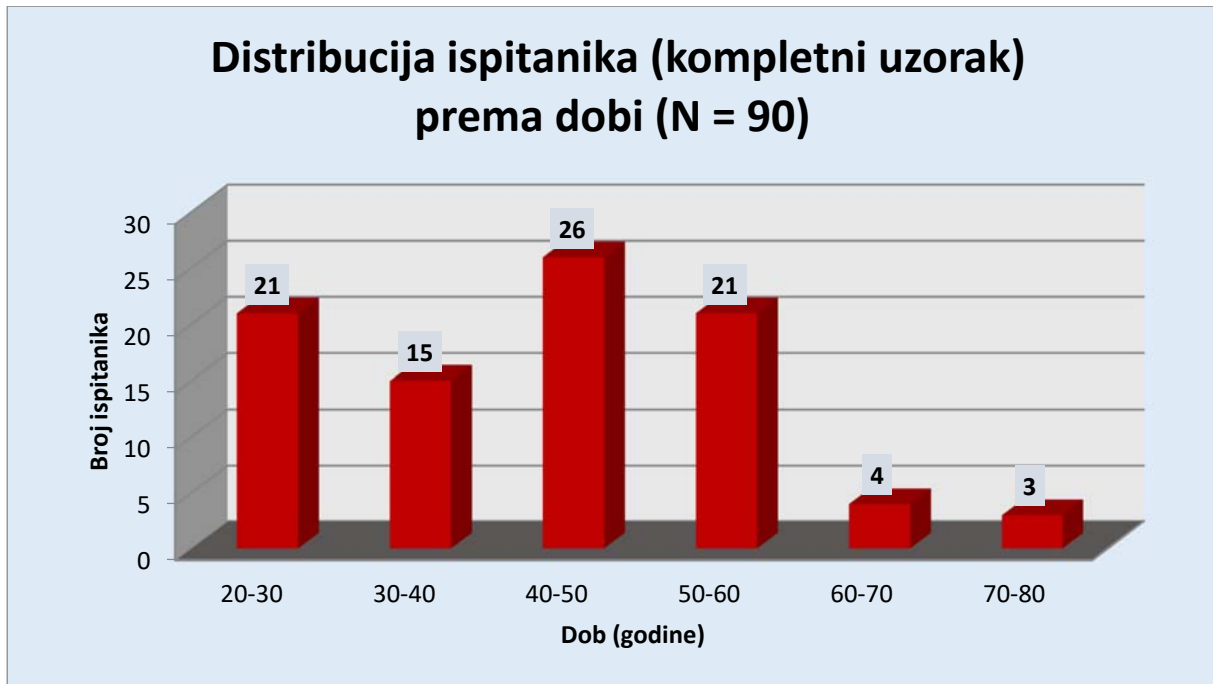
Slična je distribucija i u kontrolnoj skupini. 7 pacijenata je u starosnoj grupi od 20 do 30 godina, 5 ih je u grupi od 31 do 40 godina, a 9 u grupi ih je od 41 do 50 godina te 7 u starosnoj grupi od 51 do 60 godina. Svega je 1 pacijent u starosnoj grupi od 61 do 70 i 1 pacijent u grupi od 71 do 80 godina. (Slika 5.). U obje skupine najviše je pacijenata u starosnom rasponu od 41 do 60 godina (Slika 6.).



Slika 4. Dijagram distribucije skupine pacijenata s glavoboljom prema dobi.



Slika 5. Dijagram distribucije ispitanika kontrolne skupine prema dobi.



**Slika 6. Distribucija ispitanika prema dobi.**

Dijagram prikazuje distribuciju svih ispitanika (i skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine) prema dobi.

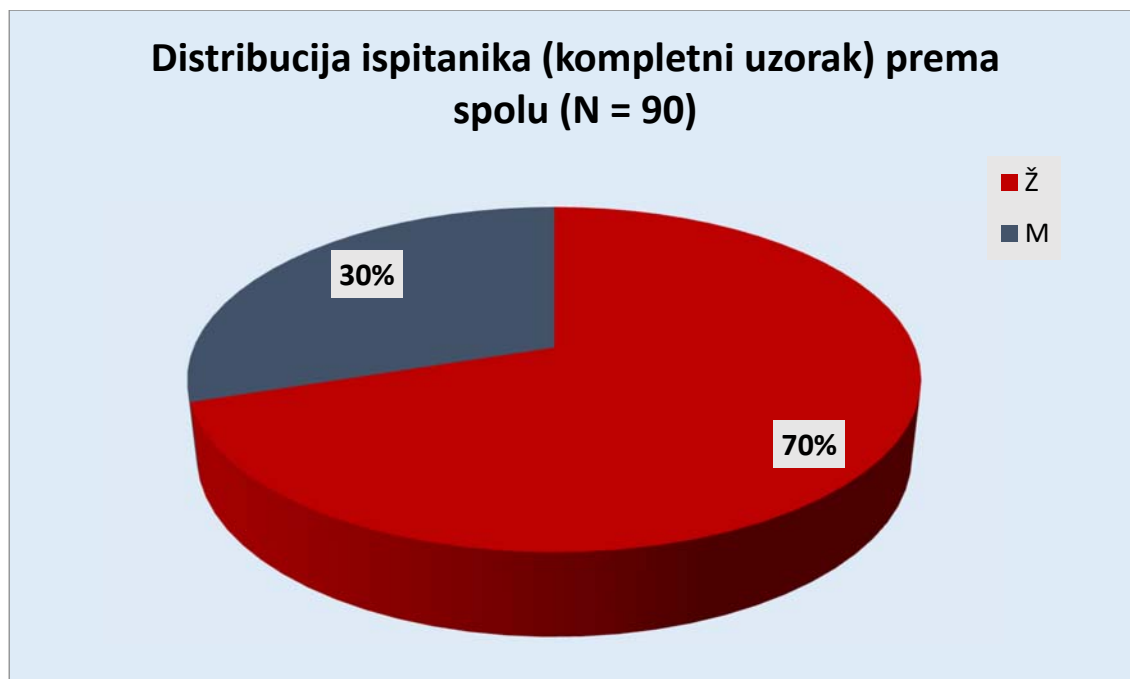
Uzorak nije ravnomjerno raspoređen prema spolu. U potpunom uzorku ispitanika (N=90) je 27 muškaraca i 63 žene (Slika 5), odnosno 30 % muškaraca i 70 % žena (Slika 7. i 8.). U skupini pacijenata s glavoboljom je 27 % muških ispitanika i 33 % ženskih, dok je u kontrolnoj skupini 37 % muškaraca i 63 % žena (Slika 9. i 10.).

Iz tog razloga smo statističke testove napravili na cjelokupnom uzorku ( $\chi^2$  – test), ali i na dijelovima uzorka podijeljenim prema samom spolu ( $\chi^2$  – test i Fisherov egzaktni test) s ciljem da pokažemo da se zaključci doneseni na temelju statističkih testova podudaraju, neovisno o spolu.

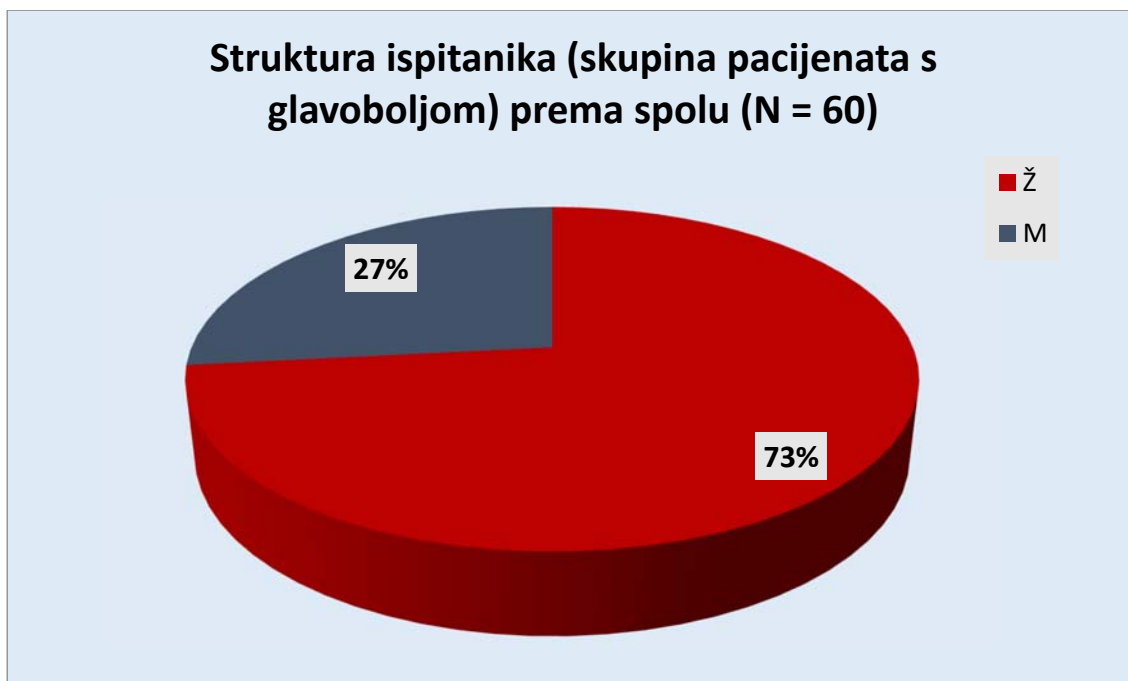


**Slika 7. Raspodjela uzorka prema spolu.**

Histogram pokazuje da su u uzorku prisutne 63 žene i 27 muškaraca.

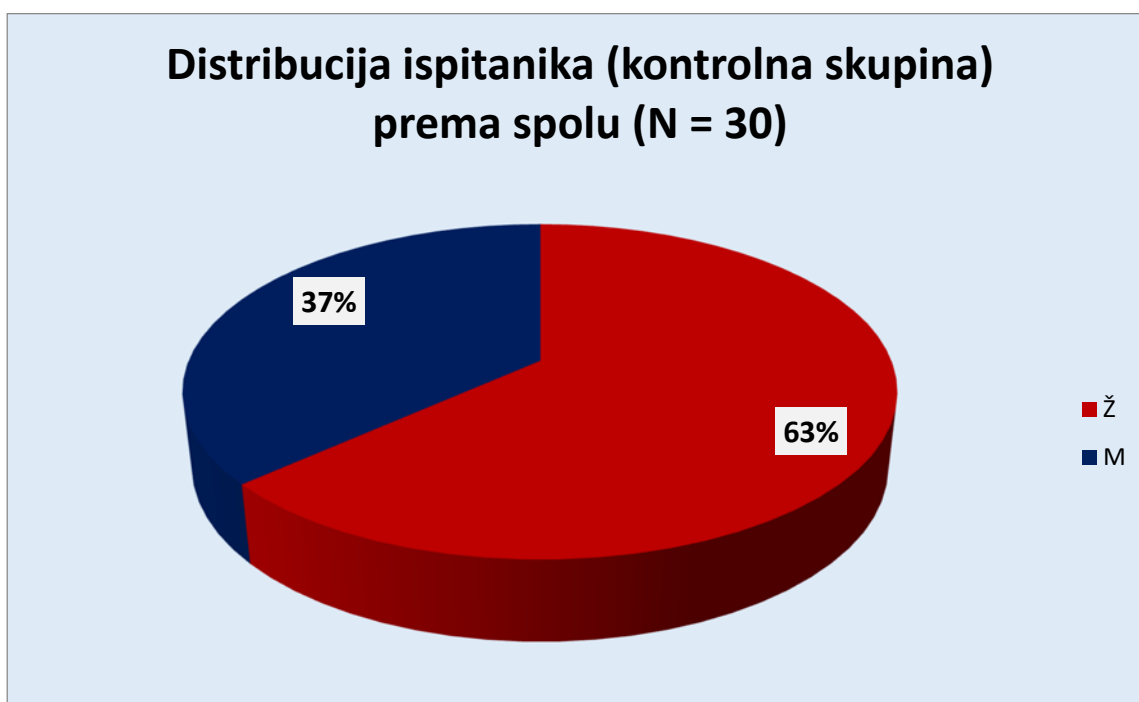


**Slika 8. Grafički prikaz distribucije kompletnog uzorka ispitanika prema spolu (N=90).**



**Slika 9. Struktura ispitanika prema spolu.**

Grafički prikaz strukture ispitanika skupine pacijenata s glavoboljom prema spolu (N=60)



**Slika 10. Distribucija ispitanika prema spolu.**

Grafički prikaz distribucije ispitanika kontrolne skupine prema spolu (N=30).

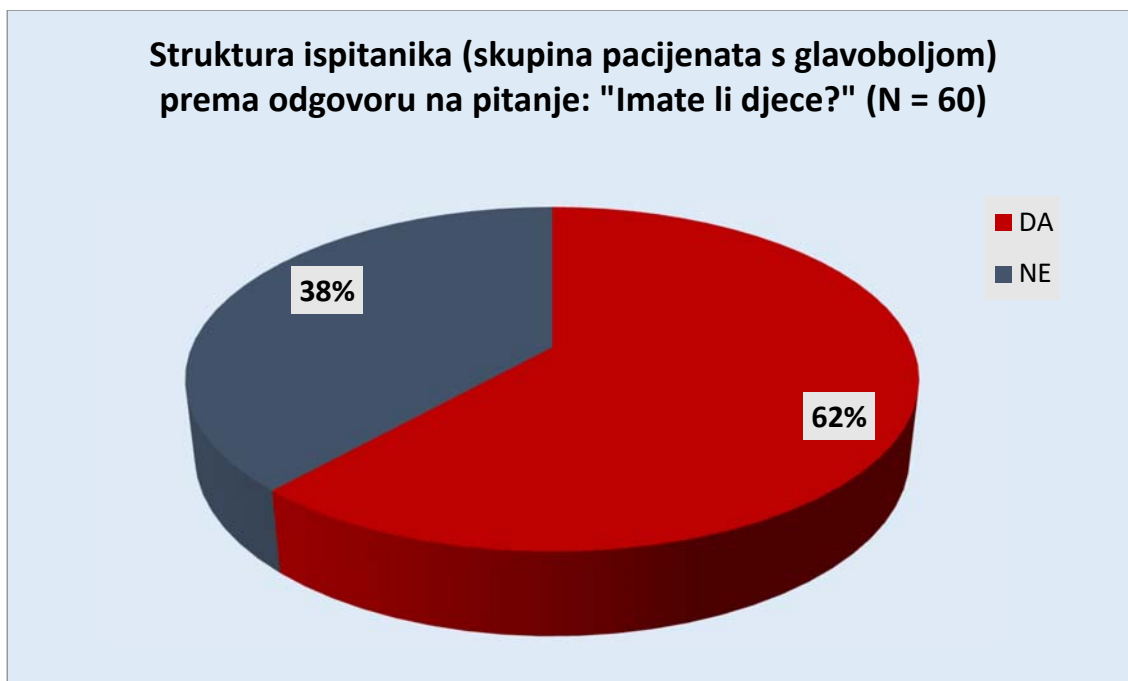
### **4.1.2. Obilježja ispitanika skupine pacijenata s glavoboljom prema analizi ankete**

Skupinu pacijenata s glavoboljom čine ispitanici kojima je upitnikom o glavobolji potvrđeno postojanje glavobolje. Svi su pacijenti (N=60) iz skupine pacijenata s glavoboljom odgovorili na 55 pitanja iz Upitnika o glavobolji koji se nalazi u prilogu rada.

U skupini pacijenata s glavoboljom 62 % ispitanika ima djecu, 12 % ima završenu osnovnu školu, 46 % ima srednju stručnu spremu, a 42 % ispitanika ima visoku stručnu spremu. 90 % ispitanika izjavljuje da im je desna ruka dominantna. U 24 % ispitanika glavobolja se prvi put javila u mladosti (između 0 i 20 godina), u 15 % ispitanika glavobolja se javila u dobi od 21 do 30 godina, u 17 % u dobi od 31 do 50 godina te svega u 4 % ispitanika nakon 51. godine. U 54 % ispitanika se glavobolja javila spontano, u 2 % tijekom teške bolesti, 2 % ispitanika doživjelo je glavobolju nakon traume glave i vrata, 1 % nakon ozljede vrata te 1 % nakon ozljede glave. U obitelji ispitanika skupine pacijenata s glavoboljom, 50 % članova obitelji ima glavobolju, migrenu, ili bolest kretanja. Glavobolja je stalna u 30 % ispitanika, odnosno povremena u 70 % ispitanika.

20 % ispitanika glavobolju ima svakodnevno, u 19 % se glavobolja javlja jednom tjedno, u 13 % se javlja jednom mjesečno, 2 % glavobolju ima 3 do 5 puta godišnje te 2 % ispitanika glavobolju ima rjeđe od jednom godišnje. U 53 % ispitanika nema povezanosti javljanja glavobolje s danima u tjednu dok se 7 % ispitanika izjasnilo da se glavobolja javlja radnim danom. U 11 % ispitanika glavobolja se javlja odmah nakon buđenja, a 47 % nema nikakve povezanosti s dobom dana. (Slika 11-21)

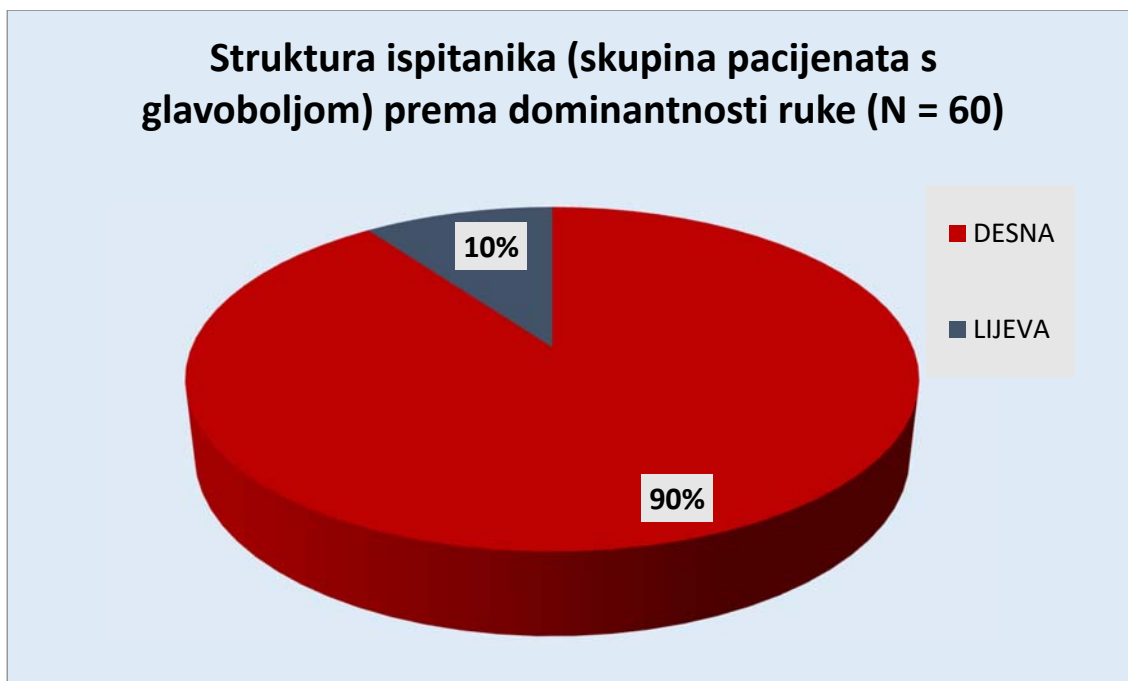




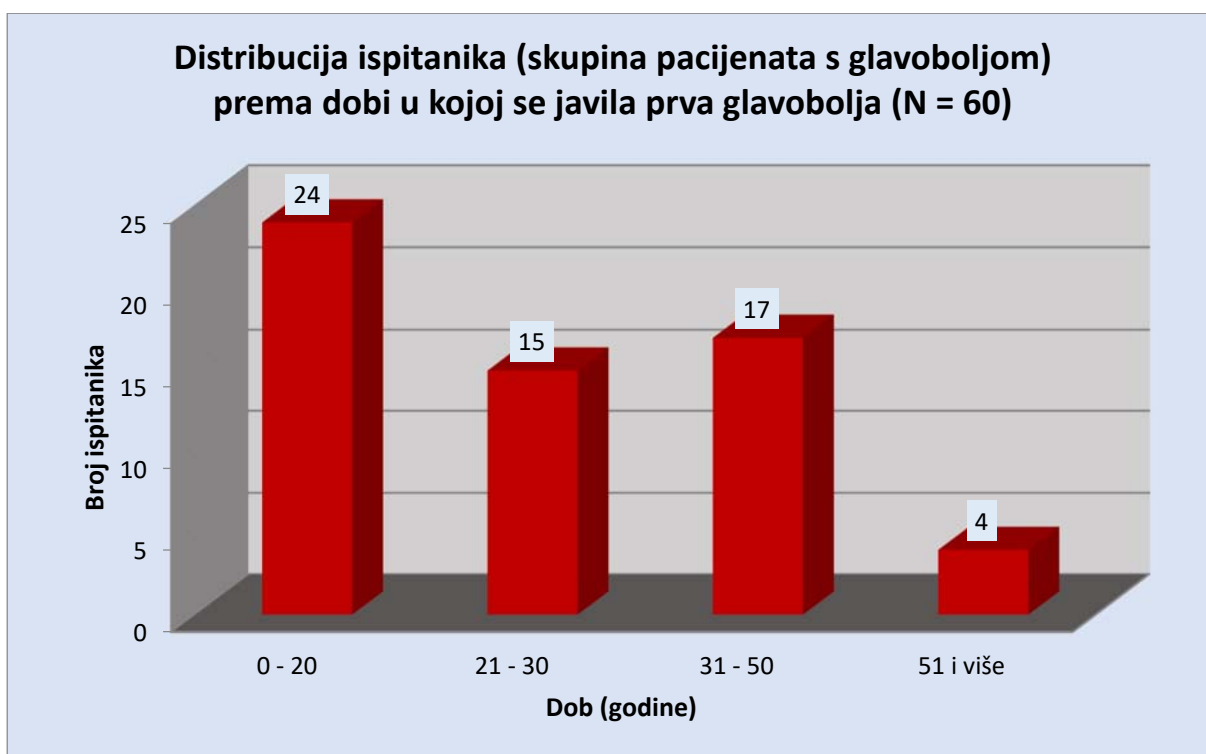
**Slika 11. Struktura skupine pacijenata sa glavoboljom prema odgovora na pitanje „Imate li djece?“**



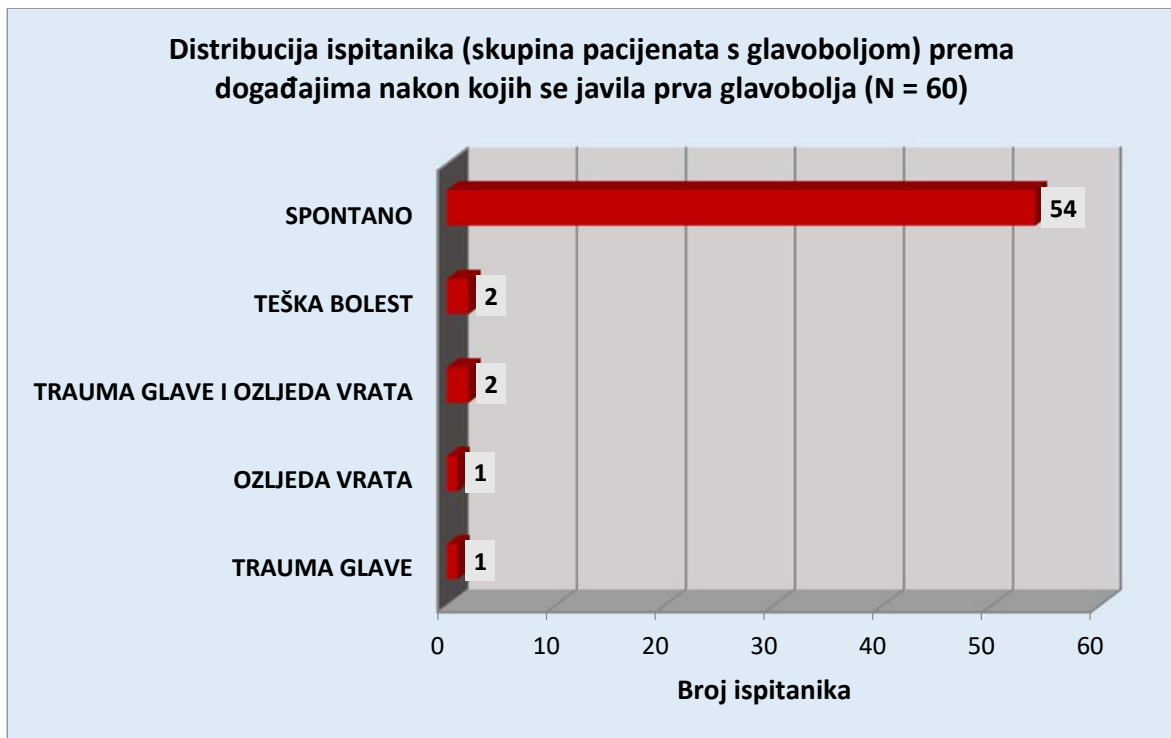
**Slika 12. Struktura ispitanika skupine pacijenata s glavoboljom prema stupnju obrazovanja.**



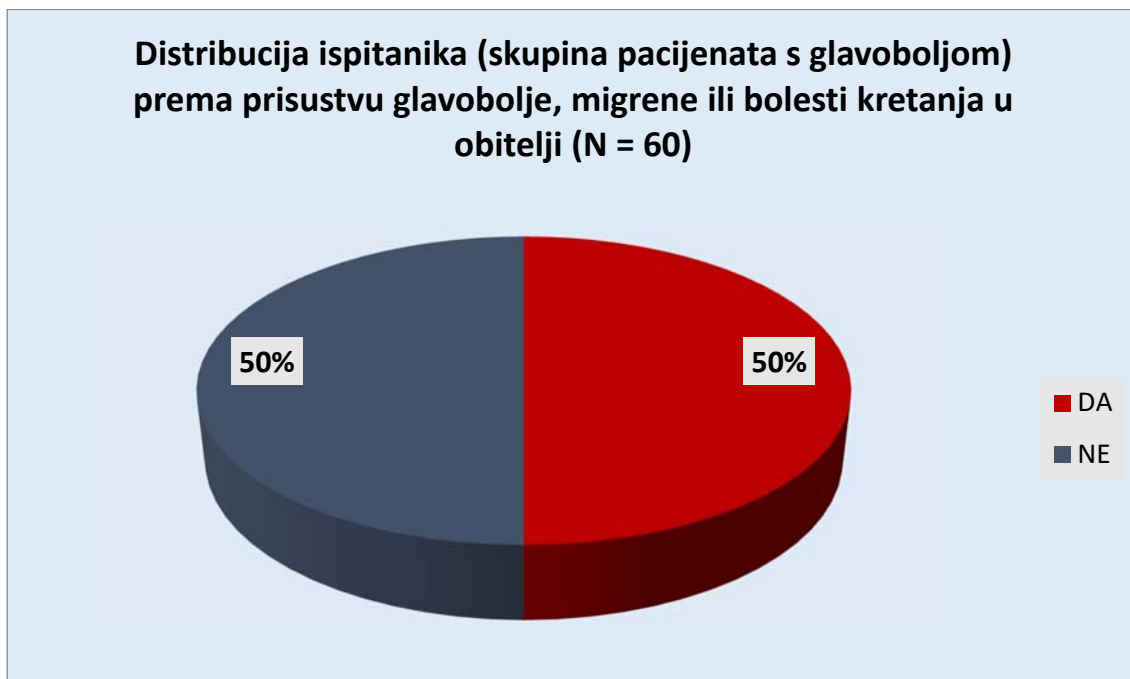
Slika 13. Struktura ispitanika prema dominantnosti ruke



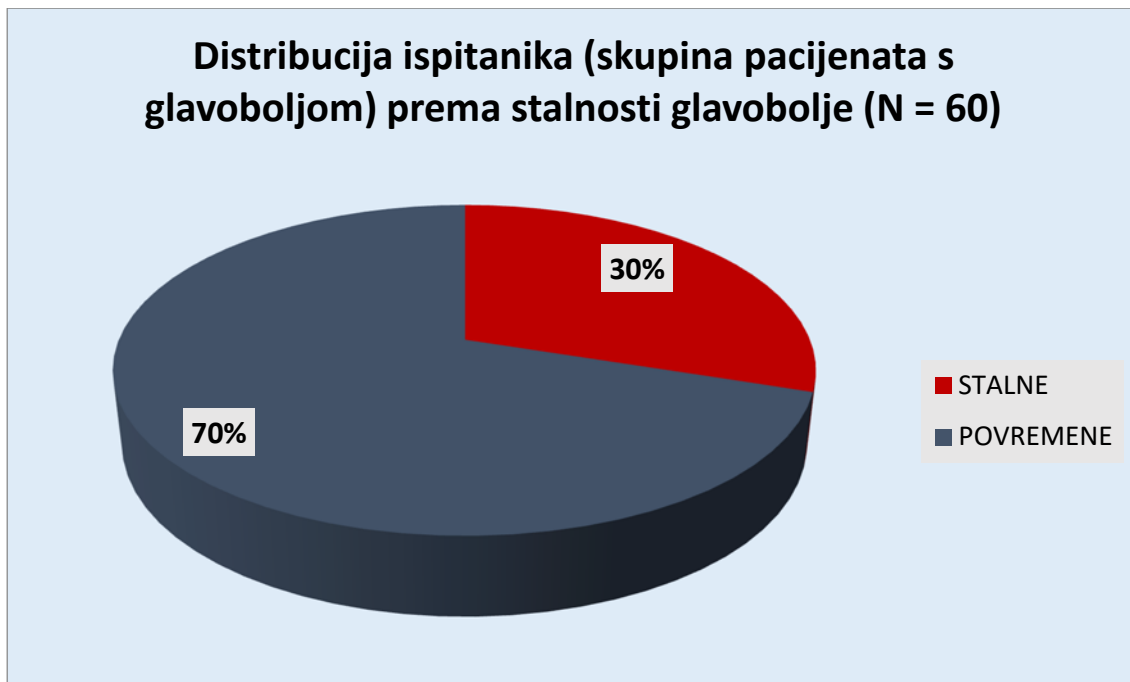
Slika 14. Distribucija ispitanika skupine s glavoboljom prema dobi u kojoj se javila prva glavobolja.



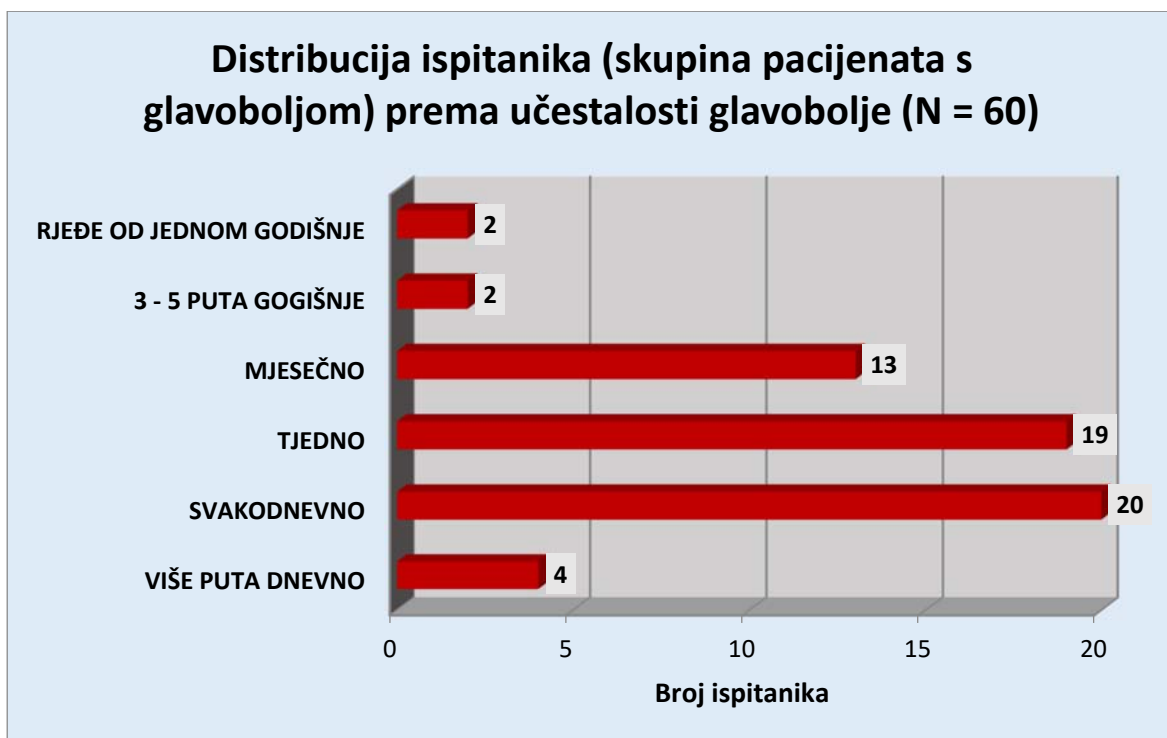
Slika 15. Distribucija ispitanika skupine pacijenata s glavoboljom prema događajima nakon kojih se javila prva glavobolja.



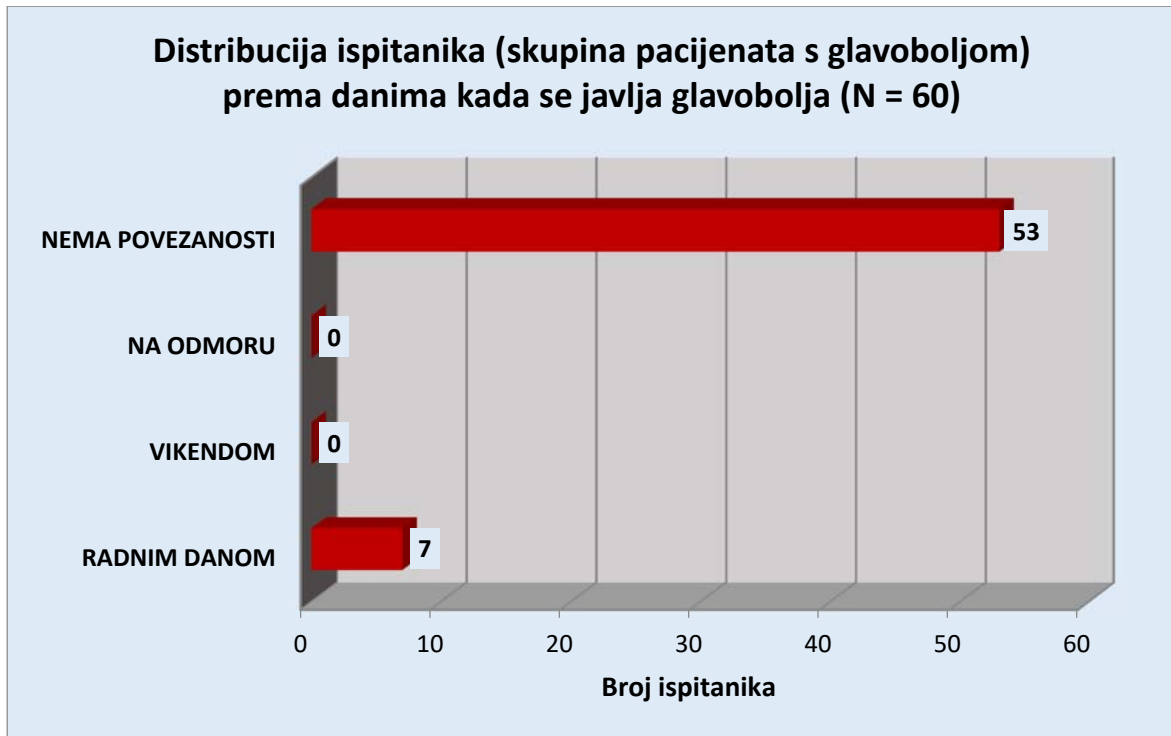
Slika 16. Distribucija ispitanika skupine pacijenata s glavoboljom prema prisustvu glavobolje, migrene ili bolesti kretanja u obitelji.



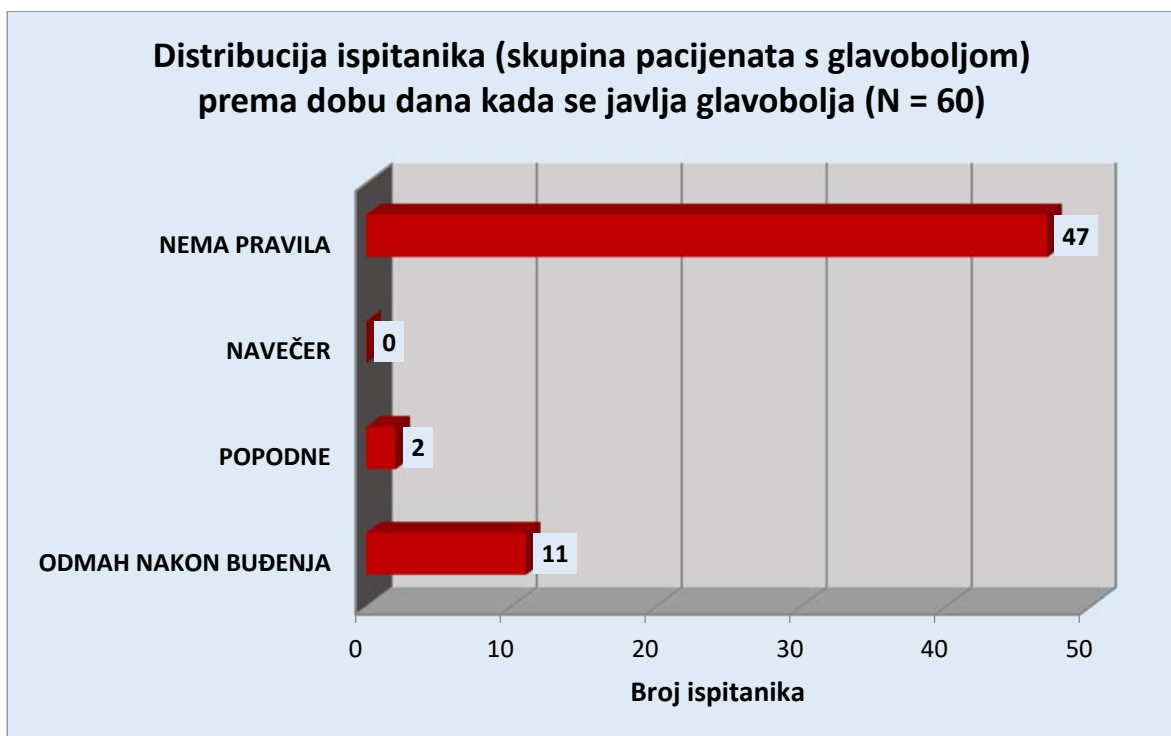
Slika 17. Grafički prikaz odgovora na upit o trajanju glavobolje.



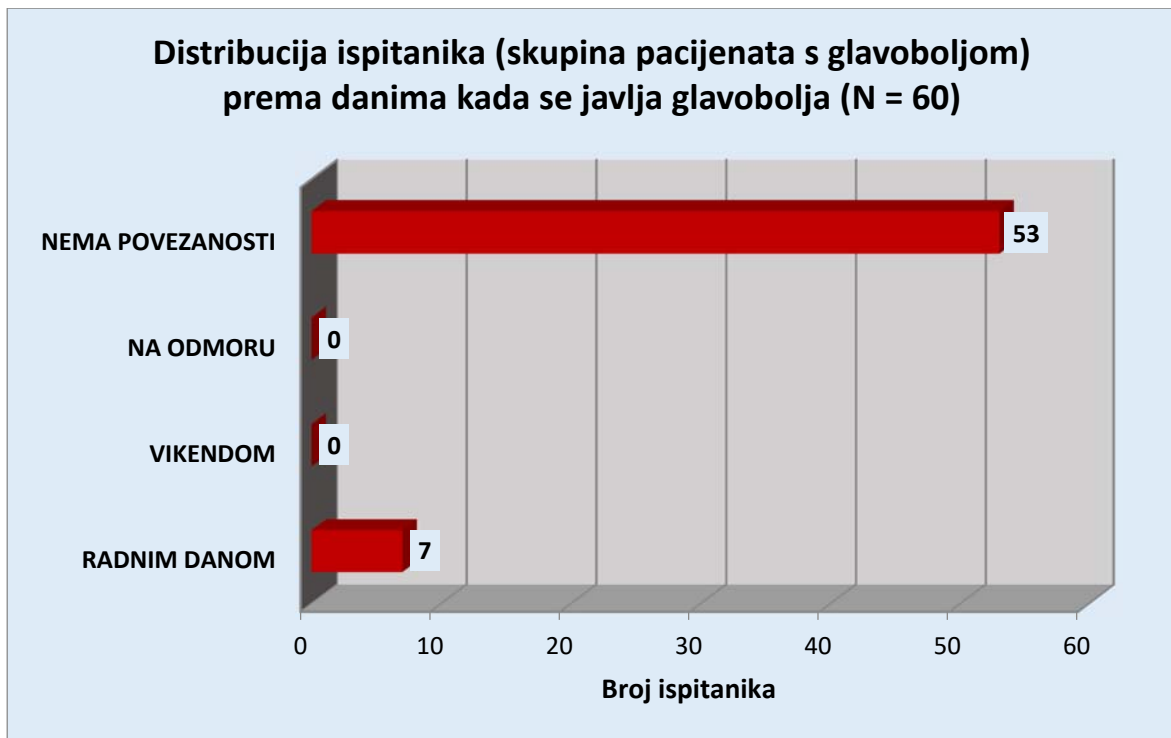
Slika 18. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema učestalosti glavobolje.



