

Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri  
Slovenskem zdravniškem društvu



Uredili:  
Bojana Žvan  
Marjan Zaletel  
Matija Zupan

# MIGRENA 2020

Ljubljana, november 2020



Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu  
Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

## **MIGRENA 2020**

**zbornik poglavij strokovnega srečanja  
in  
učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente  
Medicinske in Zdravstvene fakultete**

**Uredniki: Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan**

Ljubljana, november 2020



# MIGRENA 2020

Izdalo in založilo: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

Uredili: **Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan**

Jezikovni pregled: Nina Skube, LPI.si

Oblikovanje in priprava za tisk: Gregor Jurgele

Naklada: 200 izvodov

Maloprodajna cena: 10 €

Ljubljana, november 2020

© Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.857(075)(0.034.2)

616.831-009.7(075)(0.034.2)

MIGRENA (srečanje) (2020 ; online)

Migrena 2020 [Elektronski vir] : zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete / uredniki Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan ; [organizatorja] Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu [in] Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni. - Ljubljana : Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 2020

ISBN 978-961-93772-8-4

1. Žvan, Bojana

COBISS.SI-ID 37656835

Izdajo publikacije sta omogočila:

**Sekcija za glavobol - Združenje nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu**

**Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni**



## KAZALO

Žvan B., Zaletel M., Zupan M.	Predgovor	15
Žvan B., Zaletel M., Zupan M.	Preface	17
Vintar N.	Recenzija Migrena 2020	19
Vintar N.	Residentsreview of the "Migraine 2020"	23
Zaletel-Kragelj L.	Recenzija e-publikacije »Migrena 2020«	27
Zaletel-Kragelj L.	Review of the "Migraine 2020" e-Publication	31
Perko D., Korošec A.	Epidemiologija glavobola v Sloveniji / Epidemiology of headache in Slovenia	35
Došenović Bonča P., Lotrič Dolinar A., Žvan B.	Stroški izgub produktivnosti zaradi migrene v Sloveniji: analiza stroškov absentizma in prezentizma na podlagi podatkov iz administrativnega vira in ankete / Productivity losses due to migraine in Slovenia: an analysis of absenteeism and presenteeism costs based on administrative and self-reported data	59
Stepanović A.	Ali smo zdravniki družinske medicine pripravljeni na zdravljenje migrene z biološkimi zdravili? / Are family medicine doctors ready to treat migraines with biopharmaceuticals?	67
Strgar Hladnik M.	Ozaveščanje zdravnikov družinske medicine, da migrena onesposablja / Raising awareness with family doctors that migraine is disabling	73
Šoštarič Podlesnik M.	Organizacija zdravljenja migrene z biološkimi zdravili na sekundarni ravni / Organisation of migraine treatment at secondary level using biological medicines	81
Popit M., Zaletel M.	Center za glavobol / Headache centre	89
Visočnik D., Zaletel M., Zupan M., Žvan B.	Vazomotorni odgovor na CGRP pri bolnikih z migreno / Vasomotor responses to CGRP in patients with migraine	99
Žvan B.	Nove možnosti zdravljenja migrene / New possibilities of migraine treatment	109
Demarin V., Morović S.	Migrena in psihonevroendokrinoimunologija (PNEI) / Migraine and Psychoneuroendocrinoimmunology (PNEI)	121
Breznik N., Hojs Fabjan T.	Migrena in komorbidna stanja / Comorbidity in migraine	127
Zupan M.	Pogled žilnega nevrologa na migreno / Migraine from a vascular neurologist`s perspective	143
Morović S., Demarin V.	Travmatska poškodba možganov in migrena / Traumatic brain injury and migraine	163
Požlep G.	Miofascialne prožilne točke in migrena / Myofascial trigger points and migraine	169

Jamnik H.	Kronična razširjena bolečina in primarni glavoboli / Chronic widespread pain and primary headaches	173
Reber-Sitar K.	Temporomandibularna motnja in migrena / Temporomandibular disorder and migraine	183
Zaletel M.	Interoceptivni model migrene / Interoceptive model of migraine	189
Kobal J.	Klinična diagnostika glavobolov / Clinical headache diagnostics	199
Gričar N., Jeromel M., Mori E.	Migrena in tromboza duralnih venskih sinusov / Migraine and cerebral venous sinus thrombosis	211
Bregar M., Bregar F., Trojner Bregar A.	Migrena v nosečnosti / Migraine in pregnancy	213
Glas K. L.	Migrena – primer zdravljenja s klasično homeopatijo po Hahnemannu 3 / Migraine – case treated with classical Hahnemannian homeopathy 3	217
Sevšek M., Lumi X.	Retinalna migrena: migrena z monokularnimi vidnimi simptomi / Retinal migraine: migraine with monocular visual symptoms	219
Oblak V., Kenda J., Avsenik J.	Pomen radioloških preiskav pri sindromu reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije / The role of imaging in reversible cerebral vasoconstriction syndrome	223



## SEZNAM AVTORJEV

---

**asist. Jernej Avsenik, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
E-pošta: jernej.avsensnik@kclj.si

**Filip Bregar, dijak**

Gimnazija Bežigrad,  
Peričeva ulica 4, 1000 Ljubljana  
E-pošta: filip.bregar299@gmail.com

**Manca Bregar, študentka medicine**

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,  
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana  
E-pošta: manca.bregar@gmail.com

**Nuša Breznik, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za nevrološke bolezni,  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor  
E-pošta: nusa.coh@ukc-mb.si

**prof. dr. Vida Demarin, FAAN, FAHA, FEAN, FESO, Fellow of Croatian Academy of Sciences and Arts**

Međunarodni Institut za zdravlje mozga,  
Ulica Grada Vukovara 271, 10000 Zagreb, Croatia  
E-pošta: vida.demarin@gmail.com

**izr. prof. dr. Petra Došenović Bonča**

Univerza v Ljubljani, Ekonomska fakulteta,  
Kardeljeva ploščad 17, 1000 Ljubljana  
E-pošta: petra.d.bonca@ef.uni-lj.si

**Katarina Lucija Glas, dr.med., dr. hom. (ECH, IACH)**

Zdravstveni dom Litija,  
Partizanska pot 8 A, 1270 Litija  
in  
Zdravstveno svetovanje in homeopatsko zdravljenje, Katarina Lucija Glas, s. p.,  
Slamnikarska cesta 3 B, 1230 Domžale  
E-pošta: katarina.glas@gmail.com

**Nina Gričar, dr. med.**

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Oddelek za diagnostično in intervencijsko radiologijo,  
Gospodsvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec  
E-pošta: nina.gricar@gmail.com

**prof. dr. Tanja Hojs Fabjan, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Maribor, Oddelek za nevrološke bolezni,  
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor  
in  
Univerza v Mariboru, Medicinska fakulteta,  
Taborska ulica 8, 2000 Maribor  
E-pošta: tanja.hojsfabjan@ukc-mb.si

**Helena Jamnik, dr. med.**

Univerzitetni rehabilitacijski inštitut Republike Slovenije - Soča,  
Linhartova cesta 51, 1000 Ljubljana  
E-pošta: helena.jamnik@ir-rs.si

**doc. dr. Miran Jeromel, dr. med.**

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Oddelek za diagnostično in intervencijsko  
radiologijo,  
Gospodsvetska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec  
E-pošta: miran.jeromel@sb-sg.si

**Jana Kenda, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za  
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

**doc. dr. Jan Kobal, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za  
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
E-pošta: jan.kobal@gmail.com

**Aleš Korošec**

Nacionalni inštitut za javno zdravje,  
Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

**doc. dr. Aleša Lotrič Dolinar**

Univerza v Ljubljani, Ekonomska fakulteta,  
Kardeljeva ploščad 17, 1000 Ljubljana  
E-pošta: ales.lotric.dolinar@ef.uni-lj.si

**doc. dr. Xhevat Lumi, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Očesna klinika,  
Grablovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana  
E-pošta: xhlumi@hotmail.com

**Eva Mori, dr. med.**

Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Enota za nevrologijo,  
Gospodarska cesta 1, 2380 Slovenj Gradec  
E-pošta: eva.mori@sb-sg.si

**doc. dr. Sandra Morović, dr. med.**

Poliklinika Aviva,  
Nemetova ulica 2, 10000 Zagreb, Croatia  
E-pošta: sandra.morovic@poliklinika-aviva.hr

**Valerija Oblak, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Klinični inštitut za radiologijo,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
E-pošta: valioblak91@gmail.com

**dr. Denis Perko, dr. med.**

Splošna bolnišnica dr. Franca Derganca Nova Gorica,  
Ulica padlih borcev 13 A, 5290 Šempeter pri Gorici  
in  
Nacionalni inštitut za javno zdravje,  
Trubarjeva cesta 2, 1000 Ljubljana

**Matjaž Popit, dr. med., specializant nevrologije**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za  
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
E-pošta: matjaz54@gmail.com

**Gorazd Požlep, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za  
anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
E-pošta: pozlep@netscape.net

**izr. prof. dr. Ksenija Renner-Sitar, dr. dent. med., FICD**

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Oddelek za dentalno medicino,  
Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana  
in  
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Stomatološka klinika, Center za  
stomatološko protetiko, Ambulanta za fiksno protetiko,  
Hrvatski trg 6, 1000 Ljubljana  
E-pošta: ksenija.rener@mf.uni-lj.si

**Miha Sevšek, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Očesna klinika,  
Grablovičeva ulica 46, 1000 Ljubljana  
E-pošta: sevsek.miha88@gmail.com

**prim. asist. dr. Aleksander Stepanović, dr. med.**

Osnovno zdravstvo Gorenjske, Zdravstveni dom Škofja Loka,  
Stara cesta 10, 4220 Škofja Loka  
E-pošta: aleksander.stepanovic1@guest.arnes.si

**Mihaela Strgar Hladnik, dr. med.**

Zdravstveni dom Ljubljana, Enota Bežigrad, PE Črnuče,  
Primožičeva ulica 2, 1231 Ljubljana-Črnuče  
E-pošta: mihaela.strgar-hladnik@zd-lj.si

**asist. mag. Marija Šoštarič Podlesnik, dr. med.**

Splošna bolnišnica Celje, Nevrološki oddelek,  
Oblakova ulica 5, 3000 Celje  
E-pošta: manca.sostaric@gmail.com

**doc. dr. Andreja Trojner Bregar, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ginekološka klinika, Klinični oddelek za perinatologijo,  
Šlajmerjeva ulica 4, 1000 Ljubljana  
in  
Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,  
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana  
E-pošta: andreja.trojner@kclj.si

**doc. dr. Neli Vintar, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Ambulanta za zdravljenje bolečine,  
Zaloška cesta 7, 1525 Ljubljana  
E-pošta: neli.vintar@kclj.si

**Darja Visočnik, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
E-pošta: darja.visocnik@kclj.si

**dr. Marjan Zaletel, dr. med., viš. svet.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
in  
Univerzitetni klinični center Ljubljana, Kirurška klinika, Klinični oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Ambulanta za zdravljenje bolečine, Bolnišnica dr. Petra Držaja,  
Vodnikova cesta 62, 1000 Ljubljana  
E-pošta: marjan.zaletel@kclj.si

**prof. dr. Lijana Zaletel-Kragelj, dr. med.**

Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta, Katedra za javno zdravje,  
Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana  
E-pošta: lijana.kragelj@mf.uni-lj.si

**dr. Matija Zupan, dr. med.**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za  
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
E-pošta: matija.zupan@kclj.si

**prim. prof. dr. Bojana Žvan, dr. med., viš. svet., FESO**

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za  
vaskularno nevrologijo in intenzivno nevrološko terapijo,  
Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana  
E-pošta: bojana.zvan@kclj.si





Zaradi novega koronavirusa so se številne stvari v svetu popolnoma obrnile na glavo. Spremenili smo se ljudje, spremenila se je celotna družba, spremenil se je svet. Omejili smo druženja, skupinske športne, kulturne in izobraževalne aktivnosti, potovanja, prilagodili delovne procese ter omejili celo srečanja znotraj lastnih družin. Ker oblasti vedno na novo zastrujejo in sproščajo različne ukrepe glede na epidemiološko sliko, se je med ljudmi pojavil strah ali pa vsaj nelagodje. Novi koronavirus je namreč prinesel tudi nekatere drastične posledice, kot je zapiranje gospodarstva, vključno z izgubo služb.

Ker je življenje z virusom neizogibno, se vprašajmo, kako živeti v tem času, kajti virus je postal stalnica, cepiva za množično precepljenje pa še ni na voljo. Ne smemo pozabiti, da je virus nov, zato je v zvezi z njim še veliko neznank. Hkrati pa lahko zasledimo informacije o novih virusih, ki bi lahko pomenili novo pandemijo.

Kljub temu smo se člani upravnega odbora Sekcije za glavobol – Združenja nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu in organizacijski odbor Migrena 2020 zedinili, da bomo letošnje srečanje še vedno izpeljali v živo, vendar v okvirih navodil države z omejitvijo le na 50 poslušalcev. Ob tem bo potekal hkratni virtualni prenos za vse, ki se bodo želeli udeležiti srečanja na ta način.

Naj znova in znova poudarimo: »Migrena je pogosta onesposablajoča motnja, ki pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov z migreno in njihovih družin, za družbo pa pomeni velikansko breme.« Zato na letošnjem srečanju želimo še posebej pozdraviti ustanovitev Združenja MIGRENA, ki je laično zavezništvo bolnikov in njihovih svojcev, zdravnikov ter drugih zdravstvenih delavcev, znanstvenikov in vseh, ki skupaj sodelujejo pri izboljšanju življenja oseb z migreno, se soočajo z njihovim trpljenjem ter posledicami te bolezni. Poslanstvo združenja je nenehno izboljševati kakovost življenja bolnikov z migreno z ozaveščanjem, podporo, izobraževanjem, zagovorništvom in raziskavami, kar pomeni tudi ključne stebre, na katerih temelji delo Združenja MIGRENA.

Na srečanju in v publikaciji MIGRENA 2020 smo se dotaknili številnih zanimivih področij, ki zajemajo epidemiologijo glavobola in migrene v Sloveniji, ekonomske poglede z analizo stroškov absentizma ter prezentizma zaradi migrene v Sloveniji in pomembne teme o organizaciji obravnave glavobolov ter migrene na primarni, sekundarni in terciarni ravni v državi, ki je ključna za obvladovanje ter najsodobnejše zdravljenje migrene in glavobolnih motenj.

Razvoj novih zdravljenj akutne, pogoste epizodne in kronične migrene bi lahko pomenil zmanjšanje celotnega bremena, povezanega z migreno. Na srečo se v zadnjih letih dogajajo izjemna odkritja na osnovi raziskav na področju

patofiziologije migrene, kar je osnova za skokovit razvoj novih načinov zdravljenja migrene.

Pred kratkim so se v klinični praksi za preventivno zdravljenje migrene uveljavila monoklonska protitelesa proti peptidu, povezanim z genom kalcitonina – CGRP. Tudi v Sloveniji imamo že kar nekaj izkušenj s temi zdravili, ki kažejo ugoden učinek na intenzivnost in pogostost glavobolov z malo neželenimi dogodki in dobro prenosljivostjo. Na podlagi novih odkritij so se pojavila še nova zdravila za preventivno zdravljenje migrene iz skupine gepantov, ki so antagonisti receptorjev peptida, povezanega z genom za kalcitonin, in polipeptidna monoklonska protitelesa, ki so antagonisti receptorjev hipofizno adenilat ciklazo aktivirajočega peptida (PACP38).

Na obzorju so tudi nova zdravila za zdravljenje akutnih migrenskih napadov, ki jih bomo verjetno že v kratkem začeli uporabljati tudi v klinični praksi. Zdravila sodijo v skupino ditanov, agonistov receptorjev 5-HT<sub>1F</sub>, in gepantov, antagonistov receptorjev peptida, povezanega z genom za kalcitonin. Novi načini zdravljenja pomenijo spremembo paradigme pri obvladovanju migrene, kar bolnikom in klinikom prinaša novo upanje.

Z zanimanjem bomo prebrali tudi zadnje poglavje publikacije, ki združuje različne poglede različnih strokovnjakov, kako lajšati trpljenje bolnikom z migreno. V tem poglavju se lahko soočimo s pogledom vaskularnega nevrologa na migreno, kako na obravnavo migrene vplivajo miofascialne prožilne točke, spoznamo migreno kot razširjeno bolečino, temporomandibularno disfunkcijo pri migreni ter interoceptivni model migrene. Poglavje je sklenjeno z razmišljanjem kliničnega psihologa z naslovom celotnega sklopa »Migrena je več kot nevrološka bolezen«.

Stari Grki so bolečino imeli za strast – čustvo in ne občutek, kot sta dotik ali vonj. Po zatonu antike so v Evropi bolečino razumeli kot kazen za grehe, duhovno in čustveno izkušnjo, ki so jo blažili z molitvami, ne z recepti. V 19. stoletju je sekularizacija zahodne družbe pripeljala do posvetnosti bolečine. Ni bila več strast, ki jo je bilo treba prenašati, ampak občutek, ki ga je treba ukiniti.

*Bojana Žvan, Marjan Zaletel in Matija Zupan*



## PREFACE

---



The new coronavirus, turned numerous things upside down. People have changed, the entire society has changed, and the world has changed. We have limited socializing, team sports, cultural and education activities, travelling; we have adapted the working processes, and even limited gatherings inside our families. Since authorities tighten and release various measures repeatedly considering the epidemiological circumstances, people feel fear or at least discomfort. The new coronavirus also brought some drastic changes, such as shutting down the economy, including job losses.

Since we cannot avoid living with virus, let us ask ourselves how we can live in this time as the virus became a regularity, and there is no vaccine available yet. We should not forget that the virus is new. Therefore, there are many unknown things about it. At the same time, we can see information about new viruses that could mean a new pandemic.

Nevertheless, the members of the Board of Directors of the Headache Section - Association of Neurologists at the Slovenian Medical Association and the Organizing Committee of Migraine 2020 were united to implement this year's gathering in live, however, within the framework of the state's instructions with a limit of only 50 listeners. At the same time, we will provide virtual broadcast for all who want to participate in this way.

Let us highlight again and again: "Migraine is a frequent disabling disorder that importantly influences the life quality of migraine patients and their families, and it represents a huge burden for society." In this year's meeting, we therefore want to especially emphasize the foundation of the MIGRAINE Association which is a lay alliance of patients and their relatives, doctors, and other health professionals, scientists, and all who work together to improve the lives of people with migraine, as well as people who face their suffering and the consequences of this disease. Association's mission is to constantly improve the quality of life of the migraine patients by raising awareness, support, education, counselling, and researches that also means the key pillars that represent the basis of the MIGRAINE Association's work.

At the meeting and in the MIGRAINE 2020 publication, we have touched various interesting areas, including the epidemiology of headache and migraine in Slovenia, economic point of views with the analysis of the costs of absenteeism and presenteeism due to migraine in Slovenia, as well as an important topic of organization of the headache treatment at primary, secondary, and tertiary level in the country which is a key to control and for the state of the art migraine treatment.

Development of new treatments of acute, frequent episodic and chronic migraine could mean a decrease of the entire burden related to migraine.

Luckily, in recent years, we see outstanding discoveries based on the research in the field of the migraine pathophysiology which is a basis for rapid development of new migraine treatment methods.

Recently, monoclonal antibodies against the peptide associated with the calcitonin gene – CGRP – have been introduced in clinical practice for the migraine preventive treatment. In Slovenia, we also have numerous experience with these medicines that show a beneficial effect for intensity and frequency of headaches with few adverse events and good portability. Based on new discoveries, new medicines for preventive migraine treatment have emerged. They are from a group of gepants that are receptor antagonists associated with the calcitonin gene and polypeptide monoclonal antibodies that are antagonists of pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP38) receptors.

On a horizon, there are also new medicines for treatment of acute migraine attacks, which we will probably start using in clinical practice soon. Medicines are classified as ditans, 5-HT<sub>1F</sub> receptor agonists, and gepants, calcitonin-linked peptide receptor antagonists. New migraine treatments present a change in paradigm of migraine control, which brings new hope for patients and medical staff.

We will also read the last chapter of the publication with interest. This chapter brings together the different perspectives of various experts on ways of alleviating suffering of migraine patients. In this chapter, we can face the vascular neurologist's perspective of migraine, how myofascial trigger points affect the treatment of migraine, meet migraine as widespread pain, temporomandibular dysfunction in migraine, and the interoceptive model of migraine. The chapter ends in deliberation of a clinical psychologist who titled the whole section "Migraine is more than a neurological disease".

The ancient Greeks considered pain to be a passion – an emotion and not a feeling like a touch or a smell. After a decline of antiquity, in Europe pain was understood as a punishment for sins, a spiritual and an emotional experience that was alleviated through prayers, not prescriptions. In the 19th century, the secularization of Western society led to the worldliness of pain. It was not a passion that should be endured anymore, but a feeling that should be abolished.

*Bojana Žvan, Marjan Zaletel, and Matija Zupan*



(Uredniki: Bojana Žvan, Marjan Zaletel, Matija Zupan)

V publikaciji MIGRENA 2020 avtorji predstavijo obravnavo migrene na primarni, sekundarni in terciarni ravni.

Zdravniki družinske medicine so načeloma prvi zdravniki, ki se srečajo z bolnikom z glavobolom, saj je kronična migrena povezana s pomembno onesposobljenostjo. In vendar v študiji o zdravstveni oskrbi ljudi z migreno ugotavljajo, da se celo v bogatih evropskih državah premalo ljudi z migreno posvetuje z zdravnikom. Pogostost pogovora bolnika z njegovim zdravnikom o glavobolu variira od 1,5 do 5,4 %. Večina ljudi se z zdravnikom nikoli ne posvetuje o glavobolu.

Zdravniki družinske medicine spremljajo bolnika, ki se zdravi z biološkimi zdravili. Zato morajo poznati nevarnosti takega zdravljenja. Avtor prispevka navaja, da ni nobenega razloga, da zdravniki družinske medicine v sodelovanju z nevrologom ne bi nadzorovali zdravljenja pri bolnikih, ki ta zdravila dobro prenašajo, in hkrati poudarja, da se bo treba dogovoriti o pogostosti laboratorijskih in drugih kontrol bolnikov ter določiti, kje se bodo izvajale.

V okviru obravnave na sekundarni ravni avtorica predstavi zdravljenje z monoklonalnimi protitelesi kot prelomnico v zdravljenju migrene, saj zdravila delujejo specifično, ker so bila tudi primarno testirana za preventivno zdravljenje migrene. Zdravljenje z monoklonskimi protitelesi sega na več terapevtskih tarč, na epizodno in kronično migreno, na glavobol zaradi pretirane uporabe medikamentov in na epizodične glavobole v skupkih. Učinek že po enem mesecu pokaže več kot 75-% učinkovitost, tolerabilnost pa je podobna kot pri placebo in za zdaj ni bilo beleženih nobenih resnih neželenih učinkov. Stopnja odzivnosti je  $\geq 75\%$  ali celo 100 %, kar predstavlja izjemno učinkovitost, ob njih se znižuje uporaba zdravil za akutne napade migrene. Zdravljenje z monoklonskimi protitelesi je učinkovito tudi pri bolnikih, pri katerih je bila predhodno neuspešna terapija z več kot dvema ali več kot štirimi predhodnimi preventivnimi zdravili.

Žilni nevrolog poudari, da prispevka žilja ne gre razumeti le kot epifenomena procesov v živčevju, marveč kot pomemben vzročni dejavnik migrene. Stičišče žilne in živčne teorije migrene lahko predstavlja žilna aktivacija živčevja, zato bo k boljšemu razumevanju patofiziologije migrene odločilno prispevalo poznavanje povezav med žiljem, živčnimi celicami in imunskim sistemom.

Članek o zdravljenju migrene ponuja pregled novih zdravil za akutno in preventivno zdravljenje migrene na osnovi študij ter kliničnih dokazov učinkovitosti zdravil, njihove prenosljivosti in različnih stopenj kliničnega razvoja. Avtorica navaja, da so se na podlagi novih odkritij pojavila nova

usmerjena akutna in preventivna zdravljenja, vključno z ditani (agonisti receptorjev 5-HT<sub>1F</sub>), gepanti (antagonisti receptorjev gena za kalcitonin (CGRP)) ter monoklonskimi protitelesi proti CGRP (mAbs). Novi načini zdravljenja pomenijo spremembo paradigme pri obvladovanju migrene, kar bolnikom in klinikom prinaša novo upanje.

Avtorici v prispevku o migreni in komorbidnosti poudarjata, da se nekatera obolenja pojavljajo pri bolnikih z migreno pogosteje kot v splošni populaciji. Med komorbidne bolezni pri bolnikih z migreno najpogosteje vključujemo duševne in vedenjske motnje, možganskožilne ter srčnožilne bolezni, odprto ovalno okno, epilepsijo in glavobol zaradi čezmernega jemanja zdravil. Komorbidnost vpliva na večjo pogostost migrene in hitreje vodi v razvoj kronične oblike ter vpliva na vztrajanje kroničnosti. Poznavanje pridruženih bolezni je pomembno pri izbiri zdravljenja, saj lahko določeni preparati poslabšajo pridruženo bolezen oziroma s pravo izbiro lahko vplivamo na obe stanji hkrati.

Skoraj 60 % bolnikov s temporomandibularno motnjo navaja tudi migreno, poudarja avtorica prispevka o temporomandibularni motnji in migreni, hkrati pa ima večina bolnikov z migreno tudi klinične znake temporomandibularne motnje, ki predstavlja pomemben rizični dejavnik za kronifikacijo migrene. Temporomandibularna motnja in migrena sta komorbidni, poslabšanje ene bolezni vodi tudi v poslabšanje druge.

Avtorica, ki se ukvarja z bolniki s kronično razširjeno bolečino, v članku opozarja na potrebo po aktivnem razločevanju med osebami, ki imajo zgolj migreno oz. glavobol nasploh, in tistimi, ki imajo hkrati že razvito kronično razširjeno bolečino. Učinkovito zdravljenje migrene pripomore k zmanjševanju tveganja za razvoj kronične razširjene bolečine in s tem k zmanjševanju bolezenske obremenjenosti v tej populaciji. Večji problem pa je preprečevanje razvoja migrene oz. glavobola nasploh v populaciji z že obstoječo kronično razširjeno bolečino, saj je učinkovitost zdravljenja migrene v tej populaciji bolj vprašljiva.

Migrene lahko nastanejo tudi kot posledica možganske poškodbe: avtorici v prispevku poudarjata, da je okrevanje po poškodbi pri takšnih bolnikih zelo podaljšano, da imajo mnogo hujše posttravmatske simptome in hujši nevrokognitivni upad.

Algolog iz ambulante za zdravljenje bolečin v članku navaja, da imajo mnogi bolniki z migreno tako med napadom kot tudi v obdobju, ko napadi niso prisotni, številne občutljive točke. Pojavnost aktivnih in latentnih točk proženja pri migrenikih je precej večja kot pri ljudeh, ki nimajo migrene. Točke proženja naj bi bile pogostejše na strani glavobola. Ena od teorij je tudi, da miofascialne točke proženja s svojo aktivnostjo pripomorejo k nastanku senzitivizacije v centralnem živčevju, to pa posledično lahko vodi do razvoja migrene.

Interoceptivni model migrene je pomemben za klinično obravnavo bolnika in razloži biološke ter tudi psihosocialne dejavnike nastanka migrene in zaplete, kot sta progresivna migrena in glavobol zaradi čezmernega uživanja analgetikov. Pomaga pri razumevanju migrene, nastanku spoznavanj o migreni in zdravljenju tega medicinskega stanja, ki ni le biološko, ampak tudi psihosocialno. Zato koncept multidisciplinarne obravnave glavobola na terciarni ravni vključuje nevrologe, klinične psihologe, fizioterapevte in medicinske sestre v sodelovanju s strokovnjaki drugih specialnosti, pri bolnikih s pridruženom temporomandibularno motnjo pa zahteva tudi vključitev zobozdravnika, specializiranega za zdravljenje ustno-obrazne bolečine.

Koncept šole o glavobolu je del terciarne multidisciplinarne obravnave glavobola in temelji na podajanju splošnega znanja bolnikom, kar lahko storijo vsi člani tima. S predavanji se bolniki poučijo o diagnozi (migrena, glavobol tenzijskega tipa, razlikovanje med obema), zdravljenju napadov glavobola, preventivnem zdravljenju, dejavnikih tveganja in mehanizmih v zvezi z glavobolom zaradi čezmerne rabe zdravil ter nefarmakološkem zdravljenju, ki temelji na zdravem življenjskem slogu (aerobna vadba, tehnike sproščanja itd.). Avtorji prispevka kot glavni cilj šole o glavobolu navajajo opolnomočenje bolnikov za obvladovanje svojega glavobola. Z vsebino šole so podrobno seznanjeni vsi člani multidisciplinarnega tima. S tem bi se lahko znižalo tveganje za zapoznelo prepoznavo glavobola zaradi prekomerne rabe zdravil ali zapoznelega zdravljenja v primeru poslabšanja glavobola.

Epidemiolog v svojem prispevku opozarja, da v Sloveniji ni registra bolnikov z glavobolom. Podatke o glavobolih NIJZ pridobiva preko diagnostičnih šifer MKB-10, ki jih posredujejo izvajalci zdravstvenih storitev na primarni in sekundarni/terciarni zdravstveni ravni.

Ocene razmerij posameznih vrst glavobolov po kodi MKB-10 med ženskami in moškimi so pokazale, da je v večini primerov razmerje v prid ženskam, razen v primeru kroničnega popoškodbenega glavobola. Večje razmerje je bilo pričakovano opaziti pri migrenah kot pri drugih vrstah glavobola. Pri migreni brez avre je bilo razmerje 4,9 : 1, pri migreni z avro pa 3,5 : 1.

Prispevek epidemiologa poleg potrebe po ustrežnejših opredelitvah vrst glavobolov pokaže tudi, da je treba uvesti register glavobolov za natančno oceno epidemiologije glavobola v Sloveniji.

V publikaciji Migrena 2020 avtorji prispevkov z različnih vidikov in na različnih ravneh osvetlijo številne možnosti razumevanja bolezni, njene obravnave in zdravljenja z željo, da bi bolnikom z migreno izboljšali kakovost življenja. Prav zato je publikacija primerna za zdravnike različnih specialnosti, ki se ukvarjajo z glavobolom, specializante in tudi za študente medicine.

*Doc. dr. Neli Vintar, dr. med.*



## RESIDENTSREVIEW OF THE "MIGRAINE 2020"

---



(Editors: Bojana Žvan, Marjan Zaletel, Matija Zupan)

In the MIGRAINE 2020 publication, authors present migraine treatment at the primary, secondary, and tertiary level.

In principle, family physicians are the first doctors that meet the patient with a headache since chronic pain is related to an important disability. However, the study on medical treatment of persons with migraine realizes that even in the richest European countries too few people see a physician due to a migraine. Frequency of a patient seeing a doctor due to a migraine varies from 1.5 to 5.4%. The majority of people do not see a physician due to a migraine.

Family physicians monitor a patient treated with biological medicines. Therefore, they must be aware of such treatment. Author states that there is no reason why family physicians, in collaboration with a neurologist, should not be monitoring the treatment of patients who tolerate these medicines well. At the same time, author emphasizes the need to agree on the frequency of laboratory and other patient controls and determine where they will be implemented.

Within the treatment at the secondary level, author presents treatment using monoclonal antibody therapy as a turning point in the treatment of migraine, since the medicines act specific because they were primarily tested for preventive migraine treatment. Treatment using monoclonal antibody therapy encompasses several therapeutic targets: episodic and chronic migraine, headache due to the medicine overuse, and episodic headaches in clusters. The effect shows more than 75% effectiveness after just one month. The tolerability is similar to placebo, and no serious adverse effects have been reported so far. Response rate is  $\geq 75\%$  or even 100% representing an outstanding effectiveness. They reduce the use of medicines for acute migraine attacks. Treatment using monoclonal antibody therapy is also efficient in patients in whom prior therapy with more than two or more than four previous preventive medicines has failed.

The vascular neurologist highlights that the vessel contribution is not only to be understood as an epiphenomenon of processes in the nervous system, but also as an important migraine causative factor. The intersection of vascular and nervous theory of migraine can be vascular activation of the nervous system, so knowledge of the connections between blood vessels, nerve cells, and the immune system will make a decisive contribution to a better understanding of the pathophysiology of migraine.

The article on migraine treatment offers an overview of new medicines for acute and preventive migraine treatment based on studies, as well as clinical

evidence of medicines' effectiveness, their portability, and different levels of clinical development. Author states that based on new findings, new targeted acute and preventive treatments have emerged, including ditans (5-HT<sub>1F</sub> receptor agonists), gepants (calcitonin gene receptor antagonists (CGRP)) and monoclonal antibodies to CGRP (mAbs). New ways of treatment present a change in paradigm in migraine control, which brings a new hope for patients and medical staff.

In the article on migraine and comorbidity, authors emphasize that some diseases occur more often in patients with migraine than in the general population. Comorbid diseases in migraine patients most commonly include mental and behavioural disorders, cerebrovascular and cardiovascular diseases, open oval window, epilepsy, and headache due to excessive use of medicines. Comorbidity influences a higher frequency of migraine and leads to the formation of chronic migraine more often, as well as affects the persistence of chronicity. Knowledge of associated diseases is important in choice of treatment as certain products can worsen the associated disease or we can influence both disorders at the same time with the correct choice.

Almost 60% of patients with temporomandibular disorder also report migraine, highlights author of the article on temporomandibular disorder and migraine. At the same time, most of the patients with migraine also have clinical signs of temporomandibular disorder, which is an important risk factor for chronic migraine. Temporomandibular disorder and migraine are comorbid. Worsening of one disorder leads to worsening of the other one.

Author dealing with patients with chronic spread pain, in the article highlights the need for active differentiation between people who have only migraine or headache in general, and those who have already developed a chronic widespread pain at the same time. Effective migraine treatment contributes to a decrease in risk for development of a chronic widespread pain, and therefore to reduction of the disease burden in this population. A bigger problem is the prevention of migraine or headache in general in population with a pre-existing chronic widespread pain, as the efficiency of migraine treatment in this population is more questionable.

Migraines can also be a consequence of a brain injury: in the article, authors emphasize that recuperation after the injury in such patients is highly extended, that they have more severe post-traumatic symptoms, and worse neurocognitive decline.

An algologist from a pain treatment clinic in the article states that many migraine patients have a number of sensitive points, both during the attack and during the period without attacks. The incidence of active and latent trigger points in migraine patients is much higher than in people without migraines. It is believed that the trigger points are more frequent on the headache's side. One of the theories states that activity of the myofascial trigger points contributes



to the formation of sensitization in the central nervous system, and this in turn can lead to the development of a migraine.

The interoceptive model of migraine is important for the clinical treatment of a patient, and explains the biological as well as psychosocial factors of migraine development, and complications such as progressive migraine and headache due to excessive analgesic use. It contributes to understanding of a migraine, the emergence of knowledge about migraine and the treatment of this medical condition, which is not only biological but also psychosocial. Therefore, the concept of a multidisciplinary treatment of headache at the tertiary level includes neurologists, clinical psychologists, physiotherapists, and nurses in collaboration with experts in other specialties. In patients with associated temporomandibular disorder, it also requires involvement of a dentist specializing in the treatment of oral pain.

Headache school concept is a part of the tertiary multidisciplinary headache treatment and is based on giving basic knowledge to patients, which can be done by all team members. On lectures, patients learn themselves about the diagnosis (migraine, tension type headache, differentiating among the two), treatment of headache attacks, preventive treatment, risk factors, and mechanisms related to headaches due to the excessive use of medicines and non-pharmacological treatment that is based on healthy lifestyle (aerobic exercise, relaxation techniques, etc.). Authors of the article state empowerment of patients to control their headache as the main objective of the headache school. All members of the multidisciplinary team are aware of the school's content in details. This could lower the risk for late headache recognition due to the excessive use of medicines or late treatment in case of worsening of a headache.

Epidemiologist in their article points out that there is no register of headache patients in Slovenia. The National Institute of Public Health collects the data on headaches through the diagnostic codes MKB-10 that are passed by medical staff at the primary and secondary/tertiary medical level.

Estimates of ratios of various headaches under the code MKB-10 among women and men revealed that in most of the cases the ration is in favour of women except in the case of a chronic post-injury headache. As expected, the higher ratio was noticed in migraines than in other types of headache. The ratio in migraine without aura was 4.9:1, and in migraine with aura 3.5:1.

The epidemiologist's article in addition to the need for more proper definitions of headache types also reveals that a register of headaches should be introduced for a precise estimate of the headache epidemic in Slovenia.

In the MIGRAINE 2020 publication, authors want to highlight from different perspectives and at different levels, various possibilities of the disease understanding, its treatment, and treatment with the aim to improve quality

of life of the patients with migraine. Therefore, the publication is suitable for physicians of different specialities who deal with a headache, residents, and medical students.

*Assist. Prof. Neli Vintar, MD*



(Uredniki: Bojana Žvan, Marjan Zaletel, Matija Zupan)

Migrena nesporno predstavlja velik javnozdravstveni problem, ki povzroča veliko zdravstveno breme. Da prikažemo dejansko breme migrene, tega ne moremo meriti samo s klasičnimi merami, kot sta npr. prevalenca in umrljivost. Prevalenca sicer kot mera, s katero merimo razširjenost migrene, pove svojo plat o bremenu migrene v populaciji, vendar pa na žalost prevalentnih podatkov običajno ni na voljo ali pa so na voljo le občasno. Na drugi strani si z umrljivostjo ne moremo veliko pomagati, saj pri migreni ne gre za zdravstveni pojav, zaradi katerega bi ljudje umirali. Zato je bilo breme migrene, tako kot breme glavobolov kot celote, vse dokler se niso pojavile mere, ki upoštevajo poleg umrljivosti tudi druge vidike bremena, ki ga povzročajo zdravstvena stanja, manj opazno. Med temi merami sta med drugim tudi mera DALY (od Disability-Adjusted Life Years) – leta življenja, prilagojena na nezmožnost, – in mera YLD (od Years Lived with Disability) – leta življenja, preživetva s kakršno koli kratkotrajno ali dolgotrajno izgubo zdravja. V prvi meri so poleg YLD upoštevana še leta, izgubljena zaradi prezgodnje umrljivosti (YLL – od Years of Life Lost). Žal so se te mere izračunavale na mednarodni ravni, kar je omogočalo primerljivost med državami le občasno, in to z dolgimi vmesnimi intervali. To pa se je spremenilo z vzpostavitvijo projekta Global Burden Of Disease (GBD), ki poteka na Inštitutu za metriko in vrednotenje zdravja (Institute for Health Metrics and Evaluation – IHME), ki deluje pod okriljem Univerze Washington v Seattlu, ZDA. V okviru tega projekta skupina analitikov zbira podatke in proučuje globalno breme 369 bolezni ter vsakih nekaj let opravi na podatkih, ki so delno realni, delno pa modelirani, novo študijo. Med njimi je tudi več kot deset bolezni živčevja, vključno z migreno in glavobolom tenzijskega tipa.

Najnovejše podatke je IHME objavil v študiji GBD za leto 2019 (GBD 2019) sredi oktobra 2020 (1). Glede na to študijo je migrena v Sloveniji druga najbolj prevalentna bolezen živčevja (njena prevalenca je ocenjena na okoli 14,3 %), takoj za tenzijskim glavobolom (njegova prevalenca je ocenjena na 32,5 %). Pri tem je breme pri nas podobno kot v povprečju globalno (14,5 %), a nekoliko manjše kot v Evropski uniji kot celoti (17,9 %). Še bolj je veliko breme migrene očitno, če ga izrazimo z merama DALY in YLD. S 547 DALY na 100.000 prebivalcev in prav tako 547 YLD na 100.000 prebivalcev (kar kaže na to, da mero DALY sestavlja v primeru migrene samo mera YLD), je migrena uvrščena na prvo mesto med vzroki, ki prebivalce Slovenije najbolj onesposablja (ob upoštevanju tudi tistih bolezni živčevja, ki v bazi GBD niso uvrščene neposredno v skupino bolezni živčevja, temveč v druge skupine, kot so možganska kap, malignomi centralnega živčevja in nalezljive bolezni, ki prizadenejo živčevje). Pri tem je breme pri nas nekoliko večje kot v povprečju globalno (s 544 YLD na 100.000 prebivalcev je migrena tudi globalno uvrščena na prvo mesto), a manjše kot v Evropski uniji (EU) kot celoti (s 673 YLD na 100.000 prebivalcev je migrena tudi v EU uvrščena na prvo mesto). Na visokem petem mestu pa je

tudi med vsemi 369 boleznimi, ki jih obravnava študija GBD 2019 (za bolečino v križu, padci, diabetesom in starostno izgubo sluha ter tik pred depresijo).

Breme migrene, izraženo kot prevalenca, še bolj pa z merama DALY in YLD, torej v Sloveniji vsekakor ni zanemarljivo. Če dodamo še oceno ekonomskega bremena migrene v smislu stroškov izgub produktivnosti zaradi absentizma in prezentizma, na katerega je opozorila nedavno objavljena študija Lotrič-Dolinarjeve in sod. (2), sta publikacija in istoimensko srečanje, kot je MIGRENA 2020, ki kaže na nove možnosti obvladovanja tega velikega javnozdravstvenega problema, nujno potrebna. Teme v e-knjigi MIGRENA 2020 se nizajo od epidemioloških značilnosti migrene v Sloveniji na eni strani, preko ocene njenega ekonomskega bremena pa vse do novih možnosti njenega zdravljenja in vidikov obravnave bolnikov z migreno od primarne do terciarne ravni v Sloveniji na drugi strani.

Kot je bilo omenjeno že v začetnem delu, so pogledi na breme migrene različni, kar z drugimi besedami pomeni, da ga lahko merimo z različnimi merili in izražamo z različnimi epidemiološkimi kazalniki. Prav tako ga lahko interpretiramo z različnih stališč. Zgoraj predstavljeno oceno bremena migrene v Sloveniji tako dopolnjuje študija obiskov na različnih ravneh zdravstvenega varstva, pri čemer pa je pri interpretaciji rutinsko zbranih podatkov treba biti previden, saj so imenovalci kazalnikov lahko različni. Na eni strani je imenovalec lahko oseba, ki ima določeno bolezen (v tem primeru lahko izražamo incidenčne oziroma prevalentne mere, s katerimi merimo dinamiko pojava v populaciji oziroma breme bolezni v populaciji), medtem ko je na drugi strani lahko imenovalec tudi epizoda zdravstvenega pojava, zabeležena kot obisk na eni izmed ravni zdravstvenega varstva (te mere izražajo obremenjenost sistema zdravstvenega varstva).

V publikaciji MIGRENA 2020 se v nadaljevanju v ospredje postavlja tudi nastanek migrene. Nedvomno je vloga žilja pri migreni pomembna, veliko vprašanje pa je, ali žilje igra primarno vlogo v nastanku in vzdrževanju migrene. Na tem področju avtorji publikacije poskusijo razmišljati »out of the box« in med drugim se srečanje dotakne interoceptivnega modela migrene. To pa pomeni, da se začenja razmišljati ven iz strogega biomedicinskega modela zdravja, v katerem je pomembna skoraj izključno le telesna dimenzija zdravja, in dopušča vstopati v razmišljanje o obravnavi bolnikov z migreno tudi druge dimenzije zdravja. Kot kaže, bi lahko bila med pomembnejšimi socialna dimenzija zdravja.

Ker je migrena tako onesposablajoča nevrološka motnja, je njeno uspešno zdravljenje zelo pomembno. Kot kaže, žal, se pri migreni strokovnjakom še vedno ni uspelo dokopati do njenega pravega telesnega vzroka, zaradi česar je zdravljenje pri enih osebah bolj učinkovito kot pri drugih. To je pripeljalo tudi do pospešenega raziskovanja patofizioloških mehanizmov migrene in posledično do številnih novih načinov zdravljenja skupaj s farmakološko preventivo. Med njimi so zdravila iz skupine gepantov, ki so antagonist

receptorjev peptida, povezanega z genom za kalcitonin (CGRP), in polipeptidna monoklonska protitelesa, ki so antagonisti receptorjev hipofizno adenilat ciklazo-aktivirajočega peptida (PACP38).

Pri obravnavi bolnikov z migreno je treba upoštevati tudi povezavo tega zdravstvenega stanja z drugimi zdravstvenimi stanji. Publikacija MIGRENA 2020 se dotika tudi te teme in obravnava komorbidna stanja pri bolnikih z migreno. Nekatere bolezni se pri njih pojavljajo pogostejše kot v splošni populaciji, pri tem pa je komorbidnost povezana z večjo pogostostjo migrene in hitreje vodi v razvoj kronične oblike te bolezni. Dodatno je v publikaciji izpostavljena še povezanost migrene s poškodbami glave in temporomandibularnimi motnjami. Slednja povezava odpira pomen sodelovanja med medicino in dentalno medicino ter iskanje skupnih rešitev pri uspešni obravnavi bolnikov z migreno.

Na koncu (a nikakor kot manj pomembno ali celo nepomembno) pa publikacija MIGRENA 2020 izpostavi še nove možnosti obravnave bolnikov z migreno na primarni ravni zdravstvenega varstva, saj je migrena med vodilnimi razlogi za obisk urgentne ambulante, pogosto pa jo obravnavajo v svojih ambulantah tudi zdravniki družinske medicine. Da bi ti pogostejše uporabljali farmakološke preventivne migrene pri svojih pacientih s to boleznijo, sta v publikaciji MIGRENA 2020 izpostavljena pomen dodatnega ozaveščanja specialistov družinske medicine o bremenu migrene z zornega kota onesposabljanja in pridobivanje izkušenj s farmakološko preventivo migrene. Pri tem bi gotovo lahko veliko pripomogla vzpostavitev centra za glavobol, nacionalnega centra odličnosti za zdravljenje, izobraževanje in raziskovanje na področju glavobolov. Tak center bi bil na dolgi rok gotovo stroškovno učinkovit, saj bi pomenil znatno zmanjšanje stroškov za obravnavo bolnikov z migreno. Dejstvo namreč je, da se zmanjša pritisk na sekundarno raven obravnave, terciarno raven obravnave pa bi potrebovala le še majhna podskupina bolnikov z migreno, če je obravnava na primarni ravni organizirana primerno.

Ker je preventiva migrenskih napadov enako pomembna kot zdravljenje izražene bolezni, sicer v e-knjigi MIGRENA 2020 in tudi na istoimenskem srečanju pogrešam teme s področja nefarmakološke preventive. V okviru tega bi bilo zanimivo spoznati npr. stališča specialistov medicine dela do vzpostavljanja preventivnih ukrepov na delovnih mestih, ki bi zmanjševali možnost sprožanja migrenskih napadov, predvsem v smislu zmanjševanja stresa na delovnem mestu, saj je breme onesposabljanja zaradi migrene največje prav v delovno aktivni populaciji z vrhom v starostni skupini 40–44 let s 790 YLD na 100.000 prebivalcev (pri ženskah v tej starostni skupini celo s 1054 YLD na 100.000 prebivalcev) (1). Smiselna bi bila npr. vključitev tega vidika zdravja pri delu v program Čili za delo, program promocije zdravja na delovnem mestu, ki poteka pod okriljem Kliničnega inštituta za medicino dela in športa UKC LJ in ki si že več kot desetletje prizadeva za celostno skrb za zdravje zaposlenih ter ob tem ponuja rešitve za ukrepanje na nekaterih najbolj problematičnih področjih zdravja pri delu.

Zaključimo lahko, da pričujoča publikacija zajema številne vidike s področja migrene in bralcem prinese veliko zanimivih informacij ter pristopov k obravnavi te onesposablajoče bolezni. Zato priporočam branje ne samo strokovni javnosti, temveč tudi študentom medicine in dentalne medicine.

## LITERATURA

1. *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden Of Disease (GBD) 2019 Study. [Pridobljeno 2. 11. 2020] Dostopno na: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.*
2. *Lotric Dolinar A, Zvan B, Dosenovic Bonca P. Productivity losses due to migraine in Slovenia: an analysis of absenteeism and presenteeism costs based on administrative and self-reported data. Zdr Varst. 2020; 59: 75–82.*

*Prof. dr. Lijana Zaletel-Kragelj, dr. med.*



(Editors: Bojana Žvan, Marjan Zaletel, Matija Zupan)

Undoubtedly, migraine represents a huge public health concern that causes huge medical burden. In order to present the actual migraine burden, we cannot measure it using only classical measures, such as prevalence and mortality. Prevalence as a measure with which we measure the extent of migraine, tells us its part about the migraine burden in population, but unfortunately, prevalence data are still usually not available or are available only temporarily. On the other hand, mortality is not a very helpful data as migraine is not a health phenomenon that would cause people to die. Therefore, migraine burden as well as burden of headaches as a whole was less noticeable until measures that consider mortality as well as other perspective of burdens caused by health conditions occurred. Among others, these measures also include DALY (Disability-Adjusted Life Years) and YLD (Years Lived with Disability). In addition to YLD, the first measure also considers years of life lost (YLL). Unfortunately, these measures were calculated at international level and that only enabled occasional comparability with long intermediate intervals. This was changed with establishment of the Global Burden of Disease (GBD) project running at the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) operating under the aegis of the University of Washington in Seattle, USA. Within this project, a group of analysts collects data and studies a global burden of 369 diseases. Every couple of years they perform a new study on the data that are partly real and partly modelled. Among them, there are also more than ten nervous system diseases, including migraine and tension type headache.

IHME published the most recent data in the GBD study for year 2019 (GBD 2019) in the middle of October 2020 (1). Considering the study, migraine is the second most prevalent nervous system disease in Slovenia (its estimated prevalence is approximately 14.3%) and immediately follows tension type headache (its estimated prevalence is 32.5%). Our burden is similar as average global burden (14.5%), but a bit lower than in the European Union as a whole (17.9%). Migraine burden is even more obvious when expressed with measures DALY and YLD. With DALY value of 547 per 100,000 inhabitants and a value YLD of 547 per 100,000 inhabitants (revealing that in case of migraine the DALY measure consists only of YLD measure), migraine is classified as the first among the reasons that cause the majority of disabilities among the Slovenian inhabitants (also considering the diseases that are not directly classified as nervous system diseases in the GBD database, such as stroke, central nervous system malignancies and infectious diseases affecting the nervous system). In Slovenia, burden is slightly higher than the average global burden (with a value YLD of 544 per 100,000 inhabitants migraine is globally also classified as the first), but lower than in the European Union (EU) as whole (with a value YLD of 673 per 100,000 inhabitants migraine is classified as the first also in the EU). Among all 369 diseases dealt with in the GBD 2019 study, migraine is

classified as the fifth (after low back pain, falls, diabetes, age-related hearing loss, and just before depression).

Migraine burden expressed as a prevalence and even more by DALY and YLD measures is not negligible in Slovenia. If we add an estimate of economic burden of migraine in a sense of costs of productivity losses due to the absenteeism and presentation which were highlighted by the recently published study of Lotrič-Dolinar and colleagues (2), publication and meeting with the same name, such as MIGRAINE 2020, that presents new ways of controlling this huge public health problem, are essential. Themes in the MIGRAINE 2020 e-book encompass epidemiological characteristics of migraine in Slovenia on one hand, estimation of its economic burden, to new possibilities of its treatment and perspective of migraine patients' treatment from the primary to secondary level in Slovenia on the other hand.

As already mentioned in the first part, there are various perspectives of migraine burden, meaning that we can measure it using different measures and express with various epidemiological indicators. We can also interpret it from different perspectives. The above estimation of migraine burden in Slovenia is therefore supplemented by a study of visits at various levels of healthcare. However, routinely collected data must be carefully interpreted since denominators of indicators can be different. On one hand, denominator can be a person suffering from a certain disease (in this case we can express incidental or prevalent measures with which we measure dynamics of the phenomenon in the population or the burden of the disease in the population), while on the other hand, a denominator can also be an episode of medical phenomenon recorded as a visit at one of the healthcare levels (these measures express burden on the health care system).

In the MIGRAINE 2020 publication, formation of the migraine is put in the forefront. Undoubtedly, the role of blood vessels in migraine is important, and the big question is whether blood vessels play a primary role in the formation and maintenance of migraine. In this area authors of publication try to think outside the box, and, among other things, the meeting touches the interoceptive model of migraine. This means that we start thinking outside the strict bio-medical health model in which almost exclusively only a physical dimension of health is important and allows other dimensions of health to enter into the consideration of treating migraine patients as well. It seems that social dimension of health could be among the most important ones.

Since migraine is such disabling neurological disorder, its successful treatment is very important. Unfortunately, it seems that experts still have not been able to discover its real physical reason. That is why treatment is more efficient in one persons than in other. This has led to stepped out research of pathophysiological mechanisms of migraine and consequently to numerous new ways of treatment together with pharmacological prevention. These include gepants, which are antagonists of calcitonin-linked peptide (CGRP)



receptors, and polypeptide monoclonal antibodies, which are antagonists of pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PAC38) receptors.

In migraine patients' treatment, also a connection of this medical condition with other medical conditions must be taken into account. MIGRAINE 2020 publication also deals with this topic and comorbid conditions in migraine patients. Some diseases occur more frequently in migraine patients than in the general population, and comorbidity is associated with a higher incidence of migraine and leads more rapidly to the development of a chronic form of the disease. Additionally, publication also highlights connection of migraine with head injuries and temporomandibular disorders. The latter connection opens the importance of cooperation of medicine and dental medicine, as well as finding common solutions in successful treatment of migraine patients.

In the end (but by no means as less important or even insignificant), MIGRAINE 2020 publication highlights new possibilities of treatment of migraine patients at primary healthcare level as migraine is among the leading reasons for emergency room visit, and is often treated by family doctors in their clinics as well. In order for them to use pharmacological migraine prevention more often in their patients with this disease, the MIGRAINE 2020 publication highlights the importance of additional raising awareness among family doctors about the burden of migraine from the perspective of disability and gaining experience in pharmacological migraine prevention. The establishment of a headache centre, a national centre of excellence for headache treatment, education and research, could certainly contribute a lot. Such centre would certainly be cost-effective in long-term as it would mean a significant decrease in costs for treatment of migraine patients. The fact is that the pressure on the secondary level of treatment is reduced, and only a small subgroup of migraine patients would need the tertiary level of treatment if the treatment at the primary level were properly organized.

Since prevention of migraine attacks is equally important as treatment of the expressed disease, I miss topics from the area of non-pharmacological prevention in the MIGRAINE 2020 publication and at the meeting with the same name. In this context, it would be interesting to get to know e.g. perspectives of occupational medicine specialists to the establishment of preventive measures in the workplaces that would reduce the possibility of triggering migraine attacks, especially in terms of reducing stress at work, as the burden of disability due to migraine is the greatest in the working population with its peak in the age group of 40–44 years with a value YLD of 790 per 100,000 inhabitants (in women in this age group even with a value YLD of 1054 per 100,000 inhabitants) (1). It would be sensible to include this perspective of health at work into the "Čili za delo" (Fit to work) programme, a programme for promotion of health at workplace that takes place under the aegis of Clinical Institute of Occupational and Sports Medicine of University Medical Centre Ljubljana that has been striving for comprehensive care for the health of

employees for more than a decade, while offering solutions for action in some of the most problematic areas of health at work.

We can conclude that the present publication encompasses numerous perspective in the migraine field and brings many interesting facts and approaches to treatment of this disabling disease to the readers. Therefore, we recommend reading of this publication not only to the professional public but also to the students of medicine and dental medicine.

## SOURCES

1. *Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global Burden Of Disease (GBD) 2019 Study. [Obtained on 2/ 11/ 2020] Available at: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>.*
2. *Lotric Dolinar A, Zvan B, Dosenovic Bonca P. Productivity losses due to migraine in Slovenia: an analysis of absenteeism and presenteeism costs based on administrative and self-reported data. Zdr Varst. 2020; 59: 75–82.*

*Prof. dr. Lijana Zaletel-Kragelj, MD*

# EPIDEMIOLOGIJA GLAVOBOLA V SLOVENIJI

## EPIDEMIOLOGY OF HEADACHE IN SLOVENIA

*Denis Perko, Aleš Korošec*

### POVZETEK

Migrena in druge vrste glavobolov so ena izmed najpogostejših zdravstvenih motenj. Epidemiologija glavobola v Sloveniji ni najbolj raziskana. Podatki o glavobolih v Sloveniji so bili pridobljeni posebej s primarne in sekundarne/terciarne zdravstvene ravni, pri čemer povezava med podatki ni znana. Podana je le ocena pojavnosti glavobola v Sloveniji. Podatki s primarne zdravstvene ravni so pokazali večje število primerov glavobola pri ženskah in moških s povprečnim razmerjem 2,1 : 1. Največje število glavobolov so predstavljali glavoboli, ki so po Mednarodni klasifikaciji bolezni (MKB-10) uvrščeni med splošne simptome in znake, sledile so neopredeljene migrene ter glavoboli tenzijskega tipa. Po starostnih skupinah se je pokazalo, da je bil glavobol pogostejši v starosti med 20. in 59,9 leta. Število primerov glavobola po statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev je pokazalo, da so največ glavobolov imeli v osrednjeslovenski, podravski in savinjski regiji. Najvišja groba incidenčna stopnja je bila pri starostni skupini 15–19,9 leta. Groba incidenčna stopnja primerov glavobola po statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev je prikazala, da je bila med letoma 2008 in 2018 najvišja stopnja v pomurski regiji. Podobno kot na primarni ravni se je tudi na sekundarni in terciarni ravni pokazalo, da so največ primerov glavobolov predstavljajo glavoboli, uvrščeni med splošne simptome in znake. Največje število obravnavanih primerov je bilo znotraj starostne skupine 10–19,9 leta tako pri moških in ženskah.

**Ključne besede:** epidemiologija, glavobol, migrena, Slovenija.

### SUMMARY

Migraine and other types of headaches are one of the most common health disorders. The epidemiology of headache in Slovenia is not the most researched. Data on headaches in Slovenia has been obtained separately for primary and secondary/tertiary levels, with no known link between the data. Only an estimation of the incidence of headaches in Slovenia is given. Primary healthcare data showed a higher incidence of headaches in women than men with an average ratio of 2.1:1. The highest number of headaches was represented by headaches classified by the International Classification of Diseases (ICD-10) as general symptoms and signs, followed by unspecified migraine and tension-type headaches. Headaches were more common between ages 20 and 59.9. The number of headache cases, by statistical regions of health care providers, showed that the highest headache rates were recorded in the Osrednjeslovenska, Podravska and Savinjska regions. The



highest incidence rate was in the 15 to 19.9 years age group. The incidence rate of headaches by statistical regions of healthcare providers was the highest in the Pomurje region. Similar to the primary level, the secondary and tertiary levels showed that the highest number of cases of headaches was represented by headaches classified as general symptoms and signs. The highest number of cases was in the age group 10 to 19.9 years.

**Key words:** epidemiology, headache, migraine, Slovenia.

## UVOD

Zanimanje za glavobole je prisotno že od davnih časov. Primeri migren in nevralgij so bili opisovani že v antičnih zapisih, kot je Ebersov papirus iz leta 1550 pr. n. št. (1). Hipokrat je okrog leta 400 pr. n. št. opisal vidne simptome, povezane z glavobolom, medtem ko je Aretej okrog leta 200 n. št. prispeval k nastanku ene izmed prvih klasifikacij glavobolov (2).

Glavobol je najbolj prevalentna nevrološka motnja (3). Največkrat je benigne narave, lahko pa je simptom življenjsko ogrožajoče bolezni (4). Ne glede na to benigni glavoboli, kot sta migrena in glavobol tenzijskega tipa, lahko povzročijo znatno onesposobljenost, ne samo bolnikov in njihovih svojcev, ampak tudi družbe (5–8).

Diagnoza glavobola se postavi po diagnostičnih merilih Mednarodne klasifikacije glavobolnih motenj (9). Študija, ki je ocenila globalno prevalenco glavobola, je temeljila na podatkih o glavobolih, ki so bili prisotni v zadnjih treh mesecih ali zadnjem letu. Pokazalo se je, da je bila globalna prevalenca glavobola 47 odstotkov, migrene 10 odstotkov, glavobola tenzijskega tipa 38 odstotkov in kroničnega glavobola 3 odstotki (5). Migrena je pogostejša v Evropi in Severni Ameriki kot v Afriki, medtem ko je prevalenca glavobola tenzijskega tipa višja v Evropi kot v Aziji in Amerikah (10). Vendar so v te prevalence zajeti različni podtipi glavobolov, kar lahko ne odraža njihove pomembnosti. Tako je bila npr. prevalenca glavobola tenzijskega tipa na Danskem 86-odstotna, ob tem je večina bolnikov (59 odstotkov) imela epizodične glavobole (11).

Podatki o kroničnem glavobolu (15 ali več dni glavobola na mesec) so relativno pičli in posledično manj zanesljivi. Globalna prevalenca kroničnega glavobola je 3,4 odstotka (5). Najvišja je v Srednji in Južni Ameriki (5 odstotkov), najmanjša v Afriki (1,7 odstotka) (12–16).

Epidemioloških študij o prevalenci glavobola v rafalih je malo (17–21). V Evropi se je pokazalo, da je prevalenca glavobola v rafalih od 0,06 do 0,3 odstotka.

Migrena je od 2- do 3-krat pogostejša pri ženskah kot pri moških, ob tem da imajo ženske več migren brez avre kot z njo (22, 23). V predpubertetni dobi ni razlik med spoloma (24).

Glavobol tenzijskega tipa je nekoliko pogostejši pri ženskah kot pri moških, razmerje je 5 : 4 (25). Za oba spola se vrh prevalence doseže med 30. in 39. letom starosti, ob tem da se prevalenca znižuje s starostjo. Podobno je pri migreni, s tem da se prevalenca hitreje znižuje pri ženskah kot pri moških.

Migrena se najpogosteje pojavi med drugim in tretjim desetletjem (25). Povprečna starost pri pojavu glavobola tenzijskega tipa je večja kot povprečna starost pri pojavu migrene (25).

Točna ocena incidence migrene ni znana, rezultati so neprepričljivi. Danska študija je pokazala, da je letna incidenca migrene 8,1 na 1000 prebivalcev, razmerje med ženskami in moškimi je bilo 6 : 1 (26). Ista študija je pokazala, da je letna incidenca glavobola tenzijskega tipa 14,2 na 1000 prebivalcev z razmerjem med moškimi in ženskami 1 : 3.

Večja pogostost glavobolov pri ženskah se opazi s pojavom pubertete, ko imajo ženske 1,5-krat večje tveganje za glavobol in 1,7-krat večje tveganje za migreno kot moški (27). Takšne razlike ne opažamo pri glavobolu tenzijskega tipa. Obe razmerji sta se znižali s starostjo. Ocenjeni incidenci sta bili višji kot pri predhodnih presečnih študijah.

Podatkov o letni incidenci glavobola v rafalih je malo. Italijanska študija je pokazala letno incidenco 2,5 na 100.000 prebivalcev, medtem ko je študija ZDA pokazala 9,8 na 100.000 prebivalcev (17, 28). Vrh incidence je bil pri moških med 40. in 49. letom starosti, medtem ko je bil pri ženskah med 60. in 69. letom starosti (28). Druga študija je pokazala nižanje incidence, vendar bi morali rezultati biti potrjeni (29).

V pričujočem prispevku je podana ocena osnovnih podatkov in incidenčne stopnje glavobola v Sloveniji.

## **METODE**

Podatke o glavobolu izvajalci zdravstvenih storitev (zdravstveni domovi, zasebniki, bolnišnice) posredujejo Nacionalnemu inštitutu za javno zdravje (NIJZ) v obliki diagnostičnih kod Mednarodne klasifikacije bolezni 10 (MKB-10), pri čemer je treba upoštevati diagnostične kode, ki so povezane s pojavnostjo glavobola (tabela 1). Posamezne dvomestne diagnostične kode so razdeljene v tri- ali štirimestne kode, ki podrobno opredeljujejo bolezensko stanje (tabela 2).

**Tabela 1. Diagnostične kode MKB-10, povezane s pojavnostjo glavobola.**

G43	MIGRENA
G44	DRUGI GLAVOBOLNI SINDROMI
R51	GLAVOBOL

**Tabela 2. Podrobnejše diagnostične kode MKB-10, povezane s pojavnostjo glavobola.**

G43.0	MIGRENA BREZ AVRE (NAVADNA MIGRENA)
G43.1	MIGRENA Z AVRO (KLASIČNA MIGRENA)
G43.2	STATUS MIGRAENOSUS
G43.3	MIGRENA Z ZAPLETI
G43.8	DRUGE VRSTE MIGRENA
G43.9	MIGRENA, NEOPREDELJENA
G44.0	SINDROM GLAVOBOLA V SKUPKIH
G44.1	ŽILNI GLAVOBOL, KI NI UVRŠČEN DRUGJE
G44.2	GLAVOBOL TENZIJSKEGA TIPA
G44.3	KRONIČNI POPOŠKODBENI GLAVOBOL
G44.4	GLAVOBOL, KI GA POVZROČIJO ZDRAVILA, KI NI UVRŠČEN DRUGJE
G44.8	DRUGI OPREDELJENI GLAVOBOLNI SINDROMI
O29.4	GLAVOBOL MED NOSEČNOSTJO ZARADI SPINALNE IN EPIDURALNE ANESTEZIJE
O74.5	GLAVOBOL, KI GA POVZROČITA SPINALNA IN EPIDURALNA ANESTEZIJA MED PORODOM IN OTROKOVIM ROJSTVOM
O89.4	GLAVOBOL V POPORODNEM OBDOBJU, KI GA JE POVZROČILA SPINALNA IN EPIDURALNA ANESTEZIJA

Podatki so bili porazdeljeni po spolu, diagnostičnih kodah, starostnih skupinah in statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev. Pridobljeni so bili posebej s primarne in sekundarne/terciarne zdravstvene ravni. Povezava med podatki primarne in sekundarne/terciarne zdravstvene ravni ni znana, zaradi česar je bila analiza podatkov opravljena posebej za primarno in sekundarno/zdravstveno raven. Konkretnejših podatkov za oceno prevalenčne stopnje ni. Obstajajo anketni podatki iz raziskave »Z zdravjem povezan vedenjski slog prebivalcev Slovenije (CINDI-CHMS)« o pojavnosti glavobola v zadnjem mesecu pri starostni skupini 25–64 let za leti 2001 in 2004 ter 25–74 let za leta 2008, 2012 in 2016. Rezultate pojavnosti močnega glavobola in migrene v zadnjih 12 mesecih nudi tudi raziskava o zdravju in zdravstvenem varstvu (EHIS) v letih 2007 ter 2014 za osebe, starejše od 15 let. Iz teh rezultatov bi se lahko sklepalo o prevalenčni stopnji glavobola v Sloveniji, vendar se jasni zaključek ne more podati, ker gre za samoporočane podatke.

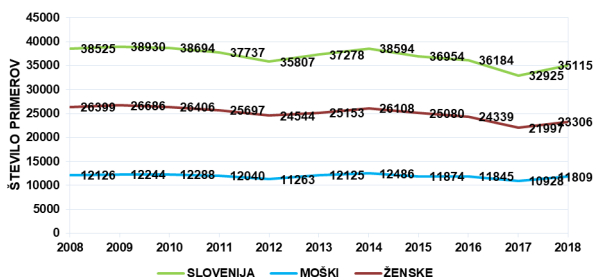
Opazovano obdobje je bilo med letoma 2008 in 2018 za primarno zdravstveno raven ter 2013 in 2018 za sekundarno/terciarno zdravstveno raven. Podatki o številu prebivalstva so se pridobili s portala Statističnega urada Republike Slovenije (SURS).

Za primarno zdravstveno raven se je najprej analiziralo število primerov ob prvem obisku po spolu, diagnostičnih kodah, starostnih skupinah in statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev. Iz teh podatkov so se izračunala povprečna razmerja med različnimi glavoboli, ocenila se je groba incidenčna stopnja glavobola po diagnostičnih kodah in statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev. Groba incidenčna stopnja je podatek o številu novih primerov bolezni ali številu umrlih, preračunana na 100.000 prebivalcev opazovane populacije.

Za sekundarno/terciarno zdravstveno raven se je zaradi majhnega števila podatkov analiziralo le število primerov po spolu, diagnostičnih kodah, starostnih skupinah in statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev.

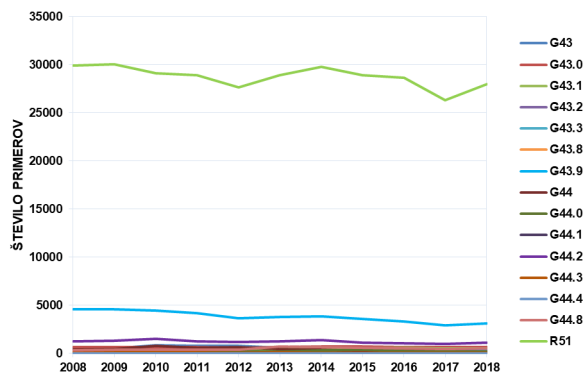
## REZULTATI

Na primarni zdravstveni ravni se je pokazalo postopno padanje števila vseh primerov glavobola ob prvem obisku med letoma 2008 in 2018, zlasti pri ženskah (slika 1). Večje število vseh primerov glavobola je bilo pri ženskah kot pri moških. Povprečno razmerje med številom vseh primerov glavobola med ženskami in moškimi med letoma 2008 in 2018 je bilo 2,1 : 1. Leta 2018 je bilo število vseh primerov glavobola med ženskami 23306, pri moških 11809.



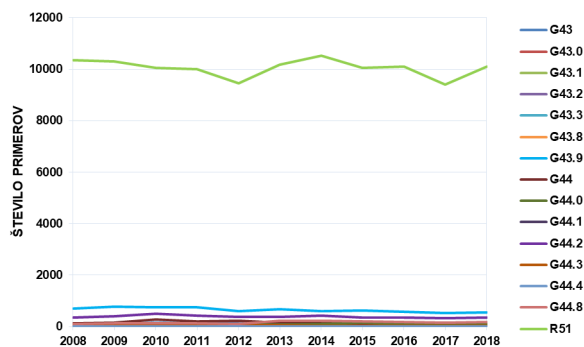
Slika 1. Število primerov glavobola na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku med letoma 2008 in 2018.