Slika 19. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema danima kada se javlja glavobolja.



Slika 20. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema dobu dana kada se javlja glavobolja.

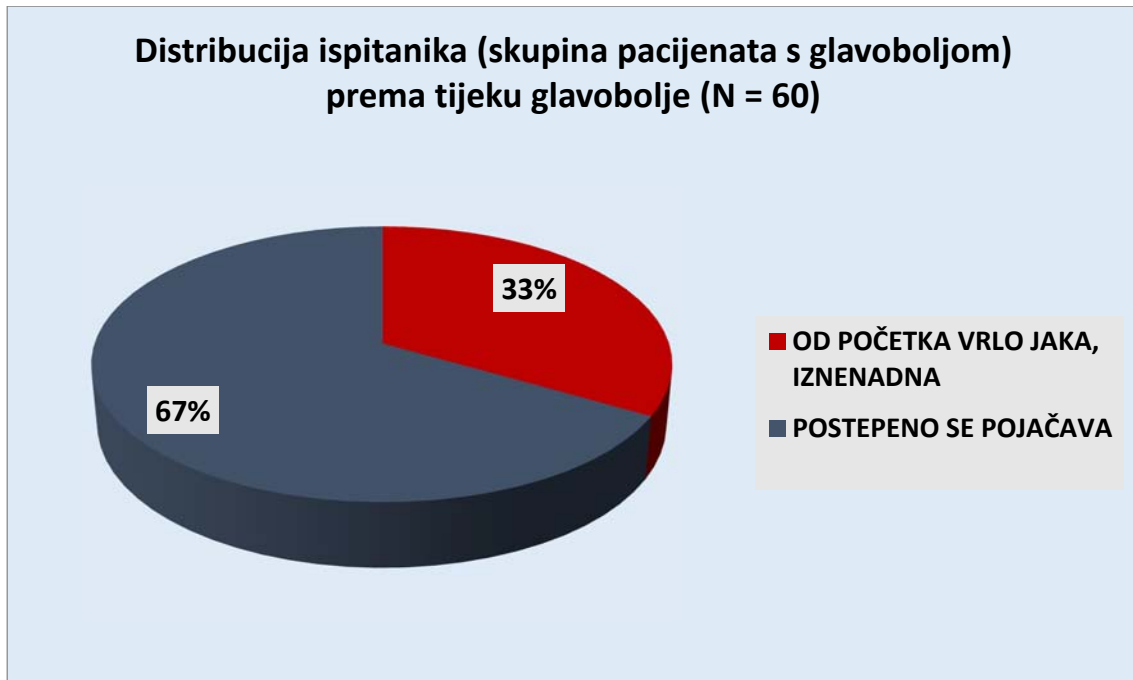


**Slika 21. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema danima kada se javlja glavobolja.**

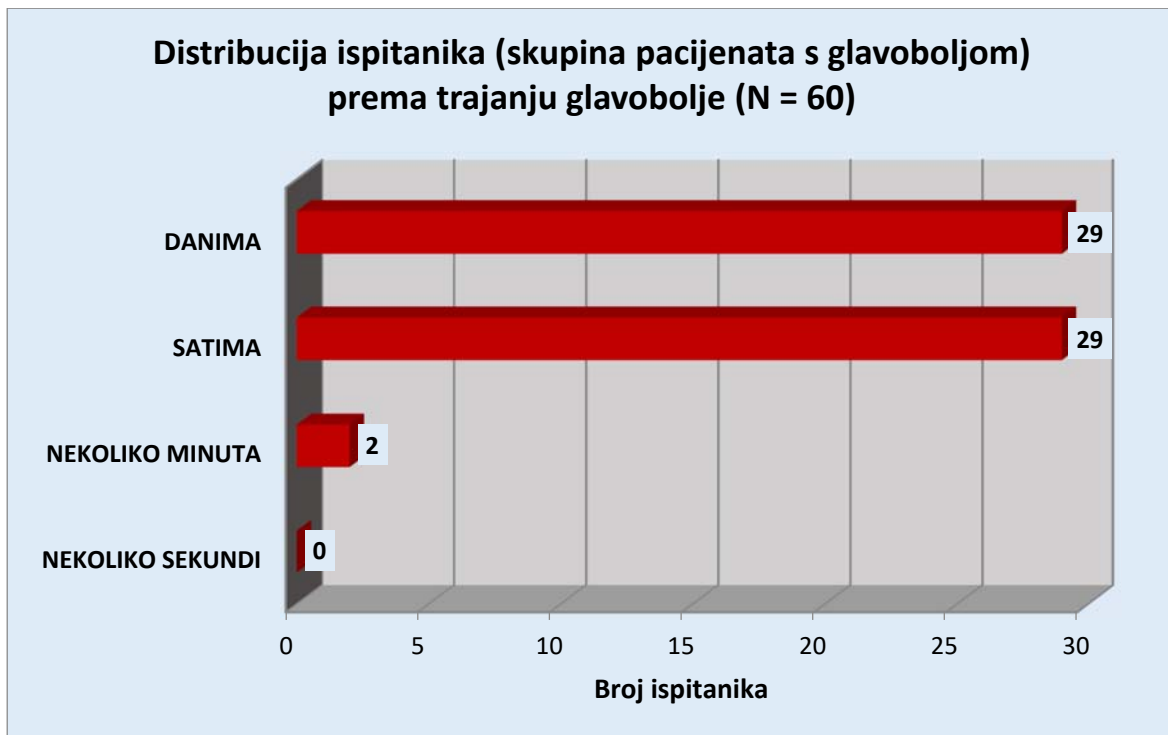
U 33 % ispitanika glavobolja je od početka vrlo jaka i iznenadna, a u 67 % ispitanika se postupno pojačava. U 29 % ispitanika glavobolja traje danima, u 29 % satima, a u 2 % nekoliko minuta.

U 4 % ispitanika glavobolji prethodi slabost jedne polovice tijela i lica, 11 % ih ima poteškoće govora, 11 % ima utrnutost u jednom udu, jeziku ili polovici lica, 28 % ima poremećaj vida, a u 45 % nema pojava koje prethode glavobolji.

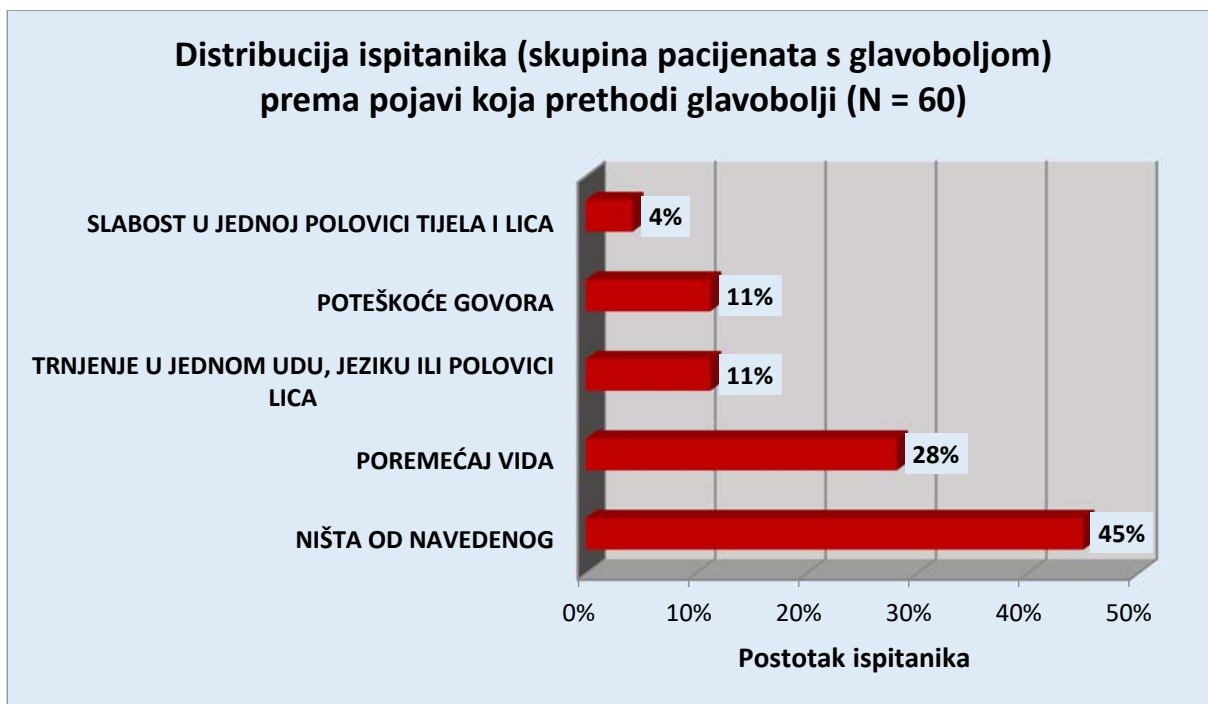
Ispitanici su dali vrlo šarolike odgovore na pitanje o tome koja pojava izaziva glavobolju. Tako 11 % ispitanika navodi da im glavobolju izaziva nedostatak sna, a 13 % navodi stres kao uzrok. 10 % žena navodi kako je menstruacija pojava koja izaziva glavobolju. Jaki mirisi, vrućina i izloženost suncu pojave su koje zasebno izazivaju glavobolju u 8 % anketiranih ispitanika. Glavobolju u 7 % ispitanika izaziva jako svjetlo, u 6 % glad, a u 5 % buka. Alkohol izaziva glavobolju u 2 % ispitanika, a hormonske pilule, sladoled, previše sna i tjelovježba u 1 % ispitanika. (Slika 22-25)



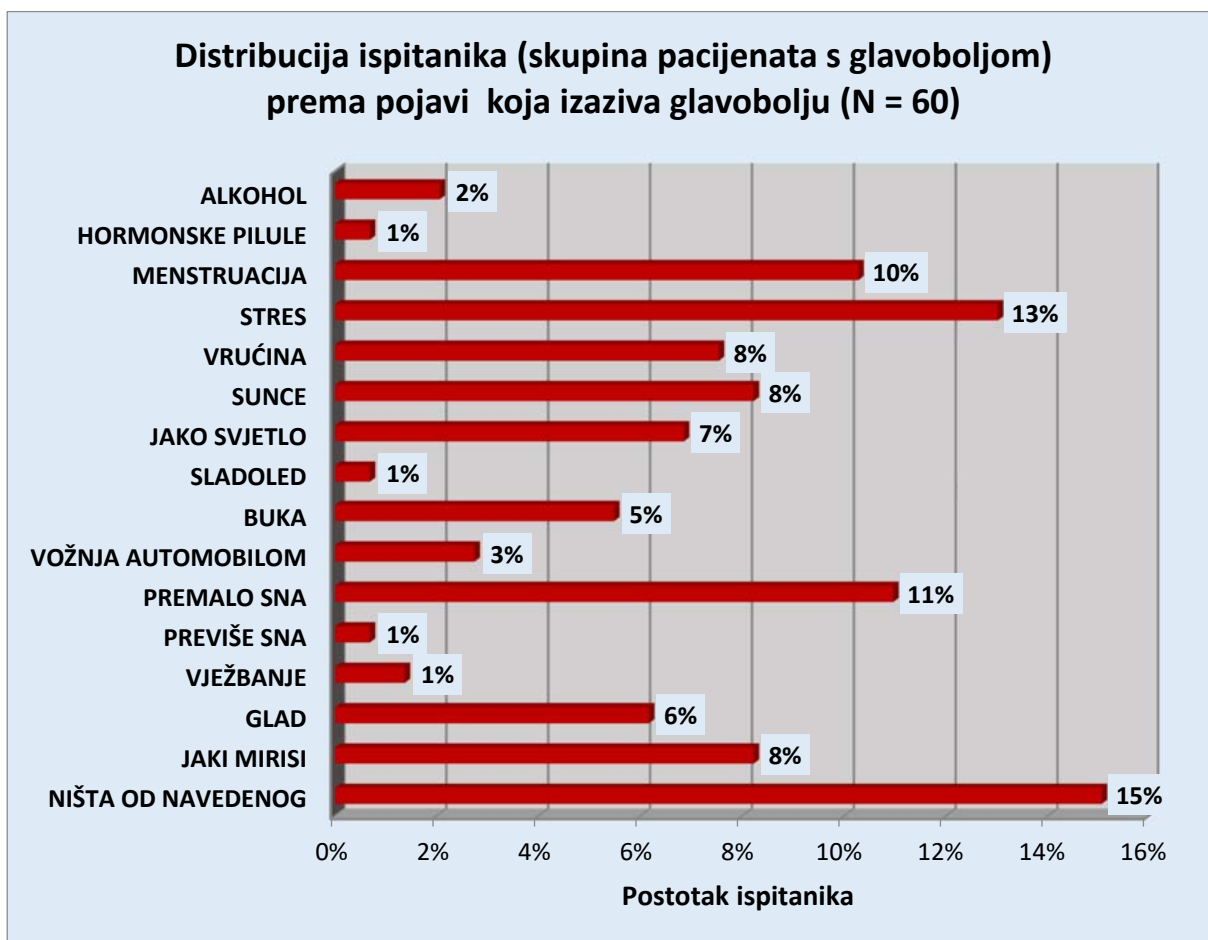
Slika 22. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema tijeku glavobolje.



Slika 23. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema trajanju glavobolje.



Slika 24. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema pojavi koja prethodi glavobolji.



Slika 25. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema pojavi koja izaziva glavobolju.

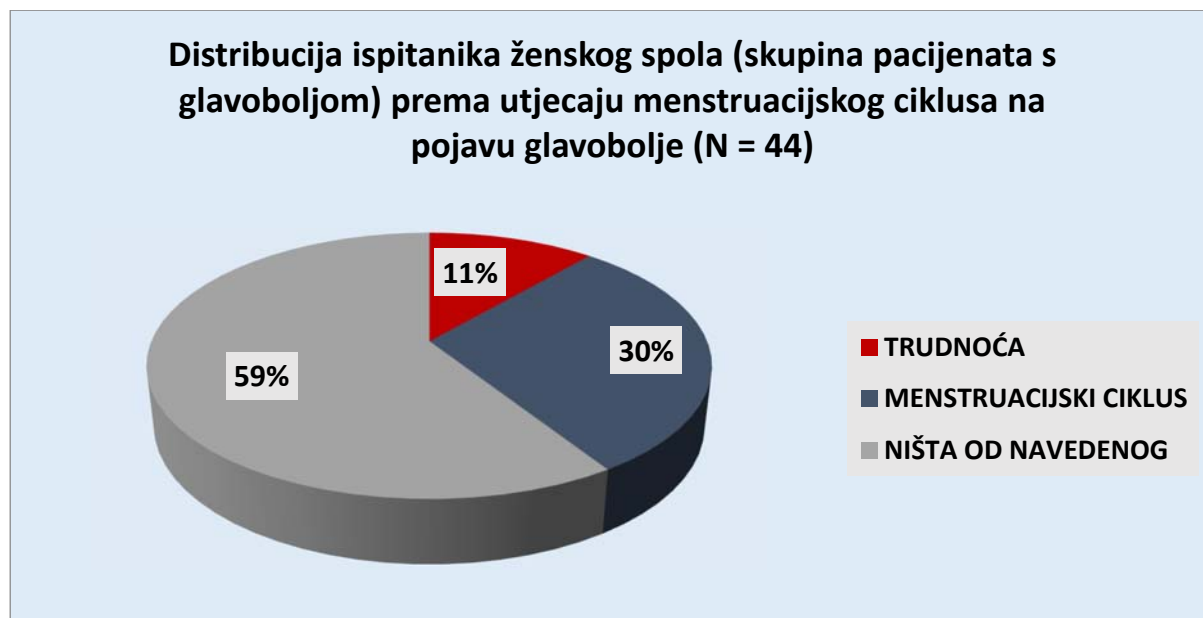


U skupini pacijenata s glavoboljom 44 su žene (N=44). 11 % ispitanica navodi da trudnoća utječe na pojavu glavobolje, a menstruacijski ciklus 30 %, dok na njih 59 % ni jedno, ni drugo nema utjecaj na pojavu glavobolje.

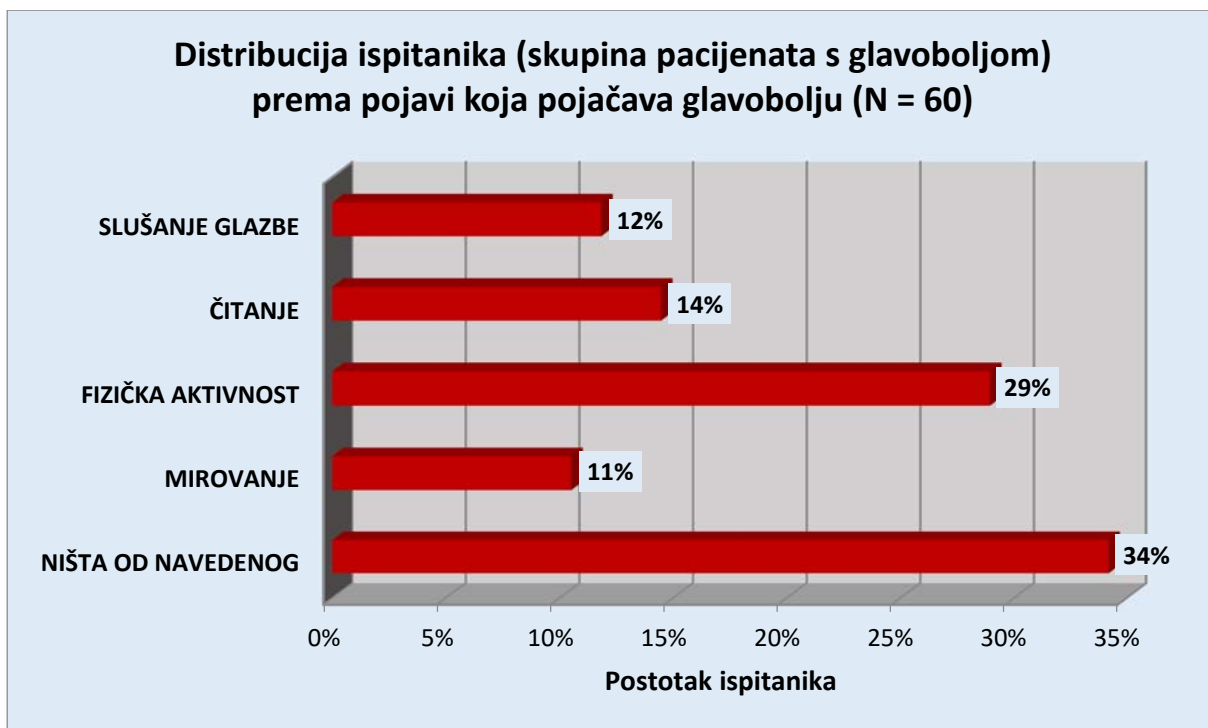
U 29 % pacijenata u skupini pacijenata s glavoboljom fizička aktivnost pojačava glavobolju, a u 11 % taj učinak ima mirovanje, u 14 % čitanje te u 12 % slušanje glazbe. Mirovanje je stanje koje u 25 % ispitanika umanjuje glavobolju, u 22 % taj učinak ima spavanje, a u 14 % masaža. 10 % osjeća olakšanje nakon povraćanja, hladni oblog je djelotvoran u 7 % ispitanika, a kretanje u 5 %. Uzimanje hrane smanjuju glavobolju u 1 % ispitanika, a u 13 % njih ništa od navedenog ne može ublažiti glavobolju.

Kada je u pitanju lokalizacija glavobolje, 24 % ispitanika navodi lijevu polovicu glave a 15 % desnu. Na zatiljnu glavobolju se žali njih 12 %, a 12 % na čeonu. Bolove u cijeloj glavi ima njih 10 %, a 7 % opisuje glavobolju kao bolove oko cijele glave. 5 % ispitanika opisuje lokalizaciju kao bolove u vratu, a u tjemenu tek 1 % njih. 13 % ispitanika navodi promjenjivu lokalizaciju glavobolje.

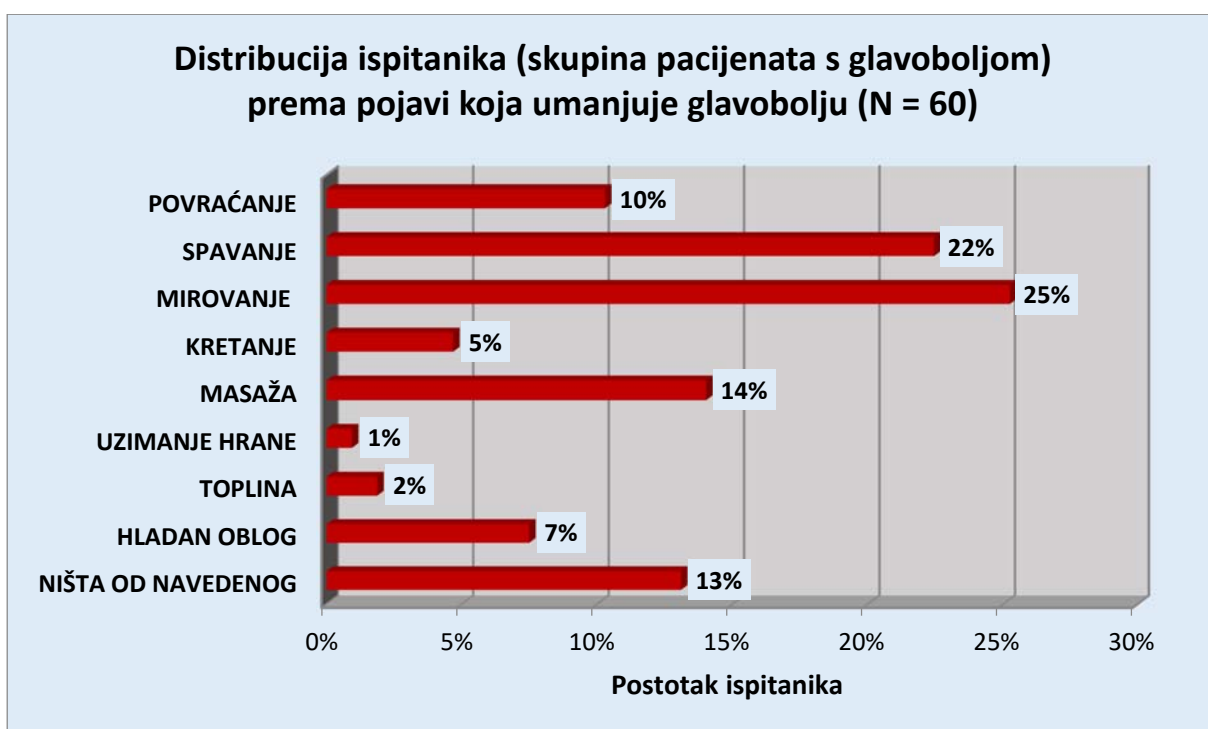
23 % ispitanika opisuje glavobolju kao pulsirajuću, 21 % kao pritisak, a kao tupu glavobolju njih 16 %. Stezanje poput obruča oko glave opisuje 13 % ispitanika, oštru glavobolju 10 %, eksplorirajući karakter bola opisuje njih 5 %, 5 % ih opisuje kao bubnjanje, a 4 % kao pečenje. (Slika 26-30)



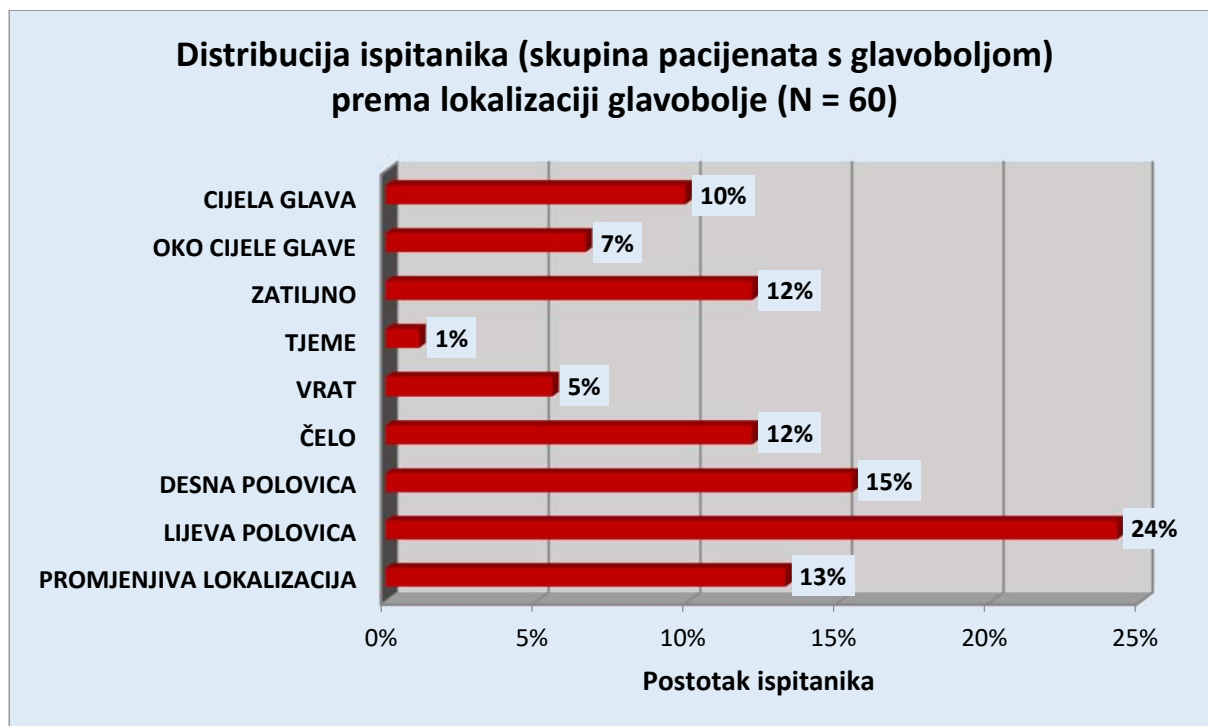
**Slika 26. Grafički prikaz distribucije ispitanika ženskog spola prema utjecaju menstruacijskog ciklusa na pojavu glavobolje.**



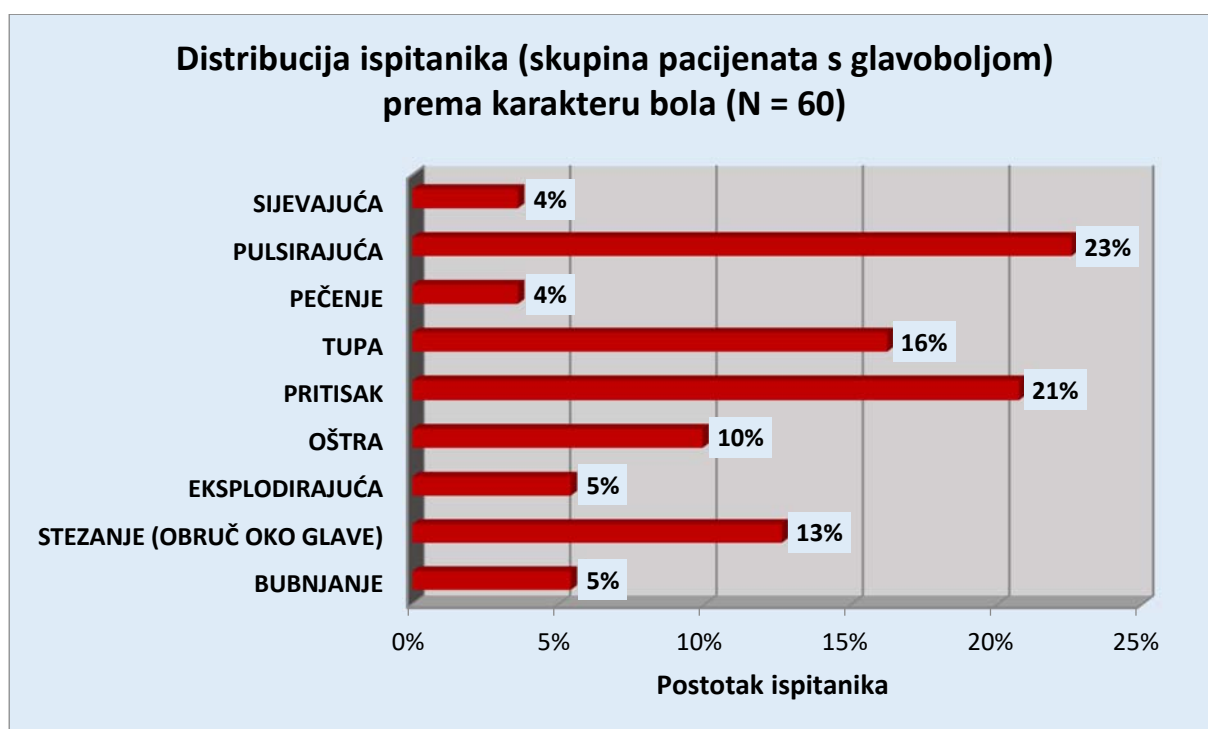
Slika 27. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema pojavi koja pojačava glavobolju.



Slika 28. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema pojavi koja umanjuje glavobolju.



Slika 29. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema lokalizaciji glavobolje.



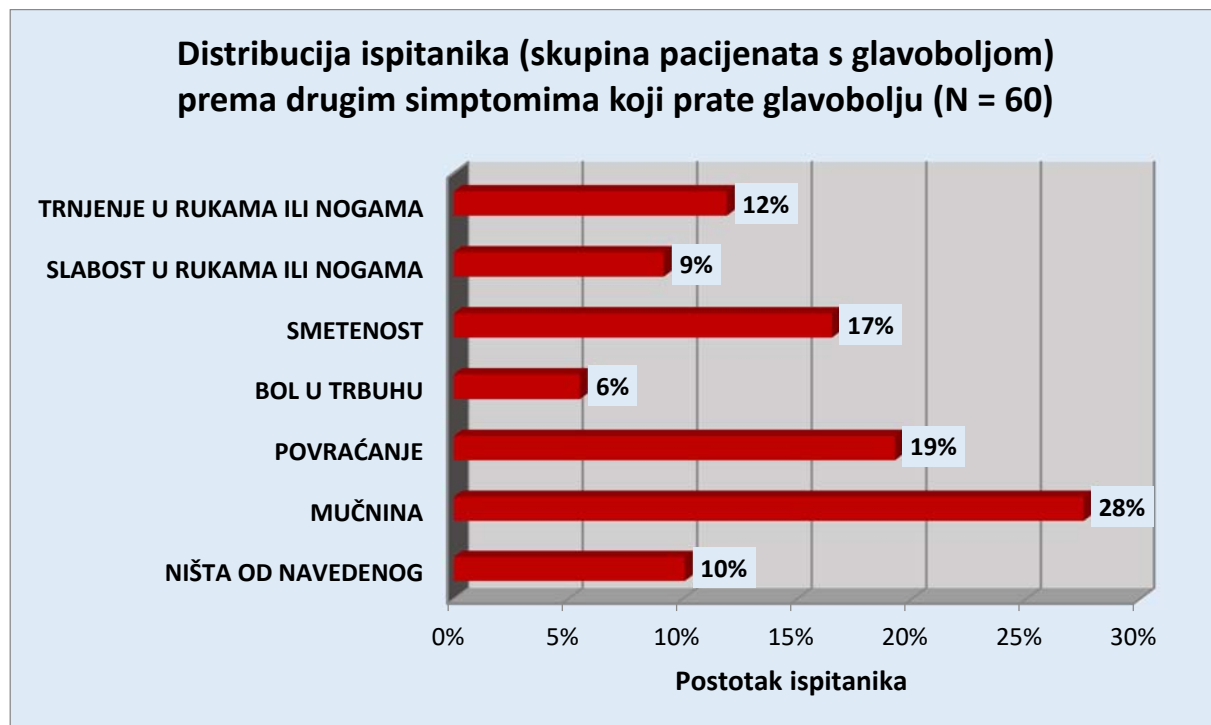
Slika 30. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema karakteru bola.

Glavobolju prati mučnina u 28 % ispitanika, povraćanje u 19 %, smetenost u 17 %, utrnutost ruku ili nogu u 12 %, a slabost udova u 9 % ispitanika. Bol u trbuhu je prateći simptom u 6 % ispitanika.

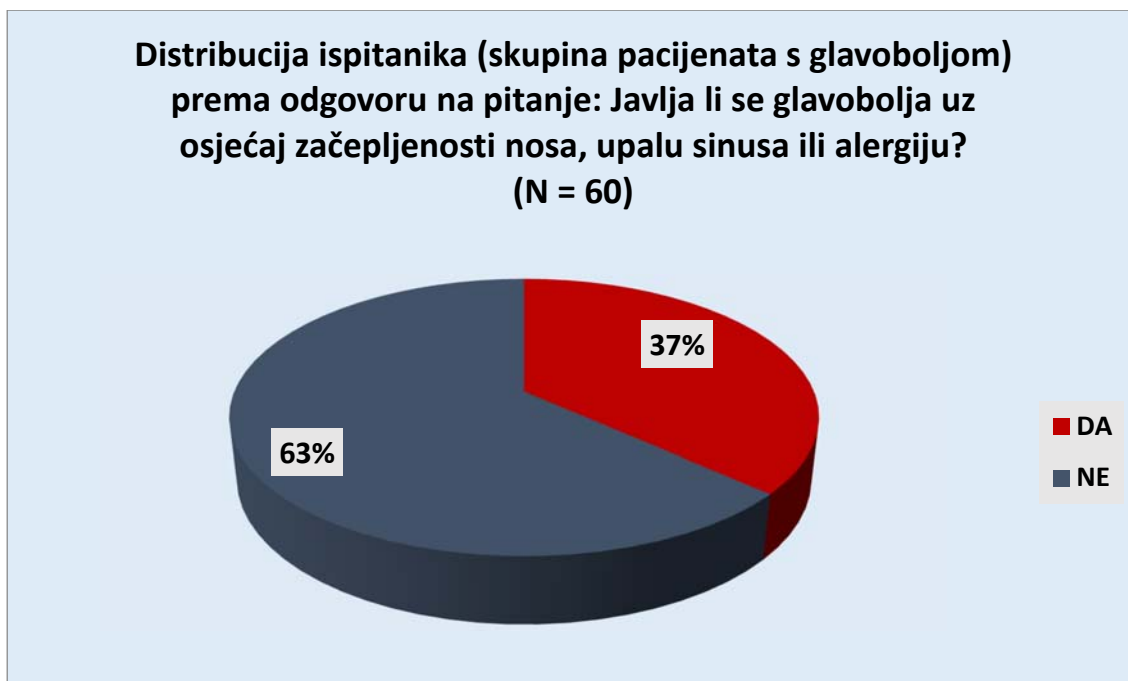
37 % pacijenata u skupini pacijenata s glavoboljom ima osjećaj začepljenosti nosa, osjećaj upele sinusa ili alergije.

Samo 16 % pacijenata u skupini pacijenata s glavoboljom ne konzumira kavu. 17 % ih popije 1 šalicu dnevno, 12 % dvije šalice, 5 % 3 šalice, 4 % 4 šalice, 4 % ispitanika popije 5 šalica dnevno, a 2 % ispitanika popije čak 9 šalica dnevno. 22 % pacijenata u skupini pacijenata s glavoboljom su pušači. 12 % se izjasnilo da imaju bolove u uhu, a 33 % njih ima osjećaj zvonjave u uhu.

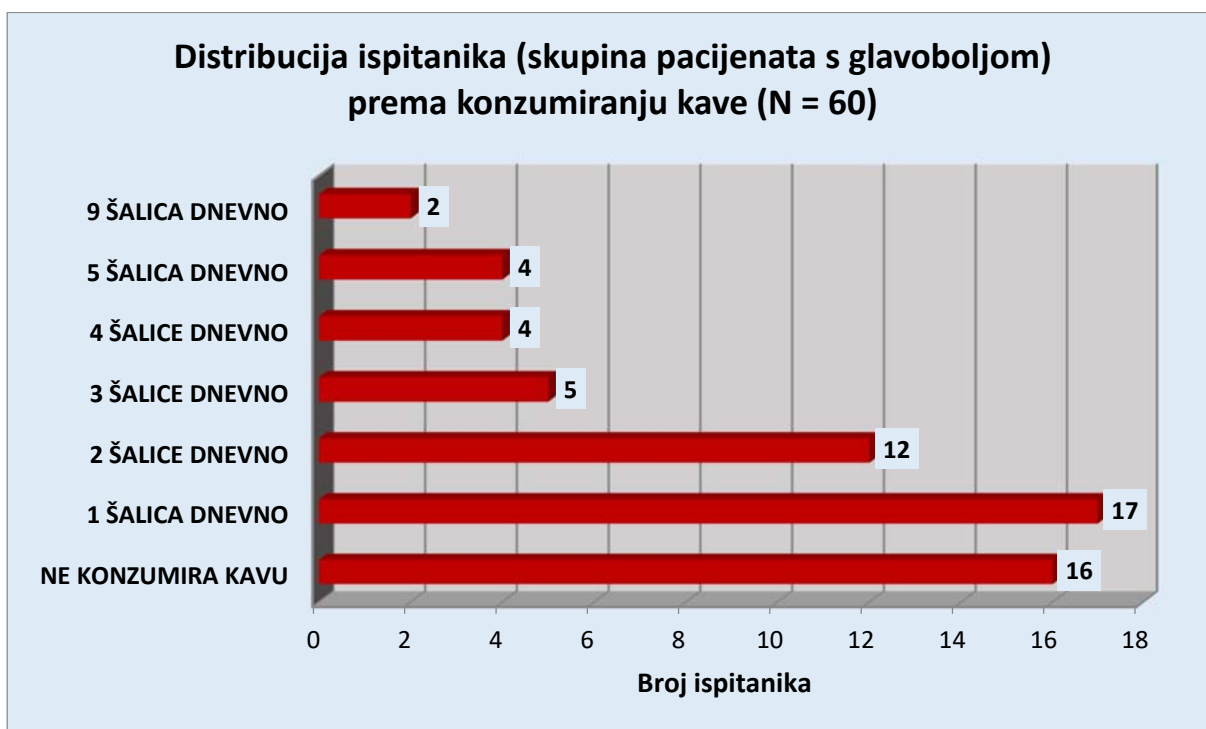
Osjećaj bolova ili pritiska iza očiju ima 65 % ispitanika, u 68 % ispitanika javlja se bol u vratu, ramenima ili leđima, a napetost u vratu, ramenima ili leđima osjeća čak 82%. Na pitanje: „Jeste li ste ikada imali vrtoglavicu ili osjećaj nestabilnosti bez jasnog uzroka?“, pozitivno je odgovorilo 78 % ispitanika. Na neobjašnjivo trnjenje u rukama ili prstima šake žali se 45 % ispitanika, a isto tako 45 % ispitanika ima teškoće pri gutanju. (Slika 31-41)



**Slika 31. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema drugim simptomima koji prate glavobolju.**



Slika 32. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema pojavnosti glavobolje s ili bez osjećaja začepljenosti nosa, upale sinusa ili alergije.



Slika 33. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema konzumiranju kave.



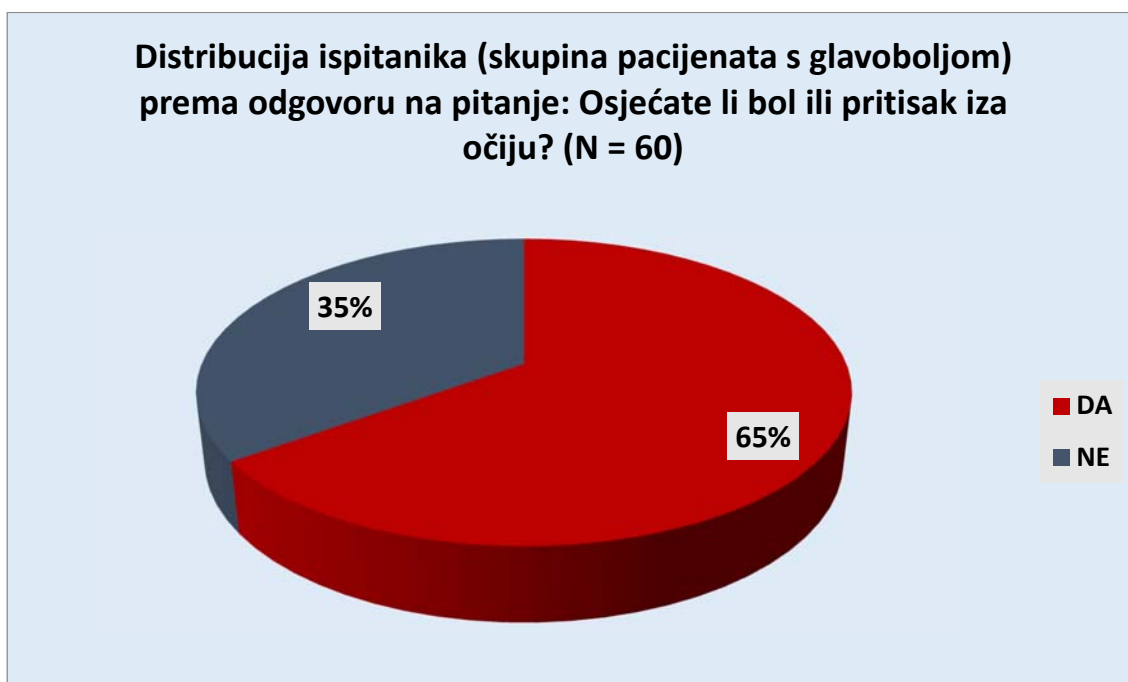
Slika 34. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema ovisnosti o pušenju cigareta



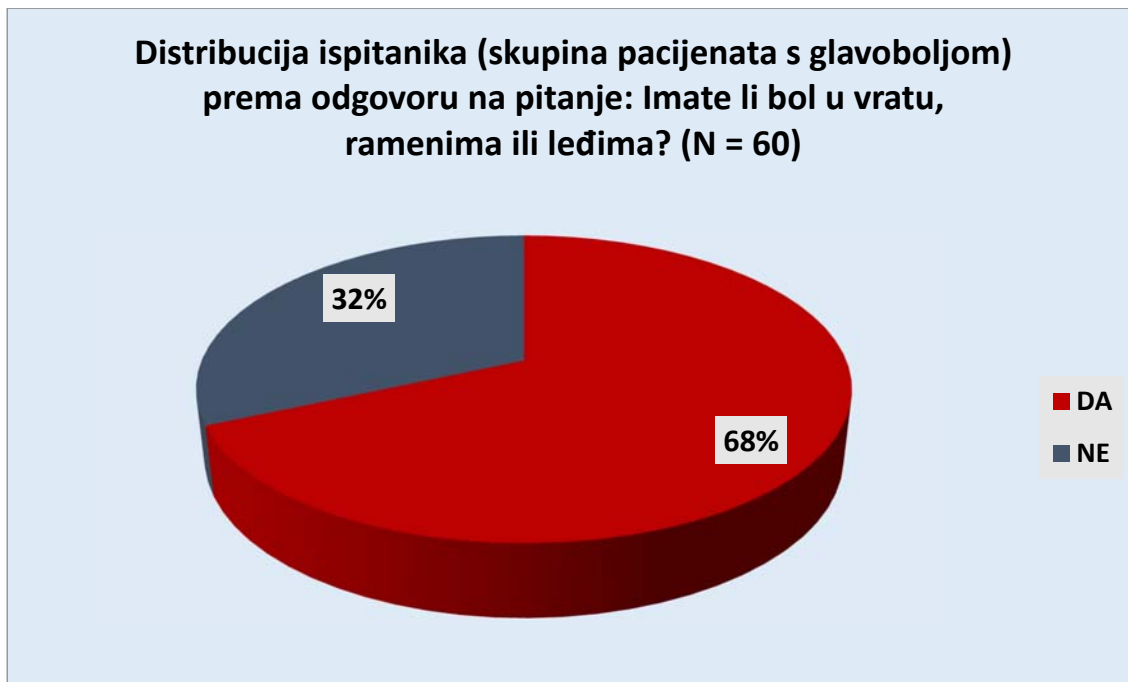
Slika 35.. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje imaju li bol u uhu.



**Slika 36. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje imaju li osjećaj zvonjave u uhu.**



**Slika 37. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje imaju li osjećaj bola ili pritiska iza očiju.**

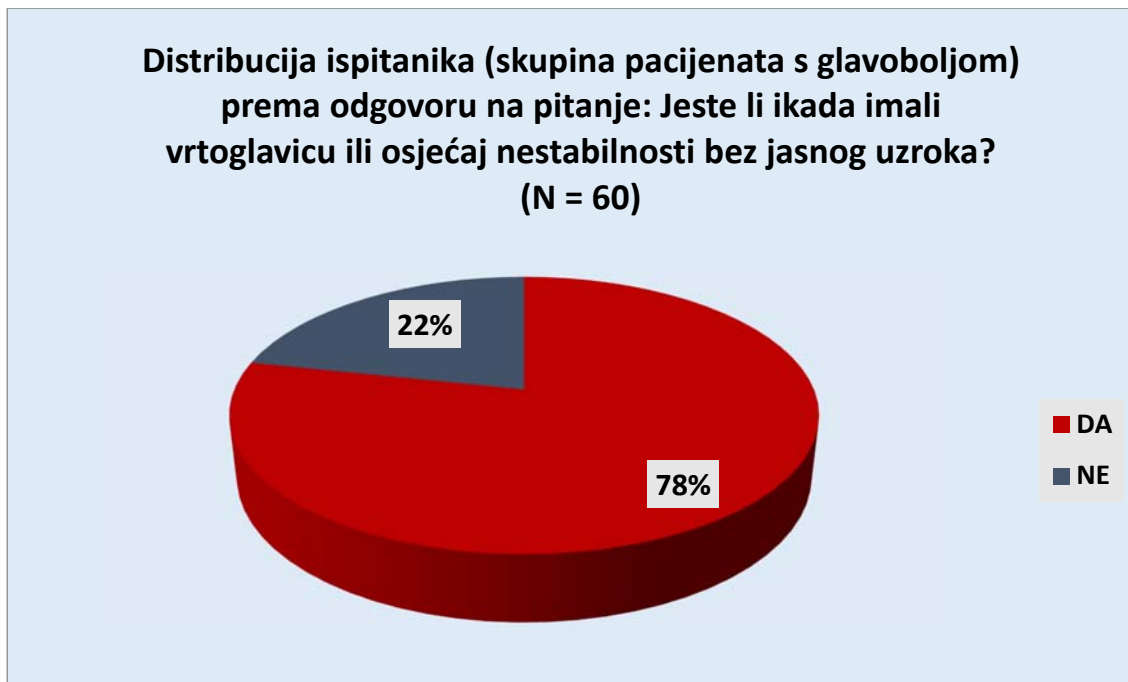


**Slika 38. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje imaju li bol u vratu, ramenima i leđima.**

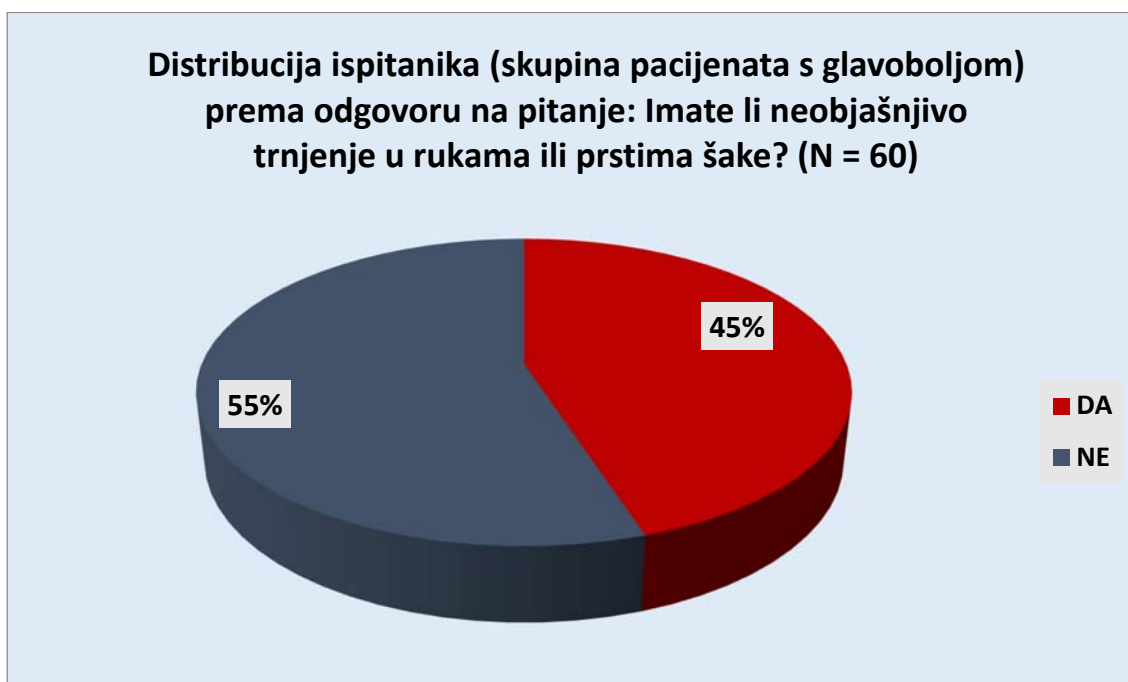


**Slika 39. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje osjećaju li napetost u vratu, ramenima i leđima.**





**Slika 40. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje jesu ikada imali vrtoglavicu ili osjećaj nestabilnosti bez jasnog uzroka.**



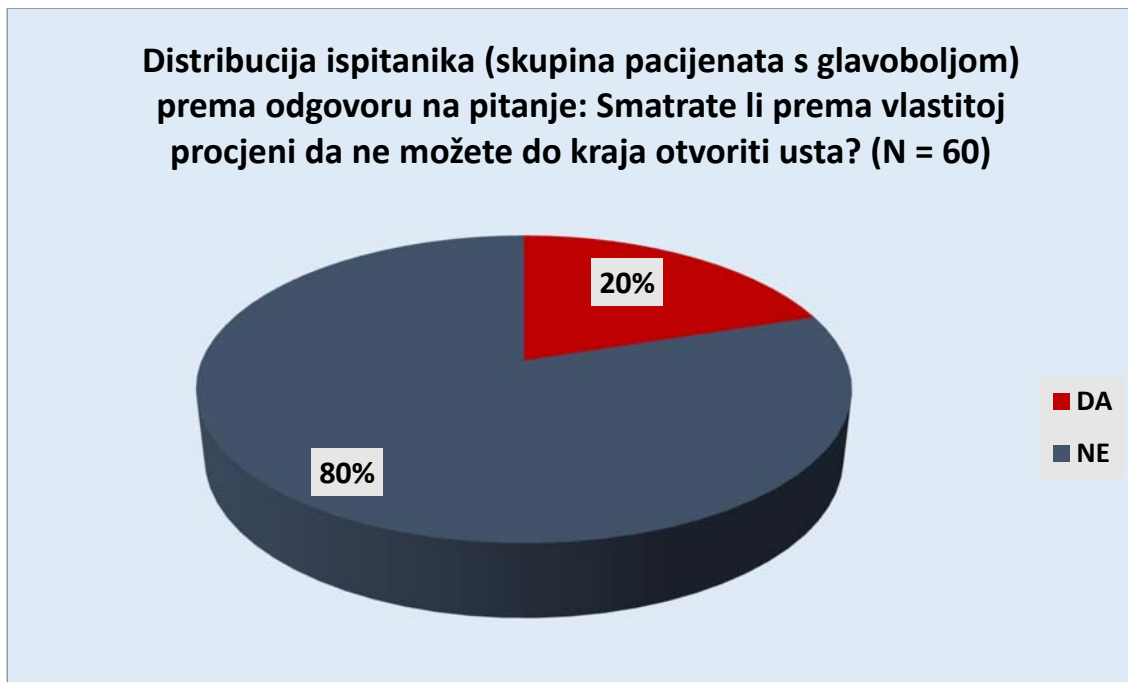
**Slika 41. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje imaju li neobjašnjivu utrnutost u rukama ili prstima šake.**

Na neobjašnjivo trnjenje u rukama ili prstima šake žali se 45 % te isto tako 45 % ispitanika ima teškoće pri gutanju. (Slika 26-35) Prema vlastitoj procjeni 20 % ispitanika ne može do kraja otvoriti usta, dok ih 32 % pri žvakanju, otvaranju ili zatvaranju usta osjeća krekavanje ili struganje u žvačnom zglobu, a 10 % ispitanika ima bol u jednom ili oba žvačna zgloba. 13 % ispitanika na pitanje: “Dogodi li Vam se ikada da Vam se vilica ukoči?” odgovara pozitivno. Svega 7 % anketiranih ispitanika odgovara da je u njihovoj obitelji netko imao slične tegobe vezane uz žvačni zglob. U 30 % ispitanika glavobolja znatno umanjuje funkcioniranje, a u 11 % predstavlja uzrok potpunog prekida aktivnosti. 18 % ispitanika izjavljuje da im glavobolja blago umanjuje funkcioniranje, dok u samo 1 % nema utjecaja.

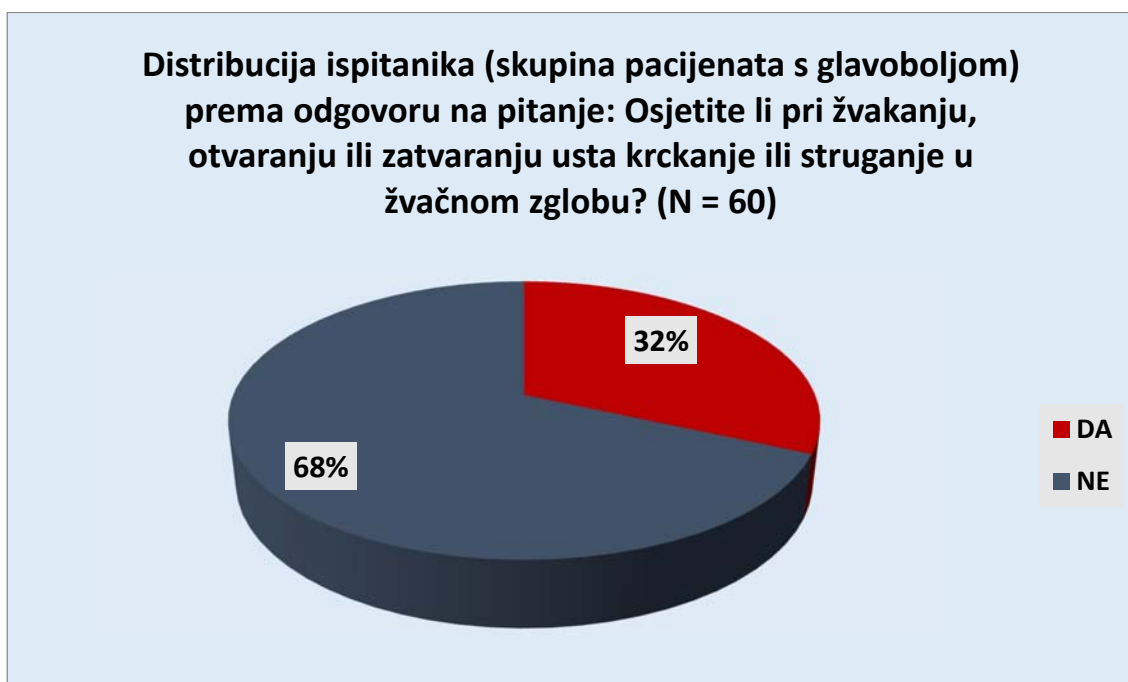
80 % ispitanika koristi neopioidne analgetike protiv glavobolje koji djeluju u potpunosti u svega 5 % anketiranih. U 41 % slučajeva djelovanje je djelomično, a u 2 % uopće ne djeluju. 7 % anketiranih ispitanika uzima antiepileptike. 17 % ispitanika je posjetilo psihijatra, dok ih 23 % koristi antidepresive. 40 % anketiranih je posjetilo fizijatra i isto toliko je liječeno fizikalnom terapijom koja je bila učinkovita u 72 % slučajeva. Svega je 8 % ispitanika koristilo druge oblike alternativne medicine. (Slika 42-58)



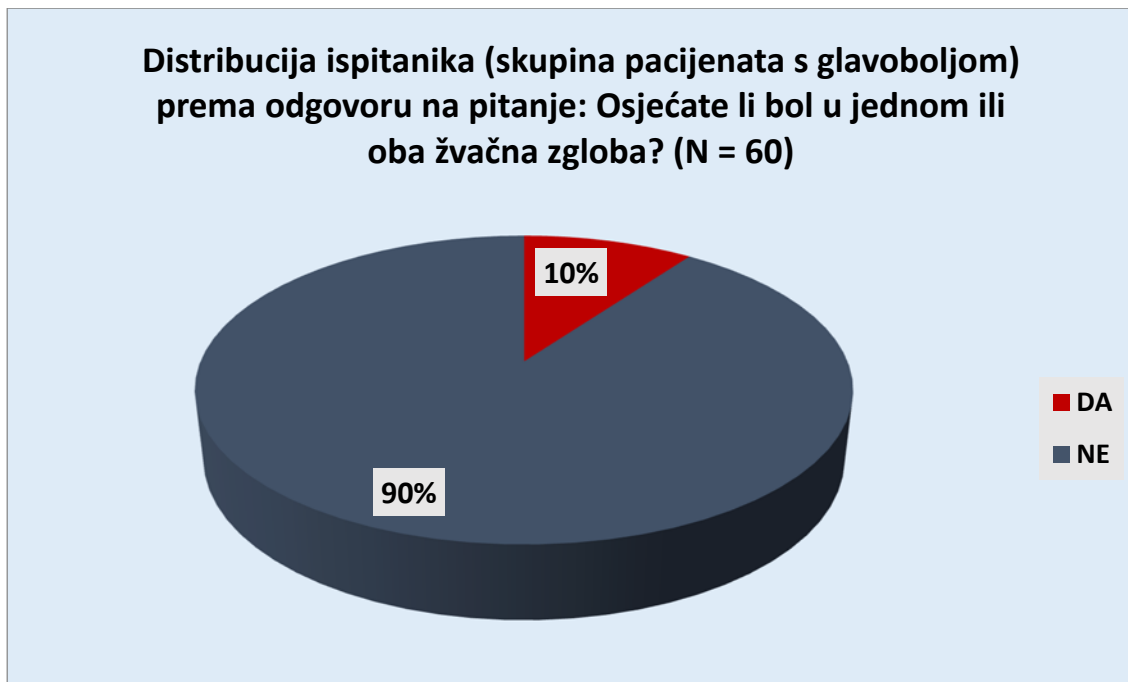
**Slika 42. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje imaju li teškoće pri gutanju.**



**Slika 43. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje smatraju li da prema vlastitoj procjeni ne mogu do kraja otvoriti usta.**



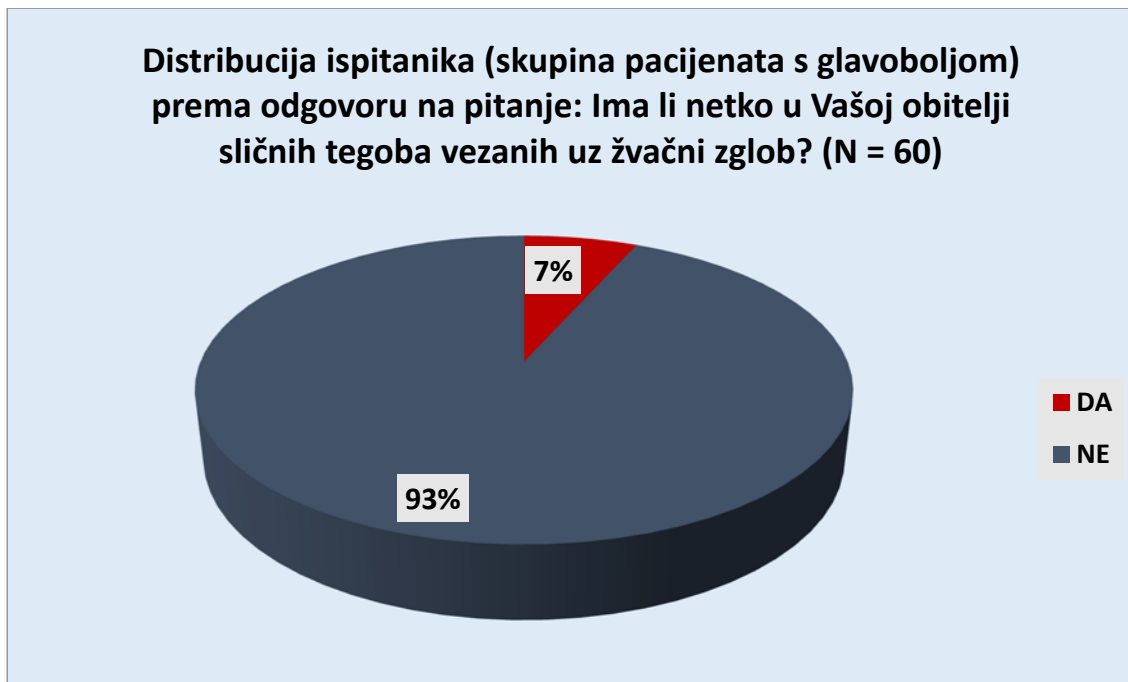
**Slika 44. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje osjećaju li pri žvakanju, otvaranju ili zatvaranju usta krckanje ili struganje u žvačnom zglobu.**



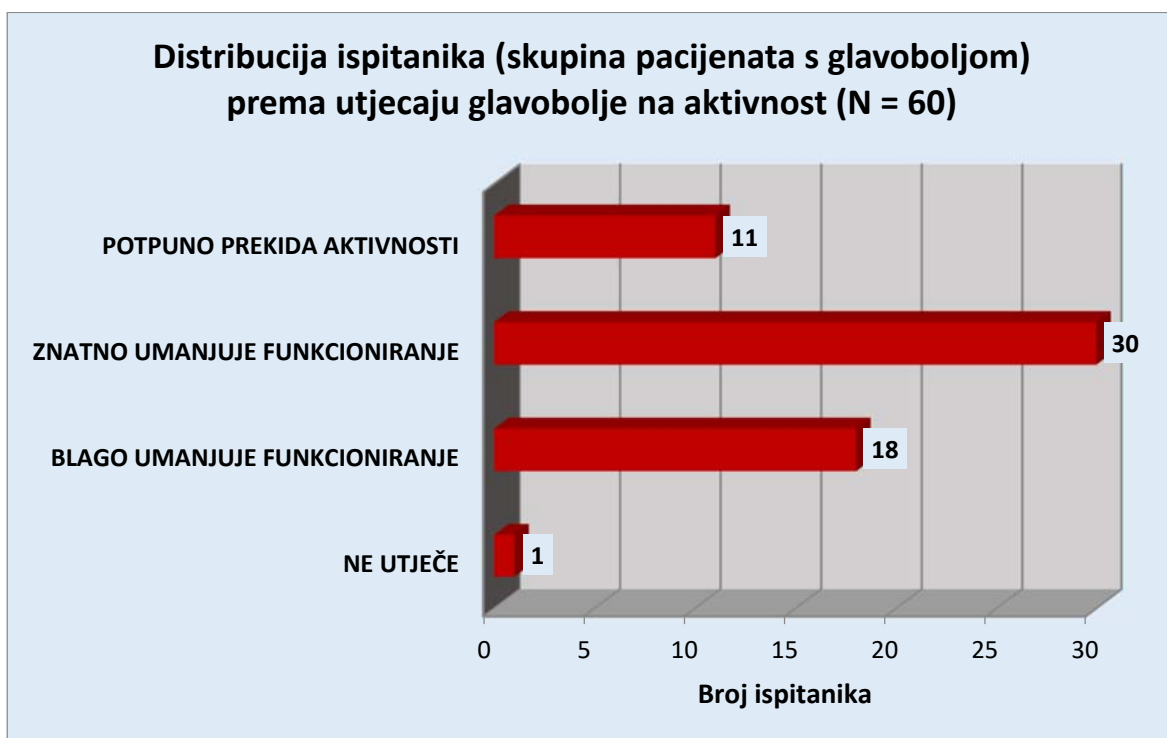
**Slika 45. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje osjećaju li bol u jednom ili oba žvačna zgloba**



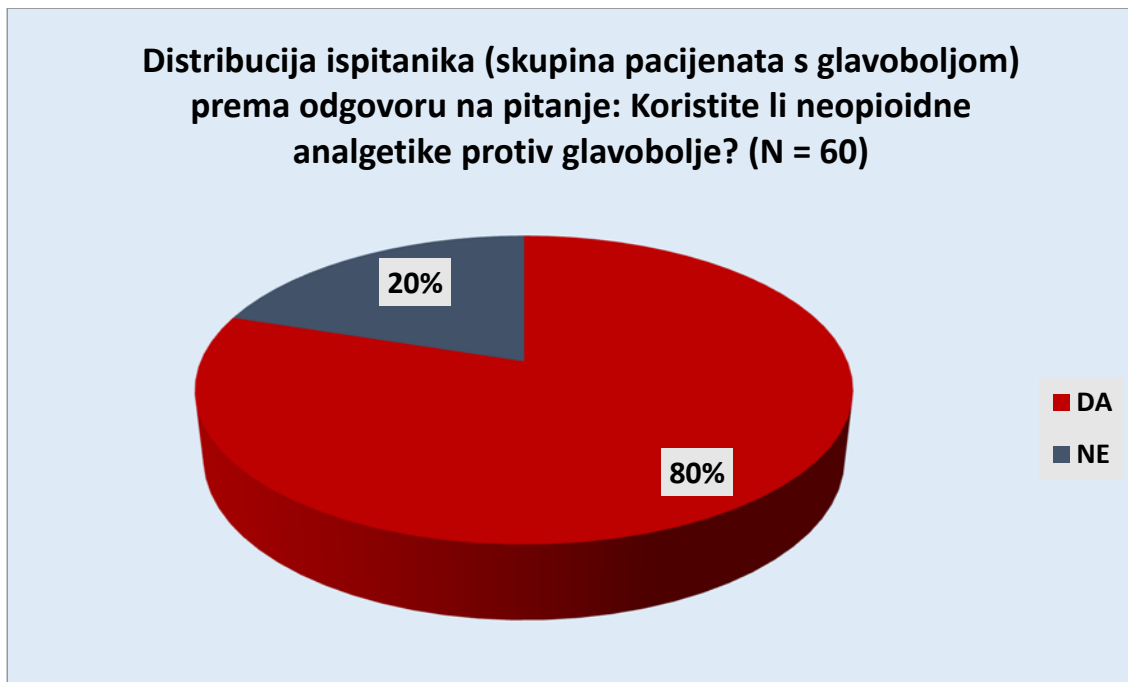
**Slika 46. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje ukoči li im se ikada vilica.**



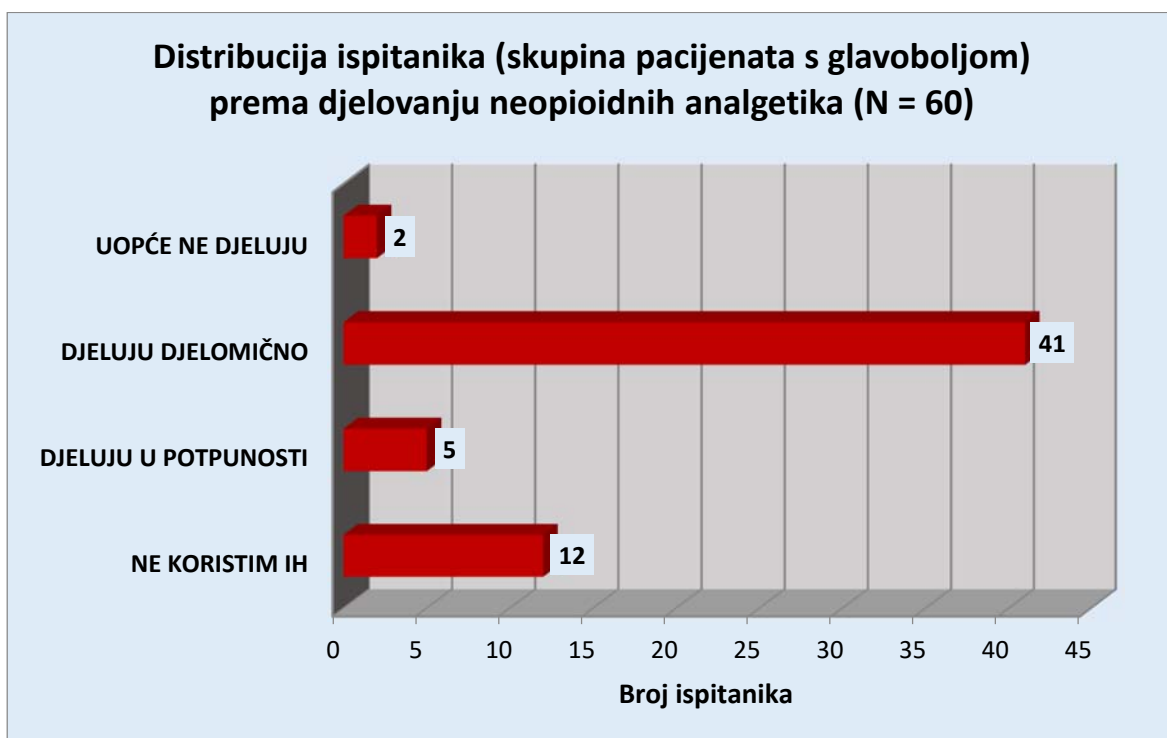
Slika 47. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje je li netko u njihovoj obitelji imao sličnih tegoba vezanih uz žvačni zglob.



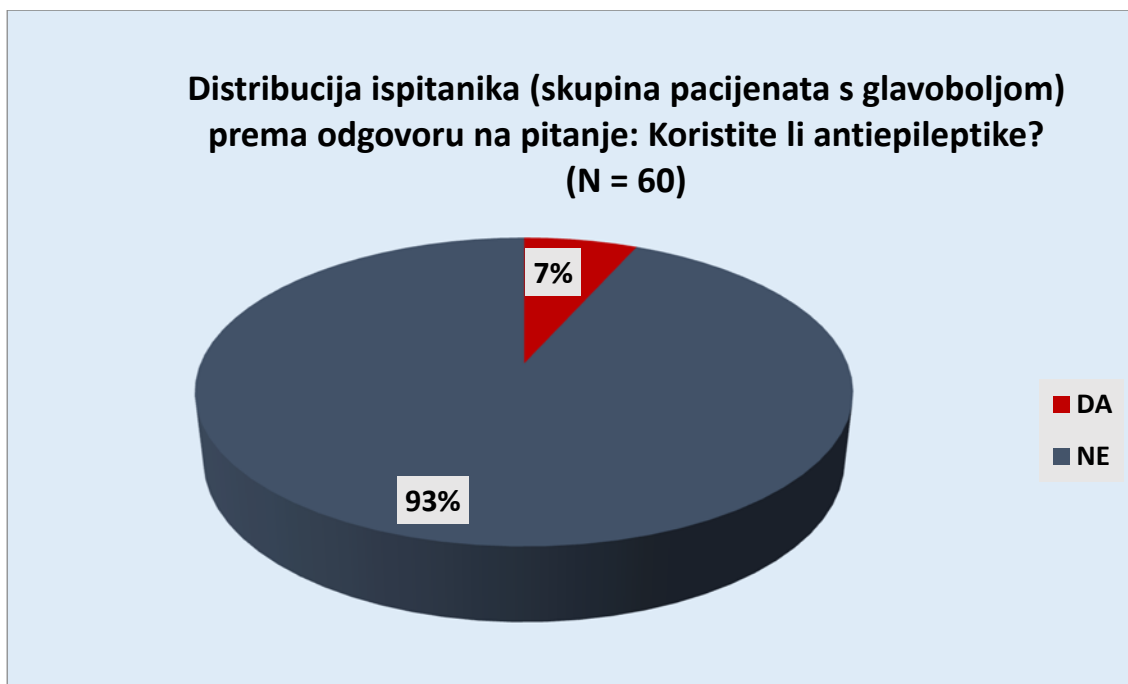
Slika 48. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema utjecaju glavobolje na aktivnosti.



Slika 49. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje koriste li neopioidne analgetike protiv glavobolje.



Slika 50. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema djelovanju neopioidnih analgetika.



**Slika 51. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje koriste li antiepileptike.**



**Slika 52. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje jesu li posjetili psihijatra.**

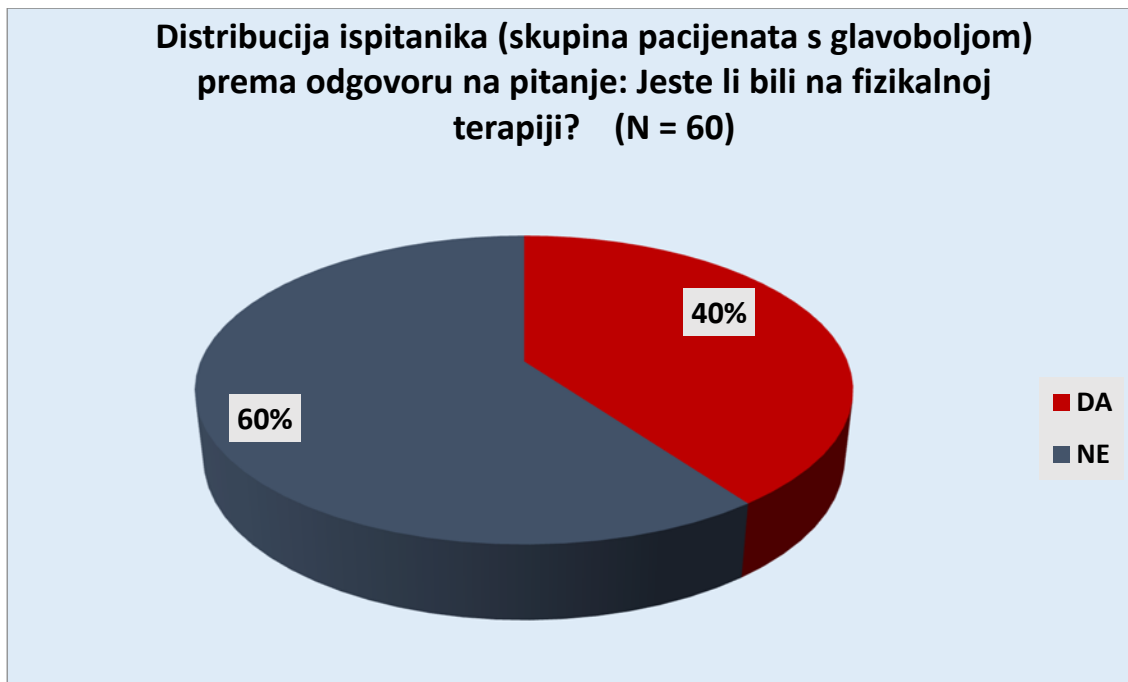


**Slika 53. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje koriste li antidepresive.**

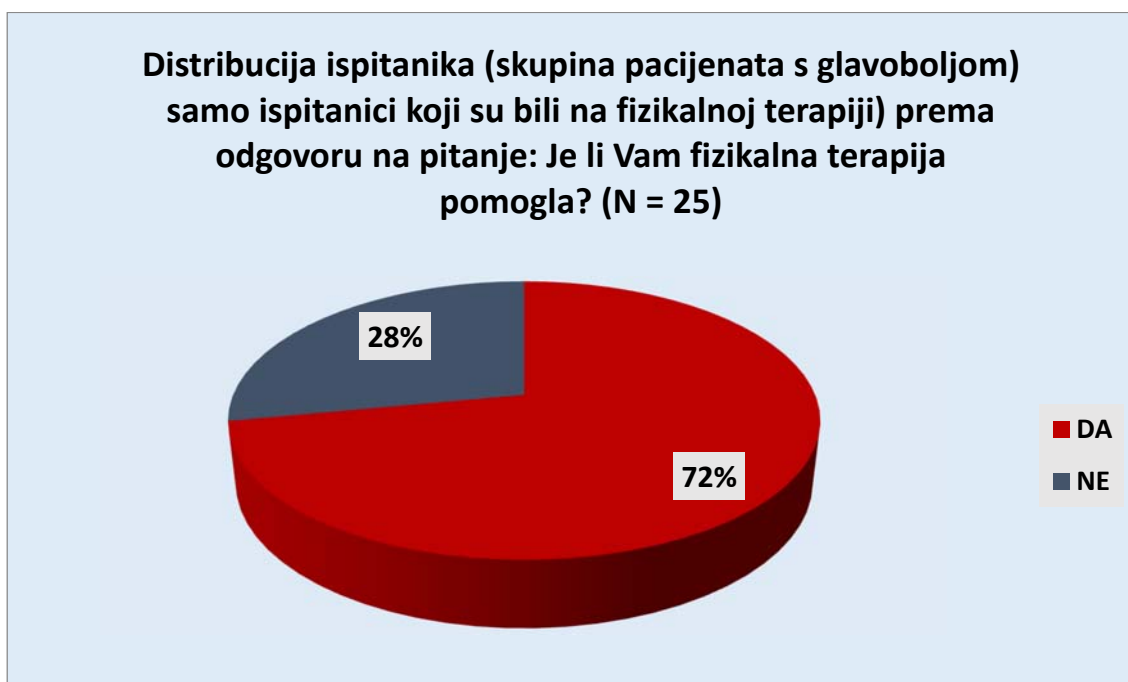


**Slika 54. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje jesu li posjetili fizijatra.**





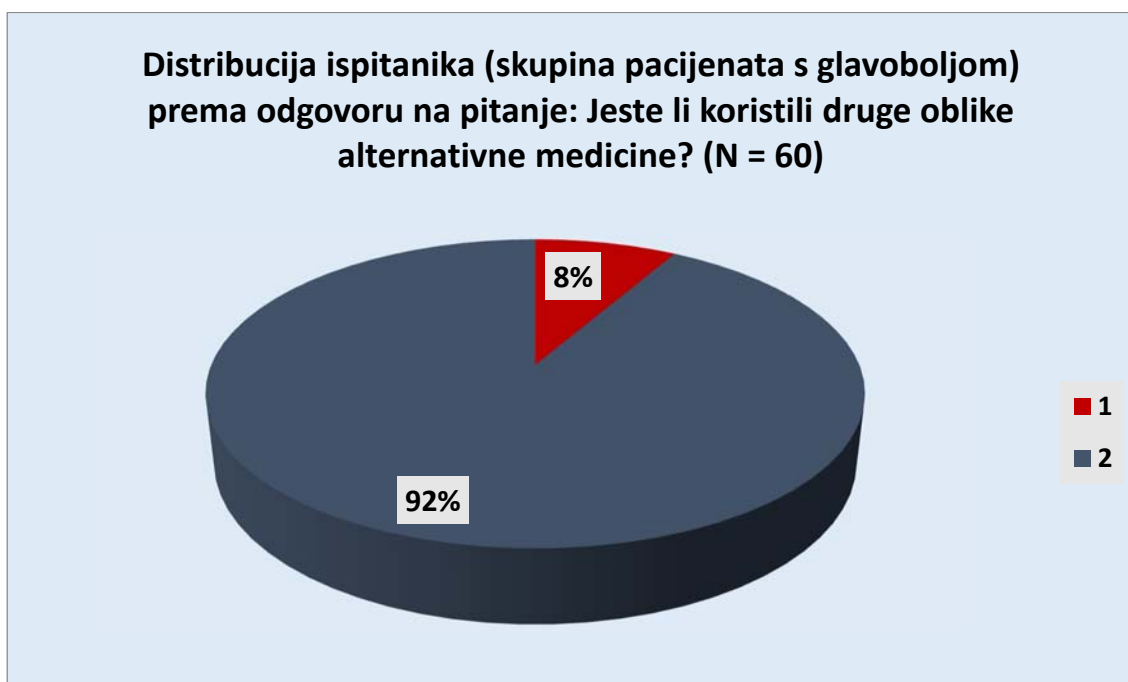
**Slika 55. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje jesu li bili na fizikalnoj terapiji.**



**Slika 56. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje je li im fizikalna terapija pomogla.**



**Slika 57. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje jesu li glavobolju liječili akupunkturom.**



**Slika 58. Grafički prikaz distribucije ispitanika prema odgovoru na pitanje jesu li koristili druge oblike alternativne medicine.**

## 4.2. Dijagnostičke metode

Anamneza je osnova i najvažniji dio dijagnostičkog postupka i mnoge se bolesti mogu dijagnosticirati već na osnovi dobro uzete anamneze. Tako je kod svih ispitanika uzeta detaljna anamneza te standardni neurološki pregled, elektrokardiografija, pregled kod otorinolaringologa, pregled oftalmologa koji je učinio pregled vidne oštine (visus) o i pregled čne pozadine (fundusa).

Kod svih ispitanika ispitana je funkcija trigeminalnog živca pomoću refleksa treptaja. Isto tako kod svih ispitanika je učinjen je rendgenski pregled temporomandibularnih zglobova (TMZ) i vratne kralježnice,

Svim ispitanicima učinjena je CDFI (Color Doppler Flow Imaging) pretraga karotidnih i vertebralnih arterija, transkranijски dopler (TCD), elektroencefalogram, elektrokardiogram, oftalmološki pregled vida i očne pozadine, rentgensko snimanje srca i pluća, rendgensko snimanje vratne kralježnice, rendgensko snimanje oba temporomandibularna zgloba (TMZ), MSCT ili MRI snimanje glave

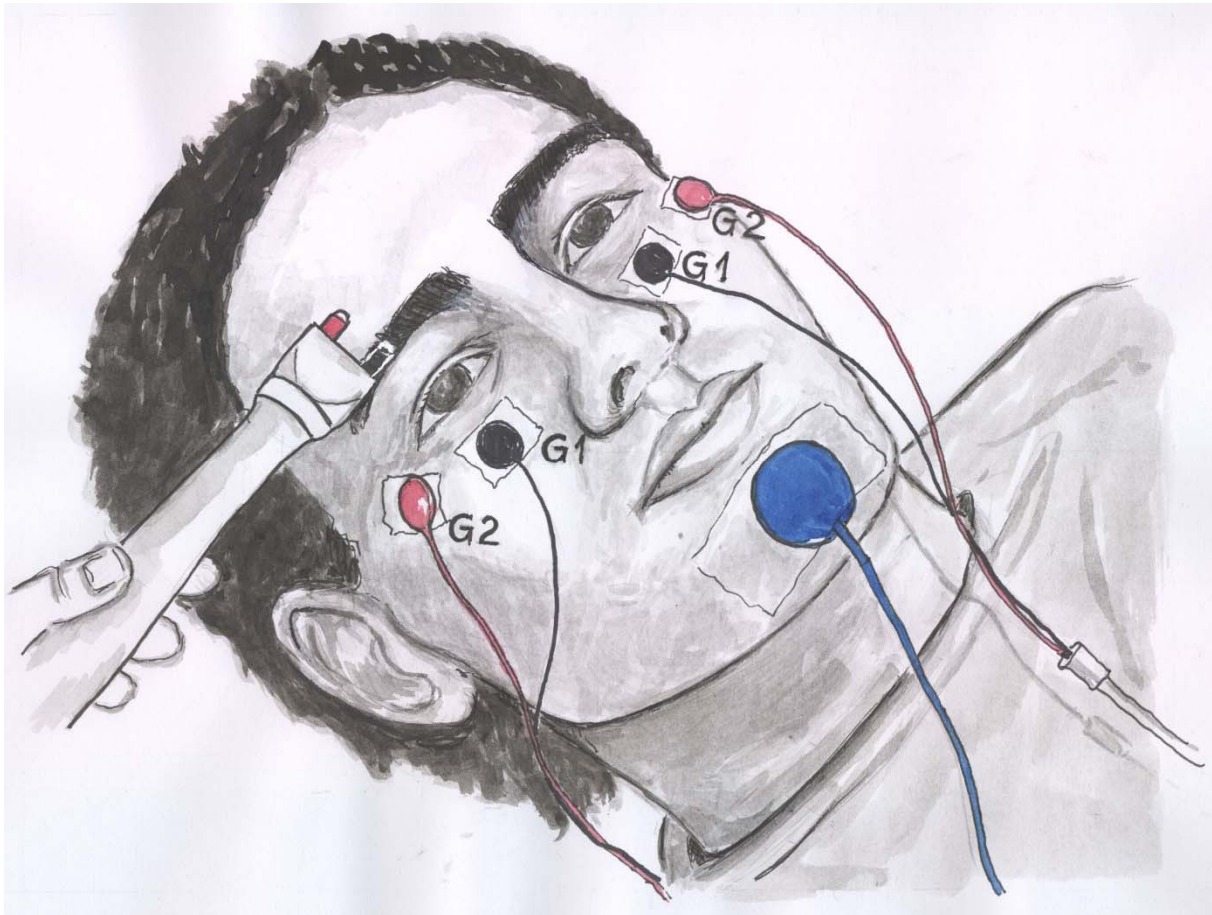
U kontrolnoj skupini, bolesnicima s lumbosakralnim sindromom učinjeno je i radiološko snimanje lumbosakralne kralježnice.