Analiza podatkov po diagnostičnih kodah MKB-10 je pokazala, da je največje število glavobolov ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni med letoma 2008 in 2018 bilo uvrščeno med glavobole, ki so uvrščeni med splošne simptome in znake (koda MKB-10 R51) (slika 2). Sledili so neopredeljene migrene (G43.9) in glavoboli tenzijskega tipa (G44.2). Tudi v tem primeru je bila opazna tendenca k zmanjševanju števila primerov večine glavobolov, uvrščenih v posamezne diagnostične kode MKB-10. Povprečno razmerje med prvimi tremi najpogostejšimi glavoboli (R51, G43.9, G44.2) je bilo 23,8 : 3,1 : 1.

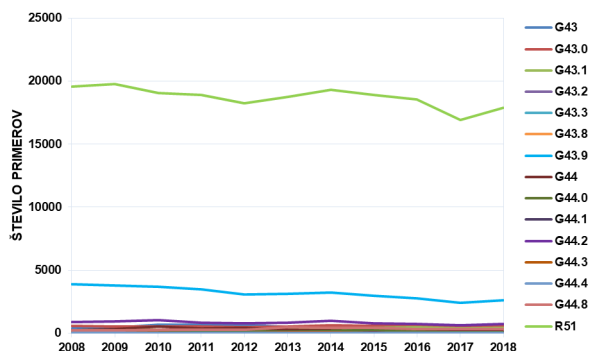


Slika 2. Število primerov glavobola na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2008 in 2018.

Podrobnejša analiza po spolu je pokazala podobno sliko pri moških in ženskah (sliki 3 in 4).



Slika 3. Število primerov glavobola na primarni zdravstveni ravni po diagnostičnih kodah MKB-10 pri moških med letoma 2008 in 2018.



Slika 4. Število primerov glavobola na primarni zdravstveni ravni po diagnostičnih kodah MKB-10 pri ženskah med letoma 2008 in 2018.



Povprečna razmerja med R51, G43.9 in G44.2 so pri moških bila 26,0 : 1,7 : 1, pri ženskah pa 22,8 : 3,8 : 1, medtem ko so bila razmerja med R51, G43.9 in G44.2 med ženskami in moškimi 1,9 : 1, 4,9 : 1 in 2,1 : 1.

Podrobnejša analiza povprečnih razmerij števila primerov glavobolov med ženskami in moškimi je podana v tabeli 3. V skorajda vseh primerih, razen v primeru G44.3 (kronični popoškodbeni glavobol), so bili preostali glavoboli, razvrščeni po diagnostičnih kodah MKB-10, pogostejši pri ženskah kot pri moških. V nekaterih primerih so opazna izrazita nihanja razmerij (G43.2), pri drugih so razmerja stabilnejša (R51). Povprečne vrednosti razmerij so prikazale večjo pogostost migren (G43) pri ženskah kot pri moških z razmerjem 5,0 : 1. Razmerje pri migreni brez avre (G43.0) je bilo 4,9 : 1, pri migreni z avro (G43.1) 3,5 : 1, pri statusu migraenosusu (G43.2) 5,4 : 1 in pri migreni z zapleti (G43.3) 5,4 : 1.

Razlika je bila manj opazna pri drugih glavobolnih sindromih (G44), 1,6 : 1. Razmerje pri sindromu glavobola v skupkih (G44.0) je bilo 1,6 : 1, pri drugih žilnih glavobolih (G44.1) 2,5 : 1, pri glavobolu tenzijskega tipa (G44.2) 2,1 : 1, pri kroničnem popoškodbenem glavobolu (G44.3) 0,9 : 1 in pri glavobolu, ki ga povzročajo zdravila (G44.4), 2,0 : 1.

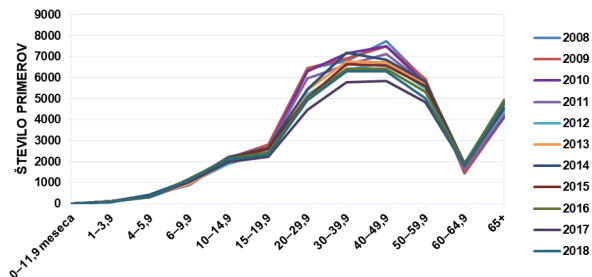
*Tabela 3. Razmerja števila primerov glavobolov na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku med ženskami in moškimi med letoma 2008 in 2018.*

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	POV.
<b>G43</b>	3,8	4,1	4,3	5,1	5,1	5,8	5,5	5,0	5,0	5,4	5,8	5,0
<b>G43.0</b>	5,6	4,5	4,7	4,7	4,9	4,3	4,4	5,4	5,1	5,3	4,6	4,9
<b>G43.1</b>	4,0	4,6	3,2	3,3	3,1	3,7	3,7	3,5	3,3	3,5	3,0	3,5
<b>G43.2</b>	15,0	4,5	7,0	2,5	<b>0 **</b>	2,5	3,7	12,0	2,2	7,0	2,8	5,4
<b>G43.3</b>	3,9	7,5	20,0	2,4	2,1	4,0	3,8	2,3	1,7	8,5	3,6	5,4
<b>G43.8</b>	7,8	5,3	3,9	5,5	4,5	2,5	3,9	3,1	2,6	4,1	5,3	4,4
<b>G43.9</b>	5,5	4,9	4,9	4,6	5,1	4,7	5,3	4,8	4,7	4,6	4,6	4,9
<b>G44</b>	1,9	2,0	1,9	1,9	1,9	1,8	1,7	2,0	2,5	1,8	1,4	1,9
<b>G44.0</b>	1,8	1,8	1,4	2,1	2,0	1,3	1,7	2,0	1,3	1,1	0,9	1,6
<b>G44.1</b>	2,5	4,1	3,2	2,8	1,5	1,3	2,1	1,6	2,8	4,0	1,2	2,5
<b>G44.2</b>	2,4	2,3	2,0	2,0	2,1	2,2	2,2	2,1	2,0	1,9	2,0	2,1
<b>G44.3</b>	0,7	1,0	0,7	0,6	0,8	1,3	1,1	1,0	0,9	0,9	1,0	0,9
<b>G44.4</b>	3,5	1,2	3,0	3,3	<b>0 **</b>	2,0	1,7	1,5	1,2	2,3	2,0	2,0
<b>G44.8</b>	2,0	1,8	2,1	1,9	2,4	1,9	2,0	2,1	1,9	2,1	1,8	2,0
<b>R51</b>	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9	1,8	1,8	1,9	1,8	1,8	1,8	1,9

\* Leta 2012 pri moških ni bilo primera G43.2 (status migraenosus) in G44.4 (glavobol, ki ga povzročijo zdravila, ki ni uvrščen drugje); \*\* moški.

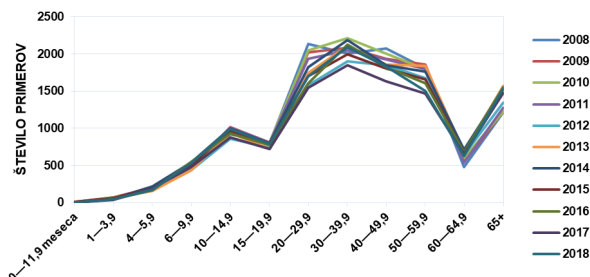
Po starostnih skupinah se je pokazalo, da so bili prvi obiski zaradi glavobola pogostejši pri starostni skupini 20–59,9 leta, zlasti pri starostnih skupinah 30–

39,9 leta in 40–49,9 leta (slika 5). Najmanjše število primerov je bilo zaznati pri starostni skupini 0–3,9 leta. Do 50. leta je opazen trend naraščanja, zatem padanja števila primerov.

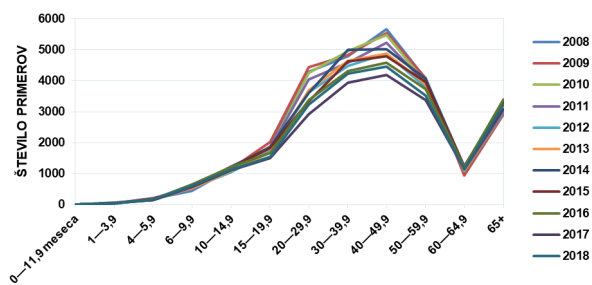


*Slika 5. Število primerov vseh glavobolov na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.*

Pri moških starostnih skupinah se je opazil podoben trend, s to razliko, da je število primerov v starostnem obdobju 15–19,9 leta manjše kot pri starostnem obdobju 10–14,9 leta in je vrh števila primerov pomaknjen k mlajši starostni skupini (30–39,9 leta) (slika 6).



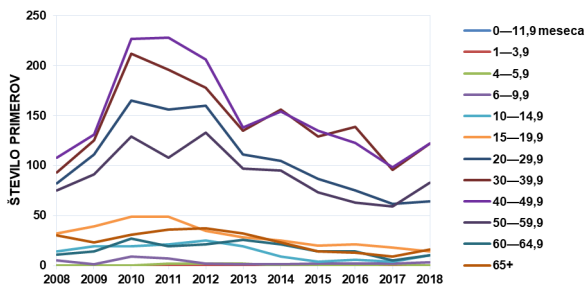
*Slika 6. Število primerov vseh glavobolov na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah pri moških med letoma 2008 in 2018.*



*Slika 7. Število primerov vseh glavobolov na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah pri ženskah med letoma 2008 in 2018.*

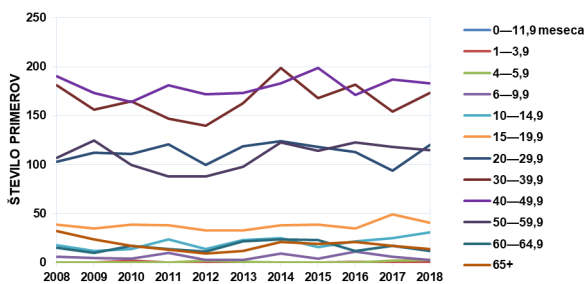
Pri ženskah je bil opazen podoben trend naraščanja števila primerov kot pri vsej populaciji (slika 7). Tudi tukaj je bil opazen vrh števila primerov pri starostni skupini 40–49,9 leta.

Analiza določenih diagnostičnih kod MKB-10 po starostnih skupinah in letih je pokazala, da so bile migrene (G43) sprva pogostejše pri starostni skupini 40–49,9 leta, po letu 2012 je bilo število primerov v starostni skupini 40–49,9 leta podobno številu primerov starostne skupine 30–39,9 leta (slika 8). Opazen je bil trend zmanjševanja števila primerov G43 v vseh starostnih skupinah.



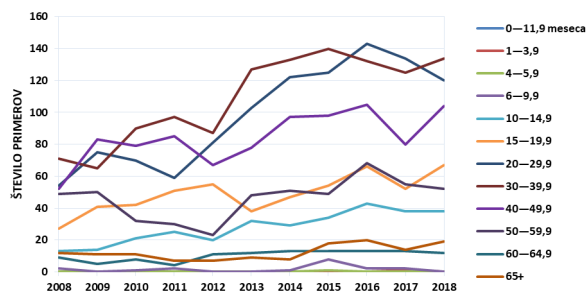
*Slika 8. Število primerov migren (G43) na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.*

Število primerov migren brez avre (G43.0) je bilo podobno kot pri G43 največje pri starostnih skupinah 30–39,9 in 40–49,9 leta (slika 9). V nasprotju z G43 ni opaziti jasnega trenda padanja ali naraščanja števila primerov.



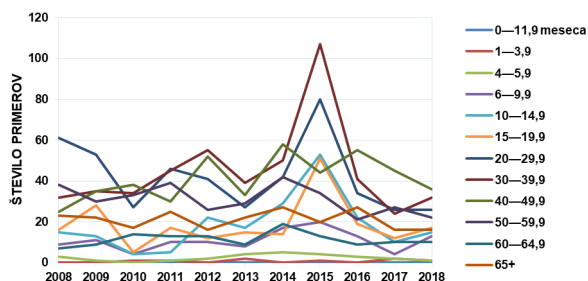
*Slika 9. Število primerov migren brez avre (G43.0) na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.*

V nasprotju z migreno brez avre je bilo pri migreni z avro (G43.1) opaziti večje število primerov pri starostnih skupinah 20–29,9 leta in 30–39,9 leta (slika 10). V nasprotju z G43 in G43.0 je bilo pri G43.1 opaziti trend naraščanja števila primerov.



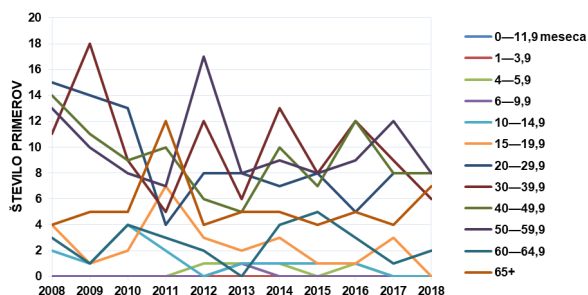
Slika 10. Število primerov migren z avro (G43.1) na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.

Pri sindromu glavobola v skupkih (G44.0) ni bilo opaziti takšne razlike v številu primerov kot pri G43, G43.0 in G43.1 (slika 11). Še najbolj očitna je bila razlika v letu 2015, ko je bilo število primerov največje pri starostnih skupinah 30–39,9 leta in 20–29,9 leta. Vseeno se zdi, da je bilo število primerov največje v starostni skupini 20–49,9 leta.



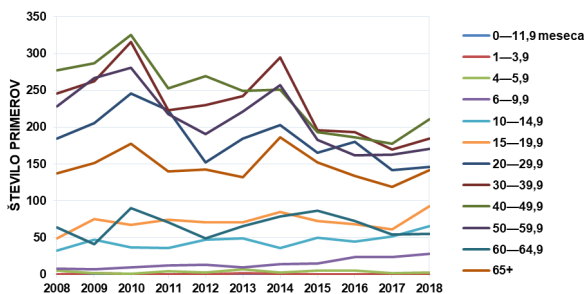
Slika 11. Število primerov sindroma glavobola v skupkih (G44.0) na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.

Podobno velja za žilne glavobole, ki niso uvrščeni drugje (G44.1) (slika 12). Zdi se, da je bilo največje število primerov v starostni skupini 30–59,9 leta.



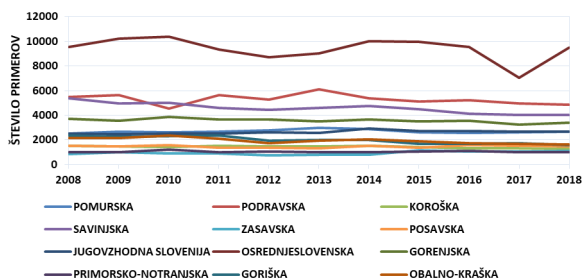
Slika 12. Število primerov žilnih glavobolov, ki niso uvrščeni drugje (G44.1) na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.

Tudi pri glavobolu tenzijskega tipa (G44.2) ni bilo opaziti dominacije določene starostne skupine, vendar se zdi, da je bilo število primerov največje v starostni skupini 30–59,9 leta (slika 13).



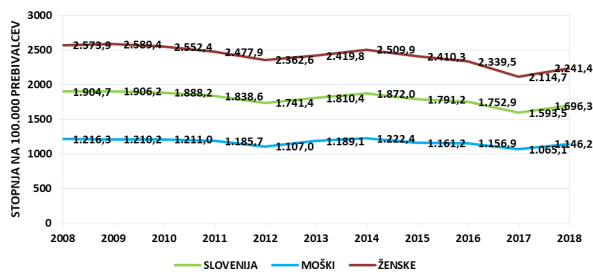
*Slika 13. Število primerov glavobola tenzijskega tipa (G44.2) na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.*

Število primerov glavobola po statističnih regijah izvajalcev je pokazalo, da so največ glavobolov ob prvem pregledu imeli v osrednjeslovenski regiji. Sledili sta podravska in savinjska regija, kar je bilo skladno z velikostjo števila prebivalstev po posameznih regijah (slika 14).



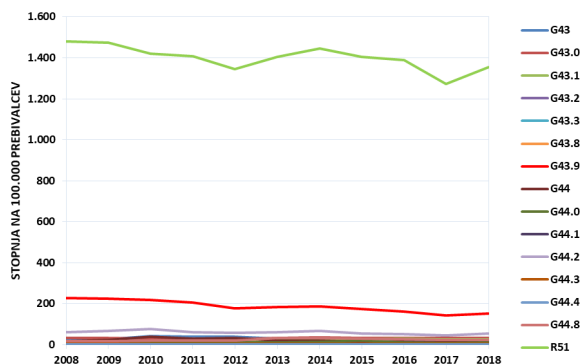
*Slika 14. Število primerov glavobola po statističnih regijah izvajalcev primarnih zdravstvenih storitev ob prvem obisku med letoma 2008 in 2018.*

Groba incidenčna stopnja primerov glavobola ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni je podobno kot pri številu primerov glavobola ob prvem obisku prikazala postopno padanje grobe incidenčne stopnje glavobola med leta 2008 do 2018 (slika 15). Višjo grobo incidenčno stopnjo so imele ženske v primerjavi z moškimi, pri čemer je bil tudi trend padanja incidenčne stopnje bolj opazen pri ženskah kot pri moških. Povprečna groba incidenčna stopnja glavobola med letoma 2008 in 2018 je bila 1.800 na 100.000 prebivalcev, pri moških 1.170 na 100.000 prebivalcev in pri ženskah 2.417 na 100.000 prebivalcev.



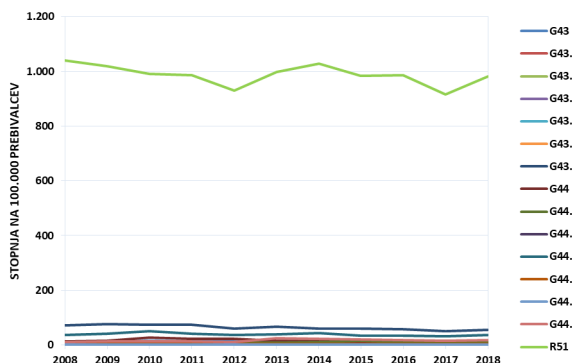
Slika 15. Groba incidenčna stopnja primerov glavobola na 100.000 prebivalcev ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni med letoma 2008 in 2018.

Groba incidenčna stopnja primerov glavobola ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni po posameznih diagnostičnih kodah MKB-10 je prikazala daleč najvišjo incidenčno stopnjo pri glavobolih, ki so uvrščeni med splošne simptome in znake (R51), s povprečno vrednostjo 1.399,9 na 100.000 prebivalcev, sledili so neopredeljene migrene (G43.9) s povprečno vrednostjo 187,0 na 100.000 prebivalcev in glavoboli tenzijskega tipa (G44.2) s povprečno vrednostjo 59,2 na 100.000 prebivalcev (slika 16). Podobna razmerja so bila opazna pri moških in ženskah (sliki 17 in 18).

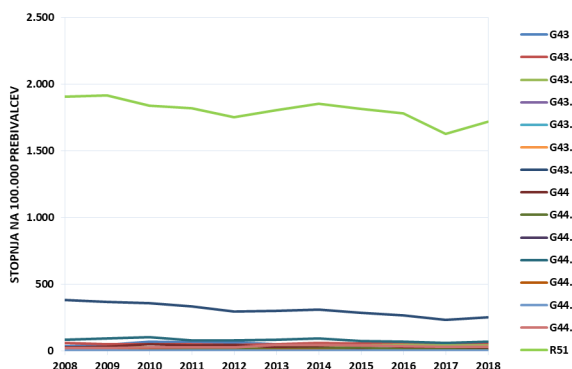


Slika 16. Groba incidenčna stopnja primerov glavobola na 100.000 prebivalcev ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni po posameznih diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2008 in 2018.

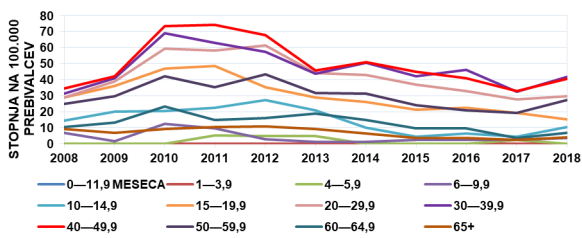
Za prikaz trenda posameznih diagnostičnih kod MKB-10 po starostnih skupinah so se izbrale najpogostejše diagnostične kode MKB-10 (G43, G43.0, G43.1, G44.0, G44.1, G44.2). Pokazalo se je, da je bila za G43 najvišja incidenčna stopnja v starostni skupini 30–49,9 leta, ob tem da je bil opažen trend zniževanja incidenčne stopnje v večini starostnih skupin (slika 19). Podobno je bilo opaziti pri G43.0, vendar ob tem ni bil opažen trend zniževanja incidenčne stopnje (slika 20). V nasprotju z G43 in G43.0 je bila pri G43.1 najvišja incidenčna stopnja pri starostni skupini 15–29,9 leta (slika 21).



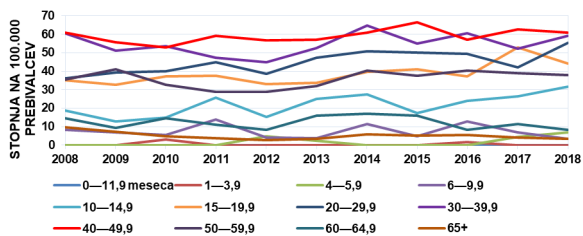
Slika 17. Groba incidenčna stopnja primerov glavobola na 100.000 prebivalcev pri moških ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni po posameznih diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2008 in 2018.



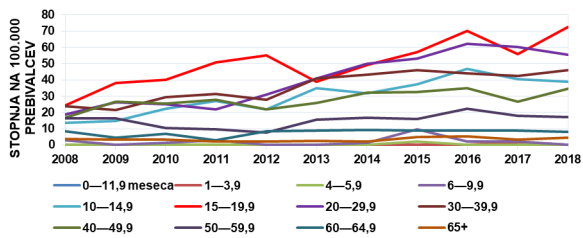
Slika 18. Groba incidenčna stopnja primerov glavobola na 100.000 prebivalcev pri ženskah ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni po posameznih diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2008 in 2018.



Slika 19. Groba incidenčna stopnja migren (G43) na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.

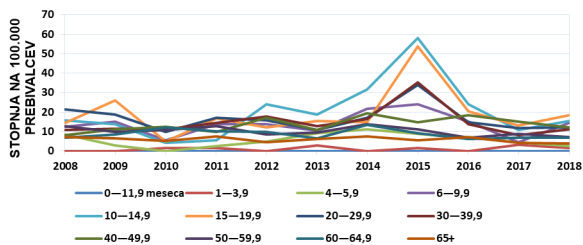


Slika 20. Groba incidenčna stopnja migrene brez avre (G43.0) na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.



Slika 21. Groba incidenčna stopnja migrene z avro (G43.1) na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.

Pri diagnostični kodi G44.0 se je pokazalo, da med letoma 2008 in 2018 ni bilo večjih razlik v incidenčni stopnji, razen med letoma 2014 in 2016, kjer je bila najvišja incidenčna stopnja v starostni skupini 10–19,9 leta (slika 22).

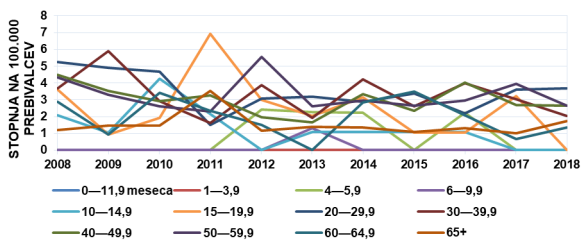


Slika 22. Groba incidenčna stopnja sindroma glavobola v skupkih (G44.0) na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.

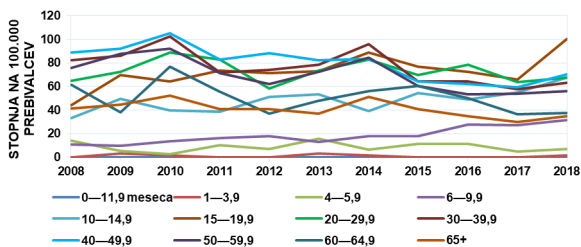
Tudi pri diagnostični kodi G44.1 se niso prikazale pomembnejše razlike v incidenčnih stopnjah med starostnimi skupinami (slika 23). Po drugi strani se pri diagnostični kodi G44.2 nakazuje višja incidenčna stopnja pri starostni skupini 15–49,9 leta (slika 24).

Groba incidenčna stopnja primerov glavobola ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni po starostnih skupinah je prikazala, da je bila najvišja incidenčna stopnja pri starostni skupini 15–19,9 leta (slika 25).

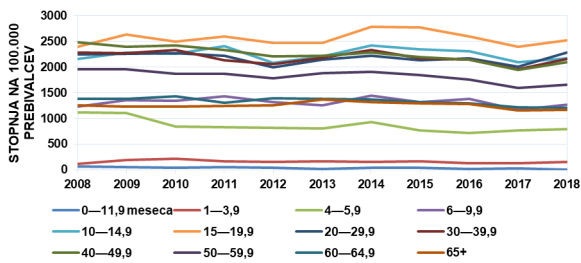




Slika 23. Groba incidenčna stopnja sindroma žilnega glavobola, ki ni uvrščen drugje (G44.1), na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.



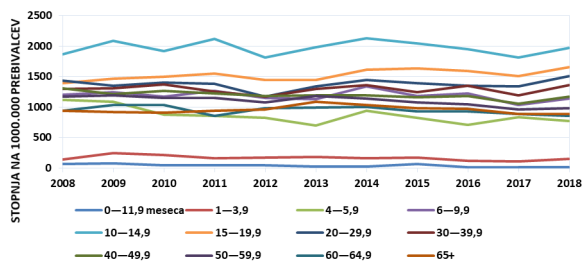
Slika 24. Groba incidenčna stopnja glavobola tenzijskega tipa (G44.2) na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.



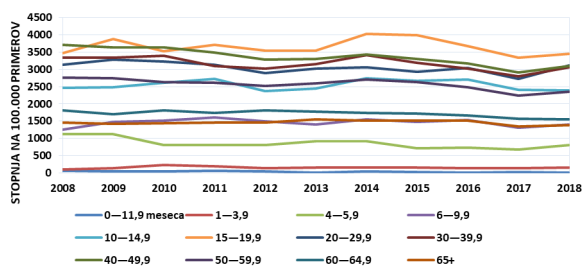
Slika 25. Groba incidenčna stopnja primerov glavobola na 100.000 prebivalcev na primarni zdravstveni ravni ob prvem obisku po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.

V primerjavi s splošno populacijo je groba incidenčna stopnja po starostnih skupinah pri moških prikazala višjo incidenčno stopnjo pri starostni skupini 10–14,9 leta (slika 26), medtem ko je bilo pri ženskah podobno stanje kot pri splošni populaciji (slika 27).

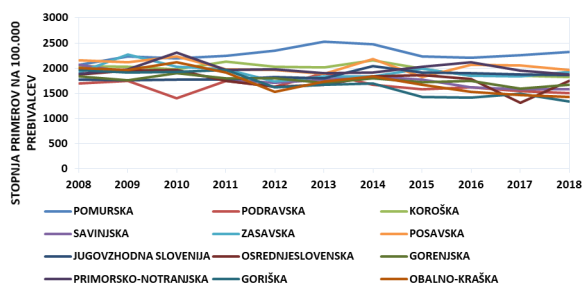
Groba incidenčna stopnja primerov glavobola po statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev je prikazala, da je bila med letoma 2008 in 2018 najvišja stopnja v pomurski regiji (slika 28).



Slika 26. Groba incidenčna stopnja primerov glavobola na 100.000 prebivalcev pri moških ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.



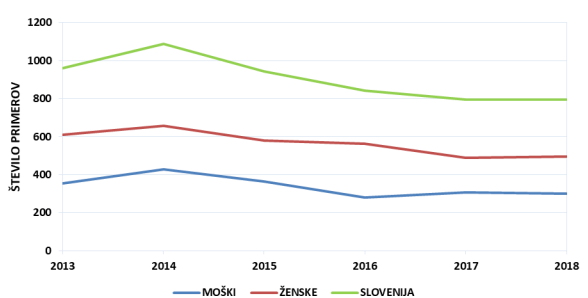
Slika 27. Groba incidenčna stopnja primerov glavobola na 100.000 prebivalcev pri ženskah ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni po starostnih skupinah med letoma 2008 in 2018.



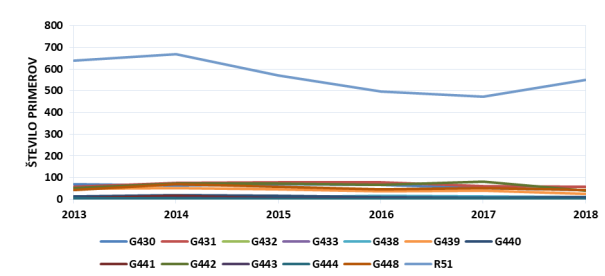
Slika 28. Groba incidenčna stopnja primerov glavobola na 100.000 prebivalcev po statističnih regijah izvajalcev primarne zdravstvene ravni med letoma 2008 in 2018.

V primerjavi s številom obravnavanih epizod glavobola na primarni zdravstveni ravni je število obravnavanih epizod na sekundarni in terciarni ravni precej manjše (slika 29). Opazno je zniževanje števila primerov med letoma 2013 in 2018, in sicer tako pri ženskah kot pri moških. Poleg tega je opazno večje število primerov pri ženskah kot pri moških.

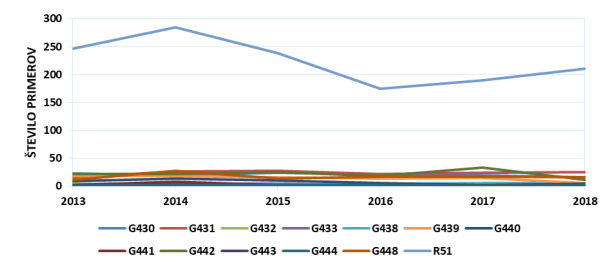
Podobno kot na primarnem zdravstveni ravni se je tudi na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni pokazalo, da so največje število primerov glavobolov predstavljali glavoboli, uvrščeni med splošne simptome in znake (slika 30). Enako se je opazilo pri moških in ženskah (sliki 31 in 32).



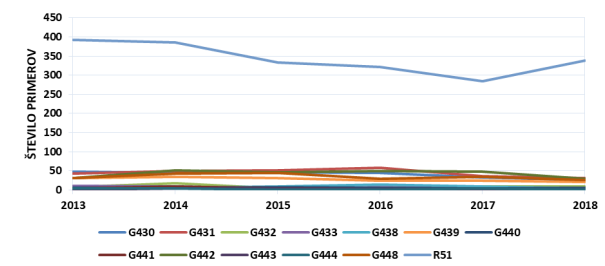
Slika 29. Število obravnavanih epizod glavobolov na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni med letoma 2013 in 2018.



Slika 30. Število obravnavanih epizod glavobolov na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po diagnostičnih kodah MKB-10 med letoma 2013 in 2018.

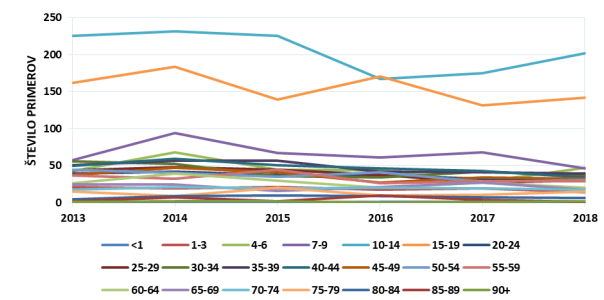


Slika 31. Število obravnavanih epizod glavobolov na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po diagnostičnih kodah MKB-10 pri moških med letoma 2013 in 2018.

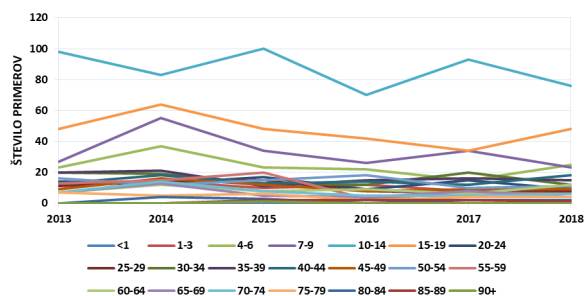


Slika 32. Število obravnavanih epizod glavobolov na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po diagnostičnih kodah MKB-10 pri ženskah med letoma 2013 in 2018.

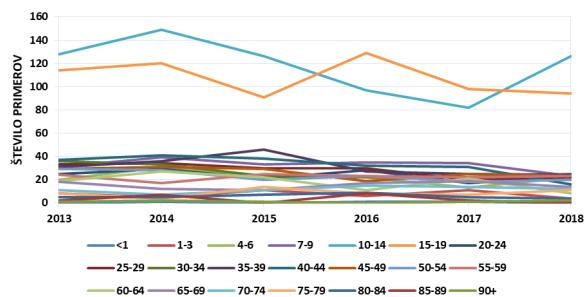
Analiza števila obravnavanih epizod glavobola po starostnih skupinah je pokazala, da je bilo največje število obravnavanih primerov znotraj starostne skupine 10–19 let (slika 33). Enako se je pokazalo pri moških in ženskah (sliki 34 in 35).



Slika 33. Število obravnavanih epizod glavobolov na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po starostnih skupinah med letoma 2013 in 2018.



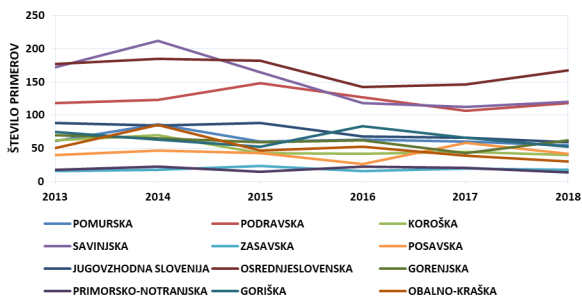
Slika 34. Število obravnavanih epizod glavobolov na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po starostnih skupinah pri moških med letoma 2013 in 2018.



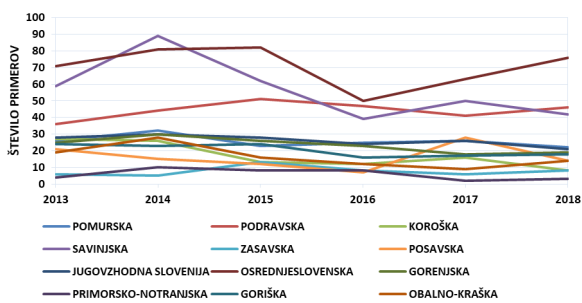
Slika 35. Število obravnavanih epizod glavobolov na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po starostnih skupinah pri ženskah med letoma 2013 in 2018.

Po statističnih regijah zdravstvenih ustanov se je pokazalo, da je bilo največje število obravnavanih epizod v osrednjeslovenski, podravski in savinjski regiji,

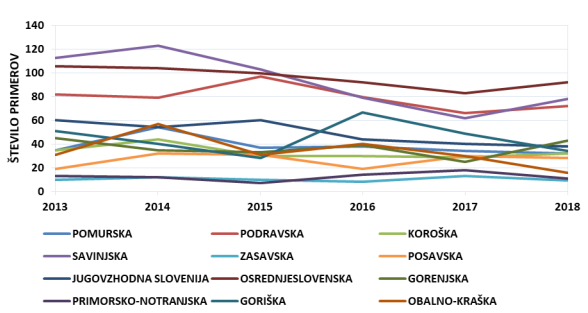
kar je skladno z velikostjo števila prebivalcev (slika 36). Podobno se je pokazalo pri moških in ženskah (sliki 37 in 38).



Slika 36. Število obravnavanih epizod glavobolov na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po statističnih regijah med letoma 2013 in 2018.



Slika 37. Število obravnavanih epizod glavobolov na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po statističnih regijah pri moških med letoma 2013 in 2018.



Slika 38. Število obravnavanih epizod glavobolov na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni po statističnih regijah pri ženskah med letoma 2013 in 2018.

## RAZPRAVA

V Sloveniji ni registra bolnikov z glavobolom. Podatke o glavobolih NIJZ pridobiva preko diagnostičnih šifer MKB-10, ki jih posredujejo izvajalci

zdravstvenih storitev na primarni in sekundarni/terciarni zdravstveni ravni. V trenutnem naboru šifer MKB-10 niso zajeti specifični glavoboli, kot je npr. paroksizmalna hemikranija, ampak so združeni v šifrah žilni glavobol, ki ni uvrščen drugje (G44.1), in drugi opredeljeni glavobolni sindromi (G44.8). Po drugi strani je v šifrantu MKB-10 veliko šifer namenjenih migreni. Iz pridobljenih podatkov ni bilo možno oceniti prevalenčne stopnje. Posledično pravega vpogleda v epidemiologijo posameznih vrst glavobola v Sloveniji ni.

Ločeno pridobivanje podatkov s primarne in sekundarne/terciarne zdravstveni ravni tudi onemogoča pravi vpogled v epidemiologijo glavobola v Sloveniji. Primeri glavobolov s primarne in sekundarne/terciarne zdravstvene ravni so v določeni meri lahko isti, zaradi česar primere primarne in sekundarne/terciarne zdravstvene ravni obravnavamo ločeno. Večina diagnostičnih šifer MKB-10 izvira s primarne zdravstvene ravni, zaradi česar je bila večina analize izvedena na teh podatkih. Ob tem se poraja dvom v pravilnost šifriranja podatkov, ker izvajalci zdravstvenih storitev na primarni zdravstveni ravni niso tako izobraženi na področju glavobolov kot specialisti nevrologi.

Na podlagi omenjenih dejstev se lahko zaključi, da se iz pridobljenih podatkov lahko poda le ocena pojavnosti glavobola v Sloveniji.

Podatki s primarne zdravstvene ravni so pokazali večje število primerov glavobola pri ženskah in moških ob prvem obisku, kar je skladno z izsledki tujih študij (22, 25 in 26). Ocenjeno povprečno razmerje med ženskami in moškimi med letoma 2008 in 2018 je bilo 2,1 : 1. Ob tem je bil opažen padec števila vseh primerov glavobola ob prvem obisku. Razlog padca ni znan.

Največje število glavobolov ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni so predstavljali glavoboli, ki so uvrščeni med splošne simptome in znake (R51), sledili so neopredeljene migrene (G43.9) in glavoboli tenzijskega tipa (G44.2). Povprečno razmerje med omenjeni glavoboli je bilo 23,8 : 3,1 : 1. Podatek, da je bilo največje število glavobolov pripisano nespecifični kodi MKB-10, ponovno kaže, da sta za določitev prave diagnoze potrebni specifična nevrološka obravnava in diagnostika (laboratorijska, slikovna, itn.).

Ocene razmerij posameznih vrst glavobolov po kodi MKB-10 med ženskami in moškimi so pokazale, da je v večini primerov razmerje v prid ženskam, razen v primeru kroničnega popoškodbenega glavobola (G44.3). Večje razmerje je bilo pričakovano opaziti pri migrenah (G43) kot pri drugih vrstah glavobola. Pri migreni brez avre (G43.0) je bilo razmerje 4,9 : 1, pri migreni z avro (G43.1) pa 3,5 : 1. Razmerje pri sindromu glavobola v skupkih (G44.0) je bilo 1,6 : 1, pri drugih žilnih glavobolih (G44.1) 2,5 : 1, pri glavobolu tenzijskega tipa (G44.2) 2,1 : 1, pri kroničnem popoškodbennem glavobolu (G44.3) 0,9 : 1 in pri glavobolu, ki ga povzročajo zdravila (G44.4), 2,0 : 1. V primerjavi s tujimi študijami so bile ocene razmerij podane na osnovi primerov ob prvem obisku in ne na podlagi podatkov o prevalenčnih stopnjah, ker teh ni. Tuje študije so pokazale, da je razmerje med ženskami in moškimi pri migreni brez avre 2,8–

3,6 : 1 (30). Podobno razmerje je pri migreni z avro (31). Razmerje pri sindromu glavobola v skupkih je pri nas v nasprotju s tujimi študijami, ki so pokazale večji delež pri moških (4,3 : 1) (32). Razmerje pri glavobolu tenzijskega tipa je podobno, 5 : 4 (25).

Po starostnih skupinah se je pokazalo, da so bili prvi obiski zaradi glavobola pogostejši pri starostni skupini 20–59,9 leta, zlasti pri starostnih skupinah 30–39,9 leta in 40–49,9 leta. Do 50. leta je opazen trend naraščanja, zatem padanja števila primerov. Ugotovitve so skladne s tujimi študijami (23, 33). V primerjavi z ženskami so moški imeli vrh števila primerov pomaknjen k mlajši starostni skupini (30–39,9 leta). Migrene (G43) so bile pogostejše pri starostni skupini 30–49,9 leta, kar velja tudi za migreno brez avre (G43.0). V nasprotju z migreno brez avre je pri migreni z avro (G43.1) opaziti večje število primerov pri starostni skupini 20–39,9 leta. Tudi v teh primerih je pojavnost podobna kot v tujini (23). Pri sindromu glavobola v skupkih (G44.0) ni bilo opaziti jasne razlike v številu primerov po posameznih starostnih skupinah. Še najbolj očitna je bila razlika v letu 2015, ko je bilo število primerov največje pri starostni skupini 20–39,9 leta. Vseeno se zdi, da je število primerov največje v starostni skupini 20–49,9 leta, kar je skladno s tujimi študijami (34). Podobno velja za žilne glavobole, ki niso uvrščeni drugje (G44.1). Zdi se, da je bilo največje število primerov v starostni skupini 30–59,9 leta. Tudi pri glavobolu tenzijskega tipa (G44.2) ni opaziti dominacije določene starostne skupine, vendar se zdi, da je število primerov največje v starostni skupini 30–59,9 leta, kar je tudi skladno s tujimi študijami (33). Ob tem je treba ponovno poudariti, da prevalenca posameznih vrst glavobolov v Sloveniji ni znana, primerjave starostnih pojavnosti glavobolov s tujino niso realne. Podane so le ocene.

Število primerov glavobola po regijah izvajalce zdravstvenih storitev je pokazalo, da so imeli največ glavobolov ob prvem pregledu v osrednjeslovenski regiji, sledili sta podravska in savinjska regija, kar je skladno z velikostjo števila prebivalstva po posameznih regijah.

Groba incidenčna stopnja primerov glavobola ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni je pokazala višjo incidenčno stopnjo pri ženskah v primerjavi z moškimi in padanje incidenčne stopnje. Povprečna groba incidenčna stopnja glavobola med letoma 2008 in 2018 je bila 1.800 na 100.000 prebivalcev, pri moških 1.170 na 100.000 prebivalcev in pri ženskah 2.417 na 100.000 prebivalcev. Daleč najvišja incidenčna stopnja je bila opazna pri glavobolih, ki so uvrščeni med splošne simptome in znake (R51), s povprečno vrednostjo 1.399,9 na 100.000 prebivalcev, sledili so neopredeljene migrene (G43.9) s povprečno vrednostjo 187,0 na 100.000 prebivalcev in glavoboli tenzijskega tipa (G44.2) s povprečno vrednostjo 59,2 na 100.000 prebivalcev. Za vse diagnostične kode MKB-10 migren je bila povprečna incidenčna stopnja 275,9 na 100.000 prebivalcev. Danska študija je pokazala, da je incidenčna stopnja migrene 810 na 100.000 prebivalcev, glavobola tenzijskega tipa pa 1.420 na 100.000 prebivalcev (26).

Podrobnejša analiza incidenčnih stopenj po posamičnih diagnostičnih kodah je pokazala, da je bila za G43 najvišja incidenčna stopnja v starostni skupini 30–49,9 leta. Podobno je opaziti pri G43.0. V nasprotju z G43 in G43.0 je bila pri G43.1 najvišja incidenčna stopnja pri starostni skupini 15–29,9 leta. Pri diagnostični kodi G44.0 se je pokazalo, da med letoma 2008 in 2018 ni bilo večjih razlik v incidenčni stopnji med posameznimi starostnimi skupinami, razen med letoma 2014 in 2016, kjer je bila najvišja incidenčna stopnja v starostni skupini 10–19,9 leta. Tudi pri diagnostični kodi G44.1 se niso prikazale pomembnejše razlike v incidenčnih stopnjah med starostnimi skupinami. Po drugi strani se je pri diagnostični kodi G44.2 nakazala višja incidenčna stopnja pri starostni skupini 15–49,9 leta.

Groba incidenčna stopnja primerov glavobola ob prvem obisku na primarni zdravstveni ravni po starostnih skupinah je prikazala, da je bila najvišja incidenčna stopnja pri starostni skupini 15–19,9 leta, pri čemer je bila pri moških pri starostni skupini 10–14,9 leta in pri ženskah 15–19,9 leta.

Groba incidenčna stopnja primerov glavobola po statističnih regijah izvajalcev zdravstvenih storitev je prikazala, da je bila med letoma 2008 in 2018 najvišja stopnja v pomurski regiji.

Podobno kot na primarni zdravstveni ravni se je tudi na sekundarni in terciarni zdravstveni ravni pokazalo, da so največ primerov glavobolov predstavljali glavoboli, uvrščeni med splošne simptome in znake (R51). Največje število obravnavanih primerov je bilo znotraj starostne skupine 10–19 let, tako pri moških in ženskah. Po statističnih regijah zdravstvenih ustanov se je pokazalo, da je bilo največje število obravnavanih epizod v osrednjeslovenski, podravski in savinjski regiji, kar je skladno z velikostjo števila prebivalcev.

## SKLEP

Prispevek je poleg potrebe po ustrežnejših opredelitvah vrst glavobolov pokazal tudi, da je treba uvesti register glavobolov za natančno oceno epidemiologije glavobola v Sloveniji.

## LITERATURA

1. *Campillo D. Neurosurgical pathology in prehistory. Acta Neurochir (Wien). 1984; 70: 275–90.*
2. *Magiorkinis E, Diamantis A, Mitsikostas DD, et al. Headaches in antiquity and during early scientific era. J Neurol. 2009; 256: 1215–20.*
3. *Andlin-Sobocki P, Jönsson B, Wittchen HU, et al. Cost of disorders of the brain in Europe. Eur J Neurol. 2005; 12: 1–27.*
4. *Jensen R., Rasmussen BK. Burden of headache. Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res. 2004; 4: 353–59.*



5. Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007; 27: 193–210.
6. Schwartz BS, Stewart WF, Simon D, et al. Epidemiology of tension-type headache. *JAMA*. 1998; 279: 381–83.
7. Boardman HF, Thomas E., Croft PR, et al. Epidemiology of headache in an English district. *Cephalalgia*. 2003; 23: 129–37.
8. Olesen J, Leonardi M. The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurol*. 2003; 10: 471–77.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38 (1): 1–211.
10. Jensen R., Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol*. 2008; 7 (4): 354–61.
11. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, et al. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol*. 2005; 20: 243–49.
12. Cheung RT. Prevalence of migraine, tension-type headache, and other headaches in Hong Kong. *Headache*. 2000; 40: 473–79.
13. Kavuk I, Yavuz A, Cetindere U, et al. Epidemiology of chronic daily headache. *Eur J Med Res*. 2003; 8: 236–40.
14. Lanteri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, et al. Prevalence and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain*. 2003; 102: 143–49.
15. Pascual J, Colas R, Castillo J. Epidemiology of chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2001; 5: 529–36.
16. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Chronic daily headache in Chinese elderly: prevalence, risk factors, and biannual follow-up. *Neurology*. 2000; 54: 314–19.
17. Tonon C, Guttman S, Volpini M, et al. Prevalence and incidence of cluster headache in the Republic of San Marino. *Neurology*. 2002; 58: 1407–09.
18. Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia*. 2003; 23: 528–33.
19. Torelli P, Beghi E, Manzoni GC. Cluster headache prevalence in the Italian general population. *Neurology*. 2005; 64: 469–74.
20. Katsarava Z, Obermann M, Yoon MS, et al. Prevalence of cluster headache in a population-based sample in Germany. *Cephalalgia*. 2007; 27: 1014–19.
21. Ekblom K, Svensson DA, Pedersen NL, et al. Lifetime prevalence and concordance risk of cluster headache in the Swedish twin population. *Neurology*. 2006; 67: 798–803.
22. Zwart JA, Dyb G, Holmen TL, et al. The prevalence of migraine and tension-type headaches among adolescents in Norway: The NordTrøndelag Health Study (Head-Hunt). *Cephalalgia*. 2004; 24: 373–79.
23. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 2001; 21: 774–77.
24. Bille B. Migraine and tension-type headache in children and adolescents. *Cephalalgia*. 1996; 16: 78.
25. Rasmussen BK, Jensen R., Schroll M, et al. Epidemiology of headache in a general population--a prevalence study. *J Clin Epidemiol*. 1991; 44: 1147–57.
26. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, et al. Prognosis of migraine and tension-type headache. *Neurology*. 2005; 65: 580–85.
27. International Association for the Study of Pain. *Epidemiology of Headache*. 2011 [cited Feb 1st, 2020] Accessed at: [www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/HeadacheFactSheets/1-Epidemiology.pdf](http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/HeadacheFactSheets/1-Epidemiology.pdf)
28. Swanson JW, Yanagihara T, Stang PE, et al. Incidence of cluster headaches: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*. 1994; 44: 433–37.
29. Black DF, Swanson JW, Stang PE. Decreasing incidence of cluster headache: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Headache* 2005; 45: 220–23.

30. Cucurachi, L, Devetak, M, Torelli P, et al. Gender ratio of migraine without aura: observations over time. *Neurol Sci.* 2006; 27: 47–50.
31. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia.* 1992; 12 (4): 221–8.
32. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, et al. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia.* 2008; 28: 614.
33. Merikangas KR, Whitaker AE, Isler H, et al. The Zurich Study: XXIII. Epidemiology of headache syndromes in the Zurich cohort study of young adults. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1994; 244: 145–52.
34. Manzoni GC, Taga A, Russo M, et al. Age of onset of episodic and chronic cluster headache – a review of a large case series from a single headache centre. *J Headache Pain.* 2016; 17: 44.

# STROŠKI IZGUB PRODUKTIVNOSTI ZARADI MIGRENE V SLOVENIJI: ANALIZA STROŠKOV ABSENTEEIZMA IN PREZENTIZMA NA PODLAGI PODATKOV IZ ADMINISTRATIVNEGA VIRA IN ANKETE

## PRODUCTIVITY LOSSES DUE TO MIGRAINE IN SLOVENIA: AN ANALYSIS OF ABSENTEEISM AND PRESENTEEISM COSTS BASED ON ADMINISTRATIVE AND SELF-REPORTED DATA

*Petra Došenović Bonča, Aleša Lotrič Dolinar, Bojana Žvan*

### Povzeto po članku

LOTRIČ DOLINAR, Aleša, ŽVAN, Bojana, DOŠENOVIC BONČA, Petra. Productivity losses due to migraine in Slovenia: an analysis of absenteeism and presenteeism costs based on administrative and self-reported data = Stroški izgub produktivnosti zaradi migrene v Sloveniji: analiza stroškov absentizma in prezentizma na podlagi podatkov iz administrativnega vira in anket. Zdravstveno varstvo: Slovenian journal of public health. 2020, letn. 59, št. 2, str. 75–82. DOI: 10.2478/sjph-2020-0010.

### POVZETEK

Migrena je ena izmed pogostih kroničnih bolezni, ki ima velik negativen učinek tako na kakovost življenja samega prizadetega posameznika in njegovih bližnjih kot tudi na družbo kot celoto. Za boljše razumevanje slednjega postaja vse pomembnejše tudi ekonomsko ovrednotenje tega negativnega učinka. V članku proučujemo dva pomembnejša vira posrednih stroškov zaradi migrene v Sloveniji, in sicer absentizem in prezentizem. Za oceno stroškov absentizma smo uporabili nacionalno podatkovno bazo NJIZ o odsotnosti z dela zaradi migrene za leto 2016. Ocena stroškov absentizma temelji na številu pacientov z migreno in številu dni bolniških odsotnosti zaradi migrene, ki jo opredeli zdravnik, ter povprečnem dnevnom strošku dela. Stroške izgub produktivnosti smo ovrednotili z družbenega vidika, torej ne glede na to, kdo jih krije. Podatke iz nacionalne baze NIJZ smo dopolnili s podatki, zbranimi s spletno anketo, na podlagi katerih smo lahko poleg stroškov absentizma ocenili tudi stroške prezentizma. V anketi sta bila kombinirana dva različna instrumenta za ovrednotenje stroškov prezentizma, in sicer MIDAS in WPAI, zato smo stroške prezentizma ocenili ob upoštevanju različnih scenarijev. Ocenjen povprečni letni strošek absentizma na koristnika staleža je bil 531 evrov v letu 2016, če smo upoštevali podatke iz nacionalne baze bolniškega staleža, povprečni letni strošek absentizma na koristnika staleža na podlagi anketnih podatkov pa je znašal 626 evrov. Ocena letnih stroškov prezentizma na pacienta se ob upoštevanju omenjenih različnih scenarijev giblje na širokem intervalu med 344 in 900 evrov.

**Ključne besede:** absentizem, ekonomsko breme bolezni, migrena, posredni stroški, prezentizem.

## SUMMARY

Migraine is associated with significant morbidity and a significantly negative impact on the quality of life, not only for the affected person, but also for society as a whole. The need for a better understanding of the economic impact of migraine is becoming increasingly important. This paper aims to shed light on absenteeism and presenteeism costs related to migraine in Slovenia. We used the 2016 administrative national-level database of NIPH on sick leave due to migraine. The absenteeism cost estimate was calculated using the number of patients with migraine on physician-determined sick leave, and the average daily labour costs. We calculated productivity costs from a social perspective, regardless of who incurred them. Data from the national registry on sick leave were coupled with data from a web-based self-reported survey to also include the cost of presenteeism. MIDAS and WPAI presenteeism items were used and several different scenarios were designed to assess presenteeism costs. We estimated annual absenteeism costs per absentee due to migraine at an amount of EUR 531 in 2016, using the NIPH's administrative data on sick leave. Annual absenteeism costs per absentee due to migraine based on self-reported data amounted to EUR 626 EUR. The estimated annual presenteeism costs per patient ranged from EUR 344–900.

**Key words:** absenteeism, economic burden of illness, indirect costs, migraine, presenteeism.

## UVOD

Migrena je ena izmed pogostih kroničnih bolezni, ki ima velik negativen učinek tako na kakovost življenja prizadetega posameznika in njegovih bližnjih kot tudi na družbo kot celoto. Za boljše razumevanje slednjega postaja vse pomembnejše tudi ekonomsko ovrednotenje tega negativnega učinka, vključno z upoštevanjem posrednih stroškov, med katerimi velja posebej izpostaviti stroške absentizma in stroške prezentizma. V članku proučujemo stroške absentizma in prezentizma zaradi migrene v Sloveniji, kjer se soočamo s primanjkljajem ustrezno zbranih podatkov o migreni in njihovih analiz.

Neposredni stroški bolezni zajemajo stroške same zdravstvene oskrbe, pa tudi transportne in premestitvene stroške ter stroške za nego pacientov. Posredni stroški bolezni pa zajemajo izgubo produktivnosti prizadetega posameznika, njegove družine, zaposlovalca in celotne družbe zaradi absentizma, prezentizma, prezgodnje umrljivosti in ekonomske neaktivnosti, neželene menjave službe, neustrezne izobrazbe ali napredovanja na delovnem mestu,

pa tudi zaradi odsotnosti z dela zaradi nege obolelega in zaradi dodatnih stroškov za gospodinjstva opravila (1, 2).

Kljub precejšnjim razlikam v ocenah stroškov migrene med državami zaradi razlik v uporabljeni metodologiji (2) večina študij kaže, da neposredni stroški presega posredne (2, 3, 4, 5). Linde et al. (5) so pokazali, da so posredni stroški migrene predstavljali kar 93 % vseh stroškov, pri čemer je bil prezentizem vir dveh tretjin posrednih stroškov. S študijo prezentizma v ZDA (6) so ocenili, da je migrena eno od stanj z najvišjo dnevno izgubo produktivnosti in najvišjim letnim stroškom na pacienta. Stroški zaradi migrene so bili ocenjeni tudi za Slovenijo (7, 8), vendar so ocene temeljile na ekstrapoliranih podatkih evropske študije o stroških bolezni možganov (3) in niso zajemale stroškov prezentizma.

## **METODE**

Za ocenjevanje stroškov izgub produktivnosti moramo izbrati ustrezno metodo za merjenje absentizma in prezentizma, poleg tega pa moramo izgube produktivnosti tudi denarno ovrednotiti.

### **Ovrednotenje izgub produktivnosti**

Izgube produktivnosti smo denarno ovrednotili z metodo vrednotenja človeškega kapitala (angl. *human capital method*), s katero izgube produktivnosti posameznika ovrednotimo na podlagi njegovih izgubljenih dohodkov (9). V Sloveniji je leta 2016 povprečni dnevni strošek dela znašal 93,21 evra (10). Ker se pojavnost migrene zelo razlikuje po spolu, socioekonomskem statusu in drugih faktorjih (11), smo stroške izgub produktivnosti ocenili tudi ločeno po spolu in zato uporabili spolno specifične dnevne stroške dela, in sicer 90,17 evra za ženske in 95,81 evra za moške.

### **Ocenjevanje stroškov absentizma**

Stroške absentizma smo ocenili na podlagi nacionalne podatkovne baze NIJZ o odsotnosti z dela zaradi migrene za leto 2016, ki je v obravnavanem letu zajemala 1743 pacientov. Ocena stroškov absentizma temelji na številu pacientov z migreno in številu dni bolniških odsotnosti zaradi migrene, ki jo opredeli zdravnik (za razliko od samoocene s pomočjo različnih vprašalnikov). Ker smo želeli ovrednotiti stroške izgub produktivnosti z družbenega vidika, smo v ceni dela upoštevali tako povprečno neto plačo, ki vključuje prispevke zaposlenih, kot tudi prispevke delodajalcev. V analizi tudi nismo ločevali med stroški absentizma zaradi zdravstvenih razlogov, ki bremenijo bodisi delodajalce bodisi obvezno zdravstveno zavarovanje. Podatke iz nacionalne baze smo dopolnili s podatki, zbranimi s spletno anketo, na podlagi katerih smo lahko ocenili tudi stroške prezentizma.

## Ocenjevanje stroškov prezentizma

Podatke za ocenjevanje prezentizma smo zbrali s spletno anketo, ki je bila izvedena jeseni 2017 in je med 1207 anketiranci zajela 146 pacientov z migreno (142 po odstranitvi osamelcev), ki so poročali o intenzivnosti boleznin v zadnjih treh mesecih. V anketi sta bila kombinirana dva različna instrumenta za ovrednotenje stroškov absentizma in prezentizma, in sicer MIDAS (*Migraine Disability Assessment Test*) ter WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment*). Na nekatera vprašanja anketiranci niso odgovarjali s točnim številom dni, temveč so izbrali ponujeni časovni interval, poleg tega se poročanje o oviranosti pri delu zaradi migrene pri obeh instrumentih razlikuje, zato smo stroške prezentizma ocenili ob upoštevanju različnih scenarijev.

Poseben izziv je bila tudi ocena stroškov prezentizma na letni ravni na podlagi ocen prezentizma za obdobje zadnjih treh mesecev (angl. *3-month recall period*). Pomagali smo si s primerjavo v anketi poročenih podatkov o absentizmu s tistimi iz nacionalne baze. Ker je iz nacionalne baze razvidno, da pogostost in intenziteta bolniških odsotnosti skozi leto nista enakomerni, smo podatke za absentizem iz nacionalne baze za relevantno jesensko trimesečno obdobje primerjali s celim letom. Na ta način smo izračunali pretvorbene faktorje, s katerimi smo v anketi poročane ocene prezentizma za obravnavano trimesečno obdobje pretvorili na letno raven. Na letni ravni je bila intenzivnost migrenskih obolenj v letu 2016 za oba spola skupaj 1,510-krat tolikšna kot v analiziranem trimesečnem obdobju (1,497-krat tolikšna za ženske in 1,588-krat tolikšna za moške).

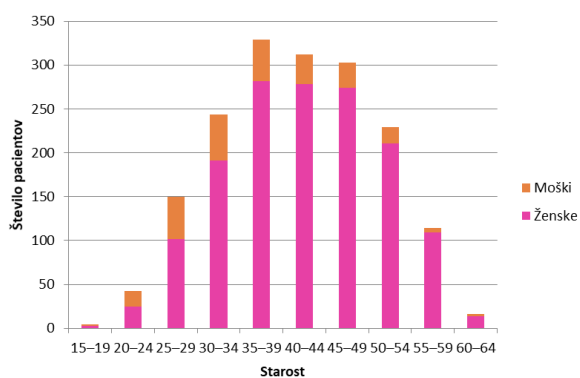
## REZULTATI

### Stroški absentizma

Na sliki 1 je prikazana porazdelitev 1743 pacientov, ki so bili v letu 2016 odsotni z dela zaradi migrene, in sicer po starosti in spolu (85,4 % žensk, 14,6 % moških). Več kot 80 % teh odsotnosti je trajalo do pet dni, povprečno trajanje odsotnosti pa je bilo 5,70 dneva (5,65 za ženske in 5,96 za moške).

Kot je razvidno iz tabele 1, je bil povprečni letni strošek absentizma na koristnika staleža ocenjen na 531 evrov v letu 2016, če smo upoštevali podatke iz nacionalne baze bolniškega staleža.

Povprečni letni strošek absentizma na koristnika staleža, ocenjen na podlagi anketnih podatkov, pa je ob upoštevanju pretvorbe na letno raven znašal 626 evrov, kar je za 18 % več v primerjavi z oceno na podlagi nacionalne baze (11 % več za ženske, 30 % več za moške).



Slika 1. Porazdelitev pacientov, ki so bili v letu 2016 odsotni z dela zaradi migrene, po starosti in spolu, nacionalna baza podatkov NIJZ, 2016

Tabela 1. Stroški absentizma zaradi migrene, zaposleni s polnim delovnim časom, Slovenija, 2016, EUR

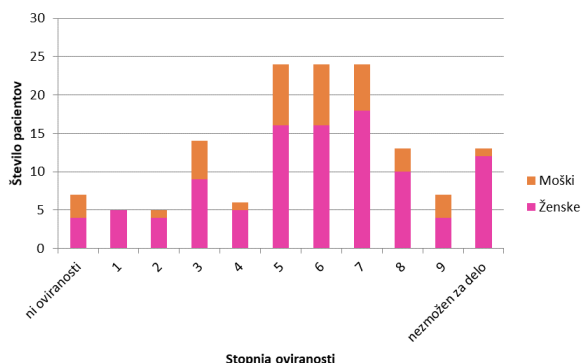
	Spol		
	Ženske	Moški	Skupaj
Povprečna dolžina bolniške odsotnosti (v dnevih)	5,65	5,96	5,70
Povprečni letni strošek na koristnika bolniškega staleža <sup>1</sup>	527	555	531
Spolnospecifični povprečni letni strošek na koristnika bolniškega staleža <sup>2</sup>	510	571	519
Celotni letni stroški absentizma <sup>1</sup>	784.735	141.027	925.762
Spolnospecifični celotni letni stroški absentizma <sup>2</sup>	759.141	144.961	904.102

Opombi: 1 – izračunano na podlagi splošnega povprečnega stroška dela za oba spola skupaj v 2016; 2 – izračunano na podlagi povprečnega spolno-specifičnega stroška dela v 2016

## Stroški prezentizma

Pri ocenjevanju stroškov prezentizma moramo upoštevati stopnjo oviranosti, ki jo občuti posamezni pacient, ki kljub migreni pride na delo. Na sliki 2 je prikazana porazdelitev pacientov glede na subjektivno občuteno stopnjo oviranosti pri delu zaradi migrene.

Ob upoštevanju merjenja prezentizma z instrumentom WPAI, ki v kombinaciji s prikazano stopnjo oviranosti ponuja različne časovne intervale za število dni oviranosti pri delu zaradi migrene, smo stroške prezentizma ocenili na podlagi treh različnih scenarijev, kar je razvidno iz tabele 2. Pri prvem scenariju smo upoštevali število dni oviranosti pri delu s spodnje meje podanega intervala (minimalno), pri drugem število dni s sredine intervala (srednje), pri zadnjem pa število dni oviranosti z zgornje meje podanega intervala (maksimalno).



Slika 2. Porazdelitev pacientov glede na subjektivno občuteno stopnjo oviranosti pri delu zaradi migrene

Tabela 2. Ocenjeni stroški prezentizma zaradi migrene na pacienta, WPAI, trije scenariji za število dni, Slovenija, 2016, EUR

Scenarij (število dni iz podanega intervala)	Splošni povprečni letni strošek na pacienta (EUR) <sup>1</sup>			Spolnospecifični povprečni letni strošek na pacienta (EUR) <sup>2</sup>		
	Ženske	Moški	Skupaj	Ženske	Moški	Skupaj
<b>Minimalno</b>	401	267	364	388	275	357
<b>Srednje</b>	668	503	623	646	517	611
<b>Maksimalno</b>	950	767	900	919	789	883

Opombi: 1 – izračunano na podlagi splošnega povprečnega stroška dela za oba spola skupaj v 2016; 2 – izračunano na podlagi povprečnega spolno-specifičnega stroška dela v 2016

Po drugi strani instrument MIDAS prezentizem meri s številom dni, ko je bil pacient močno (vsaj 50-odstotno) oviran pri delu, kar nam da ocene stroškov prezentizma, prikazane v tabeli 3.

Tabela 3. Ocenjeni stroški prezentizma zaradi migrene na pacienta, MIDAS, vsaj 50-odstotna oviranost, Slovenija, 2016, EUR

	Spol		
	Ženske	Moški	Skupaj
<b>Povprečno letno število dni z znatno zmanjšano produktivnostjo</b>	7,27	8,10	7,50
<b>Splošni povprečni letni strošek na pacienta (EUR)<sup>1</sup></b>	339	378	349
<b>Spolnospecifični povprečni letni strošek na pacienta (EUR)<sup>2</sup></b>	328	388	344

Opombi: 1 – izračunano na podlagi splošnega povprečnega stroška dela za oba spola skupaj v 2016; 2 – izračunano na podlagi povprečnega spolno-specifičnega stroška dela v 2016

Ocena letnih stroškov prezentizma na pacienta se ob upoštevanju omenjenih različnih scenarijev tako giblje na širokem intervalu med 344 in 900 evrov. Širok razpon ocen je sicer zaradi razlik v metodologiji opazen tudi ob primerjavi različnih tujih študij (5, 12, 13). Najnižje ocene v naši študiji dobimo kot rezultat podatka o številu dni z močno (vsaj 50-odstotno) oviranostjo pri



delu, kar pomeni, da zanemarimo izgube produktivnosti v dneh, ko oviranost zaradi migrene ni bila tako huda. Po drugi strani so najvišje ocene rezultat več dejavnikov. Prvič, zgornje meje števila dni odsotnosti iz podanih intervalov kombiniramo s subjektivno oceno oviranosti, za katero se je izkazalo, da so jo anketiranci opisovali kot znatno višjo v primerjavi s tujimi študijami. Drugič, produktivnost ovrednotimo z vidika družbe, kar pomeni, da upoštevamo vse stroške dela, ne le plač. Tretjič, kot stroške dela zaradi pomanjkanja ustreznih podatkov upoštevamo povprečne vrednosti, pri čemer zanemarimo dejstvo, da je pojavnost migrene bolj pogosta pri pacientih iz nižjih dohodkovnih razredov (11).

## SKLEPNE MISLI

Za ustrezno obvladovanje bolezni je ključnega pomena ustrezno ovrednotenje z boleznijo povezanega ekonomskega bremena. Če že ne moremo oceniti oviranosti, ki jo posamezniku in njegovim bližnjim predstavlja bolečina in z njo povezane omejitve, je ekonomsko breme bolezni bolj otipljivo. Pri oceni ekonomskega bremena je bistveno, da so poleg neposrednih stroškov bolezni upoštevani tudi posredni stroški. V članku, ki ga povzemamo, smo želeli osvetliti ekonomsko breme izgub produktivnosti, povezanih z absentizmom in prezentizmom zaradi migrene v Sloveniji.

Naša analiza ima nekaj pomanjkljivosti: v nacionalni bazi bolniških odsotnosti so pretežno zajeti zaposleni za polni delovni čas, zaposleni v drugačnih tipih zaposlitve so tako neustrezno zastopani; vzorec, na katerem je bila izvedena anketa, je majhen in neslučajen, zato rezultatov ne moremo jemati v smislu statističnih ocen, kljub temu pa vseeno lahko dobimo okviren vpogled v proučevani pojav; migrena ima visoko stopnjo pridruženih bolezni (npr. 14, 15), zato ni vedno mogoče razlikovati absentizma zaradi migrene od absentizma zaradi pridruženih bolezni; ob proučevanju posrednih stroškov bolezni smo upoštevali samo absentizem in prezentizem, ne pa tudi prezgodnjega upokojevanja, delovne neaktivnosti, slabših možnosti za napredovanje, bremena, ki ga pacient z migreno predstavlja za domače, ki ga neformalno negujejo, idr.

Po drugi strani pa je bistven doprinos te analize v tem, da je bila narejena na dejanskih podatkih (in ne z ekstrapolacijo na podlagi podatkov iz drugih držav), poleg tega pa smo ocene podali tako na podlagi splošnih kot tudi splošnospecifičnih stroškov dela.