Od svih ispitanika prikupljeni su uzorci periferne krvi iz koje su analizirani kompletna krvna slika, razina glukoze u krvi, lipidogram, aminotransferaze, fibrinogen, C-reaktivni protein, serumska razina željeza i hormon štitnjače (TSH).

### 4.2.1. Ispitivanje refleksa treptaja

Funkcija trigeminalnog živca u skupini bolesnika sa glavoboljom i kontrolnoj skupini ispitivana je refleksom treptaja. Ispitivanje je izvedeno od strane neovisnog (slijepog) liječnika neurologa koji nije uključen u istraživanje. Refleks treptaja izazvan je električnom stimulacijom supraorbitalnog živca, jačinom stimulusa od 10-15 mA, filtera 10 Hz i 10 kHz. Registracija odgovora se učini postavljanjem površinskih elektroda iznad oba m.orbicularis oculi. Senzitivnost je postavljena na 100-200 V/jedinici, sweep speed 10 ms/jedinici. Za svaku stranu učini se 4-6 stimulusa, između kojih je nekoliko skundi pauze da bi se prevenirala habituacija refleksa. U obzir je uzeta najkraća dobivena vrijednost latencije R1 ili R2. Patološki nalaz se definira kao latencija duža od 12 ms za R1 te 41 ms za R2, odsustvo R1 ili R2, razlika u latenciji

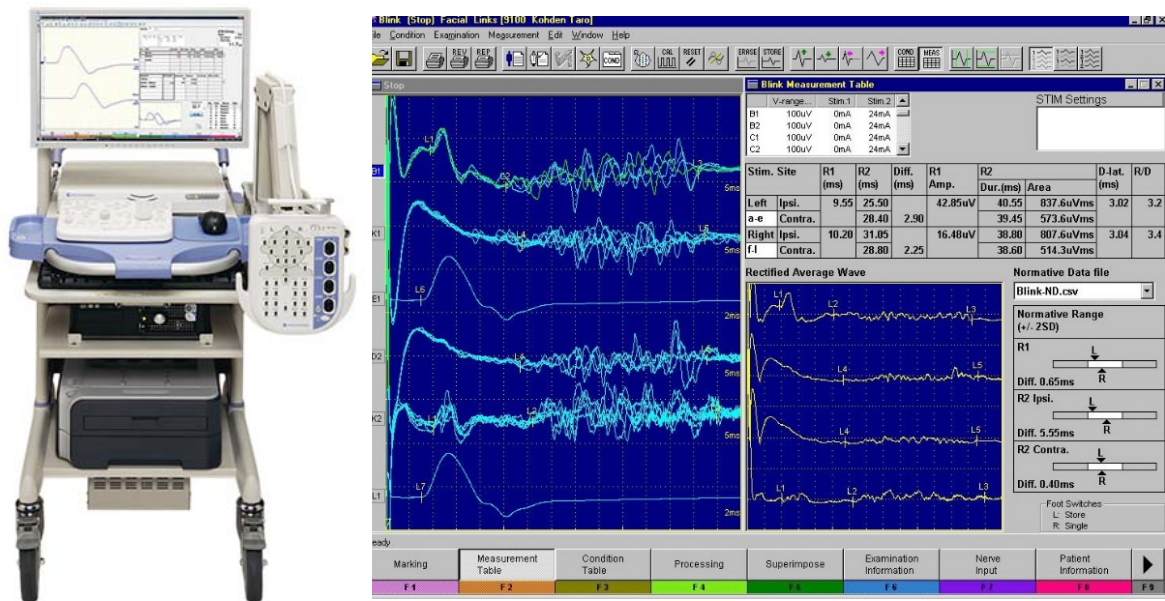
između lijeve i desne strane veća od 1.2 ms za R1 te 5 ms za R2 te pojava R3 komponente kod obostrane stimulacije. Postupak ispitivanja refleksa treptaja prikazan je na Slici 59. na elektromiografskom aparatu (Slika 60).



**Slika 59. Postupak ispitivanja refleksa treptaja.**

*Nacrtao Zoran Duniskvarić.*

Supraorbitalni živac se stimulira u području medijalnog dijela obrve. Istovremeno se testiraju oba m. orbicularis oculi. Aktivne elektrode (G1) postavljaju ispod oka u srednjoj poziciji ispod zjenice, a referentna elektroda (G2) uz postranični očni kut. Na slici su prikazani položaj stimulacijske i registracijskih elektroda pri ispitivanju desnostranog refleksa treptaja.



**Slika 60. Elektromiografski aparat MEB 2300 (Nihon Kohden).**

Na ekranu elektromiografskog aparata MEB 2300 (Nihon Kohden) vide se R1 i R2 potencijali koji se izazivaju kratkim električnim podražajem u kožnom području m. orbicularis oculi (inervira ga n. suborbitalis). Time se izaziva sniženi mišićni akcijski potencijal koji se označava kao R1 potencijal na istoj strani latencije oko 10 ms poslije koje se obostrano registriraju složeni mišićni R2 potencijali s latencijslom od oko 30 ms. U elektromiografskom nalazu opisuju se mjesta stimulacije i registracije, konfiguracija amplituda, trajanje i latencija R1 i R2 komponenti.

#### 4.2.2. Rendgensko snimanje temporomandibularnih zglobova

Svim ispitanicima je učinjeno rendgensko snimanje temporomandibularnih zglobova (TMZ) i rendgenska snimka vratne kralješnice.

Temporomandibularni zglobovi (TMZ) su jedini zglobovi u glavi i ujedno jedni od najkompliciranijih zglobova u ljudskom tijelu. TMZ se sastoji od kondilarnog nastavka mandibule koji pristaje u mandibularnu udubinu temporalne kosti. Između njih se nalazi disk vezivnog hrskavičnog tkiva, zvan meniskus. Zglobna površina diska je građena od fibroznog prstena koji nije vaskulariziran ni inerviran, dok je njegov stražnji dio, retrodiskalno tkivo, bogato inervirano i vaskularizirano.

Klasična radiološka dijagnostika poremećaja temporomandibularnih zglobova (TMZ) obuhvaća isključivo tehnike tvrdih tkiva. (211) Prikazi čeljusnih zglobova rendgenskim tehnikama snimanja i temeljem istih utvrđivanje uzroka kliničkih simptoma postao je dijagnostički problem, jer geometrijsko shvaćanje fiziološkog položaja kondila unutar zglobne jamice nije bio potvrđeni uzročnik temporomandibularnog poremećaja. Za prikaz čeljusnih zglobova razvijene su specifične rendgenske tehnike, od kojih je najstarija i i danas od male kliničke važnosti transverzalna snimka po Parmi. Adekvatnija je radiološka tehnika transkranijalna kosa (ekscentrična snimka po Schulleru, ali je zbog mogućnosti projekcije dijelova baze lubanje u prikazu čeljusnog zgloba, odnosno njihovih superponiranja, potrebno je individualno određivanje kuta snimanja. Mnogo jasniji prikaz čeljusnog zgloba dobio se primjenom konvencionalne tomografije gdje je uglavnom izbjegnuto superponiranje drugih koštanih struktura.

#### **4.2.3. Ultrazvučna dijagnostika krvnih žila vrata i mozga**

Svim ispitanicima je učinjena CDFI (Color Doppler Flow Imaging) pretraga karotidnih i vertebralnih arterija, transkranijalni dopler (TCD).

Color Doppler (duplex) je neinvazivna dijagnostička pretraga krvnih žila ultrazvukom koja mjerenjem brzine protoka krvi određuje stupanj suženja ili proširenja krvne žile uz istovremeni prikaz unutrašnje stijenke krvne žile. Color Doppler arterija je pretraga koja omogućava točnu anatomsku i funkcijsku promjenu na suženoj ili začepjenoj arteriji.

Ultrazvučni pregled krvnih žila vrata i glave – TCD (transkranijalni dopler) je neurovaskularna dijagnostička pretraga koja služi za analizu cirkulacije vertebralnih arterija i bazilarne arterije – vertebrobazilarnog sliva (TCD VB sliva) kao i za analizu cirkulacije ostalih krvnih žila mozga.

#### **4.2.4. Elektroencefalografija**

Svim ispitanicima je učinjena elektroencefalografija. Elektroencefalografija (EEG) je dijagnostička i istraživačka neurofiziološka metoda kojom se otkrivaju i bilježe vrlo mali akcijski potencijali mozga elektrodama pričvršćenima na kožu lubanje, pri čemu se električni otpor kože nastoji smanjiti na najnižu moguću mjeru. Zapis tih potencijala (elektroencefalogram) dobiva se s pomoću aparata (elektroencefalograf) koji

pojačavaju naponske razlike u moždanome tkivu, a te su naponske razlike posljedica stalne aktivnosti stanica kore i dubljih struktura mozga u budnom stanju i u snu, pa i u besvijesnom stanju. Te su krivulje pretežno ritmična valovita izgleda, a različitih su frekvencija i amplituda, ovisno o stanju budnosti i regiji mozga iz koje se odvođe. Kako bi se EEG učinio dijagnostički osjetljivijim, rutinski se primjenjuju metode aktivacije: hiperventilacija (pojačano disanje), fotostimulacija (ritmično podraživanje svjetlom), farmakološka, akustična, vestibularna aktivacija, aktivacija glazbom, aktivacija u snu ili deprivacijom sna (snimanje nakon neprospavane noći).

#### **4.2.5. Metode slikovnog prikaza mozga (MSCT/MR)**

Svim ispitanicima je učinjen slikovni prikaz mozga bilo višeslojnom kompjuterskom tomografijom (MSCT) ili magnetskom rezonancijom (MRI). MSCT mozga omogućava slikovni prikaz mnogobrojnih presjeka kroz razna područja ljudskog tijela u vrlo kratkom vremenu koje se mjeri desetinkama sekunde. Višeslojna kompjuterska tomografija (MSCT) daje detaljan anatomske prikaz presjeka ljudskog tijela uz značajno smanjenje izloženost zračenju, a kompjuterska rekonstrukcija snimanih presjeka u tri dimenzije omogućila je prostornu analize snimanog područja.

Magnetska rezonancija (MRI) je neinvazivna dijagnostička metoda za dobivanje slika tijela. Za razliku od rendgenskog snimanja (RTG) i višeslojne kompjutorizirane tomografije (MSCT), koji za dobivanje dijagnostičkih slika upotrebljavaju rendgenske zrake, magnetska rezonancija (MRI) upotrebljava snažan magnet i radiovalove. MRI mozga omogućuje najdetaljniji prikaz mozga od svih postojećih metoda slikovnog prikaza mozga. Ovom metodom se mogu analizirati promjene u parenhimu mozga, krvne žile mozga te ostale strukture glave. Metoda nema poznatih štetnih učinaka na ljudski organizam.

#### **4.2.6. Medicinsko-biokemijske pretrage**

Od svih ispitanika prikupljeni su uzorci periferne krvi iz koje su analizirani kompletna krvna slika, razina glukoze u krvi, lipidogram (kolesterol, HDL kolesterol LDL kolesterol trigliceridi) aminotransferaze, fibrinogen, C-reaktivni protein, serumska razina željeza i hormon štitnjače (TSH).

### 4.3. Statističke metode

Budući da su svi ulazni podaci nominalni, primijenjeni su neparametarski statistički testovi:  $\chi^2$ -test sa Yatesovom korekcijom i Fisherov egzaktni test za koje su zadovoljeni nužni preduvjeti. (207) Fisherov egzaktni test se uglavnom koristi za nominalne podatke u slučajevima kada je uzorak malen ili kada su očekivane frekvencije malene (manje ili vrlo blizu broju 5).

Za potrebe ovih statističkih testova korišten je  $\chi^2$ -test s Yatesovom korekcijom. Za nivo značajnosti statističkog testa odabran je parametar  $\alpha = 0,05$  što znači da je vjerojatnost moguće pogreške tj. pogrešnog prihvatanja alternativne hipoteze manja od 0.05 (5 %) (pogreška prve vrste).

Starosna dob pacijenata ravnomjerno je raspoređena što ide u prilog reprezentativnosti samog uzorka, međutim, uzorak nije ravnomjerno raspoređen prema spolu. Iz tog razloga statistički testovi napravljeni su na cjelokupnom uzorku ( $\chi^2$ -test s Yatesovom korekcijom), ali i na dijelovima uzorka podijeljenim prema samom spolu ( $\chi^2$ -test s Yatesovom korekcijom i Fisherov ekzaktni test) s ciljem da se pokaže da se zaključci doneseni na temelju statističkih testova podudaraju, neovisno o spolu.

U statističkim testovima nije pravljena razlika između refleksa treptaja promijenjenog jednostrano i obostrano već je samo evidentirano postojanje patološkog nalaza. Kvantifikacija zavisnosti glavobolje i patološkog nalaza refleksa treptaja provedena je korištenjem relativne frekvencije kao procjenitelja vjerojatnosti.



## **5. REZULTATI**

## 5.1. Analiza učinjenih dijagnostičkih postupaka

Kao što je navedeno u poglavlju 4., od svih ispitanika prikupljeni su uzorci periferne krvi za hematološke i biokemijske pretrage te su svim ispitanicima učinjena ultrazvučna i rendgenska dijagnostika, slikovni prikazi mozga i elektrofiziološke pretrage.

Temeljem dobivenih rezultata učinjene su usporedbe između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

### $\chi^2$ - kvadrat test s Yatesovom korekcijom:

Kod svih usporedbi učinjen je  $\chi^2$ - test s Yatesovom korekcijom kako bi se utvrdilo postoji li ili ne postoji statistički značajna razlika ( $p < 0,01$ ) između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

Iz tablica i grafičkih prikaza analiziranih usporedbi nalaza dijagnostičkih postupaka učinjenih u svih ispitanika, vidljivo je da u analizi refleksa treptaja postoji statistički značajna razlika ( $p < 0,01$ ) između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine što odgovara postavljenoj znanstvenoj hipotezi da se analizom refleksa treptaja u pacijenata s glavoboljom može utvrditi postojanje disfunkcije trigeminalnog živca.

Također je vidljivo da je u skupini pacijenata s glavoboljom ( $N=60$ ) 1/6 ispitanika ima uredan nalaz temporomandibularnih zglobova, dok u kontrolnoj skupini uredan nalaz ima 1/2 ispitanika. Postoji značajna statistička razlika između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine ( $p < 0,05$ ). Ovdje se radi o artrotendomiotskom sindromu s možebitnom disfunkcijom trigeminalnog živca.

### Korelacijska analiza:

Izvršena je korelacijska analiza dobivenih rezultata. Izračunat je Pearsonov koeficijent linearne korelacije između promatranih varijabli. Pokazalo se da nema statistički značajne korelacije između varijable refleksa treptaja i većine preostalih varijabli. Jedina varijabla s kojom je refleks treptaja statistički značajno povezan ( $p < 0,05$ ) je ukočenost vilice. Ispitanici s utvrđenom glavoboljom statistički značajno imaju doživljaj ukočenosti vilice. Ukočenost vilice kao funkcionalni poremećaj temporomandibularnog zgloba također može biti povezan s disfunkcijom trigeminalnog živca.

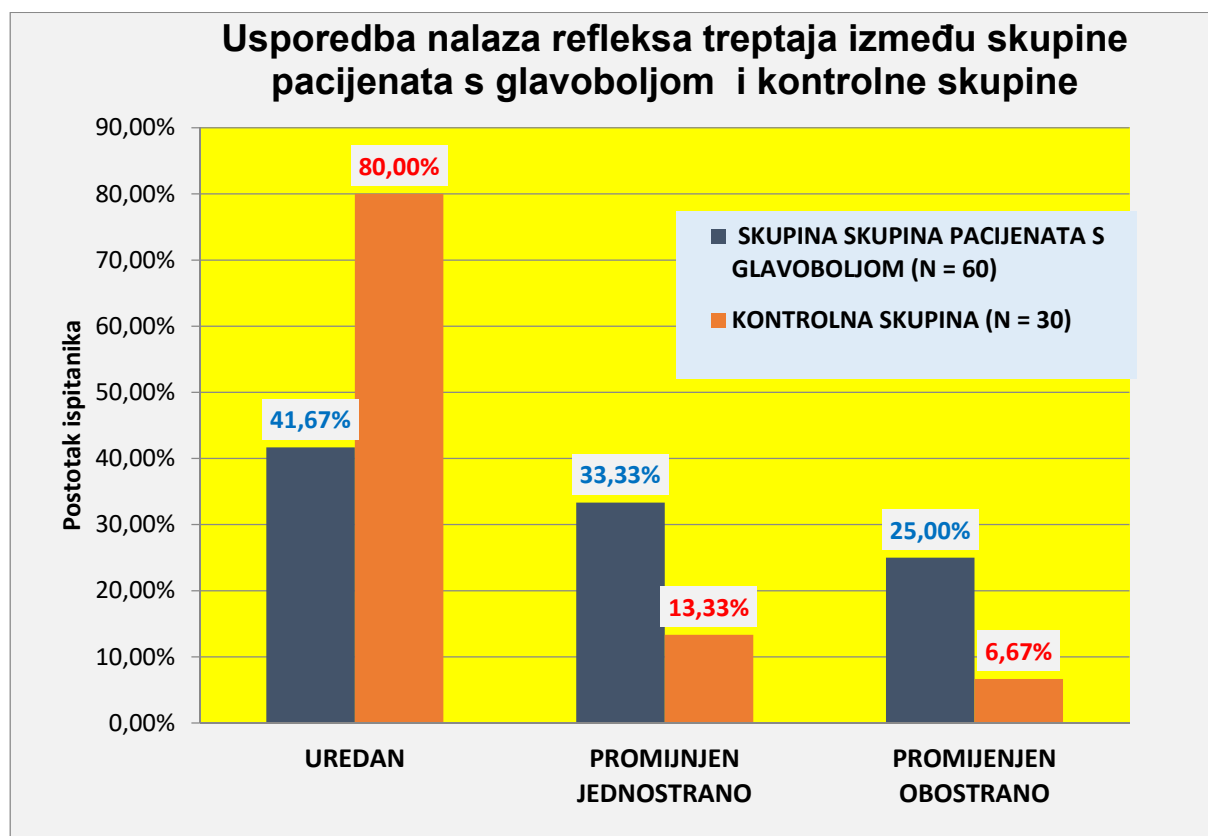
Rezultati usporedbi nalaza učinjenih dijagnostičkih postupaka prikazani su u sljedećim tablicama i grafičkim prikazima.

**Ispitivanje refleksa treptaja u skupini pacijenata s glavoboljom i u kontrolnoj skupini.**

**Tablica 3. Statistička analiza (Yatesov korigirani  $\chi^2$  test) refleksa treptaja u skupini pacijenata s glavoboljom i u kontrolnoj skupini.**

U 20 pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom refleks treptaja promijenjen je jednostrano, a u 15 obostrano. U kontrolnoj skupini (N=30) u 4 ispitanika je promijenjen jednostrano i u 2 obostrano.  $\chi^2$  iznosi 11,9568. Dakle, postoji statistički značajna razlika ( $p < 0,01$ ) između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine u analizi refleksa treptaja.

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	25	24
PROMIJENJEN JEDNOSTRANO	20	4
PROMIJENJEN OBOSTRANO	15	2
$\Sigma$	60	30
HI-KVADRAT	11,9568	
p-VRIJEDNOST	0,0025	



**Slika 61. Grafički prikaz usporedbe nalaza refleksa treptaja između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

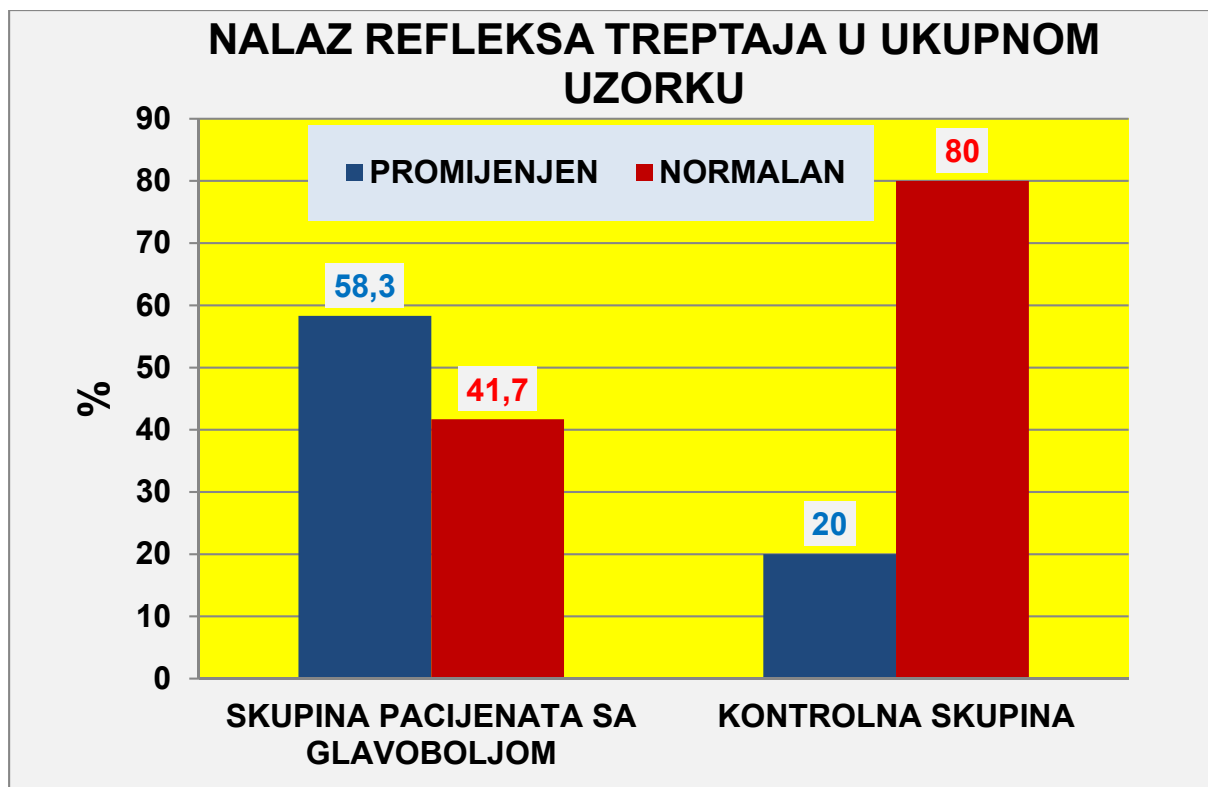
Patološki nalaz refleksa treptaja utvrđen je u 58,3 % pacijenata s glavoboljama, dok je u kontrolnoj skupini osoba bez glavobolje nađen u svega 20 % slučajeva. Izračunavanjem Yatesovog korigiranog  $\chi^2$  testa utvrđeno je da postoji značajna povezanost nalaza patološkog refleksa treptaja i pojave glavobolje ( $\chi^2 = 10,354$ ;  $P = 0,001$ ). Osobe s glavoboljama imaju uredan refleks treptaja u 41,7 %, a osobe kontrolne skupine u 80 % slučajeva.

Izračunavanje relativnog rizika za pojavu glavobolje pokazalo je da osobe s patološkim nalazom refleksa treptaja imaju 5,6 puta veći rizik za pojavu glavobolje od osoba s normalnim nalazom refleksa treptaja ( $OR = 5,600$ ; 95 %  $CI = 1,817 - 18,038$ ) (Tablica 4.).

**Tablica 4. Razlike u frekvencijama patološkog nalaza refleksa treptaja u skupini pacijenata s glavoboljom i kontrolnoj skupini ( $\chi^2$  test sa Yatesovom korekcijom, kombinirano oba spola).**

REFLEKS TREPTAJA	SKUPINA				UKUPNO	
	S GLAVOBOLJOM		KONTROLNA			
	n	%	n	%	n	%
<b>PROMIJENJEN</b>	<b>35</b>	<b>58,3</b>	<b>6</b>	<b>20,0</b>	<b>41</b>	<b>100,0</b>
<b>NORMALAN</b>	<b>25</b>	<b>41,7</b>	<b>24</b>	<b>80,0</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>
<b>UKUPNO</b>	<b>60</b>		<b>30</b>		<b>90</b>	
<b><math>\chi^2 = 10,354</math></b>	<b>df = 1</b>				<b>P = 0,001***</b>	
<b>OR = 5,600</b>						<b>95% CI = 1,817 – 18,038</b>

Grafički prikaz također (Slika 61.) pokazuje jasnu povezanost patološkog nalaza refleksa treptaja i pojave glavobolje. Dok su glavobolje u osoba s patološkim nalazom refleksa treptaja visoko zastupljene (u 52,3 % slučajeva), u kontrolnoj skupini normalan nalaz refleksa treptaja dolazi u 80% slučajeva.



Slika 62. Nalaz refleksa treptaja u ukupnom uzorku

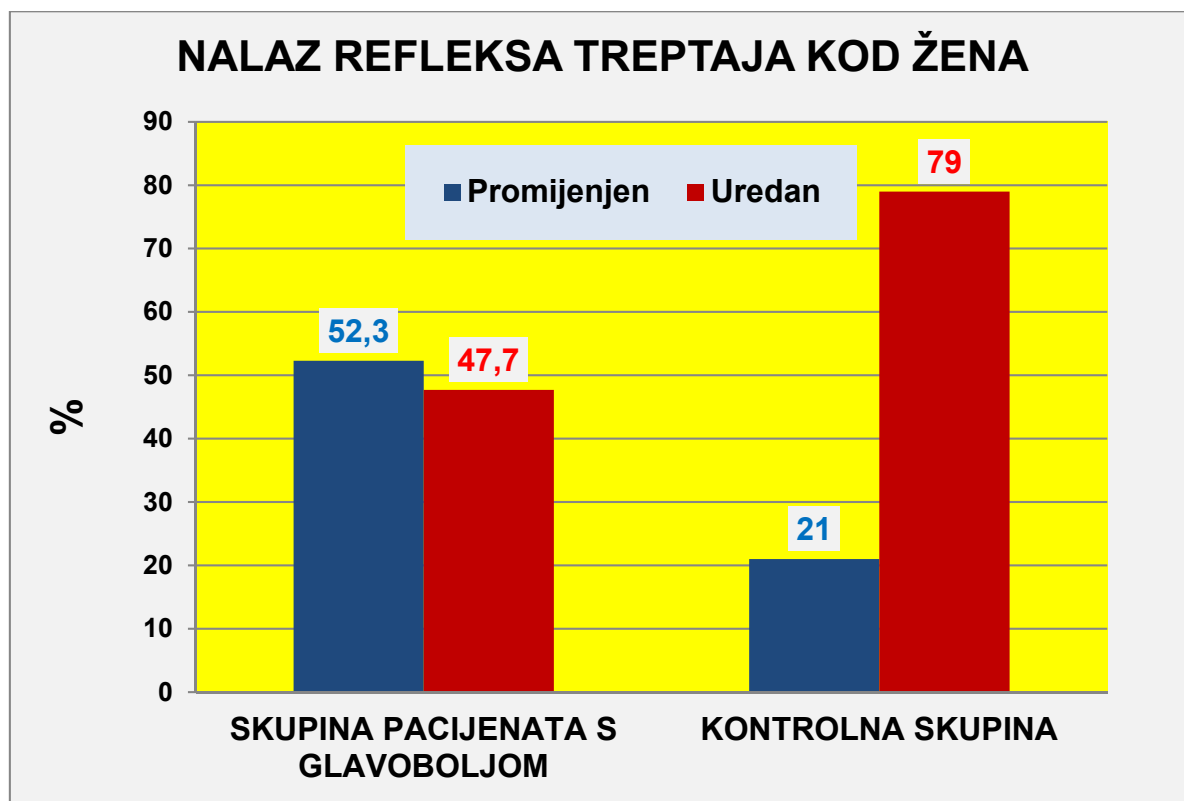
Slika 62. prikazuje povezanost patološkog refleksa treptaja i pojave glavobolje u ukupnom uzorku: osobe s glavoboljom imaju patološki nalaz refleksa treptaja u 58 % slučajeva, a osobe bez glavobolja u svega 20 % slučajeva.

Patološki nalaz refleksa treptaja utvrđen je u 52,3 % pacijentica s glavoboljama, dok je u kontrolnoj skupini osoba bez glavobolje nađen u svega 21 % slučajeva. Izračunavanjem Yatesovog korigiranog  $\chi^2$  testa utvrđeno je da postoji značajna povezanost nalaza patološkog refleksa treptaja i pojave glavobolje u žena ( $\chi^2 = 4,084$ ;  $P = 0,05$ ). Osobe s glavoboljama imaju uredan refleks treptaja u 47,7 % , a osobe kontrolne skupine u 79 % slučajeva.

Izračunavanje relativnog rizika za pojavu glavobolje pokazalo je da žene s patološkim nalazom refleksa treptaja imaju 4,1 puta veći rizik za pojavu glavobolje od žena s normalnim nalazom refleksa treptaja (OR = 4,107; 95 % CI = 1,036 – 17,565) (Tablica 5.).

Tablica 5. Razlike u frekvencijama patološki promijenjenog refleksa treptaja u žena u skupini pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine (  $\chi^2$  test sa Yatesovom korekcijom).

REFLEKS TREPTAJA	SKUPINA				UKUPNO	
	S GLAVOBOLJOM		KONTROLNA		n	%
	n	%	n	%	n	%
Promijenjen	23	52,3	4	21,0	27	100,0
Uredan	21	47,7	15	79,0	36	100,0
Ukupno	44		19		63	
$\chi^2 = 4,084$	df = 1			P = 0,05*		
OR = 4,107						95% CI = 1,036 – 17,565



Slika 63. Nalaz refleksa treptaja kod žena.

Slika 63. prikazuje povezanost patološkog nalaza refleksa treptaja i pojave glavobolje u žena: patološki nalaz refleksa treptaja utvrđen je u 52,3 % pacijentica s glavoboljama, dok je u kontrolnoj skupini osoba bez glavobolje nađen u svega 21 % slučajeva.

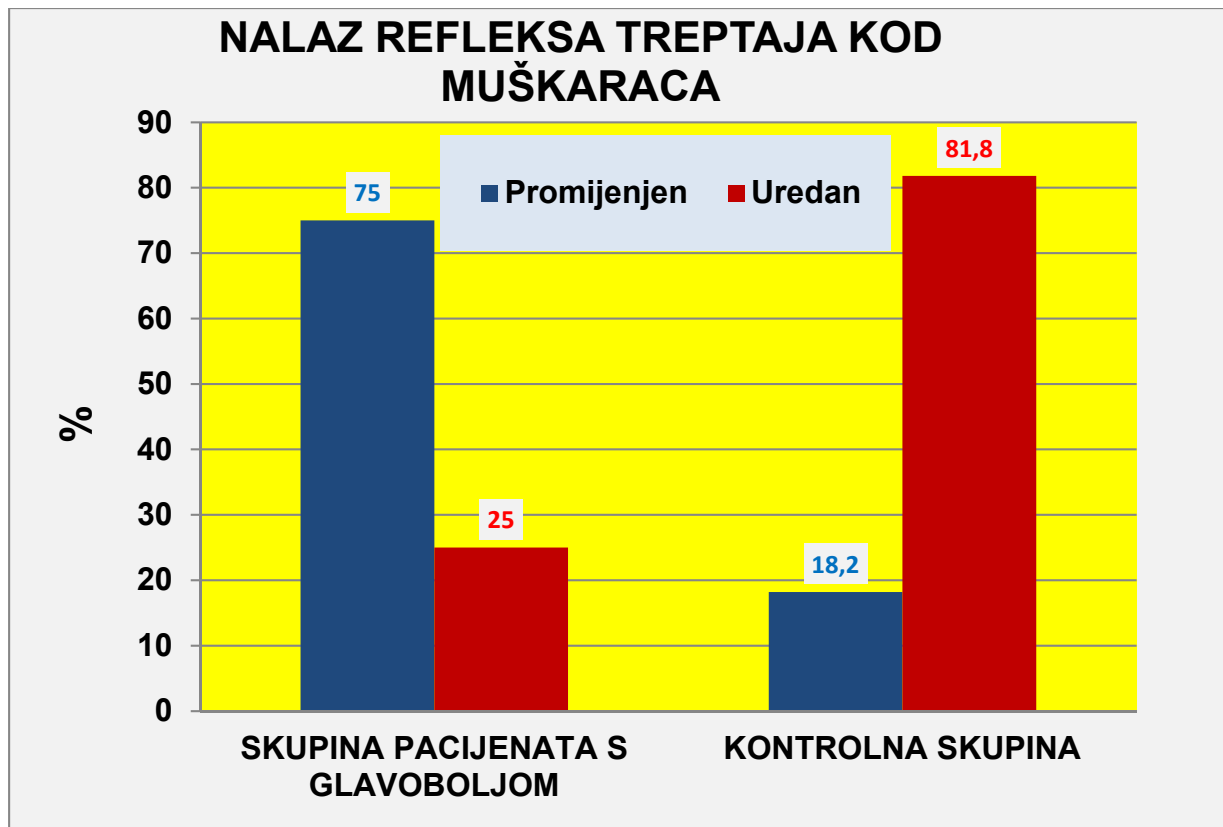
Patološki nalaz refleksa treptaja utvrđen je u 75 % muškaraca s glavoboljama, dok je u kontrolnoj skupini muškaraca bez glavobolje nađen u svega 18,2 % slučajeva. Izračunavanjem  $\chi^2$  testa s Yatesovom korekcijom utvrđeno je da postoji značajna povezanost nalaza patološkog refleksa treptaja i pojave glavobolje u muškaraca ( $\chi^2 = 6,307$ ;  $P = 0,012$ ). Muškarci s glavoboljama imaju uredan refleks treptaja u svega 25 % , a muškarci kontrolne skupine u 81,1 % slučajeva.

Izračunavanje relativnog rizika za pojavu glavobolje pokazalo je da muškarci s patološkim nalazom refleksa treptaja imaju 13,5 puta veći rizik za pojavu glavobolje od muškaraca s normalnim nalazom refleksa treptaja ( $OR = 13,500$ ;  $95\% CI = 1,555 - 153,646$ ) (Tablica 6). U usporedbi s nalazom za žene uočava se višestruko veći rizik za pojavu glavobolje u muškaraca s patološkim refleksom treptaja nego u žena s poremećajem toga refleksa (13,5:4,1).

**Tablica 6. Razlike u frekvencijama patološki promijenjenog refleksa treptaja u muškaraca koji su pacijenti u skupini pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine (Yatesov korigirani  $\chi^2$  test).**

REFLEKS TREPTAJA	SKUPINA				UKUPNO	
	S GLAVOBOLJOM		KONTROLNA			
	N	%	N	%	N	%
<b>PROMIJENJEN</b>	<b>12</b>	<b>75</b>	<b>2</b>	<b>18,2</b>	<b>14</b>	<b>100,0</b>
<b>UREDAN</b>	<b>4</b>	<b>25</b>	<b>9</b>	<b>81,8</b>	<b>13</b>	<b>100,0</b>
<b>UKUPNO</b>	<b>16</b>		<b>11</b>		<b>27</b>	
<b><math>X^2 = 6,307</math></b>	<b>DF = 1</b>			<b>P = 0,012**</b>		
<b>OR = 13,500</b>						<b>95% CI = 1,555 – 153,646</b>

Grafički prikaz također pokazuje jasnu povezanost patološkog nalaza refleksa treptaja i pojave glavobolje u muškaraca (Slika 64.). Dok su glavobolje u muškaraca s patološkim nalazom refleksa treptaja visoko zastupljene (u 75 % slučajeva), u kontrolnoj skupini normalan nalaz refleksa treptaja dolazi u 81,8 % slučajeva.



**Slika 64. Nalaz refleksa treptaja kod muškaraca.**

Slika 64. prikazuje povezanost nalaza patološkog refleksa treptaja i pojave glavobolje: muškarci s glavoboljom imaju nalaz patološkog refleksa treptaja u 75 % slučajeva, a muškarci bez glavobolje u svega 18,2 % slučajeva. Normalan nalaz refleksa treptaja zastupljen je u svega 25 % muškaraca s glavoboljom, dok je u muškaraca bez glavobolje zastupljen u 81,8 % slučajeva.

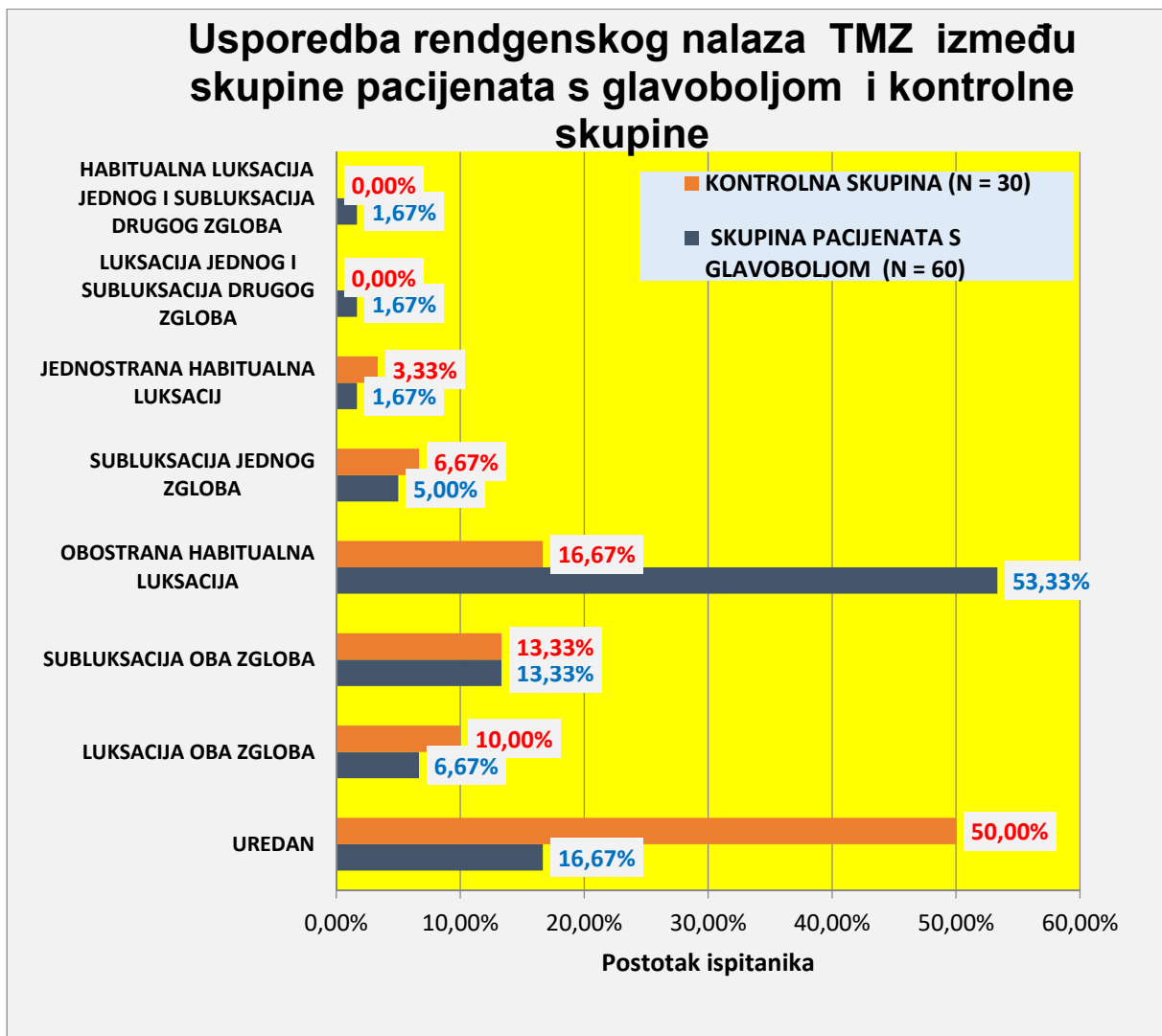


**Tablica 7. Nalaz rendgenskog pregleda temporomandibularnog zgloba u skupini pacijenata s glavoboljom i u kontrolnoj skupini:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	10	15
LUKSACIJA OBA ZGLOBA	4	3
SUBLUKSACIJA OBA ZGLOBA	8	4
OBOSTRANA HABITUALNA LUKSACIJA	32	5
SUBLUKSACIJA JEDNOG ZGLOBA	3	2
JEDNOSTRANA HABITUALNA LUKSACIJ	1	1
LUKSACIJA JEDNOG I SUBLUKSACIJA DRUGOG ZGLOBA	1	0
HABITUALNA LUKSACIJA JEDNOG I SUBLUKSACIJA DRUGOG ZGLOBA	1	0
$\Sigma$	60	30
HI-KVADRAT (KORIGIRANI)	11,0769	
p-VRIJEDNOST	0,0009	

Iz tablice 7. i slike 65. je vidljivo da je u skupini pacijenata s glavoboljom (N=60) u svega 10 slučajeva uredan nalaz temporomandibularnih zglobova. 32 ispitanika imaju obostranu habitualnu luksaciju, 8 ih ima obostranu subluksaciju te 4 ispitanika imaju obostranu luksaciju temporomandibularnog zgloba. 3 ispitanika imaju subluksaciju jednog zgloba, 1 ispitanik ima jednostranu habitualnu luksaciju, 1 ispitanik ima luksaciju jednog i subluksaciju drugog zgloba te 1 ima habitualnu luksaciju jednog i subluksaciju drugog zgloba. U kontrolnoj skupini (N=30) polovica ispitanika ima uredan nalaz temporomandibularnih zglobova. 5 ih ima obostranu habitualnu luksaciju, 3 luksaciju oba zgloba, 4 subluksaciju oba zgloba te 1 jednostranu habitualnu luksaciju.

Yatesov korigirani  $\chi^2$  test iznosi 11,0769, p-vrijednost =0,0009. Postoji značajna statistička razlika u rendgenskom nalazu temporomandibularnog zgloba između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine (p-vrijednost <0,01).

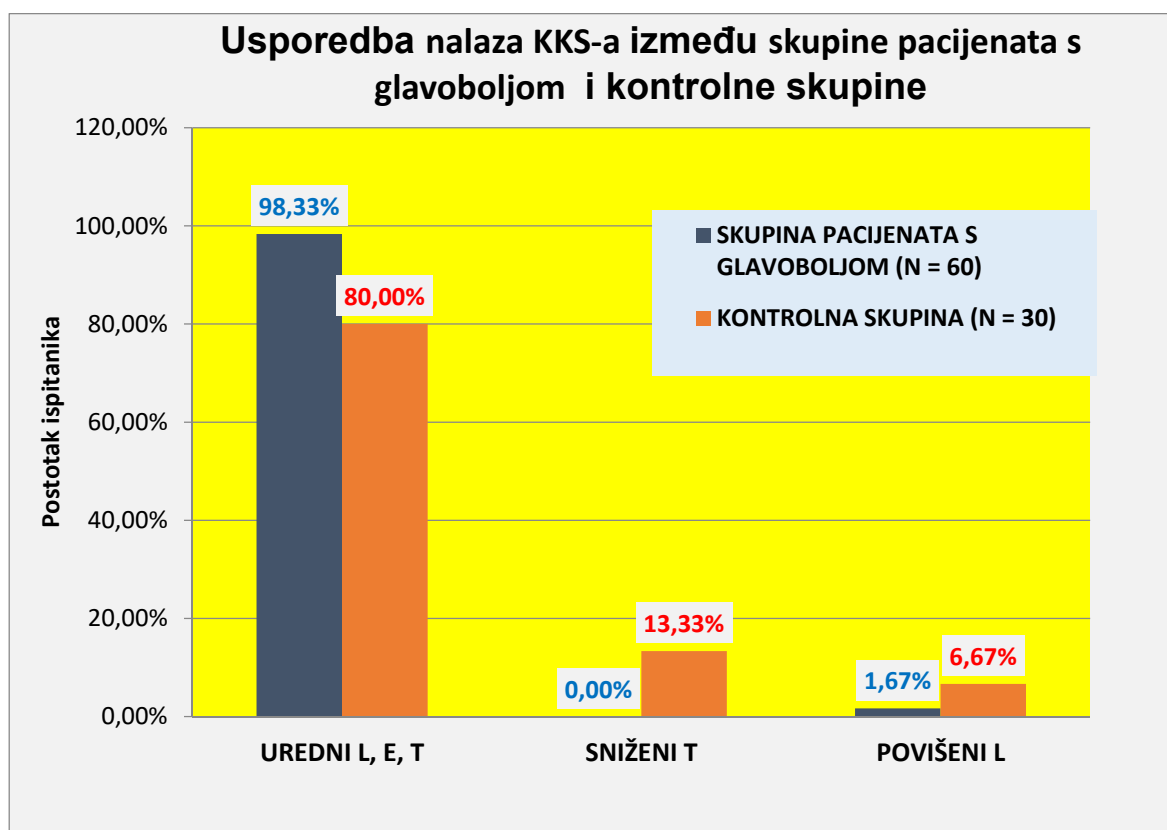


Slika 65. Grafički prikaz usporedbe rendgenskog nalaza temporomandibularnih zglobova (TMZ) između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

**Tablica 8. Laboratorijski nalazi kompletne krvne slike u skupini pacijenata s glavoboljom i u kontrolnoj skupini:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDNI L, E, T	59	24
SNIŽENI T	0	4
POVIŠENI L	1	2
$\Sigma$	60	30
HI-KVADRAT	59,5026	
p-VRIJEDNOST	0,0000	

Iz tablice 8. i slike 66. je vidljivo da su u skupini pacijenata s glavoboljom samo u u jednog pacijenta evidentirani povišeni leukociti, dok su u ostalih ispitanika nalazi bili uredni.

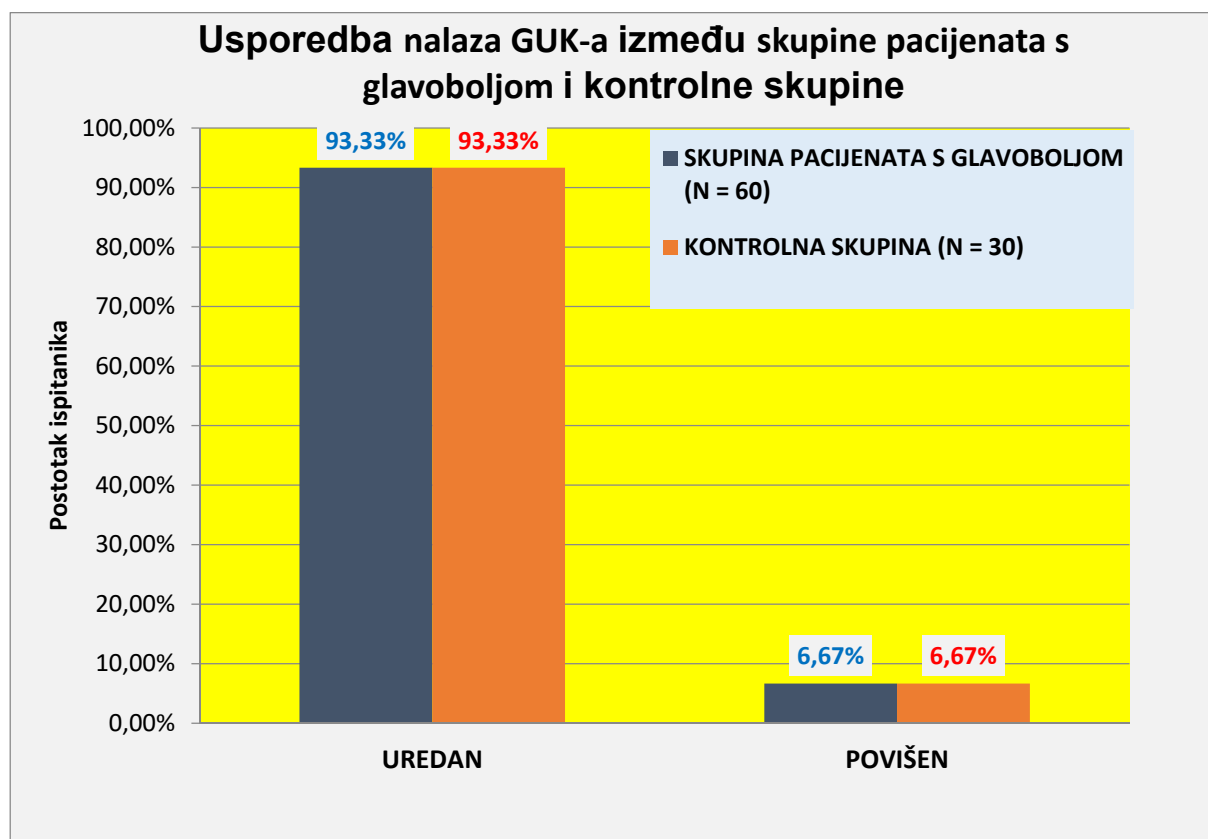


**Slika 66. Grafički prikaz usporedbe nalaza kompletne krvne slike između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

**Tablica 9. Laboratorijski nalazi glukoze u krvi (GUK) u skupini pacijenata s glavoboljom i u kontrolnoj skupini:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	56	28
POVIŠEN	4	2
Σ	60	30
HI-KVADRAT	0,0000	
p-VRIJEDNOST	1,0000	

Iz tablice 9. i slike 67. je vidljivo da je GUK povišen u 4 pacijenta u skupini pacijenata s glavoboljom i u 2 pacijenta u kontrolnoj skupini. Nema statistički značajne razlike ( $p > 0,05$ ) između pacijenata u skupini pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

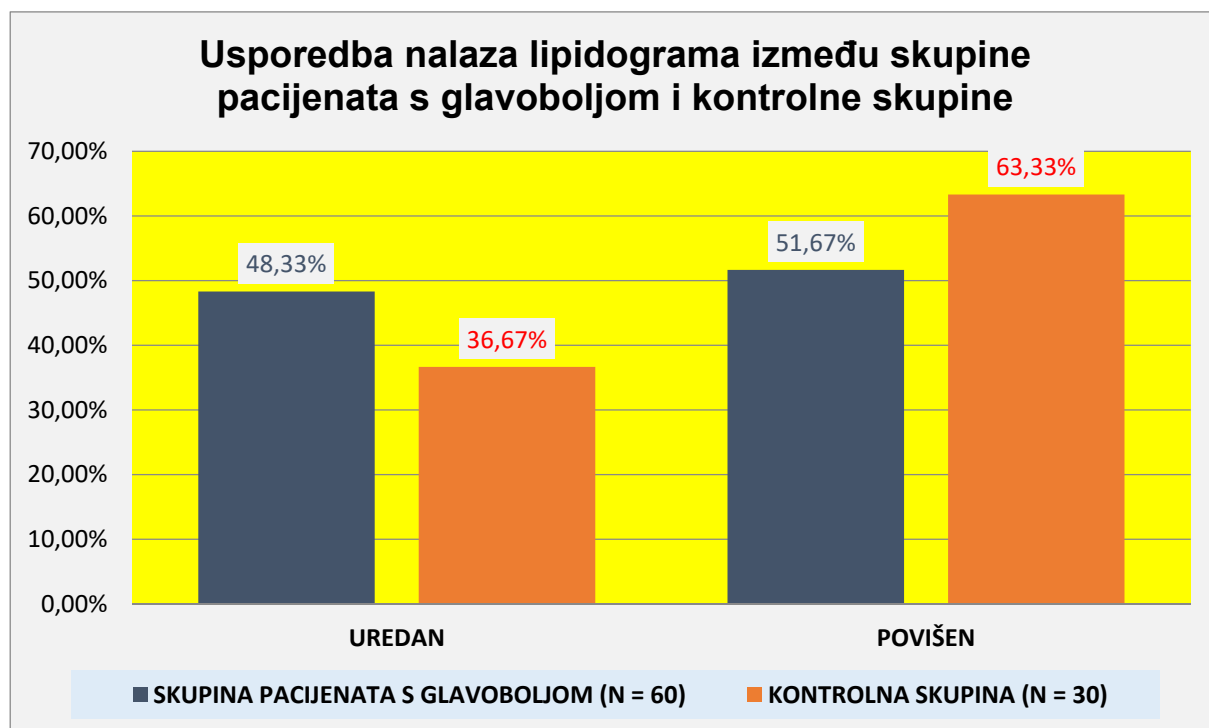


**Slika 67. Grafički prikaz usporedbe nalaza glukoze u krvi u skupini pacijenata s glavoboljom i u kontrolnoj skupini ispitanika.**

**Tablica 10. Laboratorijski nalazi lipida u krvi u skupini pacijenata s glavoboljom i u kontrolnoj skupini:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	29	11
POVIŠEN	31	19
Σ	60	30
HI-KVADRAT	1,1025	
p-VRIJEDNOST	0,2937	

Iz tablice 10. i slike 68. je vidljivo da su lipidi u krvi u 31 pacijenta skupini pacijenata s glavoboljom (N=60) te 19 u kontrolnoj skupini (N=30). Učinjeni  $\chi^2$  test govori da nema statistički značajne razlike ( $p>0,05$ ) između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine u analizi lipida u krvi.

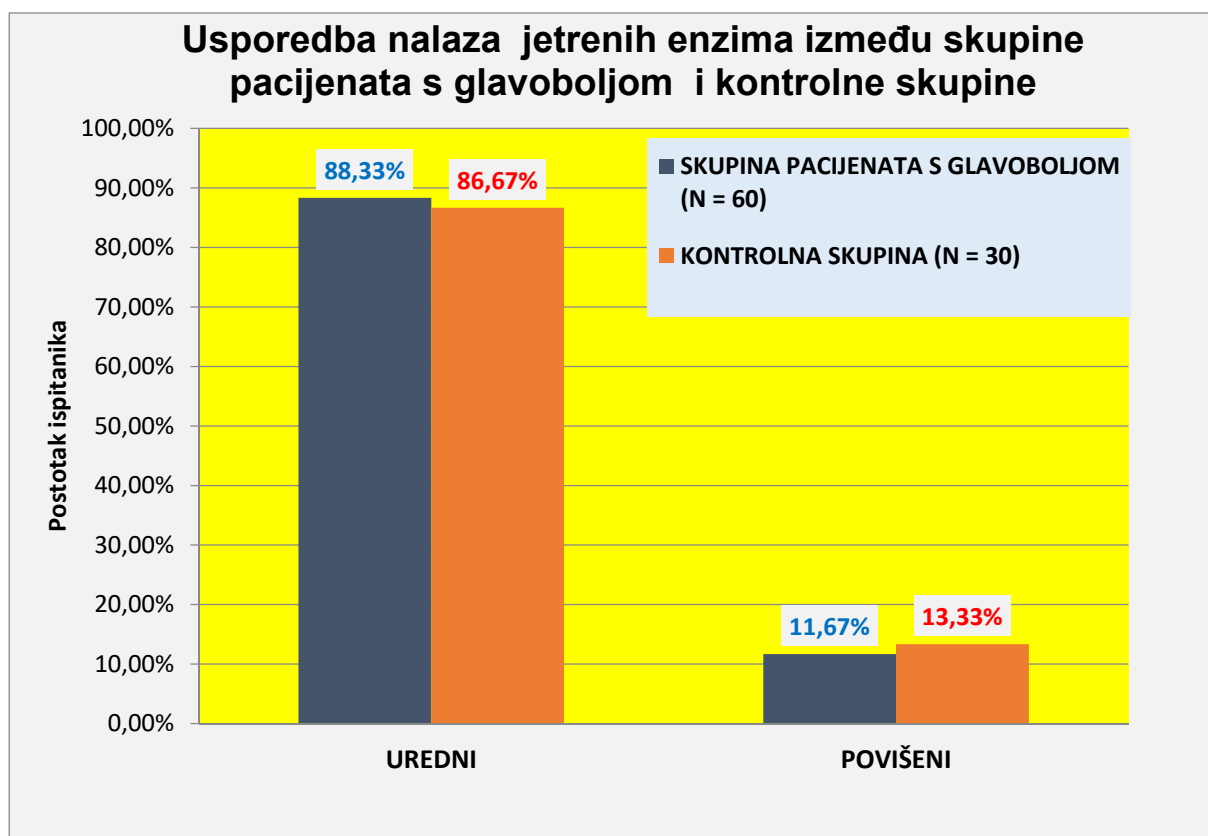


**Slika 68. Grafički prikaz usporedbe nalaza lipida u krvi u skupini pacijenata s glavoboljom i u kontrolnoj skupini ispitanika.**

**Tablica 11. Laboratorijski nalazi jetrenih enzima (AST, ALT gama GT) u krvi u skupini pacijenata s glavoboljom i u kontrolnoj skupini:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDNI	53	26
POVIŠENI	7	4
$\Sigma$	60	30
HI-KVADRAT	0,0518	
p-VRIJEDNOST	0,8200	

Iz tablice 11. i slike 69. je vidljivo da 7 ispitanika u skupini pacijenata s glavoboljom (N=60) i 4 pacijenta iz kontrolne skupine (N=30) imaju nalaz povišenih jetrenih enzima. Učinjeni  $\chi^2$  test govori da nema statistički značajne razlike ( $p > 0,05$ ) između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine u analizi jetrenih enzima.

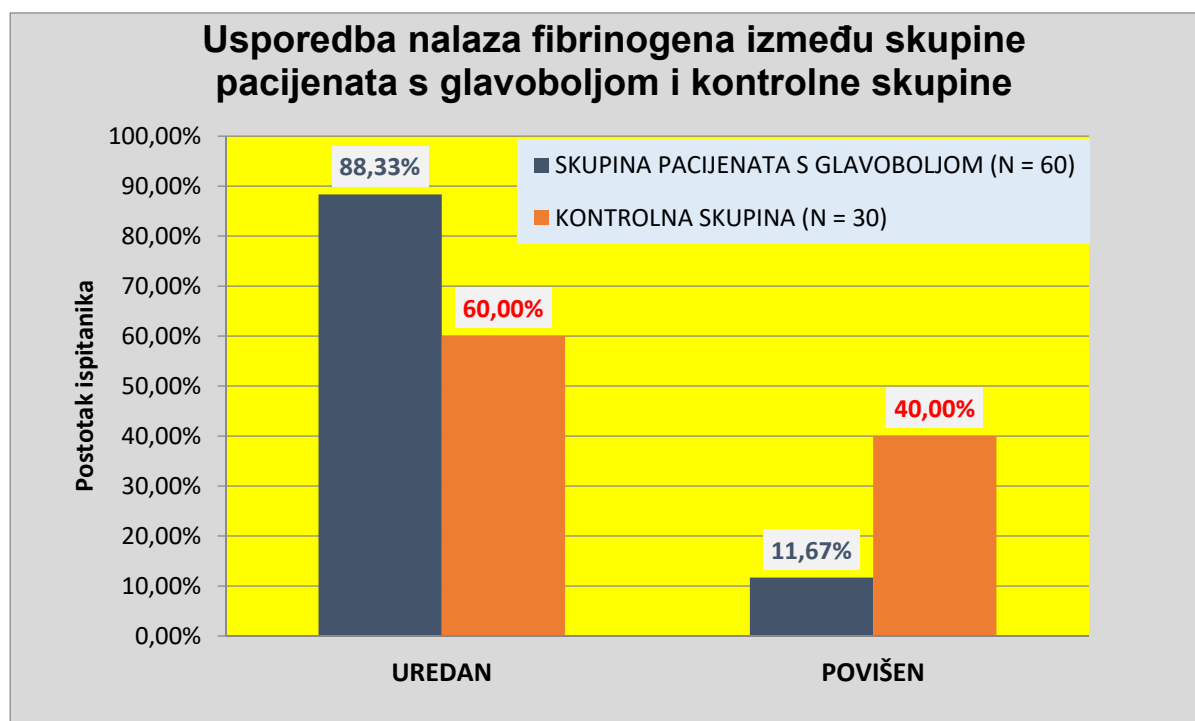


**Slika 69. Grafički prikaz usporedbe jetrenih enzima između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

**Tablica 12. Nalaz fibrinogena u krvi u pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	53	18
POVIŠEN	7	12
Σ	60	30
HI-KVADRAT	9,6405	
p-VRIJEDNOST	0,0019	

Iz tablice 12. i Slike 70. je vidljivo da je fibrinogen povišen u 7 ispitanika iz skupine pacijenata s glavoboljom (N=60) te u 12 pacijenata kontrolne skupine. Postoji statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine u izmjerenom nalazu fibrinogena. Iz tablice i grafičkog prikaza vidljivo je da fibrinogen znatno uredniji ( $p < (0,01)$ ) u skupini pacijenata s glavoboljom.

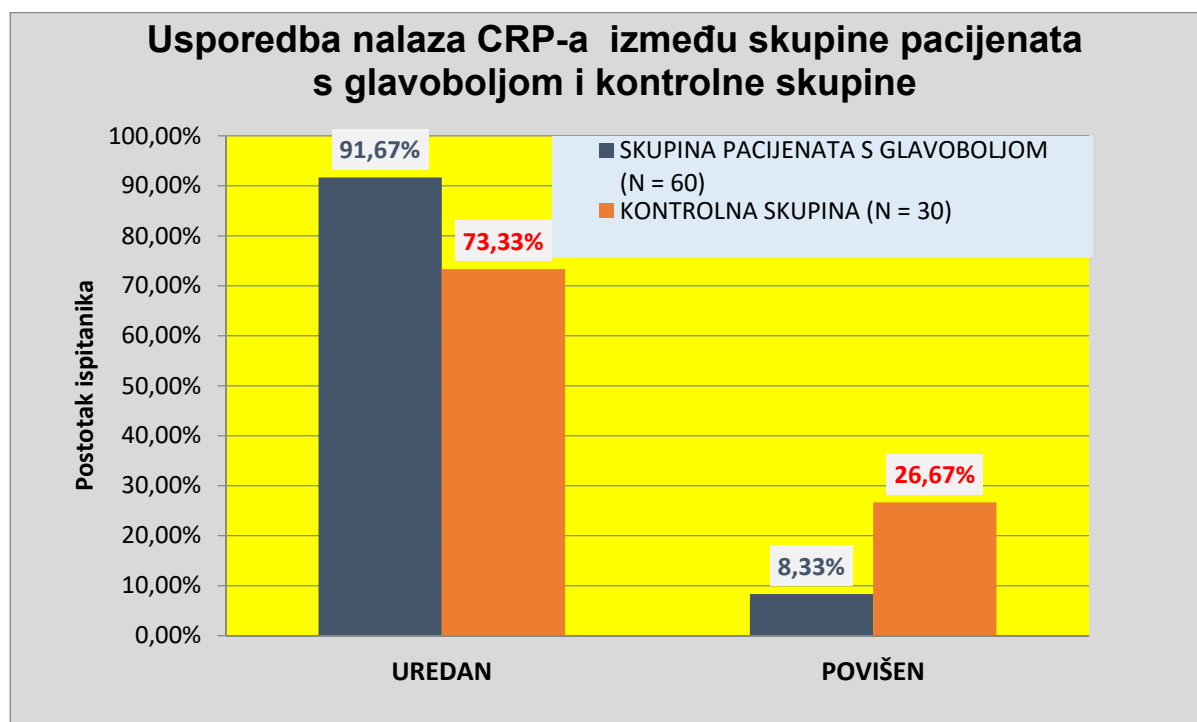


**Slika 70. Grafički prikaz usporedbe nalaza fibrinogena između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

**Tablica 13. Laboratorijski nalaz CRP-a (C-reaktivni protein) u skupini pacijenata s glavoboljom i u kontrolnoj skupini:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	55	22
POVIŠEN	5	8
$\Sigma$	60	30
HI-KVADRAT	5,4396	
p-VRIJEDNOST	0,0197	

Iz tablice 13. i slike 71. je vidljivo a je CRP povišen u 5 pacijenata u skupini pacijenata s glavoboljom (N=60) te u 8 pacijenata kontrolne skupine (N=30). Učinjeni  $\chi^2$  test govori da postoji statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine u izmjenenom CRP-u. Iz tablice i grafičkog prikaza vidljivo je da je CRP znatno uredniji u skupini pacijenata s glavoboljom.



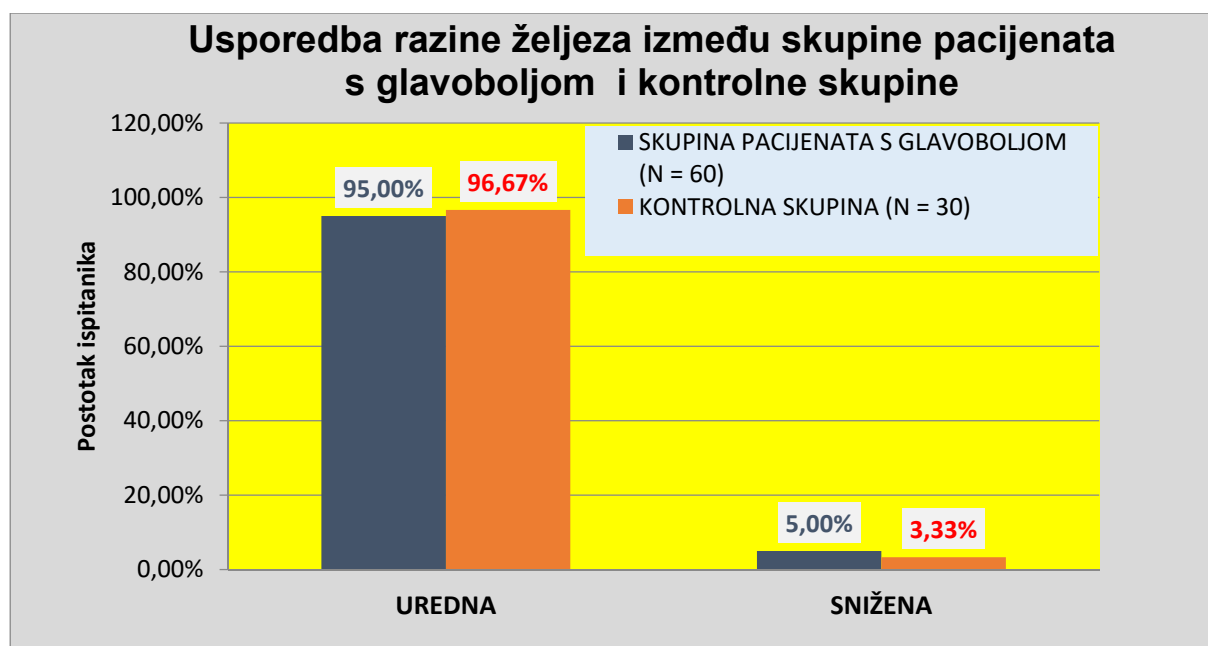
**Slika 71. Grafički prikaz usporedbe nalaza CRP-a (C-reaktivni protein) između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**



**Tablica 14. Laboratorijski nalaz željeza (Fe) u krvi u pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
<b>UREDAN</b>	<b>57</b>	<b>29</b>
<b>SNIŽEN</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>Σ</b>	<b>60</b>	<b>30</b>
<b>HI-KVADRAT</b>	<b>0,1308</b>	
<b>p-VRIJEDNOST</b>	<b>0,7176</b>	

Iz tablice 14 i slike 72. je vidljivo da nema statistički značajne razlike ( $p > 0,05$ ) u nalazu željeza između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

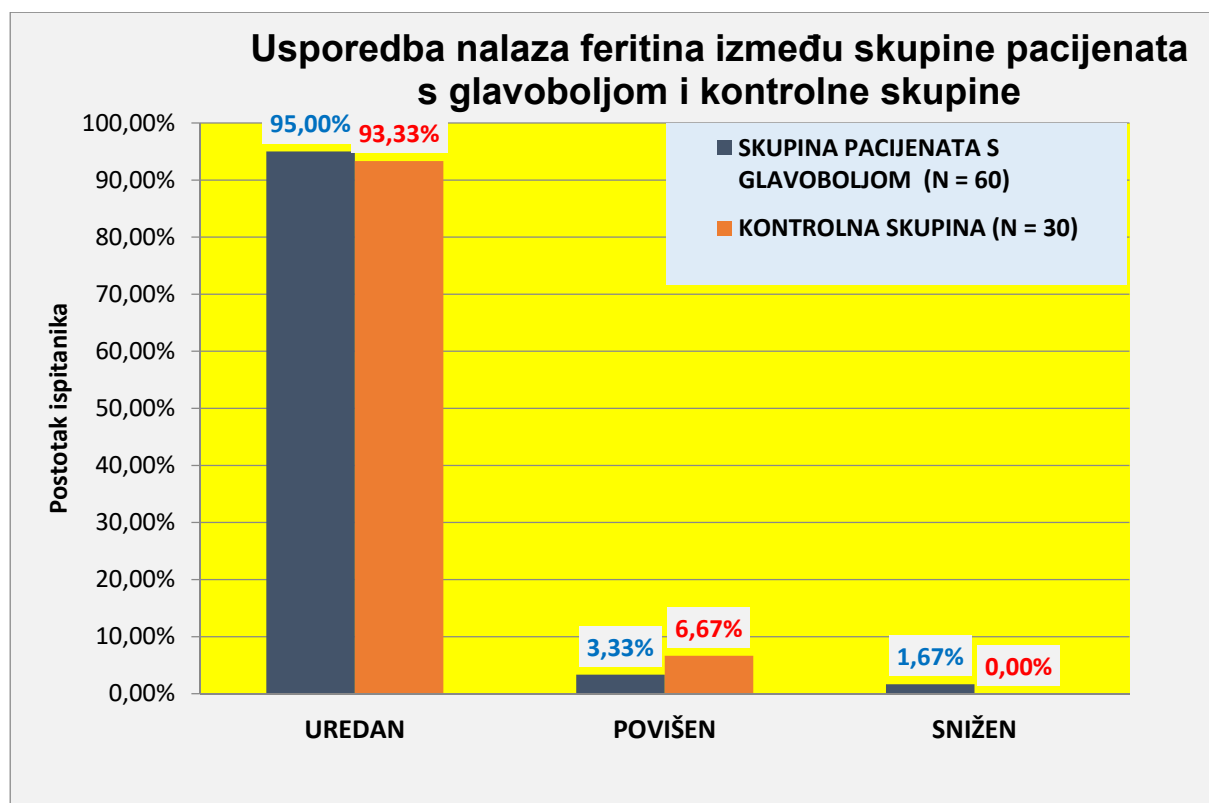


**Slika 72. Grafički prikaz usporedbe nalaza željeza u krvi između pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

**Tablica 15. Laboratorijski nalaz feritina (globularni protein koji je važan za unutarstanično pohranjivanje željeza ( $\text{Fe}^{3+}$ ) u ipacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	57	28
POVIŠEN	2	2
SNIŽEN	1	0
$\Sigma$	60	30
HI-KVADRAT (KORIGIRANI)	0,5891	
p-VRIJEDNOST	0,7449	

Iz tablice 15. i slike 73. je vidljivo da nema statistički značajne razlike u nalazu feritina ( $p > 0,05$ ) između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

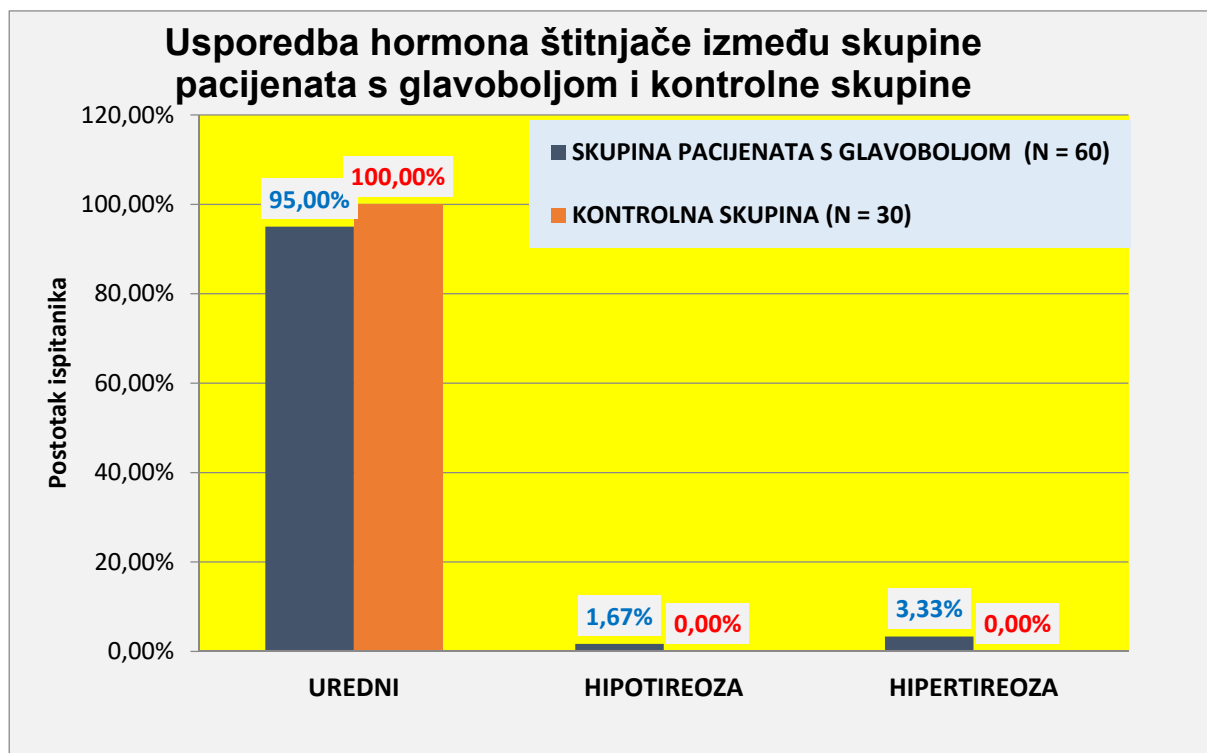


**Slika 73. Grafički prikaz usporedbe nalaza feritina u krvi između pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

**Tablica 16. Laboratorijski nalaz hormona štitnjače u pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDNI	57	30
HIPOTIREOZA	1	0
HIPERTIREOZA	2	0
$\Sigma$	60	30
HI-KVADRAT (KORIGIRANI)	59,5026	
p-VRIJEDNOST	0,2792	

Iz tablice tablice 16. i slike 74. je vidljivo da nema statistički značajne razlike ( $p > 0,05$ ) u nalazu hormona štitnjače između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

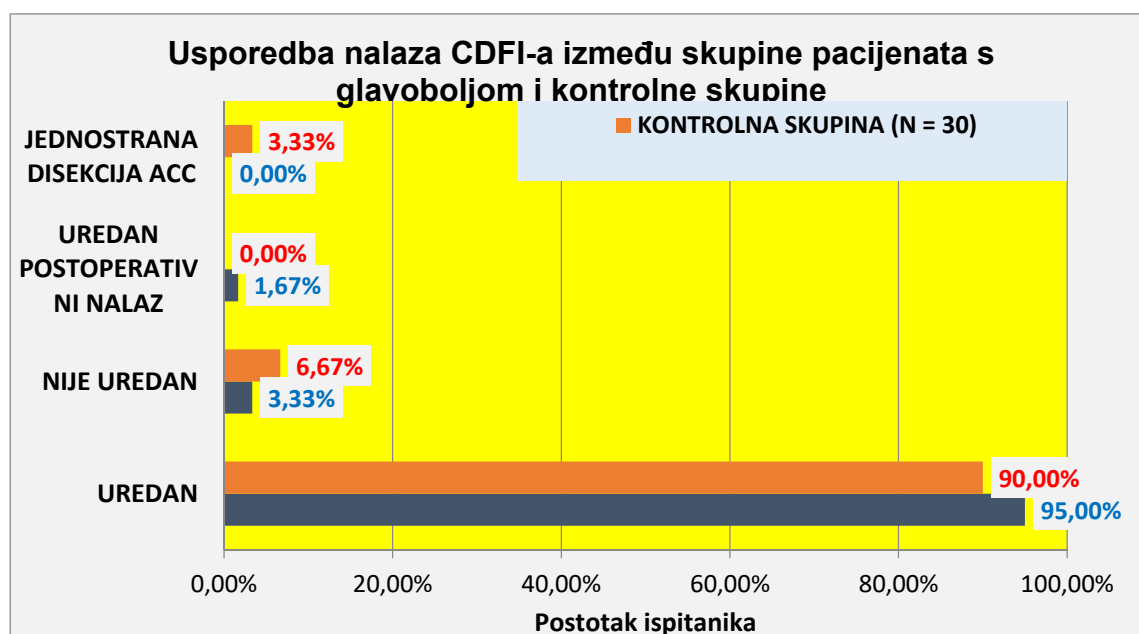


**Slika 74. Grafički prikaz usporedbe hormona štitnjače između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

**Tablica 17. Nalaz ultrazvučne dijagnostika karotidnih i vertebralnih arterija – (CDFI - Color Doppler Flow Imaging) u pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	57	27
NIJE UREDAN	2	2
UREDAN POSTOPERATIVNI NALAZ	1	0
JEDNOSTRANA DISEKCIJA ACC	0	1
$\Sigma$	60	30
HI-KVADRAT (KORIGIRANI)	1,9884	
p-VRIJEDNOST	0,3700	

Iz tablice 17. i slike 75. je vidljivo da nema statistički značajne razlike ( $p > 0,05$ ) u nalazima CDFI-a između pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

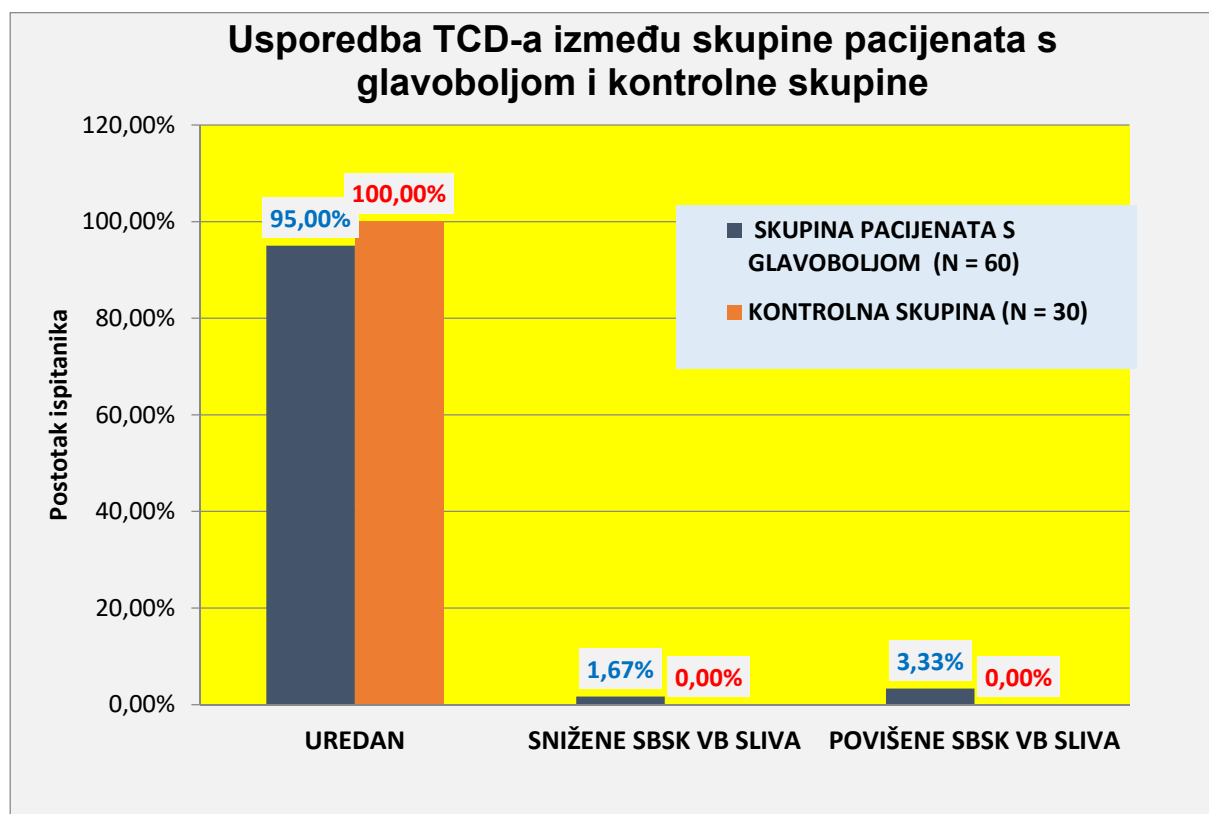


**Slika 75. Gafički prikaz usporedbe nalaza CDFI-a između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

**Tablica 18. Nalaz ultrazvučnog pregled krvnih žila vrata i glave – TCD (transkranijjski dopler) u pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	57	30
SNIŽENE SBSK VB SLIVA	1	0
POVIŠENE SBSK VB SLIVA	2	0
Σ	60	30
HI-KVADRAT (KORIGIRANI)	3,6471	
p-VRIJEDNOST	0,1615	

Iz tablice 18. i slike 76. je vidljivo nema statistički značajne razlike u nalazima CDFI-a ( $p > 0,05$ ) između pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