## LITERATURA

1. Jo C. *Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. Clin Mol Hepatol. 2014; 20 (4): 327–37.*

2. Ferrari MD. The economic burden of migraine to society. *Pharmacoeconomics*. 1998; 13 (6): 667–76.
3. Gustavsson A., Svensson M., Jacobi F., et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011; 21 (10): 718–79.
4. Badia X., Magaz S., Gutierrez L., et al. The burden of migraine in Spain: beyond direct costs. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22 (9): 591–603.
5. Linde M., Gustavsson A., Stovner LJ, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol*. 2012; 19 (5): 703–11.
6. Allen D., Hines EW, Pazdernik V., et al. Four-year review of presenteeism data among employees of a large United States health care system: a retrospective prevalence study. *Hum Resour Health*. 2018; 16 (1): 59.
7. Vodusek DB, Kos M., Dolenc VV, et al. Cost of disorders of the brain in Slovenia. *Zdrav Vestn*. 2008; 77 (Suppl II): 5–11. [cited May 31st, 2019] Accessed at: <https://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/527/416>
8. Bon J., Koritnik B., Bresjanac M., et al. Cost of disorders of the brain in Slovenia in 2010. *Zdrav Vestn*. 2013; 82 (3): 164–75. [cited May 31st, 2019] Accessed at: <https://vestnik.szd.si/index.php/ZdravVest/article/view/724>
9. Becker G. *Human capital*. 3rd ed. Chicago: Chicago University Press, 1993
10. SURS. SI-STAT database. Structure of earnings statistics – annual data. [cited April 1st, 2019] Accessed at: [https://pxweb.stat.si/pxweb/DATABASE/Demographics/07\\_labour\\_force/10\\_earnings\\_costs/03\\_07113\\_structure\\_stats/03\\_07113\\_structure\\_stats.asp](https://pxweb.stat.si/pxweb/DATABASE/Demographics/07_labour_force/10_earnings_costs/03_07113_structure_stats/03_07113_structure_stats.asp)
11. Stewart WF, Roy J., Lipton RB. Migraine 434 prevalence, socioeconomic status, and social causation. *Neurology*. 2013; 81 (11): 948–55.
12. Berg J. Economic evidence in migraine and other headaches: a review. *Eur J Health Econ*. 2004; 5 (Suppl I): 43–54.
13. Lubl6y . Economic burden of migraine in Latvia and Lithuania: direct and indirect costs. *BMC Public Health*. 2019; 19: 1242. doi: 10.1186/s12889-019-7461-2
14. D’Amico D., Sansone E., Grazzi L., et al. Multimorbidity in patients with chronic migraine and medication overuse headache. *Acta Neurol Scand*. 2018; 138 (6): 515–522.
15. Ramamohan K., Mundayadan SM, Das S., et al. Migraine and mood disorders: prevalence, clinical correlations and disability. *J Neurosci Rural Pract*. 2019; 10 (1): 28–33.



## ALI SMO ZDRAVNIKI DRUŽINSKE MEDICINE PRIPRAVLJENI NA ZDRAVLJENJE MIGRENE Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI?

### ARE FAMILY MEDICINE DOCTORS READY TO TREAT MIGRAINES WITH BIOPHARMACEUTICALS?

*Aleksander Stepanović*

#### POVZETEK

Migrena je med vodilnimi razlogi za obisk urgentne ambulante, pogosto pa jo obravnavamo tudi v ambulanti družinske medicine. Čeprav bi številni bolniki imeli korist od preventivnega zdravljenja migrene, jih tako zdravljenje prejema le majhen delež. Zdravniki družinske medicine se redko sami odločajo za uvedbo preventivnega zdravljenja migrene. Razlogov za to je več – od pomanjkanja izkušenj do zapletenih shem odmerjanja zdravil in njihovih neželenih učinkov.

Do zdaj smo za preprečevanje migrene največkrat predpisovali beta blokatorje, antikonvulzive in antidepresive. Leta 2018 je bil odobren nov razred zdravil, in sicer monoklonalna protitelesa proti receptorju za peptid, povezanim z genom za kalcitonin za preprečevanje migrene pri odraslih (erenumab, fremanezumab in galcanezumab). Gre za biološka zdravila, ki v družinski medicini niso več neznanca, največkrat jih srečujemo na področju zdravljenja avtoimunih bolezni. Zdravnik družinske medicine mora vedeti, kako naj spremlja bolnika, ki se zdravi z biološkimi zdravili, in mora poznati nevarnosti takega zdravljenja. Za zdaj je premalo izkušenj s temi zdravili, da bi jih zdravniki družinske medicine indicirali sami, poleg tega pa so še vedno dokaj draga in zavarovalnice tudi v ostalih državah njihovo uporabo na primarnem nivoju omejujejo. Ni pa nobenega razloga, da zdravniki družinske medicine ne bi v sodelovanju z nevrologom nadzorovali zdravljenja pri bolnikih, ki ta zdravila dobro prenašajo. Dogovoriti se bo treba o pogostnosti laboratorijskih in drugih kontrol bolnikov ter kje se bodo te izvajale.

**Ključne besede:** biološka zdravila, družinska medicina, migrena, preprečevanje.

#### SUMMARY

Migraine ranks among the top reasons for emergency department visits and is also often seen in family medicine practices. Although many patients would benefit from preventative migraine treatment, only a small proportion receive such treatment. Family medicine physicians rarely make the decision to introduce migraine preventative treatment. There are many reasons for this, from lack of experience, to complicated drug dosing schemes and their side effects.

To date, beta blockers, anticonvulsants and antidepressants have been prescribed to prevent migraines. In 2018, a new class of drugs was approved,

monoclonal antibodies the calcitonin gene-related peptide receptor antagonists, for the prevention of migraine in adults (erenumab, fremanezumab and galcanezumab). These are biopharmaceuticals that are not unknown in family medicine, and are most commonly encountered in the treatment of autoimmune diseases. The family doctor should know how to monitor a patient who is being treated with biopharmaceuticals and be aware of the dangers of such treatment. So far, there is too little experience with these medicines for family medicine doctors to indicate on their own, and they are still quite expensive. This is the main reason why insurance companies in other countries also restrict their use at the primary level. There is no reason, however, that family medicine physicians, in collaboration with a neurologist, should not monitor treatment in patients who are receiving them. The frequency of laboratory and other patient controls will need to be agreed and where these will be performed.

**Key words:** migraine, prevention, family medicine, biopharmaceutical.

## UVOD

Bolniki z migreno so pogosti obiskovalci ambulant družinske medicine in še posebej ambulant nujne medicinske pomoči, kjer v Sloveniji delajo večinoma zdravniki specialisti družinske medicine. Po podatkih iz literature je glavobol med prvimi petimi razlogi za obisk urgentne ambulante in med 20 najpogostejšimi razlogi za obiske v ambulanti na primarni ravni (1). Približno 38 % oseb, ki imajo do 14 migrenskih napadov na mesec, bi imelo koristi od preventivnega zdravljenja, le 3–13 % pa ga tudi prejema (2). O uvedbi preventivnega zdravljenja naj bi razmišljali, ko ima bolnik štiri glavobole ali več na mesec, če bolnika glavoboli kljub ustreznemu zdravljenju zelo onesposablajo, če bolnik slabo prenaša ali ne sme prejemati zdravil za zdravljenje glavobola, pogosto uporablja zdravila za zdravljenje migrene ali če gre za določene podtipе migrene (npr. hemiplegični tip, neprijetni simptomi avre ipd.) (3).

## PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE V AMBULANTAH DRUŽINSKE MEDICINE

Zdravniki družinske medicine v Sloveniji se redko sami odločajo za uvedbo preventivnega zdravljenja migrene. Razlogov za to je več – od pomanjkanja izkušenj do številnih možnih zdravil z včasih zapleteno shemo uvajanja in odmerjanja, neželenimi učinki in relativno slabo učinkovitostjo. Uspešno zdravljenje je opredeljeno kot 50-odstotno zmanjšanje števila napadov oz. znatno zmanjšanje trajanja napadov ali izboljšanje odziva na akutno terapijo. Omogočiti je treba dovolj dolgo obdobje za uvajanje zdravila (6–8 tednov), včasih je za poln učinek potrebnega tudi pol leta (4). Bolniki na splošno bolj cenijo zdravljenje pri kliničnem specialistu (v tem primeru nevrologu) in niso

pripravljeni na primarnem nivoju tedne in mesece preskušati različnih zdravil brez obravnave na sekundarnem nivoju. Zdravnik, ki ni popolnoma suveren v zdravljenju, nezadovoljen pacient, veliko število posvetov zaradi titracije in slabo učinkovita zdravila, ki jih je treba pogosto menjati, pa so dobro tlakovana pot do neuspeha.

Tisti zdravniki družinske medicine, ki vendarle sami začnejo preventivno zdravljenje migrene, največkrat predpišejo beta blokatorje (npr. propranolol v začetnem odmerku  $2 \times 40$  mg na dan), antikonvulzive (npr. topiramid v začetnem odmerku 15–25 mg dnevno) in antidepresive (npr. amitriptilin v začetnem odmerku 10 mg dnevno).

## ZDRAVNIK DRUŽINSKE MEDICINE IN BIOLOŠKA ZDRAVILA

Zdravnik družinske medicine mora vedeti, kako naj spremlja bolnika, ki se zdravi z biološkimi zdravili, in mora poznati nevarnosti takega zdravljenja. Poznavanje zdravljenja omogoča dobro klinično uporabnost zdravil in zmanjšanje števila morebitnih zapletov. Besedna zveza »biološka zdravila« je razširjena in poznana tudi med laično javnostjo, čeprav ni popolnoma enotnega stališča, katera zdravila so »biološka«, saj zanje obstaja več definicij. Zakon o zdravilih jih definira kot zdravila, ki kot učinkovino vsebujejo biološko snov ali snov, pridobljeno s postopkom, ki vključuje biološke sisteme. Biološka snov je tista, ki je pridobljena iz biološkega vira ali z njegovo uporabo in ki za določitev kakovosti potrebuje kombinacijo fizikalno-kemijskega in biološkega preskušanja, in sicer skupaj s postopkom proizvodnje ter nadzorom nad njim. To so na primer zdravila, proizvedena z biološkim ali biotehnološkim postopkom, vključno s celičnimi kulturami in podobno. Tradicionalna biološka zdravila so pridobljena z izolacijo iz rastlin, živali in človeške krvi ter s klasično biotehnologijo (npr. antibiotiki in steroidi). Sodobna biološka zdravila ali biološka zdravila v najožjem pomenu vključujejo snovi, ki so nastale z uporabo živih organizmov oziroma njihovih sistemov (npr. mikroorganizmov, rastlin ali živali) ter jih sestavljajo relativno velike in kompleksne molekule. Ključni dejavnik, ki je omogočil razvoj bioloških zdravil, je bilo odkritje postopka rekombinantne DNK-sinteze.

Biološka zdravila, ki vplivajo na imunski sistem in spreminjajo potek bolezni, so največkrat monoklonska protitelesa. V družinski medicini niso več novost, najpogosteje se z njimi srečamo na področju revmatologije. Indikacijo za zdravljenje in odmere biološkega zdravila določi klinični specialist. Pred začetkom zdravljenja ta vzame natančno anamnezo in opravi nabor vnaprej določenih preiskav, ki v večini primerov zajema vsaj kompletno in diferencialno krvno sliko, sedimentacijo, CRP, teste jetrne in ledvične funkcije, RTG pljuč, kožni tuberkulinski test in serološke preiskave za hepatitis B ter C.

Nekaj kontraindikacij je skupnih večini bioloških zdravil, npr. preobčutljivost na sestavine zdravila, aktivna tuberkuloza in druge sistemske okužbe (npr.

sepsa, oportunistične okužbe) ter zmerno do hudo srčno popuščanje (NYHA III/IV). Previdnost pa je potrebna pri predpisovanju pri bolnikih z naslednjimi boleznimi ali stanji: maligni tumorji, demielinizacijske bolezni, imunska pomanjkljivost, nosečnost in dojenje, nedavno cepljenje z živimi cepivi, reaktivacija hepatitisa B, alergijske reakcije, blago srčno popuščanje (razred I/II), ledvična in jetrna okvara ter sočasno imunosupresivno zdravljenje.

Prvi odmerek ali prvih nekaj odmerkov običajno bolnik prejme v ustrezni specialistični ambulanti. Usposobljena medicinska sestra bolniku pokaže, kako je treba zdravilo injicirati, in ga pouči o ravnanju z zdravilom. Zatem si zdravilo injicira bolnik sam ali ga prejema v ambulanti pri zdravniku družinske medicine. Vsa biološka zdravila je treba hraniti v hladilniku, za njihovo prenašanje je potrebna primerno opremljena hladilna torbica. Običajno bolniki prejemajo zdravilo v razmiku od enega do 12 tednov, lahko tudi dlje (npr. pol leta pri denosumabu).

## **ZDRAVLJENJE MIGRENE Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI V DRUŽINSKI MEDICINI**

Receptorje za peptid, povezan z genom za kalcitonin (angl. calcitonin gene-related peptide – CGRP), najdemo tako v perifernih kot v centralnih nevronih. Eksogeni CGRP lahko povzroči zapoznele migrenske napade pri ljudeh z migrenami (5). Talamično aktivnost kot odgovor na bolečinski dražljaj v področju trigeminusa nadzirajo antagonisti receptorjev CGRP (6). Potencialni mehanizem triptanov, agonistov receptorjev 5-hidroksitriptamine (5-HT), vključuje zmanjšanje sproščanja CGRP (7). To je samo nekaj patofizioloških mehanizmov, zaradi katerih je CGRP postal glavna tarča novih terapij za migreno, tako za akutne napade kakor tudi za preprečevanje.

V letu 2018 je ameriška agencija za zdravila in prehrano (FDA) odobrila tri monoklonalna protitelesa proti receptorju CGRP za preprečevanje migrene pri odraslih: erenumab, fremanezumab in galcanezumab, na odobritev pa v času pisanja tega prispevka čaka še eptinezumab. Vse tri se daje subkutano enkrat mesečno, fremanezumab pa lahko tudi (v večjem odmerku) le vsake tri mesece. Raziskave, opravljene s temi zdravili, so pokazale vsaj 50-odstotno zmanjšanje migrenskih dni mesečno v primerjavi s placebom (8–10).

Najpogostejši neželeni učinek je lokalna reakcija na mestu injiciranja, in sicer se lahko pojavi bolečina, oteklina, eritem, hematoma ali srbenje. Med ostalimi stranskimi učinki so najpogosteje poročali o okužbi zgornjih dihal, ki se pojavi pri približno 5 % bolnikov, kar je sicer statistično podobno kot pri placebo (11). Drugi poročani neželeni učinki, ki so bili prisotni pri vsaj 2 % bolnikov, so sinusitis, omotica, bolečina v hrbtu, utrujenost, gripa, okužba sečil, migrena, artralgije in zaprtje (12).

Za zdaj je premalo izkušenj s temi zdravili, da bi jih zdravniki družinske medicine indicirali sami. Dodaten razlog je njihova relativno visoka cena. Ni

pa nobenega razloga, da zdravniki družinske medicine ne bi v sodelovanju z nevrologom bdeli nad nadaljevanjem zdravljenja pri tistih bolnikih, ki ta zdravila dobro prenašajo. Dogovoriti se bo treba o pogostosti laboratorijskih in drugih potrebnih kontrol bolnikov ter kje se bodo te izvajale.

## ZAKLJUČEK

Večina bolnikov z migreno ima občutek, da ostali ljudje pogosto podcenjujejo njihovo stanje. Migrena močno vpliva na kakovost življenja ljudi, njihovo delazmožnost in socialno življenje. Novega razreda zdravil, monoklonalnih protiteles proti receptorju CGRP, za preprečevanje migrene pri odraslih zdravniki družinske medicine večinoma še ne poznajo. Vendar pa je v prihodnje, po vzoru bioloških zdravil za avtoimune bolezni, pričakovati premik njihove uporabe tudi na primarni nivo.

## LITERATURA

1. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, et al. *The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies.* *Headache.* 2013; 53 (3): 427–36.
2. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M., et al. *AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy.* *Neurology.* 2007; 68 (5): 343–9.
3. Silberstein SD. *Preventive migraine treatment.* Minneap Minn. *Continuum.* 2015; 21: 973–89.
4. Starling AJ, Dodick DW. *Best practices for patients with chronic migraine: burden, diagnosis, and management in primary care.* *Mayo Clin Proc.* 2015; 90 (3): 408–14.
5. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, et al. *Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura.* *Cephalalgia.* 2010; 30 (10): 1179–86.
6. Summ O., Charbit AR, Andreou AP, et al. *Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus.* *Brain.* 2010; 133 (9): 2540–8.
7. Kageneck C., Nixdorf-Bergweiler BE, Messlinger K., et al. *Release of CGRP from mouse brainstem slices indicates central inhibitory effect of triptans and kynurenate.* *J Headache Pain.* 2014; 15 (1): 1–9.
8. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. *ARISE: a phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine.* *Cephalalgia.* 2018; 38 (6): 1026–37.
9. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, et al. *Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial.* *JAMA.* 2018; 319 (19): 1999–2008.
10. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, et al. *Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial.* *Cephalalgia.* 2018; 38 (8): 1442–54.
11. Xu D, Chen D, Zhu LN, et al. *Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine - a meta-analysis of randomized controlled trials.* *Cephalalgia.* 2019; 39 (9): 1164–79.
12. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, et al. *A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine.* *N Engl J Med.* 2017; 377 (22): 2123–32.





# OZAVEŠČANJE ZDRAVNIKOV DRUŽINSKE MEDICINE, DA MIGRENA ONESPOSABLJA

## RAISING AWARENESS WITH FAMILY DOCTORS THAT MIGRAINE IS DISABLING

*Mihaela Strgar Hladnik*

### POVZETEK

Glavobol je pogosta običajna zdravstvena težava v splošni populaciji (1). Pogostost pogovora bolnika z njegovim zdravnikom o glavobolu variira od 1,5 % (Study of Headache in North American Primary Care) (2) do 5,4 % v Dutch Transition Project (3). Večina ljudi se nikoli ne posvetuje z zdravnikom o glavobolu (4). Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) ocenjuje, da ima migreno 10–14 % splošne populacije. WHO Global Burden of Disease Studies je nedavno umestila migreno na drugo mesto glede na izgubo let zaradi onesposobljenosti. Migrena je vodilni vzrok izgube let zaradi onesposobljenosti v starosti od 15 do 49 let (5). Zdravniki družinske medicine so prvi zdravniki, ki se srečajo z bolnikom z glavobolom. Bolniki z migreno imajo lahko epizodično (6) ali kronično migreno; slednja je povezana s pomembno onesposobljenostjo (7). V študiji o zdravstveni oskrbi ljudi z migreno so ugotovili, da se celo v bogatih evropskih državah premalo ljudi z migreno posvetuje z zdravnikom (8). Poleg tega se specifična zdravila za migreno uporabljajo napačno. Priporočljivo bi bilo dodatno izobraževanje zdravstvenega osebja in javnosti na področju migrene.

**Ključne besede:** glavobol, migrena, zdravnik družinske medicine.

### SUMMARY

A headache is often a common complaint in the general population (1). The frequency of patients consulting their general practitioner because of a headache varies from 1.5 % (Study of Headaches in North American Primary Care) (2), to 5.4 % in the Dutch Transition Project (3). Most people never consult a doctor for headaches (4). The World Health Organisation (WHO) estimates that 10% to 14% of the global population have migraines. The WHO Global Burden of Disease Studies has recently ranked migraine as the second highest cause, worldwide, of years lost due to disability (YLD). Migraine is the leading cause of YLD in the age group 15 to 49 years (5). It is the general practitioner who sees patients with headaches first. Migraine patients may experience episodic (6) or chronic symptoms, and the latter are usually associated with the most significant disability (7). In a study of the medical care of people with migraines they found that even in the wealthy European countries, too few people with suspected migraines consulted doctors (8). Furthermore, migraine specific medications were used inadequately. It recommended that health care providers and the public need to be further educated regarding migraines.



**Key words:** general practitioner, headache, migraine.

## UVOD

Navkljub dejstvu, da je glavobol običajna in pogosta zdravstvena težava, se o njem večina ljudi ne posvetuje s svojim zdravnikom družinske medicine (ZDM) (1). Tudi zaradi migrene, ki je hud onesposablajoči glavobol in predstavlja hudo breme za bolnika, njegovo družino in celotno skupnost, veliko bolnikov ne obišče ZDM (2, 3, 4). Ozaveščanje in poučevanje ljudi o glavobolih ter migreni sta bistvena za boljše odkrivanje ter zdravljenje migrene. ZDM je prvi zdravnik, ki pride v stik z bolnikom z glavobolom. Njegova dolžnost je, da postavi ustrezno diagnozo in se v sodelovanju z bolnikom odloči za bolniku najbolj primerno zdravljenje. Bolnika spremlja, ga spodbuja k aktivnemu sodelovanju in ga po potrebi napoti k nevrologu. Za vse to so potrebna sodobna znanja o glavobolih in migreni ter veščine za sporazumevanje in vodenje bolnika z migreno.

## OZAVEŠČANJE BOLNIKOV

43–69 % bolnikov z migreno ne obišče ZDM, ampak raje uporablja zdravila, ki so na voljo v prosti prodaji (9). Zadovoljstvo bolnika z ZDM, stopnja empatije ZDM, ki jo izkaže bolniku, in učinkovitost predpisane zdravila so najbolj pomembni dejavniki za prihodnjo obravnavo ter učinkovito zdravljenje (10). Razlogi, zakaj bolniki ne obiščejo ZDM, so različni: majhno zaupanje v znanje ZDM o migreni, zadovoljstvo s samozdravljenjem in zdravili v prosti prodaji, prepričanje o neuspešnosti zdravljenja z zdravili in neučinkovitem posvetu z ZDM, mišljenje bolnikov, da glavobol ni tako hud, da ne želijo jemati zdravil ali so zdravila predraga, nimajo časa za obisk ZDM (11). ZDM ima na razpolago za prvi posvet, tj. za anamnezo, klinični pregled, predpis in pogovor o zdravilu, 7–10 minut, kar je močno omejujoče (12). Pričakovanja bolnika so ob prvem posvetu velika. Za boljše celotno obravnavo bi ob prvem obisku predstavili bolniku osnovne informacije o bolezni in zdravljenju ter ga naročili na kontrole, na katerih bi znanje o bolezni izpopolnjevali in omogočili bolniku aktivno sodelovanje. Za aktivno sodelovanje bolnika z ZDM pri vodenju in zdravljenju migrene je bistvenega pomena dnevnik glavobola, v katerega bolnik vpisuje lastnosti glavobola (pogostost, trajanje, stopnjo bolečine, pridružene bolezenske znake), sprožilne dejavnike in odziv na zdravljenje (13). Pogovor z bolnikom o migreni, obrazložitev izbire zdravila in spremljanje bolnika, zmanjševanje njegove depresije ter stresnih dejavnikov lahko pozitivno vplivajo na zdravljenje migrene (14). Prepoznavanje sprožilnih dejavnikov za glavobol s pomočjo dnevnika glavobola in izogibanje tem zmanjšujeta pogostost glavobolov. Najpogostejši sprožilni dejavnik pri slovenskih bolnicah sta bila stres in obdobje ob menstruaciji (15). ZDM pogosto podcenjujejo vpliv migrene na bolnikovo družinsko življenje, praznovanja, druženje z otroki in dejavnosti v prostem času (16).

## OZAVEŠČANJE ZDM

ZDM je prvi zdravnik, s katerim se bolnik z glavobolom sreča. Pravilna opredelitev glavobola je bistvenega pomena za obravnavo in zdravljenje bolnika.

### Opredelitev glavobola

Bolniki obiščejo ZDM zaradi številnih razlogov. Glavobol je večinoma znak neke druge bolezni, najpogosteje infekcijskih bolezni, bolezni vratne hrbtenice in otolaringološkega področja. Med primarnimi glavoboli je sicer najpogostejši tenzijski glavobol, vendar bolniki zaradi njega redko obiščejo ZDM. Pri opredelitvi migrene, ki je hud, onesposablajoči glavobol, ZDM vedno najprej na podlagi anamneze in kliničnega pregleda izključuje življenjsko nevarne glavobole, pri katerih je potrebno takojšnje ukrepanje. Pri tem si pomaga z znaki rdeče zastave (17, 18, 19). ZDM poznajo diagnostične kriterije za opredelitev najpogostejših tipov migrene, kot sta navadna migrena in migrena z avro (20, 21). Bolniki so velikokrat zaskrbljeni, da imajo »možganski tumor« in včasih se zaradi bolnikovega vztrajanja naredijo nevroradiološke preiskave (MRI, CT) (22). Migrenski napad je sestavljen iz štirih različnih faz, ki se ne pojavijo vedno ob vsakem napadu. V prodromalni fazi, ki nastane 4–48 ur pred glavobolom, imajo lahko bolniki bolečine v vratu, nelagodje v trebuhu, željo po določeni hrani, zehajo, imajo spremenjen občutek za toploto (23). To je pomembno, ker nakazuje morebitni glavobol, na katerega se bolniki lahko pripravijo. 20–30 % bolnikov ima pred glavobolom avro, ki jo sestavljajo prehodni fokalni nevrološki znaki v trajanju od pet do 60 minut. Najpogostejša je vizualna avra, bolniki pa navajajo tudi senzorične motnje obraza in prstov rok, motnje govora in disartrijo, mišično slabost, ataksijo ter vrtoglavico. Včasih je težko razlikovati med simptomi avre in tranzitorno ishemično atako oziroma ishemično možgansko kapjo in je zato indicirana MRI (24).

### Zdravljenje akutnega napada migrene

Akutni migrenski glavobol zdravimo stopenjsko (25); blago in zmerno migreno zdravimo z acetilsalicilno kislino in paracetamolom, lahko v kombinaciji s cafeinom in antiemetiki ter nesteroidnimi antirevmatikami (26). Ob neustreznem odzivu na zdravila lahko uporabljajo triptane (27). Bolniki z zmerno in hudo migreno uporabljajo specifična zdravila (triptane), ki naj bi jih vzeli čim prej ob začetku glavobola (28). Učinkovitost zdravila se opazuje v najmanj treh migrenskih napadih. Možna je zamenjava neučinkovitega triptana z drugim. Glede na potrebe in želje bolnika ter njegove sočasne bolezni se predpiše ustrezno zdravilo v primerni obliki (tablete, pršilo, podkožne injekcije). Za boljše sodelovanje bolnika je treba upoštevati želje in potrebe bolnika, mu razložiti, kako zdravilo učinkuje in kakšni so njegovi stranski učinki. V izogib nastanka glavobola zaradi prekomernega uživanja analgetikov smejo bolniki

uporabljati triptane največ 4–6 dni v mesecu (29). Pri zdravljenju akutnih migrenskih glavobolov se izogibajo predpisovanju kodeina, tramadola ali drugih opioididnih analgetikov.

## Preventivno zdravljenje

Preventivno zdravljenje prejemajo bolniki, kadar migrena kljub ustrezni akutni terapiji pomembno negativno vpliva na bolnikovo življenje in kadar obstaja zaradi velike pogostosti akutnih napadov ter velike uporabe zdravil nevarnost nastanka glavobola zaradi prekomerne uporabe zdravil (30). Učinkovita zdravila za preventivno zdravljenje migrene so zdravila iz skupin antikonvulzivov, zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta (blokatorjev beta), ACE-zaviralcev, antagonistov angiotenzinskih receptorjev, zaviralcev (blokatorjev) kalcijevih kanalov, tricikličnih antidepressivov, botulin toksin in zaviralci CGRP. Preventivna zdravila predpišejo, kadar ima bolnik več kot tri napade na mesec in so dolgotrajni; kadar bolniki trpijo zaradi stranskih učinkov zdravil; kadar so zdravila akutnega napada kontraindicirana; kadar imajo bolniki posebne oblike migrene, kot sta hemiplegična ali bazilarna migrena; ali na željo bolnika (31). Preventivno zdravilo uvajamo v monoterapiji postopno. Bolnikom je treba pojasniti, da se učinek zdravil polno izrazi z zamikom vsaj 3–6 tednov in da terapevtski poskus traja 8–12 tednov. Včasih lahko poskusijo s kombinacijo zdravil, ki so v nižjih odmerkih, kot bi bila v monoterapiji, s čimer zmanjšajo možnost stranskih učinkov. Možna je zamenjava neučinkovitega zdravila znotraj iste skupine. Izogibajo se interakcijam med zdravili. Bolnika morajo opozoriti na stranske učinke zdravil in odsvetovati prekomerno uporabo akutnih analgetikov. Cilj zdravljenja je zmanjšanje pogostosti napadov za 50 %. Bolnikom svetujejo, naj aktivno spremljajo glavobole z migrenskim dnevnikom. Zdravnik naj oceni uspešnost in nadaljevanje zdravljenja s preventivnim zdravilom po 6–12 mesecih (32, 33, 34, 35).

Bolniki z migreno imajo pogoste sočasne bolezni, kot so nevrološke (epilepsija, možganska kap, sindrom nemirnih nog, motnje spanja, multipla skleroza), psihiatrične bolezni (anksioznost, depresija, bipolarni motnje, osebne motnje, samomorilnost), astma, alergijski rinitis, bolezni srca in bolečinski sindromi (fibromialgija, bolečina temporomandibularnega sklepa) (36). Včasih lahko izberejo zdravilo, ki učinkovito hkrati deluje na migreno in sočasno bolezen, npr. amitriptilin kot preventivno zdravilo za migreno in fibromialgijo. Posebno pozornost morajo nameniti bolnicam, ki načrtujejo nosečnost ali so noseče. Odsvetuje se preventivno zdravljenje zaradi morebitne teratogenosti za plod in se uporablja le v izbranih primerih. V tem primeru izberejo zdravilo z najnižjim tveganjem za plod (37). Podobni kriteriji veljajo za čas dojenja. Preventivno zdravljenje kronične migrene, daljše od šestih mesecev, se je izkazalo za manj učinkovito, ker je sodelovanje bolnikov slabo; opuščajo zdravljenje, menjavanje preventivnih zdravil je pogosto (38). Nova zdravila, kot so monoklonska protitelesa proti peptidu v povezavi z genom za kalcitonin (CGRP), predstavljajo novo obetajoče preventivno zdravljenje migrene (39).

V Sloveniji je registrirano zdravilo erenumab, ki ga predpisujejo nevrologi. Predhodno mora imeti bolnik prepisani dve preventivni neučinkoviti zdravili.

Zdravniki morajo posebej poudariti, da so za uspešno zdravljenje in preprečevanje migrenskih napadov bistvenega pomena zdrav način življenja, redna telesna vadba (zmerna aktivnost 20–30 minut dnevno vsaj petkrat tedensko), uravnotežena prehrana, zadosten vnos tekočine, zmeren vnos kave, zadosti spanja in ustrezno obvladovanje stresa (40, 41).

## ZAKLJUČKI

Migrena pomembno vpliva na kakovost življenja bolnikov z migreno. Veliko bolnikov z migreno ostaja neprepoznanih in zato nezdravljenih. Z aktivnim izobraževanjem ljudi o migreni preko medijev in socialnih omrežij bi več bolnikov prišlo k ZDM, kjer bi jih ustrezno obravnavali in zdravili. ZDM lahko kljub omejenim možnostim organizacije in obravnave izboljšajo svoje znanje na področju glavobolov ter migrene. Posodobljene smernice in strategije za obravnavo bolnikov z glavobolom na primarnem nivoju, možnost hitrega posveta z nevrologom in usmerjena strokovna izobraževanja bi pripomogli k boljši prepoznavi ter zdravljenju bolnikov z migreno.

## LITERATURA

1. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, et al. *Epidemiology of headache in a general population - a prevalence study*. JCE. 1991; 11 Suppl 44: 1147–57.
2. Becker LA, Iverson DC, Reed FM, et al. *Study of headache in North America in primary care*. BJGP. 1987; 37: 400–3.
3. Charles J, NG A, Britt H. *Presentation of headache in Australian general practice*. AJGP. 2005; 8 Suppl 34: 618–9.
4. Coeytaux RR, Linville JC. *Chronical daily headache in a primary care population and headache impact test score*. Headache. 2007; 1 Suppl 47: 7–12.
5. Steiner TJ, Stovne LJ, Jensen R, et al. *Migraine is first cause of disability in under 50: will health politicians now take notice?* J Headache Pain. 2018; 19 (1) 17-018-0846-2.
6. Katsarava Z., Buse DC, Manack AN, et al. *Defini ng the differences between episodic migraine and chronic migraine*. Curr Pain Headache Rep. 2012; 16 (1): 86–92.
7. Young WB, Park JE, Tian IX, et al. *The stigma of migraine*. PloS One. 2013; 8 (1): 54074.
8. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, et al. *Poor madical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study*. J Headache Pain. 2018; 19 (1): 10-018-0839-1.
9. Edmeads J. *Understanding the needs of migraine patients*. Drugs 2006; 66 (Suppl. 3): 1–8.
10. Lucas C, Geraud G, Valade D, et al. *Recognition and therapeutic management of migraine in 2004, in France, results of FRAMIG 3, a French Nationwide Population-Based Survey*. Headache 2006; 46: 715–25.
11. Lantéri-Minet M. *The role of general practitioners in migraine management*. Cephalalgia. 2008; 28 (Suppl. 2): 1–8.

12. Sheftell FD, Cady RK, Borchert LD, et al. Optimizing the diagnosis and treatment of migraine. *J Am Acad Nurse Pract.* 2005; 17: 309–17.
13. Bain AB. How to talk to your practitioner about your headaches. American migraine foundation. 2015; 1–4. [citirano maj 2020] Dosegljivo na: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/how-to-talk-to-your-practitioner-about-your-headaches>.
14. Bendtsen L, Birk S, Kasch H., et al. Reference programme: Diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 2nd Edition, 2012. *J Headache Pain.* 2012; 13 (Suppl 1); 1–29.
15. Strgar-Hladnik M., Kersnik J. Kakovost življenja bolnic z migreno. *Zdrav Vestn,* 2008; 313–21.
16. Kaerny M., Rutledge M., Tompkins E. Migraine: diagnosis and management from a GP perspective. *ICGP.* 2019; 1–44.
17. Becker WJ, Findley T., Moga C., et al. Guideline for primary care management of headache in adults. Clinical review. *Can Fam Physician.* 2015; 61: 670–9.
18. Locker TE, Thompson C., Rylance J., et al. The utility of clinical features in patients presenting in nontraumatic headache: an investigation in adult patients attending in emergency department. *Headache,* 2006; 46 (6): 954–61.
19. American College for Emergency Physicians (ACEP). Critical issues in evaluation and management of patients presenting to the emergency department with acute headache. *Ann Emerg Med.* 2002; 39: 108–22.
20. Headache Classification Subcommittee of International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2013; 33 (9): 629–808.
21. Žvan B., Zaletel M., Pogačnik T. Slovenske smernice za obravnavo migrene 2006. Ljubljana: Sekcija za glavobol – Združenje nevrologov Slovenije, Slovensko zdravniško društvo, 2006.
22. Dodick DW. Diagnosing headache: clinical clue and clinical rules. *Adv Studies Med.* 2003; 3 (6C): 550–5.
23. Young WB. Migraine: the clinical spectrum. In: Ravishankar K, Evans RW, Wang SJ. Modern day management of headache. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2017. p. 71–87.
24. Mitsikostas DD, Ashina M., Craven A., et al. European Headache Federation consensus on technical investigation for primary headache disorders. *J Headache Pain.* 2015; 17: 5-016-0596-y.
25. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, et al. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *JAMA.* 2000; 284: 2599–605.
26. Matchar DB, Young WB, Rosenberg JH, et al. Evidence-based guidelines for migraine headache in the primary care setting: pharmacological management for acute attack. *Am J Neurol.* 2000; 1–58.
27. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, et al. Oral triptans (serotonin 5-HT 1B/1D agonist) in acute migraine treatment: a metaanalysis of 53 trials. *Lancet.* 2001; 358: 1668–75.
28. Dodick D, Lipton R, Silberstein SS. Opportunity for early intervention in a clinical trial setting. *Cephalalgia.* 2007; 27: 1182–96.
29. Katsarava Z., Muessig M., Dzagnidze A., et al. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia.* 2005; 25: 12–5.
30. Pringsheim T., Davenport W., Mackie G., et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci.* 2012; 39 (Suppl 2): 1–59.
31. Becker WJ, Findlay T., Moga C., et al. Guideline for primary care management of headache in adult. *Can Fam Physician.* 2015; 61 (8): 670–9.
32. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M., et al. AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology.* 2007; 30: 343–9.

33. Snow V, Weiss K, Wall EM, et al. American Academy of Family Physicians; American College of Physicians – American Society of Internal Medicine. Pharmacologic management of acute attacks of migraine and prevention of migraine headache. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 840–9.
34. Ad hoc Committee for the Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Migraine and Cluster Headache. Prophylactic treatment of migraine. *J Headache Pain.* 2001; 2: 147–61.
35. Silberstein SD, Goadsby PJ. Migraine: preventive treatment. *Cephalalgia.* 2002; 22: 491–512.
36. Scher AI, Bigal ME, Lipton RB. Comorbidity of migraine. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18 (3): 305–10.
37. MacGregor EA. Migraine in pregnancy and lactation: a clinical review – *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2007; 33 (2): 83–94.
38. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia.* 2017; 37: 470–85.
39. Žvan B. Nove smernice za preventivo migrene z monoklonskimi protitelesi proti peptidu v povezavi z genom za kalcitonin. In: Žvan B., Zaletel M., Zupan M. *Glavobol 2020.* Ljubljana: Društva za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni; 2019: 61–78.
40. Kelman L. The triggers or precipitants of acute migraine attack. *Cephalalgia.* 2007; 27 (5): 394–402.
41. Lipton RB, Buse DC, Hall CB, et al. Reduction in perceived stress as a migraine trigger: testing the »let-down headache« hypothesis. *Neurology.* 2014; 82 (16): 1395–401.







## ORGANIZACIJA ZDRAVLJENJA MIGRENE Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI NA SEKUNDARNI RAVNI

## ORGANISATION OF MIGRAINE TREATMENT AT SECONDARY LEVEL USING BIOLOGICAL MEDICINES

*Marija Šoštarč Podlesnik*

### POVZETEK

Migrena ima zaradi pridruženih zapletov, sočasnih bolezni in povečanih zdravstvenih stroškov pomemben vpliv na posameznike ter pomeni veliko obremenitev za družbo predvsem zaradi povečanih stroškov zdravstvenega varstva in velikih posrednih stroškov na račun slabše produktivnosti. Pomemben delež bolnikov s kronično migreno diagnostično in terapevtsko ni ustrezno prepoznani in zdravljeni. Neželjeni učinki in slabo prenašanje zdravljenja so pomembne omejitve dosedanjih preventivnih zdravil. Monoklonska protitelesa, zaviralci peptida, povezanega z genom kalcitonina (CGRP), so nova skupina preventivnih zdravil, ki jih poleg učinkovitosti odlikuje tudi zelo dober varnostni profil. Glede na to, da gre za novo skupino bioloških zdravil, se porajajo številna praktična vprašanja o njihovi uporabi. Optimalno zdravljenje mora biti v slovenskem prostoru enako dostopno vsem bolnikom. Na sekundarnem nivoju se bodo oblikovali timi za glavobol, in sicer preko specialističnih nevroloških ambulant v večjih regionalnih bolnišnicah, zahtevnejša diagnostika in zdravljenje pa bosta predvidoma v Sloveniji na voljo v dveh centrih za glavobol.

**Ključne besede:** biološka zdravila, centri za glavobol, kronična migrena, preventivna zdravila, timi za glavobol.

### SUMMARY

Migraine has a significant impact on individuals due to its associated complications, concomitant diseases and increased health care costs, and is a heavy burden on society, especially due to increased health care costs and high indirect costs caused by lower productivity. A significant proportion of patients with chronic migraine are not properly diagnosed and treated, either diagnostically or therapeutically. Side effects and poor tolerability to treatment are important limitations of current preventive medicine. Monoclonal antibodies, inhibitors of the calcitonin-related peptide (CGRP), are a new group of preventive drugs with a very good safety profile. As this is a new group of biological drugs, a number of practical questions arise regarding their use. The optimal treatment should be equally accessible to all patients in Slovenia. At the secondary level, headache teams will be set up by specialised neurological outpatient clinics in the major regional hospitals, and in Slovenia more sophisticated diagnosis and treatment will be available at two headache centres.

**Key words:** biological drugs, centres for headache, chronic migraine, prophylactic drugs, teams for headache.

## UVOD

V Sloveniji znaša prevalenca migrene v odrasli populaciji 11 %, se pa razlikuje glede na starostne skupine in spol, kar je pokazala Anketa o zdravju in zdravstvenem varstvu EHIS 2009 (European Health Interview Survey), izvedena s strani NIJZ (Nacionalni inštitut za javno zdravje). Migrena je kronična paroksizmalna nevrološka motnja, pri kateri se pojavljajo recidivni napadi glavobola s tipičnimi značilnostmi, pridružena jim je tudi širša nevrološka simptomatika. Kronična migrena predstavlja veliko osebno in socialno breme. Velik delež bolnikov je slabo odziven ali nezdržljiv s konvencionalno profilaktično terapijo. Monoklonska protitelesa, zaviralci peptida, povezanega z genom kalcitonina (CGRP), so nova skupina preventivnih zdravil, ki odpirajo novo obzorje terapevtskega scenarija. Predstavljajo specifična zdravila, ki so bila že v študijah ciljno testirana kot profilaksa primarne migrene. Njihovo delovanje ima širok terapevtski spekter, in sicer pri epizodični migreni, kronični migreni, glavobolih s čezmerno uporabo analgetikov (medication overused headaches – MOH) in epizodičnih glavobolih v skupkih (cluster headaches – CH). Anti-CGRP zdravila so draga, vendar pa jih poleg učinkovitosti odlikuje zelo dober varnostni profil (1). Pred njihovo uvedbo mora biti izpolnjen pogoj vsaj enega neuspelega preventivnega zdravila ali njihovega neprenašanja. Za ustrezno diagnostiko, izbiro in vodenje teh bolnikov, ugotavljanje uspešnosti zdravljenja, upoštevanje meril za ukinitve zdravljenja, prepoznavanje nesprejemljivih stranskih učinkov ter individualno izbiro ustreznega preventivnega zdravljenja migrene je potrebna ustanovitev timov za glavobole, ki bodo na sekundarni ravni obravnave sestavljeni iz nevrologov, ki se poglobljeno ukvarjajo z glavoboli, ter dodatno ustrezno izobraženih medicinskih sester. Na terciarni ravni bodo delovali centri za glavobol s širšim spektrom interdisciplinarne obravnave bolnikov, kjer sta potrebna zahtevnejša diagnostika in zdravljenje. V Sloveniji je na osnovi epidemioloških raziskav in lastnih izkušenj ocenjeno, da bi približno 2200 bolnikov potrebovalo terapijo z anti-CGRP zdravili (Sekcija za glavobol – Združenje nevrologov pri Slovenskem zdravniškem društvu, Ekspertna skupina za migreno, 2019).

## KRONIČNA IN EPIZODNA MIGRENA

Kronična migrena (KM) je po veljavni klasifikaciji International Headache Society classification of headache disorders (ICHD-3) definirana kot glavobol, ki se pojavlja  $\geq 15$  dni/mesec v času  $> 3$  mesece, in sicer z značilnostmi migrene v  $\geq 8$  dni/mesec (2). To stanje je prisotno pri 0,5–5 % splošne populacije (3, 4). Epizodična migrena (EM) je definirana z 0–14 glavobolnimi dnevi mesečno. KM je v primerjavi z EM manj pogosta, vendar pa ima večje breme prizadetosti v povezavi z glavoboli ter izrazito bolj negativno vpliva na fizično, socialno in

službeno aktivnost. KM je vzrok za slabše splošno zdravstveno stanje in slabšo kakovost življenja (3, 5, 6). Kljub negativnim posledicam KM to stanje ostaja v velikem deležu ne dovolj prepoznano in nezadostno zdravljeno (3, 7).

Migrena je kontinuum z razponi od EM do KM in z nihanji v mesečnih glavobolnih dneh ter različnimi simptomi. Vsako leto približno 3 % bolnikov z EM napreduje v KM, z nekaj naravnimi nihanji v frekvenci pojavljanja glavobolov (8). Mehanizmi progressa iz EM v KM niso popolnoma jasni, vključujejo pa frekvenco napadov glavobola, pretirano uporabo zdravil za prekinjanje akutnih migrenskih napadov, neučinkovitost zdravil pri akutnih migrenah, stresno življenje in debelost (9, 10, 11, 12). Glavobol zaradi pretirane uporabe analgetikov (MOH) je prej posledica kot vzrok migrene in se pojavlja vzporedno s KM (2, 13).

## **PREVENTIVNA FARMAKOLOŠKA TERAPIJA MIGRENE: KONVENCIONALNA IN SPECIFIČNA**

Pri zdravljenju migrene se uporabljajo zdravila, ki prekinjajo akutne napade migrene (abortivna terapija), in zdravila, ki delujejo preventivno (profilaktična terapija). Uporaba preventivnih antimigrenskih zdravil je v prvi vrsti namenjena pri bolj pogostih glavobolih, da se zmanjša oviranost v času napada in prepreči kroničnost bolezni. Razpoložljiva preventivna terapija je do nedavnega vključevala zdravila iz skupin betablokatorjev, antiepileptikov in tricikličnih antidepresivov, torej zdravil, ki so bila originalno razvita za druge klinične indikacije. Imajo različne zdravilo-zdravilo interakcije in pri daljši uporabi lahko povzročajo neželene učinke. Večino teh zdravil je treba jemati dnevno, kar je lahko vzrok slabe adherence in tudi popolne neučinkovitosti zdravljenja (14).

Mehanizem migrene je postal s prepoznavo vloge CGRP (calcitonin gen related peptid) bolj jasen. Najprej so razvili majhne molekule, ki blokirajo receptor CGRP (CGRP-antagoniste) – gepante, ki so bili večina testirani za akutne napade migrene in so povzročali znake jetrne toksičnosti. Zdaj ostajata dva gepanta (atogepant in rimegepant) v fazi II študij, kjer še preverjajo učinkovitost, varnost, tolerabilnost in odmerke razvoja zdravil, tokrat za indikacijo profilakse migren (15).

Biološka zdravila, tarčna zdravila, monoklonska protitelesa (mAbs), so velike molekule, ki ne prehajajo krvno-možganske bariere in so se razvila kot specifična antimigrenska terapija. Monoklonska protitelesa se odstranjujejo preko retikuloendotelnega sistema in niso hepatotoksična. Daljši razpolovni čas omogoča redkejšo doziranje, kar povečuje komplianso pri bolnikih. Do zdaj so bila v študijah preverjena štiri tovrstna zdravila: erenumab, fremanezumab, galcanezumab in eptinezumab. Ta zdravila so tudi odobrena za klinično uporabo. Od teh erenumab deluje preko CGRP-receptorja, ostali trije pa preko CGRP-peptida (liganda). Genetski inženiring je omogočil, da ostaja imunska zaščita organizma ob uporabi teh zdravil nespremenjena (16, 17, 18).

## **Cilji profilaktične terapije migrene**

- Preprečiti napade migrene.
- Zmanjšati pogostost glavobolov.
- Zmanjšati jakost glavobolov in s tem povezane onesposobljenosti.
- Zmanjšati uporabo abortivne terapije.
- Zmanjšati možnost razvoja glavobolov zaradi pretirane uporabe analgetikov.
- Preprečiti progres EM v KM pri bolnikih z veliko pogostostjo EM (9, 19).

## **Akutna terapija pri bolnikih s KM**

Analgetiki, nesteroidna antiinflamatorna zdravila in triptani naj bodo rezervirani za definirana poslabšanja glavobola. Opioidi in barbiturate vsebujoča zdravila niso priporočeni zaradi velike povezanosti uporabe teh zdravil z razvojem glavobolov zaradi pretirane uporabe medikamentov (MOH – medication overused headaches). Triptani so migrensko specifična zdravila, ki inhibirajo sproščanje CGRP preko aktivacije presinaptičnih 5HT<sub>1</sub>-receptorjev. Kljub specifičnemu antimigrenskemu delovanju so nezaželeni pri KM, ker naj jih bolniki s KM ne bi prejeli pogosteje kot 2–3 dni v tednu, in sicer zaradi manjše možnosti pojava MOH. Kritična in uspešna uporaba triptanov lahko prispeva k zmanjšanju progressa EM v KM. Pri KM je še vedno pomembneje preprečevati napade, kot pa jih z abortivnimi zdravili prekinjati (9, 20, 21).

Obravnavanje migren je zelo kompleksna, še posebej to velja za kronično migreno. Pravočasno uvedena učinkovita profilaktična terapija (čim prej po prepoznavi kroničnosti problematike) ima pomembno večjo dolgoročno uspešnost ter hitrejši učinek (22).

## **PROFILAKTIČNO ZDRAVLJENJE MIGRENE Z BIOLOŠKIMI ZDRAVILI NA SEKUNDARNEM NIVOJU**

Splošna bolnišnica Celje oskrbuje 300.000 prebivalcev širšega celjsko-savinjsko-šaleško-zasavskega področja. Nevrologija v SB Celje predstavlja glede na velikost in pomembnost tretji največji nevrološki oddelek v slovenskem prostoru, kjer se izvaja zdravstvena oskrba na sekundarni ravni. Nevrološka dejavnost je zagotovljena 24/7/365, in sicer v sklopu delovanja nevrološkega oddelka s 53 posteljami, delovanja Enote za možgansko kap, redne in urgentne nevrološke ambulante, nevrofiziološke dejavnosti (EEG, EMG in EP) ter ultrazvoka in nevropsihologije.

Bolniki s primarnimi glavoboli so obravnavani v redni in urgentni nevrološki ambulanti. V letu 2019 je bilo v naših nevroloških ambulantah skupno pregledanih 13.500 bolnikov, od tega 1.445 z glavoboli, kar znaša 11 % vseh pregledanih.

Podatke smo pridobili iz BIRPIS-a (Informacijski sistem SB Celje) po beleženih kodah bolezni v MKB-10 (10. Revizije Mednarodne klasifikacije bolezni).

Od vseh pregledanih v redni nevrološki ambulanti je bil delež glavobolov v celoti 13 %, delež migren med vsemi glavoboli pa 48 %.

V urgentni ambulanti je delež migren glede na kodirane diagnoze le 16 %, delež kode za glavobol (R51) pa 59 %. To je velik delež, glede na to, da so bolniki pregledovani s strani nevrologov, ki bi praviloma morali znati opredeliti vrsto glavobola.

Na osnovi teh podatkov je mogoče predvideti bolj ustrezno kodiranje in predvsem natančnejšo opredelitev glavobolov, če bi v SB Celje deloval tim za glavobole, kjer bi bolnike z glavoboli pregledovali nevrologi, ki se bodo poglobljeno ukvarjali z obravnavo glavobolov ter migren.

#### **Organizacija obravnave migren in zdravljenja KM z biološkimi zdravili na sekundarnem zdravstvenem nivoju (Nevrološka ambulanta SB Celje):**

- V SB Celje bomo bolnike vodili v timu za glavobol, v katerem bo diagnostiko, obravnavo in vodenje bolnikov z migreno nadziral in vodil nevrolog, ki se bo poglobljeno ukvarjal z migreno oziroma glavoboli. Nevrolog bo obravnaval in redno vodil te bolnike v nevrološki ambulanti. V timu bo tudi **diplomirana medicinska sestra (DMS)** s posebnim znanjem s področja glavobolov oziroma migrene. Glede na sočasne komorbidnosti in problematiko bomo po potrebi vključevali še zunanje sodelavce (psiholog, fizioter, algolog in drugi).
- DMS bo večča vodenja dnevnika glavobola, izračuna mesečnega indeksa glavobola (indeks glavobola = izračunani seštevek glavobolnih in migrenskih dni X jakost glavobola) (1, 2, 3), ocene vpliva migrene na funkcioniranje bolnikov po vprašalnikih MIDAS (Migraine Disability Assessment ali ocene zmanjšane opravilne sposobnosti pri migreni) in HIT-6 (Headache Impact Test-6).
- DMS bo izobrazila bolnike glede aplikacije bioloških zdravil.
- Z DMS bo omogočen telefonski kontakt v primeru posebnih neželenih ali nepredvidenih pojavov ob zdravljenju z anti-CGRP zdravili.

#### **Vloga nevrologa v obravnavi bolnika z migreno:**

- Zgodnja prepoznava EM in predvsem progres EM v KM ter uvedba individualno najbolj optimalne profilaktične terapije (izbira zdravila, predviden učinek zdravila, pridružene komorbidnosti, znani potencialni stranski učinki).
- Pravočasna prepoznava čezmerne uporabe zdravil.

**Ob indikaciji uvedbe bioloških zdravil (anti-CGRP zdravil) mora neurolog posebej poznati:**

**1) Vključitvena merila:**

- Diagnoza migrene glede na merila Mednarodne klasifikacije glavobolov-3 (ICHD-3) pri odraslem bolniku, starem 18 let in ne več kot 65 let.
- Trimesečno povprečje napadov vsaj štiri migrenske dni mesečno.
- Eno predhodno neuspelo preventivno zdravljenje z nespecifičnimi preventivnimi zdravili.
- Pri kontraindikaciji za uporabo preventivnih zdravil ali njihovem slabem prenašanju se lahko uvede biološko zdravilo brez predhodne uporabe preventivnih zdravil.

**2) Izključitvena merila:**

- Sočasna uporaba botulinskega toksina tipa A (oz. v zadnjih šestih mesecih).
- Nosečnice ali doječe ženske z migreno, osebe, ki uživajo alkohol ali droge, osebe s srčnožilnimi ali možganskožilnimi boleznimi ter osebe s hudimi duševnimi motnjami naj se izogibajo biološkemu zdravilu, anti-CGRP.

**3) Izbira čim bolj ustreznega zdravila – personalizirana izbira terapije, indikacije pa so EM in KM:**

- erenumab,
- fremanezumab,
- galcanezumab,
- eptinezumab.

**4) Odmerjanje zdravila:**

- Optimalno odmerjanje posameznih anti-CGRP.

**5) Merila za spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravljenja:**

- Ob uvedbi zdravljenja bomo indicirali laboratorijske preiskave krvi na elektrolite, jetrne teste, glukozo in hemogram; ponovitvene preiskave bi izvedli po daljšem zdravljenju, predvidoma po šestih mesecih ali ob zaključku zdravljenja po 12 mesecih (nevtralizacijskih protiteles proti monoklonskim protitelesom proti CGRP ni treba preverjati, ker so se pojavili pri majhnem številu bolnikov in niso vplivali na klinični učinek teh zdravil) (23),
- po treh in šestih mesecih zdravljenja (ocena 50 % odzivnosti na zdravljenje).
- Spremljanje in beleženje neželenih pojavov.
- Beleženje vrste in porabe zdravil pri akutnih napadih glavobola.
- Po 12 mesecih je potrebna ocena glede indikacije nadaljevanja zdravljenja.
- Spremljanje indeksa glavobola, migrenskih dni,
- MIDAS,
- HIT-6.

**6) Merila za ukinitvev zdravila:**

- Neučinkovitost zdravljenja v prvih treh mesecih.
- Nesodelovanje bolnika pri spremljanju zdravljenja (vodenje koledarja glavobola).

- Pojav nesprejemljivih stranskih učinkov.
- 7) **Prepoznavna bolnikov, ki bodo potrebovali obravnavo v centru za glavobole (v terciarni ustanovi v UKC Ljubljana ali UKC Maribor)**
- 8) **V SB Celje bomo te bolnike za zdaj vodili v lastnem informacijskem sistemu:**
  - V bližnji prihodnosti je v Sloveniji sicer predvidena uvedba enotnega elektronskega programa za spremljanje bolnikov z migreno.

## ZAKLJUČEK

Razpoložljivost monoklonalnih protiteles predstavlja prelomnico v zdravljenju migrene. Ta zdravila delujejo specifično, ker so bila tudi primarno testirana za preventivno zdravljenje migrene. Njihovo delovanje sega na več terapevtskih tarč: epizodna in kronična migrena, glavobol zaradi pretirane uporabe medikamentov (MOH) in epizodični glavoboli v skupkih (Cluster headaches). Njihov učinek je bil v študijah pomembno boljši v primerjavi s placebom že po enem tednu, učinek po enem mesecu ali celo manj pa kaže več kot 75-% učinkovitost. Tolerabilnost je podobna kot pri placebo in za zdaj ni bilo beleženih nobenih resnih neželenih učinkov. Stopnja odzivnosti je  $\geq 75\%$  ali celo 100 %, kar predstavlja izjemno učinkovitost. Ob njih se znižuje uporaba zdravil za akutne napade migrene in prihaja do prehoda bolnikov s KM v EM ter pomembno zmanjšane uporabe medikamentov pri čezmerni uporabi. Anti-CGRP so učinkoviti tudi pri bolnikih, pri katerih je bila predhodno neuspešna terapija z  $\geq 2-4$  predhodnimi preventivnimi zdravili. Anti-CGRP zdravila so draga in največjo omejitev za bolnike lahko predstavlja nedostopnost teh zdravil. Racionalno zdravljenje migrene bo omogočeno skozi ustanovitev timov za glavobole na sekundarnem nivoju in centrov za glavobole v terciarnih ustanovah, kar bo sicer kratkoročno predstavljalo dodatno finančno breme, dolgoročno pa privedlo do pomembnega zmanjšanja zdravstvenih stroškov in zmanjšanja globalnega bremena migrene na celotno družbo.

## LITERATURA

1. *Agostoni EC, Barbanti P, Calabresi P, et al. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. The Journal of Headache and Pain. 2019; 20: 92.*
2. *International Headache Society. International Classification of Headache Disorders (ICHD) –3. 2018.*
3. *Bigal ME, Serrano D, Reed M, et al. Chronic migraine in the population burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology. 2008; 71 (8): 559–66.*
4. *Natoli J, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. Cephalalgia. 2010; 30 (5): 599–609.*
5. *Buse D, Manack A, Serrano D, et al. Headache impact of chronic and episodic migraine: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. Headache. 2012; 52 (1): 3–17.*

6. Bigal ME, Rapoport AM, Lipton RB, et al. Assessment of migraine disability using the migraine disability assessment (MIDAS) questionnaire: a comparison of chronic migraine with episodic migraine. *Headache*. 2003; 43 (4): 336–42.
7. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015; 55 (Suppl 2): 103–22.
8. Aurora SK, Brin MF. (2017). Chronic migraine: an update on physiology, imaging, and the mechanism of action of two available pharmacologic therapies. *Headache*. 57 (1): 109–25.
9. Lipton RB, Silberstein SD. (2015). Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 55 (Suppl 2): 103–22.
10. Bigal ME, Serrano D, Buse D, et al. (2008). Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 48 (8): 1157–68.
11. Bigal ME, Lipton RB. (2006). Modifiable risk factors for migraine progression. *Headache*. 46 (9): 1334–43.
12. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, et al. (2012). Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 16 (1): 86–92.
13. Ferrari A, Baraldi C, Sternieri E. (2015). Medication overuse and chronic migraine: a critical review according to clinical pharmacology. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 11 (7): 1127–44.
14. Sameer J, Silberstein SD. Invited Commentary on Preventive Anti-Migraine Therapy (PAMT). *Curr Treat Options Neurol*; 2019; 21: 14.
15. Edvinsson I. The trigeminovascular pathway: role of CGRP and CGRP receptors in migraine. *Headache*. 2017; 57 (Suppl 2): 47–55.
16. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16 (6): 425–34.
17. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med*. 2017; 377 (22): 2113–22.
18. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: the randomised, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018; 91 (24): e2211–e21.
19. Weatherall MW. (2015). The diagnosis and treatment of chronic migraine. *Ther Adv Chronic Dis* 6 (3): 115–23.
20. Benemei S, De Cesaris F, Fusi C, et al. (2013). TRPA1 and other TRP channels in migraine. *J Headache Pain*. 14 (1): 71.
21. May A, Schulte LH. (2016). Chronic migraine risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol* 12 (8): 455–64.
22. Tassorelli C, Tedeschi G, Sarchielli P, et al. (2018). Optimizing the long-term management of chronic migraine with onabotulinumtoxin A in real life. *Expert Rev Neurother* 18 (2): 167–76.
23. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide on its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019; 20 (1): 6.





### **POVZETEK**

Glavobol predstavlja velik javnozdravstveni problem. V EU ocenjeni celokupni stroški presegajo 100 milijard €, večina od teh je posrednih zaradi znižane produktivnosti in kakovosti življenja. Veliko teh bolnikov je kompleksnih in ima več pridruženih bolezni. V teh primerih samo medikamentozno zdravljenje ni zadostno. Zato so trendi obravnave glavobola v obliki multidisciplinarnih timov, ki omogočajo sodelovanje med strokovnjaki različnih strok za boljšo obravnavo bolnikov z glavobolom. V nekaterih evropskih državah in Združenih državah Amerike so centri za glavobol z multidisciplinarnim pristopom že aktivni in študije kažejo na učinkovitost teh centrov z velikim zadovoljstvom bolnikov ter nižanjem stroškov v povezavi z boleznijo. Center za glavobol kot terciarni center obravnave glavobola zagotovo ima mesto v vsakem zdravstvenem sistemu. Da pa tak center odličnosti upraviči svoj obstoj, mora dosežati določene standarde obravnave.

**Ključne besede:** center za glavobol, multidisciplinarni tim, standardi obravnave.

### **SUMMARY**

Headaches represent a big public health issue. In the EU the cost of headaches exceeded 100 billion €. Most costs are indirect due to lower productivity and quality of life. A lot of headache patients have complex symptoms and have several comorbidities. In these cases, medication alone is not sufficient, which warrants a more sophisticated headache treatment with the aid of multidisciplinary teams that provide collaboration from different experts. In some European countries and the USA such headache centres have already been established and have had a good effect on lowering costs linked to the disease, along with great satisfaction from the patients. For such centres of excellence to exist further they need to reach certain standards of care.

**Key words:** headache centre, multidisciplinary team, standards of care.

### **UVOD**

Glavobol je zelo pogost in predstavlja velik javnozdravstveni problem. Glede na študijo o svetovnem bremenu bolezni (Global Burden of Disease Study 2016) je migrena na 6. mestu po letih, izgubljenih zaradi onesposobljenosti (YLD – years of life lost due to disability) v vseh starostnih skupinah, v starostni skupini 15–49 let pa celo na prvem. Skupno so vse vrste glavobola na drugem

mestu na tej lestvici (1). V Evropski uniji so celokupni stroški glavobola med odraslimi ocenjeni na 173 milijard €, od tega migrena 111 milijard € (64 %), glavobol tenzijskega tipa 21 milijard € (12 %), glavobol zaradi čezmerne rabe zdravil 37 milijard € (21 %) in ostale vrste glavobola 3 milijarde € (2 %) (2). Neposredni stroški vključujejo zdravila, preiskave, obiske pri zdravniku, hospitalizacije. Posredni stroški vključujejo znižano produktivnost in kakovost življenja (3). Posredni stroški so veliko obsežnejši od neposrednih stroškov. Še posebej se višajo stroški na račun izostanka z dela, mnogih obiskov urgentnih ambulant in nepotrebnih hospitalizacij ter ponavljanja predvsem slikovnih diagnostičnih metod.

V letu 2013 je bil v Zdravniškem vestniku objavljen članek o stroških in zdravstvenem bremenu družbe zaradi bolezni možganov v letu 2010. Raziskava je zajela 19 večjih skupin možganskih bolezni, med njimi tudi glavobole, in podala oceno skupnih (posrednih in neposrednih) stroškov na bolnika ter skupne stroške posamezne bolezni. Skupni stroški možganskih bolezni so za leto 2010 ocenjeni na 2,425 milijarde €, prilagojenih na pariteto kupne moči, kar pomeni 7 % bruto domačega proizvoda. Največji delež predstavljajo neposredni zdravstveni stroški (42,3 %), nekoliko manj pa posredni stroški (35,7 %) in neposredni nezdravstveni stroški (22,0 %). Ocenjeni letni strošek na bolnika z glavobolom je bil v vsej skupini najnižji, in sicer 178 € PKM, vendar pa je bilo število bolnikov z glavobolom najštevilčnejše (636.656), kar pomeni 113,1 milijona € PKM na letni ravni, največji delež pa predstavljajo posredni in neposredni nezdravstveni stroški. (4)

Čeprav je glavobol pogost, se lahko kaže na veliko načinov: na enem koncu spektra je blag epizodični glavobol tenzijskega tipa, na drugem koncu pa so glavoboli z visoko stopnjo onesposobljenosti, kot so kronična migrena ali glavobol v skupkih. Vse pogostejši napadi glavobola lahko privedejo do glavobola zaradi čezmerne rabe zdravil. Taki bolniki so kompleksni, velikokrat imajo pridružene bolezni, zato samo medikamentozno zdravljenje ni zadostno in so potrebne naprednejše strategije preprečevanja ter zdravljenja glavobola. Koncept multidisciplinarne obravnave glavobola vključuje nevrologe, klinične psihologe, fizioterapevte in medicinske sestre v sodelovanju s strokovnjaki drugih specialnosti (5). V nekaterih evropskih državah in Združenih državah Amerike so centri za glavobol z multidisciplinarnim pristopom že aktivni in študije kažejo na učinkovitost teh centrov z velikim zadovoljstvom bolnikov ter nižanjem stroškov v povezavi z boleznijo.

## **UVELJAVLJENI PRISTOP NA DANSKEM IN V NEMČIJI**

Danski center za glavobole je bil ustanovljen leta 2001 pod vodstvom profesorja Jesa Olesena v Kopenhagenu. V Kopenhagenu je 600.000 prebivalcev, vendar so kot terciarni center pokrili celotno področje na Danskem (skupno 5,5 milijona prebivalcev). Letno so obravnavali 700–1000 bolnikov. V hospitalni enoti imajo na voljo šest postelj za najbolj trdovratne bolnike.

Osebe sestavlja osem delno zaposlenih specialistov za glavobol, en vodja tima, trije fizioterapevti, en psiholog, štiri diplomirane medicinske sestre za klinično delo, dve diplomirani medicinski sestre za raziskovalno delo in sedem administratorok. V centru je velik del posvečen raziskovanju, redno se pri njih izobražujejo doktorski študenti, študenti medicinske fakultete in specializanti nevrologije. Bolniki so napoteni s strani splošnega zdravnika ali nevrologa. Na Danskem je vsa zdravstvena oskrba financirana s strani države, tako da bolniki ne doplačujejo storitev, medtem ko pa so zdravila le delno sofinancirana (6).

V Nemčiji imajo nekoliko bolj razvejano organizacijo z več lokalnimi bolečinskimi terapijami, ki usmerjajo bolj zapletene primere v supraregionalni center, ki je bolj multidisciplinarno usmerjen. Eden takih centrov je v Kielu. V njihovem timu je pet specialistov za glavobol, 14 mladih zdravnikov, devet psihologov, trije športni terapevti, sedem fizioterapevtov in 14 medicinskih sester (7, 8).

## **Rezultati**

### ***Danska***

V dveh letih so sprejeli 1326 bolnikov. Povprečna starost je bila 43,7 leta (13–92 let), razmerje med moškimi in ženskami pa 3 : 7. Povprečno trajanje glavobola je bilo 10,6 leta (0–76 let). Večina (63 %) jih je imela primarni glavobol (migrena 63 %, kronični tenzijski glavobol 54 %, glavobol v skupnih 9 %). Med sekundarnimi glavoboli je bil glavobol zaradi čezmernega jemanja zdravil daleč najpogostejši s 25,5 % (6).

V celotni populaciji se je število glavobolov zmanjšalo z 20 dni na mesec na 11 dni na mesec z velikimi razlikami glede na diagnozo. Pri migreni je bila zmanjšana frekvenca najbolj očitna s 7,5 na 2,9 dneva na mesec. Pri bolnikih z glavobolom v skupnih jih je bilo 63 % popolnoma brez težav, medtem ko so se pri ostalih rezultati pomembno izboljšali – z manjšo jakostjo glavobola in tudi krajšim trajanjem. Pomembno se je zmanjšala odsotnost z dela zaradi glavobola (s pet na dva dneva na mesec) (6).

### ***Nemčija***

Zavarovalnica je neodvisno od zdravnika opravila prospektivno študijo glede stroškov na individualnega pacienta preko petih let. Kot kontrole so uporabili podatke bolnikov, ki so bili zdravljeni konvencionalno, identični pa so bili po diagnozi, starosti in spolu. Integrirani pristop je signifikantno zmanjšal stroške za hospitalno vodene bolnike za 21,5 %, za ambulantno vodene bolnike za 31,5 % in 50,6 % za rehabilitacijske službe. Pri kontrolni skupini so skupni stroški padli le za 6,4 % pri ambulantno vodenih, medtem ko so se hospitalni stroški dvignili za 19,9 %, rehabilitacijski pa za 34,6 %. Zato je konvencionalni

pristop veliko dražji, medtem ko z multidisciplinarnim pristopom lahko dolgoročno privarčujemo (7). V Nemčiji imajo tudi na dohodek vezano višino plačila za zdravstveno zavarovanje, zato imajo ob tem, ko so bolniki odsotni z dela, manjši dohodek in s tem manj vplačujejo v zdravstveno blagajno. Z integriranim pristopom in večjo prisotnostjo na delovnem mestu jim je uspelo zvišati dohodke bolnikov za povprečno 17,9 %. Pri kontrolni skupini je bilo zvišanje dohodka le 8,1-% v istem časovnem obdobju. Hudi kronični glavoboli brez specifične obravnave vodijo v relativno zmanjšanje dohodka za bolnika, kar vodi do nižjih standardov, manj je socialnih prispevkov in vplačevanja davkov. Zato integrirani pristop k zdravljenju kroničnih glavobolov lahko ustavi ali vsaj obrne ta trend (7). V Nemčiji so klinično izboljšanje proučevali z obrazcem SF-36. Pred začetkom zdravljenja so kazali bolniki zmanjšano kakovost življenja v vseh domenah. Z integriranim pristopom k zdravljenju so večinoma normalizirali kakovost življenja v primerjavi s kontrolno skupino. Do normalizacije so potrebovali približno 2 leti. Zadovoljstvo bolnikov s takim pristopom je bilo popolno v 85,4 %, večinoma zadovoljnih je bilo 13,9 %. 82,4 % bolnikov bi priporočilo integrirani pristop tudi drugim, medtem ko bi ga 13,6 % večinoma priporočilo (7). Uspešnost zdravljenja pomeni to, da bolniki niso več dolgo bolniško odsotni in da zmorejo opraviti svoje delo. To potrjuje tudi klinično učinkovitost in zmanjšuje stroške za delodajalca ter zavarovalnice.