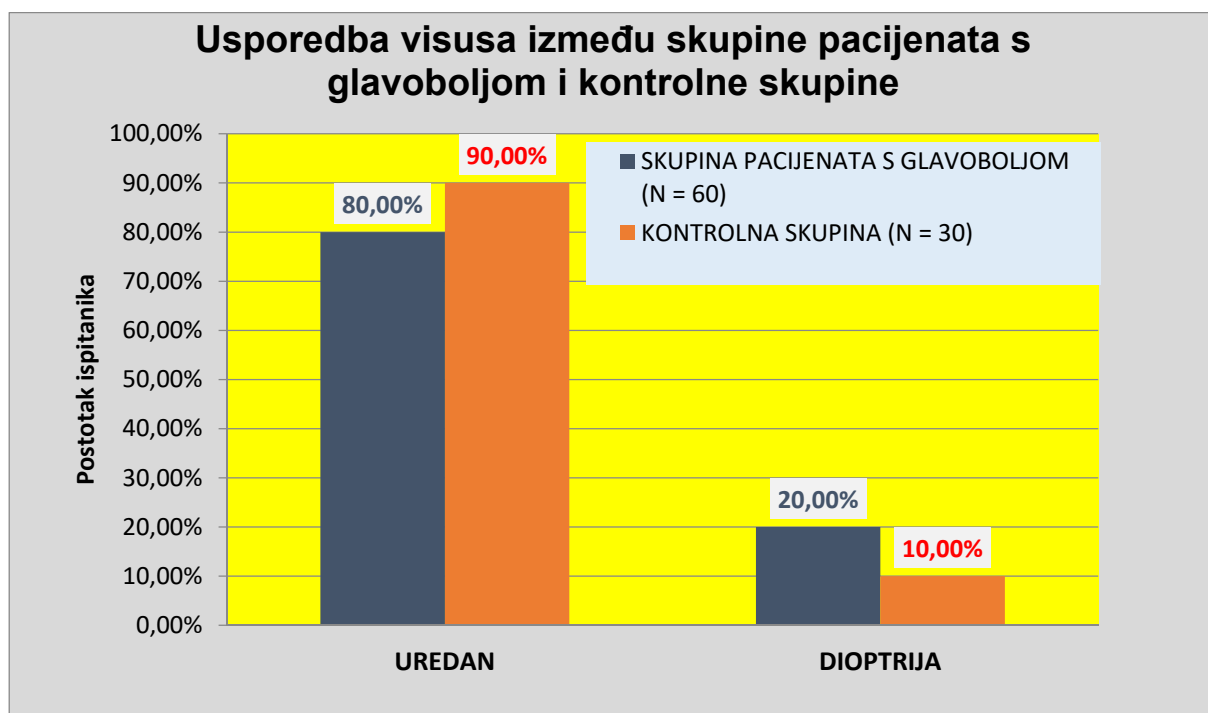


**Slika 76. Grafički prikaz usporedbe nalaza TCD-a između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

**Tablica 19. Oftalmološki nalaz oštine vida u pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	48	27
DIOPTRIJA	12	3
$\Sigma$	60	30
HI-KVADRAT	1,4400	
p-VRIJEDNOST	0,2301	

Iz tablice 19. i slike 77. je vidljivo da nema statistički značajne razlike u nalazu oštine vida ( $p > 0,05$ ) između pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

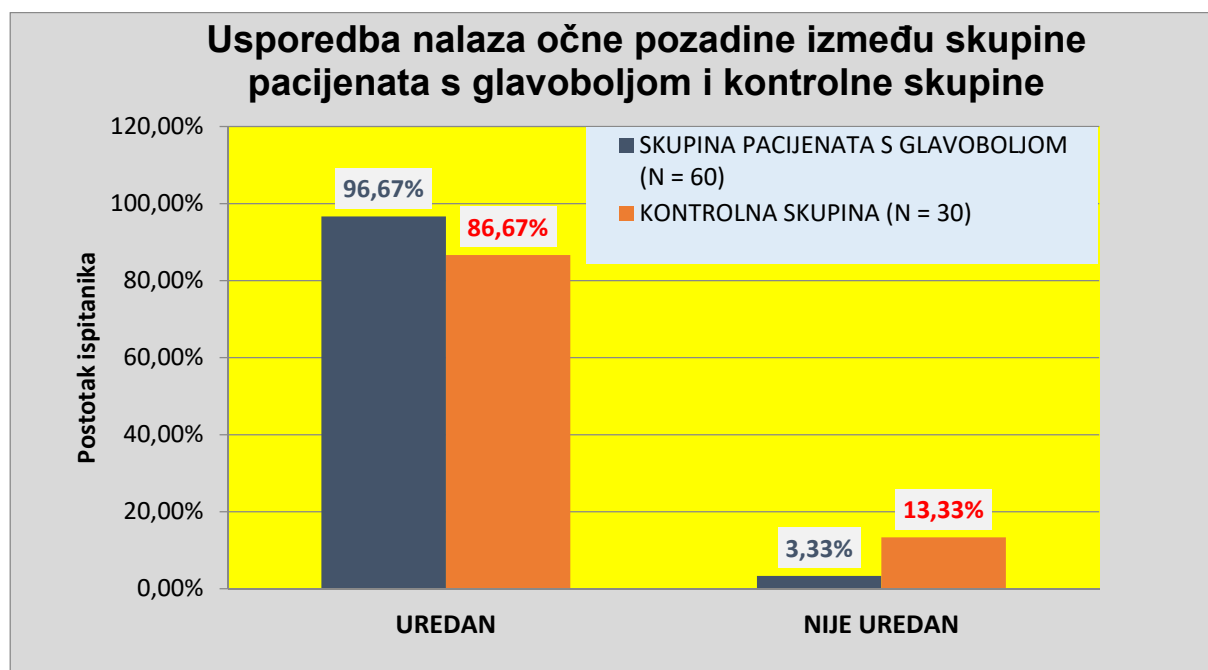


**Slika 77. Grafički prikaz oštine vida između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

**Tablica 20. Oftalmološki nalaz očne pozadina u pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	58	26
NIJE UREDAN	2	4
$\Sigma$	60	30
HI-KVADRAT	3,2143	
p-VRIJEDNOST	0,0730	

Iz tablice 20. i slike 78. je vidljivo da nema statistički značajne razlike u nalazu očne pozadine ( $p > 0,05$ ) između pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

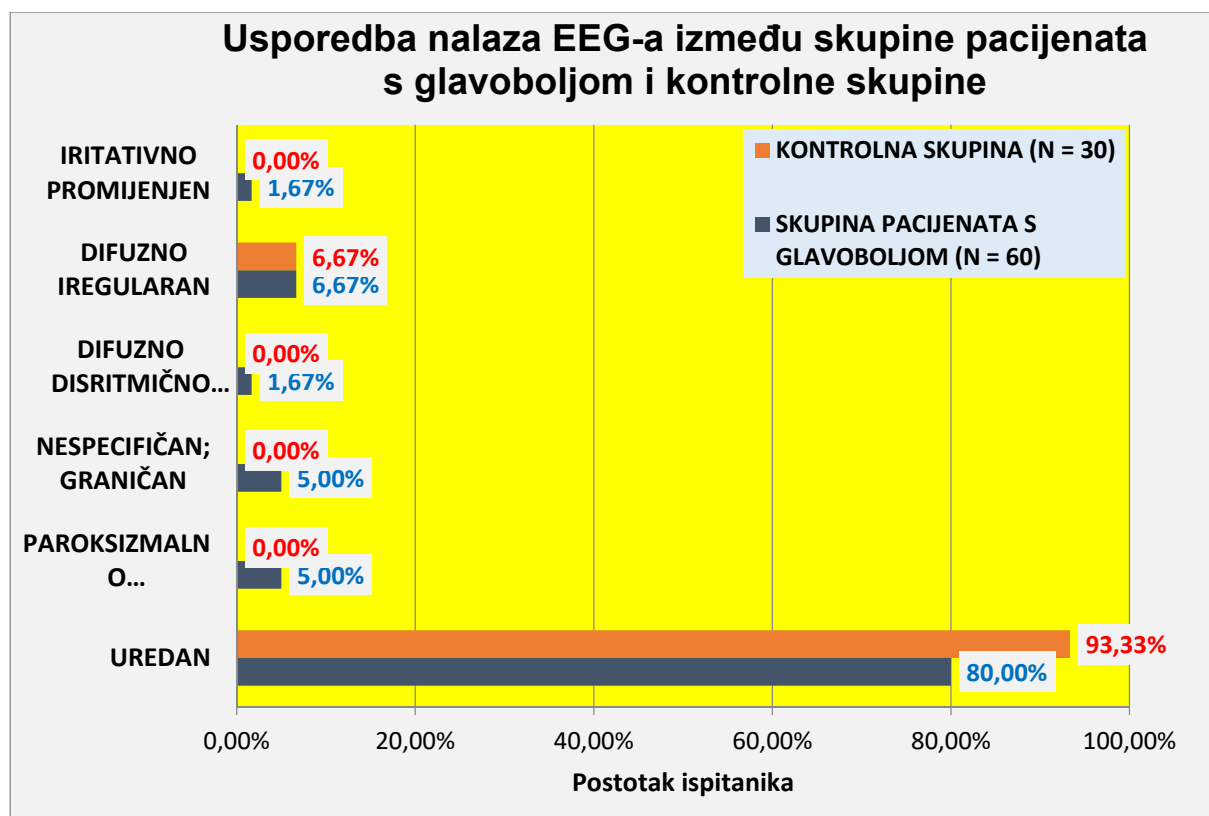


**Slika 78. Grafički nalaz usporedbe nalaza očne pozadine (fundusa) između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

**Tablica 21. Nalaz elektroencefalografije (EEG) u pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	48	28
PAROKSIZMALNO DISRITMIČNO PROMIJENJEN	3	0
NESPECIFIČAN; GRANIČAN	3	0
DIFUZNO DISRITMIČNO PROMIJENJEN	1	0
DIFUZNO IREGULARAN	4	2
IRITATIVNO PROMIJENJEN	1	0
<b>Σ</b>	<b>60</b>	<b>30</b>
<b>HI-KVADRAT (KORIGIRANI)</b>	<b>2,7068</b>	

Iz tablice 21. i slike 79. je vidljivo da nema statistički značajne razlike u nalazu EEG-a ( $p > 0,05$ ) između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.



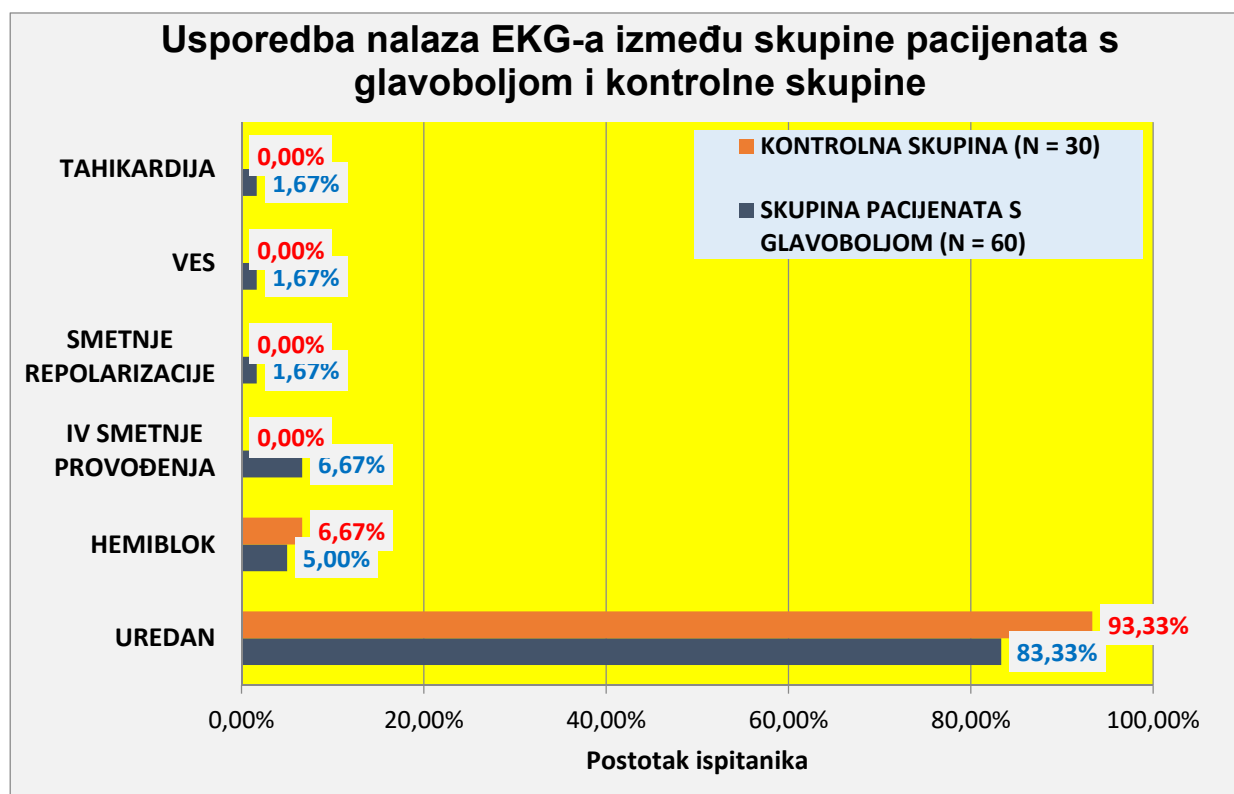
**Slika 79. Grafički prikaz usporedbe EEG-a između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**



**Tablica 22. Nalaz elektrokardiografije (EKG) u pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	50	28
HEMIBLOK	3	2
IV SMETNJE PROVOĐENJA	4	0
SMETNJE REPOLARIZACIJE	1	0
VES	1	0
TAHIKARDIJA	1	0
<b>Σ</b>	<b>60</b>	<b>30</b>
<b>HI-KVADRAT (KORIGIRANI)</b>	<b>1,7308</b>	
<b>p-VRIJEDNOST</b>	<b>0,1883</b>	

Iz tablice 22. i slike 80. je vidljivo da nema statistički značajne razlike ( $p > 0,05$ ) u nalazu EKG-a između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

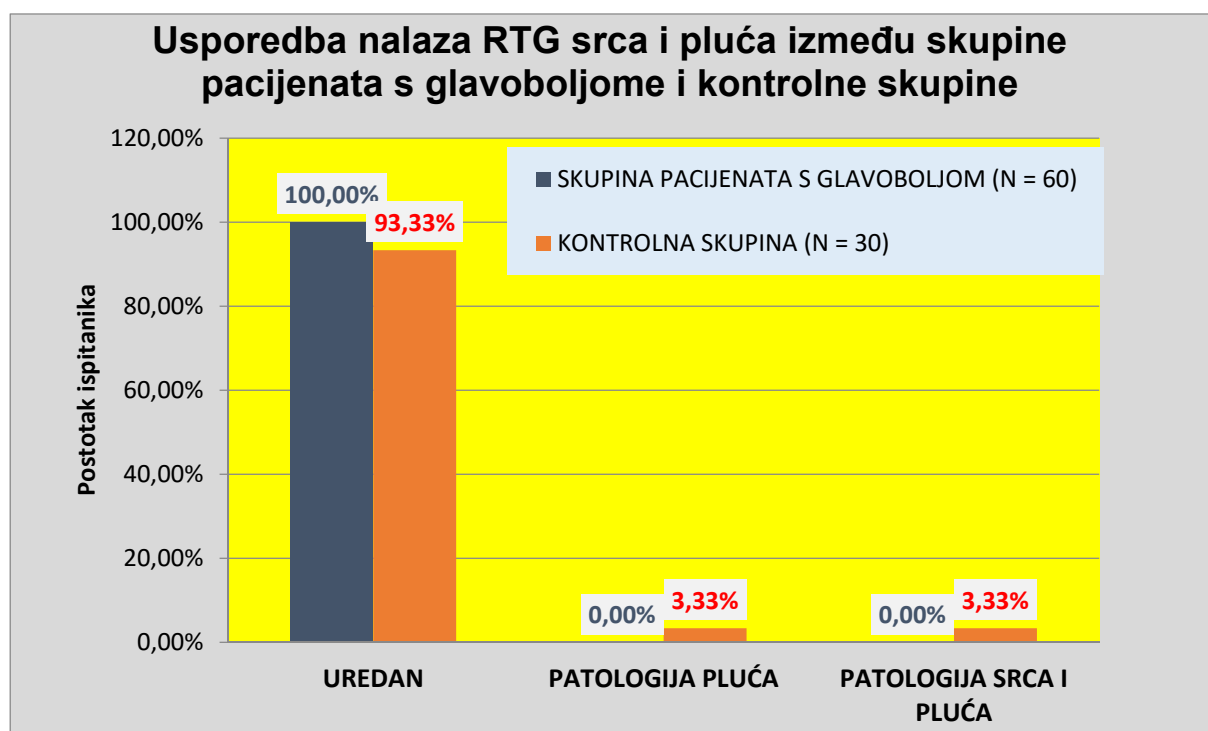


**Slika 80. Grafički prikaz usporedbe nalaza EKG-a između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

**Tablica 23. Nalaz rendgenskog pregleda srca i pluća u pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	60	28
PATOLOGIJA PLUĆA	0	1
PATOLOGIJA SRCA I PLUĆA	0	1
$\Sigma$	60	30
HI-KVADRAT (KORIGIRANI)	4,0909	
p-VRIJEDNOST	0,0431	

Iz tablice 23. i slike 81. je vidljivo da u skupini pacijenata s glavoboljom (N=60) nije evidentiran patološki nalaz na rendgenskim snimkama srca i pluća, dok su u kontrolnoj skupini (N=30) evidentirana dva patološka nalaza ( $p < 0,05$ ).

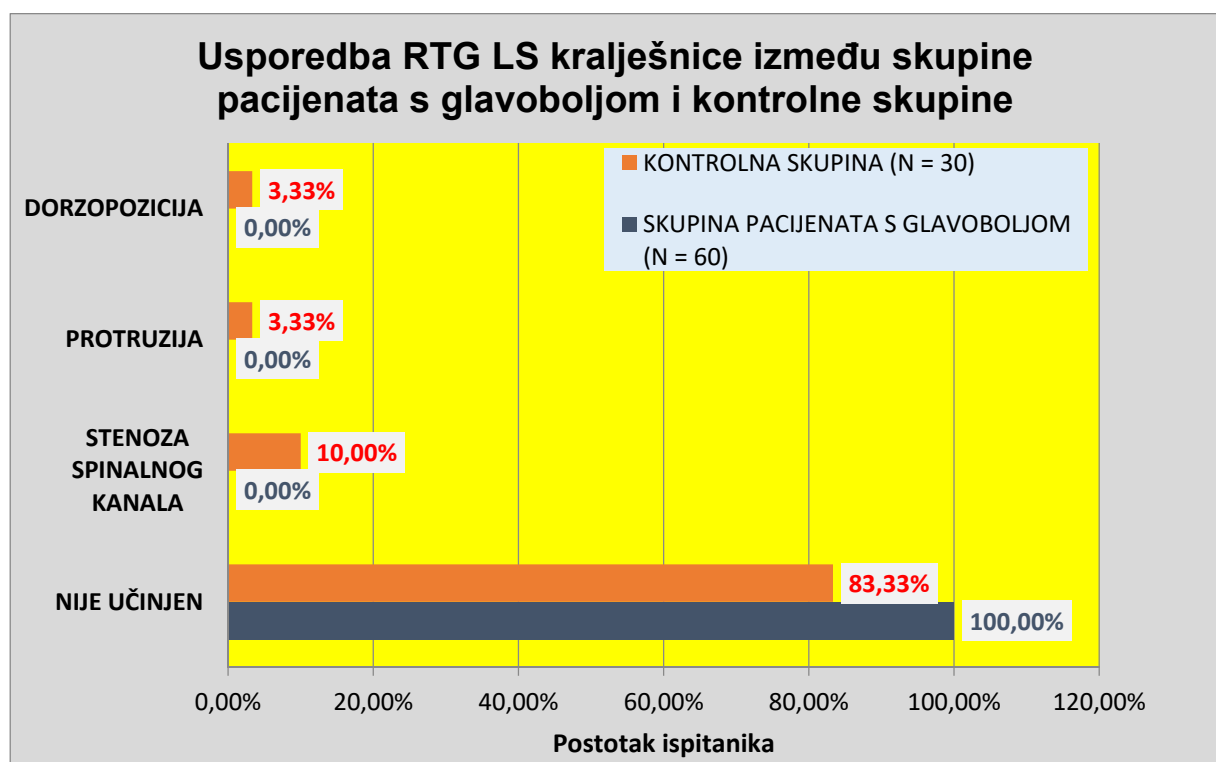


**Slika 81. Grafički prikaz usporedbe rendgenskog nalaza srca i pluća između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

**Tablica 24. Nalaz rendgenskog pregleda slabinske kralješnice u obje skupine:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
NIJE UČINJEN	60	25
STENOZA SPINALNOG KANALA	0	3
PROTRUZIJA	0	1
DORZOPOZICIJA	0	1
Σ	60	30
HI-KVADRAT (KORIGIRANI)	10,5882	
p-VRIJEDNOST	0,0011	

Iz tablice 24. i slike 82. je vidljivo da su rendgenski nalazi slabinske kralješnice u pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom (N=60) svi urednog nalaza, dok je u kontrolnoj skupini (N=30) evidentirano 5 patoloških nalaza ( $p < 0,01$ ).

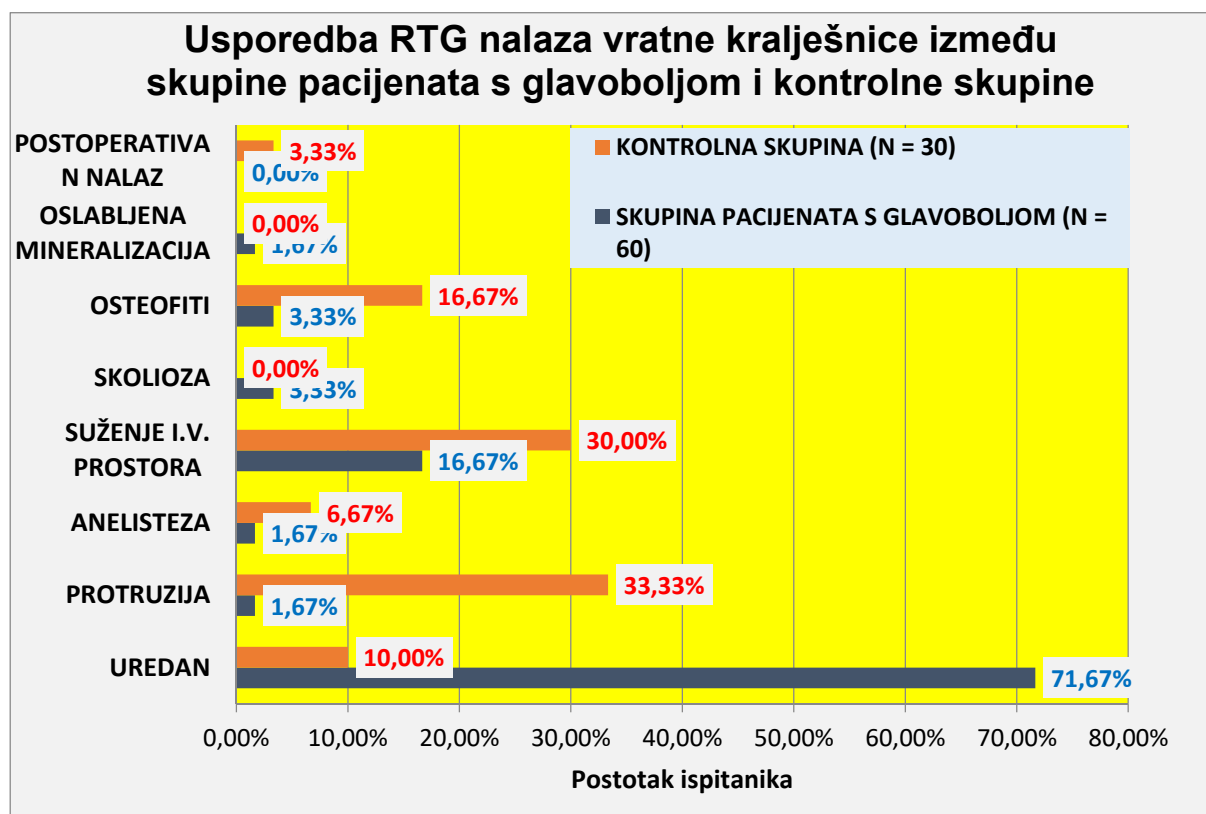


**Slika 82. Grafički prikaz usporedbe rendgenskog nalaza slabinske kralješnice između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.**

Tablica 25. Nalaz rendgenskog pregleda vratne kralješnice u obje skupine ispitanika.

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	43	3
PROTRUZIJA	1	10
ANELISTEZA	1	2
SUŽENJE I.V. PROSTORA	10	9
SKOLIOZA	2	0
OSTEOFITI	2	5
OSLABljena MINERALIZACIJA	1	0
POSTOPERATIVAN NALAZ	0	1
$\Sigma$	60	30
HI-KVADRAT (KORIGIRANI)	15,1367	
p-VRIJEDNOST	0,0001	

Iz tablice 25. i slike 83. je vidljivo da su rendgenski nalazi vratne kralješnice u pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom (N=60) u 43 slučaja urednog nalaza, dok su u kontrolnoj skupini (N=30) evidentirana samo 3 urednog nalaza ( $p < 0,01$ ).

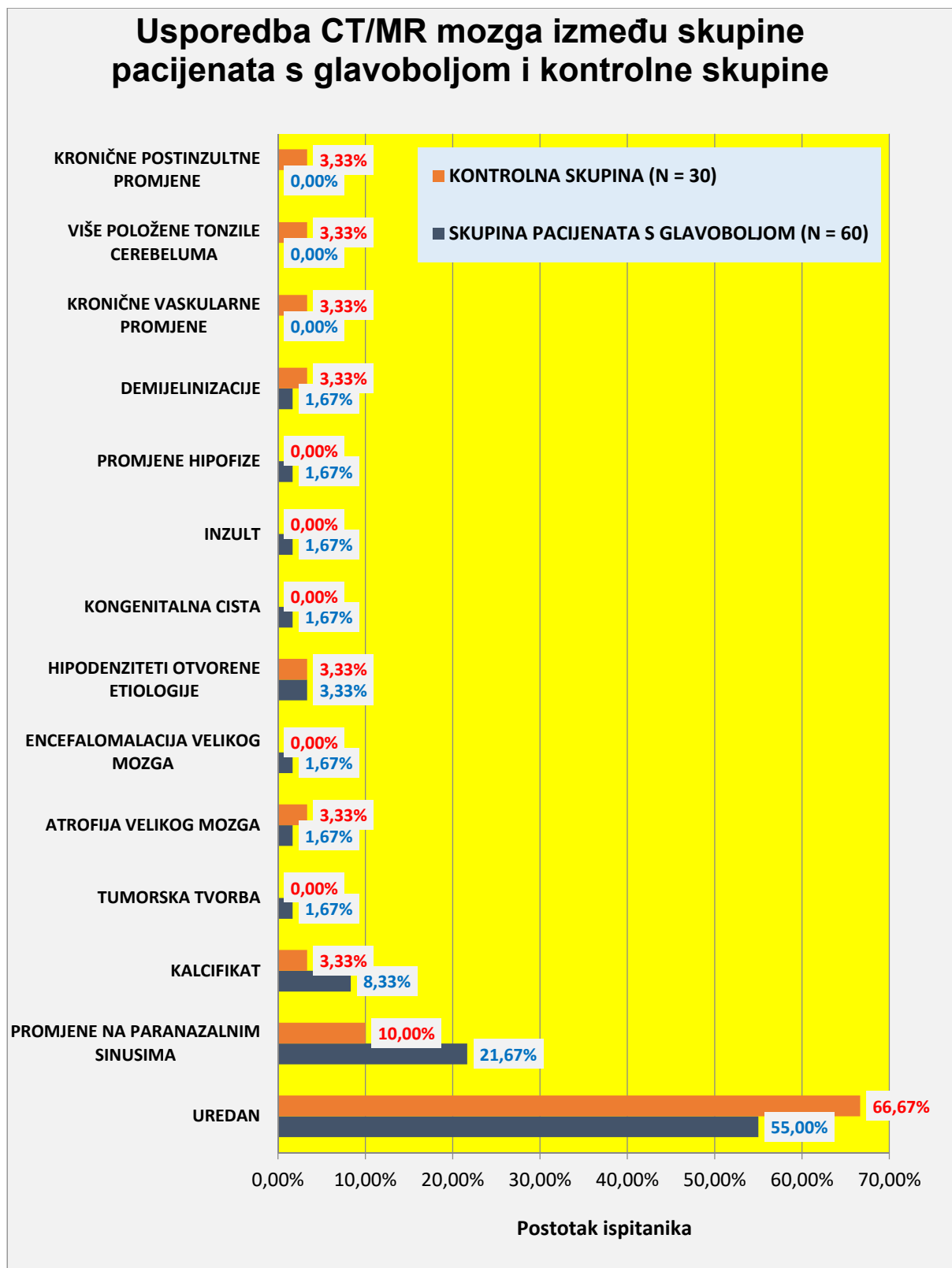


Slika 83. Grafički prikaz usporedbe rendgenskog nalaza vratne kralješnice između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

**Tablica 26. Nalaz kompjuterizirane tomografije ili magnetske rezonance mozga (CT/MR mozga) u pacijenata iz skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine:**

	SKUPINA PACIJENATA S GLAVOBOLJOM	KONTROLNA SKUPINA
UREDAN	33	20
PROMJENE NA PARANAZALNIM SINUSIMA	13	3
KALCIFIKAT	5	1
TUMORSKA TVORBA	1	0
ATROFIJA VELIKOG MOZGA	1	1
ENCEFALOMALACIJA VELIKOG MOZGA	1	0
HIPODENZITETI OTVORENE ETIOLOGIJE	2	1
KONGENITALNA CISTA	1	0
INZULT	1	0
PROMJENE HIPOFIZE	1	0
DEMIJELINIZACIJE	1	1
KRONIČNE VASKULARNE PROMJENE	0	1
VIŠE POLOŽENE TONZILE CEREBELUMA	0	1
KRONIČNE POSTINZULTNE PROMJENE	0	1
<b>Σ</b>	<b>60</b>	<b>30</b>
HI-KVADRAT (KORIGIRANI)		1,1244
p-VRIJEDNOST		0,2890

Iz tablice 26. i slike 84. je vidljivo da 33 pacijenta skupine pacijenata s glavoboljom (N=60) imaju uredan slikovni nalaz mozga (MSCT/MR). 13 ispitanika iste skupine ima promjene paranazalnih sinusa, 5 kalcifikat, 1 ima tumorsku tvorbu, 1 atrofiju velikog mozga, 1 encefalomalaciju velikog mozga, 2 hipodenzitete otvorene etiologije, 1 kongenitalnu cistu, 1 moždani udar, 1 promjene hipofize, 1 demijelinizacijske promjene. U kontrolnoj skupini (N=30) svega 3 ispitanika imaju promjene na paranazalnim sinusima, 1 ima kalcifikat, 1 atrofiju velikog mozga, 1 hipodenzitete otvorene etiologije, 1 ima kronične vaskularne promjene, a 1 kronične postinzultne promjene. 1 ispitanik ima više položene tonzile malog mozga. Iz korigiranog  $\chi^2$  testa zaključujemo da nema statistički značajne razlike između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine ispitanika ( $p > 0,05$ ).



Slika 84. Grafički prikaz usporedbe MSCT/MR mozga između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine.

## 5.2. Testiranje hipoteza i zaključci

Iz tablica i grafičkih prikaza analiziranih usporedbi nalaza dijagnostičkih postupaka učinjenih u svih ispitanika vidljivo je da u analizi refleksa treptaja postoji statistički značajna razlika ( $p < 0,01$ ) između skupine pacijenata s glavoboljom i kontrolne skupine što odgovara postavljenoj znanstvenoj hipotezi da se analizom refleksa treptaja u pacijenta s glavoboljom može utvrditi postojanje disfunkcije trigeminalnog živca.

Svi ulazni podaci su nominalni (kategorizirani). Pripadnost pacijenata skupini pacijenata s glavoboljom i kontrolnoj skupini modelirani su slučajnom varijablom  $X$  s ishodima 0 (glavobolja) ili 1 (kontrolna).

Svakom od ispitanika analiziran je refleks treptaja te ocijenjen kao uredan, promijenjen jednostrano ili promijenjen obostrano, što modeliramo slučajnom varijablom  $Y$  s ishodima 0 (uredan), 1 (promijenjen jednostrano) i 2 (promijenjen obostrano).

U statističkim testovima nisu pravljeni razlike između refleksa treptaja promijenjenog jednostrano i obostrano, već je samo evidentirano postojanje patološki promijenjenog refleksa treptaja. U tom smislu i realizaciju slučajne varijable  $Y$  promatra se kao 0 (uredan) i 1 (promijenjen).

Budući da su svi podaci nominalni, statističke testove koji se primijenjeni su ili  $\chi^2$ -test sa Yatesovom korekcijom ili Fisherov egzaktni test. Oba testa su neparametarski statistički testovi i za oba statistička testa postoje nužni preduvjeti koji moraju biti zadovoljeni da bi se test mogao primijeniti na konkretne podatke.

U tablici 27. pobrojani su svi ispitanici i smješteni su u tablicu ovisno o tome kojoj skupini pripadaju i imaju li evidentiran promijenjen refleks treptaja. Iz tablice 27. je vidljivo da je u pacijenata s izraženom glavoboljom frekvencija evidentiranog promijenjenog refleksa treptaja viša nego u pacijenata iz kontrolne skupine.

**Tablica 27.** Tablicom 2x2 (žuta polja) izražene su frekvencije urednog nalaza i promijenjenog refleksa treptaja u skupine s izraženom glavoboljom i kontrolne skupine.

	REFLEKS TREPTAJA		UKUPNO
	UREDAN	PROMIENJEN	
SKUPINA S GLAVOBOLJOM	25	35	60
KONTROLNA SKUPINA	24	6	30
UKUPNO	49	41	90

### 5.2.1. Cilj statističkog testa

Cilj statističkog testa je da se s određenom vjerojatnosti pokaže statistička zavisnost slučajnih varijabli  $X$  i  $Y$ . Iz tog razloga smo definirali nul-hipotezu i alternativnu hipotezu u poglavlju 2.

### 5.2.2. $\chi^2$ - statistički test na cjelokupnom uzorku

Statističkim testom odbačena je nul-hipoteza i prihvaćena alternativna hipoteza s određenim (predefiniranim) nivoom značajnosti.

$\chi^2$  - test i Fisherov egzaktni test (muški pacijenti) su u svim slučajevima odbacili nul-hipotezu i prihvatili alternativnu statističku hipotezu s odabranim nivoom značajnosti  $\alpha = 0,05$  što znači da je vjerojatnost moguće pogreške tj. pogrešnog prihvaćanja alternativne hipoteze manja od 0.05 (5 %) (pogreška prve vrste).

Za nivo značajnosti statističkog testa, kao što je gore istaknuto, odabran je parametar  $\alpha = 0,05$ . Kod ovog testa prvi korak je računanje stupnja slobode koji se računa prema sljedećoj formuli:

$$(\text{broj redaka} - 1) * (\text{broj stupaca} - 1) = 1 * 1 = 1,$$

gdje broj redaka označava broj redaka (žuta polja) u tablici 24 i istovjetno za broj stupaca. U tablici kritičnih  $\chi^2$  - vrijednosti (vidite na primjer [1]) vidimo da za  $\alpha = 0,05$  i 1 stupanj slobode kritična  $\chi^2$  - vrijednost iznosi 3,84.

Sljedeći korak u ovom testu je računanje vrijednosti same  $\chi^2$  - statistike. Vrijednost  $\chi^2$  - statistike računa se prema sljedećoj formuli:

$$\chi^2 = \sum \frac{(O-E)^2}{E},$$

Gdje  $O$  označava opažene (engl. *observed*) frekvencije, a  $E$  očekivane (engl. *expected*) frekvencije.

Očekivane frekvencije od tablice 27. dane su sljedećom tablicom:



**Tablica 28:** Tablicom  $2 \times 2$  (žuta polja) izražene su očekivane frekvencije urednog ili promjenjenog refleksa treptaja u skupini s izraženom glavoboljom i kontrolne skupine.

OČEKIVANE FREKVENCIJE REFLEKSA TREPTAJA		
	UREDAN	PROMIJENJEN
SKUPINA S GLAVOBOLJOM	32,66	27,33
KONTROLNA SKUPINA	16,33	13,66

Očekivane frekvencije računaju se kao zbroj frekvencija određenog stupca puta zbroj frekvencija određenog retka podijeljeno s ukupnom veličinom uzorka. Na primjer, očekivana frekvencija 32,66 iz prvog retka i prvog stupca tablice 25. dobivena je kao umnožak zbroja frekvencija prvog retka sa zbrojem frekvencija prvog stupca tablice 24. podijeljeno s ukupnom veličinom uzorka:  $60 \cdot 49 / 90$ . Analogno su izračunate ostale očekivane frekvencije.  $\chi^2$  - test se smatra vjerodostojnim ukoliko su vrijednosti svih očekivanih frekvencija veće od 5 što je u ovom slučaju ispunjeno.

Nakon što su poznate frekvencije i očekivane frekvencije lako se računa vrijednost test-statistike  $\chi^2$  - testa, prema gore definiranoj formuli. U našem slučaju dobijemo sljedeće:

$$\chi^2 = 10,35$$

Valja primijetiti da vrijednost  $\chi^2$  - statistike znatno ovisi o udaljenosti očekivanih frekvencija od stvarnih. Ukoliko je ta udaljenost izražena, brojnik u formuli značajno raste zbog same kvadratne ovisnosti (udaljenost se kvadrira).

Za izračunavanje same vrijednosti  $\chi^2$  - statistike mogu se koristiti različiti alati. između ostaloga, postoji pregršt online dostupnih alata. Za potrebe ovog statističkog testa korišten je Yatesov  $\chi^2$  - test dostupan na [www.vassarstats.net](http://www.vassarstats.net). Sam test vraća još jedan bitan podatak koji se naziva  $p$ -vrijednosti. U ovom slučaju  $p$  vrijednost iznosi 0,0013 što je striktno manje od odabranog nivoa značajnosti  $\alpha = 0,05$ .

Budući da je vrijednost  $\chi^2$  - statistike jednaka 10,35 što je striktno veće od kritične  $\chi^2$  - vrijednosti koja iznosi 3,84 odbacujemo nul-hipotezu i kažemo da na nivou značajnosti  $\alpha = 0,05$  postoji značajna statistička veza (zavisnost) između varijabli  $X$  i  $Y$ , tj. između pripadnosti kontrolnoj skupini ili skupini pacijenata s izraženom glavoboljom i postojanja tj. nepostojanja patološki promijenjenog refleksa treptaja.

### 5.2.3. $\chi^2$ - statistički test na ženama

Kao što je već i istaknuto, veći dio uzorka čine žene. Stoga slučajnom varijablom  $X$  s vrijednostima iz skupa  $\{0,1\}$  modeliramo pripadnost ženskih pacijenata u kontrolnu skupinu ili u skupinu pacijenata s izraženom glavoboljom. Značenje slučajne varijable  $Y$  s vrijednostima iz skupa  $\{0,1\}$  ostaje nepromijenjeno. Sljedećom tablicom dane su frekvencije i očekivane frekvencije u ovom dijelu uzorka.

**Tablica 29.** U tablici su prikazane frekvencije za ispitanike ženskog spola.

	REFLEKS TREPTAJA		UKUPNO
	UREDAN	PROMIJENJEN	
SKUPINA S GLAVOBOLJOM	21	23	44
KONTROLNA SKUPINA	15	4	19
UKUPNO	36	27	63

**Tablica 30:** U tablici su prikazane očekivane frekvencije.

OČEKIVANE FREKVENCIJE REFLEKSA TREPTAJA		
	UREDAN	PROMIJENJEN
SKUPINA S GLAVOBOLJOM	25,14	18,85
KONTROLNA SKUPINA	10,86	8.14

Budući da su sve očekivane frekvencije značajno veće od 5, rezultati  $\chi^2$  - testa mogu se smatrati vjerodostojnima. Kritična vrijednost  $\chi^2$  - testa za  $\alpha = 0,05$  i 1 stupanj slobode i dalje iznosi 3,84. Za potrebe ovog statističkog testa ponovo je korišten Yatesov  $\chi^2$  - test dostupan na [www.vassarstats.net](http://www.vassarstats.net).

Zaključuje se da vrijednost  $\chi^2$  - statistike iznosi 4,08 što je striktno veće od kritične  $\chi^2$  - vrijednosti koja iznosi 3,84. Stoga se opet odbacuje nul-hipoteza i kažemo da na nivou značajnosti  $\alpha = 0,05$  postoji značajna statistička veza (zavisnost) između varijabli  $X$  i  $Y$ , tj. između pripadnosti kontrolnoj skupini ili skupini pacijenata s izraženom glavoboljom i postojanja tj. ne postojanja patološki promijenjenog refleksa treptaja.

### 5.2.4. $\chi^2$ - statistički test i Fisherov egzaktni test na muškarcima

U ovom kontekstu slučajnom varijablom  $X$  s vrijednostima iz skupa  $\{0,1\}$  modelirana je pripadnost muških pacijenata u kontrolnu skupinu ili u skupinu pacijenata s izraženom glavoboljom. Značenje slučajne varijable  $Y$  s vrijednostima iz skupa  $\{0,1\}$  ostaje nepromijenjeno. Sljedećom tablicom dane su frekvencije i očekivane frekvencije u ovom dijelu uzorka.