## **VLOGA POSAMEZNIH ČLANOV MULTIDISCIPLINARNEGA TIMA PRI OBRAVNAVI GLAVOBOLA**

### **Nevrolog**

Pred prvim obiskom bolniki vsaj štiri tedne izpolnjujejo dnevnik glavobolov, kamor vpisujejo karakteristike, frekvenco in jakost glavobola. Poleg tega vpisujejo uporabo analgetikov (koliko, katerih). Izpolnijo vprašalnike o splošnem zdravstvenem stanju, vplivu glavobola na delo, družino in socialno življenje ter o poprejšnjem zdravljenju glavobola.

Nevrolog v centru za glavobol je zadolžen za postavitve pravilnih diagnoz glede na mednarodno klasifikacijo glavobolov (ICHD-3) in načrta zdravljenja v sodelovanju z bolniki ter ostalimi člani tima. Pri vsakem bolniku opravi pregled in po potrebi predvidi dodatne preiskave za izključitev morebitnega sekundarnega glavobola. Po postavitvi diagnoze in identifikaciji morebitnih sprožilcev glavobola se nastavi individualizirani načrt akutnega in profilaktičnega zdravljenja. Znotraj tima nevrolog odloča o medikamentoznem zdravljenju, z ostalimi člani tima bolnika preskrbi s pisnim materialom o vseh postopkih v zvezi z obravnavo (5). Odvisno od potreb je bolnik usmerjen k fizioterapevtom, psihologom in/ali medicinski sestri. Po navadi se kontrolni pregledi načrtujejo v 2–4-mesečnih intervalih za 20 minut, kjer se pregleda dnevnik in oceni napredek ter po potrebi modificira strategija. Ko je stanje stabilno, se vrnejo k svojemu izbranemu zdravniku z vsemi ustreznimi navodili o nadaljevanju zdravljenja in z načrtom v primeru ponovitve težav.

## **Fizioterapevt**

Glavni cilj fizioterapije pri obravnavi migrene in tenzijskega glavobola je preprečevanje napadov glavobola, ne lajšanje akutnega napada. Vedno več je dokazov o učinkovitosti take obravnave, vendar je vsaj za zdaj malo zelo kakovostnih študij. Bolečina v vratu je zelo pogost in izrazit pridružen simptom pri bolnikih z glavobolom ter je verjetno tesno povezana s patofiziološkimi mehanizmi več vrst glavobola. Fizioterapevt naj bi prepoznal, ali so pri posameznem bolniku z glavobolom pridruženi tudi mišičnoskeletni mehanizmi bolečine. To potrdi z anamnezo in kliničnim pregledom. Na voljo je več različnih vrst zdravljenja, najpomembnejše pa je aktivno sodelovanje bolnika. Dokazana je učinkovitost tehnik sproščanja, nekaj dokazov je tudi o učinkovitost aerobne vadbe. Vloga fizioterapevta je še posebej velika pri nekaterih sekundarnih glavobolih, še posebej pri tistih, ki so povezani z disfunkcijo mišično skeletnega aparata: glavobol zaradi poškodbe glave ali vratu, cervikogeni glavobol ali glavobol zaradi disfunkcije temporomandibularnega sklepa (5).

## **Medicinska sestra**

Vključevanje medicinske sestre v oskrbo bolnikov z glavobolom je vse pogostejše prepoznano kot pomemben korak k izboljšanju rezultata obravnave bolnikov z izboljšanim dostopom do storitev in optimizacijo časa posveta z nevrologom. Glavne naloge medicinske sestre vključujejo posvete z bolnikom za spremljanje napredka pri zdravljenju. To vključuje redne kontrolne preglede, spremljanje učinkovitosti zdravil in njihovih morebitnih neželenih učinkov, podporo bolnikom pri spreminjanju terapije in reševanje bolnikovih vprašanj. V mnogih primerih bo sestra opravila anamnezo, ocenila stopnjo onesposobljenosti, priskrbela in pregledala dnevnike oz. koledarje glavobola ter nudila podporo in svetovanje. Svetovala bo o spremembah načina življenja, sprožilcih za glavobol, pravilnem jemanju zdravil oz. v primeru čezmerne rabe o njihovem ukinjanju. V bolnišnici medicinska sestra poskrbi za bolnikovo razumevanje načrta bolnišničnega zdravljenja, spremlja napredek pri zdravljenju in načrtuje obravnavo po odpustu iz bolnišnice. Medicinska sestra je tako udeležena na več področjih obravnave, kar izboljša bolnikovo izkušnjo in organizacijo obravnave. Poleg tega medicinske sestre pogosto sodelujejo pri raziskovanju in izobraževanju z namenom spremljanja razvoja novih načinov zdravljenja, s tem pa se izboljša rezultat obravnave bolnikov (5).

## **Šola o glavobolu**

Koncept šole o glavobolu temelji na podajanju splošnega znanja bolnikom, kar lahko storijo vsi člani tima. S predavanji se bolniki naučijo o diagnozi (migrena, glavobol tenzijskega tipa, razlikovanje med obema), zdravljenju napadov glavobola, preventivnem zdravljenju, dejavnikih tveganja in mehanizmi v zvezi z glavobolom zaradi čezmerne rabe zdravil ter nefarmakološkem

zdravljenju (aerobna vadba, tehnike sproščanja itd.). Glavni cilj šole je opolnomočenje bolnikov za obvladovanje svojega glavobola. Z vsebino šole so podrobno seznanjeni vsi člani tima. S tem bi se lahko znižalo tveganje za zapoznelo prepoznavo glavobola zaradi čezmerne rabe zdravil ali zapoznelega zdravljenja v primeru poslabšanja glavobola (5).

V danskem centru za glavobol ima 20–25 % bolnikov glavobol zaradi čezmernega jemanja zdravil. Del načrta zdravljenja je tudi šola o glavobolu, ki jo vodijo specializirane medicinske sestre. Namen te šole je podpora bolnikom, ki so v procesu detoksifikacije za obdobje dveh mesecev, z namenom preprečevanja ponovne čezmerne rabe zdravil. Šola sestavlja šest standardiziranih seans v obdobju treh mesecev, vsaka traja dve uri. V skupini je do šest bolnikov, ki z detoksifikacijo začnejo na isti dan. Med obiskovanjem šole si bolniki izmenjujejo izkušnje in poslušajo predavanja s strani članov tima. Redno spremljanje v okviru šole lahko zviša motivacijo bolnikov za zdravljenje. Rezultati so spodbudni, saj sta se pomembno znižala frekvenca glavobola in vpliv glavobola na kakovost življenja. Zaključili so, da so skupinske seanse primerne in stroškovno učinkovite (9–11).

## **Psiholog**

Psihiatrične komorbidnosti so pri glavobolu zelo pogoste. Po nekaterih podatkih so psihiatrične bolezni pridružene kronični migreni v 7 %, kroničnemu tenzijskemu glavobolu v 64 % in glavobolu zaradi čezmerne rabe zdravil v 68 % (12–14). Psihološki dejavniki, ki lahko vplivajo na glavobol, so številni: stresni dogodki, psihološki sprožilci, stres, osebne značilnosti (15). Ker je glavobol pomembno povezan z bolnikovim psihološkim zdravjem in kakovostjo življenja, ima psiholog veliko vlogo tako pri oceni bolnikov z glavobolom kot pri samem zdravljenju glavobola. Zato napotitev k psihologu ni smiselna le, če ima bolnik že znano psihološko bolezen, ampak tudi v primeru, ko bi psihološki dejavniki pri bolniku lahko vplivali na kronifikacijo glavobola. Poleg tega je pri vsakem bolniku pomembno, da lahko sam obvladuje glavobol, pri čemer mu lahko izdatno pomaga psiholog. To vključuje spremembo življenjskega sloga, obvladovanje sprožilcev glavobola, samozdravljenje, odgovorno jemanje zdravil in poznavanje dejavnikov tveganja za čezmerno rabo zdravil. Različne psihološke tehnike (npr. vedenjsko kognitivna terapija, t. i. biofeedback) se lahko izvajajo v okviru individualnih seans ali pa pri nekaterih bolnikih, ki so v tej smeri izobraženi, tudi doma.

## **Sodelovanje z ostalimi specialisti**

V primeru glavobolov, ki terjajo nevrokirurški pristop, imajo možnost konzultacije z nevrokirurgom (npr. nevralgija trigemina, idiopatska intrakranialna hipertenzija, hidrocefalus). V primeru menstrualne migrene, nosečnosti in hormonske terapije se posvetujejo z ginekologom. V primeru

intrakranialne hipotenzije imajo na voljo anesteziologa, pri pridruženih psihiatričnih boleznih pa možnost konzultacije psihiatra. Včasih potrebujejo tudi pomoč zobozdravnika, ORL-specialista ali maksilofacialnega kirurga. V nekaterih primerih je potrebna tudi obravnava s strani socialnega delavca (16).

## **VLOGA CENTRA ZA GLAVOBOL ZNOTRAJ ZDRAVSTVENEGA SISTEMA**

Center za glavobol je terciarni center, ki omogoča specialistično obravnavo bolnikov s primarnimi ali sekundarnimi glavoboli, ki se težko zdravijo, so redki ali iz nekega drugega razloga potrebujejo specialistično obravnavo. Bolniki na tej stopnji so majhna podskupina bolnikov, ki je bila pred tem že obravnavana na primarni in sekundarni ravni. Center za glavobol predstavlja nacionalni center odličnosti za zdravljenje, izobraževanje in raziskovanje na področju glavobolov. Priporočljivo je, da je na akademskem področju povezan tudi z univerzo. Priporoča se, da omogoča bolnišnično zdravljenje in ima dostop do multidisciplinarnega tima, s tem pa omogoči diagnozo ter zdravljenje vseh vrst sekundarnega glavobola (17).

Samoumevno je, da ima center za glavobol vlogo v dobro organiziranem sistemu obravnave glavobolov. Vendar pa je v svetu z omejenimi finančnimi viri in kjer glavobol zaradi nepravilnih vzrokov še vedno predstavlja nizko prioriteto pri dodeljevanju teh virov, vlogo centra treba definirati in kvantificirati. Premalo centrov ne bo zadostilo potrebam; preveč centrov bi porabilo preveč virov, ki bi se lahko bolj smotno porabili na nižjih ravneh. Če sta primarna in sekundarna raven primerno organizirani, terciarno raven potrebuje le majhna podskupina bolnikov z glavobolom (17).

## **STANDARDI CENTRA ZA GLAVOBOL**

Učinkovito doseganje zastavljenih ciljev je tisto, kar upraviči investicijo, to pa je poglavitno ne le za obstoj že ustanovljenih centrov, temveč tudi za njihovo širitev. Steiner in sodelavci (17) so predlagali naslednje standarde za center za glavobol:

- 1) Zaposlene ima specialiste za glavobol, ki so opravili posebno izobraževanje s tega področja.
- 2) Omogoča obravnavo samo bolnikov z glavobolom (ne torej v okviru splošne nevrološke ambulante).
- 3) Omogoča natančno diagnozo v skladu z ICHD-3, informiranje pacientov v skladu z njihovo diagnozo, svetovanje in zdravljenje v skladu z nacionalnimi ali mednarodnimi smernicami.
- 4) Omogoča dostop do multidisciplinarnega tima na dnevni bazi.
- 5) Spremlja kakovost obravnave z namenom nadaljnjih izboljšav z beleženjem uspeha zdravljenja, neželenih dogodkov in kazalnikov kakovosti.

- 6) Vzdržuje kakovost obravnave preko mreženja, sodelovanja in delitve izkušenj z drugimi mednarodno prepoznavnimi centri.
- 7) Je glavni vir nacionalnega podiplomskega izobraževanja na področju glavobola s postavitvijo nacionalnih smernic zdravljenja oz. uporabo mednarodnih smernic v nacionalnem obsegu, z ustvarjanjem učnega materiala in izobraževanj za zdravstveno osebje.
- 8) Z rednim izobraževanjem podpira primarno in sekundarno raven.
- 9) Je glavna raziskovalna ustanova na področju glavobola.
- 10) Z beleženjem aktivnosti in uspehov podpira ter upravičuje svoj obstoj.

## SKLEPNE MISLI

Center za glavobol je terciarni center, ki omogoča kompleksno multidisciplinarno obravnavo najtežjih bolnikov z različnimi vrstami primarnega in sekundarnega glavobola. Je tudi osrednja raziskovalna in izobraževalna ustanova na področju glavobolov. Primeri iz tujine kažejo odlične rezultate v izidih zdravljenja, ob tem pa so tudi stroškovno učinkoviti za družbo. S tem upravičujejo svojo vlogo v različnih zdravstvenih sistemih. Glede na visoke stroške glavobola bi tudi v Sloveniji potrebovali tak center odličnosti, ki bi dosegal s strani mednarodnih strokovnjakov priporočene standarde, s tem pa bi se bistveno izboljšala obravnava tega za zdaj zapostavljenega zdravstvenega stanja.

## LITERATURA

1. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390 (10100): 1211-59.
2. Hagen K, Linde M, Steiner TJ, et al. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain*. 2012; 153 (1): 56-61.
3. Saylor D, Steiner TJ. The Global Burden of Headache. *Semin Neurol*. 2018; 38 (2): 182-90.
4. Bon J, Koritnik B, Bresjanac M, et al. Stroški možganskih bolezni v letu 2010. *Zdrav Vestn*. 2013; 82 (3): 164-75.
5. Gaul C, Visscher CM, Bholra R. Team players against headache: multidisciplinary treatment of primary headaches and medication overuse headache. *J Headache Pain*. 2011; 12 (5): 511-9.
6. Olesen J. The Danish Headache Center: From origin to full development. *Cephalalgia*. 2017; 37 (2 suppl): 5-6.
7. Diener HC, Gaul C, Jensen R, et al. Integrated headache care. *Cephalalgia*. 2011; 31 (9): 1039-47.
8. Schmerzlinik Kiel. Kiel: Schmerzlinik Kiel; c1997-2017 [citirano 2020, Feb 11] Dosegljivo na: <https://schmerzlinik.de/>.
9. Zeeberg P, Olesen J, Jensen R. Probable medication-overuse headache: the effect of a 2-month drug-free period. *Neurology*. 2006; 66: 1894-8.
10. Jensen R, Zeeberg P, Dehlendorf C, et al. Predictors of outcome of a multidisciplinary programme in a multidisciplinary headache center. *Cephalalgia*. 2010; 30: 1214-24.



11. Gaul C, van Doorn C, Webering N, et al. Efficacy of a headache specific multidisciplinary treatment program and adherence to treatment in a tertiary headache center. *J Headache Pain*. 2011; 12: 475–83.
12. Juang KD, Wang SJ, Fuh JL, et al. Comorbidity of depressive and anxiety disorders in chronic daily headache and its subtypes. *Headache*. 2000; 40: 818–23.
13. Puca F, Genco S, Prudenzano MP, et al. Psychiatric comorbidity and psychosocial stress in patients with tension-type headache from headache centers in Italy. The Italian Collaborative Group for the Study of Psychopathological Factors in Primary Headaches. *Cephalalgia*. 1999; 19: 159–64.
14. Atasoy HT, Atasoy N, Unal AE, et al. Psychiatric comorbidity in medication overuse headache patients with pre-existing headache type of episodic tension-type headache. *Eur J Pain*. 2005; 9: 285–91.
15. Guidetti V, Galli F, Sheftell F. Headache attributed to psychiatric disorders. *Handb Clin Neurol*. 2010; 97: 657–62.
16. Danish Headache Center [internet]. Kopenhagen: Rigshospitalet Glostrup [citirano 2020, Feb 11] Dosegljivo na: <https://www.rigshospitalet.dk/afdelinger-og-klinikker/neuro/neurologisk-klinik/dansk-hovedpinecenter/Sider/default.aspx>.
17. Steiner TJ, Göbel H, Jensen R. Headache service quality: the role of specialized headache centres within structured headache services, and suggested standards and criteria as centres of excellence. *J Headache Pain*. 2019; 20 (1): 24.



## VAZOMOTORNI ODGOVOR NA CGRP PRI BOLNIKIH Z MIGRENO

## VASOMOTOR RESPONSES TO CGRP IN PATIENTS WITH MIGRAINE

*Darja Visočnik, Marjan Zaletel, Matija Zupan, Bojan Žvan*

### POVZETEK

Peptid v povezavi z genom za kalcitonin (CGRP) ima pomembno vlogo v patofiziologiji migrene. Infuzija CGRP sproži glavobol in dilatira možgansko žilje. Ni pa znano, ali se odziv na CGRP-stimulacijo razlikuje pri zdravih preiskovancih od odzivov pri bolnikih z migreno.

V raziskavo je bilo vključenih 20 zdravih preiskovancev in 20 bolnikov z migreno. Preiskovanci so prejeli infuzijo humanega  $\alpha$ CGRP v odmerku 1,5 mcg/min v 20 minutah. Sredne arterijske hitrosti krvnega pretoka v srednji in zadnji možganski arteriji ( $v_m$  MCA in  $v_m$  PCA) smo spremljali z ultrazvočno transkraniialno doplersko preiskavo. Hkrati smo neprekinjeno izvajali meritve srednjega arterijskega tlaka (SAT), srčnega utripa (SU) in koncentracije  $\text{CO}_2$  v izdihanem zraku (Et- $\text{CO}_2$ ).

Med CGRP-infuzijo in po njej so se vrednosti  $v_m$  MCA ter Et- $\text{CO}_2$  v obeh skupinah statistično značilno znižale ( $p < 0,001$ ). V obeh skupinah se je zvišal SU ( $p < 0,001$ ). SAT se med infuzijo CGRP ni pomembno spreminjal, je pa statistično značilno porastel po zaključku CGRP-infuzije v skupini bolnikov z migreno. Pri migrenikih smo izračunali večje odzive  $v_m$  MCA in Et- $\text{CO}_2$  na CGRP ( $p < 0,050$ ). Ugotavljali smo statistično pomembno povezanost migrene in  $v_m$  MCA, Et- $\text{CO}_2$  in SAT ( $p < 0,050$ ). Takojšnji CGRP-glavobol je bil povezan z odzivi  $v_m$  MCA ( $p = 0,002$ ), zapozneli pa z odzivi Et- $\text{CO}_2$  ( $p=0,006$ ).

Na podlagi dobljenih rezultatov lahko zaključimo, da so pri migrenikih odzivi  $v_m$  MCA in Et- $\text{CO}_2$  na CGRP večji kot pri zdravih in se skupaj s CGRP-glavoboli lahko uporabljajo kot označevalec za centralno senzitivacijo pri migrenikih.

**Ključne besede:** CGRP-glavobol, migrena, peptid v povezavi s kalcitoninom, transkraniialni dopler.

### SUMMARY

Calcitonin gene-related peptide (CGRP) plays a fundamental role in the pathophysiology of migraine. CGRP infusion causes headaches and dilation of cranial vessels. However, the difference in vascular responses to CGRP stimulation between healthy subjects and migraine patients is unknown.

Twenty healthy subjects and 20 patients with migraine participated in our study. All participants received an infusion of human  $\alpha$ CGRP 1.5 mcg in 20 ml. A Transcranial Doppler was used to monitor the mean arterial velocity in the middle and posterior cerebral arteries ( $v_m$  MCA and  $v_m$  PCA). Simultaneously end-tidal carbon dioxide (Et-CO<sub>2</sub>), mean arterial pressure (MAP) and heart rate (HR) were measured. The frequency of CGRP headaches was also monitored.

We found a significant decrease of  $v_m$  MCA and Et-CO<sub>2</sub> during and after CGRP infusion ( $p < 0.001$ ) in both groups. HR increased in both groups ( $p < 0.001$ ). MAP did not show significant trends during the infusion ( $p > 0.050$ ) in both groups, but significantly increased after the infusion in migraineurs only. Significantly higher responses of  $v_m$  MCA and Et-CO<sub>2</sub> ( $p < 0.050$ ) to CGRP were detected in migraineurs. There were significant relationships between migraine and  $v_m$  MCA, Et-CO<sub>2</sub>, MAP ( $p < 0.050$ ). Immediate CGRP headache was significantly associated with  $v_m$  MCA response ( $p = 0.002$ ) and delayed CGRP headache was significantly associated with Et-CO<sub>2</sub> response ( $p = 0.006$ ).

In conclusion,  $v_m$  MCA and Et-CO<sub>2</sub> show significantly higher responses to CGRP in patients with migraine, along with CGRP headache, and could be used as a marker for central sensitisation in migraine.

**Key words:** calcitonin gene-related peptide, CGRP headache, migraine, transcranial Doppler.

## UVOD

Peptid v povezavi z genom za kalcitonin (CGRP) je potenten dilatator možganskega žilja, kar je bilo potrjeno s številnimi do zdaj opravljenimi raziskavami na živalskih modelih (1, 2, 3, 4) in tudi pri ljudeh. V poskusih in vitro je potrjeno, da eksogeni CGRP sproži od odmerka odvisno dilatacijo humanih pialnih arterij (3). Pri zdravih preiskovancih sta bili do zdaj opravljeni dve raziskavi odziva možganskih arterij na stimulacijo z eksogenim CGRP. V prvi so odziv možganskih arterij merili s TCD (5), v drugi pa z magnetno resonančno angiografijo (6). Ugotovitve študij so bile enotne glede odziva srednje meningealne arterije na CGRP (5, 6). Glede dilatacije srednje možganske arterije (MCA) pa si ugotovitve raziskav nasprotujejo. Pri bolnikih z migreno je do zdaj ugotovljeno, da infuzija eksogenega CGRP sproži dilatacijo MCA (7).

Namen naše raziskave je bil ugotoviti reaktivnost MCA in zadnje možganske arterije (PCA) na stimulacijo z eksogenim CGRP pri zdravih preiskovancih ter pri bolnikih z migreno in primerjati vazomotorni odgovor na CGRP obeh skupin.

## PREISKOVANCI IN METODE

### Preiskovanci

V raziskavo smo vključili 20 zdravih preiskovancev in 20 bolnikov z migreno. V kontrolni skupini zdravih preiskovancev je bilo devet žensk (povprečna starost  $37,0 \pm 2,8$  leta) in 11 moških (povprečna starosti  $41,8 \pm 7,6$  leta). V skupini bolnikov z migreno je bilo 15 žensk (povprečna starost  $41,9 \pm 9,9$  leta) in pet moških (povprečna starost  $38,2 \pm 9,2$  leta). V preiskavo nismo vključili bolnikov z obolenji možganskožilnega sistema, neurejenimi obolenji endokrinega sistema, z ledvičnimi in jetrnimi obolenji, neurejeno arterijsko hipertenzijo ter nosečnic in doječih mater. Pri vseh preiskovancih sta bila somatski in nevrološki status v mejah normale. Prav tako so bili normalni laboratorijski izvidi (hemogram, s-natrij in s-kalij). Pri vseh preiskovancih je bil angiosonološki izvid vratnih arterij v mejah normale oz. brez pomembnih sprememb, ki bi bile povezane s hemodinamskimi motnjami. Dvanajst ur pred testiranjem preiskovanci niso uživali kave, čaja in drugih napitkov, ki vsebujejo kofein, ter niso kadili.

Vsi preiskovanci so prejeli pojasnilo o raziskavi in s pisnim soglasjem sodelovanje v preiskavi potrdili. Raziskavo je odobrila Komisija RS za medicinsko etiko.

### Metode

Poskus je potekal v zvočno izoliranem in zatemnjenem prostoru v konstantnih pogojih. Med poskusom so preiskovanci mirno ležali na preiskovalni mizi z zaprtimi očmi. Srednjo hitrost pretoka krvi ( $v_m$ ) v MCA in PCA smo merili s transkranialno doplersko sonografijo (TCD) z 2-MHz ultrazvočnima sondama skozi temporalni akustični okni (levo MCA in desno PCA). Možganski arteriji smo prepoznali na osnovi smeri krvnega pretoka, značilne globine, odziva na kompresijski maneuver in zapiranja oči. Po dobljenih signalih arterij smo sondi pričvrstili na poseben nosilec. Na desni roki smo neprekinjeno merili sistemski krvni tlak (SAT) in srčni utrip (SU) z merilnikom za neprekinjeno merjenje krvnega tlaka (Colin 7000, 12 Komaki-City, Japan). Koncentracijo  $\text{CO}_2$  v izdihanem zraku ( $\text{Et-CO}_2$ ) smo merili s kapnografom (Capnograph, Model 9004, Smith medical, USA). Meritve vseh parametrov so se neprekinjeno izpisovale in shranjevale na računalniku TCD Multi-Dop X4 software (DWL, Sippling, Germany). V levo kubitalno veno smo vstavili intravenski kanal. Odvzeta sta bila dva vzorca krvi za laboratorijske preiskave in nato nastavljena infuzija  $\text{h}\alpha\text{CGRP}$  (Calbiochem, Merck4Biosciences, Darmstad, Germany) v odmerku 1,5 mcg/min in trajanju 20 minut.

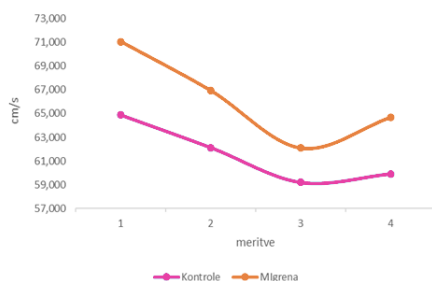
Neprekinjeno smo merili in beležili  $v_m$  MCA,  $v_m$  PCA, SAT, SU ter  $\text{Et-CO}_2$  10 minut pred infuzijo, 20 minut med infuzijo in 10 minut po infuziji  $\text{h}\alpha\text{CGRP}$ . Za statistično analizo smo izračunali povprečne vrednosti petminutnih intervalov za posamezne spremenljivke; meritev 1 je povprečje vrednosti parametrov v bazalnih pogojih 5–10 minut poskusa, meritev 2 in meritev 3 sta povprečji

parametrov med CGRP-stimulacijo, in sicer 5–10 minut ter 15–20 minut po začetku CGRP-infuzije, meritev 4 pa je povprečne vrednosti parametrov 5–10 minut po izteku CGRP-infuzije. Odzive na CGRP-stimulacijo smo definirali kot razlike med meritvami za vse parametre (odziv 1 je razlika med meritvijo 1 in 2, odziv 2 je razlika med meritvijo 1 in 3, odziv 3 je razlika med meritvama 1 in 4).

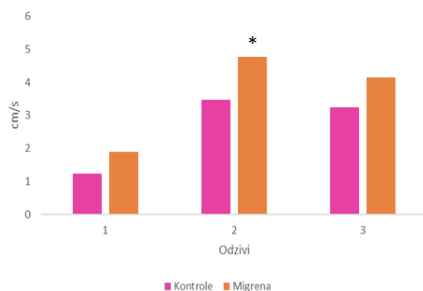
Podatke smo statistično analizirali z računalniškim programom SPSS verzija 21. S parnim t-testom smo analizirali razlike med dvema skupinama odvisnih spremenljivk, z linearno pa regresijsko povezanost dveh spremenljivk.

## REZULTATI

V prvem delu smo analizirali možganskožilno CGRP-reaktivnost v skupini preiskovancev z migreno in zdravih preiskovancev. V obeh skupinah je bila  $v_m$  MCA statistično značilno višja v mirovanju in med infuzijo  $\alpha$ CGRP ter po njej ( $p < 0,05$ ) (graf 1). Primerjava odzivov  $v_m$  MCA med skupinama je pokazala statistično značilno večji odziv  $v_m$  MCA 2 na CGRP pri migrenikih ( $p < 0,05$ ) (graf 2). Med preostalimi odzivi  $v_m$  MCA med skupinama ni bilo statistično značilnih razlik.



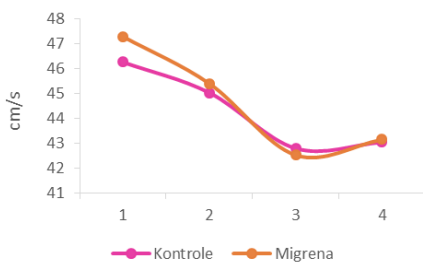
Graf 1. Meritve  $v_m$  MCA



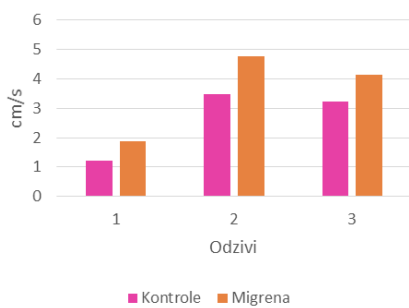
Graf 2. Odzivi  $v_m$  MCA

Nadalje smo ugotavljali povezanost stimulacije s CGRP in znižanjem  $v_m$  PCA tako pri zdravih kot pri migrenikih. Statistično zmanjšanje hitrosti smo v obeh

skupinah dokazali ob meritvah 2 in 3 (graf 3). V odzivi  $v_m$  PCA pa statistično značilnih razlik med migreniki in kontrolno skupino nismo ugotovili (graf 4).

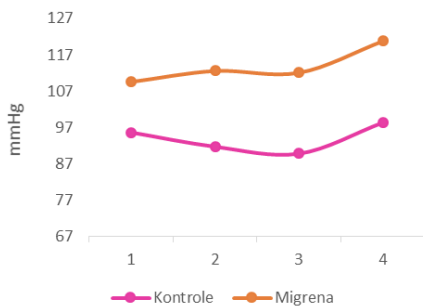


**Graf 3. Meritve  $v_m$  PCA**

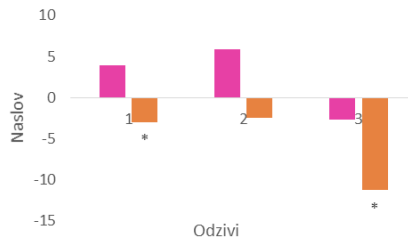


**Graf 4. Odzivi  $v_m$  PCA**

Pri zdravih smo statistično razliko SAT ugotavljali med SAT v bazalnih pogojih ( $SAT_1$ ) in ob koncu CGRP-stimulacije ( $SAT_3$ ) ( $p = 0,027$ ). V skupini migrenikov je bila statistično značilna razlika med  $SAT_1$  in  $SAT_4$  ( $p = 0,001$ ). Primerjava odzivov obeh skupin je pokazala pomembno razliko med zdravimi in migreniki pri odzivu 1 ( $p = 0,034$ ) ter odzivu 3 ( $p = 0,018$ ) (grafa 5 in 6).

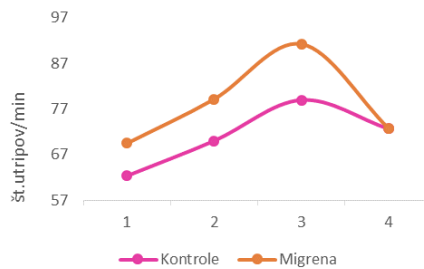


**Graf 5. Meritve SAT**



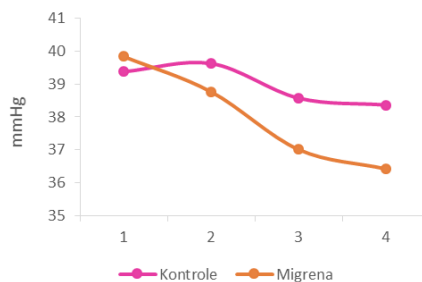
Graf 6. Odzivi SAT

Vpliv CGRP na SU pri zdravih smo ugotavljali med meritvami  $SU_1$  in  $SU_2$  ( $p < 0,001$ ),  $SU_1$  in  $SU_3$  ( $p < 0,001$ ) ter  $SU_1$  in  $SU_4$  ( $p < 0,001$ ). V skupini migrenikov je bila statistično značilna razlika med  $SU_1$  in  $SU_2$  ( $p < 0,001$ ),  $SU_1$  in  $SU_3$  ( $p < 0,001$ ) ter  $SU_1$  in  $SU_4$  ( $p < 0,001$ ) (graf 7).



Graf 7. Meritve SU

Primerjava odzivov SU statistično pomembnih razlik med migreniki in kontrolno skupino zdravih ni potrdila.

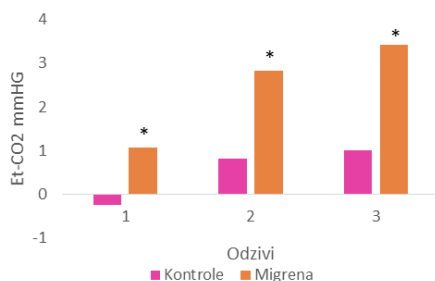


Graf 8. Meritve Et-CO<sub>2</sub>.

Pri kontrolni skupini je bila statistično pomembna razlika med meritvami Et-CO<sub>21</sub> in Et-CO<sub>23</sub> ( $p = 0,023$ ), med ostalimi meritvami razlik ni bilo. Pri bolnikih z migreno pa smo izračunali statistično pomembne razlike med meritvami Et-CO<sub>21</sub> in Et-CO<sub>22</sub> ( $p = 0,018$ ), Et-CO<sub>21</sub> in Et-CO<sub>23</sub> ( $p < 0,001$ ) ter Et-CO<sub>21</sub> in Et-CO<sub>24</sub> ( $p = 0,001$ ) (graf 8). Primerjava odzivov Et-CO<sub>2</sub> kontrolne skupine in migrenikov



je pokazala pomembne razlike med odzivi 1 ( $p = 0,012$ ) in 2 ( $p = 0,007$ ). Odziv 3 pa je bil mejen ( $p = 0,057$ ) (graf 9).



**Graf 9. Odzivi Et-CO<sub>2</sub>.**

Z logistično regresijo smo ugotovili statistično pomembno povezanost med migreno in  $v_m$  MCA (OR = 1,15; 95-% interval zaupanja 1,05–1,25;  $p = 0,003$ ), Et-CO<sub>2</sub> (OR = 1,45; 95-% interval zaupanja 1,17–0,80;  $p = 0,001$ ), SAT (OR = 0,93; 95-% interval zaupanja 0,90–0,97;  $p = 0,001$ ). Povezanosti migrene in SU nismo ugotovili. Z linearno regresijo smo ugotovili pomembno povezanost med odzivi Et-CO<sub>2</sub> in  $v_m$  MCA. Multivariantni model z migreno kot kovarianco je pokazal verjeten pomen migrene v modelu.

Nazadnje smo testirali povezanost med CGRP-glavoboli in fiziološkimi spremenljivkami. Ugotovili smo povezanost med takojšnjimi glavoboli in odzivi  $v_m$  MCA (OR = 1,16; 95-% interval zaupanja 1,06–1,27;  $p = 0,002$ ) ter med odzivi Et-CO<sub>2</sub> in zapoznelimi glavoboli (OR = 1,29; 95-% interval zaupanja 1,07–1,55;  $p = 0,006$ ).

## RAZPRAVA

Pomembna ugotovitev naše raziskave je bila, da CGRP zniža  $v_m$  MCA pri zdravih in pri migrenikih. Predhodne raziskave so potrdile vpliv CGRP na  $v_m$  MCA pri migrenikih, glede zdravih preiskovancev pa so bili rezultati nasprotujoči si. Z raziskavo smo torej dodatno potrdili oz. razjasnili rezultate predhodnih raziskav. Nadalje smo pri migrenikih ugotovili pomembno večje odzive  $v_m$  MCA kot pri zdravih preiskovancih ter povezanost odzivov  $v_m$  MCA in migrene. Glede na trenutni model migrene so takšni rezultati v skladu z večjim vazodilatatornim učinkom CGRP pri migrenikih. Po splošno sprejeti nevrogeni teoriji patogeneze migrene lahko vaskularne spremembe odražajo stanje živčevja preko nevrovaskularnega spoja. Intravaskularno dani CGRP deluje na trigeminalni ganglion in/ali na tkivne strukture možganskih ovojníc, kot so mastociti (8). Povzroči nevrogeno vnetje z ekstravazacijo plazme in sproščanjem prosvetnih snovi iz degranuliranih mastocitov, kar še poglobi vazodilatacijo v duri (9). Aktivacija trigeminovaskularnega refleksa (TVR) sproži vazodilatacijo in v posameznih primerih povzroči nevrogeno vnetje, ki se izrazi

s CGRPglavobolom. V naši raziskavi so CGRP-glavobol navajali tako nekateri zdravi preiskovanci kot tudi nekateri migreniki, kar bi lahko pojasnili z razliko v aktivnosti TVR med zdravimi in migreniki, pa tudi med zdravimi posamezniki ter tudi migreniki.

Zanimiva ugotovitev naše raziskave je, da se ob stimulaciji s CGRP znižajo vrednosti Et-CO<sub>2</sub> tako pri zdravih kot pri migrenikih. Pri slednjih se odzivi Et-CO<sub>2</sub> statistično pomembno razlikujejo od odzivov zdravih preiskovancev. Ugotovili smo, da znižanje Et-CO<sub>2</sub> spremlja spremembe v<sub>m</sub> MCA. Potrdili smo tudi povezanost med migreno in Et-CO<sub>2</sub>. Znano je, da intravenozno dani CGRP sproži vazodilatacijo proksimalnih in distalnih segmentov možganskega žilja ter poveča možganski krvni pretok (MKP) (10). Stalni MKP zagotavlja več regulatornih mehanizmov, od katerih je eden tudi arterijski pCO<sub>2</sub>. Gre za dobro poznani fenomen vazomotorne reaktivnosti na hiper-/hipokapnijo (11). Možni razlog za razliko odzivov Et-CO<sub>2</sub> med skupinama je lahko hipersenzitivnoat živčevja pri migrenikih. Glede na naše ugotovitve se zdi, da je vazodilatacija ob CGRP-stimulaciji odgovorna za takojšnji CGRP-glavobol, zapozneli CGRP-glavobol pa je povezan s procesom, ki vključuje pCO<sub>2</sub>. Če sklepamo iz CGRP-glavobola na migrenski glavobol, te domneve razložijo največjo učinkovitost triptanov v zgodnji fazi migrenskega glavobola, saj sumatriptan normalizira med migrenskim glavobolom povišane vrednosti CGRP v krvi (12).

Meritve sistemskih spremenljivk med skupinama so pokazale pomembne razlike pri nekaterih odzivi SAT, ne pa pri odzivi SU. CGRP v odmerku 1,5 mcg/min v 20 minut ne vpliva pomembno na sistemsko hemodinamiko pri zdravih niti ne pri migrenikih, kar je v skladu z ugotovitvami, da CGRP-antagonisti ne vplivajo na SAT pri zdravih preiskovancih (5). Ugotavljali smo že od prej znan pozitivni kronotropni učinek CGRP (13).

## SKLEPNE MISLI

Zaključili smo, da αCGRP lahko inducira vazodilatacijo MCA, morda preko aktivacije TVR. Spremembe Et-CO<sub>2</sub> so lahko v sklopu fizioloških mehanizmov vzdrževanja stalnega MKP. Takojšnji CGRP-glavobol je morda posledica direktnega učinka CGRP na nevrovaskularne strukture, zapozneli CGRP-glavobol pa posledica indirektnega CGRP fenomena zaradi kompenzatornih procesov. CGRP deluje pozitivno kronotropno pri zdravih in pri migrenikih, medtem ko pomembno ne znižuje sistema krvnega tlaka.

## LITERATURA

1. McCulloch J, Uddma R, Kingman TA, et al. Calcitonin gene-related peptide: Functional role in cerebrovascular regulation. *Neurobiology*. 1986; 83: 5731–35.

2. Edvinsson L, Fredholm BB, Hamel E, et al. Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of an endothelium-derived relaxing factor in cat. *Neuroscience Letter*. 1985; 58: 213–17.
3. Edvinsson L, Ekman R, Jansen I, et al. Calcitonin gene-related peptide and cerebral blood vessels: distribution and vasomotor effects. *Journal of cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1987; 7: 720–8.
4. Rosenblum WI, Shimizu T, Nelson GH. Endothelium-dependent effects of substance P and calcitonin gene-related peptide on mouse pial arterioles. *Stroke* 1993; 24 (7): 1043–7.
5. Petersen KA, Lassen LH, Birk S, et al. BIBN4096BS antagonizes human  $\alpha$ -calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 77: 202–13.
6. Asghar MS, Hansen AE, Kapijimpanga T, et al. Dilation by CGRP of middle meningeal artery and reversal by sumatriptan in normal volunteers. *Neurology*. 2010; 75 (17): 1520–6.
7. Lassen LH, Jacobsen VB, Haderslev PA, et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide in migraine: regional cerebral blood flow and blood flow velocity in migraine patients. *J Headache Pain*. 2008; 9: 151–7.
8. Belin CA, Ran C., Edvinsson L. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) and Cluster Headache. *Brain Sci*. 2020; 10 (1): 30.
9. Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and modulation. *Expert Rev Mol Med* 2011; 13: e36.
10. Hoiland RL, Fisher JA, Ainslie PN. Regulation of Cerebral Circulation by Arterial Carbon Dioxide. *Compr Physiol*. 2019; 9 (3): 1101–54.
11. Wolf ME. Functional TCD regulation of cerebral hemodynamic-cerebral autoregulation, vasomotor reactivity and neurovascular coupling. *Front Neurol Neurosci* 2015; 36: 40–5.
12. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993; 33 (1): 48–56.
13. Kee Z, Kodji X, Brain SD. The Role of Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in Neurogenic Vasodilatation and Its Cardioprotective Effects. *Front Physiol*. 2018; 9: 1249.



# NOVE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA MIGRENE

## NEW POSSIBILITIES OF MIGRAINE TREATMENT

*Bojana Žvan*

### POVZETEK

Migrena je pogosta onesposablajoča motnja, ki ima pomemben vpliv na kakovost življenja bolnikov z migreno in njihove družine, za družbo pa pomeni velikansko breme, zato je bilo nujno poiskati nove načine zdravljenja. V tem članku razpravljamo o novostih na področju zdravljenja migrene. Razvoj ditanov, gepantov in monoklonskih protiteles proti peptidu, povezanim z genom za kalcitonin (CGRP), je eden največjih dosežkov na področju zdravljenja migrene. Lasmiditan, rimegepant in ubrogepant bodo razširili terapevtske možnosti za obvladovanje akutne migrene tedaj, ko triptani niso učinkoviti ali so kontraindicirani zaradi bolezni srca in žilja. Monoklonska protitelesa so specifična za preventivno zdravljenje migrene z visoko stopnjo učinkovitosti, nizko stopnjo neželenih učinkov in dobro prenosljivostjo. Novi načini zdravljenja migrene predstavljajo velik napredek in bodo nedvomno preoblikovali zdravljenje glavobolov ter izboljšali kakovost življenja trpečim z migreno.

**Gljučne besede:** ditani, gepanti, migrena, monoklonska protitelesa, neželeni učinek, učinkovitost.

### SUMMARY

Migraine is a common disabling disorder that has a significant impact on the quality of life of migraine patients and their families, and in turn creates a huge burden on society. Therefore, new treatments have to be found. The development of ditans, gepants and anti-calcitonin gene-related peptide (CGRP) monoclonal antibody has been one of the greatest advances in the treatment of migraine. Lasmiditan, rimegepant, and ubrogepant will expand therapeutic options for the management of acute migraine attacks when triptans are not effective or contraindicated due to cardiovascular diseases. The monoclonal antibodies are migraine specific prophylactic drugs with high responder rates and favourable adverse event profiles. New treatments for migraines represent major advances that will undoubtedly reshape the treatment of headaches and improve the quality of life for migraine sufferers.

**Key words:** adverse event, ditans, efficacy, gepants, migraine, monoclonal antibodies.



## UVOD

Migrena je pogosta onesposablajoča motnja, ki ima pomemben vpliv na kakovost življenja bolnikov z migreno in njihove družine, za družbo pa pomeni velikansko breme (1). Za boljše razumevanje slednjega postaja vse pomembnejše tudi ekonomsko vrednotenje tega negativnega učinka. V Sloveniji je bil v letu 2016 ocenjeni povprečni letni strošek absentizma na koristnika 578 evrov. Ocena letnih stroškov prezentizma na pacienta pa se je gibala na širokem intervalu med 344 in 900 evrov, povprečno 622 evrov (2). To kaže, da migrena tudi v Sloveniji predstavlja veliko breme. Razvoj novih zdravljenj akutne in pogoste oziroma kronične migrene bi lahko pomenil zmanjšanje tega bremena.

Na srečo se v zadnjih desetih letih dogajajo izjemna odkritja na osnovi raziskav na področju migrene, skokovit razvoj pa se nadaljuje tudi pri zdravljenju migrene.

Pred kratkim so se v klinični praksi za preventivno zdravljenje migrene uveljavila mPt proti CGRP: erenumab, fremanezumab in galcanezumab, verjetno pa bo kmalu dosegljiv tudi eptinezumab. CGRP je peptid 37 aminokislin in ga lahko najdemo povsod v človeškem telesu. Nahaja se v senzoričnih nevronih, mieliniziranih in nemeliniranih živčnih vlaknih, ki sodelujejo pri prenosu bolečine bodisi v koreninskih ganglijih bodisi v trigeminusovem gangliju, kar kaže, da se ne nahaja samo v centralnem živčevju, temveč tudi v perifernem. CGRP je močan vazodilatator, ki ga srečujemo tudi v sklepih, ledvicah, nadledvičnih žlezah, trebušni slinavki in v gladkih mišičnih celic arterijskega sistema (3).

Za zdaj so mPt namenjena preventivnemu zdravljenju migrene, zaradi mehanizma delovanja pa se bodo verjetno kmalu izkazala tudi za akutno zdravljenje.

V zadnjih desetih letih smo bili priča izjemnim odkritjem v raziskavah migrene, zdravljenje migrene pa je trenutno dobesečno v razmahu. Na podlagi teh odkritij so se pojavila nova usmerjena akutna in preventivna zdravljenja, vključno z ditani (agonisti receptorjev 5-HT<sub>1F</sub>), gepanti (antagonisti receptorjev gena za kalcitonin (CGRP)) in monoklonskimi protitelesi proti CGRP (mAbs). Novi načini zdravljenja pomenijo spremembo paradigme pri obvladovanju migrene, kar bolnikom in klinikom prinaša novo upanje (4).

Pričujoči članek ponuja pregled novih zdravil za akutno in preventivno zdravljenje migrene na osnovi študij ter kliničnih dokazov učinkovitosti zdravil, njihove prenosljivosti in različnih stopenj kliničnega razvoja (5).

## **NOVE TARČE AKUTNEGA ZDRAVLJENJA MIGRENE**

### **Dosedanje akutno zdravljenje migrene**

Do 40 % bolnikov ni zadovoljnih z akutnim zdravljenjem svoje migrene. Razlogi za nezadovoljstvo vključujejo pomanjkljivo uspešnost zdravljenja in pomisleke glede varnosti ter prenosljivosti (6). Samo 22 % bolnikov uporablja za migreno specifično zdravljenje. To dejstvo prispeva k družbeno-gospodarskemu bremenu in lahko spodbudi razvoj kronične migrene (7, 8).

Začetno zdravljenje izberemo na podlagi potreb in želja posameznega bolnika. Zdraviti je treba v zgodnjem obdobju migrenskega napada z ustreznim odmerkom in formulacijo zdravila (9, 10). Nesteroidna protivnetna zdravila (Nonsteroidne antiinflammatory drugs – NSAID) in triptani so standardna zdravila za akutno zdravljenje migrene ter se lahko uporabljajo kot monoterapija ali v kombinaciji (9, 10). Akutno zdravljenje mora biti omejeno na največ 2–3 dni na teden, da preprečimo preveliko uporabo zdravil in s tem glavobol zaradi čezmerne rabe zdravil za akutno zdravljenje (GČZ) (9).

### **Omejitve dosedanjega akutnega zdravljenja migrene**

Dolgotrajna uporaba akutnih zdravil je povezana z GČZ in prehodom iz epizodne v kronično migreno, kar pomeni kronifikacijo (11).

Akutna zdravila le začasno odpravijo simptome glavobola, ponovnega napada pa ne preprečijo (12). Zdravila torej niso dovolj učinkovita, poleg tega imajo pogosto počasen začetek delovanja (12). Njihova uporaba je omejena zaradi neželenih učinkov, na primer pri bolnikih s srčnožilnimi in z možganskožilnimi boleznimi ter pri bolnikih z velikim žilnim tveganjem (13), prav tako pa na 2–3 dni tedensko zaradi preprečevanja GČZ (9).

Vse to je vplivalo na razvoj novih načinov akutnega zdravljenja migrene.

### **Agonisti receptorjev 5-HT<sub>1F</sub> – ditani**

Ditani so agonisti receptorjev 5-HT<sub>1F</sub>, medtem ko so triptani agonisti receptorjev 5-HT<sub>1B/1D</sub> z določeno afiniteto za podtip receptorjev 5-HT<sub>1F</sub>. Danes se triptani najpogosteje uporabljajo za akutno zdravljenje migrene. Utemeljitev razvoja triptanov je temeljila na vazokonstriktornem učinku prek podtipa receptorjev 5-HT<sub>1B</sub> (14). Vendar pa nekatere študije postavljajo pod vprašaj vlogo vazokonstrikcije pri protimigrenskem učinku triptanov (15). Zato so se farmakološke študije zdravil osredotočile na receptorje 5-HT<sub>1D</sub> (16, 17) in 5-HT<sub>1F</sub>, ki nimajo vazokonstriktorskega učinka (18, 19). Ti receptorji so zanimiva tarča zdravil, saj so triptani kontraindicirani pri bolnikih z migreno s sočasnimi motnjami srca in žilja (20–25). Podtip receptorjev 5-HT<sub>1D</sub>, ki se pri

človeku nahajajo v trigeminalnem gangliju in vplivajo na CGRP (16), je bil ena izmed tarč novega zdravljenja, vendar je bila raziskava učinkovitosti agonistov 5-HT<sub>1D</sub> prekinjena, ker ni dosegla svojih primarnih ciljev. Zato so preusmerili pozornost na podtip receptorja 5-HT<sub>1F</sub>. Ta podvrsta receptorjev se nahaja v trigeminalnem gangliju, kaudalnem trigeminalnem jedru in možganskih krvnih žilah. Izkazalo se je, da aktivacija tega receptorja ne vpliva na krvne žile (18–20).

Na podlagi teh raziskav so razvili agoniste receptorjev 5-HT<sub>1F</sub> in jih razvrstili kot nov razred zdravil – ditani. Študije ditanov na predkliničnih modelih so ugotovile vključitev v modulacijo duralnega nevrogenega vnetja in trigeminovaskularnega sistema, pri čemer so bili receptorji 5-HT<sub>1F</sub> možni cilj zdravljenja migrene (26).

V kliničnem preizkušanju je ostal le lasmiditan, ker so drugi ditani pokazali toksičen vpliv na jetra. Lasmiditan je agonist receptorjev 5-HT<sub>1F</sub>, ki ga dajemo oralno v odmerku 50–200 mg (27). Do zdaj je bila publicirana le ena študija z ditani – SAMURAI, primerjalna študija lasmiditana s placebom pri akutnem zdravljenju migrene (28).

V študiji SAMURAI je bilo vključenih 2231 bolnikov, randomiziranih v skupino lasmiditana 100 in 200 mg, ki so ga zaužili oralno in v skupino s placebom (28). Odstotek bolnikov, pri katerih je glavobol izzvenel po dveh urah pri odmerku 100 mg lasmiditana, je znašal 28,2 % (v primerjavi s placebom,  $p < 0,001$ ) in 32 % pri odmerku 200 mg ( $p < 0,001$ ). Najpogostejši neželeni dogodki so bili omotica in parestezije blage do zmerne intenzivnosti. Vrtoglavica se je pojavila pri 11,9 % v skupini 100 mg lasmiditana in 15,4 % v skupini z 200 mg. Resnih neželenih dogodkov niso zaznali.

V študiji SPARTAN so bili bolniki randomizirani v skupine s 50 mg, 100 mg, 200 mg lasmiditana ali placeba. O številu vključenih bolnikov niso poročali. Odstotek bolnikov s prekinitvijo bolečine v dveh urah je v skupini, ki je prejela 50 mg zdravila, znašal 28,6 % (v primerjavi s placebom,  $p = 0,003$ ), 31,4 % ( $p < 0,001$ ) v skupini s 100 mg zdravila in 38,8 % ( $p < 0,001$ ) v skupini, ki je prejela 200 mg, ter 21,3 % v skupini s placebom. Neželeni dogodki so bili omotica, parestezije, zaspanost, utrujenost, slabost in letargija (29).

V odprto študijo GLADIATOR so bili vključeni bolniki iz predhodnih preizkusov SAMURAI in SPARTAN. Bolniki so bili randomizirani v skupini s 100 mg ali 200 mg zdravila in so imeli do osem migrenskih napadov mesečno. V primarnih ciljnih so ocenjevali delež bolnikov in napadov, povezanih s kakršnimi koli neželenimi dogodki in resnimi škodljivimi dogodki. Neželeni dogodki so se pojavili pri 19 % v skupini s 100 mg zdravila in 20 % v skupini z 200 mg. Najpogostejši neželeni dogodki so bili omotica in parestezije.

Rezultati teh študij na splošno dokazujejo, da je lasmiditan učinkovit in ga bolniki dobro prenašajo, prav tako skupina bolnikov z resnim srčnožilnim



tveganjem. V prihodnosti bo verjetno lasmiditan odobren kot zdravilo druge izbire, če pri migrenskih napadih triptani niso učinkoviti oziroma prvi izbor pri bolnikih s tveganjem za srčnožilne bolezni ali z dokumentirano boleznijo srca in žilja (30).

### **Zaviralci receptorjev CGRP – gepanti**

Gepanti so zaviralci receptorjev CGRP z majhnimi molekulami in so novost v skupini zdravil proti migreni. Za zdravljenje migrene je bilo razvitih sedem gepantov, vendar so nekatere že ob razvoju ukiniti. Telkagepant je izkazal klinični učinek, vendar so razvoj zaradi tveganja za hepatotoksičnost ustavili (31).

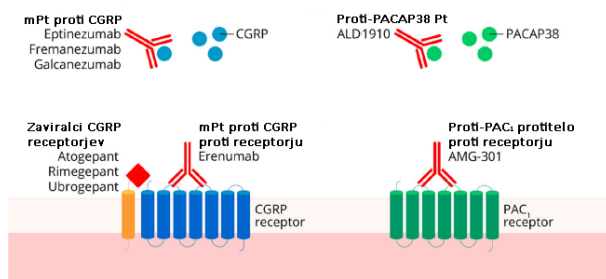
Trenutno sta v fazi III kliničnega preizkušanja za akutno zdravljenje migrene ostala dva gepanta: rimegepant in ubrogepant. Rimegepant je zaviralec receptorja CGRP in se daje peroralno v odmerku 75 mg (32). Rezultati dveh kliničnih študij so pokazali, da je rimegepant v skupini 543 bolnikov izkazal 19,2-% učinkovitost pri prenehanju bolečine v dveh urah (v primerjavi s placebom,  $p < 0,003$ ) in 19,6-% (v primerjavi s placebom,  $p < 0,001$ ) v skupini 537 bolnikov (32). Zanimivo je, da se odstotek bolnikov z migreno brez bolečine sčasoma povečuje in v osmih urah doseže 66-% izboljšanje. Večina motečih simptomov je v dveh kliničnih študijah izzvenela pri 36,6 % bolnikov (v primerjavi s placebom,  $p < 0,002$ ) in 37,6 % (v primerjavi s placebom,  $p < 0,0001$ ). Rimegepant ni imel vpliva na delovanje jeter. Bolniki iz obeh študij niso poročali o resnih neželenih dogodkih. Najpogostejši neželeni dogodki so bile navzea (1,4 %) in okužbe sečil (1 %). Neželeni učinki so bili v celoti primerljivi s placebom (32).

Ubrogepant je antagonist receptorja CGRP, ki se odmerja peroralno z odmerki 25–100 mg (33, 34). Podatki iz dveh kliničnih študij (ACHIEVE I in ACHIEVE II) v fazi III kažejo pozitivne rezultate. V študijo ACHIEVE I je bilo randomiziranih 1327 bolnikov v tri skupine. Prva je prejela ubrogepant 50 mg, druga ubrogepant 100 mg in tretja placebo (34). Odstotek bolnikov, ki so bili po dveh urah brez bolečine, je bil v skupini s 50 mg 19,2 % (v primerjavi s placebom,  $p = 0,0023$ ), 21,2 % (v primerjavi s placebom,  $p = 0,0003$ ) v skupini s 100 mg in 11,8 % v skupini s placebom. Brez najbolj motečih simptomov po dveh urah je bilo v skupini s 50 mg ubrogepanta 38,6 % bolnikov (v primerjavi s placebom,  $p = 0,0023$ ) in 37,7 % bolnikov v skupini s 100 mg (v primerjavi s placebom,  $p = 0,0023$ ) v primerjavi s 27,8 % v skupini s placebom. O hepatotoksičnosti ubrogepanta niso poročali. Najpogostejši neželeni dogodki so bili slabost, zaspanost in suha usta, vendar le pri 5 % bolnikov.

V raziskavo ACHIEVE II je bilo randomizirano 1686 bolnikov v skupino s 25 mg ubrogepanta, s 50 mg ubrogepanta ali v skupino s placebom (34–36). Odstotek bolnikov s prenehanjem bolečine v dveh urah je v skupini s 25 mg znašal 20,7 % (v primerjavi s placebom,  $p = 0,0285$ ), 21,8 % (v primerjavi s placebom,

$p = 0,0129$ ) v skupini s 50 mg in 14,3 % v skupini s placebom. Brez najbolj motečih simptomov po dveh urah je bilo 34,1 % (v primerjavi s placebom,  $p = 0,0711$ ) in 38,9 % (v primerjavi s placebom,  $p = 0,0129$ ) v primerjavi s 27,4 % s placebo. Odmerek zdravila 25 mg se ni statistično pomembno razlikoval v primerjavi s placebom. Pri tem niso opazovali nobenega znaka toksičnosti za jetra. Najpogostejša neželena učinka sta bila slabost in omotica, vendar pod 2,5 %.

Na splošno so gepanti izkazali kot učinkoviti za zdravljenje akutne migrene, vendar so bili manj učinkoviti kot sumatriptan in lasmiditan (37). Ker nimajo negativnega učinka na srčnožilni sistem in ne povzročajo možganske vazokonstrikcije, jih lahko predlagamo kot zdravilo prvega izbora pri bolnikih z boleznimi srca in žilja (38–40).



mPt – monoklonsko protitelo; Pt – protitelo; PACAP38 – receptor hipofizno adenilat ciklazo-aktivirajočega peptida; PAC<sub>1</sub> – polipeptidna adenilat ciklaza<sub>1</sub>; AMG301 – zdravilo proti receptorju PAC<sub>1</sub> v preizkušanju; ALD1910 – zdravilo proti receptorju PACAP38 v preizkušanju.

*Slika 1. Pregled terapevtskih novosti, usmerjenih na receptorje peptida, povezanega z genom za kalcitonina (CGRP) in hipofizne adenilat ciklazo aktivirajočega polipeptida/hipofizne adenilat ciklaze 1 (PACP38/PAC<sub>1</sub>), ki so jih uporabili za zdravljenje migrene (5).*

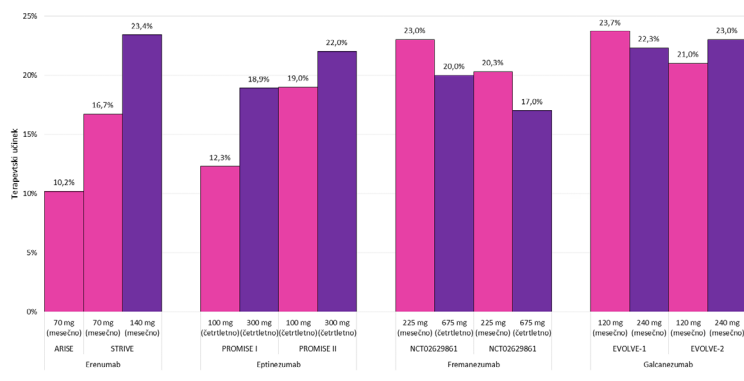
## PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE

### Novi cilji preventivnega zdravljenja migrene z gepanti

Trenutno potekajo klinične študije na ljudeh za preventivno zdravljenje migrene z rimegepantom (NCT03732638; faza II/III) in atogepantom (NCT02848326, NCT03700320; faza II/III, faza III). Predhodni rezultati kliničnega preizkušanja faze II z atogepantom so bili objavljeni v sporočilih za javnost (40), ne pa v strokovni recenzirani reviji. V študijo so vključili 834 bolnikov in je bila zasnovana kot s placebom nadzorovana študija z atogepantom v odmerkih od 10 mg enkrat dnevno do 60 mg dvakrat dnevno. Zdravilo je v vseh odmerkih izkazalo znatno zmanjšanje povprečja mesečnih migrenskih dni v primerjavi s placebom. V študiji niso opazili toksičnega učinka na jetra ali vpliv na srčnožilni sistem, a morajo varnost in učinkovitost preizkusiti še v fazi III klinične študije (41).

## Monoklonska protitelesa proti CGRP

Odkritje mPt proti-CGRP pomeni velik napredek pri preventivnem zdravljenju migrene zaradi velike učinkovitosti z zelo ugodnim profilom neželenih dogodkov. Danes se v klinični praksi v preventivi migrene uveljavljajo štiri mPt, ki ciljajo na patofiziologijo CGRP, to so erenumba, eptinezumab, fremanezumab in galcanezumab. Erenumab je usmerjen proti receptorju CGRP, preostali trije pa proti ligandu CGRP. Največji odstotek bolnikov z > 50-% zmanjšanjem migrenskih dni z vsakim mPt se giblje med 47,7 in 62 %. To kaže na razliko v razmerju odzivov posameznih mPt. Obseg terapevtskega učinka je 22–23,7 %, kar kaže, da imajo mAb proti-CGRP podobno učinkovitost ne glede na tarčo (receptor ali ligand) in obliko aplikacije (subkutano ali intravensko) (slika 2) (5). Morda bi identifikacija biomarkerjev lahko predvidela učinek zdravljenja pri bolnikih, zdravljenih z mPt.



**Slika 2. Terapevtski učinek\* v odstotkih z > 50-% zmanjšanjem migrenskih napadov pri bolnikih, zdravljenih z monoklonskimi protitelesi (mPt) proti CGRP. Temnejši stolpci označujejo večji odmerek zdravil. \*Terapevtski učinek je opredeljen kot razlika med odstotkom bolnikov, zdravljenih z mPt, v primerjavi z odstotkom bolnikov v skupini s placebom (5).**

## Polipeptidna monoklonska protitelesa proti hipofizno adenilat ciklazo aktivirajočega peptida

Polipeptidna monoklonska protitelesa, ki so antagonisti receptorjev hipofizno adenilat ciklazo aktivirajočega peptida (PACP38), spadajo v družino peptidov glukagon/sekretin. Obstajata dve bioaktivni obliki teh peptidov, PACAP38 in PACAP27 (42).

Prvi peptid PACAP38 se nahaja v trigeminovaskularnem sistemu in v globokih možganskih strukturah (43–46). PACAP38 deluje preko treh receptorjev, ki aktivirajo hipofizno adenilat ciklazo. To so polipeptidi tipa I – PAC<sub>1</sub>, VPAC<sub>1</sub> in VPAC<sub>2</sub>. Ti receptorji povzročijo aktivacijo adenilat ciklaze, kar vodi do povečanega izločanja cikličnega adenozin monofosfata (cAMP) (47).

Vazoaktivni črevesni peptid (VIP) ima podobno strukturo kot PACAP38 in afiniteto za receptorja VPAC1 ter VPAC2. Razlika med peptidoma je v tem, da ima PACAP38 veliko večjo afiniteto za receptor PAC1 (48).

Infuzija PACAP38 lahko povzroči migreni podobne napade, za razliko od VIP, ki nima takega učinka (49, 50). Tako sta le peptid PACAP38 in receptor PAC<sub>1</sub> tarči, kamor lahko ciljajo z novimi zdravili proti migreni. Trenutno obstajata dve mPt, ALD1910, usmerjena proti ligandu PACAP38 (51), in AMG-301, usmerjena proti receptorju PAC<sub>1</sub> (52).

Monoklonsko protitelo ALD1910 je vključeno v predklinične študijah, z AMG-301 pa so pred kratkim izvedli klinično študijo faze II (52). Pričakujejo, da bodo rezultati za AMG-301 objavljeni v kratkem (52).

## SKLEPNO RAZMIŠLJANJE

Razvoj ditanov, gepantov in proti-CGRP mPt je eden največjih napredkov na področju zdravljenja migrene. Lasmiditan, rimegepant in ubrogepant bodo razširili terapevtske možnosti za obvladovanje akutnih migrenskih napadov, kadar triptani ne bodo učinkoviti ali bodo obstajale kontraindikacije zaradi boleznih srca in žilja. Za mPt proti CGRP so ugodni terapevtski vplivi z malo neželenih učinkov v preventivi migrene že dokazani. Monoklonsko protitelo ALD1910 je vključeno v predklinične študijah, z AMG-301 pa so pred kratkim izvedli klinično študijo faze II in bodo rezultati objavljeni v kratkem.

Novi načini zdravljenja z novimi zdravili, ki so usmerjena v patofiziologijo migrene, bodo nedvomno pripomogli k boljši kakovosti življenja bolnikov z migreno, kar smo kliniki in bolniki z migreno že dolgo čakali.

## LITERATURA

1. *GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet. 2017; 390(10100): 1211–59.*
2. *Lotrič Dolinar A, Žvan B, Došenović Bonča P. Productivity losses due to migraine in slovenia: an analysis of absenteeism and presenteeism costs based on administrative and self-reported data. Zdr Varst. 2020; 59 (2): 75–82.*
3. *Messina R, Goadsby PJ. CGRP – a target for acute therapy in migraine: clinical data. Cephalalgia. 2018 [citirano 2020 Sep 21]. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1177/0333102418768095>.*
4. *Ashina M, Hansen JM, BO ÁD, et al. Human models of migraine - short-term pain for long-term gain. Nat Rev Neurol. 2017; 13: 713–24.*
5. *Do TP, Guo S, Ashina M. Therapeutic novelties in migraine: new drugs, new hope? J Headache Pain. 2019; 20 (1): 55.*
6. *Bigal M, Rapoport A, Aurora S, et al. Satisfaction with current migraine therapy: experience from 3 centers in US and Sweden. Headache. 2007; 47: 475–9.*

7. Bigal M, Borucho S, Serrano D, et al. The acute treatment of episodic and chronic migraine in the USA. *Cephalalgia*. 2009; 29 (8): 891–7.
8. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007; 68 (5): 343–9.
9. Öztürk V. Acute Treatment of migraine. *Noro Psikiyatr Ars*. 2013; 50: S26–9.
10. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55 (1): 3–20.
11. Diener HC, Holle D, Dresler T, et al. Chronic headache due to overuse of analgesics and anti-migraine agents. *Dtsch Arztebl Int*. 2018; 115: 365–70.
12. Lipton RB, Bigal ME, Goadsby PJ. Double-blind clinical trials of oral triptans vs other classes of acute migraine medication - a review. *Headache. Cephalalgia*. 2004; 24 (5): 321–32.
13. BASH Guidelines for All Healthcare Professionals in the Diagnosis and Management of Migraine, Tension-Type, Cluster and Medication-Overuse Headache 3rd edition (1st revision) 2010.
14. Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, et al. Serotonin and migraine. *Ann N Y Acad Sci*. 1990; 600: 587–98.
15. Goadsby PJ. The vascular theory of migraine-a great story wrecked by the facts. *Brain*. 2009; 132: 6–7.
16. Hou M, Kanje M, Longmore J, et al. 5-HT(1B) and 5-HT(1D) receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase. *Brain Res*. 2001; 909: 112–20.
17. Gomez-Mancilla B, Cutler NR, Leibowitz MT, et al. Safety and efficacy of PNU-142633, a selective 5-HT1D agonist, in patients with acute migraine. *Cephalalgia*. 2001; 21: 727–32.
18. Mitsikostas DD, Tfelt-Hansen P. Targeting to 5-HT1F receptor subtype for migraine treatment: lessons from the past, implications for the future. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2012; 12: 241–249.
19. Ma QP. Co-localization of 5-HT(1B/1D/1F) receptors and glutamate in trigeminal ganglia in rats. *Neuroreport*. 2001; 12: 1589–91.
20. Nilsson T, Longmore J, Shaw D, et al. Characterisation of 5-HT receptors in human coronary arteries by molecular and pharmacological techniques. *Eur J Pharmacol*. 1999; 372: 49–56.
21. MacIntyre PD, Bhargava B, Hogg KJ, et al. Effect of subcutaneous sumatriptan, a selective 5HT1 agonist, on the systemic, pulmonary, and coronary circulation. *Circulation*. 1993; 87: 401–5.
22. MaassenVanDenBrink A, Reekers M, Bax WA, et al. Coronary side-effect potential of current and prospective antimigraine drugs. *Circulation*. 1998; 98: 25–30.
23. O'Connor P, Gladstone P. Oral sumatriptan-associated transmural myocardial infarction. *Neurology*. 1995; 45: 2274–6.
24. Jayamaha JEL, Street MK. Fatal cerebellar infarction in a migraine sufferer whilst receiving sumatriptan. *Intensive Care Med*. 1995; 21: 82–3.
25. Abbrescia VD, Pearlstein L, Kotler M. Sumatriptan-associated myocardial infarction: report of case with attention to potential risk factors. *J Am Osteopath Assoc*. 1997; 97: 162–4.
26. Vila-Pueyo M. Targeted 5-HT1F therapies for migraine. *Neurotherapeutics*. 2018; 15: 291–303.
27. Oswald JC, Schuster NM. Lasmiditan for the treatment of acute migraine: a review and potential role in clinical practice. *J Pain Res*. 2018; 11: 2221–7.
28. Kuca B, Silberstein SD, Wietecha L, et al. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: a phase 3 randomized study. *Neurology*. 2018; 91: e2222–e32.

29. Loo LS, Ailani J, Schim J, et al. Efficacy and safety of lasmiditan in patients using concomitant migraine preventive medications: findings from SAMURAI and SPARTAN, two randomized phase 3 trials. *J Headache Pain*. 2019; 20: 84.
30. CoLucid Pharmaceuticals Provides Interim Update on GLADIATOR [citirano 2020 Sep 20]. Dosegljivo na: <https://globenewswire.com/news-release/2016/09/19/872772/0/en/CoLucid-Pharmaceuticals-Provides-Interim-Update-on-GLADIATOR.html>.
31. Luo G, Chen L, Conway CM, et al. Discovery of (5S,6S,9R)-5-amino-6-(2,3-difluorophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-yl 4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-imidazo [4,5-b]pyridin-1-yl)piperidine-1-carboxylate (BMS-927711): an oral calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist in c. *J Med Chem*. 2012; 55: 10644–51.
32. Biohaven Announces Successful Achievement of Both Co-Primary Regulatory Endpoints in Two Pivotal Phase 3 Trials of Rimegepant an Oral CGRP Receptor Antagonist for the Acute Treatment of Migraine. [citirano 2020 Sep 17]. Dosegljivo na: <https://biohavenpharma.com/wp-content/uploads/2018/03/CONFIDENTIALBIOHAVEN-PRESS-RELEASE-FINAL-v2.pdf>.
33. Hougaard A, Amin FM, Christiansen CE, et al. Increased brainstem perfusion, but no blood-brain barrier disruption, during attacks of migraine with aura. *Brain*. 2017; 140: 1633–42.
34. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, et al. A phase IIb randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2016; 36: 887–98
35. Allergan Announces Positive Top Line Phase 3 Results for Ubrogapant – an Oral CGRP Receptor Antagonist for the Acute Treatment of Migraine. [citirano 2020 Sep 21]. Dosegljivo na: <https://www.allergan.com/news/news/thomson-reuters/allergan-announces-positive-top-line-phase-3-resul>.
36. Allergan Announces Second Positive Phase 3 Clinical Trial for Ubrogapant --an Oral CGRP Receptor Antagonist for the Acute Treatment of Migraine. [citirano 2020 Sep 17]. Dosegljivo na: <https://www.allergan.com/News/News/Thomson-euters/Allergan-Announces-Second-Positive-Phase-3-Clinica>.
37. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. *Cochrane database Syst Rev*. 2014: CD009108.
38. Brain SD, Grant AD. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev*. 2005; 84: 903–34.
39. Petersen KA, Birk S, Lassen LH, et al (2005) The CGRP-antagonist, BIBN4096BS does not affect cerebral or systemic haemodynamics in healthy volunteers. *Cephalalgia*. 2005; 25: 139–47.
40. Petersen KA, Lassen LH, Birk S, et al. BIBN4096BS antagonizes human alpha-calcitonin gene related peptide-induced headache and extracerebral artery dilatation. *Clin Pharmacol Ther*. 2005; 77: 202–13.
41. Allergan's Oral CGRP receptor antagonist atogepant demonstrates robust efficacy and safety in episodic migraine prevention in a phase 2b/3 clinical trial, 2018. [citirano 2020 Sep 18]. Dosegljivo na: <https://www.allergan.com/news/news/thomson-reuters/allergan-s-oralcgrp-receptor-antagonist-atogepant>.
42. Miyata A, Jiang L, Dahl RD, et al. Isolation of a neuropeptide corresponding to the N-terminal 27 residues of the pituitary adenylate cyclase activating polypeptide with 38 residues (PACAP38). *Biochem Biophys Res Commun*. 1990; 170: 643–8.
43. Mulder H, Uddman R, Moller K, et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide expression in sensory neurons. *Neuroscience*. 1994. 63: 307–12.
44. Uddman R, Tajti J, Hou M, et al. Neuropeptide expression in the human trigeminal nucleus caudalis and in the cervical spinal cord C1 and C2. *Cephalalgia*. 2002; 22: 112–6.

45. Dun EC, Huang RL, Dun SL, et al. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-immunoreactivity in human spinal cord and dorsal root ganglia. *Brain Res.* 1996; 721: 233–7.
46. Ghatei MA, Takahashi K, Suzuki Y, et al. Distribution, molecular characterization of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its precursor encoding messenger RNA in human and rat tissues. *J Endocrinol.* 1993; 136: 159–66.
47. Vaudry D, Gonzalez BJ, Basille M, et al. Pituitary adenylate cyclaseactivating polypeptide and its receptors: from structure to functions. *Pharmacol Rev.* 2000; 52: 269–324.
48. Harmar AJ, Fahrenkrug J, Gozes I, et al. Pharmacology and functions of receptors for vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide: IUPHAR review 1. *Br J Pharmacol.* 2012; 166: 4–17.
49. Schytz HW, Birk S, Wienecke T, et al. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain.* 2009; 132: 16–25.
50. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, et al. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia.* 2008; 28: 226–36.
51. ALD1910: Advancing the Science for Migraine Prevention [citirano 2020 Sep 21]. Dosegljivo na: <https://www.alderbio.com/pipeline/ald1910/>.
52. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 301 in Migraine Prevention [citirano 2020 Sep 21]. Dosegljivo na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03238781>.







## MIGRENA IN PSIHONEUROENDOKRINOIMUNOLOGIJA (PNEI)

## MIGRAINE AND PSYCHONEUROENDOCRINOIMMUNOLOGY (PNEI)

*Vida Demarin, Sandra Morovič*

### POVZETEK

V zadnjih letih so raziskave na področju psihoneuroendokrinoimmunologije (PNEI) prispevale k boljšemu razumevanju vpliva stresa na zdravje in poudarile povezavo med psiho, možgani ter telesnimi sistemi.

Danes je nedvoumno razvidno, da lahko kronični stres spremeni fiziološko povezavo med možgani in biološkimi sistemi, kar privede do vplivov dolgotrajnega slabega uravnavanja (alostatska preobremenitev) na živčni, imunski, endokrini in presnovni sistem, kar vključuje odpornost proti stresu ter zdravje. Stresni dogodki v zgodnjem življenjskem obdobju so povezani z bistvenimi spremembami v kortikalnih in subkortikalnih predelih možganov, ki sodelujejo pri uravnavanju čustev.

V pričujočem delu je predstavljeno, kako stres bistveno vpliva na možgane in imunski sistem ter njihovo medsebojno povezavo, ki je v ozadju migrene.

**Ključne besede:** alostatska preobremenitev, kronični stres, migrena, psihoneuroendokrinoimmunologija.

### SUMMARY

In recent years, research in the field of psychoneuroendocrinology (PNEI) has contributed to a better understanding of the impact of stress on health, emphasizing the closeness between the psyche, brain, and body systems.

Today, it is clearly recognized that chronic stress can alter the physiological link between the brain and biological systems, leading to the effects of long-term poor adaptation (allostatic overload) on the nervous, immune, endocrine and metabolic systems, which include resistance to stress and health. Stressful events in early life are associated with significant changes in the cortical and sub-cortical regions of the brain that are involved in the regulation of emotions.

This paper presents the significant impact of stress on the brain and immune system, their relationship, which underlies migraines.

**Key words:** allostatic overload, chronic stress, migraine, psychoneuroendocrinology.

## UVOD

V zadnjih letih so raziskave na področju psihonevroendokrinoimunologije (PNEI) prispevale k boljšemu razumevanju vpliva stresa na zdravje in poudarile povezavo med psiho, možgani ter telesnimi sistemi.

Danes je nedvoumno razvidno, da lahko kronični stres spremeni fiziološko povezavo med možgani in biološkimi sistemi, kar privede do vplivov dolgotrajnega slabega uravnavanja (alostatska preobremenitev) na živčni, imunski, endokrini in presnovni sistem, kar vključuje odpornost proti stresu in zdravje. Stresni dogodki v zgodnjem življenjskem obdobju so povezani z bistvenimi spremembami v kortikalnih in subkortikalnih predelih možganov, ki sodelujejo pri uravnavanju čustev.

V pričujočem delu je predstavljeno, kako stres bistveno vpliva na možgane in imunski sistem ter njihovo medsebojno povezavo, ki je v ozadju migrene.

Migrena je najbolj razširjena nevrološka motnja pri zahodni populaciji; prizadene 20 % žensk in 6 % moških in zato velja tudi za socialno patologijo. Najpogostejše značilnosti migrene so močan enostranski glavobol, slabost in bruhanje ter fotofobija in fonofobija. Približno 30 % bolnikov ima avro, za katero so značilne motnje vida, senzorične ali govora, ki nastopijo pred pojavom glavobola. Čeprav točni mehanizmi nastopa tipičnega glavobola niso jasni, vemo, da je etiologija večfaktorska. Nastop migrene je mogoče povezati s sprožilci, med katerimi so najpogostejši stres, prehrana, spremembe v okolju, telovadba in menstrualni cikel pri ženskah ter alkohol in kajenje. Danes se priznava, da spremembe imunske homeostaze lahko na določene načine prispevajo k nastopu migrene (1, 2).

Čeprav patogeneza migrene še vedno ni znana, je vedno več dokazov, ki povezujejo migreno s spremembo imunskega sistema, zlasti citokinov. Citokini so pomembni mediatorji imunskih in vnetnih poti, njihovi receptorji pa so splošno razširjeni na vse vrste celic vzdolž osrednjega živčevja, vključno z nevroni, kar kaže na njihovo delovanje na nevronske receptorje. Citokini danes veljajo za mediatorje bolečine pri nevrovaskularnem vnetju. Možno je tudi, da so vzrok migrenske bolečine: visoki odmerki kemokinov (majhni citokini – signalne celice) lahko sprožijo stimulacijo trigeminalnega živca, sproščanje vazoaktivnih peptidov ali drugih bioloških mediatorjev, kot je dušikov oksid, ki povzročajo vnetje (3, 4).

Raziskave potrjujejo vlogo citokinov TNF- $\alpha$ , IL- $\beta$  in IL10 v patogenezi migrenskih napadov. Večji odmerki citokinov lahko spodbudijo aktivacijo trigeminalnega živca in vazoaktivnega peptida ter tako prispevajo k nastanku vnetja (5).

Transformirajoči rastni dejavnik beta 1 (TGF- $\beta$ ) je večfunkcijski proinflammatory citokin, ki sodeluje pri modulaciji celične rasti, diferenciaciji in obnovi po poškodbi ter modulaciji imunskega sistema. Vrednosti tega citokina so med migreno bistveno

višje v primerjavi s kontrolno skupino, vendar med migreno z avro in migreno brez avre ni ugotovljena razlika. TGF- $\beta$ 1 velja za citokin trombocitnega izvora, saj človeški trombociti vsebujejo velike količine latentnega TGF- $\beta$ 1. Glede na to, da številne raziskave poudarjajo vlogo trombocitov pri migreni, lahko štejemo, da je TGF- $\beta$ 1 do določene mere vključen v patogenezo migrenskega napada. Možno je tudi, da je TGF- $\beta$ 1 povezan z nastankom sindroma kronične utrujenosti. Pretirana telovadba poveča koncentracijo aktivnega TGF- $\beta$ 1 v možganih, kar spremljata občutek utrujenosti in oslABLJENA motorična aktivnost. Ljudje, ki trpijo za migrenami, pogosto tožijo zaradi utrujenosti ali pomanjkanja moči v času migrenskih napadov in med njimi. Omenjene težave lahko povzročijo ravni TGF- $\beta$ 1 (6, 7).

Očitno je, da med migrenskimi napadi prihaja do določenih imunskih sprememb. Citokini veljajo za možne mediatorje bolečine pri nevrovaskularnem vnetju in so lahko vzrok za nastanek migrenske bolečine: lahko povzročijo sterilno vnetje meningealnih krvnih žil.

Provnetni citokini, kot so IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$  in TNF- $\alpha$ , so potentni induktorji sproščanja dušikovega oksida iz monocitov. Povečana sekrecija monocitnega dušikovega oksida pri bolnikih z migreno z avro lahko izhaja iz pozitivnega uravnavanja izražanja iNOS, kar pa izhaja iz sekundarnega začasnega povečanja aktivnosti NF-K $\beta$  (jedrni faktor iz družine inducibilnih transkripcijskih faktorjev) (8, 9).

Možno je, da citokini TH1/TH2 (pomočniške oz. *helper* celice) vplivajo na širjenje procesov, ki povzročajo migrensko bolečino. Po drugi strani pa pogosto ni mogoče določiti dejanske ravni citokinov v serumu zaradi njihove življenjske dobe in hitre razgradnje. Očistek citokinov je zelo hiter, merljiv v minutah, zato je priporočljivo izmeriti njihove koncentracije v 24-urnem urinu (9, 10).

Čeprav je z vlogo citokinov pri migrenskih glavobolih še veliko neznanega, ima imunski sistem pomembno vlogo pri nastanku, diagnostiki in zdravljenju migrenskih glavobolov (11).

Diagnoza migrene se postavlja na podlagi klinične slike (simptomi) in dnevnika glavobolov. Dodatne diagnostične metode se uporabljajo izključno v primeru nejasne klinične slike.

## PRIPOROČILA

Vsak izmed nas lahko vpliva na številne dejavnike v lastnem življenju, številni pa lahko vplivajo tudi na migreno. Pri zdravljenju migrene bi bilo telovadbo nedvomno treba vključiti v življenjski slog. Veliko se jih izogiba telovadbi, saj lahko povečana fizična obremenitev povzroči migrenske glavobole. Toda nekatere oblike telovadbe so uporabne pri odpravljanju migrene. Strokovnjaki priporočajo jogo ali tai chi, pa tudi druge vaje, ki združujejo um in telo. Takšna vadba zmanjšuje stres, ki je znani sprožilec migrene (1).

Pri posameznikih, ki so izpostavljeni stresu, obstaja večje tveganje za pojav migrene. Pomembno se je naučiti tehnike spopadanja s stresom, kot sta že navedeni vadbi, pa tudi uvesti druge spremembe, npr. da službenih obveznosti ne opravljate konec tedna, meditacije in druge tehnike sproščanja (12).

Hrana in pijača, ki ju vsak dan uživamo, sta lahko sprožilca migren, ne da bi se tega zavedali. Pomembno je ugotoviti problematična živila in jih izključiti z jedilnika. Najpogostejši sprožilci migrene so: alkohol, predvsem vino, kofein, čokolada, agrumi, zorjeni siri, predelana hrana, preveč soljena ali začinjena hrana, nekatere vrste fižola in oreščki, aditivi ter konzervansi. Ohranjanje ustrezne hidracije je zelo pomembno.

Spanec je še en dejavnik, ki ima velik vpliv na migreno. Na splošno bolj zdrav način življenja, ob pravilni prehrani in telovadbi, prinaša boljši spanec. Pomembna pa je tudi količina spanca, ki je povezana s pogostostjo in močjo napada. Posamezniki, ki spijo manj kot šest ur, so bolj nagnjeni h glavobolom. Žal pa enako velja tudi za tiste, ki spijo več kot osem ur. Priporočata se odhod v posteljo in zburjanje vedno ob isti uri, tudi ob nedelovnih dneh (13, 14).

Iz vsega zgoraj navedenega je razvidno, da migrena vpliva na družbeno in čustveno življenje posameznika. Z gospodarskega vidika vpliva tudi na splošno prebivalstvo, če upoštevamo njeno pogostost in dejstvo, da povzroči milijone izgubljenih delovnih dni.

S čustvenega vidika migrena povzroči nihanja razpoloženja, kar privede do občutka nemoči in brezupa, kar povzroča še večji stres ter izhodišče za prihodnje migrenske napade. Migrena je pogosto bolezen celotne družine, saj lahko privede do tega, da družinski člani nimajo razumevanja za osebe z migreno. Na srečo lahko na marsikaj vplivamo sami z zmanjšanjem stresa, spreminjanjem življenjskih navad, sproščanjem in organiziranjem prostega časa. Pomembno je, da si okolje poskusimo narediti prijetno za življenje in delo, da si organiziramo dan ter se dobro naspimo. Hrana, način prehranjevanja in prehranjevalne navade vplivajo na nastanek migrene, njeno pogostost ter trajanje napada. Število in kakovost dnevnih obrokov sta ključnega pomena za pravilno delovanje telesa ter ohranjanje zdravja. Izbrati je treba delo, ki ga bomo opravljali z užitkom, uživati v hrani, ki dobro dene, narediti tedenski urnik telovadbe, telovaditi in dovolj spati.

## LITERATURA

1. Demarin V. *Pobijedimo migrenu i druge glavobolje*. Zagreb, Naklada Zadro, 2007.
2. Demarin V, Baš-Sesić i suradnici. *Glavobolja i druga bolna stanja*. Zagreb, Medicinska naklada, 2011.
3. Kowalska M, Prendecki M, Kozubski W, et al. *Molecular factors in migraine. Oncotarget*. 2016; 7 (31): 50708–18.
4. Theoharides TC, Cochrane DE. *Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress*. *J Neuroimmunol* 2004; 146: 1–12.

5. Empl M, Sostak P, Riedel M, et al. Decreased sTNF-RI in migraine patients? *Cephalalgia* 2003; 23: 55–8.
6. Ishizaki K, Takeshima T, Fukuhara Y, et al. Increased Plasma Transforming Growth Factor  $\beta$ 1 in migraine. *Headache*. 2005; 45: 1224–8.
7. Blobel G. C., Schiemann W. P., Lodish H. F. Role of Transforming Growth Factor Beta in human diseases. *N Engl J Med* 2000; 342: 1350–8.
8. Munno I, Marinaro M, Bassi A. Immunological aspects in migraine: increase of IL10 plasma levels during attack. *Headache* 2001; 41: 764–7.
9. Fidan I, Yuksel S, Ymir T, et al. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. *J Neuroimmunol* 2006; 171: 184–8.
10. Perini F, D'andrea G, Galloni E, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache* 2005; 45: 926–31.
11. Sarchielli P, Floridi A, Mancini M, et al. NF-kappaB activity and iNOS expression in monocytes from internal jugular blood of migraine without aura patients during attacks. *Cephalalgia* 2006; 26: 1071–9.
12. Nordquist C. Lifestyle changes may reduce migraine. *Med News Today*. 2013 [citirano 2020 Marec 11]. Doseglivo na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/261727>
13. Winter AC, Hoffmann W, Meisinger C, et al. Association between lifestyle factors and headache. *The Journal of Headache and Pain*. 2011; 12 (2): 147–55.
14. Demarin V. Benefits of Mediterranean Lifestyle on Brain Health. V *Healthy Lifestyle and Prevention of Stroke and Other Brain Impairments*. Zagreb, 2019: 100–10.



## MIGRENA IN KOMORBIDNA STANJA COMORBIDITY IN MIGRAINE

*Nuša Breznik, Tanja Hojs Fabjan*

### POVZETEK

Migrena je ena najpogostejših oblik glavobola, ki vpliva na slabšo kakovost življenja, predstavlja veliko breme za prebivalstvo in javnozdravstveni problem. O komorbidnih stanjih govorimo, kadar se dve ali več stanj pojavljajo hkrati pri posamezniku in je njihov pojav več kot zgolj naključen. Dandanes obstaja že veliko dokazov, da se nekatera obolenja pojavljajo pri bolnikih z migreno pogosteje kot v splošni populaciji. Komorbidnost vpliva na večjo pogostost migrene in hitreje vodi v razvoj kronične oblike ter vpliva na vztrajanje kroničnosti. Poznavanje pridruženih bolezni je pomembno pri izbiri zdravljenja, saj lahko določeni preparati poslabšajo pridruženo bolezen oziroma s pravo izbiro lahko vplivamo na obe stanji hkrati.

Med komorbidne bolezni pri bolnikih z migreno najpogosteje vključujemo duševne in vedenjske motnje, možganskožilne in srčnožilne bolezni, odprto ovalno okno, epilepsijo in glavobol zaradi čezmernega jemanja zdravil. V prispevku bomo predstavili povezavo med naštetimi boleznimi in migreno ter pristop k zdravljenju.

**Ključne besede:** komorbidnost, migrena, zdravljenje.

### SUMMARY

Migraine is one of the most common headache disorders, affecting poorer quality of life, a major burden for the population and a public health problem. We are talking of comorbid conditions, when two or more conditions occur simultaneously in an individual and their occurrence is more than accidental. Today there is a lot of evidence that some diseases occur more frequently in migraine patients than in the general population. Comorbidity is related to a higher incidence of migraine attacks and leads to the development of a chronic form more quickly, and affects the persistence of the chronicity. Knowledge of any associated diseases is important in the choice of treatment, as certain preparations can aggravate the associated diseases, or with the right choice, we can affect both conditions at the same time. Comorbid diseases in migraine patients most commonly include mental and behavioural disorders, cerebrovascular and cardiovascular diseases, patent foramen ovale, epilepsy and medication overuse headaches. We present the most typical associations between these diseases and migraine and the proposed treatment approaches.

**Key words:** comorbidity, migraine, treatment.



## UVOD

Migrena je pogosta oblika primarnega glavobola, ki prizadene približno 12 % splošne populacije, pogosteje se pojavlja pri ženskah v srednjem starostnem obdobju in v nekaterih družinah (1). Dandanes obstaja že veliko študij in raziskav, ki potrjujejo, da imajo bolniki z migreno pogosto pridružena druga obolenja, kjer je pojavnost višja kot v splošni populaciji in najverjetneje ni zgolj naključna. Mehanizmi skupnega pojavljanja še niso popolnoma razjasnjeni, vendar nakazujejo na skupno podlago. Med temi so najpogostejše duševne in vedenjske motnje, možganskožilne in srčnožilne bolezni, odprto ovalno okno, epilepsija, glavobol zaradi čezmerne uporabe protibolečinskih zdravil idr. (2). Prepoznavna komorbidnih stanj je pomembna predvsem zaradi izbire zdravljenja, sodelovanja bolnika pri zdravljenju in uspešnosti zdravljenja. Velikokrat namreč dobro obvladovanje ene bolezni pomeni boljši odziv na zdravljenje druge. Pozorni smo, da z izbranim zdravilom pridružene bolezni ne poslabšamo, če je možno, pa izberemo zdravilo, ki ima pozitiven učinek na obe.

## DUŠEVNE IN VEDENJSKE MOTNJE

Dandanes je na voljo veliko število študij, ki dokazujejo, da imajo bolniki z migreno višjo stopnjo obolevnosti za duševnimi in vedenjskimi motnjami. Med najpogosteje omenjenimi so depresija, anksioznost, vedenjske motnje zaradi zlorabe dovoljenih ali prepovedanih substanc, posttravmatska stresna motnja, omenjajo pa se tudi motnja pozornosti v odrasli dobi, motnje spanja in osebnostne motnje. Če jih ne zdravimo, lahko vodijo v kronično obliko migrene in poslabšajo z migreno povezano onesposobljenost, vplivajo na slabšo kakovost življenja in slabši odziv na zdravljenje (3).

Depresija je pri bolnikih z migreno med najpogostejšimi duševnimi motnjami. Z več študijami so dokazali, da je tveganje 2,5-krat večje kot pri bolnikih brez migrene (3). Incidenca se med študijami precej razlikuje in znaša med 8,6 in 47,9 % (4). Še večja je povezava med kronično migreno in migreno z avro ter hudo depresivno epizodo, saj so ti bolniki podvrženi samomorilnim mislim, so slabo odzivni na zdravljenje in pogosto čezmerno posegajo po protibolečinskih zdravilih (2, 3). Tudi bipolarna afektivna motnja je pri bolnikih z avro pogostejša kot v splošni populaciji, kar velja tudi obratno, saj ima približno tretjina bolnikov z bipolarno afektivno motnjo migreno. Motnji si delita tudi nekaj skupnih značilnosti: epizodičnost, poslabšanje ob stresu, družinsko obremenjenost, odziv na protiepileptična zdravila (na primer valproat) (3). Simptome razpoloženskih motenj, kot so motnje spanja, pomanjkanje energije in izguba interesa, moramo aktivno iskati, saj bolniki običajno o depresivnem razpoloženju ne govorijo ter ga pripisujejo glavobolu.

Anksioznost je v primerjavi z motnjami razpoloženja še bolj povezana z migreno, predvsem s kronično migreno, saj imajo bolniki dva- do petkrat večje tveganje za razvoj anksioznosti in podobnih motenj; med temi so panične motnje,



fobije, obsesivno-kompulzivna motnja in generalizirana anksiozna motnja (2, 3). Pogosto je anksioznim motnjam pridružena še depresija (3, 5). Pri bolnikih z migreno je anksioznost predvsem povezana s strahom pred novim napadom, kar lahko vodi v pretirano izogibanje sprožilnim dejavnikom pri bolnikih s fobijami. Ob tem velja poudariti, da je stres eden izmed klasičnih sprožiteljv migrenskega napada in da bolniki s kronično migreno doživljajo visoke stopnje stresa (3). Zanimljivo pa ni dejstvo, da strah pred napadom hitreje vodi v glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravil, saj bolniki že ob najmanjših znakih možnega razvijajočega se napada posežejo po zdravilih. Pri nekaterih pa lahko pride do razvoja paničnih napadov, sploh če so v preteklosti imeli podobne znake ob resnem dogodku (na primer subarahnoidna krvavitev) (2).

Povezava med migreno in vedenjskimi motnjami zaradi zlorabe je nasprotujoča si, kar kažejo tudi različni rezultati objavljenih študij (2). Bolniki z migreno imajo večje tveganje za razvoj zlorabe protibolečinskih zdravil za lajšanje simptomov migrene. Približno dve tretjini bolnikov z glavobolom zaradi čezmerne uporabe protibolečinskih zdravil je odvisnih od zdravil za zdravljenje migrene (6). Bolniki z migreno, ki zlorablajo nikotin, alkohol, anksiolitike, so bolj dovzetni za razvoj odvisnosti, kar predstavlja dejavnik tveganja za čezmerno uporabo protibolečinskih zdravil (7). Migrena pa se pogosteje pojavlja tudi pri bolnikih s posttravmatsko stresno motnjo, ki so bili v preteklosti žrtve čustvene, fizične zlorabe, fizičnega zanemarjanja in/ali spolne zlorabe (8).

### **Mehanizem komorbidnosti migrene z duševnimi motnjami**

Možnih mehanizmov, ki bi pojasnili komorbidnost migrene in duševnih motenj, je več. Do zdaj zbrani podatki nakazujejo dvosmerno povezavo. Drugi možni mehanizem je skupni etiološki (okoljski ali genetski) dejavnik, ki bi lahko pojasnil hkratni obstoj obeh bolezni. Ne nazadnje lahko več bioloških, okoljskih ali genetskih faktorjev s skupnim delovanjem vpliva na stanje v možganih, ki vpliva na razvoj obeh skupin bolezni (nenormalen prenos nevrottransmitterjev, predvsem serotonina, hiperaktivnost hipotalamus-hipofizno-nadledvične osi, hormonske motnje, centralna senzitivacija ali druge biološke nenormalnosti) (2, 3).

Z dvema raziskavama v Franciji so ugotovili, da imajo bolniki z migreno in anksioznostjo ter depresijo slabšo kakovost življenja in večjo onesposobljenost kot tisti brez duševnih motenj (5, 9). Pri teh bolnikih so zaznavanje stresa, pretiravanje in umaknitveno vedenje bolj izraženi kot pri tistih, ki nimajo pridruženih duševnih motenj. Prav tako pa so zabeležili večje število migrenskih napadov, več porabljenih protimigrenskih zdravil (5) in slabše zadovoljstvo z njihovo učinkovitostjo (9). To podpirajo tudi podatki, da imajo bolniki s kronično migreno pogosteje pridruženi še anksioznost in depresijo ter da se glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravil pri bolnikih s kronično migreno razvije do štirikrat pogosteje kot pri tistih z epizodično (7).

## **Pristop k zdravljenju**

Ko se odločamo o zdravljenju migrene pri bolnikih s pridruženo duševno motnjo, moramo upoštevati resnost pridružene bolezni, bolnikove želje, tveganje za pojav neželenih učinkov in odziv na predhodno zdravljenje (10). Če je pridružena duševna motnja blaga, poskušamo z monoterapijo vplivati na obe bolezni. Kadar se zdravljenje duševnih motenj in migrene ne prekriva, moramo za vsako stanje uporabiti drugo zdravilo. Izogibati se poskušamo zdravilom, ki lahko povzročajo pomanjkanje energije, utrujenost, depresijo, če to ni možno, pa pojav neželenih učinkov pozorno spremljamo (3).

Izogibamo se zaviralcem beta adrenergičnih receptorjev, saj je znano, da lahko povzročijo razvoj anhedonije, razdražljivost in pomanjkanje energije. Nasprotno pa lahko pri bolnikih z visoko izraženo avtonomno anksioznostjo ta skupina zdravil dobro učinkuje (2). Med antidepresivi se za preventivno zdravljenje uporabljajo triciklični antidepresivi (TCA), glavna neželena učinka sta sedacija in povečanje telesne teže. Zaviralci ponovnega prevzema serotonina (SSRI) niso učinkoviti pri zdravljenju migrene, nekateri celo poročajo o razvoju glavobola kot neželenem učinku (11). Za učinkovite so se izkazali zaviralci monoamino oksidaze (MAOI), ki so uporabni pri bolnikih s pridruženo atipično obliko depresije in anksiozne motnje. Protiepileptična zdravila, na primer valproat in topiramet, sta uporabna kot stabilizatorja razpoloženja pri bolnikih z bipolarno afektivno motnjo, pri čemer je treba upoštevati, da lahko topiramet povzroča depresijo (2).

## **MOŽGANSKOŽILNE BOLEZNI**

Migrena z avro je povezana z možgansko hipoperfuzijo, sistemsko vaskulopatijo, endotelno disfunkcijo in hiperkoagulabilnim stanjem, kar naj bi vplivalo na povečano tveganje za srčnožilne ter možganskožilne dogodke (12). Še več, migrena naj bi bila povezana z asimptomatskimi spremembami na možganih, najdenih z magnetno resonanco (13). Ne nazadnje pa je absolutno tveganje za možgansko kap pri bolnikih z migreno majhno, saj se migrena pojavlja večinoma pri mlajših, ko je pojavnost možganske kapi nizka, ob migreni pa morajo biti prisotni tudi drugi dejavniki tveganja za možganskožilne bolezni (12).

Z metaanalizo 16 kohortnih študij iz leta 2018, v katero je bilo zajetih več kot milijon preiskovancev, so ugotovili, da imajo bolniki z migreno večje tveganje za ishemično in hemoragično možgansko kap. Še posebej to velja za migreno z avro. Razlike med spoloma niso zabeležili. Celokupna smrtnost ni bila višja kot v splošni populaciji, vendar pa je bila pri študijah, ki so imele daljši interval opazovanja, višja (12). Pomembno je poudariti, da se tveganje poveča za skoraj trikrat ob pridruženem kajenju in do štirikrat pri hkratni uporabi hormonske kontracepcije (14).

## **Patofiziologija**

Mehanizem, zaradi katerega je tveganje za ishemično možgansko kap pri migreni povečano, je kompleksen in ostaja nenatančno pojasnjen. Pri bolnikih z migreno so odkrili povišano agregacijo trombocitov, von Willebrandovega faktorja in višjo prevalenco hiperkoagulabilnih stanj (12). Nevrofiziološke študije so nakazale povezavo med migrensko avro in kortikalno razširjajočo se depresijo, za katero je znano, da lahko vodi do možganske hipoperfuzije in arterijske ishemije. Pri migreni gre torej za sistemsko žilno motnjo, kar dokazujeta slabša prožnost arterijskih sten in endotelna disfunkcija perifernega ožilja. K povečanemu tveganju pa prispeva tudi višja prevalenca drugih dejavnikov tveganja za možganskožilne bolezni pri bolnikih z migreno, kot so kajenje, hiperlipidemija, arterijska hipertenzija (2, 12).

### ***Migrenski infarkt***

O migrenskem infarktu govorimo, ko eden ali več simptomov avre pri bolnikih z znano migreno z avro traja več kot 60 minut, z magnetno resonanco lahko dokažemo ishemično lezijo v možganovini, ki ustreza simptomom, in ne moremo dokazati drugih vzrokov, ki bi lahko povzročili ishemijo. Po podatkih naj bi 80 % vseh bolnikov z migrenskim infarktom predhodno imelo avro. Tipično naj bi v mesecu pred infarktom bolniki zaznali hujše simptome avre (2, 15).

### ***Anevrizme možganskih arterij***

Migrena predstavlja dejavnik tveganja za anevrizmatsko subarahnoidno krvavitev, kar bi lahko pojasnili z višjo prevalenco možganskih anevrizem pri bolnikih z migreno, in večje tveganje za razpok anevrizme ali oboje. Med možnimi razlagami nestabilnosti žilne stene je žilni mehanizem, ki sodeluje v patofiziologiji migrene, ali drug pridružen žilni dejavnik tveganja, kot sta kajenje in arterijska hipertenzija. Bolniki z nerupturiranimi možganskimi anevrizmami imajo višjo prevalenco migrene, ki je primerljiva s prevalenco pri možganski kapi (16). V eni izmed retrospektivnih študij so ugotovili večjo incidenco migrene brez avre eno leto pred rupturo ali najdbo možganske anevrizme (15).

### ***Interakcija z drugimi žilnimi boleznimi***

Zmanjšan pretok v možganskem žilju med migrensko avro lahko skupaj s predobstoječo žilno patologijo poveča verjetnost za ishemični dogodek. Drugi možni mehanizem vključuje disekcijo vratnih arterij (17), ki pa je pogostejša pri migreni brez avre (18).

Nadomestno hormonsko zdravljenje v postmenopavzalnem obdobju je povezano tako z migreno kot ishemično kapjo, vendar pa imajo hormoni vlogo tako pri migreni brez avre kot tudi z njo, ki je v večji meri povezana s tveganjem za možgansko kap (2).

Pri nekaterih bolnikih sta lahko migrena in možganska kap skupna posledica druge bolezni. Med temi je treba omeniti cerebralno avtosomno dominantno arteriopatijo s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (CADASIL) (19), mitohondrijsko miopatijo, encefalopatijo, laktacidozo in možgansko kap (MELAS) (20) ter avtosomno dominantno vaskularno retinopatijo, migreno in Raynaudov fenomen (21). Gre sicer za različne bolezni, ki jih najdemo le pri redkih bolnikih z migreno in ne pojasnijo vseh povezav med možgansko kapjo ter migreno.

### **Genetski polimorfizem**

Družinska hemiplegična oblika migrene je avtosomno dominantna bolezen, pri kateri v dveh tretjinah primerov najdemo odgovorni gen na kromosomu 19p3, drugi odgovorni gen pa na kromosomu 1q21-23 (2). Zaradi širokega spektra klinične slike migrene je ta bolj verjetno posledica interakcije več polimorfizmov kot pa učinka ene genske mutacije. V nekaterih študijah so dokazali povezavo migrene z avro z genotipom MTHFR C677T (22), ki vodi do povišanih vrednosti homocisteina v serumu, ki je dejavnik tveganja za možgansko kap, vendar pa migrena ni povezana s hiperhomocisteinemijo. Analiza iz leta 2015 je pokazala močnejšo povezavo med migreno brez avre in ishemično kapjo, ki imata skupne genetske variante na več regijah. Povezava je bila močnejša pri dveh podtipih; kardioembolični kapi in kapi zaradi zapore večje žile (23).

### **Zdravljenje**

Celokupno tveganje za možgansko kap je pri bolnikih z migreno nizko, moramo pa biti pozorni na ostale dejavnike tveganja za možganskožilne bolezni (arterijska hipertenzija, kajenje, sladkorna bolezen, debelost). Ker jasna povezava med migreno in možgansko kapjo ni znana, posebna preventiva ni potrebna. Mladim ženskam z migreno z avro, ki kadijo, odsvetujemo kajenje, individualno pa je treba oceniti tveganje uporabe hormonske kontracepcije (24). Zdravljenje akutnega migrenskega napada z ergotamini ali triptani je pri bolnikih z znano srčnožilno boleznijo ali slabo urejeno arterijsko hipertenzijo kontraindicirano. Čeprav so v nekaterih študijah dokazali, da nizki odmerki acetilsalicilne kisline zmanjšajo verjetnost možganske kapi in tudi nekoliko znižajo pogostost migrene, to zdravljenje ni priporočeno; učinek je bil namreč viden le pri ženskah, starejših od 65 let, v tej starostni skupini pa je pojavnost migrene nizka (2).

Predvsem je pomembno, da bolnike, ki imajo migreno z avro, podučimo o tipičnih značilnostih migrenske avre in razlike te od možnih znakov ishemične kapi, kar pa je lahko včasih oteženo tudi za izkušene nevrologe. V večini primerov ima avra pozitivne simptome, ki zajemajo vid, traja manj kot eno uro, sledi pa ji migrenski glavobol. Če je avra podaljšana (več kot 60 minut), naj bolnik poišče zdravniško pomoč. Prav tako je priporočljivo, da bolnik obišče zdravnika, kadar se avra spremeni. Če pride do možganske kapi, sta obdelava in zdravljenje enaka kot pri ostalih bolnikih z možgansko kapjo (2).

Po najnovejših priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije iz leta 2019 je uporaba kombinirane hormonske kontracepcije pri bolnicah z migreno z avro kontraindicirana v vseh starostnih skupinah, prav tako pa se odsvetuje nadaljevanje s kontracepcijo, ki vsebuje samo progesteron. Pri bolnicah z migreno brez avre, mlajših od 35 let, se nadaljevanje kombinirane hormonske kontracepcije odsvetuje, pri starejših od 35 let pa je prepovedana (25).

### ***Specifična protimigrenska zdravila***

Dosedanji podatki kažejo, da uporaba triptanov ne povzroča lezij bele možganovine. Ob tem je treba poudariti, da je bila večina študij opravljenih na bolnikih brez znanih srčnožilnih bolezni. Med kontraindikacijami za uporabo triptanov sta obstoječa koronarna bolezen ali slabo urejena arterijska hipertenzija (2). Nadaljnje študije so pokazale, da trenutna ali predhodna uporaba triptanov ne poveča tveganja za možgansko ali srčno kap (26, 27). Kljub temu se uporaba triptanov pri bolnikih z visokim tveganjem za žilni dogodek (srčni, možganski ali periferni) odsvetuje.

Po do zdaj obstoječih podatkih so nova zdravila proti CGRP za preventivno zdravljenje migrene varna. Srčnožilni in možganskožilni neželeni učinki so bili primerljivi v skupini s placebom in skupini, ki je prejela zdravilo (28, 29, 30, 31), tudi v skupini z znanimi tveganji za srčnožilno ali možganskožilno obolenje (30). Vendar je ob tem treba poudariti, da so to rezultati krajših opazovanj, izključeni so bili bolniki, ki so v zadnjih 12 mesecih utrpeli kakršen koli žilni dogodek, zato sta pri bolnikih z znanimi možganskožilnimi obolenji potrebni individualna odločitev in posebna previdnost.

## **SRČNOŽILNE BOLEZNI**

Do zdaj imamo že veliko podatkov o povezavi med migreno in srčnožilnimi boleznimi, vendar nekatera vprašanja še vedno ostajajo nerazjasnjena. Za vse oblike migren je značilna večja pojavnost srčne kapi in klavdikacij, celokupna umrljivost pa je primerljiva s splošno populacijo (12). Predvsem je tveganje večje v skupini od 30 do 49 let, kasneje se tveganje zniža. Najbolj ogrožena skupina so ženske, stare med 40 in 49 let. Imajo pa bolniki z migreno pogosteje

pridružene tudi druge dejavnike tveganja za srčnožilne bolezni, kot so sladkorna bolezen, arterijska hipertenzija, hiperholesterolemija (32, 33, 34).

## Patofiziologija

Možni mehanizem, ki bi pojasnil povezavo med migreno in srčnožilnimi boleznimi, je endotelna disfunkcija, ki vodi v prokoagulantno, proinflatorno in proliferativno stanje, ki je predispozicija za aterogenezo. Klasični dejavniki tveganja za razvoj srčnožilnih bolezni se pojavljajo pri bolnikih z migreno pogosteje. Pri migreni pogosteje najdemo trombocitozo, policitemijo vero, povečano agregacijo trombocitov in povečane vrednosti faktorja aktivacije trombocitov, von Willebrandovega faktorja in antigen tkivnega aktivatorja plazminogena, ki so vsi povezani s povečanim tveganjem za srčnožilne bolezni (35). Za komorbidnost oziroma skupne dejavnike tveganja bi lahko bila odgovorna skupna genetska ali okoljska podlaga, ki vpliva tako na nastanek migrene kot srčnožilnega obolenja oziroma dejavnikov tveganja zanju. Med možna povezovalna člena spadata predvsem debelost in metabolni sindrom z vsemi komponentami (32, 33, 34).

## Zdravljenje

Kot pri ostali populaciji smo tudi pri bolnikih z migreno pozorni na prisotnost srčnožilnih bolezni in morebitne pridružene dejavnike tveganja. Bolnikom odsvetujemo kajenje, ženskam uporabo hormonske kontracepcije. Če oseba zboli za srčno kapjo, postopamo enako kot pri vseh drugih bolnikih in se držimo priporočil za sekundarno preventivo.

Zdravljenje s triptani je pri bolnikih z znano srčnožilno boleznijo ali z velikim tveganjem za razvoj srčnožilne bolezni kontraindicirano. Po do zdaj zbranih podatkih pri bolnikih, zdravljenih z biološkimi zdravili proti CGRP, niso zabeležili neželenih učinkov s strani srčnožilnega sistema (36). Potrebni pa so dodatni podatki iz daljših študij in tudi izkušenj v vsakdanjem življenju. Novo upanje za bolnike s srčnožilnimi obolenji, ki ne smejo prejemati triptanov, predstavlja zdravilo iz skupine selektivnih agonistov serotoninškega receptorja 5-HT<sub>1F</sub> (lasmiditan), ki ne povzroča vazokonstrikcije. Slabost zdravila so pogosti neželeni učinki, predvsem omotica in zaspanost (37).

## ODPRTO OVALNO OKNO

Ovalno okno je odprtina med obema preddvoroma in je nujna komponenta plodovega krvnega obtoka za prehod krvi, bogate s kisikom, iz desnega v levi preddvor. Po rojstvu se zaradi povečanega tlaka v levem preddvoru odprtina zapre. Če zapiranje ni popolno, ostane odprtina, ki jo zakriva zaklopki podobna formacija. Kadar je tlak v desnem preddvoru višji kot v levem, se

zaklopka odpre in dovoljuje pretok krvi iz desnega preddvora neposredno v levi preddvor, s tem pa tudi prehod paradoksnih embolusov, ki bi jih sicer pljučne kapilare prestregle (2). Pljuča imajo med drugim tudi pomembno vlogo v odstranjevanju biogenih aminov (noradrenalin) in serotonina, ki se v pljučih s pomočjo monoamin oksidaze razgradi. Po nekaterih ocenah naj bi se od 80 do 95 % serotonina izločilo prek pljuč (38).

Odprto ovalno okno najdemo pri približno 25 % splošne populacije, enako pri moških in ženskah (39). Pojavnost migrene je pri bolnikih z odprtim ovalnim oknom višja, predvsem pri večjem desno-levem obvodu (40).

### **Povezava med odprtim ovalnim oknom in migreno**

Trenutno še ni popolnoma razjasnjeno, ali je povezava med odprtim ovalnim oknom in migreno vzročna ali naključna ter ali sploh obstaja. Vzročna povezava je možna vsaj pri nekaterih bolnikih, sploh pri tistih, ki imajo atipične avre, hiperkoagulabilno stanje, veliko ovalno okno in večji desno-levi obvod. Možno je tudi, da je ovalno okno z migreno v večji meri povezano kot sprožitelj, in ne vzrok; torej desno-levi obvod lahko sproži migreno pri bolnikih s predobstoječimi dejavniki (na primer genetsko predispozicijo, nestabilnost možganske skorje, nagnjenost k trigeminalni aktivaciji ipd.). S to razlago bi tako pojasnili, zakaj nimajo vsi bolniki z odprtim ovalnim oknom migrene in zakaj ob zapiranju ovalnega okna dosežemo zmanjšanje pogostosti glavobolov, ne pa ozdravitve (2).

Dejavniki, ki podpirajo vzročno povezavo med odprtim ovalnim oknom in migreno, so:

- paradokсни embolusi, ki zaradi desno-levega obvoda potujejo do centralnega živčnega sistema, lahko s povzročitvijo ishemije ali na kak drug način pripeljejo do kortikalno razširjajoče se depresije (41);
- migrenski napad bi lahko sprožila povišana vrednost serotonina, ki zaradi desno-levega obvoda obide pljučni obtok in se ne izloči (38);
- takoj po zaprtju ovalnega okna je incidenca migrenskih napadov z avro višja, najverjetneje zaradi nastanka strdka na predelu zaprtja oziroma sproščanja vazoaktivnih snovi, po dodatku acetilsalicilne kisline ali klopidogetrela po zapiranju ovalnega okna pa se incidenca napadov zmanjša (42);
- desno-levi obvod kot vzročni dejavnik podpira tudi podatek o višji incidenci migrene pri bolnikih z drugimi vzroki obvoda (na primer dedna hemoragična teleangiektazija, najpogostejši dejavnik pljučnih arteriovenskih malformacij) (43).

Povezava med migreno in odprtim ovalnim oknom je lahko tudi naključna. Ena izmed teorij omenja skupni razvoj endokardija, endotelija in trombocitov. Nenormalen razvoj endokardija lahko povzroči odprto ovalno okno, nenormalen razvoj endotelija in trombocitov pa lahko vpliva na nastanek migrene. V tem

primeru bolezni nista vzročno povezani, nastaneta pa zaradi istega dejavnika (43).

## Zdravljenje

Številne retrospektivne študije so pokazale na izboljšanje po zapiranju ovalnega okna, izboljšanje pa je bolj izraženo pri bolnikih, ki imajo migreno z avro (44), pri bolnikih z večjim desno-levim obvodom in pri mlajših od 45 let (40). Omenjene študije naj bi bile pomanjkljive, saj so retrospektivne in nerandomizirane ter so bile osnovane predvsem na spominu bolnikov, indikacija za zapiranje ovalnega okna pa večinoma ni bila migrena, ampak druga zdravstvena stanja, povzročena zaradi odprtega ovalnega okna. Randomizirana, placebokontrolirana, dvojnoslpa študija iz leta 2008, v katero so vključili bolnike z refraktarno migreno, kjer je to bila tudi indikacija za zapiranje ovalnega okna, pa izboljšanja po zapiranju ni potrdila (45). Tudi v naslednjih letih se rezultati študij razlikujejo (46, 47, 48). Glede na te podatke migrena sama po sebi ni indikacija za zapiranje ovalnega okna.

## EPILEPSIJA

Tako pri migreni kot epilepsiji gre za nevrološko motnjo, ki se lahko kaže kot motnja zavesti, občutenja ali motorike. Entiteti se skupaj pojavljata pogosteje kot samostojno, prekrivanje kliničnih značilnosti pa predstavlja izziv za diferencialno diagnozo. Genetski in okoljski dejavniki za migreno ter epilepsijo se prekrivajo, s tem pa se prekrivajo tudi možnosti zdravljenja. Različne študije so pokazale, da je prevalenca migrene višja pri bolnikih z epilepsijo in obratno, predvsem to velja za migreno z avro (2, 49).

## Patofiziologija

Mehanizmi, ki povezujejo obe entiteti, so kompleksni in verjetno večvzročni. Med preprostejšimi razlagami je ta, da ishemija in poškodba možganov, ki nastane zaradi migrene, neposredno povečata tveganje za pojav epilepsije. Po drugi strani lahko epilepsija povzroči migreni podoben glavobol zaradi aktivacije meningealnih nociceptorjev (50). Čeprav se migreni podobni glavoboli lahko pojavijo po poškodbi ali možganski kapi, ki vplivata tudi na pojav epilepsije, pa teh glavobolov ne moremo uvrstiti v »migreno«, ki je v osnovi primarni glavobol. Prav tako se migrena ne pojavlja pogosteje pri dednih oblikah epilepsije. Skupni faktor entitetama je, da gre pri obeh za neravnovesje med ekscitacijo in inhibicijo. V obeh primerih gre za motnje v ionskem prenosu in prevodnosti oziroma za t. i. kanalčkopatije, hiperekscitabilnost in nižji prag za napad (51).



Trije glavni lokusi, ki so prisotni pri družinski obliki hemiplegične migrene, so povezani tudi z epilepsijo: CACNA1A, ATP1A2 in SCN1A. Genetske mutacije omenjenih genov so odgovorne za spremembo v ionski koncentraciji in membranskem potencialu ter vplivajo na hiperekscitabilno stanje (52).

Poleg komorbidnosti se migrena in epilepsija prekrivata v podobnem širjenju med napadom ter pridruženimi simptomi. Kljub podobnosti pa razlikovanje med njima načeloma ni težavno. Najpomembnejšo vlogo ima dobra anamneza, s pomočjo katere lahko razlikujemo simptome epileptičnega napada od migrenske avre. V splošnem velja, da migrenski napad nastane postopno in traja dlje časa, migreni sta pogosto pridruženi slabost ter bruhanje, po epileptičnem napadu pa se lahko pojavi daljše obdobje zmedenosti in letargije (2).

Elektroencefalografija (EEG) je pomembna in koristna pri diagnozi epilepsije, manj pri migreni. Incidenca epileptiformne aktivnosti je pri bolnikih z migreno višja kot pri splošni populaciji, vendar ne pripomore k pravilni diagnozi in celo lahko prispeva k napačni (53). EEG je koristen pri razlikovanju migrenske avre od epileptičnega napada, pripomore pa lahko k odkritju pridružene epilepsije. Migrena in epilepsija pa se lahko pojavljata hrkati v obliki migralske, za katero je značilno, da pride do epileptičnega napada med migrensko avro oziroma v njenem enournem intervalu. Pogostost pojava med bolniki z migreno in epilepsijo je med 1,7 in 16 % (2).

## Zdravljenje

Pri izbiri zdravljenja se moramo v primeru pridružene epilepsije izogibati zdravilom, ki znižajo epileptični prag (triptani, triciklični antidepresivi, nevroleptiki). Če je možno, izberemo zdravilo, ki je indicirano in dobro učinkuje na obe bolezni, kot so na primer valproat, gabapentin ter topirammat (54).

## ČEZMERNA UPORABA PROTIBOLEČINSKIH ZDRAVIL

Glavobol zaradi čezmerne uporabe protibolečinskih zdravil se razvije pri bolnikih z že obstoječim primarnim glavobolom (55). Med temi sta na prvem mestu migrena (v 65 %), sledijo ji tenzijski tip glavobola (27 %), mešani in drugi (8 %). Med dejavniki tveganja za razvoj glavobola zaradi čezmerne zlorabe zdravil pri bolnikih z migreno so anksioznost, depresija in nižji socioekonomski položaj (56).

## Patofiziologija

Natančni mehanizem, ki vodi v nastanek glavobola zaradi čezmerne uporabe protibolečinskih zdravil, ni znan. Dejavniki, ki bi lahko bili odgovorni, so lahko genetska predispozicija, centralna senzitivizacija in vedenjski faktorji:

- Da ima vlogo genetska predispozicija, nam govori dejstvo, da se ta oblika glavobola pojavlja skoraj izključno pri tistih, ki imajo primarni glavobol (55), protibolečinska sredstva imajo le vlogo kofaktorja pri razvoju kroničnega dnevnega glavobola pri genetsko podvrženih posameznikih. Sistematski pregled iz leta 2018 je pokazal, da je s povečanim tveganjem za razvoj glavobola zaradi čezmerne uporabe zdravil povezanih 33 genov s 50 polimorfizmi (57).
- Podobno kot pri migreni lahko tudi na to obliko glavobola vpliva centralna senzitizacija. Pri pogosti uporabi triptanov pride do občutnega zmanjšanja podtipov receptorjev 5-HT (1B in 1D) in spremembe v stopnji sinteze serotonina (55, 58). Podobno se prekriva tudi mehanizem nastanka migrene in paradokсне bolečine zaradi dolgotrajne uporabe opioidov. Pri obeh gre za povečano izražanje CGRP in povečano ekscitabilnost nevronov zadajšnjih rogov hrbtenjače. Descendentno inhibitorno nevronalno omrežje sega od čelnega režnja in hipotalamusa čez periakveduktalno sivino do rostralne ventromedialne podaljšane hrbtenjače ter do zadajšnjih rogov v možganskem deblu in hrbtenjači. Periakveduktalna sivina ima vlogo pri odtegnitvi od opioidov, motnja v delovanju v tem predelu pa bi lahko razložila, zakaj pogosta uporaba protibolečinskih zdravil vodi v razvoj glavobola zaradi čezmerne uporabe pri bolnikih z migreno (59).
- Ena izmed teorij predpostavlja, da je glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravil vedenjska motnja. Nekateri bolniki namreč kompulzivno posegajo po dodatnih zdravilih kljub negativnim posledicam, spet drugi pa ob analgetičnem učinku izkoriščajo še anksiolitični in sedativni učinek. Vedenja, ki vodijo v čezmerno uporabo, so predvsem strah pred glavobolom, pridružena anksioznost, motnje zaradi zlorabe in psihološka odvisnost (60).

## Zdravljenje

Najprej je treba na možnost razvoja čezmerne uporabe zdravil pri določenih bolnikih pomisliti in to preprečiti. Med te spadajo predvsem tisti s pogostejšimi glavoboli. Pri teh omejimo uporabo akutnih zdravil in začnemo s preventivnim zdravljenjem. Vse bolnike moramo o tem podučiti, jim nuditi oporo in jih ustrezno nadzorovati. Pozorni moramo biti na pridružene bolezni in stanja, saj nekatera zahtevajo predhodno zdravljenje, predvsem psihiatrične bolezni. Spodbujamo skrb za redno spanje, vadbo in obroke hrane. Za izbor preventivnega zdravljenja se držimo naslednjih principov: uporabimo zdravilo z najboljšim profilom neželenih učinkov, upoštevamo vpliv na pridružene bolezni in specifične indikacije, začnemo z nizkim odmerkom in ga postopoma povečujemo do učinkovitega oziroma do razvoja neželenih učinkov, če z enim nismo uspešni, poskusimo z drugim zdravilom; poskušamo biti uspešni z monoterapijo, vendar moramo biti pripravljeni tudi na uporabo kombinacije zdravil; z bolnikom se pogovorimo o realnih pričakovanjih. Med preizkušenimi obstoječimi zdravili, ki imajo učinek tako na kronični glavobol kot glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravil, so se za najbolj učinkovite izkazali topiramát, amitriptilin in valproát, pa tudi propranolol, fluoksetin in gabapentin. Ob tem pa je treba prekiniti z

zdravilom, ki ga bolnik zlorablja. Odvisno od zdravila lahko uporabo prekinemo takoj ali postopoma, poteka pa lahko ambulantno ali pod nadzorom v bolnišnici. Odtegnitveni simptomi zajemajo poslabšanje glavobola, slabost, bruhanje, agitacijo, nemir, motnje spanja in redko epileptični napad, trajajo od dva do deset dni, v povprečju 3,5 dneva. Ranljivo obdobje traja od tri do osem tednov, za tem se pa običajno pojavi občutno izboljšanje v pogostosti glavobolov. Ti bolniki so lahko slabše odzivni na akutno in preventivno zdravljenje še od dva do deset tednov, nekateri doživljenjsko (2).

## ZAKLJUČEK

Migrena je pogosta nevrološka motnja, ki vpliva na kakovost življenja. Bolniki imajo ob migreni pogosto pridružene bolezni, nekatere pa so z migreno povezane tesneje kot druge in se z migreno ne pojavljajo samo naključno. Natančni mehanizmi, zakaj se nekatere bolezni pogosteje pojavljajo hkrati kot druge, niso popolnoma razjasnjeni. Pomembno pa je, da na to možnost pomislimo in jih aktivno iščemo. Ta podatek namreč dobi še večjo težo pri izbiri zdravljenja, saj so nekatera za migreno specifična zdravila pri določenih boleznih odsvetovana ali celo prepovedana, po drugi strani pa je izhod zdravljenja migrene boljši, če zdravimo obe bolezni. Danes imamo na voljo veliko število zdravil, s katerimi lahko vplivamo na obe komorbidni stanji. Če je možno, uporabljamo monoterapijo, sicer pa moramo aktivno pristopiti k zdravljenju vseh pridruženih stanj. S tem vplivamo ne samo na boljšo kakovost življenja bolnika z migreno, ampak tudi na večjo varnost in boljše sodelovanje pri zdravljenju.

## LITERATURA

1. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S., et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001, 41 (7): 646–57.
2. Schoenen J., Dodick D., Sándor Peter S. *Comorbidity in Migraine*. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2011.
3. Minen MT, Dhaem OB, Diest AK, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016, 87 (7): 741–9.
4. Antonaci F., Nappi G., Galli F., et al. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain*. 2011, 12: 115–25.
5. Lantéri-Minet M., Radat F., Chautard MH, et al. Anxiety and depression associated with migraine: influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. *Pain*. 2005, 118: 319–26.
6. Radat F., Creac'h C., Guégan-Massardier E., et al. Behavioral dependence in patients with medication overuse headache: a cross-sectional study in consulting patients using the DSM-IV criteria. *Headache*. 2008, 48: 1026–36.
7. Radat F., Creac'h C., Swendsen JD, et al. From migraine to headache induced by chronic substance use: the role of psychiatric co-morbidity. *Cephalalgia*. 2005, 25: 519–22.
8. Tietjen GE, Peterlin BL. Childhood abuse and migraine: epidemiology, sex differences, and potential mechanisms. *Headache*. 2011, 51: 869–79.

9. Radat F, Mekies C, Géraud G, et al. Anxiety, stress and coping behaviours in primary care migraine patients: results of SMILE study. *Cephalalgia*. 2008, 28: 1115–25.
10. Peck KR, Smitherman TA, Baskin SM. Traditional and alternative treatments for depression: implications for migraine management. *Headache*. 2015, 55: 351–5.
11. Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Db Syst Rev*. 2005, 20 (3): CD002919.
12. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *Brit Med J Open*. 2018, 8 (3).
13. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004, 291: 427–34.
14. Donaghy M., Chang CL, Poulter N. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002, 73: 747–50.
15. Lebedeva ER, Gurary NM, Sakovich VP. Migraine before rupture of intracranial aneurysms. *J Headache Pain*. 2013, 14 (1): 15.
16. Witvoet EH, Pelzer N., Terwindt GM, et al. Migraine prevalence in patients with unruptured intracranial aneurysms: A case-control study. *Brain Behav*. 2017, 7 (5): e00662.
17. Pezzini A, Granello F, Grassi M, et al. History of migraine and the risk of spontaneous cervical artery dissection. *Cephalalgia*. 2005, 25: 575–80.
18. Metso TM, Tatlisumak T, DeBette S., et al. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology*. 2012, 78; 1221–1228.
19. Vahedi K, Chabriat H, Levy C., et al. Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. *Arch Neurol*. 2004, 61: 1237–40.
20. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S., et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol*. 1984, 16: 481–8.
21. Terwindt GM, Haan J., Ophoff RA, et al. Clinical and genetic analysis of a large Dutch family with autosomal dominant vascular retinopathy, migraine and Raynaud's phenomenon. *Brain*. 1998, 121: 303–16.
22. Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol*. 2006, 59: 372–5.
23. Malik R., Freilinger T., Winsvold BS, et al. Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: A genome-wide analysis of common variants. *Neurology*. 2015, 84 (21): 2132–45.
24. Bousser MG, Conard J., Kittner S., et al. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. *The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement*. *Cephalalgia*. 2000, 20: 155–6.
25. Sertafy, D. Update on the contraceptive contraindications. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2019, 48 (5): 297–307.
26. Hall GC, Brown MM, Mo J., et al. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology*. 2004, 62: 563–8.
27. Velentgas P., Cole JA, Mo J., et al. Severe vascular events in migraine patients. *Headache*. 2004, 44: 642–51.
28. Deng H., Li GG, Nie H., et al. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine – an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2020, 20 (1): 57.
29. Ashina M., Goadsby PJ, Reuter U., et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from five-year open-label extension study in episodic migraine. *Cephalalgia*. 2019, 39 (11): 1455–64.

30. Kudrow D., Pascual J., Winner PK, et al. Vascular safety of erenumab for migraine prevention. *Neurology*. 2020, 94 (5): e497–e510.
31. Bangs ME, Kudrow D., Wang S., et al. Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies. *BMC Neurol*. 2020, 20 (1): 25.
32. Bigal ME, Kurth T., Santanello N., et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*. 2010, 74 (8): 628–35.
33. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, et al. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005, 64 (4): 614–20.
34. Kurth T., Ridker PM, Buring JE. Migraine and biomarkers of cardiovascular disease in women. *Cephalalgia*. 2008, 28: 49–56.
35. Tietjen GE, Herial NA, White L., et al. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke*. 2009, 40: 2977–82.
36. Favoni V., Giani L., Al-Hassany L., et al. CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP? *J Headache Pain*. 2019, 20 (1): 27.
37. Lipton RB, Lombard L., Ruff DD, et al. Trajectory of migraine-related disability following long-term treatment with lasmiditan: results of the GLADIATOR study. *J Headache Pain*. 2020, 21 (1): 20.
38. Gillis CN, Pitt BR. The fate of circulating amines within the pulmonary circulation. *Ann Rev Physiol*. 1982, 44: 269–81.
39. Tembl J., Lago A., Sevilla T., et al. Migraine, patent foramen ovale and migraine triggers. *J Headache Pain*. 2007, 8: 7–12.
40. He YD, Yan XL, Qin C, et al. Transcatheter Patent Foramen Ovale Closure Is Effective in Alleviating Migraine in a 5-Year Follow-Up. *Front Neurol*. 2019, 10: 1224.
41. Nozari A., Dilekoz E., Sukhotinsky I., et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol*. 2010, 67: 221–9.
42. Wilmschurst PT, Nightingale S., Walsh KP, et al. Clopidogrel reduces migraine with aura after transcatheter closure of persistent foramen ovale and atrial septal defects. *Heart*. 2005, 91: 1173–5.
43. Thenganatt J., Schneiderman J., Hyland RH, et al. Migraines linked to intrapulmonary right-to-left shunt. *Headache*. 2006, 46: 439–43.
44. Shi YJ, Lv J., Han XT, et al. Migraine and percutaneous patent foramen ovale closure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017, 17 (1): 203.
45. Dowson A., Mullen MJ, Peatfield R., et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, double-blind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine. *Circulation*. 2008, 117 (11): 1397–1404.
46. Kheiri B., Abdalla A., Osman M., et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Migraine: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018, 11 (8): 816–18.
47. Wilmschurst, PT. Migraine with aura and persistent foramen ovale. *Eye (Lond)*. 2018, 32 (2): 184–8.
48. Tobis JM, Charles A., Silberstein SD, et al. Percutaneous Closure of Patent Foramen Ovale in Patients With Migraine: The PREMIUM Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017, 70 (22): 2766–74.
49. Duko B., Ayalew M., Toma A. The epidemiology of headaches among patients with epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2020, 21 (1): 3.
50. Syvertsen M., Helde G., Stovner LJ, et al. Headaches add to the burden of epilepsy. *Headache Pain*. 2007, 8: 224–30.
51. Rogawski, M. Common pathophysiological mechanisms of migraine and epilepsy. *Arch Neurol*. 2008, 65: 709–14.
52. Haan J., Terwindt GM, van den Maagdenberg AM, et al. A review of the genetic relation between migraine and epilepsy. *Cephalalgia*. 2008, 28: 105–11.

53. Schachter SC, Ito M., Wannamaker BB, et al. Incidence of spikes and paroxysmal rhythmic events in overnight ambulatory computer-assisted EEGs of normal subjects: a multicenter study. *J Clin Neurophysiol.* 1998, 15: 251–5.
54. Bigal ME, Lipton RB, Krymchantowski AV. The medical management of migraine. *Am J Ther.* 2004, 11: 130–40.
55. Diener HC, Limmroth V. Medication-overuse headache: a worldwide problem. *Lancet Neurol.* 2004, 3 (8): 475–83.
56. Olesen J., Welch KMA, Goadsby PJ, et al. *The Headaches.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
57. Cargnin S, Viana M, Sances G, et al. A systematic review and critical appraisal of gene polymorphism association studies in medication-overuse headache. *Cephalalgia.* 2018, 38 (7): 1361–73.
58. Reuter U., Salomone S., Ickenstein GW, et al. Effects of chronic sumatriptan and zolmitriptan treatment on 5-HT receptor expression and function in rats. *Cephalalgia.* 2004, 24: 398–407.
59. Boes CJ, Black DF, Dodick DW. Pathophysiology and management of transformed migraine and medication overuse headache. *Semin Neurol.* 2006, 26 (2): 232–41.
60. Saper JR, Hamel RL, Lake AE 3rd. Medication overuse headache (MOH) is a biobehavioural disorder. *Cephalalgia.* 2005, 25 (7): 545–6.

# POGLED ŽILNEGA NEUROLOGA NA MIGRENO

## MIGRAINE FROM A VASCULAR NEUROLOGIST'S PERSPECTIVE

Matija Zupan

### POVZETEK

Migrena je navkljub veliki pogostnosti še vedno ne popolnoma pojasnjena kronična živčno-žilna bolezen. Stoletja dolgo so jo razlagali kot izključno žilno bolezen, v zadnjih desetletjih pa se je pri razlagi njenega nastanka izrazilo okrepljena vloga motenega delovanja živčevja. To je privedlo do pogleda, da so žilne spremembe pri migreni le epifenomen, ki ni niti zadosten niti potreben za nastanek migrene. Po drugi strani ne gre prezreti znanih povezav med migreno in povečanim tveganjem za možgansko kap ter druga srčnožilna obolenja, ki jih patofiziološko ne razumemo popolnoma. Svojevrstno stičišče med migreno in žilno nevrologijo predstavlja migrenski infarkt, sicer redka oblika ishemične možganske kapi, ki najpogosteje prizadene vertebrobazilarno povirje, praviloma pri mladih ženskah. Odkrivajo povezave med ishemično in kortikalno razširjajočo se depresijo. Obenem je znano, da ishemična možganska kap lahko izzove nastanek migrenske avre. Tako migrena z avro lahko predstavlja posnemovalko akutne ishemične možganske kapi, na drugi strani pa njenega kameleona (redko klinično sliko), kar nedvomno sodi v sklop urgentne žilne nevrologije in včasih zaplete odločanje o reperfuzijskem zdravljenju. Klinični uspeh periferno delujočih protiteles proti peptidu v povezavi z genom kalcitonina (CGRP) ali njegovemu receptorju v preventivi migrene predstavlja pomembno spodbudo k vnovičnemu kritičnemu razmisleku o vlogi žilja pri migreni.

**Ključne besede:** kortikalna razširjajoča se depresija, migrena, migrenski infarkt, patofiziologija, protitelesa proti peptidu v povezavi z genom kalcitonina, žilna nevrologija.

### SUMMARY

Migraine, despite its high prevalence, is still an incompletely understood chronic neurovascular disorder. For centuries, migraine was considered to be a vascular disorder. However, during the recent decades, the emphasis has shifted to the neural imbalances associated with migraine. This has led to the view that vascular changes in migraine are merely an epiphenomenon that is neither sufficient nor necessary to induce migraine. On the other hand, we should not ignore the known, albeit not fully understood, link between migraine and an increased risk of stroke and other cardiovascular diseases. Migrainous infarction represents a unique link between migraine and vascular neurology, and is a rare form of ischemic stroke that most commonly affects the vertebrobasilar territory, usually in young women. Associations between ischemia and cortical spreading depression have been established. At the

same time, it is known that an ischemic stroke can cause migraine aura. Thus, a migraine with aura can be a mimic of an acute ischemic stroke, and on the other hand its chameleon (a rare clinical presentation). These two undoubtedly belong to the field of emergency vascular neurology, sometimes complicating decision making in reperfusion treatment. In addition, the clinical success of peripherally acting antibodies against the calcitonin gene-related peptide (CGRP) or its receptor in migraine prevention warrants a critical re-evaluation of the role of the vasculature in migraine.

**Key words:** calcitonin gene-related peptide antibodies, cortical spreading depression, migraine, migrainous infarction, pathophysiology, vascular neurology.

## UVOD

Migrena je s prevalenco okoli 12 %, ki je verjetno zaradi slabe prepoznave še vedno podcenjena, za glavobolom tenzijskega tipa najpogostnejša nevrološka bolezen (1) in ima pomembne globalne socioekonomske posledice (2). V razumevanju patofiziologije migrene je dolgo prevladovala žilna hipoteza, ki je glavobol povezovala z lobanjsko vazodilatacijo (3). V luči spoznanj o vplivu triptanov (agonistov serotoninских receptorjev 5-HT<sub>1B/1D</sub>) na sinaptični prenos v možganih (4) in vazodilatatorjev, ki ne sprožijo nujno migrenskega glavobola, se je okreplil pomen vloge motenega delovanja živčevja pri razumevanju migrene (5, 6). Posledično so vazodilatacijo začeli pojmovati kot epifenomen, pri razumevanju nastanka migrenskega glavobola pa je ključno mesto zavzela aktivacija ustreznih receptorjev (7). Po drugi strani pa, nekoliko paradokсно, učinkovitost monoklonskih protiteles, ki se vežejo na receptorje izven krvno-možganske pregrade (KMP), vzbuja pomisleke o zanemarjanju perifernega vpliva na migreno, ki najverjetneje vključuje žilje (8). Na podlagi genomskih raziskav (angl. »genome-wide association studies«) so pri bolnikih z migreno odkrili polimorfizme v genih, ki se izražajo v žilni steni in gladkomišičnih celicah, kar govori v prid pomembni vpletenosti žilja pri migreni (9).

Povezava med migreno in ishemično možgansko kapjo (IMK) zlasti pri ženskah, mlajših od 45 let, je dobro znana (10). Nasploš se migrena in IMK medsebojno prepletata v patofiziologiji in klinični sliki (11). Večina IMK pri bolnikih z migreno ne zadošča strogim merilom Mednarodne klasifikacije glavobola 3, različice beta, za migrenski infarkt (12). Napad migrene z avro lahko predstavlja diagnostično in terapevtsko dilemo, če sumimo na akutno IMK in je odprto vprašanje reperfuzijskega zdravljenja. Znano je, da so bolniki s posnemovalkami IMK manj ogroženi za zaplete intravenske trombolize kot bolniki z dejansko IMK (13), zato se v mejnih ali dvomljivih primerih ob vztrajanju pomembnih nevroloških izpadov odločimo za to zdravljenje. Kadar IMK izzove migrensko avro, pa govorimo o kameleonu oz. redki klinični sliki IMK, ki je včasih v akutni situaciji ne moremo z gotovostjo ločiti od migrenske avre brez infarkta niti na podlagi napredne slikovne diagnostike (14). Migrena in možganska kap se lahko



pojavnata pri istem bolniku v sklopu nekaterih dednih boleznih, najbolj znana je cerebralna avtosomno dominantna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (CADASIL). Manj je znano, da migrene povezujejo s povečanim tveganjem za hemoragično možgansko kap (HMK) (15).