**Tablica 31.** U tablici su prikazane frekvencije za mušku populaciju.

	REFLEKS TREPTAJA		UKUPNO
	UREDAN	PROMIJENJEN	
SKUPINA S GLAVOBOLJOM	4	12	16
KONTROLNA SKUPINA	9	2	11
UKUPNO	13	14	27

**Tablica 32.** U tablici su prikazane odgovarajuće očekivane frekvencije.

OČEKIVANE FREKVENCije REFLEKS TREPTAJA		
UREDAN	PROMIJENJEN	
SKUPINA S GLAVOBOLJOM	7,70	8,29
KONTROLNA SKUPINA	5,29	5,70

Nužan uvjet da bi se  $\chi^2$  - test smatrao vjerodostojnim je da sve očekivane frekvencije budu veće od 5, a sam uzorak veći od 20. Iako su oba preduvjeta zadovoljena, čak su dvije očekivane frekvencije relativno blizu broju 5. Iz tog će se razloga na ovom uzorku napraviti i  $\chi^2$  - test i Fisherov egzaktni test koji se uglavnom koristi za nominalne podatke u slučajevima kada je uzorak malen ili kada su očekivane frekvencije malene (manje ili vrlo blizu broju 5). Kritična vrijednost  $\chi^2$  - testa za  $\alpha = 0,05$  i 1 stupanj slobode iznosi 3,84, a za potrebe ovog statističkog testa ponovo je korišten Yatesov  $\chi^2$  - test dostupan na [www.vassarstats.net](http://www.vassarstats.net).

Vrijednost  $\chi^2$  - statistike iznosi 6,31 što je striktno veće od kritične  $\chi^2$  - vrijednosti koja iznosi 3,84. Stoga se opet odbacuje nul-hipoteza, a na nivou značajnosti  $\alpha = 0,05$  postoji značajna statistička veza (zavisnost) između varijabli  $X$  i  $Y$  tj. između pripadnosti kontrolnoj skupini ili skupini pacijenata s izraženom glavoboljom i postojanja tj. nepostojanja patološki promijenjenog refleksa treptaja.

### 5.2.5. Fisherov egzaktni test na muškarcima

Kod Fisherovog egzaktnog testa opet će se odrediti parametar  $\alpha = 0,05$ . Za potrebe ovog statističkog testa korišten je Fisherov egzaktni test dostupan na [www.vassarstats.net](http://www.vassarstats.net). Ovaj test direktno računa  $p$ -vrijednost koja u ovom slučaju iznosi 0,005.

Budući da je  $p < \alpha$ , odbacuje se nul-hipoteza, a na nivou značajnosti  $\alpha = 0,05$  postoji značajna statistička veza, odnosno zavisnost ( $p < 0,05$ ) između varijabli  $X$  i  $Y$  tj. između pripadnosti kontrolnoj skupini ili skupini pacijenata s izraženom glavoboljom i postojanja tj. nepostojanja patološki promijenjenog refleksa treptaja. Drugim riječima, Fisherov egzaktni test samo potvrđuje rezultat koji smo dobili primjenom  $\chi^2$  – testa.

## 5.3. Procjena vjerojatnosti

Svi statistički testovi koje smo napravili su potvrdili da na nivou značajnosti  $\alpha = 0,05$  treba odbaciti nul-hipotezu i prihvatiti alternativnu hipotezu. Drugim riječima, potvrdila se pretpostavka da su slučajne varijable  $X$  i  $Y$  zavisne. Međutim, cilj istraživanja je bolje razumjeti tu zavisnost jer na to pitanje statistički testovi nisu odgovorili već su samo detektirali postojanje zavisnosti.

Posebice se htjela kvantizirati zavisnost sljedećeg:

1. Ukoliko pacijent ima glavobolju ( $X = 0$ ), kolika je vjerojatnost postojanja patološki promijenjenog refleksa treptaja ( $Y = 1$ )?
2. Ukoliko pacijent ima detektiran patološki promijenjen refleks treptaja ( $Y = 1$ ), kolika je vjerojatnost da pripada skupini sa izraženom glavoboljom ( $X = 0$ )?

Korištena je relativna frekvencija za procjenu vjerojatnosti. Relativna frekvencija se definira kao broj izmjerenih vrijednosti varijable koje pripadaju nekoj kategoriji podijeljen s ukupnim brojem izmjerenih vrijednosti za ispitivanu varijablu.

Odgovarajuće relativne frekvencije prikazuju se sljedećim tablicama:

**TABLICE RELATIVNIH FREKVENCIJA:**

**Tablica 33:** U tablici su prikazane odgovarajuće relativne frekvencije (crveno).

	REFLEKS TREPTAJA		UKUPNO
	UREDAN	PROMIJENJEN	
SKUPINA S GLAVOBOLJOM	25/60=0,42	35/60=0,58	1
KONTROLNA SKUPINA	24/30=0,8	6/30=0,2	1

**Tablica 34:** U tablici su prikazane odgovarajuće relativne frekvencije (crveno).

	REFLEKS TREPTAJA	
	UREDAN	PROMIJENJEN
SKUPINA S GLAVOBOLJOM	25/49=0,51	35/41=0,85
KONTROLNA SKUPINA	24/30=0,49	6/41=0,15
UKUPNO	1	1

Iz tablice 33. i tablice 34. procjenjujemo sljedeće vjerojatnosti:

- ukoliko pacijent ima glavobolju, u 58 % slučajeva imat će evidentiran i patološki promijenjen refleks treptaja (tablica 33.)
- ukoliko pacijent ima evidentiran patološki promijenjen refleks treptaja, u 85 % slučajeva imat će izražen problem s glavoboljom. (Tablica 34.)

Drugim riječima, izračunavanje relativnog rizika za pojavu glavobolje pokazuje da osobe s patološkim nalazom refleksa treptaja imaju  $0,85/0,15 = 5,6$  puta veći rizik za pojavu glavobolje od osoba s normalnim nalazom refleksa treptaja. Izračunavanje relativnog rizika za pojavu glavobolje pokazalo je da žene s patološkim nalazom refleksa treptaja imaju 4,1 puta veći rizik za pojavu glavobolje u žena s normalnim nalazom refleksa treptaja (OR = 4,107; 95% CI = 1,036 – 17,565) (Tablica 5). Izračunavanje relativnog rizika za pojavu glavobolje pokazalo je da muškarci s patološkim nalazom refleksa treptaja imaju 13,5 puta veći rizik za pojavu glavobolje od muškaraca s normalnim nalazom refleksa treptaja (OR = 13,500; 95% CI = 1,555 – 153,646) (Tablica 6). U usporedbi s nalazom za žene uočava se višestruko veći rizik za pojavu glavobolje u muškaraca s patološkim refleksom treptaja nego u žena s poremećajem toga refleksa (13,5 : 4,1).

## **6. RASPRAVA**

Glavobolja, uzrokujući bol i onesposobljenost pojedinca, ima značajan utjecaj na njegov emocionalni, socijalni i ekonomski aspekt svakodnevnog života. Kod primarnih glavobolja koje se često ponavljaju, kao i kod kroničnog bola druge vrste, česte su promjene raspoloženja. U nekih osoba postoji i manjak emocionalne kontrole. Pacijenti često imaju strah da neće ispuniti tuđa očekivanja te društvene i obiteljske obaveze, što izaziva osjećaj bespomoćnosti i može uzrokovati povećani stres te stvara podlogu za daljnje napadaje glavobolje, kao i za razvoj pratećih anksio-depresivnih tegoba.

Smatra se da između 15 i 20 % svih ljudi trajno ili češće povremeno pati od glavobolje. Pojava glavobolje najčešća je u dobi između 25 i 65 godina života. Češće su u žena, u urbanoj populaciji i u populaciji razvijenog svijeta te u osoba čije zanimanje zahtjeva boravak u zatvorenim prostorijama sa sjedenjem, psihičkim naporom i koncentracijom. Istraživanja ukazuju da su glavobolje češće u neudanih (neoženjenih) nego u udanih (oženjenih). Poznato je da glavobolja nisu pošteđena niti djeca. Smatra se da između 4 do 6 % djece u dobi do 12. godine života ima glavobolje, dok glavobolje ima između 10 i 15 % tinejdžera. Neka istraživanja ukazuju da se glavobolja javlja čak i u predškolske djece i to između 3 i 5 %. Osjećaj bola je subjektivan, pa ga svaki pojedinac opisuje na svoj način.

Utječući na svakodnevno funkcioniranje pojedinca u svim segmentima, glavobolja utječe i na sve segmente društva, stoga je Svjetska zdravstvena organizacija stavila glavobolje u vrh stanja koja uzrokuju značajno smanjenje opće i radne životne sposobnosti. Smatra se da je radna sposobnost za vrijeme napadaja migrene znatno smanjena. (1,2,95) Otprilike 3/4 pacijenata s migrenom ima smanjenu radnu sposobnost, a oko 1/2 pacijenata ima značajno smanjenu radnu sposobnost zbog samog bola, ali i pratećih simptoma (mučnina, nagon na povraćanje, foto i fono fobija) koji zahtijevaju prestanak svake aktivnosti i mirovanje. Postoje brojne studije i analize o procjeni troškova uzrokovanih migrenom. U direktne troškove se ubrajaju posjete liječniku obiteljske medicine, hitnoj službi, troškovi eventualne hospitalizacije te farmakoterapijski troškovi. Indirektni troškovi čine 2/3 ukupnih troškova, a u njih se ubrajaju troškovi uzrokovani izostancima s posla te troškovi zbog smanjene produktivnosti. Migrena se stoga može okvalificirati kao bolest sa značajnim utjecajem na ekonomiju društva u cjelini.

U ovu je studiju uključeno 90 ispitanika, a od toga 60 ispitanika s primarnom glavoboljom migrenskog ili tenzijskog tipa, dok je 30 ispitanika bilo uključeno u kontrolnu skupinu (cervikalni ili lumbosakralni sindrom). Dosadašnje spoznaje o patofiziologiji migrenske glavobolje i glavobolje tenzijskog tipa nepotpune su, ali svaka od studija upućuje na moguću ili sigurnu povezanost s poremećajem trigeminalnog živca. Koncept neurogeno

inducirane migrene datira još iz 1960. godine (Loring, F Chapman et al.). (142,143) Nerazjašnjeno je pitanje centralnog, perifernog ili mješovitog mehanizma nastanka migrene i tenzijskog tipa glavobolje. Kliničke pojave, kao što su pojačana kožna osjetljivost, hiperalgezija i alodinija, u primarnim glavoboljama govore u prilog izmijenjenog trigeminocervikalnog nociceptivnog sustava u smislu facilitacije ili senzitivacije centralnih nociceptivnih neurona. (144,145) Iako još uvijek nerazjašnjena, senzitivacija je moguća putem dva mehanizma: povećanim aferentnim podraživanjem s periferije (147) ili centralnim modulacijskim mehanizmima za bol. U prilog centralnim patofiziološkim mehanizmima govorili bi i izvještaji o slučajevima u kojima je kao odgovor na traumatsku ozljedu glave ili gornje cervikalne regije došlo do *remapiranja migrene* i njenog premještanja u područje traume s promijenjenim pratećim simptomima. (166) Fiziološki, periferna aferentna prepreka od druge i treće grane trigeminalnog živca prema neuronima drugog reda u trigeminalnoj jezgri uslijed akutne ozljede lica ili čeljusti, mogla bi inducirati centralne promjene u procesuiranju nociceptivnih signala iz područja glave i vrata uzrokujući *migrensko remapiranje*. (167, 168, 169) Generalna ideja da migrena ne uzrokuje trajne patološke promjene mozga te da se pacijenti s migrenom između napadaja ne razlikuju od zdravih nije opstala. Posebnom vrstom MRI snimanja mozga – DTI (diffusion tensor imaging) omogućen je prikaz orijentacije i anizotropije sive i bijele moždane tvari. (170) Takvim ispitivanjem moždanog tkiva u pacijenata s migrenom u periodu između migrenskih napadaja ustanovljene su difuzijske promjene neuronalnih struktura uključenih u procesuiranje trigeminalnog bola, osobito u talamokortikalnom traktu koji odgovara trećem redu neurona, što bi upućivalo na njegovu važnu ulogu u patofiziologiji migrene te na trajne difuzijske promjene trigeminalnog senzoričkog sustava. (171,172) Repetitivna stimulacija može modificirati sivu/bijelu tvar (173, 174), pa je moguće da su te promjene u pacijenata s migrenom zapravo odraz funkcijskih promjena na molekularnoj razini. (171) Iako trigeminalni živac inervira moždane ovojnice i vjerojatno sudjeluje u nastanku migrene, početni je mehanizam nastanka glavobolje još uvijek nedovoljno razumljiv. Neka istraživanja migrenske glavobolje s vizualnom auroom upućuju na ključnu ulogu šireće kortikalne depresije koja se smatra odgovornom za nastanak vizualne aure. (175, 176, 177) Prema ovom modelu smatra se da vazodilatacija i povećani vaskularni protok nisu potaknuli trigeminalnu aktivaciju i nocicepciju nakon kortikalne depresije, već da su se razvili primarno kao posljedica trigeminalne aktivacije. (179)

Ulogu perifernih mehanizama u migreni podupire istraživanje ultrastrukturnog izgleda i proteinske ekspresije zigomatikotemporalnog ogranka trigeminalnog živca (analizom likvidne



kromatografije/spektrometrijom masa) kojim su u pacijenata s migrenom identificirani različiti proteini i molekularne mreže. (181) Uzorci živaca u pacijenata s migrenom pokazivali su linearnu organizaciju, prekinute mijelinske ovojnice i ciljne aksone te diskontinuitet neurofilamenata sugerirajući aksonalne abnormalnosti. Najupečatljiviji nalaz bila je pretjerana količina mijelina oko aksona. Studijom je utvrđeno postojanje aksonalne abnormalnosti i disregulacije mijelinskog procesa u pacijenata s migrenom što bi moglo govoriti u prilog uloge perifernog mehanizma u nastanku migrene, a moglo bi objašnjavati i razlog zbog kojeg kirurško liječenje migrenskih glavobolja može biti uspješno. (181) Veličina kranio-vertebralnog kuta također bi mogla imati ulogu kao periferna noksa, međutim, rezultati istraživanja daju kontroverzne podatke. (185, 186)

Patofiziologija glavobolje tenzijskog tipa također je nepotpuno razjašnjena te se temeljem kliničkih ispitivanja smatra da bi u epizodičnoj tenzijskoj glavobolji važniju ulogu imali periferni mehanizmi dok bi u kroničnoj tenzijskoj glavobolji prednost bila data centralnim mehanizmima nastanka. Ipak, smatra se, da bi za započinjanje tenzijskog tipa glavobolje presudni bili periferni mehanizmi dok bi za njeno održavanje važniji bili centralni mehanizmi. (187) Smatra se da uslijed nekih stanja bolni podražaj iz miofascijalnog perikranijskog tkiva može biti prolongiran ili jačeg intenziteta nego uobičajeno. Mehanizam njegovog nastanka nije poznat, no moguće je da ga uzrokuje povećana mišićna aktivnost ili kemijski medijatori koji se otpuštaju zbog nekog lokalnog patološkog stanja. U većini slučajeva ti podražaji su samoograničavajući i manifestiraju se kao glavobolja kroz određeni period. U nekim slučajevima prolongirani nociceptivni podražaji u pacijenata s predispozicijom mogli bi dovesti do senzitivizacije nociceptivnih neurona drugog reda na razini spinalnog dorzalnog roga i trigeminalne jezgre s također nepoznatom fiziološkom podlogom. (188) Moguća je disfunkcija serotoninergičkog sustava, kao i involviranost endogenog opioidnog sustava koji pridonosi neravnoteži nociceptivnog i antinociceptivnog prijenosa. Određenu ulogu mogli bi imati i NMDA receptori, kao i stvaranje dušikovog oksida (NO). (189)

Trigeminalna neuralgija se, kao jedan od najčešćih uzroka bola u području lica, javlja s incidencijom 4-13 na 100.000 ljudi godišnje te pokazuje tendenciju polaganog porasta pojavnosti s porastom godina života. (42,43) Također se ubraja u najčešće tipove neuralgija koji se javljaju u starijoj životnoj dobi. Omjer zahvaćenih muškaraca i žena je 1:1.7. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije, prevalencija migrene u svijetu je oko 10 % trenutno, dok se smatra da je prevalencija migrene za cijeli životni vijek oko 14 %. (97)

Ženske osobe čine 75 % oboljelih. Za tenzijski tip glavobolje, životna prevalencija kreće se između 30 % i 78 %. Najčešći je primarni tip glavobolje, a pogađa oko 21 % svjetske populacije s muško-ženskim omjerom 1:1.4. (120,121)

Prema podacima koji su dobiveni u ovom istraživanju, oko 50 % ispitanika bilo je u dobi od 30 do 50 godina uz medijan oko 44. godine što odgovara ranije prikazanim podacima. Kvantitativne i kvalitativne karakteristike glavobolja mijenjaju se porastom životne dobi te je reprezentativnost skupine bila od iznimne važnosti. Rezultati su pokazali da su u studiju bile uključene 63 žene i 27 muškaraca (omjer 2,3:1), što govori u prilog veće zastupljenosti žena s bolnim sindromima. Brojne su epidemiološke studije pokazale veću prevalenciju bolnih sindroma u žena nego u muškaraca, kao i to da žene percipiraju bol tijekom dužeg vremenskog razdoblja za razliku od muškaraca (66,74). Razlika je prisutna i u odgovoru na analgetsku terapiju (na animalnim modelima). Dijagnoza migrene postavljala se na temelju kliničke slike koja mora zadovoljavati kriterije Međunarodnog društva za glavobolju. (41) Kriteriji su sljedeći: pacijent mora imati najmanje 5 napadaja u trajanju od 4 do 72 sata s najmanje dvije od sljedećih karakteristika: unilateralna lokalizacija, pulsirajući karakter, umjeren do jak intenzitet, pogoršanje s fizičkom aktivnošću/izbjegavanje rutinske fizičke aktivnosti. Zatim, tijekom glavobolje pacijent mora imati barem jednu od sljedećih karakteristika: povraćanje i/ili mučnina, foto i fonofobija. Epizodični tenzijski tip glavobolje karakterizira najmanje 10 prethodnih glavobolja koje ispunjavaju sljedeće kriterije: glavobolja kroz manje od 15 dana mjesečno, trajanje glavobolja od 30 min do 7 dana. Najmanje dvije od sljedećih karakteristika bola: karakter pritiska/stezanja, blagi ili umjereni intenzitet, lokalizirana obostrano, ne pogoršava se rutinskom fizičkom aktivnošću. Oboje navedeno: bez mučnine i povraćanja, bez foto i fonofobije ili prisustvo jedne od njih. Isključena sekundarna glavobolja. Kronični tenzijski tip glavobolje karakterizira prisustvo glavobolje više od 15 dana mjesečno kroz više od 6 mjeseci koja ispunjava iste kriterije kao i epizodični tip tenzijske glavobolje. Kod uključivanja u studiju su pored dijagnostičke obrade kojom su isključene sekundarne glavobolje evaluirani simptomi te su ispitanici uključeni u ispitivanje na osnovu klinički postavljene dijagnoze a u skladu s ranije navedenim kriterijima. Na doživljaj boli pa tako i na pojedine tipove primarnih glavobolja osim spola utječu i različiti socioekonomski i kulturalni čimbenici koji uključuju etničku i vjersku pripadnost, ekonomski status, zanimanje, radni status, bračni status, stupanj obrazovanja, životni stil.

Bol se definira kao subjektivan osjećaj te ga je već prema samoj definiciji teško kvantificirati. Putevi bola u području limbičkog sustava dobivaju pridruženu afektivnu

komponentu te doživljaj bola ovisi o karakteristikama pojedinca. Ranije navedene činjenice potvrđene su i studijama koje su u evaluaciji bola uključivale metode slikovnog prikaza što ukazuje na nužnost individualnog pristupa u samoj evaluaciji bola, ali i u planiranju terapije. U praksi se za mjerenje intenziteta bola najčešće primjenjuje vizualna analogna skala (VAS) bola, odnosno upitnik za kvalitetu života koji uključuje ukupno, psihičko i fizičko zdravlje (SF 36) kao i različite skale depresije kojima se pokušavaju evaluirati pridruženi depresivni simptomi (Hamiltonova skala, Beckova skala depresije).

Refleks treptaja je objektivna neurofiziološka metoda za utvrđivanje statusa trigeminalnog sustava, facijalnog živca i lateralneog dijela produžene moždine. Ispitivanja refleksa treptaja u pacijenata s migrenom i kontrolne skupine bez migrene pokazala su dvojbene rezultate. Nekim istraživanjima je utvrđena signifikantna razlika u R1 latencijama (statistički značajno kraća (190) ili duža (191) u skupini migrenskih pacijenata). Međutim, s obzirom na to se smatra da spinalna trigeminalna jezgra ima udio u patofiziologiji migrene, od veće važnosti su R2 i R2' latencije koje su anatomske povezane sa spinalnom trigeminalnom jezgrom. (190) U nekim istraživanjima nije pronađena signifikantna razlika tih kasnih odgovora refleksa treptaja, dok je u drugima dokazano nesignifikantno skraćivanje R2 latencije u skupini pacijenata s migrenom bez aure. (190) Abnormalna latencija kasnog R2 odgovora mogla bi biti rezultat senzitivacije interneurona moždanog debla, koja je moguće uključena u patofiziologiju trigeminovaskularnog poremećaja u migreni. U nekim studijama je pokazano skraćivanje R2 latencije u zdravih ispitanika nakon izlaganja tvarima koje su izazivale napadaj migrenske glavobolje. (190) Interiktalnim ispitivanjem habituacije refleksa treptaja u pacijenata koji boluju od migrene utvrđeno je da je ona najviše pogođena u zdravih osoba s obiteljskom anamnezom migrene, zatim u pacijenata s migrenom bez aure u kojih je obrnuto proporcionalna učestalosti napadaja, a vjerojatno je posljedica trigeminalne senzitivacije (192) U drugom istraživanju ustanovljeno je da je habituacija refleksa treptaja u pacijenata s kroničnom migrenom značajno reducirana van napadaja te da postoji povezanost smanjene habituacije i povećane učestalosti napadaja. (193) Intenzitet podražaja u tijeku napadaja bio je znatno niži na glavoboljom (više) pogođenoj strani. Reducirana habituacija ukazuje na abnormalnu podražljivost u kroničnoj migreni, dok niži intenzitet podražaja ukazuje na prisutan mehanizam centralne senzitivacije.

Istraživanja kojima je ispitivan refleks treptaja u kroničnoj tenzijskoj glavobolji uglavnom su pokazala uredne R1, R2 i R2' latencije što bi ukazivalo na intaktne interneurone trigeminalnog i ličnog živca, kao i refleksni luk refleksa treptaja. (194, 195, 196) Međutim, neki

autori ipak ne isključuju ulogu centralnog mehanizma u patofiziologiji epizodične glavobolje tenzijskog tipa (istraživanjima utvrđene statistički značajne produljene vrijednosti R2 i R2' latencija). (194, 197, 198). U istraživanju je dokazano da u skupini pacijenata s glavoboljom od ukupno 60 ispitanika njih 35 ima promijenjen refleks treptaja dok u kontrolnoj skupini, od ukupno 30 ispitanika njih 6 ima promijenjen refleks treptaja. Rezultati ukazuju da je u ispitanika s izraženom glavoboljom frekvencija promijenjenog refleksa treptaja viša nego u ispitanika iz kontrolne skupine. Također su rezultati pokazali na nivou značajnosti  $\alpha = 0,05$  da postoji značajna statistička veza (zavisnost) između pripadnosti kontrolnoj skupini ili skupini pacijenata s izraženom glavoboljom i nalaza refleksa treptaja (urednog ili patološkog), gledano za oba spola zajedno. Kada je istraživana pripadnost pojedinoj skupini ovisno o spolu, na osnovu rezultata možemo zaključiti ako ispitanik (bez obzira na spol) ima glavobolju, u 58 % slučajeva imat će evidentiran patološki nalaz refleksa treptaja, dok će u 42 % slučajeva biti evidentiran uredan nalaz. Ukoliko ispitanik (bez obzira na spol) nema glavobolju, vjerojatnost da ima patološki nalaz refleksa treptaja je 20 %, dok će u 80 % slučajeva biti zabilježen uredan nalaz blink refleksa. Ukoliko se registrira patološki nalaz refleksa treptaja (bez obzira na spol), u 85 % slučajeva prisutna je glavobolja, dok u 15 % slučajeva uz patološki nalaz refleksa treptaja nije prisutna glavobolja. U ispitanika s urednim nalazom blink refleksa (bez obzira na spol) u 51 % slučajeva prisutna je i glavobolja, dok u preostalih 49 % slučajeva s urednim nalazom refleksa treptaja nije prisutna glavobolja.

Kako bi se bol mogao ispravno liječiti, potrebno ga je nekako objektivizirati. Razvojem tehnologije napreduju i dijagnostičke mogućnosti u medicini, no s obzirom da je bol subjektivan doživljaj objektivnog stanja, a neki ga još smatraju i petim vitalnim znakom, teško je sam bol dobro kvantificirati. Dodatne teškoće u kvantificiranju bola uzrokuju i ranije opisani prateće smetnje od strane limbičkog sustava koji sudjeluje u modifikaciji puteva bola, a pridodaje svakom bolu i emocionalnu obojenost, odnosno vrlo često je zbog mehanizama negativne neuroplastičnosti uzrokom razvoja pratećih anksiodespresivnih tegoba. U prilog ovoj tvrdnji idu istraživanja pomoću funkcionalne magnetske rezonance mozga koja su pokazala da se isti bolni podražaj u različitim pojednaca reprezentira različitim intenzitetom i rasprostranjenošću u moždanom parenhimu. Ova saznanja govore u prilog individualiziranom pristupu u obradi i liječenju pacijenata s bolnim sindromima.

U svrhu pokušaja kvantificiranja bola, za ocjenu jačine bola koristi se nekoliko subjektivnih i objektivnih skala. Najpoznatija je vizualna analogna skala (VAS), koja se sastoji od linije dužine 10 cm na čijim su krajevima označene dijametralno suprotne jačine bola, a

pacijent treba označiti mjesto na liniji koje odgovara intenzitetu njegova bola onako kako ga on doživljava. Skala se boduje mjerenjem udaljenosti od točke *odsutnosti bola* do točke koju je pacijent označio. Numerička skala ocjenjuje jačinu bola na skali od 0 do 10, pri čemu 0 označava odsutnost bola, a 10 najjači mogući bol. Sljedeći korak u procjeni bola je uzimanje detaljne anamneze kako bi se odredilo vrijeme nastanka bola, lokalizacija te vremenska dinamika javljanja bola. Svi pacijenti su zadovoljavali kriterije za dijagnozu pojedine vrste primarne glavobolje prema međunarodnoj klasifikaciji glavobolja. Kliničkim pregledom potrebno je procijeniti status pacijenata te postaviti radnu dijagnozu o vrsti glavobolje. Dijagnostičkom obradom će se na osnovu radne dijagnoze utvrditi točan uzrok bola i napraviti plan daljnjeg liječenja. Idealni model evaluacije pacijenata s glavoboljom bi bio, pored kliničkog pregleda, uzimanje dobre anamneze s iscrpnim podacima o samom pacijentu, obiteljskom okruženju, obiteljskim bolestima, socijalnom, ekonomskom i društvenom statusu, kao i o radnom statusu, stupnju obrazovanja, etničkoj i vjerskoj pripadnosti. Ispunjavanje ranije navedenih upitnika za bol i kvalitetu života: VAS, SF 36, Hamilton, Beck koji će nam dodatno pomoći u kvantitativnom i kvalitativnoj procjeni bola. Potrebno je učiniti i dijagnostičku obradu kako bi se isključiti sekundarni oblici glavobolja. Razvoj kliničkih instrumenata kojima će se na standardizirani način u svakodnevnom kliničkom radu, ali i u kliničkim ispitivanjima pristupiti pacijentu predstavlja osnovni interes u dijagnosticiranju i liječenju bola. Posebna pažnja je posvećena boljem razumijevanju i opisu deskriptora bola pri čemu se ponovno obraća pozornost na samu definiciju bola, neuropatske komponente bola, odnosno stroge kriterije za pojedine oblike glavobolja. Novi koncepti u evaluaciji bola, pa tako i glavobolja, uključuju anamnezu i klinički pregled na osnovu kojih se indicira dijagnostička obrada kako bi se isključilo, odnosno dokazalo radi li se o primarnoj ili sekundarnoj glavobolji, a potom pomoću upitnika učinio probir unutar skupine pacijenata s glavoboljom i time odredilo o kojoj se vrsti glavobolje radi. Uloga ocjenskih skala bila bi kliničaru sredstvo probira pacijenata s glavoboljom uz mogućnost procjene komponente neuropatske boli, pridruženih psihijatrijskih komorbiditeta, a potom i utjecaja na kvalitetu funkcioniranja u svakodnevnom životu. Primjena upitnika u procjeni pacijenata s nekim od oblika bola u području glave i vrata bila bi prva stepenica u prepoznavanju modaliteta bola na koji se pacijent žali, a omogućila bi bolje planiranje dijagnostičkih i terapijskih algoritama. Od velike važnosti je uloga standardiziranih upitnika u praćenju i komparaciji učinka različitih oblika terapijskih postupaka u pacijenata s glavoboljom. (41,58,65)

Dosadašnja istraživanja pomoću funkcionalne magnetske rezonance pokazala su povezanost pojedinih oblika primarnih glavobolja i trigeminalnog kompleksa putem promjena aktivnosti pojedinih neurotransmiterskih sustava, odnosno promjena u tonusu krvnih žila mozga, regionalnom protoku krvi, a posljedično tome i moždanom metabolizmu (173,175). Nažalost, funkcionalna magnetska rezonanca se u većini zemalja, pa i onih razvijenih, još uvijek koristi u znanstvenoistraživačke svrhe te je nedostupna široj populaciji. S obzirom na broj pacijenata s glavoboljom i cijenu samog ispitivanja, nemoguće je ovu pretragu učiniti svakom pacijentu s glavoboljom. Pojavljuje se potreba u svakodnevnoj praksi za jednostavnijim, neinvazivnim metodama uz prihvatljivu cijenu koje bi mogle dodatno pomoći u što preciznijem postavljanju dijagnoze i praćenju pacijenata s glavoboljom. (169,186).

Veliku ulogu u evaluaciji bola svakako ima i refleks treptaja jer nam omogućuje na neinvazivan način i uz prihvatljive troškove procijeniti funkciju trigeminalnog kompleksa u pojedinog pacijenta s bolom i u komparaciji s rezultatima drugih dijagnostičkih testova i skala za procjenu bola, komorbiditeta i kvalitete života odrediti o kakvoj se glavobolji radi te time planirati daljnje dijagnostičke i terapijske algoritme. (190-193)

U ovom istraživanju, a i u mnogim ranijim istraživanjima, refleks treptaja se pokazao učinkovitim u prikazivanju periferne i centralne disfunkcije trigeminalnog kompleksa.

U daljnjim istraživanjima bilo bi zanimljivo povezati procjenu blink refleksa i kliničke slike sa slikovnim funkcionalnim metodama kako bi se povezao mogući patomorfološki supstrat s funkcionalnim deficitom koji se opisuje na blink refleksu (194,195).

Na temelju rezultata ovih ispitivanja može se zaključiti da u evaluaciji pacijenata s primarnim oblicima glavobolje refleks treptaja ima veliku ulogu te da može pomoći u objektiviziranju tegoba. Sa znanstvene strane ovi su rezultati potvrdili ranije navedene rezultate drugih istraživanja koji govore o aktivaciji trigeminalnog kompleksa u primarnim oblicima glavobolje.

## **7. ZAKLJUČCI**

Na temelju provedenih istraživanja, čiji da su svi ulazni podaci nominalni, primjenom neparametarskih statističkih testova:  $\chi^2$ -testa s Yatesovom korekcijom i Fisherovog egzaktnog testa (statistički testovi napravljeni su na cjelokupnom uzorku ( $\chi^2$ -test), ali i na dijelovima uzorka podijeljenim prema samom spolu ( $\chi^2$ -test s Yatesovom korekcijom i Fisherov ekzaktni test)) s ciljem da se pokaže da se zaključci doneseni na temelju statističkih testova podudaraju, neovisno o spolu, doneseni su sljedeći zaključci:

Patološki nalaz refleksa treptaja utvrđen je u 58,3 % pacijenata s glavoboljama, dok je u kontrolnoj skupini osoba bez glavobolje nađen u svega 20 % slučajeva. Izračunavanjem  $\chi^2$  testa s Yatesovom korekcijom utvrđeno je da postoji značajna povezanost nalaza patološkog refleksa treptaja i pojave glavobolje ( $\chi^2 = 10,354$ ;  $P = 0,001$ ). Osobe s glavoboljama imaju uredan refleks treptaja u 41,7 %, a osobe kontrolne skupine u 80 % slučajeva.

Izračunavanje relativnog rizika za pojavu glavobolje pokazalo je da osobe s patološkim nalazom refleksa treptaja imaju 5,6 puta veći rizik za pojavu glavobolje od osoba s normalnim nalazom refleksa treptaja (OR = 5,600; 95 % CI = 1,817 – 18,038).

Dok su glavobolje u osoba s patološkim nalazom refleksa treptaja visoko zastupljene (u 58 % slučajeva), u kontrolnoj skupini normalan nalaz refleksa treptaja dolazi u 80 % slučajeva.

Patološki nalaz refleksa treptaja utvrđen je u 52,3 % pacijenata s glavoboljama, dok je u kontrolnoj skupini osoba bez glavobolje nađen u svega 21 % slučajeva. Izračunavanjem  $\chi^2$  testa s Yatesovom korekcijom utvrđeno je da postoji značajna povezanost nalaza patološkog refleksa treptaja i pojave glavobolje u žena ( $\chi^2 = 4,084$ ;  $P = 0,043$ ). Žene s glavoboljama imaju uredan refleks treptaja u 47,7 %, a osobe kontrolne skupine u 79 % slučajeva.

Izračunavanje relativnog rizika za pojavu glavobolje pokazalo je da žene s patološkim nalazom refleksa treptaja imaju 4,1 puta veći rizik za pojavu glavobolje od žena s normalnim nalazom refleksa treptaja (OR = 4,107; 95 % CI = 1,036 – 17,565).

Dok su glavobolje u žena s patološkim nalazom refleksa treptaja visoko zastupljene (u 52 % slučajeva), u kontrolnoj skupini normalan nalaz refleksa treptaja dolazi u 79 % slučajeva.

Patološki nalaz refleksa treptaja utvrđen je u 75 % muškaraca s glavoboljama, dok je u kontrolnoj skupini muškaraca bez glavobolje nađen u svega 18,2 % slučajeva. Izračunavanjem  $\chi^2$  s Yatesovom korekcijom testa utvrđeno je da postoji značajna povezanost nalaza patološkog refleksa treptaja i pojave glavobolje u muškaraca ( $\chi^2 = 6,307$ ;  $P = 0,012$ ).



Muškarci s glavoboljama imaju uredan refleks treptaja u svega 25 %, a muškarcima kontrolne skupine u 81,1 % slučajeva.

Dok su glavobolje u muškaraca s patološkim nalazom refleksa treptaja visoko zastupljene (u 75 % slučajeva), u kontrolnoj skupini normalan nalaz refleksa treptaja dolazi u 81,8 % slučajeva.

## **8. LITERATURA**

1. Marušić, A. Anatomija čovjeka. Medicinska naklada 2002
2. Moore K. Clinically Oriented Anatomy. Lippincott Williams & Wilkins 2005.
3. Gray H. Anatomy of the Human Body. Philadelphia, Lea & Febiger 1918.
4. De Marco JK, Hesselink JR. Trigeminal neuropathy. *Neuroimag Clin N Am* 1993; 3:105-128.
5. Majoie CBLM, Verbeeten B, Dol JA, Peters FLM. Trigeminal neuropathy, evaluation with MR imaging. *RadioGraphics* 1995; 15:795-811.
6. Chole RA, Donald PJ: Petrous apicitis. Clinical considerations. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92:544-550
7. Tien RD, Dillon WP. Herpes trigeminal neuritis and rhombencephalitis on Gd DTPA-enhanced MR imaging. *AJNR* 1990; 11:413-414.
8. Nemzek WR: The trigeminal nerve. *Topics in magnetic resonance imaging*. Philadelphia, Lippincott-Raven 1996; 8:132-154.
9. Salto N, Wamakawa K, Sasaki T, Saito I, Takakura K. Intra-medullary cavernous angioma with trigeminal neuralgia: a case report and review of literature. *Neurosurgery* 1989; 95:97-101.
10. Go JL, Kim PE, Zee CS. The trigeminal nerve. *Seminars in ultrasound, CT and MRI* 2001; 22(6):502-520.
11. DeBenedittis G, Bernasconi V, Ettore G. Tumors of the fifth cranial nerve. *Acta Neurochir (Wien)* 1977; 38:37-64.
12. Schisano G, Olivecrona H. Neurinomas of the Gasserian ganglion and trigeminal root. *J Neurosurg* 1960; 17:306-22.
13. Levinthal R, Bentson JR. Detection of small trigeminal neurinomas. *J Neurosurg* 1976; 45:568-575.
14. Kapila A, Chakeres D, Blanco E. The Meckel cave: computed tomographic study. Part I: normal anatomy; Part II: pathology. *Radiology* 1984; 152:425-433.
15. Chui M, Tucker W, Hudson A, Bayer N. High resolution CT of Meckel's cave. *Neuroradiology* 1985; 27:403-409.
16. Arseni C, Dumitrescu L, Constantinescu A. Neurinomas of the trigeminal nerve. *Surg Neurol* 1975; 4:497-503.

17. Tancioni F, Gaetani P, Villani L et al. Neurinoma of the trigeminal root and atypical trigeminal neuralgia: Case report and review of the literature. *Surg Neurol* 1995; 44(1):36-42.
18. Lesoln F, Rousseaux M, Villette L et al. Neurinomas of the trigeminal nerve. *Acta Neurochir (Wien)* 1986; 82:18-122.
19. Post KD, McCormick PC. Trigeminal neurinomsa. Update I. *Neurosurg* 1991; 346-53.
20. Jefferson G. Trigeminal neurinomas with some remarks on malignant invasion of the gasserian ganglion. *Clin Neurosurg* 1995; 1:11-54.
21. Stone JA, Cooper H, Castillo M et al: Malignant schwannoma of the trigeminal nerve. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22:505-507.
22. Vandertop WP, Hoffman HJ, Drake JM et al: Focal midbrain tumors in children. *Neurosurgery* 1992; 31:186-194.
23. Scotti G, Yu CY, Dillon WP et al. MR imaging of cavernous sinus involvement by pituitary adenomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 1988; 9:657.
24. O'Brien TJ, McKelvie PA, Vrodos N: Bilateral trigeminal amyloidoma: An unusual case of trigeminal neuropathy with a review of the literature. Case report. *J Neurosurg* 1994; 81:780-3.
25. Rose GE, Wright JE: Isolated peripheral nerve sheath tumors of the orbit. *Eye* 1991; 5:668-673.
26. Kim JS, Bae YH. Pure or predominant sensory stroke due to brain stem lesions. *Stroke* 1997; 28:1761-64.
27. Fisher CM. Pure sensory stroke and allied conditions. *Stroke* 1982; 13:434-47.
28. Kim JS. Pure sensory stroke: clinical-radiological correlates of 21 cases. *Stroke* 1992; 23:983-87.
29. Kim JS. Trigeminal sensory symptoms due to midbrain lesions. *Eur Neurol* 1993; 33:218-20.
30. Berlitz P. Trigeminal neuropathy in pontine hemorrhage. *Eur Neurol* 1989; 29:169-170.
31. Jefferson G, Schorstein J. Injuries of the trigeminal nerve, its ganglion, and its divisions. *Br J Surg* 1955; 42:561-581.

32. O'Connell JEA. Trigeminal false localizing signs and their causation. *Brain* 1978; 101:119-42.
33. Pataky PE, Graham WPD, Munger BL. Terminal neuromas treated with triamcinolone acetonide. *J Surg Res* 1973; 14:36–45
34. Summers CG, Wirtschafter JD. Bilateral trigeminal and abducens neuropathies following low-velocity, crushing head injury. *J Neurosurg* 1979; 50(4):508-511.
35. Knibestol M, Hildingsson C, Toolanen G. Trigeminal sensory impairment after soft-tissue injury of the cervical spine. A quantitative evaluation of cutaneous thresholds for vibrations and temperature. *Acta Neurol Scand* 1990; 82(4):271-276.
36. Macnab I. The whiplash syndrome. *Ortop Clin North Am* 1971; 2:389-403.
37. Turkewitz JL, Wirth O, Dawson GA et al. Cluster headache following head injury: A case report and review of the literature. *Headache* 1992; 32(10): 504-506.
38. Tay ABG, Zuniga JR. Clinical characteristics of trigeminal nerve injury referrals to a university centre. *Int J of Oral and Maxillofacial Surg* 2007; 36(10):922-27.
39. Pogrel MA, Schmidt BL. Trigeminal nerve chemical neurotrauma from injectable materials. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2001; 13:247-53.
40. Nesbitt AD, Goadsby PJ. Trigeminal Autonomic Cephalalgias (TACs) – Cluster Headache. *Encyclopedia of the Neurological Sciences* 2014; 4:499-503.
41. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629.
42. Katusic S, Williams DB, Beard CM et al. Epidemiology and clinical features of idiopathic trigeminal neuralgia and glossopharyngeal neuralgia: similarities and differences, Rochester, Minnesota, 1945-1984. *Neuroepidemiology* 1991; 10:276.
43. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain* 2000; 123 ( Pt 4):665.
44. Love S, Coakham HB. Trigeminal neuralgia: pathology and pathogenesis. *Brain* 2001; 124:2347.
45. Bowsher D. Trigeminal neuralgia: an anatomically oriented review. *Clin Anat* 1997; 10:409.