V prispevku razpravljam o žilnih mehanizmih migrene in njeni povezavi z možgansko kapjo.

## **VLOGA ŽILJA V PATOFIZIOLOGIJI MIGRENE**

Nedvomno je vloga žilja pri migreni pomembna, veliko vprašanje pa je, ali žilje igra primarno vlogo v nastanku in vzdrževanju migrene (7). V nadaljevanju se dotikam žilne teorije migrene, vazoaktivnih snovi, ki izzovejo migrenski glavobol, razpravljam o nevezomotorni vlogi žilja, vlogi mastocitov pri komunikaciji med žiljem in nevroni ter delovanju protimigrenskih zdravil na žilje.

### **Žilna teorija migrene**

Z žilno teorijo so razlagali migreno dolga stoletja, vse od Galena dalje (16). Wolff je pred 80 leti prvi pokazal tesno povezavo med intenzivnostjo migrenskega glavobola in pulziranjem vej zunanjih karotidnih arterij, pri čemer je zmanjšanje amplitude pulzacij privedlo do zmanjšanja intenzivnosti glavobola (17). V isti raziskavi so uporabili ergot alkaloidne, ki so povzročili vazokonstrikcijo temporalnih in srednjih meningealnih arterij, kar je spremljalo zmanjšanje pulziranja in intenzivnosti glavobola. To je utemeljilo žilno teorijo, s katero so razlagali migreno še na začetku 21. stoletja. Prav nasprotno pa Ahn na 20 bolnikih ni ugotovil časovne povezanosti med migrenskim glavobolom in arterijskimi pulzacijami (18).

Domnevajo, da imajo vlogo v nocicepciji pri migreni tako zunaj- kot znotrajlobanjske arterije (19–21). Možno je, da jih oživčujejo končiči istega trovejnega živca, ki predirajo lobanjo (22). Asghar je med eksperimentalno izzvanim migrenskim glavobolom ugotavljal vazodilatacijo znotrajlobanjskih arterij (srednjih meningealnih in srednjih možganskih arterij) (20). V raziskavi z MR-angiografijo so ugotovili, da vazodilatacija zunajlobanjskih arterij (povrhnja temporalna arterija) ni povezana z migrenskim glavobolom, poročali pa so o blagi vazodilataciji znotrajlobanjskih arterij med spontanim migrenskim glavobolom (23).

### **Vazoaktivne snovi, povezane z migrenskim glavobolom**

Med vazodilatatorje, vpletene v patofiziologijo migrene, uvrščajo peptid v povezavi z genom kalcitonina (angl. calcitonin gene-related peptide, CGRP), hipofizni adenilatno ciklazo aktivirajoči polipeptid (angl. pituitary adenylate

cyclase-activating polypeptide, PACAP-38) in neurotransmitter dušikov oksid (NO) (24, 25). Prezreti ne gre niti vloge vazokonstriktorjev, kot je endotelin-1 (ET-1) (26).

### **CGRP**

CGRP najdemo na senzoričnih živčnih vlaknih, ki oživčujejo žile (27). Aktivacija CGRP-receptorjev lahko izzove tako od gladkomišičnih celic kot od endotelija odvisno aktivacijo (28). Infuzija CGRP pri bolnikih z migreno izzove migreni podoben glavobol, ki se pojavi z zamikom 1–5 ur po aplikaciji (29). To kaže, da periferno aplicirani CGRP verjetno deluje na receptorjih izven osrednjega živčevja, nemara v žilju (8). Po drugi strani pa je Levy poročal, da vazodilatacija pod vplivom CGRP ni izzvala nociceptivnega učinka v meningealnih nociceptorjih (30). Vprašanje za prihodnje raziskave je, ali vazodilatacija lahko senzitivizira duralne nociceptorje *in vivo* (8).

### **PACAP-38**

PACAP-38 najdemo v senzoričnih nevronih in v žilnih gladkomišičnih celicah (31). Znano je, da intravenska aplikacija PACAP-38 pri bolnikih z migreno lahko izzove migreni podoben glavobol (6). Tako kot CGRP tudi PACAP-38 povzroča vazodilatacijo srednje meningealne arterije (25).

### **NO**

NO, katerega donor je gliceriltrinitrat (GTN), je močan vazodilatator (32). Aplikacija GTN povzroči takojšen glavobol in z zamikom migreni podoben glavobol pri bolnikih z migreno ter blažji glavobol pri kontrolni skupini (33). Pomembno je, da v obeh raziskavah med fazo glavobola niso več ugotavljali vazodilatacije. To je skladno z raziskavo Olesena in sodelavcev, v kateri so bolečino zaznali šele po tem, ko je vazodilatacija že minila (34). Pomembno se je zavedati, da imajo vazoaktivne snovi, povezane z migreno, tudi učinke na živčevje in imunost (35).

### **Vazoaktivni intestinalni peptid**

Pojmovanje, da je vazodilatacija le epifenomen in ne vzročni dejavnik migrene, se je okrepilo po objavi raziskave, v kateri je aplikacija vazoaktivnega intestinalnega peptida (VIP) sicer privedla do vazodilatacije in blagega, ne pa migrenskega glavobola (5). Znano je, da infuzija CGRP, PACAP-38 ali GTN v nasprotju z VIP sproži dolgotrajnejšo vazodilatacijo (8). PACAP-38, ne pa VIP, povzroči vazodilatacijo srednje meningealne arterije (25). CGRP, PACAP-38 in GTN povzročajo sproščanje provnetnih molekul (8), medtem ko je VIP znan

po svojem imunoprotektivnem in protivnetnem učinku (36), mdr. tudi tako, da zavira degranulacijo mastocitov (37). Dlje trajajoča infuzija VIP bi lahko razkrila njegovo zmožnost, da izzove migreni podoben glavobol, po drugi strani pa njegovo protivnetno delovanje morda preprečuje nastanek migrenskega glavobola (8).

### **ET-1**

Plazemske ravni ET-1, močnega vazokonstriktorja, narastejo v zgodnji fazi migrenskega napada; ob začetku glavobola, 3–4 ure kasneje pa hitro upadejo (26). Receptorji ET-1 se nahajajo na endoteliju in žilnih gladkomišičnih celicah v osrednjem živčevju (8). Učinek ET-1 na receptorjih tipa A je dolgotrajna vazokonstrikcija prek delovanja na gladkomišične celice in zavora sinteze NO (8), na receptorjih tipa B na endoteliju pa sprva povečano sproščanje vazodilatatorjev NO ter prostaciklina, čemur sledi dolgotrajnejša vazokonstrikcija (8). Nespecifični antagonist ET-1 receptorjev bosentan zavira nevrogeno vnetje, ne pa tudi vazokonstrikcije, in ni učinkovit v zdravljenju migrene (38).

### **Nevazomotorna vloga žilja – nevrogeno vnetje**

Šele v zadnjem desetletju se več razpravlja o nevazomotorni vlogi žilja v migrenskem procesu – govorimo o nevrogenem žilnem vnetju (39). Duralno žilje naj bi prispevalo k nevrogenemu vnetju, ki aktivira senzorične nevrone in se odraža z vazodilatacijo, ekstravazacijo plazme ter sproščanjem provnetnih molekul iz mastocitov (40). Endotelij se odziva na dražljaje s sproščanjem vazoaktivnih snovi, kot je npr. ATP, ki preko purinergičnih receptorjev spodbuja sproščanje NO in provnetnih posrednikov iz endotelija (39). NO naj bi pripomogel k senzitivaciji aferentnih živčnih končičev in prispeval k nastanku migrenskega glavobola (8). Pomembno vlogo pripisujejo tudi žilnim gladkomišičnim celicam in fibroblastom (8).

### **Endotelij**

V prid endotelijski disfunkciji pri migreni govorijo zmanjšano število endotelijskih progenitornih celic v krvi (41), povečano število cirkulirajočih endotelijskih mikrodelcev pri ženskah z migreno z avro (42) in zmanjšana koncentracija stabilnih presnovkov NO v urinu v obdobju med migrenskimi napadi (43). Sumatriptan se veže na receptorje na žilnih endotelijskih celicah in zmanjša z ET-1 posredovano hiperalgezijo (44), kar govori v prid tezi, da protimigrenska zdravila učinkujejo protibolečinsko z delovanjem na endotelij (8).

## **Žilne gladkomišične celice**

Druge raziskave kažejo na moteno delovanje žilnih gladkomišičnih celic, ki se manj odzivajo na endotelijski NO (45). NO aktivira topno gvanilil ciklazo (tGC) v žilnih gladkomišičnih celicah, ki je verjetno vpletena v patogenezo migrene (46). Poročajo, da je tGC kot glavni receptor NO posrednik z NTG izzvanega migrenskega glavobola (46). Poleg vazodilatacije NO lahko vpliva na duralne nociceptorje prek poti NO-cGMP (47). Infuzija NTG povzroči odloženo meningealno vnetje (48).

## **Fibroblasti**

Fibroblasti v duri lahko sproščajo posrednike, ki senzitivirajo aferentne živčne končiče s sproščanjem interleukina-6 (IL-6) in povzročijo migreni podobne spremembe v živalskih modelih (49). Ravni IL-6 so povečane med migrenskim napadom (8). Kljub temu ostaja nejasno, ali fibroblasti v adventiciji duralnih žil *in vivo* lahko izločajo citokine, vpletene v migrenski proces (8).

## **Mastociti v komunikaciji med žiljem in nevroni**

Nevrogeno vnetje bi lahko bilo posledica aktivacije mastocitov, ki senzitivirajo nociceptorje in sprožijo migrenski glavobol (50). Aktivirani mastociti izločajo histamin, prostaglandine in številne druge provnetne peptide (51). Pokazali so, da sproščanje triptaze in histamina sprošča neuropeptide iz proksimalnih živčnih končičev ter prispeva k hiperalgeziji (51). To bi lahko pripomoglo k periferni senzitivaciji (8).

Znano je, da so vrednosti histamina v plazmi med migrenskim napadom povečane (8), infuzija histamina pa pri bolnikih z migreno sproži hud pulzirajoči glavobol (8). Po nekaterih raziskavah so se antihistaminiki izkazali za učinkovite pri zdravljenju migrene (52). Histamin povzroča vazodilatacijo kranialnih arterij prek aktivacije receptorjev tipa H1 na endoteliju, kar sproži nastanjanje NO (8), prispeva pa tudi k motenemu delovanju KMP (8).

Številni dokazi podpirajo idejo, da bi lahko vnetna bolečinska stanja spremenila prepustnost KMP. V mišjih modelih kortikalne razširjajoče se depresije (KRD) so ugotovili možganski edem, ekstravazacijo plazme in spremembo metaloproteaz ter matriksnih proteinov, kar je kazalo na okvaro KMP (8). Spremembe v vrzelnih stikih bi prav tako lahko igrale vlogo v migreni; tonabersat, zaviralec vrzelnih stikov, ki se veže na koneksin 43, je bil učinkovit pri nekaterih bolnikih z migreno z avro (8). Hkrati je koneksin 43 prisoten na nevronih in je eden od koneksinov, povezanih s celicami srčnožilnega sistema (8). Učinkovitost tonabersata bi lahko govorila v prid možni vlogi disfunkcije vrzelnih stikov pri migreni. Spremenjeno trigeminovaskularno mikrokoolje verjetno sproži komunikacijo med žiljem in živčnimi celicami. Meninge so zelo

prežljene in oživčene s senzoričnimi vlakni, ki prenašajo informacije na živčne celice višjega reda v možganih. Po eni od hipotez razširitev znotrajlobanjskih krvnih žil v duri mehanično aktivira trigeminalne perivaskularne aferentne končiče (8). Aktivirane živčne celice sproščajo molekule, ki povzročijo aktivacijo mastocitov in vazodilatacijo žil v okolici po principu pozitivne povratne zanke (8). Aktivacija mastocitov poveča žilno prepustnost in/ali povzroči aktivacijo živčnih celic in sproščanje neuropeptidov, kar povzroči sproščanje vnetnih posrednikov iz žil, ki modulirajo senzorični priliv (8).

## **Protimigrenska zdravila in njihov vpliv na žilje**

### ***Triptani***

Triptane, ki so postali zlati standard akutnega zdravljenja migrenskega glavobola (8), so razvili pred 30 leti na podlagi spoznanja, da intravenska infuzija serotonina lahko uspešno prepreči migrenski glavobol (53). Kljub temu mehanizem njihovega delovanja ni popolnoma pojasnjen. Znano je, da so triptani agonisti serotonininskih receptorjev 5-HT<sub>1B/D/FP</sub>, ki lahko zavrejo sproščanje neuropeptidov, vpletenih v migrenski proces, in delujejo vazokonstriktorno (8). Sumatriptan pri ljudeh in v živalskih modelih zniža ravni CGRP v plazmi (8). V raziskavi s SPECT (angl. single-photon emission computed tomography) in doplersko sonografijo na ljudeh so pokazali, da infuzija sumatriptana povzroči vazokonstrikcijo oz. normalizacijo premera tistih žil, ki so nenormalno razširjene (19, 20). To kaže, da triptani povzročajo pomembno vazokonstrikcijo le v dilatiranih žilah med migrenskim napadom (8). Iz klinične prakse vemo, da so triptani najbolj učinkoviti, če jih apliciramo v prvih dveh urah po začetku napada (8). To obdobje se ujema z vazodilatacijo po aplikaciji CGRP (54). Hkrati se sumatriptan ni izkazal z učinkovitostjo pri drugih vrstah bolečine, z izjemo akutnega napada glavobola v rojih (55), kar bi lahko bilo povezano z žilnim dogajanjem pri migreni (8).

### ***Gepanti in protitelesa proti CGRP***

Receptorje CGRP najdemo povsod v kranialnem žilju. Olcegepant je nepeptidni CGRP antagonist z visoko specifičnostjo za humane CGRP-receptorje in je učinkovit pri migreni (56). Olcegepant zavira dilatacijo srednje meningealne in zunajlobanjskih temporalnih arterij (8). Podobno tudi telcagepant zavira vazodilatacijo humanih možganskih in meningealnih arterij *in vitro* (57). Gepanti prve generacije, v katero sodita zgoraj omenjena, se niso uveljavili v klinični praksi zaradi hepatotoksičnosti in/ali težav s peroralno formulacijo zdravila (58). Protitelesa proti CGRP ne prehajajo KMP, tako da se lahko razporedijo intrakranialno tam, kjer KMP ni: v duri, trigeminalnem gangliju in žilju (59). Opažanja dopuščajo možnost, da nekateri učinki CGRP-antagonistov vključujejo žilje (8).

## MIGRENA, MOŽGANSKA KAP IN DRUGE SRČNOŽILNE BOLEZNI

Znano je, da imajo bolniki z migreno z avro dvakrat višje tveganje za IMK (60). Tveganje je še večje pri bolnikih s pogostimi migrenskimi napadi (61). Večina raziskav ni pokazala povezave med migreno brez avre in IMK (12). V največji metaanalizi na več kot milijon ljudi je bila migrena povezana z višjim dolgoročnim tveganjem za IMK in HMK pa tudi miokardni infarkt (62). Na podlagi metaanalize genomskih raziskav so ugotovili 38 lokusov pri migreni, povezanih z geni, ki se izražajo v arterijski žilni steni (9). Nekateri od njih so povezani z motenim delovanjem gladkomišičnih žilnih celic in srčnožilnimi boleznimi v povezavi z migreno kot pridruženo motnjo (8).

Menijo, da imata migrena in arterijska hipertenzija (AH) visoko prevalenco komorbidnosti (8). Kar 61 % bolnikov z glavobolom zaradi čezmernega uživanja zdravil in migreno je imelo AH (63), ob tem pa so imeli bolniki z avro tudi višje vrednosti sistoličnega krvnega tlaka. Migrena v reprodukcijskem obdobju pomembno pogosteje prizadene ženske (8). Preeklampsijo, glavni vzrok smrti nosečih žensk (8), že desetletja povezujejo z migreno (8). Velik delež žensk, ki se jim je migrena med nosečnostjo poslabšala, je imel tudi preeklampsijo. Ugotovili so, da je bila migrena povezana s preeklampsijo kar v 8 od 10 raziskav (8).

Menijo, da je renin-angiotenzinski sistem vpleten v patogenezo migrene (64). Na povezavo med AH in migreno kaže tudi učinkovitost protihipertenzivnih zdravil v preventivi migrene (zlasti zaviralcev angiotenzinske konvertaze in angiotenzinskih antagonistov) (8). Ugotavljajo, da je možganski natriuretični peptid povišan pri migreni (8), hkrati pa negativno regulira vzdražnost senzoričnih nevronov (8). Nekateri raziskave med AH in migreno niso našle povezave (8). Nekateri z migreno povezujejo arterijsko hipotenzijo (65), in sicer diastolično, ki so jo ugotovili pri normotenzivnih bolnikih na začetku migrenskega napada, med njim in še eno uro po njegovem koncu.

### Ishemična možganska kap in migrena

IMK se pri bolniku z migreno pojavlja kot: **1) možganski infarkt druge etiologije brez simptomov**, ki posnemajo migrensko avro, **2) možganski infarkt druge etiologije**, ki se kaže s simptomi migrenske avre, in **3) možganski infarkt**, ki nastopi v teku tipičnega napada migrene z avro – **migrenski infarkt (MI)** (11).

Neodvisni dejavniki tveganja za IMK pri migreni so MA, ženski spol, starost pod 45 let, oralni hormonski kontraceptivi in kajenje (66). Vazokonstriksijski učinek abortivnih protimigrenskih zdravil (zlasti ergotaminov, manj triptanov), ki lahko privede do povišanja krvnega tlaka, lahko prispeva k povečanju tveganja za IMK (67).

## **Migrenski infarkt**

Migrenski infarkt (1.4.3) Mednarodna klasifikacija glavobola 3 beta opredeljuje kot enega ali več simptomov migrenske avre, ki jih nevroanatomsko lahko povežemo z nevroradiološko dokazano ishemično lezijo v ustreznem žilnem povirju, ki nastopi v teku značilnega migrenskega napada z avro (12). MI se najpogosteje pojavlja v vertebrobazilarnem povirju in pri mlajših ženskah (12).

### **Diagnostični kriteriji (povzeto po 12):**

- A. Migrenski napad z avro, ki izpolnjuje kriterija B in C,
- B. pri bolniku z *1.2 migreno z avro* in značilnostmi prejšnjih napadov, pri čemer eden ali več simptomov avre vztraja več kot 60 minut,
- C. slikovne preiskave prikažejo ishemičen infarkt v ustreznem žilnem povirju,
- D. ne moremo ga bolje pojasniti z drugo diagnozo Mednarodne klasifikacije glavobola 3 beta.

## **Mehanizmi povezave med migreno in ishemično možgansko kapjo**

Stične točke med migreno in IMK naj bi predstavljali KRD, endotelij, hiperkoagulabilnost, OOO ter genetske bolezni, ki se manifestirajo z migreno in IMK.

### *Kortikalna razširjajoča se depresija*

Med KRD val depolarizacije povzroča motnjo ionske homeostaze in poveča dovzetnost nevronov za ishemično okvaro (68). Razširjajoča se depolarizacija vodi v hipervzdražnost, ki ji sledi razširjajoča se depresija. Trajanje depolarizacije in lokalna raven energije v nevronih sta pri tem pomembna dejavnika. Visoke ravni energije lahko vodijo v razširjajočo se depresijo, nizke ravni in nizka perfuzija pa v nerazširjajočo se depresijo ter celično smrt. KRD je povezana s sproščanjem ekscitacijskih aminokislin (glutamat), vpletenih v ishemično okvaro nevronov (11).

### *Endotelij in migrena*

Migreno štejejo kot predispozicijo za spontano disekcijo vratnih arterij; domnevajo, da je v ozadju generalizirana žilna motnja, ki bolnike nagiba k obema boleznima (69). Endotelijska disfunkcija naj bi imela za posledico zmanjšano zmožnost poprave endotelija, to pa bi lahko prispevalo k večjemu tveganju za nastanek IMK (70). Ženske z migreno z avro imajo več endotelijskih mikrodcelcev v periferni krvi, medtem ko je bilo število monocitnih in trombocitnih mikrodcelcev povečano pri vseh bolnikih z migreno z avro (9). Večje število endotelijskih mikrodcelcev povezujejo z zmanjšano periferno endotelijsko funkcijo, tako da bi lahko meritev teh predstavljala metodo spremljanja endotelijske funkcije (71). Ženske z migreno z avro imajo nižje

ravni stromalnega faktorja 1 alfa, pomembnega modulatorja endotelijske integritete, ki pripomore k sproščanju žilnih matičnih celic (72).

### *Hiperkoagulabilnost*

Že dolgo je odprto vprašanje, kaj povzroča povečano tveganje za IMK pri bolnicah z migreno v predmenopavznem obdobju, ki praviloma nimajo znanih dejavnikov tveganja za aterosklerozo (66). Raziskave so pokazale povezavo med migreno, zlasti z avro, in povišanimi ravni estradiola (hormonski kontraceptivi, nosečnost), povečanim številom trombocitov in eritrocitov, antigenom von Willebrandovega faktorja, fibrinogenom, antigenom tkivnega aktivatorja plazminogena in endotelijskimi mikrodelci (71). Hiperkoagulabilnost, ki je posledica navedenih dejavnikov, bi lahko razložila povečano tveganje za IMK pri mladih bolnicah z migreno, čeprav podrobnosti mehanizmov še niso pojasnjene.

Ena od zgodnjih teorij je predpostavljala, da lahko mikroembolus po agregaciji trombocitov povzroči migrensko avro ali prehodni ishemični napad (tranzitorna ishemična ataka, TIA) in da migrenska avra predstavlja ekvivalent TIA (72). V prid tej domnevi do neke mere govorijo povečana raven fibrinogena, D-dimerja in galektina-3 pri bolnikih z migreno (73). Raziskave na živalskih modelih kažejo, da hipoperfuzija lahko sproži KRD brez infarkta (74). Drugi izsledki kažejo, da KRD lahko privede do oslabitve KMP in okvare endotelija ter da je migrena lahko povezana s hiperkoagulabilnostjo zaradi stresa (71).

V zadnjem času se pojavljajo dokazi o genetskem vplivu na povezavo med migreno in IMK, pri čemer ima genetska nagnjenost pomembno vlogo pri pojavu migrene ter IMK. Kutai in sodelavci so pokazali visoko pojavnost mutacij v genu za koagulacijski faktor V A1691G in faktor II G20210A v skupini pediatričnih bolnikov z migreno ter znatno povečano aktivnost faktorja VIII pri 25 % iste skupine bolnikov judovskega izvora (75). Avtorji priporočajo opraviti teste trombofilije pri bolnikih z migreno in poudarjajo pomen večjega zavedanja o hiperkoagulabilnosti v času migrenskih napadov ter izven njih.

### *Migrena in odprto ovalno okno*

Povezava med OOO in migreno ni znana. Tako migrena kot OOO sta pogosta v splošni populaciji (76). Obdukcijska raziskava na 956 odraslih srcih je prikazala skupno pojavnost OOO v 27,3 % (77). Obstaja več možnih mehanizmov, ki v prisotnosti OOO lahko privedejo do migrene. Desno-levi šant lahko privede subklinične emboluse in presnovke iz venskega sistema, ki obidejo pljuča, neposredno v arterijski krvni obtok, kar potencialno privede do draženja trigeminalnega živca in žilja dure, kar naj bi sprožilo migreno (78). OOO lahko povzroči prehodno hipoksijo, ki naj bi privedla do subkliničnih infarktov v možganih, ki vodijo do draženja in nagnjenosti k migreni (79).



Raziskave, v katerih so raziskovali povezavo med migreno in OOO, so številne, a mnoge slabe kakovosti, njihovi rezultati pa si nasprotujejo (80). Zlasti starejše opazovalne raziskave poročajo o povezavi med migreno in OOO, zlasti pri migreni z avro (81). V zadnjem času raziskave niso odkrile povezave med razširjenostjo OOO in migreno z avro (76, 82, 83). V študiji Larossa in sod. (84) niso ugotovili razlik v razširjenosti OOO pri bolnikih s kronično migreno v primerjavi z bolniki z epizodno migreno. Zato se zdi, da prisotnost OOO ni povezana s pogostnostjo napadov migrene.

V treh randomiziranih raziskavah, ki so raziskovale povezavo med migreno in OOO (MIST, PREMIUM in PRIMA), se zapiranje OOO ni izkazalo z zmanjšanjem pojavljanja migrenskega glavobola (85–87). Le v raziskavi MIST so placebo učinek preverjali z lažnim zapiranjem, hkrati pa so le v tej raziskavi izključili bolnike z drugimi indikacijami za zapiranje OOO (85). Na podlagi zgornjih dokazov zapiranje OOO v preventivi migrene ni priporočljivo. O zapiranju OOO lahko presojamo le na individualni osnovi pri bolnikih z zelo pogostimi napadi z migrensko avro in izrazito onesposobljenostjo po poglobljenem razmisleku, če druga preventivna terapija ni učinkovita (80).

#### *Genetske bolezni, ki se kažejo z migreno in ishemično možgansko kapjo*

Znanih je več sicer redkih genetskih bolezni, ki se klinično kažejo z migreno in IMK. Nanje je treba pomisliti pri bolnikih z migreno in družinsko obremenjenostjo z IMK ali demenco. Dejansko pa tudi drugi dokazi govorijo v prid skupni genetski osnovi migrene in žilnih bolezni (88).

Najbolj in najdlje poznana bolezen je CADASIL, pri kateri je migrena prisotna v več kot  $\frac{3}{4}$  primerov (89). V veliki večini gre za migreno z avro, ki je pogosto prolongirana in zapletena, tudi pri starejših osebah (90). Hkrati se pri CADASIL pojavljajo lakunarne ishemične možganske kapi že v mlajši odrasli dobi in kognitivni upad (89).

Bistveno redkejša je cerebralna avtosomno recesivna arteriopatija s subkortikalnimi infarkti in levkoencefalopatijo (CARASIL), v preteklosti znana le pri daljnovzhodni azijski populaciji, a v zadnjem desetletju opisana tudi pri Evropejcih (91). Pri CARASIL je migrena redkejša, v ospredju pa so ponavljajoči se lakunarni infarkti, napredujoči kognitivni upad, epileptični napadi in psihiatrična simptomatika, od nenevroloških težav pa zgodnja plešavost in degenerativne okvare medvretenčnih ploščic. Bolezen napreduje hitreje kot CADASIL in bolniki so že pri 40. letu navadno vezani na posteljo (92). Za razliko od CADASIL hiperintenzivne spremembe bele možganovine na MRI ne zajemajo subkortikalnih arkuatnih vlaken (92).

Retinalna vaskulopatija s cerebralno levkodistrofijo (RVCL) je avtosomno dominantna bolezen drobnih žil, ki vključuje več drugih entitet (93). Motnje vida se pojavijo v 4. ali 5. desetletju, sledijo TIA, IMK, migrena, kognitivni upad, epileptični napadi in psihiatrični simptomi. Bolezen ima napredujoči

potek s smrtjo 5–10 let po začetku simptomov (94). Značilno je pojavljanje Raynaudovega sindroma, kar govori v prid žilnemu fenotipu (95).

Mitohondrijska encefalomiopatija z laktatno acidozo in kapi podobnimi epizodami (MELAS) vključuje migreno ter IMK (88). Je večsistemska bolezen, z začetkom v otroštvu z generaliziranimi tonično-kloničnimi epileptičnimi napadi, migreni podobnimi epizodami z glavobolom, vegetativnimi simptomi in abdominalnimi težavami ter ponavljajočimi se epizodami akutnih nevroloških izpadov, pogosto s senzorinevralno naglušnostjo (88). Značilni so spremenjena rdeča mišična vlakna na biopsiji, povišan laktat v cerebrospinalni tekočini in v periferni krvi ter kalcinacije bazalnih ganglijev (88).

### **Hiperintenzivne spremembe bele možganovine**

Pri bolnikih z migreno pogosto najdemo hiperintenzivne spremembe bele možganovine na obteženih sekvencah T2 in FLAIR MRI možganov skupaj z večjo pojavnostjo subkliničnih možganskih infarktov (96). Običajno gre za multiple, majhne in točkaste spremembe v globoki ali periventrikularni beli možganovini. V številnih raziskavah so pokazali povezavo med migreno in spremembami bele možganovine, subkliničnimi infarktomi lezijami ter volumetričnimi spremembami sive in bele možganovine na MRI možganov (11). Povezava je pri migreni z avro močnejša in je verjetno neposredno povezana s kronično dolgotrajno migreno ter pogostostjo napadov. Klinični pomen sprememb bele možganovine, ki jih opažamo pri migreni, še vedno ni jasan. Nekateri avtorji nakazujejo, da so bele nepravilnosti odraz ishemične okvare, kar vodi k domnevi, da bi migrena lahko bila napredujoča možganska motnja (97). V danski raziskavi pri bolnikih z migreno z avro jim ni uspelo ugotoviti večjega tveganja za nesimptomatične ishemične infarkte in hiperintenzivne spremembe bele možganovine (98).

Lezije se večinoma nahajajo v čelnem režnju, limbičnem sistemu in temenskem režnju (99). Te spremembe bele možganovine so lahko koristen marker za kasnejše tveganje za IMK. Domnevajo, da zdravila z vazokonstriktivnim učinkom v zdravljenju migrene lahko pripomorejo k povečanemu številu hiperintenzivnih sprememb bele možganovine, kar naj bi veljalo za ergotamin, ne pa za triptane (67). Medtem ko naj bi čezmerna uporaba ergotamina povečala tveganje za možgansko- in srčnožilne bolezni (100), povezava med povečanim tveganjem za IMK in triptani doslej ni bila ugotovljena (101).

Dve metaanalizi sta pokazali, da imajo bolniki z migreno dva- do štirikrat večjo verjetnost sprememb bele možganovine (102, 103). Med migreno in hiperintenzivnimi spremembami obstaja močna povezava ne glede na pridružene bolezni (103). Možganski krvni pretok je pomembno nižji pri osebah z migreno z avro, ki imajo veliko breme hiperintenzivnih sprememb bele možganovine (104). Povišane ravni asimetričnega dimetilarginina naj bi vplivale na nastanek hiperintenzivnih sprememb bele možganovine z

delovanjem na avtoregulacijo v možganih in vazomotorično reaktivnost. Višje ravni simetričnega dimetilarginina pa naj bi posredno vplivale na sintezo NO (105). Pri mladih bolnikih je povezava med migreno in arteriosklerotičnimi dejavniki šibka (106).

## **Hemoragična možganska kap in migrena**

Migreno omenjajo kot dejavnik tveganja za hemoragično možgansko kap (HMK), a je povezava med njima šibkejša kot pri IMK. Metaanaliza, ki je zajela osem raziskav s skupaj 1600 primeri HMK, je pokazala, da je tveganje za HMK večje pri ženskah s katero koli obliko migrene in pri ženskah z migreno, mlajših od 45 let (15). Še vedno ostaja odprto vprašanje, ali gre tu dejansko za vzročno povezavo med njima, na kar bodo morda odgovorili v prihodnjih raziskavah.

Hereditarna infantilna hemipareza, retinalna arteriolarna tortuoznost in levkoencefalopatija vključujejo klinični spekter z začetkom v otroštvu ali v odrasli dobi z nevrološkimi ter sistemskimi simptomi (107). Gre za avtosomno dominantno bolezen z okvarjenim kolagenom tipa IV (108). Značilni so pojavljanje znotrajmožganskih krvavitev v povezavi s poškodbo glave, porencefalija, infantilna hemipareza in razvojni zaostanek pri otrocih, pri odraslih pa subkortikalne možganske krvavitve (109). Značilne so znotrajlobanjske anevrizme na notranji karotidni arteriji.

## **PREVENTIVNO ZDRAVLJENJE MIGRENE IN OBVLADOVANJE TVEGANJA ZA ŽILNE BOLEZNI**

Nedvomen pomen žilja v patogenezi migrene podpirajo učinkovita preventivna zdravila, ki imajo dokazan vpliv na žilje in jih uporabljamo pri vsakodnevnem delu z bolniki. Preventivna zdravila moramo izbrati glede na starost, spol, dejavnike tveganja za (možgansko/srčno)žilne bolezni in interakcije med njimi. Med protihipertenzivnimi zdravili velja izpostaviti zlasti sartane in zaviralce angiotenzinske konvertaze (kandesartan, lizinopril) (110), v preteklosti so bili v ospredju blokatorji receptorjev beta. Statini v monoterapiji in v kombinaciji z vitaminom D so lahko učinkoviti v preventivi migrene (111). Izbrati moramo torej takšno kombinacijo zdravil, ki bo zmanjšala pojavljanje migrenskih napadov in hkrati tveganje za IMK. Ključni sta prepoznavna in ustrezna obravnava dejavnikov tveganja za IMK pri bolnikih z migreno, kot so visok krvni tlak, kajenje, hormonski kontraceptivi ter spremembe življenjskega sloga (10). Nekateri domnevajo, da bo imelo pomembno vlogo v bližnji prihodnosti zgodnje ugotavljanje motenega delovanja endotelija. S kombiniranjem običajne MRI in molekularne MRI s tarčno molekulo P-selektinom so lahko identificirali aktivirane endotelijske celice po eksperimentalni TIA; to bi lahko omogočilo ločevanje TIA od migrene ali epileptičnega napada (112).

## SKLEPNE MISLI

Glavni mediator migrenskega glavobola je trigeminovaskularna enota, v kateri prihaja do nevrogenega vnetja, učinkovine, ki se izločajo, pa delujejo tudi na imunske celice. Pomembno vlogo igrata zunaj- in znotrajlobanjsko žilje, na kar kažejo: 1) vazoaktivne snovi, ki lahko izzovejo migreno, 2) učinkovita zdravila, ki učinkujejo v žilju, in 3) znana povezava med migreno in možgansko-ter srčnožilnimi boleznimi. Prispevka žilja ne gre razumeti le kot epifenomena procesov v živčevju, marveč kot pomemben vzročni dejavnik migrene. Stičišče žilne in živčne teorije migrene lahko predstavlja žilna aktivacija živčevja, zato bo k boljšemu razumevanju patofiziologije migrene odločilno prispevalo poznavanje povezav med žiljem, živčnimi celicami in imunskim sistemom (mastociti).

## LITERATURA

1. Burch RC, Loder S., Loder E., et al. *The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. Headache. 2015; 55 (1): 21–34.*
2. Agosti R. *Migraine Burden of Disease: From the Patient's Experience to a Socio-Economic View. Headache. 2018; 58 Suppl 1: 17–32.*
3. Wolff HG. *Headache and other head pain. New York: Oxford University Press; 1948.*
4. Kaube H., Hoskin KL, Goadsby PJ. *Inhibition by sumatriptan of central trigeminal neurones only after blood-brain barrier disruption. Br J Pharmacol. 1993; 109: 788–92.*
5. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM., et al. *Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilatation but does not induce migraine. Cephalalgia. 2007; 28: 226–36.*
6. Schytz HW, Birk S, Wienecke T, et al. *PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. Brain. 2009; 132 (Pt 1): 16–25.*
7. Goadsby PJ. *The vascular theory of migraine--a great story wrecked by the facts. Brain. 2009; 132 (Pt 1): 6–7.*
8. Mason BN, Russo AF. *Vascular Contributions to Migraine: Time to Revisit? Front Cell Neurosci. 2018; 12: 233.*
9. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. *Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. Nat Genet. 2016; 48 (8): 856–66.*
10. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, et al. *Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. BMJ. 2016; 353: i2610.*
11. Zhang Y, Parikh A, Qian S. *Migraine and stroke. Stroke Vasc Neurol. 2017; 2 (3): 160–67.*
12. *Migrainous infarction [internetni vir] [Citirano 21. Feb. 2020]. Dostopno na: <https://ichd-3.org/1-migraine/1-4-complications-of-migraine/1-4-3-migrainous-infarction-2/>.*
13. Tsvigoulis G1, Zand R, Katsanos AH, et al. *Safety of intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-year study and comprehensive meta-analysis. Stroke. 2015; 46 (5): 1281–7.*
14. Hebant B, Simmonet L, Moal JL, et al. *Solving the conundrum. A migrainous infarction or an infarct-induced migrainous attack? J Postgrad Med. 2019; 65: 181–3.*
15. Sacco S, Ornello R, Ripa P, et al. *Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. Stroke. 2013; 44 (11): 3032–8.*

16. Isler H. The Galenic tradition and migraine. *J Hist Neurosci.* 1992; 1: 227–33.
17. Tfelt-Hansen PC, Koehler, PJ. History of the use of ergotamine and dihydroergotamine in migraine from 1906 and onward. *Cephalalgia.* 2008; 28: 877–86.
18. Ahn AH. On the temporal relationship between throbbing migraine pain and arterial pulse. *Headache.* 2010; 50: 1507–10.
19. Asghar MS, Hansen AE, Kapijimpanga T, et al. (2010). Dilation by CGRP of middle meningeal artery and reversal by sumatriptan in normal volunteers. *Neurology.* 2010; 75: 1520–6.
20. Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol.* 2011; 69: 635–45.
21. Shevel E. The extracranial vascular theory of migraine – a great story confirmed by the facts. *Headache.* 2011; 51: 409–17.
22. Kosaras B, Jakubowski M, Kainz V, et al. Sensory innervation of the calvarial bones of the mouse. *J Comp Neurol.* 2009; 515: 331–48.
23. Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 454–61.
24. Russo AF. Overview of neuropeptides: awakening the senses? *Headache.* 2017; 57: 37–46.
25. Jansen-Olesen I, Hougaard Pedersen S. PACAP and its receptors in cranial arteries and mast cells. *J Headache Pain.* 2018; 19: 16.
26. Kallela M, Färkkilä M, Saijonmaa O, et al. Endothelin in migraine patients. *Cephalalgia.* 1998; 18: 329–32.
27. Russell FA, King R, Smillie SJ, et al. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014; 94: 1099–142.
28. Brain SD, Grant AD. Vascular actions of calcitonin gene-related peptide and adrenomedullin. *Physiol Rev.* 2004; 84: 903–34.
29. Yao G, Huang Q, Wang M, et al. Behavioral study of a rat model of migraine induced by CGRP. *Neurosci Lett.* 2017; 651: 134–9.
30. Levy D, Burstein R, Strassman AM. Calcitonin gene-related peptide does not excite or sensitize meningeal nociceptors: implications for the pathophysiology of migraine. *Ann Neurol.* 2005; 58: 698–705.
31. Vaudry D, Falluel-Morel A, Bourgault S, et al. Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide and its receptors: 20 years after the discovery. *Pharmacol Rev.* 2009; 61: 283–357.
32. Bonini MG, Stadler K, Silva SO, et al. Constitutive nitric oxide synthase activation is a significant route for nitroglycerin-mediated vasodilation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008; 105: 8569–74.
33. Thomsen LL, Kruuse C, Iversen HK, et al. A nitric oxide donor (nitroglycerin) triggers genuine migraine attacks. *Eur J Neurol.* 1994; 1: 73–80.
34. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol.* 1981; 9: 344–52.
35. Kaiser EA, Russo AF. CGRP and migraine: could PACAP play a role too? *Neuropeptides.* 2013; 47: 451–61.
36. Delgado M, Abad C, Martinez M, et al. Vasoactive intestinal peptide in the immune system: potential therapeutic role of inflammatory and autoimmune disease. *J Mol Med.* 2002; 80: 16–24.
37. Baun M, Pedersen MH, Olesen J, et al. Dural mast cell degranulation is a putative mechanism for headache induced by PACAP38. *Cephalalgia.* 2012; 32: 337–45.
38. May A, Gijsman HJ, Wallnofer A, et al. Endothelin antagonist bosentan blocks neurogenic inflammation, but is not effective in aborting migraine attacks. *Pain.* 1996; 67: 375–8.
39. Jacobs B, Dussor G. Neurovascular contributions to migraine: moving beyond vasodilation. *Neuroscience.* 2016; 338: 130–44.

40. Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med*. 2011; 13: e36.
41. Rodríguez-Osorio X, Sobrino T, Brea D, et al. Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology*. 2012; 79: 474–9.
42. Liman TG, Bachelier-Walenta K, Neeb L, et al. Circulating endothelial microparticles in female migraineurs with aura. *Cephalalgia*. 2015; 35: 88–94.
43. Tietjen GE, Herial NA, White L, et al. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke*. 2009; 40: 2977–82.
44. Joseph EK, Green PG, Bogen O, et al. Vascular endothelial cells mediate mechanical stimulation-induced enhancement of endothelin hyperalgesia via activation of P2X2/3 receptors on nociceptors. *J Neurosci*. 2013; 33: 2849–59.
45. Napoli R, Guardasole V, Zarra E, et al. Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine. *Neurology*. 2009; 72: 2111–4.
46. Ben Aissa M, Tipton AF, Bertels Z, et al. Soluble guanylyl cyclase is a critical regulator of migraine-associated pain. *Cephalalgia*. 2018; 38 (8): 1471–84.
47. Levy D, Strassman AM. Modulation of dural nociceptor mechanosensitivity by the nitric oxide-cyclic GMP signaling cascade. *J Neurophysiol*. 2004; 92: 766–72.
48. Zhang X, Kainz V, Zhao J, et al. Vascular extracellular signal-regulated kinase mediates migraine-related sensitization of meningeal nociceptors. *Ann Neurol*. 2013; 73: 741–50.
49. Wei X, Melemedjian OK, Ahn DD, et al. Dural fibroblasts play a potential role in headache pathophysiology. *Pain*. 2014; 155: 1238–44.
50. Levy D. Migraine pain, meningeal inflammation and mast cells. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13: 237–40.
51. Aich A, Afrin LB, Gupta K. Mast cell-mediated mechanisms of nociception. *Int J Mol Sci*. 2015; 16: 29069–92.
52. Yuan H, Silberstein SD. Histamine and migraine. *Headache*. 2018; 58: 184–93.
53. Humphrey PP, Feniuk W, Perren MJ, et al. The pharmacology of the novel 5-HT1-like receptor agonist, GR43175. *Cephalalgia*. 1989; 9: 23–33.
54. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, et al. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002; 22: 54–61.
55. Ahn AH, Basbaum AI. Where do triptans act in the treatment of migraine? *Pain*. 2005; 115: 1–4.
56. Edvinsson L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80: 193–99.
57. Edvinsson L, Chan KY, Eftekhari S, et al. Effect of the calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonist telcagepant in human cranial arteries. *Cephalalgia*. 2010; 30: 1233–40.
58. Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019; 28 (6): 555–67.
59. Favoni V, Giani L, Al-Hassany L, et al. CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP? *J Headache Pain*. 2019; 20 (1): 27.
60. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep*. 2014; 16: 524.
61. Kurth T, Schurks M, Logroscino G, et al. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology*. 2009; 73: 581–8.
62. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY, et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1152407 subjects. *BMJ Open*. 2018; 8: e020498.
63. Grebe HP, Nunes da Silva MJ, Diogo-Sousa L. [Role of arterial hypertension in comorbidity of chronic headaches]. *Rev Neurol*. 2001; 33: 119–22.
64. Ba'albaki H, Rapoport A. Mast cells activate the renin angiotensin system and contribute to migraine: a hypothesis. *Headache*. 2008; 48: 1499–505.

65. Seçil Y, Unde C, Beckmann YY, et al. Blood pressure changes in migraine patients before, during and after migraine attacks. *Pain Pract.* 2010; 10: 222–7.
66. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, et al. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2009; 339: b3914.
67. Laurell K, Lundström E. Migrainous infarction: aspects on risk factors and therapy. *Curr Pain Headache Rep.* 2012; 16: 255–60.
68. Dreier JP, Reiffurth C, Woitzik J, et al. How spreading depolarization can be the pathophysiological correlate of both migraine aura and stroke. *Acta Neurochir Suppl.* 2015; 120: 137–40.
69. Kurth T, Diener HC. Migraine and stroke: perspectives for stroke physicians. *Stroke.* 2012; 43: 3421–6.
70. Gibson LM, Whiteley W. The differential diagnosis of suspected stroke: a systematic review. *J R Coll Physicians Edinb.* 2013; 43: 114–8.
71. Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and migraine. *Headache.* 2018; 58 (1): 173–83.
72. Peatfield RC. Can transient ischaemic attacks and classical migraine always be distinguished? *Headache.* 1987; 27: 240–3.
73. Yucel Y, Tanriverdi H, Arkanoglu A, et al. Increased fibrinogen, D-dimer and galectin-3 levels in patients with migraine. *Neurol Sci.* 2014; 35: 545–9.
74. Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol.* 2010; 67: 221–9.
75. Kutai M, Raviv R, Levin C, et al. Migraine and hypercoagulability, are they related? A clinical study of thrombophilia in children with migraine. *Br J Haematol.* 2011; 152: 349–51.
76. Kahya Eren N, Bülbül NG, Yakar Tülüce S, et al. To be or not to be patent: the relationship between migraine and patent foramen ovale. *Headache.* 2015; 55: 934–42.
77. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc.* 1984; 59: 17–20.
78. Sharma A, Gheewala N, Silver P. Role of patent foramen ovale in migraine etiology and treatment: a review. *Echocardiography.* 2011; 28: 913–7.
79. Sevgi EB, Erdener SE, Demirci M, et al. Paradoxical air microembolism induces cerebral bioelectrical abnormalities and occasionally headache in patent foramen ovale patients with migraine. *J Am Heart Assoc.* 2012; 1: e001735.
80. Tariq N, Tepper SJ, Kriegler JS. Patent foramen ovale and migraine: closing the debate—a review. *Headache.* 2016; 56: 462–78.
81. Domitrz I, Mieszkowski J, Kamińska A. Relationship between migraine and patent foramen ovale: a study of 121 patients with migraine. *Headache.* 2007; 47: 1311–8.
82. Garg P, Servoss SJ, Wu JC, et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case control study. *Circulation.* 2010; 121: 1406–12.
83. Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation.* 2008; 118: 1419–24.
84. Larrosa D, Ramón C, Alvarez R, et al. No relationship between patent foramen ovale and migraine frequency. *Headache.* 2016; 56: 1466–73.
85. Dowson A, Mullen MJ, Peatfield R, et al. Migraine Intervention With STARFlex Technology (MIST) trial: a prospective, multicenter, doubleblind, sham-controlled trial to evaluate the effectiveness of patent foramen ovale closure with STARFlex septal repair implant to resolve refractory migraine headache. *Circulation.* 2008; 117: 1397–404.
86. Xing YQ, Guo YZ, Gao YS, et al. Effectiveness and safety of transcatheter patent foramen ovale closure for migraine (EASTFORM) Trial. *Sci Rep* 2016; 6: 39081.

87. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2029–36.
88. Malik R, Winsvold B, Auffenberg E, et al. The migraine-stroke connection: a genetic perspective. *Cephalalgia.* 2016; 36: 658–68.
89. Tan RY, Markus HS. CADASIL: migraine, encephalopathy, stroke and their inter-relationships. *PLoS One.* 2016; 11: e0157613.
90. Becker C, Brobert GP, Almqvist PM, et al. Migraine incidence, comorbidity and health resource utilization in the UK. *Cephalalgia.* 2008; 28: 57–64.
91. Mendioroz M, Fernández-Cadenas I, Del Río-Espinola A, et al. A missense HTRA1 mutation expands CARASIL syndrome to the Caucasian population. *Neurology.* 2010; 75: 2033–5.
92. Fukutake T. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): from discovery to gene identification. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011; 20: 85–93.
93. Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC, et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat Genet.* 2007; 39: 1068–70.
94. Ophoff RA, DeYoung J, Service SK, et al. Hereditary vascular retinopathy, cerebretinal vasculopathy, and hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy, and stroke map to a single locus on chromosome 3p21.1–p21.3. *Am J Hum Genet.* 2001; 69: 447–53.
95. Terwindt GM, Haan J, Ophoff RA, et al. Clinical and genetic analysis of a large Dutch family with autosomal dominant vascular retinopathy, migraine and Raynaud's phenomenon. *Brain.* 1998; 121: 303–16.
96. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA.* 2004; 291: 427–34.
97. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 906–17.
98. Gaist D, Garde E, Blaabjerg M, et al. Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study. *Brain.* 2016; 139: 2015–23.
99. Hu F, Qian ZW. Characteristic analysis of white matter lesions in migraine patients with MRI. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20: 1032–6.
100. Roberto G, Raschi E, Piccinni C, et al. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia.* 2015; 35: 118–31.
101. Dodick DW, Martin VT, Smith T, et al. Cardiovascular tolerability and safety of triptans: a review of clinical data. *Headache.* 2004; 44: S20–S30.
102. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, et al. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2013; 81: 1260–8.
103. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol.* 2004; 61: 1366–8.
104. Zhang Q, Datta R, Detre JA, et al. White matter lesion burden in migraine with aura may be associated with reduced cerebral blood flow. *Cephalalgia.* 2016; 033310241664976.
105. Erdélyi-Bótor S, Komáromy H, Kamson DO, et al. Serum L-arginine and dimethylarginine levels in migraine patients with brain white matter lesions. *Cephalalgia.* 2016; 34: 033310241665145.
106. Yasuda T, Kodera Y, Iijima K, et al. Characteristics of cerebral white matter lesions on MRI in juvenile patients with migraine. *Tokai J Exp Clin Med.* 2016; 41: 156–62.
107. Tan RY, Markus HS. Monogenic causes of stroke: now and the future. *J Neurol.* 2015; 262: 2601–16.



108. Vahedi K, Alamowitch S. Clinical spectrum of type IV collagen (COL4A1) mutations: a novel genetic multisystem disease. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24: 63–8.
109. Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke*. 2010; 41: e513–e518.
110. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003; 289: 65–9.
111. Buettner C, Nir RR, Bertisch SM, et al. Simvastatin and vitamin D for migraine prevention: a randomized, controlled trial. *Ann Neurol*. 2015; 78: 970–81.
112. Quenault A, Martinez de Lizarrondo S, Etard O, et al. Molecular magnetic resonance imaging discloses endothelial activation after transient ischaemic attack. *Brain*. 2017; 140: 146–57.



# TRAVMATSKA POŠKODBA MOŽGANOV IN MIGRENA

## TRAUMATIC BRAIN INJURY AND MIGRAINE

*Sandra Morović, Vida Demarin*

### POVZETEK

Blaga travmatska poškodba možganov, splošno znana tudi kot »pretres možganov«, vsako leto prizadene milijone ljudi, med katerimi so številni mladi posamezniki in športniki, ki kasneje trpijo za glavoboli ter drugimi posledicami.

Do 50 % pacientov ima težave en mesec, približno 20 % pa jih ima težave eno leto po pretresu.

Med pacienti z blago travmatsko poškodbo možganov, ki imajo dolgotrajne simptome, je zelo pogost posttravmatski glavobol. Približno 90 % pacientov trpi za tovrstnim glavobolom.

Posttravmatske migrene imajo še posebej visoko pojavnost in so povezane s slabšimi rezultati nevrokognitivnih testov, poslabšanjem drugih posttravmatskih simptomov ter podaljšanim okrevanjem.

**Ključne besede:** blaga travmatska poškodba možganov, glavobol, migrena, posttravmatska migrena, travmatska poškodba možganov.

### SUMMARY

Mild traumatic brain injury, popularly called "concussion" affects millions of people each year, many of which are young individuals and athletes who later suffer from headaches and other consequences. Up to 50% of patients experience difficulty at one month, and about 20% experience difficulty one year after concussion. Among patients with mild traumatic brain injuries who have protracted symptoms, post-traumatic headache is very common, and about 90% of patients in total experience headache symptoms. Post-traumatic migraines have especially high morbidity and are associated with lower neurocognitive test scores, aggravation of other post-traumatic symptoms, and a protracted recovery.

**Key words:** headache, migraine, mild traumatic brain injury, post-traumatic migraine, traumatic brain injury.

### UVOD

Blaga travmatska poškodba možganov, ki je pogosto imenovana »pretres možganov«, letno v Združenih državah Amerike prizadene približno 3,8



milijona ljudi (1, 2). Razširjenost je znatna: do 50 % pacientov po enem mesecu trpi za vztrajnimi težavami, 15–25 % pacientov pa ima težave še po enem letu (3). Med pacienti po blagi travmi glave, ki imajo dolgotrajne simptome, je pogost posttravmatski glavobol, saj kar 90 % pacientov trpi za glavobolom (4). Posttravmatske migrene imajo še posebej visoko pojavnost. Povezane so s slabšimi rezultati nevrokognitivnih testov, poslabšanjem drugih posttravmatskih simptomov in podaljšanim okrevanjem (5). Čeprav patofiziologija posttravmatske migrene ostaja nejasna, pri migreni, ki ni povezana s travmo možganov, opažamo povezavo z žariščnimi lezijami bele snovi v možganih (6).

Posttravmatski glavoboli so pogosti pri populaciji s travmatsko poškodbo glave, pri čemer je splošna razširjenost med 30 in 90 % (7). Približno pri 75 % izmed 1,7 milijona pacientov letno s travmatskimi poškodbami glave v Združenih državah je poškodba razvrščena med blage poškodbe (8). Posttravmatski glavoboli so pri tej populaciji lahko pomemben vzrok dolgotrajne onesposobljenosti. Frekvenca različnih tipov glavobolov po blagi poškodbi možganov se lahko v različnih študijah precej razlikuje.

## **BIOKEMIJSKE SPREMEMBE PRI POSTTRAVMATSKI POŠKODBI MOŽGANOV**

V zadnjem času se je povečalo število raziskav, ki kažejo na biokemijske nepravilnosti v različnih patoloških stanjih. Na področju glavobolov so bile opravljene številne raziskovalne študije, ki proučujejo biokemijske spremembe. Ugotovili so številne podobnosti v biokemijskih spremembah, ki so se pojavile pri migreni in eksperimentalni travmatski poškodbi možganov.

Najpogostejši simptom pri blagi travmatski poškodbi možganov je glavobol, ki v veliko primerih spominja na migreno, vendar je patofiziologija še vedno nejasna. Biokemični mehanizmi, za katere domnevajo, da so v obeh pogojih podobni, vključujejo zvišan zunajcelični kalij in znotrajcelični natrij, kalcij in klorid; prekomerno sproščanje ekscitacijskih aminokislin; spremembe v serotoninu; nenormalnosti kateholaminov in endogenih opioidov; upad ravni magnezija in povečanje znotrajceličnega kalcija; oslabljen izkoristek glukoze; nepravilnosti pri tvorbi in delovanju dušikovega oksida; in spremembe v neuropeptidih (9).

Nevrokemijske spremembe po travmatski poškodbi možganov vključujejo kaskado uničujočih dogodkov, ki se začnejo z depolarizacijo nevronov in lahko vodijo do okvare ter uničenja celic.

Depolarizacija nevronov, čezmerno sproščanje ekscitacijskih nevrottransmitterjev, izguba kalcijeve homeostaze, spremembe endogenih opiatov, zmanjšanje možganske presnovne aktivnosti in spremembe celovitosti krvnomožganske pregrade so nekatere od glavnih patobioloških motenj, ki lahko na koncu privedejo do nevroloških motenj. Podatki iz eksperimentalnih modelov

poškodbe glave nakazujejo, da posttravmatska migrena predstavlja nižji konec spektra, pri katerem se strukturne in kemične motnje povečajo s povečanjem resnosti poškodbe, sicer pa so skoraj identične.

Čepravjena področju raziskovanja migrene prišlo do velikega napredka, dejanska patofiziologija migrene ni povsem jasna. Večina klinikov in raziskovalcev se strinja, da se v patofiziologijo migrene vključujejo nevrovaskularni procesi, vendar so pri tem sporni specifični procesi. Predlagali so, da biokemične snovi, kot so EAA, dušikov oksid, monoamini, opiodi in magnezij, vplivajo na nevrovaskularni »prag migrene«. Rezultati dolgoletne raziskave, ki je skušala določiti biokemijske spremembe v tkivih in tekočinah, povezanih z migreno, so razočarali (10). Te biokemične snovi skupaj predstavljajo celotno kaskado dogodkov, ki se vključujejo v migrenski napad, kot so predhodni (prodromalni) simptomi, avra (če je prisotna), glavobol, postdromalna faza in faza okrevanja. Poleg tega mnogi govorijo o povezavi med osnovnimi anatomskimi spremembami in zdravljenjem migrene (preventivnim in simptomatskim), ki primarno vplivajo na biokemične spremembe z normalizacijo ali stabilizacijo ene ali več izmed teh snovi (9).

## **PATOFIZIOLOGIJA POSTTRAVMATSKÉ MIGRENE**

Patobiologija posttravmatske migrene je pogosto zapletena. Zaradi relativno blage narave okvar slikovne diagnostike in elektrofizioloških preiskav pri bolnikih ne opravijo rutinsko, oziroma te preiskave ne razkrijejo večjih nevroloških motenj. Kljub omejenim dokazom morfoloških okvar številni bolniki, ki so utrpeli »manjšo poškodbo glave«, poročajo o trdovratnih posttravmatskih simptomih (11). Najpogostejši simptomi, ki jih skupaj poimenujemo sindrom po pretresu možganov (postkomocijski sindrom), vključujejo glavobol, omotico, zamegljen vid, utrujenost, težave s koncentracijo in spominom, depresijo, razdražljivost in tesnobo (11, 12). Patogeneza simptomov glavobola večinoma ni znana, razen tam, kjer je domnevno prišlo do lokalne poškodbe ali poškodbe mišic vratu. Pri večini bolnikov s posttravmatskimi glavoboli ne ugotovimo očitne lokalne poškodbe. Nedavne raziskave kažejo, da so mnogi od teh simptomov lahko posledica možganskih biokemijskih sprememb (13).

Posttravmatska migrena lahko predstavlja pomemben podtip glavobola pri osebah z blago travmatsko poškodbo možganov in je povezana z daljšimi časi okrevanja. Kljub temu je pri teh pacientih premalokrat diagnosticirana. Posttravmatske glavobole večinoma diagnosticirajo kot sekundarne glavobole, čeprav nimajo jasnih opredeljujočih lastnosti, ki bi jih ločile od primarnih glavobolov. Zato se za posttravmatske glavobole pogosto uporabljajo vprašalniki za primarni glavobol, ki ločujejo vrste glavobolov glede na trajanje, pogostost in značaj bolečine (14). Pomembno število posttravmatskih glavobolov je uvrščenih v fenotip migrene glede na opredelitev druge izdaje mednarodne razvrstitve glavobolov (International Classification of Headache Disorders, Edition 2 (ICHD-II)). Posttravmatska migrena, kot posledica blage

travmatske poškodbe možganov, lahko povzroči pomembno onesposobljenost (15, 16).

Ob uporabi kriterijev za primarni glavobol je migrena opredeljena kot zmerni do intenzivni glavobol, ki ga lahko spremljajo sistemski simptomi, kot so slabost in bruhanje, bolečina, ki se poslabša z aktivnostjo, ter fotofobija (17). Migrena lahko vpliva tudi na kognitivno in vestibularno funkcijo, bolnikovo čustveno stanje in socialne interakcije. Posledično so lahko izčrpavajoče in ovirajo pacientovo okrevanje po travmatski poškodbi možganov (17).

Za ustrezno zdravljenje je ključnega pomena natančna diagnoza posttravmatske migrene. Za obvladovanje posttravmatskega glavobola priporočamo uporabo analgetikov, kot sta acetaminofen in ibuprofen, medtem ko bolnikom z migreno pogosto predpišemo antiemetike ter preventivno ali abortivno zdravljenje, na primer triptane. Žal znaten delež populacije z blago posttravmatsko poškodbo možganov ne prejme ustreznega zdravljenja migrene. To je lahko posledica neustrezne razvrstitve glavobola ali odsotnosti zdravniške oskrbe. Kljub znani raznolikosti tipov primarnih glavobolov se kar 70 % pacientov pri zdravljenju simptomov glavobola s travmatsko poškodbo možganov zanaša izključno na nespecifična zdravila, ki so na voljo brez recepta, kot so acetaminofen in nesteroidna protivnetna zdravila (18). Med pacienti s posttravmatsko migreno jih le 26 % občuti olajšanje simptomov (18). Preventivno zdravljenje lahko vodi v lažje napade, ki trajajo krajši čas. Poleg tega lahko pretirana uporaba analgetikov, ki so na voljo brez recepta, spodbudi razvoj glavobola zaradi pretirane uporabe zdravil. To lahko vodi v nadaljnje izzive pri zdravljenju in slabše funkcionalne izide (18).

Pri pacientih, ki trpijo za posttravmatsko migreno, je čas okrevanja po blagi travmi možganov daljši kot pri drugih pacientih s posttravmatsko migreno (19, 20, 21). Rezultati ene študije so pokazali, da so imeli pacienti, ki trpijo za posttravmatsko migreno, 7,3-krat večje tveganje za daljši čas okrevanja kot pacienti z blago travmo glave brez migrene (19). Pri načrtovanju ravni zdravstvene oskrbe bolnikov s posttravmatsko migreno je ključni dejavnik onesposobljenost, ki temelji na pacientovih delovnih in družinskih obveznostih.

## **SKLEPNE MISLI**

Pri razlikovanju med migreno in drugimi pomembnimi tipi glavobola je še vedno pomembna zdravnikova ocena. To je pomembno, saj je onesposobljenost, značilna za migreno, lahko povezana z dolgotrajnim okrevanjem po blagi travmatski poškodbi glave.

## LITERATURA

1. Finkelstein EA, Corso PS, Miller TR. *The incidence and economic burden of injuries in the United States*. New York, NY: Oxford University Press, 2006.
2. Centers for Disease Control and Prevention. *Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations and deaths 2002–2006*. Atlanta, Ga: Centers for Disease Control and Prevention, 2010.
3. Bazarian JJ, McClung J, Shah MN, et al. Mild traumatic brain injury in the United States, 1998–2000. *Brain Inj*. 2005; 19 (2): 85–91.
4. Kontos AP, Elbin RJ, Lau B, et al. Posttraumatic migraine as a predictor of recovery and cognitive impairment after sport-related concussion. *Am J Sports Med*. 2013; 41 (7): 1497–504.
5. Erickson JC. Treatment outcomes of chronic post-traumatic headaches after mild head trauma in US soldiers: an observational study. *Headache* 2011; 51 (6): 932–944.
6. Yu D, Yuan K, Qin W, et al. Axonal loss of white matter in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *Cephalalgia*. 2013; 33 (1):34–42.
7. Alves W, Maccocchi SN, Barth JT. Post-concussive symptoms after uncomplicated mild head injury. *The Journal of Head Trauma Rehabilitation*. 1993; 8 (3): 48–59.
8. Monteith TS, Borsook D. Insights and advances in post-traumatic headache: research considerations. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2014; 14: 428.
9. Russell C, Packard MD, Lesley P, et al. Pathogenesis of Posttraumatic Headache and Migraine: A Common Headache Pathway? *Headache*. 1997; 37: 142–52.
10. Hansen AJ. Effect of anoxia on ion distribution in the brain. *Physiol Rev*. 1985; 65: 101–48.
11. Packard RC. Mild head injury. *Headache Quarterly*. 1993; 4: 42–52.
12. Rutherford WH. Post-concussion symptoms: relationship to acute neurological indices, individual differences, and circumstances of injury. In: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL, eds. *Mild Head Injury*. New York: Oxford University Press; 1988: 217–28.
13. Hayes RL, Dixon CE. Neurochemical changes in mild head injury. *Semin Neurol*. 1994; 14: 25–31.
14. Lucas S, Hoffman JM, Bell KR, et al. Characterization of headache after traumatic brain injury. *Cephalalgia* 2012; 32 (8): 600–6.
15. DiTommaso C, Hoffman JM, Lucas S, et al. Medication usage patterns for headache treatment after mild traumatic brain injury. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2014; 54 (3): 511–9.
16. Kontos AP, Elbin RJ, Lau B, et al. Post-traumatic migraine as a predictor of recovery and cognitive impairment after sport-related concussion. *The American Journal of Sports Medicine*. 2013; 41 (7): 1497–1504.
17. Monteith TS, Borsook D. Insights and advances in post-traumatic headache: research considerations. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2014; 14: 428.
18. Lucas S. Headache management in concussion and mild traumatic brain injury. *PM&R*. 2011; 3 (10): S406–S412.
19. Kontos AP, Elbin RJ, Lau B, et al. Posttraumatic migraine as a predictor of recovery and cognitive impairment after sport-related concussion. *The American Journal of Sports Medicine*. 2013; 41 (7): 1497–1504.
20. Mihalik JP, Register-Mihalik J, Kerr ZY, et al. Recovery of posttraumatic migraine characteristics in patients after mild traumatic brain injury. *The American Journal of Sports Medicine*. 2013; 41 (7): 1490–9.
21. Lau B, Lovell MR, Collins MW, et al. "Neuro-cognitive and symptom predictors of recovery in high school athletes," *Clinical Journal of Sport Medicine*. 2009; 19(3): pp. 216–21.





# MIOFASCIALNE PROŽILNE TOČKE IN MIGRENA

## MYOFASCIAL TRIGGER POINTS AND MIGRAINE

Gorazd Požlep

### POVZETEK

Migrena prizadene okoli 12 % populacije v Evropi, predstavlja tudi visoke stroške za celotno družbo. Kljub številnim teorijam pa ostaja natančen patofiziološki mehanizem nastanka migrene nepojasnen. Teoretično bi k nastanku migrene lahko pripomogle tudi miofascialne prožilne točke.

**Ključne besede:** migrena, miofascialne točke proženja.

### SUMMARY

Migraine affects around 12% of the population in Europe and also represents a high cost to society as a whole. Despite many theories, the exact pathophysiological mechanism of migraines remains unclear. In theory, myofascial trigger points could also contribute to the onset of migraines.

**Key words:** migraine, myofascial trigger points.

### UVOD

Migrena je pogost primaren glavobol, ki ga velikokrat spremljajo slabost, bruhanje in foto- ter fonofobija. Manifestira se lahko na različne načine, glavobol je lahko tudi blag ali pa ga sploh ni. Kljub temu predstavlja pomemben vzrok za onesposobljenost pri delovno aktivni populaciji. V povprečju prizadene 12 % populacije (1, 2).

Olsen je pri ljudeh z migreno sistematično opisal perikranialno občutljivost tako med napadom kot tudi njega. To je privedlo do mnenja, da so miofascialni mehanizmi lahko vpleteni v nastanek migrene (3).

### Migrena in miofascialne točke proženja

Bolniki z migreno imajo tako med napadom kot tudi izven njega številne občutljive točke, ki so locirane v mišicah v perikranialnem predelu. Zastavilo se je vprašanje, ali so te miofascialne točke lahko pomembno vključene pri nastanku migrene (4). Definirane so kot zelo občutljive točke znotraj "napetih pasov" v mišici, ki so lahko boleče ves čas ali pa postanejo boleče le ob pritisku nanje. V prvem primeru govorimo o latentnih, v drugem pa o aktivnih točkah (5, 6). Ob pritisku na točko proženja se poleg bolečine v sami točki lahko pojavijo



tudi prenesena bolečina in občutljivost, motorična disfunkcija ter avtonomni pojavi. Kakšni so natančni mehanizmi nastanka in vzdrževanja točk proženja, ni popolnoma pojasnjeno (7). Zlati standard za diagnosticiranje »trigger točk« je še vedno palpacija, na žalost pa reproducibilnost ni prav velika. Prisotnost bolečih točk proženja je podlaga za miofascialni bolečinski sindrom, ki ga prištevamo med regionalne bolečinske sindrome (6).

## **Migrena in miofascialne točke proženja**

Mnogi bolniki z migreno imajo tako med napadom kot tudi v obdobju, ko napadi niso prisotni, številne občutljive točke. Tudi mnoge raziskave so pokazale veliko pojavnost aktivnih in latentnih točk proženja pri migrenikih, pojavnost je precej večja kot pri ljudeh, ki nimajo migrene (8, 9). Točke proženja naj bi bile pogostejše na strani glavobola, ni pa jasno, ali število točk proženja vpliva na frekvenco in intenziteto migrenskih napadov (10, 11).

Obstaja tudi korelacija med mobilnostjo vratu in točkami proženja. Večje število točk proženja v področju glave, vratu in ramen je povezano s povečano preobčutljivostjo na pritisk pri bolnikih z migrenskim glavobolom (8). Dokazali so tudi, da palpacija točk proženja lahko sproži migrenski napad pri približno tretjini bolnikov, če so pritisk izvajali v okolici točk proženja, pa napada niso mogli sprožiti (11, 12).

Zdravljenje migrene z delovanjem na točke proženja naj bi bilo do neke mere učinkovito, žal pa raziskave niso zelo kakovostne. Tako je opisano, da infiltracija točk proženja z lokalnim anestetikom zmanjša frekvenco in intenziteto migrenskih napadov, prišlo je tudi do zmanjšanja hiperalgezije na mesu injekcije in tudi v predelih, kjer je prisoten migrenski glavobol (9). Število migrenskih dni se zmanjša tudi ob injiciranju botulinum toksina v področje točk proženja (13). Če je bila prisotna še manipulacija v področju točk proženja, potem se je profilaktično zdravljenje migrene še izboljšalo. Zmanjšali sta se poraba analgetikov in hiperalgezija, povečala se je stopnja gibanja vratu (14). Nimamo pa še raziskave, ki bi proučevala sistemske analgetike, ki delujejo na mišično-skeletnem sistemu na občutljivost točk proženja (15).

Poznamo dva nasprotna modela, ki razlagata možen mehanizem vpletenosti točk proženja pri nastanku migrene. Model bottom-up predvideva, da povečan nociceptiven dotok dražljajev iz točk proženja senzitivira centralni živčni sistem, ki s tem postane bolj občutljiv na bolečinske dražljaje. Nasprotni model top-down pa predvideva, da je centralni živčni sistem že "senzitiviran" in posledično to pripomore k nastanku točk proženja (9, 12, 14).

## SKLEPNE MISLI

Kljub številnim raziskavam še vedno ne poznamo natančnega mehanizma nastanka migrenskega glavobola. Ena od teorij je tudi, da miofascialne točke proženja s svojo aktivnostjo pripomorejo k nastanku senzitivizacije v centralnem živčevju, to pa posledično lahko vodi do razvoja migrene. Raziskave, ki jih imamo na voljo, ta model le delno podpirajo.

## LITERATURA

1. Burch R. C., Loder S., Loder E., et al. *The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: Updated statistics from government health surveillance studies. Headache. 55 (1), 2015, 21–34.*
2. Lipton R. B., Stewart W. F., Liberman J. N. *Self-awareness of migraine: Interpreting the labels that headache sufferers apply to their headaches. Neurology. 58 (9 Suppl 6), 2002, S21–S26.*
3. Olsen J. (1978). *Some clinical features of acute migraine attack. An analysis of 750 patients. Headache. 18, 2002, 268–71.*
4. 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.*
5. Travell J., Simons D. *The myofascial genesis of pain. Postgrad Med. 1951: 434–452.*
6. Simons D., Travell J. *Travell & Simons' myofascial pain and dysfunction: the trigger point manual. Williams & Wilkins: Baltimore. 1999*
7. Ferracini GN, Florencio LL, Dach F., et al. *Myofascial trigger points and migraine-related disability in women with episodic and chronic migraine. Clin J Pain. 2017; 33: 109–15.*
8. Landgraf MN, Biebl JT, Langhagen T, et al. *Children with migraine: provocation of headache via pressure to myofascial trigger points in the trapezius muscle? – A prospective controlled observational study. Eur J Pain. 2018; 22(2): 385–92.*
9. Shah JP, Thaker N., Heimur J., et al. *Myofascial trigger point then and now: a historical and scientific prespective. PM R J. 2015; 7: 746–61.*
10. Calandre EP, Hidalgo J, García-Leiva JM, et al. *Trigger point evaluation in migraine patients: an indication of peripheral sensitization linked to migraine predisposition? Eur J Neurol. 2006; 13: 244–9.*
11. Palacios-Ceña M, Ferracini GN, Florencio LL, et al. *The number of active but not latent trigger points associated with widespread pressure pain hypersensitivity in women with episodic migraines. Pain Med. 2017; 18: 2485–91.*
12. Giamberardino MA, Tafuri E., Savini A., et al. (2007). *Contribution of myofascial trigger points to migraine symptoms. J Pain. 2007, 8: 869–78.*
13. Ranoux D., Martiné G., Espagne-Dubreuilh G., et al. *OnabotulinumtoxinA injections in chronic migraine, targeted to sites of pericranial myofascial pain: an observational, open label, real-life cohort study. J Headache Pain. 2017; 18: 75.*
14. Gandolfi M, Geroïn C, Valè N, et al. *Does myofascial and trigger point treatment reduce pain and analgesic intake in patients undergoing OnabotulinumtoxinA injection due to chronic intractable migraine? A pilot, single-blind randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med. 2018; 54(1): 1–2.*
15. Affaitati G., Martelletti P., Lopopolo M., et al. *Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for symptomatic treatment of episodic headache. Pain Pract. 2017; 17: 392–401.*



# KRONIČNA RAZŠIRJENA BOLEČINA IN PRIMARNI GLAVOBOLI

## CHRONIC WIDESPREAD PAIN AND PRIMARY HEADACHES

Helena Jamnik

### POVZETEK

**Izhodišča:** ugotoviti pogostost pojavljanja glavobola med napotnimi v sub-specialistično ambulanto za rehabilitacijo oseb s kronično nerakavo bolečino in morebitne razlike med skupinama z glavobolom ter brez glavobola.

**Metode:** v presečni raziskavi smo z anamnezo preverjali mesto nastanka prve trajne bolečine, čas trajanja, pojavljanje glavobola glede na ostale bolečine in druge zdravstvene težave iz mladosti dalje. Med pregledom smo ugotavljali stopnjo razširjenosti bolečine, težavnost druge simptomatike (nenaspanost, telesna utrudljivost, kognitivno funkcioniranje) in povprečno jakost bolečine, uporabili smo vprašalnik painDETECT, 6-minutni test hoje z oceno bolečine po hoji in pridobili podatke o zaposlitvenem statusu.

**Rezultati:** vključenih je bilo 298 oseb, 67 % je navajalo glavobol (47 % migreno, 31 % tenzijski glavobol, 21 % neopredeljeno). Pomembne razlike med skupinama: obstoj drugih hkratnih obolenj z vplivom na potek kronične bolečine (45 % v skupini brez glavobolov, 19 % z glavobolom); višji rezultat na lestvici telesnih simptomov v skupini z glavoboli ( $p > 0,001$ ), vprašalnik painDETECT z višjim rezultatom v skupini z glavobolom ( $p > 0,001$ ); jakost bolečine po hoji višja v skupini z glavobolom ( $p > 0,001$ ). Osebe z glavoboli so pogosteje nezaposlene (19 % proti 14 %) ali polno zaposlene (60 % proti 54 %); v skupini brez glavobola je več primerov urejenega socialnega statusa (redno upokojeni 14 % proti 10 %; invalidsko 9 % proti 4 %; časovno razbremenjeni 8 % proti 4 %).

**Zaključki:** raziskava je pokazala, da ima večina oseb s kronično razširjeno bolečino, napotnih na terciarni nivo, hkrati glavobol. Osebe z glavobolom so simptomatsko bolj obremenjene in z več odprte zaposlitvene problematike. Boljša opredelitev stanja z vidika trajektorije razvoja težav lahko vpliva na kakovost in učinkovitost zdravstvene obravnave oseb s kronično bolečino.

**Ključne besede:** glavobol, kronična razširjena bolečina, zmanjšana zmožnost.

### SUMMARY

**Background:** cross sectional study to evaluate the incidence of primary headaches among patients, referred to tertiary care out-patient services for chronic non-cancer pain rehabilitation, and compare patients with and without headaches.

**Methods:** taking patients' history we checked the site of first pain, duration of daily pain, headache relative to other body pain, comorbid health conditions influencing chronic pain since childhood. By clinical examination we evaluated the widespread pain index, somatic symptom scale, average pain, applied painDETECT, 6 min walk test with pain assessment after the test and checked for vocational status.

**Results:** 298 were included, 67% reported headache (47% migraine, 31% tension type, 21% not specified). Differences between the group with and without headaches: comorbid health conditions influencing pain (19% and 45 % respectively); somatic symptom scale (higher in headache group,  $p > 0,001$ ); painDETECT (higher in headache group,  $p > 0,001$ ); pain after 6 min walk test (higher in headache group,  $p > 0,001$ ). Patients with headache were more likely to work fulltime (60% vs. 54%), be unemployed (19% vs 14%), patients without headache were more likely to receive disability pension (full time 9% vs. 4%; part time 8% vs. 4%) or be retired (14% vs. 10%).

**Conclusions:** the study demonstrated a high incidence of headaches among patients with chronic widespread pain that were referred to tertiary health care. Patients with headaches demonstrated a higher level of symptoms and a more complex vocational situation. Better understanding of pain development trajectories might influence the quality and efficiency of health care in patients with chronic non-cancer pain.

**Key words:** chronic widespread pain, disability, headache.

## IZHODIŠČA

Migrena in tenzijski glavobol sta pogosti obliki primarnega glavobola, s prevalenco med 5 in 12 % ter 21–63 % (1, 2). Klinična praksa in številne raziskave kažejo, da se primarni glavoboli pogosto pojavljajo skupaj z drugimi primarnimi oblikami kronične bolečine, kot je npr. kronična razširjena oblika oz. njena z diagnostičnimi merili natančneje opredeljena različica – sindrom fibromialgije (3). Kar 20–36 % oseb z migreno ima tudi sindrom fibromialgije (4, 5) in obratno – zelo veliko oseb s sindromom fibromialgije – več kot polovica – ima ugotovljeno tudi migreno (6). Za vse omenjene oblike primarnih bolečinskih sindromov na splošno velja, da so mehanizmi povezani z dezinhibicijo/facilitacijo toničnih nociceptivnih vnosov, ki so med drugim lahko povezani tudi z nocicepcijo aktivnih prožilnih točk (7).

V sub-specialistični ambulanti za rehabilitacijo oseb s kronično razširjeno bolečino na URI Soča že leta klinično spremljamo osebe s kronično razširjeno bolečino in opažamo podobno, kot je ugotovljeno v prej omenjenih raziskavah. V prispevku so predstavljeni rezultati presečne raziskave na vzorcu oseb, napotenih na prvi pregled v našo ambulanto. Z raziskavo smo želeli pridobiti več podatkov o pojavljanju glavobolov v populaciji oseb s kronično nerakavo

bolečino, napotenih na terciarni nivo, ki poročajo o bolj razširjenih oblikah bolečine. Zanimali so nas tudi njihova anamneza časovnega poteka razvoja bolečin, glavobola, motenj spanja, pojava telesne utrudljivosti, poročanje o simptomih nevropatske bolečine ter razlike v telesnem funkcioniranju in zaposlitvenem statusu med skupino, ki ni poročala o glavobolih, in tisto s hkratnim primarnim glavobolom. Znano je že, da osebe z migreno in hkratno fibromialgijo celostno slabše funkcionirajo v primerjavi z osebami, ki imajo zgolj migrene (8). Zanimalo nas je torej tudi, ali obstojijo morebitne razlike v skupini oseb s kronično razširjeno bolečino s hkratnim glavobolom ali brez njega.

## **METODE**

V raziskavo so bili vključeni zaporedno pregledani bolniki, napoteni v sub-specialistično ambulanto za rehabilitacijo oseb s kronično nerakavo bolečino. Pred obravnavo v ambulanti bolniki na dom prejmejo vprašalnik, s pomočjo katerega predstavijo svoje zdravstvene težave, povezane z bolečinami. Za opredelitev časovnega poteka razvoja težav smo uporabili niz opisovalcev (trditve, ki jih je bilo mogoče zgolj potrditi ali zanikati), ki se nanašajo na mesto in način nastanka prve trajne bolečine, pojavljanje glavobola glede na ostale bolečine ter pojavljanje drugih zdravstvenih težav že iz mladosti dalje. Med pregledom smo s pomočjo veljavnih meril za ugotavljanje sindroma fibromialgije ugotavljali še stopnjo razširjenosti bolečine z indeksom razširjenosti bolečine, težavnost druge telesne simptomatike (nenaspanost, telesna utrudljivost in kognitivno funkcioniranje), povprečno jakost bolečine na številčno analogni lestvici, možnost vpletenosti nevropatske komponente bolečine z vprašalnikom o ugotavljanju nevropatske komponente bolečine (painDETECT) in pridružene druge spremljajoče bolezni. Izvajali smo še 6-minutni test hoje z oceno bolečine po hoji in pridobili podatke o trenutnem zaposlitvenem statusu.

## **REZULTATI**

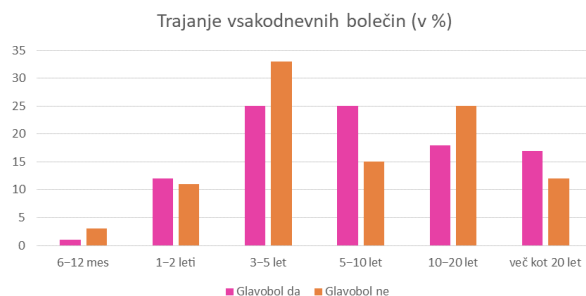
V raziskavo je bilo vključenih 298 oseb, med katerimi je 199 oseb navajalo težave z glavobolom, 99 pa ne. Zaradi težav z izpolnjevanjem vprašalnikov in izvajanjem testiranj so bile v skupini z glavobolom izključene štiri osebe, v skupini brez glavobola pa 11. V skupini z glavobolom le pri dveh osebah anamneza razvoja bolečin ni bila jasna, v skupini brez glavobola pa kar pri 24 osebah. V nadaljnjo statistično analizo je bilo torej vključenih 193 oseb z glavobolom in 64 oseb brez glavobola. V tabeli 1 so predstavljene značilnosti obeh skupin, po spolu in starosti, glede na obstoj drugih hkratnih obolenj, ki lahko vplivajo na bolečine, in glede na zdravljenje pri psihiatru že pred pojavom bolečinske simptomatike.

Slika 1 prikazuje, kako so preiskovanci poročali o trajanju telesnih bolečin, razdeljeno na skupini glede na prisotnost težav z glavobolom. V skupini z glavoboli smo ugotavljali delež oseb glede na vrsto primarnega glavobola, kar je prikazano na sliki 2, najpogosteje (v 47 %) je šlo za migreno. Visok je tudi delež neopredeljenih (21 %). Slika 3 prikazuje deleže oseb glede na časovno sosedje pojava glavobola in kroničnih bolečin drugje po telesu. Dobra polovica vključenih poroča o razvitem kroničnem bolečinskem sindromu že pred razvojem glavobola. Slika 4 prikazuje, kako so osebe z glavoboli poročale o začetnem mestu pojava kronične telesne bolečine, razdeljeno glede na podskupine, ki jih prikazuje slika 3.

V tabeli 2 so predstavljene razlike med skupinama glede na jakost povprečne bolečine v zadnjem mesecu s številčno analogno lestvico, indeks razširjenosti bolečine, lestvico telesnih simptomov, vprašalnik painDETECT, 6-minutni test hoje in oceno bolečine po zaključenem testu ter glede na trajanje bolniškega staleža v zadnjem letu. Tabela 3 nadalje pokaže razlike med skupinama glede na samooceno naspanosti, telesne utrujenosti in kognitivnega funkcioniranja (posamične postavke lestvice telesnih simptomov). Slika 5 pa prikazuje razlike med skupinama glede na zaposlitveni status. Osebe z glavoboli so pogosteje nezaposlene (19 % proti 14 %) ali polno zaposlene (60 % proti 54 %). V skupini brez glavobola je več primerov urejenega socialnega statusa (redno upokojeni 14 % proti 10 %; invalidsko 9 % proti 4 %; časovno razbremenjeni 8 % proti 4 %).

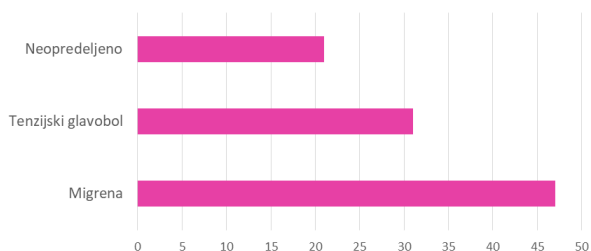
**Tabela 1. Primerjava med skupinama – po spolu, starosti, glede na obstoj drugih hkratnih obolenj, ki lahko vplivajo na bolečine, ter anamnezo zdravljenja pri psihiatru pred razvojem kronične bolečine**

	Spol	Starost	Obstoj drugih hkratnih obolenj	Zdravljenje pri psihiatru pred razvojem bolečine
<b>Skupina z glavobolom N = 193</b>	M 14 % Ž 86 %	49,8 SD 10,4	19 %	5 %
<b>Skupina brez glavobola N = 64</b>	M 18 % Ž 82 %	50,9 SD 11,6	45 %	6 %

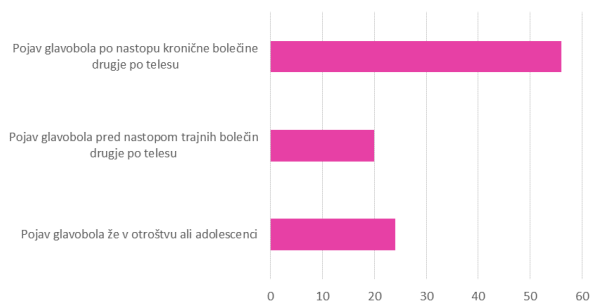


**Slika 1. Trajanje vsakodnevnih bolečin - primerjava med skupinama**

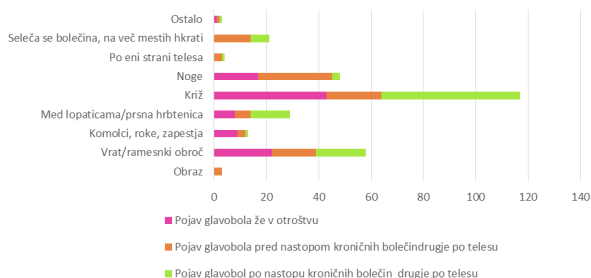




Slika 2. Vrsta glavobola (v %)



Slika 3. Čas pojava glavobola glede na razvoj kronične bolečine drugje po telesu (v %)



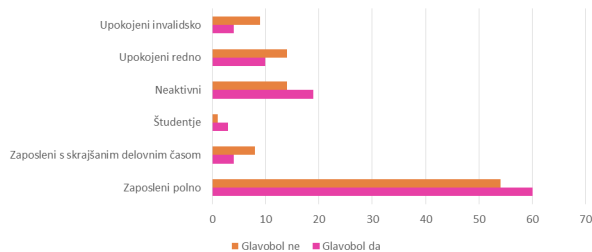
Slika 4. Osebe z glavoboli: začetno mesto pojava kronične bolečine, razdeljeno po skupinah

Tabela 2. Razlike med skupinama glede na uporabljene vprašalnike, 6-minutni test hoje in bolečino po hoji ter bolniški stalež v zadnjih 12 mesecih

Aritmetična sredina / SO	Indeks razširjenosti bolečine	Lestvica telesnih simptomov p<,001	pDETECT p<,001	6-minutni test hoje	VAS po 6-minutnem testu hoje p<,001	ŠAL – povprečna bolečina	Bolniški stalež (v mesec.)
<b>Skupina z glavobolom</b> N = 193	10,3 4,13	7,94 2,24	20,6 7,5	287 m 91,7	63,8 22,5	6,7 1,80	6,0 5,25 N = 113
<b>Skupina brez glavobola</b> N = 64	8,5 4,99	6,08 2,42	15,8 7,5	309,6 m 111,5	52,4 25,7	6,3 1,83	4,78 5,11 N = 41

Tabela 3. Razlike med skupinama glede na posamezne postavke lestvice telesnih simptomov

Aritmetična sredina /SO	Telesna utrujenost	Nenaspanost p < ,001	Kognitivno funkcioniranje p < ,001
Skupina z glavobolom N = 193	2,4 0,66	2,4 0,64	1,94 0,83
Skupina brez glavobola N = 64	2,1 0,83	1,98 0,80	1,26 0,87



Slika 5. Struktura bolnikov glede na zaposlitveni status

## RAZPRAVA

Rezultati naše presečne raziskave potrjujejo nekatera klinična opažanja in so skladni z ugotovitvami že obstoječih raziskav (3, 4). In sicer se primarni glavoboli, migrena najverjetneje še toliko bolj (slika 2), v populaciji oseb s kronično razširjeno bolečino, ki jo obravnavamo na terciarni ravni zdravstvene oskrbe, pojavljajo kot pogosto hkratno zdravstveno stanje. Retrospektivna longitudinalna raziskava Penn s sodelavci, ki je vključevala podatke zavarovalniških zahtevkov iz obdobja 10 let, je skušala razložiti vzročno-posledični odnos med fibromialgijo in migreno (9). Rezultati so pokazali dvosmerno povezavo, vendar kaže, da predstavlja sindrom fibromialgije večje tveganje za pojav migrene kot obratno. Rezultati naše presečne raziskave kažejo tudi v smer dvosmerne povezave. Osebe v podskupini z glavoboli poročajo v približno polovici primerov o pojavu glavobola pred pojavom telesnih bolečin in obratno.

Nadalje, rezultati nakazujejo nekatere posebnosti obeh skupin, ki bi jih bilo treba še nadalje raziskati. Skupini se nista bistveno razlikovali glede na starost, v skupini z glavoboli je bilo razmerje med spoloma še nekoliko bolj v korist žensk. Ta podatek naj ne zavaja, ko razmišljamo o tveganju pojava migrene med osebami s sindromom fibromialgije in obratno. Glede na izsledke že omenjene longitudinalne raziskave je videti, da so moški ranljivejši (9). Pomembna razlika se je pokazala na področju obremenjenosti z drugimi hkratnimi obolenji, ki bi lahko prispevala k poglobljanju bolečinske simptomatike (npr. vnetna revmatična obolenja, infekcijska obolenja, pogosti kirurški posegi, dolgotrajna

ginekološka zdravljenja, obolenja ščitnice ipd.). Osebe, ki niso poročale o glavobolu, so torej pogosteje poročale o drugih zdravstvenih težavah (tabela 1), ki so predmet obravnave pri drugih specialistih, vendar so po subjektivni presoji v raziskavo vključenih pomembno vplivale na razvoj simptomatike (bolečin, motenj spanja, telesne utrudljivosti in motenj razpoloženja). V naši raziskavi nismo ugotavljali vpliva drugih hkratnih obolenj na tveganja za razvoj glavobola med osebami s kronično razširjeno bolečino oz. tveganja razvoja razširjene bolečine pri osebah z glavoboli. Ugotovljeno je, da so z višjim tveganjem za pojav migrene med osebami s fibromialgijo povezana hkratna obolenja, kot so hiperlipidemija, sladkorna bolezen, anksiozno depresivna stanja, sindrom vzdraženega črevesa in motnje spanja (9). Z višjim tveganjem za pojav kronične razširjene bolečine pri osebah s predhodno migreno pa je povezana le hiperlipidemija (9).

Odstotek oseb, ki so poročale o psihiatričnem zdravljenju pred pojavom telesnih bolečin, je v obeh skupinah podobno nizek, kar ni skladno z morebitnimi prepričanji, da gre pri osebah s kronično nerakavo bolečino za pogosta premorbidna zdravstvena stanja, ki zahtevajo psihiatrično zdravljenje. Natančneje bi lahko glede tega sklepali le s pomočjo podatkov iz zdravstvenega kartona izbranega osebnega zdravnika ali s pomočjo longitudinalne raziskave. V večini primerov se klinična slika anksiozno-depresivnih stanj dobro izriše šele po razvoju (dnevne) telesne simptomatike, kar je skladno z izsledki longitudinalne raziskave, ki ugotavlja, da sta anksioznost in depresija močnejša dejavnika tveganja za razvoj migrene med osebami s sindromom fibromialgije kot pa za razvoj fibromialgije med osebami z že obstoječo migreno (9).

Ocena trajanja vsakodnevnih bolečin se je v naši raziskavi nanašala na začetek pojava trajne bolečine na določenem mestu telesa, in ne na začetek pojava težav z glavoboli. Slika 1 kaže predvsem na stanje enakomernejše razporeditve glede na oceno trajanja vsakodnevnih bolečin v podskupini oseb z glavoboli v primerjavi s podskupino brez glavobolov. Primerjalno višji delež oseb, ki poroča o 3–5 let trajajočih težavah v podskupini oseb brez glavobolov, najbrž pričča predvsem o dejstvu, da je bila raziskava opravljena v okolju, ki se tradicionalno ukvarja z rehabilitacijo na področju gibalnih sposobnosti.

Mesto začetka razvoja kronične razširjene bolečine (slika 3) je za večino vključenih v raziskavo v področju križa, kar nekoliko nasprotuje izsledkom drugih raziskav, ki navajajo predvsem vrat in ramenski obroč (10). V podskupini, ki poroča o naknadnem pojavu glavobola, pa še posebej v področju aksialno (vrat z ramenskimi obroči, prsna hrbtenica in križ). Iz naših podatkov ni mogoče sklepati, ali je šlo za pojav glavobola že v času bolj regionalnih oblik bolečine ali šele po pojavu kronične razširjene bolečine ali sindroma fibromialgije. Tudi tovrstne trajektorije bi lahko razbrali le s pomočjo longitudinalne raziskave. V podskupini, ki navaja glavobol kot predhodno zdravstveno težavo, pa je raznolikost glede na prvotna mesta trajnih bolečin večja (poleg mest aksialno še pogosteje roke, noge, v obliki selečih se bolečin, po eni strani telesa).

Glede na rezultate v tabeli 2 (indeks razširjenosti bolečine in lestvica telesnih simptomov) lahko sklepamo, da je zelo veliko vseh vključenih v raziskavo izpolnjevalo merila za sindrom fibromialgije (11). Pomembna razlika med skupinama se kaže na lestvici telesnih simptomov, znotraj katere se za skupino z glavoboli kažejo kot bolj obremenjujoče težave s kakovostjo spanja in težave na področju kognitivnega funkcioniranja (tabela 3). Da se osebe z glavoboli soočajo z bolj obremenjujočo telesno simptomatiko, kažejo tudi rezultati testiranja s pomočjo vprašalnika painDETECT, medtem ko med skupinama ni razlik v ocenah povprečne bolečine v zadnjem mesecu. Vprašalnik painDETECT se uporablja predvsem za ugotavljanje možne nevropatske komponente bolečine, a so ga v raziskavah uporabili tudi pri osebah s fibromialgijo (12) in z drugimi oblikami kronične (nenevropatske) bolečine (13). Višji rezultat lahko kaže na ojačitev perifernih in centralnih mehanizmov ne glede na obstoj dejanske okvare somatosenzornega sistema živčevja. V kohorti oseb z osteoartrozo kolena se je namreč izkazal kot slabši napovedni dejavnik glede vztrajanja ali celo ojačenja bolečine po kirurškem zdravljenju z artroplastiko (14). Kot tak najverjetneje lahko napoveduje zapletenejše poteke tudi v primeru oseb s kronično razširjeno bolečino in glavoboli. Rezultati testiranja s 6-minutnim testom hoje pokažejo na slabšo telesno pripravljenost vseh vključenih v raziskavo, pomembno pa se razlikuje ocena bolečine po hoji v podskupini z glavobolom (značilno višja). Znano je, da so osebe z glavobolom na splošno slabše telesno pripravljene, kar nekateri razlagajo z izogibalnim vedenjem (15). Telesna vadba naj bi sprožala poslabšanja glavobola. V celoti se telesno funkcijsko stanje tako sčasoma slabša, kar je povezano s pojavi povečane telesne utrudljivosti pa tudi s šibkejšo zmožnostjo čustvene regulacije.

Analiza stanja zaposlenosti (slika 5) kaže, da so osebe iz skupine brez glavobolov pogosteje redno ali invalidsko upokojene oz. upokojene s pravico do dela s skrajšanim delovnim časom. Starostna struktura je namreč za obe skupini podobna. Nasprotno je v skupini z glavobolom več ljudi delovno neaktivnih (brezposelnih) oz. v delovnem razmerju s polnimi delovnimi obremenitvami. Ti koristijo nekoliko več bolniškega staleža, vendar v primerjavi s polno zaposlenimi in brez glavobola, ni bistvenih razlik. Več priznanih delovnih razbremenitev v obliki polne upokojitve ali možnosti dela v pogojih časovne delovne razbremenitve, ki so jih glede na rezultate naše raziskave deležne osebe s kronično razširjeno bolečino in brez glavobola, v primerjavi s tistimi, ki imajo glavobol, lahko razložimo tudi s podatkom iz tabele 1, ki kaže na višji odstotek pojavljanja drugih hkratnih obolenj, kar morda vpliva predvsem na odločanje invalidskih komisij. Za razjasnitev teh opažanj bi bilo treba nadalje raziskati še druga možna ozadja (izpolnjenost delovne dobe, izobrazbena struktura).

## ZAKLJUČEK

Raziskava, ki je bila opravljena na vzorcu oseb, ki so prvič napotene na pregled v sub-specialistično ambulanto za rehabilitacijo oseb s kronično nerakavo bolečino, kaže, da ima večina napotenih hkrati tudi primarni glavobol, ki pomembno posega v funkcioniranje, večinoma opredeljen kot migreno. V primerjavi z osebami s kronično razširjeno bolečino in brez težav z glavobolom so osebe z glavoboli in kronično razširjeno bolečino bolj obremenjene z motečo telesno simptomatiko, zelo verjetno z več težavami na področju funkcije spanja in kognitivnega funkcioniranja, povezanega z dnevnimi obremenitvami, z močnejšimi bolečinami po nekaj časa trajajoči običajni telesni dejavnosti, kot je npr. hoja in hkrati manj deležne priznanih delovnih razbremenitev. Tudi druge raziskave so že opozorile na potrebo po aktivnem razločevanju med osebami, ki imajo zgolj migreno oz. glavobol nasploh, in tistimi, ki imajo hkrati že razvito kronično razširjeno bolečino (8, 9). Učinkovito zdravljenje migrene najverjetneje lahko pripomore k zmanjševanju tveganja za razvoj kronične razširjene bolečine in s tem k zmanjševanju bolezenske obremenjenosti v tej populaciji. Večji problem pa je preprečevanje razvoja migrene oz. glavobola nasploh v populaciji z že obstoječo kronično razširjeno bolečino, saj je učinkovitost zdravljenja migrene v tej populaciji bolj vprašljiva (8).

## LITERATURA

1. Stovner LJ, Hoff JM, Svalheim S, et al. *Neurological disorders in the Global Burden of Disease 2010 study*. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2014; (198): 1–6.
2. Schramm SH, Obermann M, Katsarava Z, et al. *Epidemiological profiles of patients with chronic migraine and chronic tension-type headache*. *J Headache Pain*. 2013; 14 (1): 40. Published 2013 May 7.
3. Cho SJ, Sohn JH, Bae JS, et al. *Fibromyalgia Among Patients With Chronic Migraine and Chronic Tension-Type Headache: A Multicenter Prospective Cross-Sectional Study [published correction appears in Headache. 2018 Feb; 58 (2): 357]*. *Headache*. 2017; 57 (10): 1583–92.
4. Evans RW, de Tommaso M. *Migraine and fibromyalgia*. *Headache*. 2011; 51 (2): 295–9.
5. De Tommaso M, Federici A, Serpino C, et al. *Clinical features of headache patients with fibromyalgia comorbidity*. *J Headache Pain*. 2011; 12 (6): 629–38.
6. Vij B, Whipple MO, Tepper SJ, et al. *Frequency of Migraine Headaches in Patients With Fibromyalgia*. *Headache*. 2015; 55 (6): 860–5.
7. Palacios-Ceña M, Ferracini GN, Florencio LL, et al. *The Number of Active But Not Latent Trigger Points Associated with Widespread Pressure Pain Hypersensitivity in Women with Episodic Migraines*. *Pain Med*. 2017; 18 (12): 2485–91.
8. Whealy M, Nanda S, Vincent A, et al. *Fibromyalgia in migraine: a retrospective cohort study*. *J Headache Pain*. 2018; 19 (1): 61. Published 2018 Jul 31.
9. Penn IW, Chuang E, Chuang TY, et al. *Bidirectional association between migraine and fibromyalgia: retrospective cohort analyses of two populations*. *BMJ Open*. 2019; 9 (4): e026581. Published 2019 Apr 8.
10. Clauw DJ. *Fibromyalgia: a clinical review*. *JAMA*. 2014; 311 (15): 1547–55.
11. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. *2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria*. *Semin Arthritis Rheum*. 2016; 46 (3): 319–29.

12. Rehm SE, Koroschetz J, Gockel U, et al. A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profiles. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49 (6): 1146–52.
13. Hochman JR, Davis AM, Elkayam J, et al. Neuropathic pain symptoms on the modified painDETECT correlate with signs of central sensitization in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013; 21 (9): 1236–42.
14. Kurien T, Arendt-Nielsen L, Petersen KK, et al. Preoperative Neuropathic Pain-like Symptoms and Central Pain Mechanisms in Knee Osteoarthritis Predicts Poor Outcome 6 Months After Total Knee Replacement Surgery. *J Pain*. 2018; 19 (11): 1329–41.
15. Neusüss K, Neumann B, Steinhoff BJ, et al. Physical activity and fitness in patients with headache disorders. *Int J Sports Med*. 1997; 18 (8): 607–611.

# TEMPOROMANDIBULARNA MOTNJA IN MIGRENA

## TEMPOROMANDIBULAR DISORDER AND MIGRAINE

*Ksenija Rener-Sitar*

### POVZETEK

Temporomandibularne motnje (TMM) spadajo v skupino mišičnoskeletnih in revmatoloških bolezni ter prizadenejo strukture žvekalnega aparata, to je predvsem obe čeljustnici, žvečne mišice in čeljustna sklepa.

Okvirno naj bi polovica TMM-bolnikov navajala, da imajo tudi migreno. Prav tako ima okvirno 53–91 % bolnikov z migreno tudi klinične znake TMM. TMM predstavlja tudi rizični dejavnik za kronifikacijo migrene. Od vseh vrst glavobolov je migrena v največji povezavi s TMM. Bolniki s kronično migreno imajo trikrat večjo verjetnost za bolj izrazite klinične znake in simptome TMM v primerjavi s TMM-bolniki brez migrene. Tudi pri mladostnikih so TMM, ki se izražajo z bolečino, v povezavi z migreno.

Če sta TMM in migrena prisotni pri istem bolniku, je treba zdraviti obe patologiji hkrati, saj se pri poslabšanju simptomov TMM poslabšajo tudi simptomi migrene in obratno. Pri tovrstnih bolnikih je najučinkovitejše multidisciplinarno zdravljenje z vključitvijo zobozdravnikov in nevrologov.

**Ključne besede:** kronična bolečina, migrena, miofascialna bolečina, osteoartritis, stomatognatni sistem, temporomandibularna motnja.

### SUMMARY

Temporomandibular disorders (TMD) belong to groups of musculoskeletal and rheumatologic diseases and affect predominantly the structures of the masticatory apparatus, i.e., both jaws, the masticatory muscles, and the jaw joints.

Approximately half of TMD patients report having migraines as well. Approximately 53 to 91% of migraine patients also have clinical signs of TMD. TMD is also a risk factor for the chronification of migraine. Of all the types of headaches, migraine is most associated with TMD. Patients with chronic migraine are three times more likely to have more pronounced clinical signs and symptoms of TMD compared to TMD patients without migraine. Even in adolescents, pain-related TMDs are associated with migraines.

If TMD and migraine are present in the same patient, both pathologies should be treated simultaneously, as migraine symptoms also worsen when TMD symptoms worsen and vice versa. In such patients, multidisciplinary treatment involving dentists and neurologists is most effective.



**Key words:** chronic pain, migraine, myofascial pain, osteoarthritis, stomatognathic system, temporomandibular disorder.

## **OPREDELITEV TEMPOROMANDIBULARNE MOTNJE**

Temporomandibularne motnje (krajše TMM) predstavljajo skupino diagnoz, ki prizadenejo mišičnoskeletni sistem spodnjih dveh tretjin obraza, predvsem obe čeljustnici, žvečne mišice in čeljustna sklepa. Sinonimi za TMM so: disfunkcija čeljustnega sklepa, motnje čeljustnega sklepa in kraniomandibularne motnje. Sredi dvajsetega stoletja je bil v uporabi tudi izraz Costenov sindrom, ki pa so ga kasneje ovrgli, ker otološki klinični znaki niso vedno pridruženi TMM (1).

## **Epidemiologija temporomandibularne motnje**

Okvirno tri četrtine odrasle populacije ima vsaj en klinični znak TMM. Okvirno 5 % od teh poišče zdravniško pomoč zaradi teh težav. Najvišja prevalenca je v drugem do četrtem desetletju življenja, ženski spol je dvakrat do devetkrat bolj prizadet. Najpogosteje obolevajo torej ženske v rodni dobi. Te motnje so bolj pogoste pri belkah, če jih primerjamo z drugimi rasami (1). V Sloveniji še nimamo epidemiološke raziskave, ki bi določila prevalenco teh motenj, vendar če projiciramo rezultate tujih raziskav na slovensko populacijo, imamo v Sloveniji med sedem in osem tisoč takih bolnikov, ki iščejo zdravniško pomoč.

## **Etiologija temporomandibularne motnje**

Etiologija TMM vključuje poškodbe stomatognatnega sistema (SGS) oziroma žvekalnega aparata. Zelo pogosto etiologija ni poznana, vendar velja v strokovnih krogih prepričanje, da so TMM posledica preobremenitve struktur SGS v primeru, ko ne gre za znano poškodbo SGS iz anamneze. Preobremenitev struktur SGS so pogosto posledica razvad v področju SGS. Te razvade so: prekomerno stiskanje ali škrtanje z zobmi v budnem stanju, opiranje glave z roko oziroma s pestjo, dolgotrajen govor ali petje, dolgotrajno žvečenje žvečilnega gumija itd.

Simptomi TMM naj bi bili v povezavi tudi z nihanjem koncentracije estrogena v krvi, nizka raven estrogena v krvi naj bi bila v povezavi z večjo bolečino v zvezi s TMM. Ne nazadnje so tudi okluzijski dejavniki, to so položaj in stiki med zobmi, veljali predvsem v preteklosti za enega od najpomembnejših etioloških dejavnikov za nastanek TMM. Predvsem pa so okluzijske dejavnike kot pomembne etiološke dejavnike za TMM ovrgle številne klinične raziskave ob koncu dvajsetega stoletja.



## **Klinični znaki temporomandibularne motnje in najpogostejše diagnoze**

Glavni klinični znaki TMM so bolj ali manj lokalizirana bolečina v področju čeljusti, omejeni gibi spodnje čeljusti in zvoki v čeljustnih sklepih ob premikanju spodnje čeljusti. TMM se uvršča med mišično skeletne, živčnomišične ali revmatološke bolezni. Najpogostejša diagnoza je miofascialna bolečina v žvečnih mišicah. Med TMM spadajo tudi dislokacije sklepne ploščice v čeljustnem sklepu. Naslednja skupina diagnoz, ki spada med TMM, so degenerativne spremembe v čeljustnih sklepih, ki so največkrat posledica osteoartritis. Bolečina v zvezi s TMM je pretežno slabo lokalizirana, nizke do srednje jakosti, stalna in poslabšana ob premikih čeljusti. Bolniki s TMM imajo težave z žvečenjem trše hrane, daljšim govorom in obrazno mimiko. Bolečina se pogosto slabša čez dan in je najbolj intenzivna zvečer. Ker premiki čeljusti bolečino povečajo, ti bolniki v primeru kronične TMM popolnoma spremenijo dieto in uživajo pogosto samo še mehko hrano, ki je ni treba žvečiti. Zaradi dolgotrajne zmanjšane rabe SGS pride do atrofije in skrajšanja žvečnih mišic. Na dolgi rok tak bolnik ne more več normalno odpreti ust. Pogosto tak bolnik poišče medicinsko pomoč, ko ne more več vstaviti žlice ali vilic skupaj s hrano v ustno votlino. Takrat odpirajo usta samo še 15–20 mm, medtem ko je normalno odpiranje ust tako, da je razdalja med robovi sekalcev zgornje in spodnje čeljusti najmanj 40 mm ali za debelino treh pacientovih prstov.

Bolnikom s TMM se zaradi kronične bolečine poslabšajo depresija in anksioznost ter kakovost spanja (2).

TMM imajo veliko skupnih značilnosti s fibromialgijo, sindromom razdražljivega črevesja, intersticijskim cistitisom, glavoboli, kronično bolečino v križu in kronično bolečino v vratu. Vsi ti bolečinski sindromi imajo skupno centralno senzitivizacijo bolečine in ti sindromi so tudi pogostejši pri bolnikih s TMM (1).

## **Diagnostika temporomandibularne motnje**

Za diagnostiko TMM obstaja mednarodno uveljavljen standardiziran protokol, tako imenovani protokol DC/TMD, ki je kratica za Diagnostic criteria for Temporomandibular Disorders. Ta protokol je bil izčrpno testiran in preverjen na velikem številu bolnikov s TMM s strani mednarodne skupine kliničnih raziskovalcev in na uradni strani te skupine (3) so objavljene ter prosto dostopne tudi vse jezikovne različice tega protokola za diagnostiko teh motenj. V pripravi je tudi slovenska različica, ki bo predvidoma v letu 2021 prosto dostopna na tej spletni strani.

Diagnostika poteka po tem protokolu, v prvem delu kot klinični pregled SGS, kjer se izmeri v milimetrih gibljivost spodnje čeljusti pri maksimalnem odpiranju, pomiku v levo in desno ter pri pomiku naprej. Nato se s prstom palpira žvečne mišice in čeljustna sklepa ter s stetoskopom ali položivijo konic

prstov nad čeljustna sklepa zaznava zvoke v čeljustnih sklepih pri premikih spodnje čeljusti.

V drugem delu diagnostike bolnik izpolni presejalne vprašalnike za depresijo, anksioznost, somatizacijo, razvade v predelu SGS in stopnjo onesposobljenosti zaradi kronične bolečine.

Del tega protokola DC/TMD je tudi izčrpen anamnestični vprašalnik na 14 straneh, ki je preveden tudi v slovenski jezik in na intranetu prosto dostopen v elektronski obliki med obrazci EDS v UKC Ljubljana. Obrazec ima naslov »Anamneza stomatognatnega sistema« in šifro »OB 4849«.

## **Diferencialna diagnostika temporomandibularne motnje**

Diferencialno diagnostično moramo v prvi vrsti izključiti odontogeno etiologijo, predvsem zobobol, trigeminalno nevralgijo, vnetje v maksilarnih sinusih, srednjem ušesu, psihogeno bolečino, temporalni arteritis in novotvorbe v predelu SGS ali v poteku trovejnega živca. Prav tako pride diferencialno diagnostično v poštev tudi obrazna migrena, ki pa ima za razliko od TMM lahko pridruženo avro, značilno utripajočo bolečino in nespremenjeno bolečino pri premikih čeljusti. Izključiti je treba tudi fibromialgijo in degenerativne ter avtoimune revmatološke bolezni, ki lahko prizadenejo tudi čeljustni sklep (1).

## **Zdravljenje temporomandibularne motnje**

Zdravljenje TMM je pretežno konservativno. Zobozdravniki takim bolnikom pogosto izdelajo akrilatno okluzijsko opornico, ki jo bolniki vstavijo v usta pred spanjem, namreč, spalni bruksizem je dokazano taka spalna motnja, ki je v visoki povezavi s TMM. Z uporabo okluzijske opornice v času spanja bolnikom ne le razbremenimo SGS, temveč jim tudi zaščitimo zobe pred poškodbami zaradi škrtanja. Ker TMM prizadene mišičnoskeletni sistem obraza, predstavlja ciljano razgibavanje spodnje čeljusti pomemben način zdravljenja. Pomemben terapevtski izziv predstavlja predvsem kronična TMM, saj je temu vedno pridružena tudi psihosocialna disfunkcija. Bolnikom s TMM se poslabšajo tudi simptomi depresije in anksioznosti, pogosto je pridružena tudi somatizacija. Zato je sodelovanje s kliničnim psihologom obvezno za učinkovito zdravljenje TMM. Ne nazadnje je kronični stres znan etiološki dejavnik za kronifikacijo mišično skeletne bolečine, s tem tudi TMM. Zato je eden od poglavitnih terapevtskih pristopov sprememba življenjskega sloga (4, 5).

## **TEMPOROMANDIBULARNE MOTNJE IN MIGRENA**

Bolniki s TMM imajo pogosto tudi migreno in kar 58 % TMM bolnikov naj bi navajalo, da imajo tudi migreno (6). Prav tako ima 53–91 % bolnikov z

migreno tudi klinične znake TMM (6). TMM predstavlja tudi rizični dejavnik za kronifikacijo migrene. Od vseh vrst glavobolov je migrena najbolj v povezavi s TMM (7). Bolniki s kronično migreno imajo trikrat večjo verjetnost za bolj izrazite klinične znake in simptome TMM v primerjavi z zdravo populacijo (8). Tudi pri mladostnikih so TMM, ki se izražajo z bolečino, v povezavi z migreno (9).

Če sta TMM in migrena prisotni pri istem bolniku, je treba zdraviti obe patologiji hkrati, saj se pri poslabšanju simptomov TMM poslabšajo tudi simptomi migrene in obratno. Pri tovrstnih bolnikih je najučinkovitejše multidisciplinarno zdravljenje z zobozdravnikom in nevrologom.

## SKLEPNE MISLI

TMM in migrena sta komorbidni in poslabšanje ene bolezni vodi tudi v poslabšanje druge. Zato je sočasno zdravljenje obeh bolezni najboljše in nujno, kadar je TMM sprožilni dejavnik za migreno. V tem primeru zdravljenje migrene ne bo učinkovito brez sočasne obravnave TMM. Multidisciplinarni pristop, z vključitvijo zobozdravnika, specializiranega za zdravljenje ustnoobrazne bolečine, in nevrologa, bi bil v takih primerih najbolj uspešen. Za zdaj take obravnave v Sloveniji še nimamo in bi jo zato bilo treba nujno uvesti, najbolje na ravni protibolečinskih ambulant.

Prav tako v Sloveniji še nimamo priznanega programa specializacije za ustnoobrazno bolečino za zobozdravnike. Ta specialnost obstaja že več kot deset let v skandinavskih državah, Braziliji, Španiji, ZDA in še nekaterih državah sveta ter zato bi jo bilo smiselno uvesti tudi pri nas, saj morajo trenutno bolniki s TMM v Sloveniji čakati na obravnavo tudi več kot dve leti.

## LITERATURA

1. Okeson JP. *Etiology of Functional Disturbances in the Masticatory System*. In: Okeson JP, ed. *Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion*. 7th ed. St. Louis: Mosby; 2013. p. 102–3.
2. Rener-Sitar K., John MT, Pusalavidyasagar SS, et al. *Sleep quality in temporomandibular disorder cases*. *Sleep Med*. 2016; 25: 105–12.
3. *INFORM. A Consortium Focused on Clinical Translation Research. DC/TMD, Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (2014)* [internet]. Buffalo: International Network for Orofacial Pain and Related Disorders Methodology [citirano 2020 Sep 21]. Dosegljivo na: <https://ubwp.buffalo.edu/rdc-tmdinternational/tmd-assessmentdiagnosis/dc-tmd/>.
4. Rener-Sitar K., Celebić A., Mehulić K., et al. *Factors related to oral health related quality of life in TMD patients*. *Coll Antropol*. 2013; 37 (2): 407–13.
5. Rener-Sitar K., Celebić A., Stipetić J., et al. *Oral health related quality of life in Slovenian patients with craniomandibular disorders*. *Coll Antropol*. 2008; 32 (2): 513–7.
6. Virdee J. *The headache of temporomandibular disorders*. *Br Dent J*. 2018; 224 (3): 132–5.

7. Zito G., Morris ME, Selvaratnam P. Characteristics of TMD headache – a systematic review. *Phys Ther Rev.* 2008; 13 (5): 324–32.
8. Florencio LL, de Oliveira AS, Carvalho GF, et al. Association Between Severity of Temporomandibular Disorders and the Frequency of Headache Attacks in Women With Migraine: A Cross-Sectional Study. *J Manipulative Physiol Ther.* 2017; 40 (4): 250–4.
9. Fernandes G., Arruda MA, Bigal ME, et al. Painful Temporomandibular Disorder Is Associated With Migraine in Adolescents: A Case-Control Study. *J Pain.* 2019; 20 (10): 1155–63.

# INTEROCEPTIVNI MODEL MIGRENE

## INTEROCEPTIVE MODEL OF MIGRAINE

Marjan Zaletel

### POVZETEK

Interocepcijo lahko opredelimo kot čut za telesno homeostazo na osnovi signalov, informacij, ki izhajajo iz telesa. Je mentalni proces, ki obsega sprejemanje, pridobivanje in interpretacijo notranjih signalov iz telesa, vključno z nocicepcijo ter s kognitivnimi dejavnostmi. Vzdrževanje želenega fiziološkega stanja je odločilno za preživetje organizma. Zato je interocepcija tudi močan motivacijski sistem za vedênje, s katerim lahko dosežemo različne cilje s prilagoditvijo fizioloških stanj. V ožjem pomenu je interocepcija opredeljena kot reprezentacija, model notranjega stanja telesa, ki je posledica predhodnih telesnih senzacij. V širšem smislu je interocepcija opredeljena kot večdimenzionalna predstava, ki vsebuje presojo, pozornost in odziv na telesne senzacije. Zajema vpliv psihosocialnih dejavnikov na percepcijo, kot je bolečina. Teorija interocepcije ima osnovo v specifičnih živčnih poteh vključno z možgansko skorjo, ki je namenjena nastanku telesnih reprezentacij. Povezana je z drugimi senzacijami, kot sta ekstro- in propriocepcija. Migreno lahko opredelimo kot motnjo interocepcije. Epizodna migrena je posledica stresa, bolečinskih predvidevanj in periferne senzitivacije. Kronična migrena je posledica ponavljajočega se stresa, bolečinskih predvidevanj, hipersenzibilnega stanja živčevja in začaranega kroga med posameznikom ter socialnim okoljem. Zato moramo pri kronični migreni delovati ne le na biološke dejavnike, ampak tudi na psihosocialne, kar zahteva multidisciplinarni pristop.

**Ključne besede:** biopsihosocialni pristop, interocepcija, interoceptivni model, migrena, psihosocialni dejavniki.

### SUMMARY

Interoception can be defined as the homeostatic sense of the internal body or milieu based on the signals originating from the body. It is a process that involves receiving, acquiring and interpreting internal signals from the body, including nociception and associated cognitive activities. Maintaining the desired physiological state is crucial for the survival of the organism. Therefore, interoception of bodily signals is also a powerful motivational system for behaviours through various physiological states, which can be predicted. In the narrower sense, interoception is defined as a representation, a model or representation of the internal bodily state that results from perceptions of the internal state. In a broader sense, it is defined as a multidimensional performance that contains judgment, attention, and response to bodily sensations in the term of behaviours or autonomic responses. It also covers the influence of psychosocial factors on perceptions such as pain. Interoception

theory has its basis in specific nerve pathways, including the cerebral cortex, which form internal bodily representations, associated with other sensations such as extra- and proprioception. Migraine can be defined as an interoceptive disorder. Episodic migraines result from the stress, painful predictions and peripheral sensitisation. Chronic migraine is a result of recurrent stress, painful predictions, the hypersensitivity state of the nervous system, and a vicious circle between the individual and the social environment. Therefore, in chronic migraine, we must not only act on biological factors but also on psychosocial ones, which requires a multidisciplinary approach.

**Key words:** biopsychosocial approach, interoception, interoceptive model, migraine, psychosocial factors.

## UVOD

Migrena je nevrološka bolezen s spremembami v delovanju živčevja in možganskega žilja. Ima pomemben vpliv na javno zdravje in je povezana z visokimi družbenimi izdatki. Značilen je potek v obliki migrenskih epizod, ki se lahko stopnjujejo v kronično migreno. Značilni za migrensko motnjo so simptomi, ki kažejo na moteno interocepcijo, kot sta bolečina in utrujenost. Ti se prepletajo s simptomi, ki so posledica motene eksteroceptivne percepcije s foto- in sonofobijo, vedenjskimi odzivi v obliki izogibalnega vedenja in homeostatskimi odzivi z aktivacijo avtonomnega živčevja, kot sta slabost in bruhanje. Sedanji modeli niso popolni in ne razložijo učinka psihosocialnih dejavnikov pri nastanku migrenske epizode niti ne pri poslabšanju migrene, ki poteka s povečanjem intenzitete in trajanja migrenskih epizod ter povečanjem njihove pogostnosti. Posledica napredujoče migrene je zmanjšanje kakovosti življenja bolnikov z migreno, lahko pa vodi v socialno izključevanje in celo v socialno izolacijo. Iz dosedanjih izkušenj in obstoječega stanja je znano, da je peptid v zvezi z genom za kalcitonin (CGRP) pomembna molekula tako za nastanek migrenske epizode kot za kronifikacijo migrene. Zdravila za zaviranje učinkov CGRP so se izkazala za učinkovita pri zdravljenju migrenske epizode in tudi pogoste epizodne in kronične migrene ter imajo malo stranskih učinkov, kar kaže na njihov specifični mehanizem. Zato je CGRP-mehanizem pomemben del interoceptivnega odziva na moteno percepcijo nociceptivnega senzoričnega vhoda. Zaradi naštetih bioloških in psihosocialnih pojavov se poraja potreba po prenovitvi predstave o migreni, kot je interoceptivni model migrene, ki vključuje tako biološke kot psihosocialne dejavnike. Biopsihosocialni model migrene, ki ga predstavlja interoceptivni pristop, je pomemben zaradi razumevanja delovanja metod, ki jih uporablja integrativna medicina, danes dobro uveljavljena veja uradne medicine razvitega zahodnega sveta. Interoceptivni model migrene je pomemben tudi za neposredne klinične odločitve in tudi za razumevanje bolnikovih simptomov ter za individualiziranje terapevtskih postopkov.

## INTEROCEPCIJA

Interocepcija je temelj človekovega utelešenja. Pomembna je za razumevanje medsebojnega delovanja uma in telesa. Odločilna je za človekovo vedenje. Temelj interoceptivnega zavedanja so interoceptivne reprezentacije, ki so povezane s čustveno izkušnjo in kognitivnim delovanjem. Interocepcija se nanaša na mentalni proces, s katerim živčni sistem zazna, interpretira in integrira signale, ki izvirajo iz telesa, ter omogoča preslikavo notranje podobe telesa na zavedni in nezavedni ravni. Lahko jo razumemo kot sestavljen proces iz fizioloških refleksov, potreb, občutij, impulzov, prilagoditvenih odzivov, kognitivnih in čustvenih izkušenj. Interocepcija je pomembna za vzdrževanje homeostaze in telesne regulacije ter za preživetje posameznika (1).

Interoceptivna stanja in čustvene percepcije so neposredno povezani s samozavedanjem ter z jazom (Self) in gradijo njegov temelj. Posledice so vedenje in fiziološki odzivi, ki se zgodijo tudi brez zavednih občutkov. Obenem sta samozavedanje in razmišljanje o sebi povezana s konceptom jaza, kar je pomembno za vzdrževanje čustvenega in telesnega dobrega počutja (2). Razumevanje notranjih stanj je pomembno, da se izognemo neprimernim vedenjskim vzorcem in telesnim odzivom, kar omogoča učinkovito vzdrževanje in vzpostavljanja homeostaze v telesu ter optimalno delovanje v družbenem in fizičnem okolju.

Homeostatski občutki, kot je bolečina, so zapletene percepcije z več razsežnostmi, ki so vključene v naše vsakodnevne izkušnje skozi interoceptivni postopek presoje nociceptivnega senzoričnega vhoda (3). Ljudje namreč predstavljamo utelešene organizme, ki so podlaga za številne izkušnje, kot posledico prepleta občutkov, čustev, telesnih in duševnih stanj. Zato človekovo telo predstavlja osnovni element in hkrati jedro človekove mentalne reprezentacije. Biomedicina deluje na predpostavki, da so simptomi neposredna posledica okvare tkiva, izboljšanje pa je neposredna posledica obnovitve telesa. Ta model pa ne razloži bolečinske izkušnje, ki je brez morfološke okvare, niti ne olajšanja bolečine po zdravljenju s placebom. Zato je nastal model napovednega postopka (*predictive code*), ki sledi Bayesovi logiki (4). Zaradi prilagoditve materialnemu in socialnemu okolju morajo možgani številne senzacije interpretirati kot zanesljive, kar privede do človekovega spoznanja o svetu okoli njega in njegovega homeostatskega stanja. Za percepcijo so pomembne kognitivne dejavnosti, predvsem pozornost in spomin. Percepcija je posledica integracije različnih intero- in eksteroceptivnih senzacij, predhodnih telesnih reprezentacij ter zahtev socialnega in fizičnega okolja.

Pomemben element pri interocepciji je tudi lamina I spinalnolamičnega sistema, s katerim je na novo opredeljen koncept interocepcije. Inzula predstavlja nevrokognitivni matriks, ki vključuje senzacije iz tkiv preko specifičnih aferentnih vlaken tipa C in delta A (5). Slednje je pomembno za percepcijo materialnega jaza, ki je temelj samozavedanja. Zbirek vse senzacij je osnova za večplastni metakognitivni načrt vseh procesov v telesu. Metapredstava

v sprednji inzuli (AIC) nastane z vključitvijo vseh pomembnih dohodnih informacij v sedanjem času (6). Zato si jo predstavljamo kot globalni čustveni in čutni trenutek, ki se giblje iz preteklosti v predvidljivo prihodnost kot tok samozavedanja v obliki filmskih sličic predstav o telesu. AIC vsebuje zaporedne metareprezentacije vseh fizioloških stanj in dejavnike, ki so pomembni za optimalno homeostazo ter dobro počutje organizma. Slednje omogoča, da je homeostatski nadzor funkcionalen. To je temelj prilagoditvenega vedenja (7). V skladu s teorijo proste energije se mora organizem zaradi optimiziranja delovanja izogibati tistim stanjem, ki povzročajo presenečanje. To lahko razumemo kot nepovezane, nerazumljive napovedi. Zato mora sistem zmanjšati neskladnost med predvidenim in dejanskim interoceptivnim stanjem.

Percepcija in senzacija sta dva ločena procesa, ki sta povezana (8). Senzacija je vhodni signal, ki nastane zaradi interakcije z materialnim okoljem, ki ga proizvajajo naši receptorji. Percepcija je proces, s katerim možgani senzacije izberejo, organizirajo in interpretirajo. V tem koraku je pomembna tudi pozornost. Z drugimi besedami, senzacije so fiziološka osnova percepcije. Percepcija istih zaznav se lahko razlikuje od osebe do osebe, ker si možgani senzorične dražljaje razlagajo različno na temelju učenja, spomina, čustev in pričakovanj, torej na osnovi obstoječega vedenja (9).

Model predvidenega kodiranja (*predictive coding*) opisuje nasprotujoči se tok predvidevanj od zgoraj navzdol (*top-down*) in napake predvidevanja od spodaj navzgor (*bottom-up*). Učinkovita percepcija, kognicija in vedenje so povezani z učinkovitim odpravljanjem napake predvidevanja. Če se slednje nanaša na interoceptijo, ima napaka predvidevanja za posledico percepcijo, ki je določena s predvidevanjem in interoceptivnim stanjem telesa. Sprednja insula (AIC) je vpletena v interoceptivno percepcijo (10).

## Interoceptivna percepcija

Za prilagoditveno vedenje je značilno, da je omejeno s telesno homeostazo in zunanjim svetom. Odziv je lahko popolnoma reaktiven in avtomatski. V klasični fiziologiji je homeostatski nadzor formaliziran v negativni povratni zanki. Koncept alostaze je stabilnost sistema kljub stalnim telesnim spremembam in je povezan s predvidevanim nadzorom. Pri tem načinu se delovanje sistema spremeni, preden je homeostaza motena (11).

Biološki sistemi nimajo zanesljivega senzoričnega vhoda in niso vedno enako odzivni. Senzacije, ki jih prejema živčevje iz senzoričnih kanalov, vsebujejo šum, zato so zelo nepovedne glede stanja v telesu in v okolici, medsebojno delovanje dejavnikov z receptorji je nelinearno in hierarhično urejeno, zato resnično, dejansko telesno stanje ni neposredno dostopno možganom, ampak ga morajo ti oceniti v procesu inference. Predvidevamo, da je inferenca hkrati percepcija, zato jo opredeljujemo kot interpretacijo senzacij, ki so posledica prepričanj in subjektivno izdelane reprezentacije telesa ter njegovih



homeostatskih stanj. Izbira odziva zahteva informacijo o hierarhiji globljih stanj, ki so nelinearno povezana s senzacijo (7). Inferenca trenutnih stanj torej izboljša nadzor homeostaze. Na izbiro odziva in izvršitve vpliva tudi prepričanje o sposobnostih jaza. Takšno spremljanje jaza glede obvladovanja vedênja je del metakognicije in ga razumemo kot visoko stopnjo inference o zmožnosti za nadzor vedênja. Vedênje lahko razumemo kot končni proces izdelanega inferenčnega stanja in se izbere glede na določene pomembne cilje. Vedênje izberemo v kontekstu uporabnosti, nagrad, izgub in presenečenj. Senzacija, percepcija in vedênje tvorijo zaprto zanko med možgani, zunanjim in notranjim okoljem (11).

## Nastanek interoceptivne inference

Nastavitveno predvideno vrednost zelo dobo ponazori Bayesov teorem v matematični obliki, ki pove, kakšna je posodobitev verjetnosti danega predvidevanja ali hipoteze (4). Poda neke vrste oceno, zaključek (*posterior – slednik*) na osnovi produkta med verjetnostjo senzoričnega vhoda in predvidenega stanja glede na telesno reprezentacijo (*prior – prednik*). To se dogaja z iteracijo na več nivojih, ki so hierarhično urejeni. Namen tega je zmanjšanje napake predvidevanja. Napaka predvidevanja pa je razlika med predvidenim in dejanskim senzorijem. Napaka predvidevanja se zmanjša tako, da se spremeni senzorični priliv ali pa napovedni model in s tem predvidevanje. Sistem uporablja dve vrsti inference, in sicer perceptualno in aktivno inferenco (12). Pri perceptualni inferenci se zmanjša natančnost predvidevanj, pri aktivni inferenci pa natančnost senzoričnega vhoda. Oba načina lahko delujeta hkrati. Posledično se zmanjša napaka predvidevanja. Inferenca upošteva Bayesovo pravilo, ki ga lahko izrazimo z matematično formulo:

$$p(x|y, m) \approx p(y|x, m) \times p(x|m),$$

kjer je  $p(x|y, m)$  verjetnost hipoteze  $x$  ob dani zaznavi  $y$  v modelu  $m$ ,  $p(y|x, m)$  je verjetnost zaznave  $y$  ob dani hipotezi  $x$  v modelu  $m$  in  $p(x|m)$  verjetnost same hipoteze v modelu  $m$ . Inferenco lahko prikažemo tudi z verjetnostnimi porazdelitvami za zaznavo (13). Posodabljanje reprezentacije na višjem nivoju je določeno s preciznostjo porazdelitve predvidene in aktualne senzacije. Preciznost je obratna varianci verjetnostne porazdelitve. Slednik ali percepcija je torej kompromis med predvidevanjem in napako predvidevanja. Visoka preciznost signalov od spodaj (*bottom-up*), to je senzorični priliv, napaka predvidevanja in na drugi strani majhna preciznost predvidevanj (*top-down*) povzročijo, da se prepričanja posodobijo. Prav tako tudi v obratnem primeru, torej precizna prepričanja in neprecizna sensorika, napaka predvidevanja. Obtežitev ali preciznost je odvisna od posinaptične ojačitve in je zato določena s prenašalci, kot sta dopamin in acetilholin. Če je napaka predvidevanja relativno precizna glede na predvidevanje, pomeni, da nosi bolj zanesljivo informacijo in je zato verjetno, da se bo predvidevanje posodobilo.

Oblika nadzora pri hierarhičnem Bayesovem modelu združuje koncepta homeostatskega (feedback) in alostatskega (feedforward) nadzora, zato je pomembna pri razlagi migrene (11). Bayesovo omrežje oceni inferenco, ki se je zavemo kot percepcijo oziroma kot simptom, sestavljen iz predhodnega prepričanja o stanju telesa, posodobljen s senzoričnimi podatki. Razloži, zakaj je percepcija posledica predhodnih telesnih stanj. S tem razložimo migreno kot kronično motnjo. Lahko jo torej spoznamo kot napako v telesni reprezentaciji, ki se ohranja iz preteklih reprezentacij preko trenutnih, sedanjih stanj in prihodnih, predvidenih stanj.

Podobno deluje tudi metakognicija. V tem primeru se napaka predvidevanja simulira, senzorični vhod pa je zaprt. Metakognicija omogoča posodabljanje telesne reprezentacije zaradi samoobvladovanja in prepričanj o samoučinkovitosti. Delovanje metakognicije zahteva delovni spomin. Napovedovanje pa je vnaprejšnja simulacija odziva glede podano telesno reprezentacijo in željo (14).

Homeostatski nadzor lahko razumemo kot korektivne aktivnosti, katerih cilj je uskladiti predvidevanja o homeostatskih stanjih s trenutnim stanjem. Alostatski nadzor lahko razumemo kot spreminjajoča se homeostatska predvidevanja pod vplivom višjih prepričanj ali napovedi o prihodnjih motnjah telesnih stanj.

### **Živčne strukture pri interoceptiji**

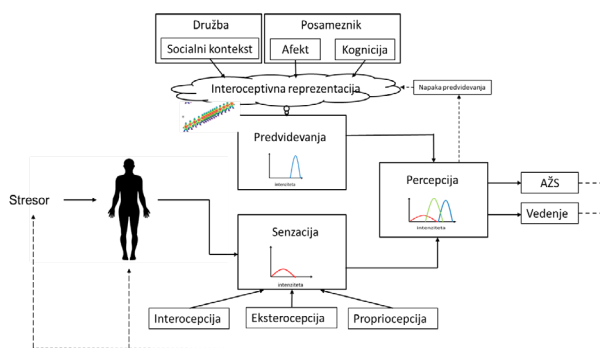
Pri interoceptivnem procesiranju so pomembni številni stiki z avtonomnimi aferentnimi potmi in osrednjim živčevjem, ki so urejeni v številne nivoje za vključevanje signalov iz simpatičnih ter parasimpatičnih (vagus, glosofaringikus) aferentnih vlaken v predelu hrbtenjače in avtonomnih ganglijev. Ključna mesta za procesiranje so področja v možganskem deblu (n. traktus solitarius, parabrahialno jedro, periakveduktalno sivina), sukortikalna (thalamus, hipotalamus, amigdala, hipokampus) in kortikalna področja (insula, somatosenzorična skorja). Komplementarni predeli so eferentna področja, kot so sprednja insula, sprednji cingulum sугenualni cingulum, ventromedialna in dorzolateralna prefrontalna skorja (14).

Menijo, da za interoceptijo in homeostatsko/alostatsko kontrolo obstajajo jasne nevroanatomske zanke (15). Sprednja inzula (AI) in sprednja skorja cinguluma sta osrednji strukturi za reprezentacijo trenutnih ter predvidenih telesnih stanj o zunanjem in notranjem svetu oziroma telesu. Opremljena s projekcijami v področja z refleksnimi loki (hipotalamus, možgansko deblo) lahko posredujejo predvidevanja, ki služijo za alostatsko kontrolo. Poleg tega inzula predstavlja vmesnik za interoceptivni in eksteroceptivni sistem ter posreduje njihove medsebojne vplive, kot je vpliv interoceptivnega signala na eksteroceptivno presojo in obratno. V interoceptivnem omrežju inzula dejansko predstavlja pomembno projekcijsko področje za visceronoceptivno-senzorični vhod iz različnih senzoričnih telesnih modalitet.

Interoceptivni dražljaji, ki aktivirajo sprednjo inzuljo, povzročijo občutek žeje, lakote, oteženega dihanja ali dispneje pa tudi bolečino. Menijo, da različni predeli inzule sestavljajo stopnje v procesu izgradnje reprezentacije telesa, ki je osnova za postopno integracijo homeostatskih stanj telesa s pomembnimi deli senzoričnega okolja in z motivacijskimi, hedonističnimi ter socialnimi stanji. Grob signal, kot je nocicepcija, se najprej projicira v zadnji del inzule in se nato postopoma integrira z motivacijskimi ter hedonističnimi informacijami in potuje proti sprednji inzulji. Koncept utelešene kognicije predvideva, da višji kognitivni procesi delujejo na simbolih, znamenjih.

## MIGRENA IN INTEROCEPCIJA

Migreno običajno sprožijo notranji in zunanji dejavniki. Obsežni sistematični pregledi so ugotovili najpogostejše sprožilce napadov migrene, pri čemer se najpogosteje omenjajo pričakovani stres, slušni dražljaji, utrujenost, postenje in menstruacija (16). Vsi naštetih dejavniki predstavljajo fiziološke in psihološke stresorje, ki povzročajo stresni odziv organizma ter homeostatsko uravnavanje. Odzivi, ki jih ugotovimo pri migreni, so motnje razpoloženja, hranjenja, glavobol, avra, senzorične motnje v obliki fotofobije in sonofobije, utrujenost, slabost ter bruhanje. Simptome lahko razvrstimo med interoceptivne, eksteroceptivne in avtonomne. Med interoceptivne uvrstimo glavobol, ki predstavlja posebno področje interocepcije, in sicer nocicepcijo. Nastanek tega simptoma lahko razložimo z interoceptivnim modelom migrene (slika 1).



Slika 1. Interoceptivni model migrene

Po opisanem modelu stresor, ki je endogen ali eksogen, povzroči nespecifično telesno senzacijo. Sočasno se pojavijo predvidevanja, ki so posledica interoceptivne reprezentacije, posledica izkušenj posameznika in pričakovanj družbe. V inzulji, ki je povezana z anteriornim cingulatnim girusom (ACC), se integrirajo senzorične informacije, ki so interoceptivne in eksteroceptivne, ter predvidevanja, ki so pomembna za interpretacijo senzoričnih informacij oziroma predstavljajo predviden senzorični signal. Posledica je napaka predvidevanja. Sproži se proces inference, ki usklajuje predvideno in aktualno senzorično informacijo z mehanizmom aktivne ter perceptualne inference.

Nastane inferenca, ki preseže bolečinski prag. Pojavi se percepcija bolečine, glavobol s subjektivnimi značilnostmi.

Aktivna inferenca je zmanjševanje senzoričnega vhoda s spremembo vedênja ali z refleksi avtonomnega živčevja. Med migrensko epizodo bolnik s počivanjem v tihem in temnem prostoru zmanjšuje senzoričen vhod ter s tem zmanjšuje glavobol. Začetna sprememba senzoričnega vhoda oziroma začetek glavobolne faze migrenske epizode je verjetno povezan s preciznim predvidevanjem glavobola, ki sam po sebi sproži aktivacijo senzitivirajočega sistema s CGRP, ki naj bi posledično zmanjšali senzorično aktivacijo. Posledici sta periferna senzitivacija in posledična preobčutljivost živčevja (17). Slednja z danimi predvidevanji sicer povečuje intenziteto percepcije bolečine. Aktivacija parasimpatičnega živčevja, ki se kaže v slabosti in bruhanju, je namenjena zmanjševanju sistemskega tlaka in zmanjšanju perfuzijskega tlaka v možganskem žilju ter zmanjšanju nevrogenega vnetja. Aktivna inferenca pri migreni s spremembo vedênja in s parasimpatičnim odzivom je torej namenjena prekinitvi migrenske epizode. V migrenski epizodi ni perceptualne inference in se torej predvidevanja (top-down) ne posodobijo. To vodi do ponovitve migrenske epizode ob podobnem dražljaju. Zato pri zdravljenju migrene upoštevamo sprožilne dejavnike in svetujemo, da se jih bolniki izogibajo, če je možno. V primeru stalnih, predvidljivih sprožilnih dejavnikov, ki se jim bolnik ne more izogniti, svetujemo kratko profilaktično zdravljenje migrenske epizode.