46. Hamlyn PJ. Neurovascular relationships in the posterior cranial fossa, with special reference to trigeminal neuralgia. 2. Neurovascular compression of the trigeminal nerve in cadaveric controls and patients with trigeminal neuralgia: quantification and influence of method. *Clin Anat* 1997; 10:380.
47. Cheng TM, Cascino TL, Onofrio BM. Comprehensive study of diagnosis and treatment of trigeminal neuralgia secondary to tumors. *Neurology* 1993; 43:2298.
48. Linskey ME, Jho HD, Jannetta PJ. Microvascular decompression for trigeminal neuralgia caused by vertebrobasilar compression. *J Neurosurg* 1994; 81:1.
49. Ildan F, Göçer AI, Bağdatoğlu H et al. Isolated trigeminal neuralgia secondary to distal anterior inferior cerebellar artery aneurysm. *Neurosurg Rev* 1996; 19:43.
50. Figueiredo PC, Brock M, Prill A. Arteriovenous malformation in the cerebellopontine angle presenting as trigeminal neuralgia. *Arq Neuropsiquiatr* 1989; 47:61.
51. Matthies C, Samii M. Management of 1000 vestibular schwannomas (acousticneuromas): clinical presentation. *Neurosurgery* 1997; 40:1.
52. Haddad FS, Taha JM. An unusual cause for trigeminal neuralgia: contralateral meningioma of the posterior fossa. *Neurosurgery* 1990; 26:1033.
53. Mohanty A, Venkatrama SK, Rao BR et al. Experience with cerebellopontine angle epidermoids. *Neurosurgery* 1997; 40:24.
54. Love S, Hilton DA, Coakham HB. Central demyelination of the Vth nerve root in trigeminal neuralgia associated with vascular compression. *Brain Pathol* 1998; 8:1.
55. Hilton DA, Love S, Gradidge T, Coakham HB. Pathological findings associated with trigeminal neuralgia caused by vascular compression. *Neurosurgery* 1994; 35:299.
56. Meaney JF, Watt JW, Eldridge PR et al. Association between trigeminal neuralgia and multiple sclerosis: role of magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59:253.
57. Fromm GH, Graff-Radford SB, Terrence CF, Sweet WH. Pre-trigeminal neuralgia. *Neurology* 1990; 40:1493.
58. Gronseth G, Cruccu G, Alksne J et al. Practice parameter: the diagnostic evaluation and treatment of trigeminal neuralgia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the European Federation of Neurological Societies. *Neurology* 2008; 71:1183.

59. Goh BT, Poon CY, Peck RH. The importance of routine magnetic resonance imaging in trigeminal neuralgia diagnosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; 92:424.
60. Kimura J, Rodnitzky RL, Van Allen MW. Electrodiagnostic study of trigeminal nerve. Orbicularis oculi reflex and masseter reflex in trigeminal neuralgia, paratrigeminal syndrome, and other lesions of the trigeminal nerve. *Neurology* 1970; 20:574.
61. Ongerboer de Visser BW, Goor C. Electromyographic and reflex study in idiopathic and symptomatic trigeminal neuralgias: latency of the jaw and blink reflexes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37:1225.
62. Kimura J. Clinical uses of the electrically elicited blink reflex. *Adv Neurol* 1983; 39:773.
63. Cruccu G, Leandri M, Feliciani M, Manfredi M. Idiopathic and symptomatic trigeminal pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:1034.
64. Zakrzewska JM. Botulinum toxin for trigeminal neuralgia--do we have the evidence? *Cephalalgia* 2012; 32:1154.
65. Demarin V, Bašić Kes V et al. Glavobolja i druga bolna stanja. Medicinska naklada 2011.
66. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiological implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19:115–127.
67. Drummond PD. Autonomic disturbance in cluster headache. *Brain* 1988; 111:1199–1209.
68. Lai T-H, Fuh J-L, Wang S-J. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:1116–1119.
69. Levy M, Matharu MS, Meeran K, Powell et al. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain* 2005; 128:1921–1930.
70. Favier I, van Vliet JA, Roon KI *et al.* Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases. *Arch Neurol* 2007; 64:25–31.
71. Tonon C, Guttman S, Volpini M, Naccarato S, Cortelli P, D'Alessandro R. Prevalence and incidence of cluster headache in the Republic of San Marino. *Neurology* 2002; 58:1407–1409.

72. Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003; 23:528–533.
73. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: a prospective clinical study in 230 patients with diagnostic implications. *Neurology* 2002; 58:354–361.
74. Irimia P, Cittadini E, Paemeleire K, Cohen AS, Goadsby PJ. Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias. *Cephalalgia* 2008; 28:626–630.
75. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005; 366:843–855.
76. Holle D, Obermann M, Katsarava Z. The electrophysiology of cluster headache. *Curr Pain Headache Rep.* Apr 2009;13(2):155-9.
77. Mendizabal JE, Umana E, Zweifler RM. Cluster headache: Horton's cephalalgia revisited. *South Med J.* Jul 1998;91(7):606-17.
78. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325:322–326.
79. Cittadini E, May A, Straube A, Evers S, Bussone G, Goadsby PJ. Effectiveness of intranasal zolmitriptan in acute cluster headache. a randomized, placebo-controlled, double-blind crossover study. *Arch Neurol* 2006; 63:1537–1542.
80. van Vliet JA, Bahra A, Martin V *et al.* Intranasal sumatriptan in cluster headache- randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2003; 60:630–633.
81. Monstad I, Krabbe A, Micieli G *et al.* Preemptive oral treatment with sumatriptan during a cluster period. *Headache* 1995; 35:607–613.
82. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High flow oxygen for treatment of cluster headache. A randomized trial. *J Am Med Assoc* 2009; 302:2451–2457.
83. May A, Leone M, Afra J *et al.* EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13:1066–1077.
84. Bussone G, Leone M, Peccarisi C *et al.* Double blind comparison of lithium and verapamil in cluster headache prophylaxis. *Headache* 1990; 30:411–417.
85. Leone M, Dodick D, Rigamonti A *et al.* Topiramate in cluster headache prophylaxis: an open trial. *Cephalalgia* 2003; 23:1001–1002.
86. Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes- prolonged effects from a single injection. *Pain* 2006; 122:126–129.



87. Leone M, Proietti Cecchini A, Franzini A *et al.* Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Cephalalgia* 2008; 28:787–797.
88. Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicrania: a prospective clinical study of thirty-one cases. *Brain* 2008; 131:1142–1155.
89. Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania, hemicrania continua and SUNCT: the fate of the three-first described cases. *J Headache Pain* 2006; 7:151–156.
90. Cohen AS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicrania responding to topiramate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:96–97.
91. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA). A prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain* 2006; 129:2746–2760.
92. Sjaastad O, Bakketeig LS. The rare, unilateral headaches. Vaga study of headache epidemiology. *J Headache Pain* 2007; 8:19–27.
93. Cohen A, Matharu MS, Goadsby PJ. Double-blind placebo-controlled trial of topiramate in SUNCT. *Cephalalgia* 2007; 27:758.
94. Matharu MS, Cohen AS, Goadsby PJ. SUNCT syndrome responsive to intravenous lidocaine. *Cephalalgia* 2004; 24:985–992.
95. Cittadini E, Goadsby PJ. Hemicrania Continua: a clinical study of 39 patients with diagnostic implications. *Brain* 2010; 133:1973-1986.
96. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296:1633–1644.
97. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Role of magnesium in the pathogenesis an treatment of migraine. *Expert Rev Neurother* 2009;9(3):369-79.
98. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19(2):115-27.
99. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I *et al.* An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000;47(5):614-24.
100. Peroutka SJ. Dopamine and migraine. *Neurology* 1997;49(3):650-6.

101. Sun-Edelstein C, Mauskop A. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert Rev Neurother* 2009;9(3):369-79.
102. Napoli R, Guardasole V, Zarra E et al. Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine. *Neurology* 2009;72(24):2111-4.
103. Gruber HJ, Bernecker C, Lechner A et al. Increased nitric oxide stress is associated with migraine. *Cephalalgia* 2010;30(4):486-92.
104. Kors EE, Haan J, Ferrari MD. Genetics of primary headaches. *Curr Opin Neurol* 1999;12 (3):249-54.
105. Chasman DI, Schürks M, Anttila V et al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet* 2011;43 (7):695-8.
106. Anttila V, Stefansson H, Kallela M et al. Genome-wide association study migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet* 2010;42(10):869-73.
107. Ligthart L, de Vries B, Smith AV et al. Meta-analysis of genome-wide association for migraine in six population-based European cohorts. *Eur J Hum Genet* 2011;19 (8):901-7.
108. Woodward M. Migraine and the risk of coronary heart disease and ischemic stroke in women. *Womens Health (Lond Engl)* 2009;5(1):69-77.
109. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA* 2009;301(24):2563-70.
110. Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB et al. Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. *Cephalalgia* 2011;31(1):436-4
111. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO et al. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging?. *JAMA* 2006;296(10):1274-83.
112. US Food and Drug Administration. FDA allows marketing of first device to relieve migraine headache pain [press release] 2013.
113. Jeffrey S. FDA approves first device to treat migraine pain. *Medscape Medical News* 2013.
114. Alstadhaug KB, Odeh F, Salvesen R, Bekkelund SI. Prophylaxis of migraine with melatonin: a randomized controlled trial. *Neurology* 2010;75(17):1527-32.
115. Lipton RB, Göbel H, Einhäupl KM et al.. *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63(12):2240-4.

116. Sándor PS, Di Clemente L, Coppola G et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology* 2005; 64(4):713-5
117. Linde K, Vickers A, Hondras M et al. Systematic reviews of complementary therapies - an annotated bibliography. Part 1: acupuncture. *BMC Complement Altern Med* 2001;1:3.
118. Friedman BW, Mulvey L, Esses D, et al. Metoclopramide for acute migraine: a dose-finding randomized clinical trial. *Ann Emerg Med* 2011;57(5):475-482.e1.
119. Silberstein SD, Freitag FG. Preventative treatment of migraine. *Neurology* 2003; 60(7):S38-44.
120. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27:193-210.
121. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380 (9859):2163-96.
122. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol* 2008; 7(1):70-83.
123. Martin V, Elkind A. Diagnosis and classification of primary headache disorders. In: *Standards of care for headache diagnosis and treatment*. Chicago (IL): National Headache Foundation; 2004.
124. Ruoff G, Urban G. Treatment of primary headache: episodic tension-type headache. In: *Standards of care for headache diagnosis and treatment*. Chicago (IL): National Headache Foundation; 2004.
125. Holle D, Obermann M. Rare Primary Headaches. *Curr Opin Neurol* 2014; 27(3):332-336.
126. Cordenier A, De Hertogh W, De Keyser J, Versijpt J. Headache associated with cough: a review. *J Headache Pain* 2013; 14:42.
127. Raskin NH. The cough headache syndrome: treatment. *Neurology* 1995; 45:1784.
128. Pascual J, Iglesias F, Oterino A, et al. Cough, exertional, and sexual headaches: an analysis of 72 benign and symptomatic cases. *Neurology* 1996; 46:1520-1524.
129. Mathew NT. Indomethacin responsive headache syndromes. *Headache* 1981; 21:147-150.

130. Frese A, Eikermann A, Frese K, et al. Headache associated with sexual activity: demography, clinical features, and comorbidity. *Neurology* 2003; 61:796–800.
131. Silbert PL, Edis RH, Stewart-Wynne EG, Gubbay SS. Benign vascular sexual headache and exertional headache: interrelationships and long term prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:417–421.
132. Donnet A, Valade D, Houdart E, et al. Primary cough headache, primary exertional headache, and primary headache associated with sexual activity: a clinical and radiological study. *Neuroradiology* 2013; 55:297–305.
133. Raskin NH. Short-lived head pains. *Neurol Clin* 1997; 15:143–152.
134. Frese A, Gantenbein A, Marziniak M, et al. Triptans in orgasmic headache. *Cephalalgia Int J Headache* 2006; 26:1458–1461.
135. Evans RW, Pascual J. Expert opinion: orgasmic headaches: clinical features, diagnosis, and management. *Headache* 2000; 40:491–494.
136. M, et al. Epicrania Montella S, Ranieri A, Marchese M, De Simone R. Primary stabbing headache: a new dural sinus stenosis-associated primary headache? *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol* 2013; 34 (Suppl 1):S157–S159.
137. Fuh J-L, Kuo K-H, Wang S-J. Primary stabbing headache in a headache clinic. *Cephalalgia Int J Headache* 2007; 27:1005–1009.
138. Chui C, Chen WH, Yin HL. Nummular headache and pituitary lesion: A casereport and literature review. *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16:226–228.
139. Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández-de-las-Peñas C, et al. Epicrania fugax: a ultrabrief paroxysmal epicranial pain. *Cephalalgia Int J Headache* 2008; 28:257–263.
140. Cuadrado ML, Ordás CM, Sánchez-Lizcano fugax: 19 cases of an emerging headache. *Headache* 2013; 53:764–774.
141. Guerrero AL, Cuadrado ML, Porta-Etessam J, et al. Epicrania fugax: ten newcases and therapeutic results. *Headache* 2010; 50:451–458.
142. Moskowitz MA, Reinhard JF, Romero J et al. Neurotransmitters and the fifth cranial nerve: is there a relation to the headache phase of migraine. *Lancet* 1979; 883-885.
143. Chapman LF, Ramos AO, Goodell H et al. A humoral agent implicated in vascular headaches of the migraine type. *Arch Neurol* 1960; 15:223-29.

144. Bartsch T, Goadsby PJ et al. The trigeminocervical complex and migraine: current concept and synthesis. *Curr Pain and Headache Reports* 2003; 7:371-76.
145. Katsarava Z, Lehnerdt G, Duda B et al. Sensitization of trigeminal nociception specific for migraine but not pain of sinusitis. *Neurology* 2002; 59:1450-53.
146. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack. *Brain* 2000; 123:1703-709.
147. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I et al. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47:614-24.
148. Behbehani MM. Functional characteristics of the midbrain periaqueductal grey. *Prog Neurobiol* 1995; 46:575-605.
149. Knight YE, Bartsch T, Kaube H et al. P/Q-type calcium channel blockade in the PAG facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine? *J Neurosci* 2002; 22:1-6.
150. Raskin NH, Hosobuchi Y, Lamb S. Headache may arise from perturbation of brain. *Headache* 1987; 27:416-20.
151. Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. *Headache* 1993; 33:452-55.
152. Goadsby PJ. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia* 2001; 21.
153. Knight YE, Goadsby PJ. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neurosci* 2001; 106(4):793-800.
154. Weiller C, May A, Limmroth V et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1:658-660.
155. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK et al. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache* 2001; 41:629-637.
156. Strassman A, Mason P, Moskowitz M et al. Response of brainstem trigeminal neurons to electrical stimulation of the dura. *Brain Res* 1986; 379:242-50.
157. Depaulis A, Bandler R. *The Midbrain Periaqueductal Gray Matter: Functional, Anatomical and Neurochemical Organisation*. Plenum, New York, 1991.
158. Mantyh PW, Peschanski M. Spinal projections from periaqueductal grey and dorsal raphe in the rat, cat and monkey. *Neuroscience* 1982; 7:2769-76.

159. Beitz AJ, Wells WE, Shepard RD. The location of brainstem neurons which project bilaterally to the spinal trigeminal nuclei as demonstrated by double fluorescent retrograde tracer technique. *Brain Res* 1983; 258:305-12.
160. Holstege G, Kuypers HGJM, Martin GF. The anatomy of brain stem pathways to the spinal cord in cat. A labelled amino acid tracing study. In: Kuypers, H.G.J.M.(Ed.), *Descending Spinal Pathways to the Spinal Cord Progress in Brain Research*. Elsevier Biomedical 1982; 145-75
161. Levine R, Morgan MM, Cannon JT et al. Stimulation of the periaqueductal gray matter of the rat produces preferential ipsilateral antinociception. *Brain Res* 1991; 567:140-44.
162. May A, Opho; RA, Terwindt GM et al. Familial hemiplegic migraine locus on chromosome 19p13 is involved in common forms of migraine with and without aura. *Hum. Genet* 1995; 96: 604-8.
163. Nyholt DR, Lea RA, Goadsby PJ et al. Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. *Neurology* 1998; 50: 1428-32.
164. Kim CJ, Rhee JS, Akaike N. Modulation of high-voltage activated Ca<sup>2+</sup> channels in the rat periaqueductal gray neurons by mu-type opioid agonist. *J. Neurophysiol.* 1997; 77:1418-24.
165. Sluka KA. Blockade of N- and P/Q-type calcium channels reduces the secondary heat hyperalgesia induced by acute inflammation. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1998; 287:232-37.
166. Hussain A, Stiles MA, Oshinsky ML. Pain Remapping in Migraine: A Novel Characteristic Following Trigeminal Nerve Injury. *Headache* 2010; 50:669 674.
167. Burstein R, Yamamura H, Malick A et al. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 1998; 79:964-982.
168. Schepelmann K, Ebersberger A, Pawlak M et al. Response properties of trigeminal brain stem neurons with input from dura mater encephali in the rat *Neuroscience* 1999; 90:543-554.

169. Bolton S, O'Shaughnessy CT, Goadsby PJ. Properties of neurons in the trigeminal nucleus caudalis responding to noxious dural and facial stimulation. *Brain Res* 2005; 1046:122-129.
170. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system – a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15:435–455.
171. DaSilva AFM, Granziera C, Tuch DS et al. Interictal alterations of the trigeminal somatosensory pathway and PAG in migraine. *Neuroreport* 2007; 18(4):301-305.
172. Fox K, Glazewski S, Schulze S. Plasticity and stability of somatosensory maps in thalamus and cortex. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10:494–497.
173. Bengtsson SL, Nagy Z, Skare S et al. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci* 2005; 8:1148–1150.
174. Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:4398–4403.
175. Cao Y, Welch KM, Aurora S et al. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999; 56:548–554.
176. Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine attacks by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Brain* 1984;107:447–461.
177. Leao A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol* 1944;7.
178. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J. Neurosci* 1987; 7:4129–4136.
179. Bolay H, Reuter U, Dunn AK et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8(2):136-142.
180. Göbel, N. et al. Evidence of regional plasma protein extravasation in cluster headache using Tc-99m albumin SPECT. *Cephalalgia* 2000; 20:287.
181. Guyuron B, Yohannes E, Miller R et al. Electron Microscopic and Proteomic Comparison of Terminal Branches of the Trigeminal Nerve in Patients with and without Migraine Headaches. *Plast Reconstr Surg* 2014; 134:796e-805e.
182. Simons DG, Travell J, Simons LS. Myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual, Vol. 1, 2nd edn. Baltimore: Williams & Wilkins 1999.

183. Gerwin RD, Shanon S, Hong CZ et al. Inter-rater reliability in myofascial trigger point examination. *Pain* 1997; 69:65–73.
184. Olesen J. Clinical and pathophysiological observations in migraine and tension-type headache explained by integration of vascular, supraspinal and myofascial inputs. *Pain* 1991; 46:125–32.
185. Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Pareja JA. Myofascial trigger points, neck mobility and forward head posture in unilateral migraine. *Cephalalgia* 2006; 26:1061–1070.
186. Zito G, Jull G, Story I. Clinical tests of musculoskeletal dysfunction in the diagnosis of cervicogenic headache. *Man Ther* in press.
187. Vandenheede M, Schoenen J. Central mechanisms in tension-type headaches. *Curr Pain and Headache Reports* 2002; 6:392-400.
188. Olesen J. Clinical and pathophysiologic observations in migraine and tension type headache explained by integration of vascular, supraspinal, and myofascial inputs. *Pain* 1991; 46:125-132.
189. Ashina M, Bendtsen I, Jensen R et al. Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. *Brain* 1999; 122:1629-35.
190. Zdunska A, Cegielska J, Kochanowski J. Variability of the blink reflex in patients with migraine. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2013; 47 (4):352-56
191. Güney F, Genc E. Blink reflex alterations in migraine. *Selcuk Medical* 2007; 23:121-25.
192. Di Clemente L, Coppola G, Magis D et al. Interictal habituation deficit of the nociceptive blink reflex: an endophenotypic marker for presymptomatic migraine? *Brain* 2007; 130: 765-70.
193. De Marinis M, Pujia A, Colaizzo E et al. The blink reflex in chronic migraine. *Clin Neurophysiol* 2007; 118:457-63.
194. Schoenen J, Jamart B, Gerard P et al. Extroceptive suppression of temporalis muscle activity in chronic headache. *Neurology* 1987; 37:1834-6.
195. Sand T, Zwart JA. The blink reflex in chronic tension type headache, migraine and cervicogenic headache. *Cephalalgia* 1994; 14:447-50.
196. Avramidis TG, Podikoglou DG, Anastasopoulos IE et al. Blink reflex in migraine and tension-type headache. *Headache* 1998; 38:691-6.



197. Yildirim G, Sayin R, Cogen EE et al. Randomised, controlled blink reflex in patients with migraine and tension type headache. *JPMA* 2011.
198. Schoenen J, Bottin D, Hardy F et al. Cephalic and extracephalic pressure pain thresholds in chronic tension-type headache. *Pain* 1991; 47:145-9.
199. Freitag FG. Preventative Treatment for Migraine and Tension-Type Headaches Do Drugs Having Effects on Muscle Spasm and Tone Have a Role? *CNS Drugs* 2003; 17(6):373-381.
200. Durham PL, Cady R, Cady R. Regulation of Calcitonin Gene-Related Peptide Secretion From Trigeminal Nerve Cells by Botulinum Toxin Type A: Implications for Migraine Therapy. *Headache* 2004; 44:35–43.
201. Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management. *Headache* 2003; 43(S1):9–15.
202. Göbel H, Heinze A, Zumbroich V et al. Treatment of coexisting migraine and chronic tension-type headache with botulinum toxin A: a double blind placebo controlled study. *Cephalalgia* 2003; 23:690.
203. Winner P. Botulinum toxins in the treatment of migraine and tension type headaches. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2003; 14:885–899.
204. Brin MF, Swope DM, O'Brian C et al. Botox for migraine: double blind, placebo-controlled region-specific evaluation. *Cephalalgia* 2000; 20:421–422.
205. Silberstein S, Mathew N, Saper J et al. Botulinum toxin type A as a migraine preventive treatment. For the BOTOX Migraine Clinical Research Group. *Headache* 2000; 40:445–450.
206. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for Prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults. A meta-analysis. *JAMA*. 2012; 307(16):1736-1745.
207. David J. Sheskin. 2007. *Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures* (4 ed.). Chapman & Hall/CRC.
208. Papić M. *Primjenjena statistika u MS Excelu*. Naklada Zoro. 2012.
209. J.M.S. Pearce. Observation on the Blink Reflex. *Eur Neurol* 2008; 221-223
210. D.C Preston, B.E. Shapiro: *Electromyography and Neuromuscular Disorders, Clinical-Electrophysiologic Correlations*. Elsevier Inc. 2013. 47-51
211. Badel T. *Temporomandibularni poremećaji i stomatološka protetika*. Medicinska naklada, Zagreb. 2007; 54

## **9. PRILOZI**

## 9.1. Upitnik o glavobolji

	ime i prezime			
1.	datum rođenja			
2.	bračni status	udana/oženjen	neudana/neoženjen	rastavljen-a
3.	imate li djece?	da	ne	
4.	stručna sprema	osnovna škola	SSS	VSS
5.	dominantna ruka	desna	lijeva	
6.	u kojim Vam se godinama života glavobolja prvi put javila?			
	0-20 god.	21-30 god.	31-50 god.	51 god.-nadalje
7.	glavobolja se javila nakon?			
	traume glave	ozljede vrata	teške bolesti	infekcije
	spontano			
8.	je li netko u obitelji imao glavobolje, migrenu, bolest kretanja?			
	da (tko?)		ne	
9.	glavobolje su		stalne	povremene
10.	koliko se često glavobolja javlja?			
	svakodnevno	više puta dnevno	mjesečno	
	rjeđe od jednom mjesečno	3-5 puta godišnje	rjeđe od jednom godišnje	
11.	glavobolja se češće javlja?			
	radnim danima	vikendom	na odmoru	nema povezanosti
12.	javlja li se glavobolja češće u određeno doba dana?			
	odmah nakon buđenja	popodne	navečer	bez pravila
13.	glavobolja je:			
	od početka vrlo jaka	iznenadna	postepeno se pojačava	
14.	glavobolja traje:			
	nekoliko sekundi	nekoliko minuta	satima	danima
15.	glavobolji prethodi			
	poremećaj vida (tamne ili svjetleće točkice ili linije, ispad vidnog polja)			
	utrnutost ruke ili noge, jezika ili polovice lica			poteškoće govora
	slabost u jednoj polovici tijela i lica		ništa od navedenog	
16.	izazivaju li Vam glavobolju:			
	jaki mirisi	glad	vježbanje	previše sna
	premalo sna	buka	vožnja automobilom	sladoled
	jako svjetlo	sunce	vrućina	stres
	menstruacija	hormonske pilule	alkohol	ništa navedeno
17.	jesu li na vašu glavobolju utjecaja imali:			
	trudnoća	menstruacijski ciklus	ništa navedeno	muški ispitanik
18.	glavobolju pojačava:			

	mirovanje	fizička aktivnost	čitanje	slušanje glazbe	ništa navedeno
19.	glavobolju umanjuje:				
	hladan oblog	toplina	uzimanje hrane	masaža	kretanje
	mirovanje	spavanje	povraćanje	ništa navedeno	
20.	u kojem je dijelu glave bol najčešće lokaliziran?				
	lijeva polovica	desna polovica	čelo	vrat	tjeme
	zatiljno	oko cijele glave	cijela glava	promjenjiva lokalizacija	
21.	kakav je karakter bola?				
	bubnjanje	stezanje (obruč oko glave)	eksplorirajući	oštar	pritisak
	tup	pečenje	pulsiranje	sijevajuća	
22.	javljaju li se uz glavobolju drugi simptomi?				
	mučnina	povraćanje	bol u trbuhu	smetenost	slabost u rukama ili nogama
	trnce/utrnutost u rukama ili nogama			ništa od navede	
23.	javlja li se glavobolja uz osjećaj začepjenosti nosa, upale sinusa ili alergije?				
	da			ne	
24.	konzumirate li kavu?				
	da (broj čaša dnevno)			ne	
25.	pušite li?				
	da (broj cigareta dnevno i broj/godina pušenja)				ne
26.	imate li bol u uhu?				
	da			ne	
27.	imate li šum ili osjećaj zvonjave u uhu?				
	da			ne	
28.	osjećate li bol ili pritisak iza očiju?				
	da			ne	
29.	imate li bol u vratu, ramenima ili leđima?				
	da			ne	
30.	imate li napetost u vratu, ramenima ili leđima?				
	da			ne	
31.	jeste li ikad imali osjećaj vrtoglavice ili nestabilnosti bez jasnog uzroka?				
	da			da	
32.	imate li neobjašnjivu utrnutost u rukama ili prstima šake?				
	da			ne	
33.	imate li teškoće pri gutanju?				
	da			ne	
34.	prema Vašoj procjeni, smatrate li da ne možete do kraja otvoriti usta?				
	da			ne	
35.	osjećate li pri žvakanju, otvaranju ili zatvaranju usta zvukove u žvačnom zglobu?				

	da			ne
36.	osjećate li bol u jednom ili oba temporomandibularna zgloba?			
	da			ne
37.	dogodi li Vam se ikad da Vam se vilica ukoči (otvorena ili zatvorena)?			
	da			ne
38.	ima li netko u Vašoj obitelji sličnih tegoba vezanih uz žvačni zglob?			
	da			ne
39.	kako glavobolja utječe na Vaše svakodnevne aktivnosti?			
	ne utječe		blago umanjuje funkcioniranje	
	znatno umanjuje funkcioniranje		potpuno prekida aktivnosti	
40.	koristite li neopioidne analgetike protiv glavobolje?			
	da (koji i koliko dugo)		ne	
41.	kako Vam analgetici djeluju na glavobolju?			
	djeluju u potpunosti	djeluju djelomično	uopće ne djeluju	ne koristim ih
42.	koristite li opioidne analgetike?			
	da (koji, koliko dugo)		ne	
43.	kako vam opioidni analgetici djeluju na glavobolju?			
	djeluju u potpunosti	djeluju djelomično	uopće ne djeluju	ne koristim ih
44.	koristite li antiepileptike?			
	da (koji, koliko dugo?)		ne	
45.	kako Vam antiepileptici djeluju na glavobolju?			
	djeluju u potpunosti	djeluju djelomično	uopće ne djeluju	ne koristim ih
46.	jeste li posjetili psihijatra?			
	da			ne
47.	koristite li antidepresive?			
	da (koji i koliko dugo)		ne	
48.	kako Vam antidepresivi djeluju na glavobolju?			
	djeluju u potpunosti	djeluju djelomično	uopće ne djeluju	ne koristim ih
49.	jeste li posjetili fizijatra?			
	da			ne
50.	jeste li bili na fizikalnoj terapiji?			
	da (koliko puta, kada zadnji put)		ne	
51.	je li vam fizikalna terapija pomogla?			
	da	ne	nisam bio/la na fizikalnoj terapiji	
52.	jeste li glavobolju liječili akupunkturom?			
	da			ne
53.	je li Vam je liječenje akupunkturom pomoglo?			
	da	ne	nisam bio/la akupunkturu	

<b>54.</b>	<b>jeste li ste koristili druge oblike alternativne medicine?</b>		
	<b>da</b>		<b>ne</b>
<b>55.</b>	<b>je li Vam to liječenje pomoglo?</b>		
	<b>da</b>	<b>ne</b>	<b>nisam bio/la na alternativnom medicinom</b>

## **10. ŽIVOTOPIS I POPIS OBJAVLJENIH RADOVA**

## 10.1. Životopis

Marijan Cesarik je diplomirao na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 1982. godine. Specijalistički ispit iz neurologije položio je 2. srpnja 1990. godine. Edukaciju iz kliničke elektromioneurografije i neuromuskularnih bolesti završio je 1991. godine. 1995. godine magistrirao je na poslijediplomskom znanstvenom studiju s temom „Analiza kvantitativnog dermatoglifskog uzorka u visoko natprosječno inteligentnih ispitanika“. 2004. godine je diplomirao na međunarodnom postdiplomskom stručnom studiju iz menadžmenta u zdravstvu.

Od 2008. godine je predstojnik Službe za neurologiju i psihijatriju i kliničku psihologiju Opće županijske bolnice Požega. 31. listopada 2012. godine priznat mu je naziv primarijus. 2015. godine izabran je u zvanje predavača na Zdravstvenom veleučilištu u Zagrebu.

Aktivno je sudjelovao u mnogim aktivnostima Hrvatskog liječničkog zbora, dva je mandata bio tajnik i dva mandata predsjednik požeške podružnice te član Glavnog odbora Hrvatskog liječničkog zbora. Od osnutka Hrvatske liječničke komore je delegat Skupštine, u tri mandata član Vijeća Hrvatske liječničke komore, a od 2011. 2015. godine je predsjednik Vijeća Hrvatske liječničke komore.

Kao voditelj izaslanstva Republike Hrvatske (zamjenik ministra zdravlja) sudjelovao je na 23 međunarodne konferencije vezane uz zdravlje i organizaciju zdravstvenog sustava na EPSCO (Vijeće za zapošljavanje, socijalnu politiku, zdravstvo i pitanja potrošača), WHO (Svjetska zdravstvena organizacija), IAEA (Međunarodna agencija za atomsku energiju), ECHA (Europska agencija za kemikalije).

Objavio je četrdeset i tri stručna i znanstvena rada.



## 10.2. Popis objavljenih radova

1. Cesarik M.: Treatment of lumbago and sciatica with moderately high single dose of methylprednisolone; Proceedings of 33<sup>rd</sup> International Neuropsychiatric Symposium in Pula, 1993: 53.
2. Cesarik M.: Dermatoglyphs in the investigation of intelligence, *Neurol-Croat.* Vol 43. Suppl. 1., 1994: 52.
3. Vukoja M., Bumber, Ž., Pezerović Panijan, R., Cesarik, M.: Implantati od silastika i njihova inkapsulacija u subkutanom tkivu pokusnih životinja, *Symposia Otorinolaringologica* 29, 1994: 45-51.
4. Cesarik M., Glavić Ž.: Povijest prvog hospicija – odjela u Hrvatskoj, u: Anica Jušić i sur. *Hospicij i palijativna skrb*, Školska knjiga, Zagreb, 1995: 14-17.
5. Cesarik M., Glavić Ž.: Hospicijski pokret u svijetu i Hrvatskoj uz poseban osvrt na povijest našega prvog hospicijskog odjela, *Zbornik radova savjetovanja "Starost i starenje – izazov današnjice"*, Makarska, 1995: 17-24.
6. Cesarik M.: The development of intelligence and dermatoglyphs during the ascent of man, *Neurol. Croat.* Vol 44. Suppl I, 1995: 60.
7. Cesarik M.: Dermatoglyphics as the markers of high heredity of superior intelligence, *Neurol. Croat.* Vol 44. Suppl. I, 1995: 61.
8. Cesarik M., Božičević D., Miličić J., Iveković V., Pavičević R.: Quantitative Dermatoglyphic Analysis in Persons with Superior Intelligence, *Coll. Antropol.* 20 (1996) 2: 413-418
9. Cesarik M. The case of a patient with thalamic syndrome, *Neurol Croat.* Vol 45. Suppl. 2, 1996: 62.
10. Cesarik, M.: A patient with neuralgic shoulder amyotrophy, *Neurol. Croat.* Vol 45, Suppl 2., 1996: 63.
11. Cesarik M., Vuković B.: Surgical Treatment of intervertebral disk herniation in Požega Hospital during the 1988.-1991. Period, *Acta clin Croat* Vol 36, 1997: 94.
12. Cesarik M.: About first Hospice Department in Croatia, *Neurologia Croatica* Vol 46, Suppl. 1, 1997: 49.
13. Cesarik M.: Hospice Approach to Pain: *Neurologia Croatica* Vol 46 Suppl. 1, 1997: 49.

14. Vuković B., Cesarik, M.: Epileptic status in patients treated in the General hospital in Požega, *Neurolo. Croat. Vol 49 Suppl. 3*, 2000: 13.
15. Cesarik M.: Oštećenje dugačkog živca prsnog koša kod trzajne ozljede vratne kralješnice: koincidencija ili uzročno posljedična veza? Prikaz pacijenata., Prvi međunarodni simpozij sudskomedicinskih vještaka: Multidisciplinarni aspekti ozljede vratne kralješnice, Zagreb, 2002: 217-13.
16. Cesarik, M.: Osnove prve pomoći i samopomoći, u: *Nastavnički priručnik 2005/2006. Znamen*, 2005.
17. Jureša V., Musil A., Juriša A., Perinović R., Cesarik M., Dujmović D., Lančić F., Petrović D.: Pijenje alkohola i razlike u pobolu muškaraca i žena na ruralnom području općine Velika, *Zbornik radova VIII. Kongresa Hrvatskog društva obiteljskih doktora Hrvatskog liječničkog zbora Zagreb, Hrvatsko društvo obiteljskih doktora Hrvatskog liječničkog zbora*, 2008.
18. Matoković D., Cesarik M., Drkulec V., Tomić Rajić M.: Neurinoma of the superficial peroneal nerve – case report, *Neurol. Croat. Vol. 59, 3-4*, 2010: 167-169
19. Cesarik M., Pavić Šimetin I.: Tackling health inequalities through National Health Care Strategy 2012-2020 - meeting the patients' needs, *First Conference On Health Inequalities in the New EU Member States*, Sofija 2012.
20. Kolundžić Z., Vuković B., Cesarik M.: Logopedska dijagnostika i tretman disfagija u oboljelih od Alzheimerove bolesti, *Neurologia Croatica 61 Suppl.4*, Zagreb, 2012.
21. Matoković D., Hašpl M., Drkulec V., Gotovac N., Cesarik M.: Arthroscopic decompression of suprapatellar cyst: case report *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2012, 20: 2325-2328.
22. Crnković T., Bilić R., Trkulja V., Cesarik M., Gotovac N., Kolundžić R.: The effect of epineurotomy on the median nerve volume after the carpal tunnel release: a prospective randomised double-blind controlled trial, *International Orthopaedics*, Volume 36, 2012: 1885-1892.
23. Ostojčić R, Cesarik M, Đukanović Lj, Vončina L, Varga S: Nacionalna strategija razvoja zdravstva 2012-2020, Vlada RH, Ministarstvo zdravlja RH, Rujan 2012.
24. Ostojčić R, Cesarik M, Đukanović Lj, Vončina L, Varga S: National Health Care Strategy 2012-2020, Government of the Republic Of Croatia, Ministry of Health of the Republic of Croatia, Abridged version, September 2012.

25. Bašić Kes V., Cesarik M., Ćorić L., Zavoreo I., Rotim K., Beroš V., Pažanin, L., Drnasin S., Demarin V.: Tumor – Like Multiple Sclerosis, *Acta Clin Croat* 51, 2012: 113-116.
26. Bašić Kes V., Zavoreo I., Šerić V., Vargek Solter V., Cesarik M., Hajnšek S., Bošnjak Pašić M., Gabelić T., Bašić S., Soldo Butković S., Lušić I., Dežmalj Grbelja L., Vladić A., Bielen I., Antončić I., Demarin V.: Recommendations for Diagnosis and Management of Multiple Sclerosis, *Acta Clin Croat* 51, 2012: 117-135.
27. Bašić Kes V., Cesarik M., Zavoreo I., Madžar Z., Demarin V.: Anderson-Fabry disease: developments in diagnosis and treatment, *Acta Clin Croat* 51, 2012: 411-417.
28. Bašić Kes V., Cesarik M., Zadro Matovina L., Zavoreo I., Ćorić L., Drnasin S., Demarin, V.: The role of complementary and alternative medicine in therapy of multiple sclerosis, *Acta clinica croatica* Vol. 52. no. 4., 2013.
29. Bašić Kes V., Cesarik M., Jadrijević Tomas A., Zavoreo I., Zadro Matovina L., Ćorić L., Drnasin S., Demarin V.: Quality of life in patients with multiple sclerosis, *Acta Clin Croat* 52, 2013 :107-111
30. Bašić Kes V., Đermanović Dobrota V., Cesarik M., Zadro Matovina L., Madžar Z., Zavoreo I., Demarin V.: Peripheral Facial Weakness (Bell's Palsy) (Review article), *Acta Clin Croat* 52, 2013: 195-202
31. Bašić Kes V., Cesarik M., Zavoreo I., Soldo-Butković S., Kes P., Bašić-Jukić N., Rački S., Jakić M., Delić-Brkljačić D., Jukić Z., Trkanjec Z., Šerić V., Vargek Solter V., Bielen I., Bašić S., Demarin V.: Guidelines for Diagnosis, Therapy and Follow Up of Anderson-Fabry Disease, *Acta Clin Croat* 52, 2013: 395-405.
32. Duplancic D., Cesarik M., Kolja Poljak N., Radman M., Kovacic V., Radic J., Rogosic V.: The influence of selective vitamin D receptor activator paricalcitol on cardiovascular system and cardiorenal protection, *Clinical Interventions in Aging* 8, 2013: 149–156.
33. Bradić V., Brinar V., Cesarik M., Ćorić V., Gnjidić Ž.: Orijentacijske medicinske tablice za procjenu smanjenja životne aktivnosti, *Zagrebačka stvarnost*, 2013.
34. Cesarik M., Grba-Bujević M., Drljača V.: Uloga kriznog stožera Ministarstva zdravlja u velikim nesrećama i katastrofama, *Liječnički Vjesnik*, 2014.
35. Racz A., Cesarik M., Kalauz S.: Utjecaj politike na visoko obrazovanje medicinskih sestara u Republici Hrvatskoj, 20. dani psihijatrijskog društva medicinskih sestara/tehničara, 2. regionalni kongres, Brijuni, 2014.
36. Galić S., Glavić Ž., Cesarik M.: Stress and quality of life in patients with gastrointestinal cancer, *Acta Clin Croat*, 53, 2014: 279-290.

37. Glavić Ž., Šantak G., Cesarik M., Slišurić F., Raštegorac I., Zukanović G.: The use of piezoelectric effect to improve instrument quality and patient safety in laparoscopic surgery, *Acta Clin Croat* 53, 2014: 417-422.
38. Šklebar D., Šklebar I., Cesarik M., Barada A., Maletić A.: Neuropathic orofacial pain-diagnostic and therapeutic challenges, *Periodicum biologorum* 117, 2, 2015: 231-237.
39. Bašić Kes V., Polegubić M., Cesarik M.: Patogeneza multiple skleroze, 5. poglavlje u knjizi: Vanja Bašić Kes i suradnici, *Neuroimunologija*, Medicinska naklada, Zagreb, 2015: 25-50.
40. Šklebar I, Mustajbegović J, Šklebar D, Cesarik M, Milošević M, Brborović H, Šporčić K, Petrić P, Husedžinović I: How to improve patient safety culture in croatian hospitals?, *Acta Clin Croat*, 55, 2016
41. Cesarik M, Cesarik N, Duplančić D, Štrmelj D,: Roman Military Medicine and Croatian Archaeological Perspectives, *Coll. Antropol.* 40 (2016) 3
42. Cesarik M, Zvoreo I, Zadro L, Madžar T, Basic Kes V,: Role of Electromiografic blink reflex in evaluation of headaches, *Acta Clin Croat*, 55, 2016
43. Cesarik M, Zavoreo I, Zadro-Matovina L, Papić M, Bašić Kes V, : Effects of trigeminal nerve dysfunction in various types of headaches, *Coll. Antropol.* 40 (2016) 3