Z interoceptivnim modelom razložimo tudi dogajanje pri kronični migreni. Stalna precizna predvidevanja povzročijo začetni nastanek glavobola, ki je povezan s senzitivacijo perifernega živčevja s CGRP. Aktivna inferenca s počitkom in aktivacijo parasimpatika sicer omili glavobol, vendar ne dovolj, da se inferenčna vrednost signala normalizira pod prag bolečine. To povzroča stalno draženje iz periferije, kar povzroči centralno senzitivacijo. Posledica je preobčutljivost centralnega živčevja. Inferenca je stalno nad pragom bolečine, kar se kaže s stalnim glavobolom in drugimi simptomi. Interoceptivna napaka predvidevanja se tudi v tem primeru skuša zmanjševati z aktivno inferenco, torej z izogibalnim vedênjem in aktivacijo parasimpatika, včasih tudi simpatika. Slednje pa pomeni za bolnika slabo prilagojeno vedênje s socialnoekonomskimi posledicami. Zato je pri nekaterih bolniki možno, da izboljšajo stanje in zmanjšajo slabo prilagojeno vedenje s perceptualno inferenco. Slednje pomeni posodobljenje predvidevanj v procesu interoceptivne inference preko stalno ponavljajočih se migrenskih epizod v obliki stalnega glavobola, kar pripelje do zmanjšane napake predvidevanja in na koncu do izboljšanja stanja. Pogosto se pojavi še drugi način aktivne inference, to je čezmerno jemanje analgetikov, ki seveda ne posodobi predvidevanja, ampak poslabša slabo prilagojeno vedênje. Predvidevanja je možno posodobiti v procesu učenja, ki ga nudi vedênjsko-kognitivna terapija (VKT). Bolniku lahko pomagamo zmanjšati hipersenzibilno stanje živčevja z atipičnimi analgetiki, kot so antiepileptiki in antidepresivi, ki posegajo v procese senzitivacije z zaviranjem kalcijevih kanalčkov in jačanjem delovanja inhibitornega, bolečino modulirajočega sistema. Kljub

temu s tem ni odpravljen vzrok, ki vodi v preobčutljivostno stanje živčevja, in predvidevanja niso posodobljena. Podobno delujejo zaviralci CGRP in monoklonska protitelesa, ki zmanjšujejo količino senzitivirajoče molekule CGRP. Zato se vpletajo v sam nastanek senzacije in posledične percepcije pri migreni. Preobčutljivostno stanje živčevja pri migreni je tudi razlog za začarani krog, ki ga tvorijo posameznik in socialno okolje s psihosocialnimi posledicami, kot so motnje razpoloženja in spanja. Zato je pri teh bolnikih nujno delovati tudi na to interakcijo in njene posledice. V zapletenih primerih migrene uporabljamo multidisciplinarni pristop, ki vključuje psihologa, psihiatra, fiziatra in socialnega delavca. Pomembna je tudi občasna konzultacija s specialisti sorodnih somatskih strok, kot so ortoped, revmatolog in kardiolog.

## SKLEPNE MISLI

Interoceptivni model migrene je pomemben za klinično obravnavo bolnika in razloži biološke ter tudi psihosocialne dejavnike nastanka migrene in zaplete, kot sta progresivna migrena in glavobol zaradi čezmernega uživanja analgetikov. Pomaga pri razumevanju migrene, nastanku spoznavanj o migreni in zdravljenju tega medicinskega stanja, ki ni le biološko, ampak tudi psihosocialno. Pri težjih primerih migrene je zato potreben multidisciplinarni pristop.

## LITERATURA

1. Riva G. *The neuroscience of body memory: From the self through the space to the others.* *Cortex.* 2018; 104: 241–60.
2. Löffler A., Foell J., Bekrater-Bodmann R. *Interoception and Its Interaction with Self, Other, and Emotion Processing: Implications for the Understanding of Psychosocial Deficits in Borderline Personality Disorder.* *Curr Psychiatry Rep.* 2018; 20 (4): 28.
3. Werner NS, Duschek S., Mattern M., et al. (2009). *The relationship between pain perception and interoception.* *Journal of Psychophysiology.* 2009; 23 (1), 35–42.
4. Ongaro G., Kaptchuk TJ. *Symptom perception, placebo effects, and the Bayesian brain.* *Pain.* 2019; 160 (1): 1–4.
5. Craig AD. *How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body.* *Nat Rev Neurosci.* 2002; 3 (8): 655–66.
6. Craig AD. *Emotional moments across time: a possible neural basis for time perception in the anterior insula.* *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009; 364 (1525): 1933–42.
7. Herbert BM, Pollatos O. *The body in the mind: on the relationship between interoception and embodiment.* *Top Cogn Sci.* 2012; 4 (4): 692–704.
8. Seth AK. *Interoceptive inference, emotion, and the embodied self.* *Trends Cogn Sci.* 2013; 17 (11): 565–73.
9. Farb N., Daubenmier J., Price CJ, et al. *Interoception, contemplative practice, and health.* *Front Psychol.* 2015; 6: 763.
10. Marshall AC, Gentsch A., Schütz-Bosbach S. *The Interaction between Interoceptive and Action States within a Framework of Predictive Coding.* *Front Psychol.* 2018; 9: 180.
11. Petzschner FH, Weber LAE, Gard T., et al. *Computational psychosomatics and Computational Psychiatry: Toward a Joint Framework for Differential Diagnosis.* *Biol Psychiatry.* 2017; 82 (6): 421–30.

12. Friston KJ. *Active Inference and Cognitive Consistency*. *Psychol Inq*. 2018; 29 (2): 67–73.
13. Picard F., Friston K. *Predictions, perception, and a sense of self*. *Neurology*. 2014; 83 (12): 1112–8.
14. Tsakiris M., Critchley H. *Interoception beyond homeostasis: affect, cognition and mental health*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2016; 371 (1708): 20160002.
15. Duquette P. *Increasing Our Insular World View: Interoception and Psychopathology for Psychotherapists*. *Front Neurosci*. 2017; 11: 135.
16. Marmura MJ. *Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine*. *Curr Pain Headache Rep*. 2018; 22 (12): 81.
17. Olesen J., Burstein R., Ashina M., et al. *Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation*. *Lancet Neurol*. 2009; 8 (7): 679–90.

# KLINIČNA DIAGNOSTIKA GLAVOBOLOV

## CLINICAL HEADACHE DIAGNOSTICS

Jan Kobal

### POVZETEK

Glavobol je ena najpogostejše občutenih bolečin pri ljudeh. Več kot 90 % splošne populacije navaja, da je imelo glavobol v preteklih 12 mesecih. Glavna zdravnikova naloga pri pregledovanju bolnika je, da loči primarne glavobole od sekundarnih. Že anamneza nam omogoči postavitve okvirne diagnoze, ki jo potem potrdimo ali ovrzemo z nevrološkim kliničnim pregledom. Klinična preiskava nam usmeri nadaljnjo diagnostiko, tako da izberemo optimalne laboratorijske teste in predvsem radiološke preiskave. Časovni profil bolezni določa nujnost in vrsto ukrepov. Ves postopek vodi k postavitvi pravilne diagnoze in optimalnega zdravljenja.

**Ključne besede:** anamneza, glavobol, klinična nevrološka preiskava, primarni glavobol, sekundarni glavobol.

### SUMMARY

Head pain is a universal complaint and over 90% of the general population experienced it during the past 12 months. The main task of the attending physician is to differentiate primary from secondary headaches. The history will suggest a provisional diagnosis that is substantiated by clinical neurological and physical examinations. The most important distinction is how long the patient has suffered from headache and that information directs the urgency of the procedures. Additional laboratory and neuroimaging test may give the final information about the nature of the neurological disease and provide the clues for treatment.

**Key words:** anamnesis, headache, neurological examination, primary headache, secondary headache.

### UVOD

Glavobol je ena najpogostejših težav, ki jih ljudje nasploh občutijo oz. navajajo. Zdi se, da je nekoliko pogostejši pri ženski populaciji, se pa mnogi pacienti ne obrnejo po pomoč. Več 90 % odstotkov splošne populacije, ki jo povprašamo, navaja, da so imeli glavobol v preteklih 12 mesecih. Od teh večina (72 % žensk in 85 % moških) ni nikoli konzultirala zdravnika (1).

Glavobole v osnovi lahko razdelimo na primarne in sekundarne. Taka razdelitev je najbolj praktična za klinično obravnavo. Med primarne glavobole štejemo



predvsem migreno, glavobol tenzijskega tipa, rafalni glavobol (angl. cluster headache) in kronično paroksizmalno hemikranijo. Sem sodijo še drugi glavoboli, ki niso povezani s strukturnimi in/ali drugačnimi očitnimi organskimi lezijami: glavobol, povzročen s spremembo temperature okolja, npr. hudim mrazom ali vročino; glavobol, povzročen s kašljem, napenjanjem ali fizično aktivnostjo, seksualno aktivnostjo; glavobol, soroden tenzijskemu, ki pa ga ne moremo klasificirati kot takega v ožjem smislu, npr. glavobol v smislu občasnega zbadanja in/ali tiščanja (2).

Med sekundarne glavobole sodijo tisti, ki imajo za osnovo oprijemljivo organsko obolenje, kot so npr. subarahnoidna in/ali intracerebralna krvavitev, ekspanzivni proces, temporalni arteriitis ali posttravmatski sindrom (3).

## ANAMNEZA

Za klinično oceno glavobola si moramo predvsem vzeti čas za natančno anamnezo. To ni vedno lahko, saj pacienti med pripovedjo pogosto poleg dejstev navajajo svoja mnenja in hipoteze o vzroku težav. Hitro lahko izgubimo »rdečo nit« in zajadramo v nepoznane vode. Nam pa lahko tudi koristi, če pacient uporablja slikovite izraze za svoje težave, saj si to tako lahko lažje predstavljamo. Še posebej bolniki s tenzijskim glavobolom nam pogosto skušajo vsiliti svoj pogled na vzrok težav oz. razlago zanje. Lahko menijo, da je glavobol zagotovo posledica obstipacije, visokega krvnega tlaka, dentalnega kariesa, sinusitisa in morda najbolj pogosto degenerativnih sprememb vratne hrbtenice (3). Mnogi imajo še bolj zlovešče slutnje: da jih bo zadela kap, imajo tumor in podobno. Na osnovi pacientove razlage si lahko ustvarimo tudi predstavo o njegovem psihičnem stanju.

**Družinska anamneza** je zelo pomembna, saj se nekateri funkcionalni glavoboli pogosteje pojavljajo v družinah, najbolj značilno migrena. Tudi nekatera organska obolenja so dedna, večja je npr. verjetnost za razvoj možganske anevrizme pri bolnikih s policistično boleznijo ledvic (4). Pomembna je tudi **socialna anamneza**, saj se tenzijski in njim podobni glavoboli pogosteje pojavljajo pri fizičnih delavcih, ki so izpostavljeni fizičnim/fizikalnim nepravilnostim, migrena pa pri intelektualcih, ki so bolj podvrženi intelektualnim stresom. Posebej ranljiva skupina za pojav primarnih glavobolov so brezposelni (5). Pomembni so tudi podatki o delovnem okolju, navadah in razvadah, npr. abuzusu alkohola, nikotina, poživil.

Da si pojasnimo naravo glavobola že z anamnezo, se držimo običajne sheme jemanja anamneze. Zelo pomaga, če izvemo poleg aktualne pritožbe še kaj o prejšnjih boleznih, saj nam to usmeri nadaljnje izpraševanje (npr. ali ima pacient pogosta vnetja sinusov, metabolno ali maligno obolenje, poškodbo, glavkom ...). Nekateri funkcionalni glavoboli se pojavijo že v otroštvu in potem po premoru znova v srednjih letih. Tudi tu je najbolj značilna migrena, ki se pri otrocih lahko pojavlja zelo neznačilno npr. kot abdominalna migrena z anoreksijo,



slabostjo, bledico, bruhanjem, pordelostjo ušes. Glavoboli tenzijskega tipa in rafalni glavobol se tudi lahko pojavijo že pri otrocih, odstotek pa naj ne bi bil veliko nižji kot pri odraslih (6). Pri otrocih imajo pomembno vlogo pri nastanku primerne glavobola domače okolje, razumevanje med starši, razumevanje staršev do otroka. Kasneje ima vlogo zadovoljstvo v poklicu, v privatnem življenju, osebne navade oz. življenjski slog, abuzus alkohola, tobaka, zdravil, poživil, kar je pogosto povezano z vzdušjem v družini (7).

Ko smo si ustvarili splošen vtis, vprašamo še ciljno o aktualnih težavah, se pravi glavobolu. Poleg tega, da pacientu dopustimo razlago dejstev v njegovih terminusih, si pomagamo še z dodatnimi ciljanimi vprašanji (7).

## ZNAČILNOSTI GLAVOBOLA

**Pomembne značilnosti**, ki nam pomagajo opredeliti glavobol, so naslednje: **začetek glavobola, pogostost, intenzivnost, lokacija, kvaliteta glavobola, kaj glavobol poslabša in kaj ga omili, dodatni spremljajoči simptomi ter morebitni nevrološki izpadi**. Večino potrebnih informacij torej pridobimo s pomočjo anamneze (7). Po končani pacientovi razlagi zastavimo torej po potrebi še dodatna vprašanja in opravimo usmerjen klinični pregled, kar nam običajno vzame le nekaj minut.

**1. Začetek glavobola:** pacienta povprašamo, ali se je glavobol začel pred kratkim ali traja morda že od mladosti ali ga je morda kaj sprožilo, npr. poškodba. Je sedanji glavobol nov, drugačen od prejšnjih? Se začne glavobol, ko se pacient prebudi ali ga prebuja iz spanja? So osnovne značilnosti glavobola enake ves čas ali se spreminjajo in kako?

**2. Pogostost glavobola:** povprašamo, ali se je glavobol zdaj pojavil prvič, se pojavlja v rednih intervalih in kako pogosto.

**3. Trajanje glavobola:** povprašamo po času trajanja glavobola/glavobolov – najdaljše, najkrajše in povprečno trajanje.

**4. Intenzivnost glavobola:** opredelimo, kakšen je po kvantiteti: je glavobol blag, zmeren, močan, nevzdržen. Intenziteto lahko dobro opredelimo z vplivom na dnevne aktivnosti. Minimalen vpliv na dnevne aktivnosti pomeni blag glavobol. Srednje oteženo opravljanje dnevnih aktivnosti pomeni srednje močan glavobol. Močno prizadeta sposobnost opravljanja dnevnih aktivnosti pomeni močan glavobol. Popolna onesposobljenost za dnevne aktivnosti pomeni nevzdržen glavobol.

**5. Kvaliteta glavobola:** povprašamo še o kvaliteti glavobola: je glavobol oster oz. zbadajoč, top oz. tiščječ, utripajoč. S katero od prej znano bolečino bi ga pacient lahko primerjal?

**6. Lokacija glavobola:** povprašamo, ali je glavobol lociran (angl. side locked) ali je nekje začel in se potem razširil ali pa je morda že od začetka lociran obojestransko (3).

**7. Kaj glavobol povzroči in kaj ga ublaži:**

**Povzročitelji glavobola** so lahko alkohol in nekatera druga živila, kot sta čokolada in sir, sprememba vremena, izpostavljanje močni svetlobi, hormonske spremembe pa tudi nizek krvni sladkor, lakota, utrujenost, slab spanec, kašljanje, napenjanje ter sklanjanje.

**Blažilci glavobola** so npr. lahko počitek ali fizična aktivnost, določena lega telesa, zdravila, kot so običajni analgetiki ali tudi morfinski analgetiki ali preparati, ki jih je pacient jemal že prej.

**8. Pridruženi simptomi:** povprašamo za simptome, pridružene glavobolu, kot so npr. slabost in bruhanje, slinjenje, zamašen nos in izcedek iz nosu, solzenje, konjunktivalna injekcija, občutljivost skalpa, znaki simpatične aktivacije, kot so bledica, mrzle roke in noge pa tudi edem obraza, krepitacije v čeljustnem sklepu, bolečnost v predelu temporalne arterije (7).

## NEVROLOŠKI PREGLED

Poleg iskanja tako imenovanih trdih, to je prepričljivih nevroloških izpadov, moramo biti pozorni še na nekatere fenomene, ki se pojavljajo pri pacientih s funkcionalnimi glavoboli, npr. moten vid, spremenjen vid ali začasna izguba vida, (začasen) dvojni vid, hemianopsija, motnje sluha, prehodna pareza in/ali motnja govora, ptoza veke.

Pri bolniku opravimo tudi osnovni internistični pregled. Obsežnost pregleda je odvisna od simptomov, ki jih navaja pacient. Minimalno, kar pregledamo pri nevrološkem bolniku, je pregled kože in skeleta (8). Pregledamo lobanjo in jo lahko tudi avskultiramo, še posebej če pacient navaja pulzirajoči šum v glavi, avskultiramo tudi nad zaprtimi očmi. Palpiramo temporomandibularne sklepe na mogoče krepitacije, pretrkamo sinuse, si ogledamo zobovje. Ocenimo še vrat in gibljivost vratne hrbtenice, priporočljiv je nevrovaskularni pregled, če presodimo, da je to ustrezno: palpiramo in avskultiramo vratne arterije, palpiramo radialne in temporalne arterije, ocenimo kardialni status (9, 10,11).

Pregledamo še druge organske sisteme in se pri tem opiramo na anamnezo, npr. oči, ušesa, usta, nos, grlo, po presoji še ostale organske sisteme, izmerimo temperaturo, tlak, pulz (7).

Pri pacientu nato glede na klinični izvid izberemo optimalno klinično preiskavo. Zagotovo je vedno koristno, da naročimo pregled hemograma in biokemičnega

profila, odločimo se za optimalen neuroimaging, eventualno tudi lumbalno punkcijo, EEG.

Seveda je tudi izbira prave metode preiskave pomembna, vendar velja opozoriti, da nam metode preiskave le dopolnjujejo klinično preiskavo. Z dobro klinično preiskavo, še posebej anamnezo, usmerimo nadaljnjo diagnostiko v pravo smer. Če klinični pregled ni skladen z anamnezo, revidiramo postopek. S tem prihranimo čas, manj obremenimo aparature in tudi prihranimo sredstva ustanovi, kjer delamo. Znana angleška nevrologa priporočata naslednjo shemo obravnave:

- 1) pacientove pritožbe,
- 2) zdravnikov klinični pregled,
- 3) obravnava oz. zdravljenje nevrološkega obolenja.

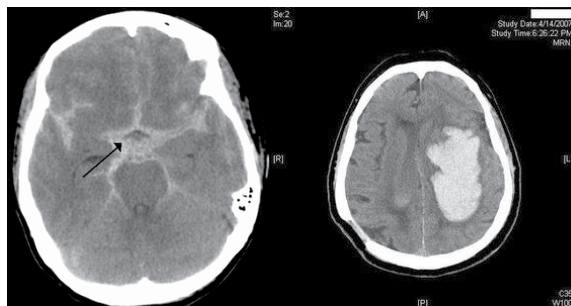
Očitno je torej, da je anamneza najpomembnejši del nevrološke klinične preiskave, ki nam usmerja vso nadaljnjo obravnavo. Večina priznanih nevrologov, ki so postavljali diagnoze še brez napredne slikovne diagnostike (neuroimaging), se strinja, da moramo pustiti pacientu, da nam spontano razlaga težave, vsaj na začetku. Usmerjamo ga le, ko zajadra v podrobnosti in razlage, ki za pregled niso pomembne (12, 13). Pri vsakdanjem delu preiskava poteka tako, da zdravnik že na osnovi anamneze postavi provizorično lokacijo nevrološke okvare (anatomska diagnoza), jo potem potrdi ali ovrže z nevrološko klinično preiskavo, kombinacija kliničnih najdb in časovni profil pojavljanja simptomov/znakov pa nam pomaga pri postavitvi suma na najverjetnejšo patologijo (patološka diagnoza) (13). Nato se odločimo, katere metode preiskave bodo oz. ne bodo potrebne in kako hitro (8, 13). Brez dobre anamneze in kliničnega pregleda tvegamo, da bomo s preiskavami »streljali« v prazno in tako izgubljali čas, trošili aparature ter zavlačevali z ustrezno terapijo.

## **DIAGNOSTIČNI POSTOPEK PRI BOLNIKU Z GLAVOBOLOM**

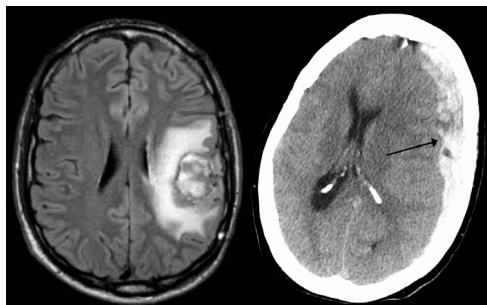
Zdravnikova prva naloga je, da loči primarni glavobol od sekundarnega. Od tega bosta odvisna tudi hitrost in način nadaljnega ukrepanja. Glavoboli in njihova diagnostika so v nadaljevanju predstavljeni glede na njihov časovni profil.

**Najbolj sumljiv za sekundarni glavobol je nenaden pojav nenadnega hudega glavobola**, morda celo najhujšega do zdaj. Tak glavobol je sumljiv za subarahnoidno/intracerebralno krvavitev ali kako drugo žilno okvaro, manj verjetno za meningoencefalitis ali ekspanzivni proces. Še posebej je alarmantno, če ima bolnik pridružene simptome in nevrološke izpade. V tem primeru seveda ne bomo odlašali z neuroimagingom (npr. CT-jem in CTA-jem) in morda tudi lumbalno punkcijo. Pomagajo nam predvsem ciljana vprašanja, ki jih lahko zastavimo tudi pacientovim spremljevalcem (7). Z večjo dostopnostjo neuroimaginga odkrivamo vse več prej redko opaženih žilnih bolezni, ki so vzrok akutnega glavobola. Eden takih primerov je tudi arterijska disekcija pri mlajših bolnikih (14). Najpogosteje nam organsko obolenje simulira

nenaden hud migrenski glavobol, ki se lahko prvič pojavi tudi v srednjih letih (3). Migreniformni napadi, ki se pojavijo pri starejših osebah, so sumljivi za organsko žilno obolenje, npr. amiloidno angiopatijo (15).



*Slika 1. Subarahnoidna krvavitev (levo): kri v subarahnoidnih prostorih (puščica) in možganski edem; desno velika možganska krvavitev, verjetno hipertenzivna, pri kateri bi lahko pričakovali hud akuten glavobol. Vir: Radiopaedia*



*Slika 2. Glioblastom, obdan z edemom, ob katerem bi lahko pričakovali tako glavobol kot fokalne nevrološke izpade (levo); desno subakutni subduralni hematom. Vir: Medscape in Wikipedija.*

Tudi glavobole, ki nastanejo počasneje, npr. skozi nekaj dni, tednov ali mesecev in se stopnjujejo, moramo vzeti nadvse resno. Starejša, a poučna ameriška raziskava je pokazala, da je pri bolnikih z možganskim tumorjem trajal glavobol povprečno 3,5 tedna pred obiskom zdravnika. Pacienti so pogosto imeli pridružene simptome in znake, kot so zmedenost, epileptični napadi, slabost ter fokalni nevrološki izpadi. Glavobol je bil dostikrat podoben prejšnjim pacientovim glavobolom, le hujši in pogostejši (16). Tumorski glavobol je tipično »side locked«, to je vedno na približno isti lokaciji, vsaj dokler pri pacientu še ne gre za generalizirano zvišan intrakranialni tlak. Značilno ja tudi, da glavobol prebujata pacienta iz spanja (17). Če je glavobol »side locked« in prebujata pacienta ponoči ter če ima pacient še pridružene znake (četudi le tranzitorne), je priporočljivo kljub negativnemu izvidu ponoviti neuroimaging po krajšem času, npr. tednu ali dveh, da izključimo hitro rastoč maligni možganski tumor, ali opraviti v krajšem času poleg CT- še MR-preiskavo (18). Podobne izkušnje lahko potrdim iz lastne klinične prakse. Omeniti velja

še, da navajajo pacienti s kroničnim tenzijskim glavobolom, ki imajo običajno porušen ritem spanja, težave tudi ponoči in jih moramo specifično povprašati npr.: »Ali vas je prebudil glavobol ali ste se ponoči prebudili in vas je bolela glava kot običajno?«

Glavobol zaradi zvišanega intrakranialnega tlaka lahko persistira več tednov ali celo mesecev, npr. ob progresivnem hidrocefalusu ali subduralnem hematomu. Vzrok za naraščajoč hidrocefalus je načelno prevelika produkcija ali premajhna resorpcija likvorja. Glavobol imajo običajno pacienti z akutnim ali subakutnim subduralnim hematonom, tisti s kroničnim pa ne. Pacienti so lahko brez očitnih nevroloških fokalnih izpadov, lahko opazamo le zmedenost in/ali sfinktrske motnje, pri tako imenovanem normotenzivnem hidrocefalusu so vsaj na začetku v ospredju motnje hoje. Kot zmedenost se včasih zmotno interpretira senzorna afazija. Pri idiopatski intrakranialni hipertenziji predstavlja objektivno nevarnost izguba vida (19, 20).

Glavobol zaradi zvišanega intrakranialnega tlaka se praviloma poslabša ob kašlju in napanjanju. Nasprotno pa pacienti, ki se jim glavobol pojavlja le ob kašlju in/ali seksualni aktivnosti, običajno nimajo zvišanega intrakranialnega tlaka (3).

Pri starejših od 50 let moramo ob subakutnem glavobolu posumiti tudi na temporalni arteriitis. Ti pacienti se sicer običajno že dlje časa počutijo slabše, lahko tudi izgubljajo težo, imajo bolečine v sklepih in mišicah (polimyalgia rheumatica). Glavna simptoma pa sta glavobol in občutljivost lasišča, npr. ob česanju. Temporalna arterija je lahko zvijugana, razširjena in občutljiva na pritisk. Sedimentacija eritrocitov je običajno povišana na 40 mm/h in več, po nekaterih virih 30 mm/h oz. 50 mm/h in več. Tudi CRP, višji od 24,5 mg/L, ima potrditveno diagnostično vrednost. Biopsija temporalne arterije ostaja zlati standard za postavitve diagnoze (21).



*Slika 3. Zvijugana in razširjena temporalna arterija pri bolniku s temporalnim arteriitisom (levo); desno razvoj scintilantnega skotoma, kot ga je narisal pacient z migreno. Vir: Neuroscience nursing in Echosciences.*

Včasih se zaradi stopnjujočega se glavobola pritožujejo tudi pacienti, ki so doživeli poškodbo glave. Večkrat lahko opazamo take težave pri pacientih, ki so doživeli lažjo prometno nesrečo in se nadejajo odškodnine. Opazamo pa tudi pravi postkomocijski sindrom z utrudljivostjo, omotico in slabšo koncentracijo pri pacientih, ki so doživeli pretres možganov ali pa tudi le lažjo poškodbo glave. Večina bolnikov si opomore v 7–10 dneh, pri nekaterih pa težave persistirajo tudi več mesecev (22). Iz lastne prakse lahko navedem, da je pri

takih bolnikih treba nastopiti odločno, opraviti klinični pregled in preiskave za opredelitev vodilnih simptomov, npr. CT glave, EEG, pregled vestibularnega aparata. Dostikrat pacienta to pomiri, težave minejo hitreje in pacient se vrne v običajen življenjski ritem. Pozabiti ne smemo niti na spontano intrakranialno hipotenzijo, ki jo običajno povzroča spinalna patologija in je zato potreben usmerjen spinalni slikovni prikaz z magnetno rezonanco - neuroimaging (23).

**Najpogostejša vzroka za glavobol, ki traja že dlje časa in se ponavlja, sta migrena in glavobol tenzijskega tipa.** Dobro praktično pravilo je, da paciente, ki imajo kronični (ponavljajoči se) glavobol že vsaj tri leta ali več brez kakih drugih simptomov ali znakov, uvrstimo v kategorijo funkcionalnega glavobola, z redkimi izjemami (3).

Migrena ima običajno precej tipičen potek s prodromalnimi znaki (običajno motnjami vida, značilen je scintilantni skotom, lahko tudi disfazija, diplopija, motnja motorike, senzibilitete). Pacienta moti svetloba. Po pol ure do uri prodromu običajno sledi glavobol. Lahko se pojavi samo prodrom brez glavobola. Pacienti pogosto bruhamo, po čemer se običajno začne glavobol umirjati in pacient zaspi. Trajanje in pogostost sta zelo različna (od nekaj ur do nekaj dni in od enkrat v življenju do večkrat na teden) in spremenljiva (24).

Glavobol v rafalih (angl. cluster headache), ki je redkejši od migrene, se pojavlja v rafalih oz. skupkih, kot pove že ime. Za razliko od migrene in glavobola tenzijskega tipa je glavobol v rafalih pogostejši pri moških, najbolj med 20. in 40. letom. Ta izjemno močan glavobol, ki običajno traja od 15 minut do treh ur, bolnika za čas napada popolnoma onemogoči. Tipično je lociran okrog očesa, lahko se širi v vrat in druge dele glave, pojavlja se tipično ob določeni uri, običajno proti večeru. Spremljajo ga lahko povešena veka na prizadeti strani, solzenje, pordelost očesa in zamašen nos. Rafal oz. skupek glavobolov traja običajno od nekaj tednov do nekaj mesecev (25).

Kronična paroksizmalna hemikranija še bolj kot glavobol v rafalih sodi med obrazne bolečine, pojavi se največkrat v srednjih letih, in to pri ženskah 2–3-krat pogosteje kot pri moških. Gre za kratkotrajne intenzivne bolečine, ki se pojavljajo običajno okrog očesa oz. nad njim in temporalno, trajajo običajno 2–30 minut, napadov je običajno več kot pet dnevno, epizode trajajo lahko od enega tedna do enega leta ali tudi več. Ker bolečine hitro popustijo po indometacinu, je diagnostično uporaben »indometacinski test«. Pacientu apliciramo 50–100 mg indometacina i.m. oz. oralno dvigujemo dozo indometacina do 150 mg v treh odmerkih v 10 dneh in če je potrebno še do 225 mg v naslednjih 10 dneh (26). Vsi zgoraj navedeni primarni glavoboli imajo lahko tudi organske vzroke.



*Slika 4. Shematski prikaz težav bolnika z glavobolom v rafalih (levo); desno nizko maligni astrocitom pogosto raste infiltrativno in dolgo ne povzroča kliničnih težav. Vir: Tidsskrift for Den norske Legerforening in Radiopaedia.*

Glavobol tenzijskega tipa ima raznolik potek. Pogostost, jakost in kvaliteta glavobolov se spreminjajo. Običajno se začne z občasnimi tiščečimi simetričnimi glavoboli, ki se s časom kronificirajo, lahko tudi do vsakodnevnega kroničnega glavobola. Pogosto spremljata tak glavobol anksioznost in nagnjenost k depresiji, simptomatika se praviloma poveča ob povečanih obremenitvah. Po mnogih avtorjih gre za najbolj pogosto obliko glavobola v splošni populaciji, katerega natančna patofiziologija ostaja nepojasnjena (27). Tenzijski glavobol se pojavlja bolj izenačeno pri obeh spolih kot migrena (5).

Migrena in glavobol tenzijskega tipa sta prevladujoča primarna glavobola, ki lahko tudi koeksistirata oz. se nadgrajujeta. Kronificirano migreno je težko ločiti od kroničnega glavobola tenzijskega tipa (28, 29).

Pri kroničnih glavobolih običajno ni posebne potrebe po urgentni radiološki diagnostiki. Metaanaliza treh radioloških raziskav je pri 1282 bolnikih s kroničnim ponavljajočim se glavobolom brez kakih dodatnih pridruženih simptomov ali znakov pokazala samo dve klinično pomembni patologiji, in sicer en počasni rastoč gliom ter eno sakularno anevrizmo (30).

Nekateri avtorji sicer navajajo, da lahko neuroimaging znatno ublaži glavobol pri okrog 30 % pacientov z glavobolom tenzijskega tipa oz. kombinaciji glavobola tenzijskega tipa in migrene, vendar novejšie analize niso pokazale tako prepričljivega, predvsem pa ne dolgoročnega učinka (31). Iz lastne klinične prakse bi dodal, da pacientov vseeno ni dobro ravno do konca prepričevati, da sploh ne potrebujejo neuroimaginga, saj jim to le še ojači anksioznost in s tem običajno tudi glavobol. Na dolgi rok včasih pomaga, da pacientu izdamo dnevnik glavobola.

Tudi najnovejšie metaanalize kažejo, da pri bolnikih s kroničnim glavobolom z neuroimaging preiskavami ni treba hiteti oz. v večini primerov te sploh niso potrebne (32). Če pa se kronični glavobol stopnjuje in pacient vztrajno hodi na preglede, pa se je vseeno dobro odločiti za kak neuroimaging kljub negativnemu nevrološkemu statusu. Izbira vrste neuroimaginga mora biti

selektivna in glede tega je priporočljiva konzultacija z nevroradiologom, kot kaže tudi novejša metaanaliza (33).

## SKLEPNE MISLI

Poudariti želim, da je mogoče samo s klinično diagnostiko, s pomočjo pacientove pripovedi, ciljanih vprašanj in kliničnega pregleda, z veliko verjetnostjo opredeliti, ali gre pri pacientu za primarni ali sekundarni glavobol, ter tudi, za katero obliko primarnega glavobola verjetno gre, oziroma kako urgentne so nadaljnje preiskave pri sekundarnem glavobolu. Najbolj odločilen pri tem je časovni profil obolenja. Dostikrat pomaga, če pacientom s primarnim glavobolom ponudimo v izpolnjevanje dnevnik glavobola. S tem ubijemo dve muhi na en mah: dobimo boljši vpogled v dinamiko glavobola in zaradi distrakcije zmanjšamo anksioznost pri pacientu s primarnim glavobolom, kar včasih povzroči izboljšanje simptomov. Poleg kliničnega pregleda je zelo pomembna izbira neuroimaginga, glede katerega se, če je le mogoče, posvetujemo z nevroradiologom. Pogosto pri diagnostiki podcenjujemo vrednost laboratorijskih preiskav, kot sta hemogram in biokemični profil.

## LITERATURA

1. Ziegler DK. *Headache: public health problem. Neurol Clin.* 1990; 8: 781–91.
2. *Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgia and facial pain. Cephalalgia.* 1988; 8: 1–96.
3. Marsden CD, Fowler TJ. *Clinical Neurology.* Edward Arnold, London, 1989: p 2–8.
4. Torra R. *Autosomal dominant polycystic kidney disease, more than a renal disease. Minerva Endocrinol.* 2014; 39: 79–87.
5. Ertas M, Baykan B, Orhan EK, et al. *One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. J Headache Pain.* 2012; 13: 147–57.
6. Straube A, Andreou A. *Primary headaches during lifespan. J Headache Pain.* 2019; 20: 35. [citirano 2020, Maj 22] Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1186/s10194-019-0985-0>
7. Mondell BE. *Evaluation of the patients presenting with headache. Med Clin North Am.* 1991; 75: 521–4.
8. Marsden CD, Fowler TJ. *Clinical Neurology.* Edward Arnold, London 1989: p 2–6.
9. Biller J, Gruener G, Brazis PW. *DeMyer's The Neurologic Examination: A Programmed Text, 7th edition.* McGraw, New York, Printed in China, 2017: p 1–40.
10. Alpert JN. *The neurologic diagnosis. A practical bedside approach.* Springer, Houston, 2012: p 98–9.
11. Alpert JN. *The neurologic diagnosis. A practical bedside approach.* Springer, Houston, 2012: p 141–63.
12. Marsden CD, Fowler TJ. *Clinical Neurology.* Edward Arnold, London, 1989: p 1–2.
13. Renfrew S. *An introduction to diagnostic neurology.* E&S Livingstone, Edinburgh and London, 1967: p 106–9.



14. Marciniak M, Sapko K, Kulczyński M, et al. Non-traumatic cervical artery dissection and ischemic stroke: A narrative review of recent research. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019; 187: 105561. [citirano 2020, Maj 22] Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2019.105561>
15. Izenberg A, Aviv RI, Demaerschalk BM, et al. Crescendo transient Aura attacks: a transient ischemic attack mimic caused by focal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2009; 40: 3725–9.
16. Forsyth PA, Posner JB: Headaches in patients with brain tumors: A study of 111 patients. *Neurology.* 1993; 43: 1678–83.
17. Marsden CD, Fowler TJ. *Clinical Neurology.* Edward Arnold, London, 1989: p 291–321.
18. Schröter N, Lützen N, Doostkam S, et al. Glioblastoma evolving within 10 days following unremarkable computer tomography of the brain: a case report. *Int J Neurosci.* 2020: 1–4. [citirano 2020, Maj 22] Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1753730>
19. Göbel H, Göbel C, Heinze A. [Headache from increased cerebrospinal fluid pressure]. [Article in German] *Schmerz.* 2012; 26: 331–40.
20. Májovský M, Netuka D. Chronic subdural hematoma – review article. *Rozhl Chir Spring.* 2018; 97: 253–7.
21. Pioro MH. Primary Care Vasculitis: Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis. *Prim Care.* 2018; 45: 305–23.
22. Tator CH, Davis HS, Paul A, et al. Postconcussion syndrome: demographics and predictors in 221 patients. *J Neurosurg.* 2016; 125: 1206–16.
23. Farb RI, Nicholson PJ, Peng PW, et al. Spontaneous intracranial hypotension: a systematic imaging approach for CSF leak localization and management based on MRI and digital subtraction Myelography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019; 40: 745–53.
24. Marsden CD, Fowler TJ. *Clinical Neurology.* Edward Arnold, London, 1989: p 262–71.
25. Weaver-Agostoni J. Cluster Headache. *Am Fam Physician.* 2013; 88: 122–8.
26. Osman C, Bahra A. Paroxysmal Hemicrania. *Ann Indian Acad Neurol.* 2018; 21 (Suppl 1): S16–S22.
27. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M. Pathophysiology of tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep.* 2005; 9: 415–22.
28. Alexoudi A, Politis K, Moukidou A, et al. Variables affecting factors associated with primary headache. *Clin Pract.* 2018; 8: 1031. [citirano 2020, Maj 22] Dosegljivo na: <https://doi.org/10.4081/cp.2018.1031>.
29. Blumenfeld A, Schim J, Brower J. Pure tension-type headache versus tension-type headache in the migraineur. *Curr Pain Headache Rep.* 2010; 14: 465–9.
30. Evans RW. Diagnostic testing for the evaluation in of headaches. *Neurol Clin.* 1996; 14 (1): 1–26.
31. Medical Advisory Secretariat. *Neuroimaging for the Evaluation of Chronic Headaches. An Evidence-Based Analysis.* Ont Health Technol Assess Ser. 2010; 10: 1–57.
32. Evans RW, Burch RC, Frishberg BM, et al. *Neuroimaging for Migraine: The American Headache Society Systematic Review and Evidence-Based Guideline.* *Headache.* 2020; 60: 318–36.
33. Jang YE, Cho YE, Choi HY, et al. Diagnostic Neuroimaging in Headache Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Investig.* 2019; 16: 407–17.



# MIGRENA IN TROMBOZA DURALNIH VENSKIH SINUSOV

## MIGRAINE AND CEREBRAL VENOUS SINUS THROMBOSIS

*Nina Gričar, Miran Jeromel, Eva Mori*

### POVZETEK

Tromboza duralnih venskih sinusov se lahko manifestira z zelo raznoliko in nespecifično klinično sliko, ki pogosto posnema prav migrenski glavobol. Kadar je glavobol edini ali poglavitni simptom tromboze, nas lahko pogosto zavede do napačne diagnoze.

Pri obravnavi pacienta z glavobolom oz. migreno je v diferencialni diagnozi pomembno razmisliti o manj pogostih, vendar zelo resnih bolezenskih stanjih, kot je npr. tromboza duralnih venskih sinusov, saj je pravilna in pravočasna diagnoza z ustrezno terapijo ključnega pomena za dober izid.

Prikazali bomo dva primera pacientk s trombozo duralnih venskih sinusov z izraženo klinično sliko migrene, ki smo ju obravnavali v Splošni bolnišnici Slovenj Gradec.

**Ključne besede:** glavobol, migrena, tromboza duralnih venskih sinusov.

### SUMMARY

Cerebral venous sinus thrombosis can manifest with very heterogeneous and nonspecific clinical presentations, which can often mimic migraine headache. Especially when a headache is the only, or the leading, symptom of the underlying thrombosis, there is a higher risk for misdiagnosis.

When assessing a patient with headache or migraine, it is important to raise awareness that in the differential diagnosis we should consider less common, but very serious, conditions, such as cerebral venous sinus thrombosis, because early and correct diagnosis with prompt treatment is crucial for a good outcome. We will present cases of two our patients with cerebral venous sinus thrombosis, which clinically presented with migraine.

**Key words:** cerebral venous sinus thrombosis, headache, migraine.



## LITERATURA

1. Alshurafa S, Alfihil W, Alshurafa A, et al. *Cerebral venous sinus thrombosis in a young female misdiagnosed as migraine ending in a permanent vegetative state: a case report and review of the literature. Journal of Medical Case Reports* 12, 323. 2018 [Citirano september 3, 2020]. Dosegljivo na: <https://doi.org/10.1186/s13256-018-1846-1>.
2. Meseeha MG, Attia M. *Throbbing headache is not always migraine; it can be serious. Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspective.* 2016; 6(5): 32361.

# MIGRENA V NOSEČNOSTI

## MIGRAINE IN PREGNANCY

*Manca Bregar, Filip Bregar, Andreja Trojner Bregar*

### POVZETEK

#### Uvod

Glavobol spada med najpogostejše zdravstvene težave in je glavni vzrok za pregled pri nevrologu. Najpogostejši so primarni glavoboli, med katere spadata migrena in tenzijski glavobol. Migrenski glavobol je trikrat pogostejši pri ženskah, najpogosteje se pojavlja v rodni dobi (1), zato ga imajo tudi številne nosečnice, zlasti v prvem in tretjem trimesečju nosečnosti. Običajno je unilateralen, pulzirajoč, pridruženi sta slabost in preobčutljivost na svetlobo, zvok ter premikanje glave (2). Glavni vzroki za glavobol v nosečnosti so hormonske spremembe, pomanjkanje spanca, odtegnitveni simptom ob pomanjkanju kofeina, nizka vsebnost glukoze v krvi, dehidracija, stres, nepravilna drža (zlasti v tretjem trimesečju) in anksioznost, čeprav patofiziološki mehanizmi niso popolnoma jasni. Čeprav glavobol ne predstavlja nevarnosti za plod, je lahko zelo neprijeten za nosečnico. Pojav migrenskega glavobola značilno napove nastanek avre.

#### Prikaz primera

33-letna nosečnica je imela migrenske glavobole, ki so se prvič pojavili v 13. letu starosti. Težave je imela občasno, nekajkrat na leto, predvsem ob bolj stresnih dogodkih. Običajno so bili tako brez avre kot brez fotofobije. Umirili so se po analgetiku (paracetamol) in počitku oziroma spanju.

Nosečnico smo v 26. tednu njene prve nosečnosti sprejeli v porodnišnico zaradi bruhanja, prisotnosti hudega pulzirajočega glavobola, bliskanja pred očmi in splošnega zelo slabega počutja. S težavo je odgovarjala na vprašanja, povedala je, da takšnega glavobola še ni imela.

Ob sprejemu smo ji izmerili povišan krvni tlak do 150/92 mmHg, po UZ-pregledu je bilo stanje ploda dobro, rast pa ustrezna. Ni bilo znakov prezgodnjega poroda.

Opravili smo laboratorijske preiskave, da bi izključili oz. potrdili sum na preeklampsijo, okužbo ali druge perinatološke zaplete. Laboratorijski izvidi so bili v mejah normale, razen ketonov v urinu.

Po infuziji fiziološke raztopine, analgetiku in počitku v zatemnjeni sobi se je glavobol nekoliko umiril. Krvni tlak je bil na oddelku ves čas normalen, po rehidraciji v urinu ni bilo več ketonov.



Naslednji dan se je počutila mnogo bolje, zato nevrologov nismo vključili v obravnavo. Pogovorili smo se o pogostejših sprožilcih migrenskih glavobolov in poskušali ugotoviti, ali bi se razlog lahko skrival v prehrani. Odpuščena je bila domov z navodilom, da piše dnevnik glavobolov in hrane, ki jo zaužije, ob poslabšanju pa naj se vrne v porodnišnico.

Na kontroli čez dva tedna nam je z veseljem sporočila, da je verjetno odkrila enega od razlogov. Zelo rada je imela čokoladni namaz na kruhu z rezino sira. V nosečnosti ji je to še bolj prijalo. Pred njenim najhujšim glavobolom, zaradi katerega smo jo sprejeli v porodnišnico, je zaradi pomanjkanja časa za „pravo kosilo“ jedla samo to nenavadno kombinacijo.

Ob skrbi za redno prehrano in počitek je, brez migrenskega glavobola, donosila in ob roku rodila zdravo deklenco.

## **Razprava**

Nosečnost je posebno obdobje v življenju ženske, med katerim se spremeni hormonsko ravnovesje. Tvrstne spremembe lahko vplivajo na predobstoječe bolezni, pri tem lahko pride tako do njihovega izboljšanja kot poslabšanja. Migrenski glavoboli predstavljajo eno najpogostejših težav v nosečnosti, pojavljajo se pri približno 15 % nosečnic (3). Ocenjujejo, da se preobstoječi migrenski glavoboli v nosečnosti nekoliko izboljšajo, možno pa je seveda tudi poslabšanje (4–6).

Ocenjujemo, da so podatki, vsaj za Slovenijo, precej podcenjeni, saj smo med letoma 2013 in 2019 v Nacionalni perinatalni informacijski sistem označili, da je imelo 180 nosečnic v anamnezi migrenski glavobol, pri 54 nosečnicah se je tak glavobol pojavil tudi v nosečnosti. Z zdravili smo glavobol blažili v približno 20 % primerov.

Ob prvem pojavu avre v nosečnosti je treba pomisliti tudi na druge vzroke in izključiti intrakranialne bolezni (arteriovenske žilne malformacije, tromboza venskega sinusa in podobno) (4).

## **Sklepne misli**

Ob poslabšanju migrenskega glavobola, ko standardne diagnostične metode ne dajo prepričljivih rezultatov, moramo nujno uporabiti celostni pristop za postavitve prave diagnoze. Seveda je pomembna prepoznavna glavnega vzroka in primarnega glavobola, ki ga je nujno ločiti od sekundarnega, pri katerem je bolečina posledica druge bolezni, ki lahko ogrozi nosečnico in plod.

**Ključne besede:** migrena, nosečnost, sprožilni dejavniki.

## SUMMARY

Uncomfortable for the pregnant woman. We present a case of a 33-year-old pregnant woman with migraine attacks that first appeared during early adolescence. In the 26th week of her first pregnancy, she was admitted to the maternity hospital due to vomiting, the presence of a severe pulsating headache, flashes in front of her eyes and a general malaise. She said she had never had such a severe headache. At the hospital, we diagnosed a migraine with an aura, triggered by a combination of unusual foods such as cheese and chocolate. By changing to a regular diet and getting proper rest, she gave birth, on time, to a healthy baby girl, without suffering any migraine headaches.

We estimate that the data on migraine during pregnancy in Slovenia have been quite underestimated, as between 2013 and 2019, the National Perinatal Information System indicated that only 180 pregnant women had a history of migraine headaches. In 54 of the pregnant women, such headaches also occurred during the pregnancy. Medications were used to relieve headaches in about 20% of cases.

We can conclude that during the exacerbation of migraine headaches in pregnant women, we must rule out secondary headaches, confirm the diagnosis of migraine and treat them according to the guidelines.

**Key words:** migraine, pregnancy, triggering factors.

## LITERATURA

1. *Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd ed. Cephalalgia. 2004; 24 (suppl 1): 1–160.*
2. *Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, et al. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American migraine study II. Headache. 2001; 41: 646–57.*
3. *Goadsby PJ, Goldberg J, Silberstein SD. Migraine in pregnancy. [citirano 18. 10. 2020] Dosegljivo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2440903/>.*
4. *Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. Cephalalgia. 1992; 12: 221–8.,*
5. *Melhado EM, Maciel JA Jr, Guerreiro CA. Headache during gestation: evaluation of 1101 women. Can J Neurol Sci. 2007; 34: 187–92.*
6. *Sances G, Granella F, Nappi RE, et al. Course of migraine during pregnancy and postpartum: a prospective study. Cephalalgia. 2003; 23: 197–205.*





## MIGRENA – PRIMER ZDRAVLJENJA S KLASIČNO HOMEOPATIJO PO HAHNEMANNU 3

### MIGRAINE – CASE TREATED WITH CLASSICAL HAHNEMANNIAN HOMEOPATHY 3

*Katarina Lucija Glas*

#### POVZETEK

Klasična homeopatija je sistem medicinske prakse, ki izboljšuje človekovo raven zdravja (1) Klasični homeopatski zdravniki predpisujejo posamezna **razredčena in pretresena** (potencirana) **zdravila** pacientu **individualno enega za drugim**. Podatki o učinkih homeopatskega zdravila se pridobijo s preizkusom zdravila na zdravih preizkuševalcih. Ti preizkušajo izključno monokomponentno homeopatsko zdravilo, ki izzove nastanek simptomov. To zdravilo ima zdravilni učinek pri bolnem s podobnimi simptomi. Predpisano zdravilo mora temeljiti na tem principu podobnosti (2).

Proces klasičnega homeopatskega zdravljenja migrene otrok in odraslih je enak procesu homeopatskega zdravljenja vseh ostalih kroničnih bolezni. Homeopatska zdravila nimajo kontraindikacij ali stranskih učinkov.

Ob prvi anamnezi se homeopat s pacientom pogovori o tem, kako se migrena začne, kakšen je potek avre, kaj jo sproži, kaj izzove napad in kaj stanje ali bolečino izboljša oziroma poslabša. Za klasičnega homeopata so torej poleg začetka razvoja migrenskega glavobola pomembni tudi lokacija, širjenje bolečine, tip bolečine in spremljajoči dejavniki, npr. slabosti, motnje koncentracije. Pomembno je, na katera področja delovanja migrena dodatno vpliva in kaj vse spremljajoče simptome migrene modificira v smislu izboljšanja ali poslabšanja, torej čemu se pacient izogiba ali kako si spontano pomaga, preden vzame farmakološko terapijo, da napad omili. Slednje v klasični homeopatiji imenujemo modalitete. Klasični homeopat pridobi tudi vse ostale podatke: simptome in znake bolezni organskih sistemov, splošne simptome, preobčutljivosti, čustvovanje itd.

Anamnezi sledijo klinični pregled, pregled opravljene diagnostike, repertorizacija simptomov, določitev strategije za predpis zdravila in kontrolni pregledi.

Poster predstavlja primer homeopatskega zdravljenja deklice. Zmanjšanje frekvence in intenzitete migrenskih napadov sovпада s spremembo rasti ciste njene pinealne žleze (MR 2018 in 2019).

**Ključne besede:** »kontinuum« uniformirane teorije bolezni, individualizirana homeopatija, migrena, ravni zdravja.



## SUMMARY

Classical homeopathy is a system of medical practice that improves the level of health of a human being (1). Classical homeopathic doctors prescribe one **diluted** and **succused** (potentised) **medicine individually** to a patient **one by one**. The curative effects of a homeopathic remedy are discovered by being proved on healthy individuals. Provers prove only one component of a homeopathic remedy. Proving provokes the appearance of symptoms and this remedy has curative effects on patients having similar symptoms. The prescribed medicine must be designed according to this similarity (2).

The process of classical homeopathic treatment of migraine in children or adults is the same as for the treatment of other chronic diseases. Homeopathic medicines do not have contraindications or side effects.

When they start to take a case of a patient, a classical homeopath asks: how the migraine starts, how the aura develops, what causes it, what ameliorates or aggravates the state or the pain. Apart from this the exact location, radiation and type of pain, accompanying symptoms, for example, nausea or concentration difficulties are important. What aggravates or ameliorates the accompanying symptoms is also needed so as to know what the patient has to do spontaneously before taking a pharmacological therapy. These are called modalities. The homeopath attains symptoms and signs from other organs, as well as general symptoms, sensitivities, etc.

The process continues with a physical examination, checking diagnostics, repertorisation, choosing a strategy to prescribe the right homeopathic remedy and follow ups.

The poster presents a homoeopathically treated girl. The frequency and intensity of migraine decreased, and the growth of her pineal gland cyst changed (MR 2018 in 2019).

**Key words:** "continuum" of a unified theory of disease, individualized homeopathy, levels of health, migraine.

## LITERATURA

1. *Vithoulkas G. Levels of Health. The Second Volume of Science of Homeopathy. 3. rev. ed. Sporades, Greece: International Academy of Classical Homeopathy; 2019. [citirano september 20, 2020] Dosegljivo na: <https://www.vithoulkas.com/learning-tools/books-gv/levels-health>.*
2. *Mahesh S, Glas KL. Migrena – primer zdravljenja s klasično homeopatijo 2. In: Zvan B, Zaletel M, Zupan M, ur. Glavobol 2019: zbornik poglavij strokovnega srečanja in učbenik za zdravnike, zdravstvene delavce in študente Medicinske in Zdravstvene fakultete. Ljubljana: Društvo za preprečevanje možganskih in žilnih bolezni, 235 [citirano marec 3, 2020] Dosegljivo na: <http://glavobol.com/Glavobol2019.pdf>.*

## RETINALNA MIGRENA: MIGRENA Z MONOKULARNIMI VIDNIMI SIMPTOMI

### RETINAL MIGRAINE: MIGRAINE WITH MONOCULAR VISUAL SYMPTOMS

*Miha Sevšek, Xhevat Lumi*

#### POVZETEK

Retinalna migrena je redka oblika migrene z avro, ki povzroča prehodne enostranske spremembe v vidnem polju. Pogostejša je pri ženskah v drugem do tretjem desetletju življenja z zgodovino migren z avro. Za postavitev diagnoze morajo biti izpolnjeni kriteriji, določeni v Mednarodni klasifikaciji glavobolov (ICHD-3), oziroma je treba izključiti vse ostale možne vzroke za prehodne enostranske motnje v vidnem polju (diagnoza izločanja). Za retinalno migreno so značilne epizode postopno nastajajočih ( $\geq 5$  min.) enostranskih reverzibilnih pozitivnih ali negativnih pojavov v vidnem polju, ki jim v roku ene ure sledi migrenski glavobol.

Značilni pozitivni pojavi so utripajoči žarki svetlobe, cikcak vzorci in dojemanje svetlikajočih barvnih prog, obročev ali diagonalnih črt. Negativni pojavi vključujejo zamegljen vid, temne pike (skotome) ali popolno slepoto. Redkeje se lahko pojavijo tudi bolj zapleteni vzorci (združevanje pik, tunnelski vid). Ti pojavi se pogosto pojavijo na isti strani kot migrenski glavobol in po navadi trajajo do ene ure. Zelo redko lahko trajajo več ur, dni ali celo tednov.

Patofiziologija nastanka ni povsem znana. Po eni od teoriji je vzrok v vazospazmu retinalne ali ciliarne cirkulacije in posledične ishemije vidnega živca. To lahko pojasni prehodno slepoto in v redkih primerih ujete oftalmoskopske spremembe med napadi. Po drugi teoriji je vzrok v širjenju depolarizacije po retinalnih nevronih.

Retinalno migreno (oftalmična, okularna, migrena sprednjih vidnih poti) je treba ločiti od tako imenovane vidne oz. vizualne migrene ali »scotoma scintillans«, ki predstavlja vidno avro, ki nastopi pred migrenskim glavobolom in redko lahko poteka tudi brez glavobola. Njen izvor je v okcipitalnem možganskem režnju in ne v strukturah očesa ali mrežnice. Scintilirajoči skotom se začne kot točka bliskajoče se svetlobe blizu centra vidnega polja in se nato postopoma širi navzven ter lahko tudi popolnoma zapolni vidno polje. Vid izven robov skotoma je ohranjen. Največkrat prizadene vidno polje obeh oči.

Pri pregledu je izjemno pomembno ugotoviti, ali so spremembe le enostranske, na kar bolniki pogosto niso pozorni. Pomembni sta natančna anamneza in napotitev k oftalmologu za izključitev drugih stanj, ki so lahko vzrok enostranskim spremembam v vidnem polju.



**Ključne besede:** enostranske motnje v vidnem polju, migrenska avra, retinalna migrena.

## SUMMARY

Retinal migraine is a rare cause of transient monocular visual disturbances. Retinal migraine is most common in women in the second to third decade of life, who have a history of migraine with aura. In order to make a diagnosis, strict International Classification of Headache Disorders (ICDH-3) diagnostic criteria must be met or any other possible reason for transient monocular phenomena must be excluded (diagnosis of exclusion). It is characterised by repeated attacks of fully reversible, monocular, positive and/or negative visual phenomena spreading gradually ( $\geq 5$  minutes) over the visual field, accompanied, or followed within 60 minutes, by headache.

Typical descriptions of positive visual phenomena include flashing rays of light, zigzag lightning patterns or perceptions of bright coloured streaks, halos or diagonal lines. The negative visual losses include blurring, blank areas, black dots or spots in the field of vision, causing partial or complete blindness. Complex patterns of visual impairment, such as the coming together of spots and "tunnel vision" are less common. The visual disturbance often occurs on the same side as the migraine headache and may precede, accompany, or rarely, follow it, and lasts from minutes up to an hour. Prolonged but fully reversible loss of vision in one eye may also rarely occur, sometimes lasting hours, days, or even, weeks.

The underlying pathophysiology of retinal migraine remains largely unknown. According to one of the theories, vasospasm of the retinal or ciliary circulation may cause retinal or optic nerve ischemia. This may explain the transient amaurosis and rare fundoscopic findings during acute attacks of retinal migraine. According to an alternative theory, the cause of retinal migraine is in the retinal spreading depression of retinal neurons.

Other similar sounding terms that have been used to describe this condition include 'ophthalmic migraine', 'ocular migraine', 'anterior visual pathways migraine retinal'. It is important to differentiate retinal migraine from visual migraine or scintillating scotoma that may precede a migraine headache, but can also occur acephalgically (without headache). Its origin is in the occipital cortex of the brain and not in the eyes nor the retinas. Scintillating scotoma usually begins as a spot of flickering light in the centre of the visual field, which prevents vision within the scotoma area. It then gradually expands outward from the initial spot and may expand to completely occupy one half of the visual field. Beyond the borders of the expanding scotoma(s), vision remains normal. It typically affects both eyes.

Careful clinical examination is essential, as patients often have difficulty distinguishing between the loss of vision in one hemifield and the loss of vision in one eye. Once unilateral visual loss is confirmed, any secondary causes of transient visual monocular blindness must be identified or excluded.

**Key words:** migraine aura, monocular visual symptoms, retinal migraine.

## **LITERATURA**

1. Grosberg BM, Solomon S., Friedman DI, et al. Retinal migraine reappraised. *Cephalalgia*. 2006; 26 (11): 1275–86.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. *Cephalalgia*. 2018; 38 (I): 1–211.



# POMEN RADIOLOŠKIH PREISKAV PRI SINDROMU REVERZIBILNE CEREBRALNE VAZOKONSTRIKCIJE

## THE ROLE OF IMAGING IN REVERSIBLE CEREBRAL VASOCONSTRICTION SYNDROME

*Valerija Oblak, Jana Kenda, Jernej Avsenik*

### POVZETEK

Sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije (RCVS) je skupina bolezenskih stanj, za katera sta značilna nenaden glavobol in reverzibilna vazokonstrikcija možganskih arterij. Najpogosteje so prizadete ženske med 20. in 50. letom starosti.

Klinično gre za ponavljajoče se epizode nekaj ur trajajočega hudega glavobola z nenadnim začetkom simptomov. Pogosto je glavobol najhujši v zotilju, spremljajo ga lahko fotofobija, slabost in bruhanje, možni so žariščni nevrološki izpadi. Laboratorijski rezultati, vključno z analizo likvorja in vnetnimi parametri, so po navadi v mejah normalnega.

Od radioloških metod je na prvem mestu nativna CT-preiskava glave, ki pa jo dopolnjujejo transkranična dopplerska ultrazvočna preiskava (TCD), CT-angiografija (CTA) in MR-preiskava z MR-angiografijo (MRA).

Pri RCVS lahko z različnimi radiološkimi modalitetami prikažemo vazokonstrikcijo in njene posledice. CT lahko prikaže manjše, na sulkuse omejene subarahnoidne krvavitve, včasih pa tudi lobarne krvavitve ali ishemične spremembe na meji velikih povirij. Na MR-preiskavi se subarahnoidne krvavitve na konveksiteti možganskih polobel kažejo kot zvišan signal v sulkusih na T2-poudarjenem slikanju z izbrisom signala vode (FLAIR). Tudi edem možganovine vidimo kot zvišan signal v prizadetih področjih. Najznačilnejše spremembe so vidne na angiografskih preiskavah (CTA, MRA), kjer prikažemo segmentne zožitve v poteku velikih in srednje velikih možganskih arterij. Tem lahko sledijo nekoliko širši segmenti distalnejših predelov, kar vodi v značilen "verižičast" videz. MR-slikanje žilne stene z uporabo kontrastnega sredstva lahko pomaga pri razločevanju RCVS od nekaterih drugih patoloških procesov na možganskih arterijah, ki prav tako vodijo v zožitev žilne svetline. Za spremljanje dinamike žilnih sprememb je uporabna metoda TCD.

Slikovna diagnostika ima v kombinaciji s kliničnim pregledom pomembno vlogo pri urgentni obravnavi in diferencialni diagnostiki bolnikov s hudim nenadnim glavobolom. Pri anevrizmatski subarahnoidni krvavitvi je glavnina krvi v okolici rupturirane anevrizme – v bazalnih cisternah in vzdolž proksimalnega poteka velikih možganskih arterij. Za primarni angiitis centralnega živčevja je značilen počasnejši nastanek glavobola in ga pogosteje srečamo pri moških. Na MR-preiskavi za razliko od RCVS vidimo številne infarkte različnih starosti.



Pri RCVS v večini primerov opazujemo spontano klinično izboljšanje znotraj treh mesecev, večinoma brez dolgotrajnejših posledic. Zaenkrat je zdravljenje le simptomatsko.

**Ključne besede:** glavobol, nevroradiologija, vazokonstrikcija.

## SUMMARY

Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) is a group of clinical conditions characterised by sudden headaches and reversible vasoconstriction of the cerebral arteries. It most commonly affects women between 20 and 50 years of age.

Clinically, it manifests as recurrent episodes of headaches lasting for several hours with a sudden onset of symptoms. The headache is usually worst in the occipital region. It may be accompanied by photophobia, nausea, vomiting, as well as focal neurological deficits. Laboratory results, including CSF and inflammatory parameters, are generally within normal limits.

Head CT is usually the first imaging method in an emergency setting. However, it may be complemented by transcranial Doppler ultrasound (TCD), CT angiography (CTA) and MR imaging with MR angiography (MRA).

Vasoconstriction and its consequences can be demonstrated with different radiological modalities. CT may show minor, sulcus-restricted subarachnoid haemorrhages, as well as lobar haemorrhages or ischemic lesions in the watershed territories. On MR examination, convexal subarachnoid haemorrhages present as an increased signal in the cerebral sulci on fluid-attenuated inversion recovery sequence (FLAIR). We may also detect cerebral oedema as an increased signal in the affected areas. The most specific changes can be seen on angiographic examinations (CTA, MRA) - segmental narrowing of the middle sized and large cerebral arteries, sometimes followed by wider segments, leading to a characteristic "beaded" appearance. Vessel wall imaging with a gadolinium contrast agent can help distinguish RCVS from other pathological processes in cerebral arteries that can also lead to narrowing of vessel lumen. To monitor dynamics of vascular changes, the TCD method may be used.

Imaging in combination with clinical examination plays an important role in the emergency management and differential diagnosis of patients with severe sudden headaches. In cases of aneurysmal subarachnoid haemorrhages, the majority of the blood is located in the vicinity of the ruptured aneurysm - in the basal cisterns and along the proximal course of the large cerebral arteries. Primary CNS angiitis is characterised by slower onset headaches and is more common in men. Unlike RCVS, many infarcts of different ages are seen on the MR examination.



In RCVS, in most cases, spontaneous clinical improvement is observed within three months, mostly without long-term sequelae. For now, treatment is symptomatic.

**Key words:** headache, neuroradiology, vasoconstriction.

## **LITERATURA**

1. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, et al. *Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, and Clinical Course. American Journal of Neuroradiology. 2015; 36 (8): 1392.*
2. Miller TR, Shivashankar R, Mossa-Basha M, et al. *Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome, Part 2: Diagnostic Work-Up, Imaging Evaluation, and Differential Diagnosis. American Journal of Neuroradiology. 2015; 36 (9): 1580–8.*



## SEZNAM SODELUJOČIH DRUŽB

---

Eli Lilly farmacevtska družba, d. o. o.

NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. Podružnica v Sloveniji

PLIVA / TEVA.

Boehringer Ingelheim RCV, podružnica Ljubljana

Pfizer Luxembourg SARL, podružnica Ljubljana

RIS, KI JE SAM  
PREJADRAL SVET

ŽENSKA, KI IMA MESEC  
BREZ MIGRENSKEGA GLAVOBOLA



## LE ENO OD TEGA JE MOGOČE Z ZDRAVILOM EMGALITY® ▼

NOVO ZDRAVILO  
za profilakso migrene



**Indikacija:** Za profilakso migrene pri odraslih osebah, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec.<sup>1</sup>

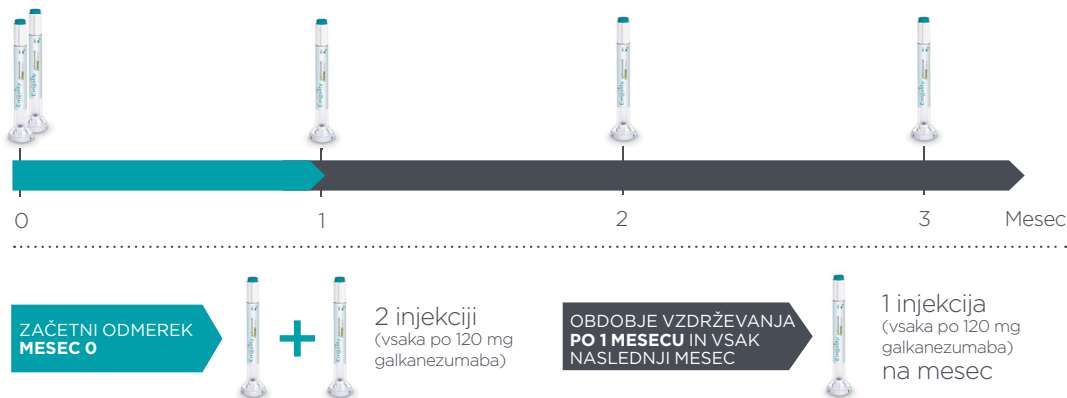
**Emgality da vašim bolnikom priložnost za mesec brez migrenskih glavobolov**

- Specifično razvit za inhibicijo CGRP za preprečevanje migrene<sup>1</sup>
- Signifikantno več mesečnih dni brez migrenskega glavobola vs placebo v raziskavah EVOLVE-1, EVOLVE-2 in REGAIN<sup>1, 3-5</sup>
- Signifikantno zmanjšanje števila mesečnih dni z migrenskim glavobolom že v 1. tednu vs. placebo<sup>1</sup>
- Varnost in prenosljivost prikazana v 3 s placebom nadzorovanih raziskavah faze 3 (več kot 2500 bolnikov)<sup>1</sup>
- Statistično značilno izboljšanje kvalitete življenja<sup>6</sup>
- Na voljo v enostavnem avtoinjektorju brez lateksa z odmerjanjem enkrat na mesec<sup>1, 7</sup>

Lilly

Emgality®  
galkanezumab injekcija

## Odmerjanje zdravila Emgality®1



### Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

#### Emgality 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

**Kakovostna in količinska sestava:** En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 120 mg galkanezumaba v 1 ml. Galkanezumab je rekombinantno humanizirano monoklonsko protitelo. **Terapevtska indikacija:** Zdravilo Emgality je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo vsaj 4 migrenske dni na mesec. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje morajo uvesti zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem migrene. Odmerjanje Priporočeni odmerek je 120 mg galkanezumaba, ki se injicira subkutano enkrat mesečno, z začetnim polnilnim odmerkom 240 mg. Bolnike je treba poučiti, da naj si pozabljeni odmerek čim prej injicirajo in nato nadaljujejo odmerjanje enkrat mesečno. Korist zdravljenja je treba oceniti v treh mesecih od začetka zdravljenja. Nato je potrebo po nadaljevanju zdravljenja priporočljivo redno vrednotiti. Galkanezumab ni primeren za uporabo pri otrocih, mlajših od 6 let, za preprečevanje migrene. Način uporabe: subkutana uporaba **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Poročali so o resnih preobčutljivostnih reakcijah, vključno s primeri anafilaksije, angioedema in urtikarije. Če se pojavi resna preobčutljivostna reakcija, je treba dajanje galkanezumaba nemudoma prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Na podlagi lastnosti galkanezumaba ni pričakovati farmakokinetičnih interakcij z drugimi zdravili. **Neželeni učinki Zelo pogosti:** bolečina na mestu injiciranja, reakcije na mestu injiciranja **Pogosti:** vrtoglavica, obstipacija, pruritus, izpuščaj. **Občasni:** urtikarija. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Nizozemska **Datum pridobitve dovoljenja za promet z zdravilom:** 14. november 2018 **Datum zadnje revizije besedila:** 26. marec 2020

**Reference:** **1.** Zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Emgality. **2.** Spremembe liste zdravil ZZS 12.3.2020. **3.** Stauffer VL et al. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1080-1088. **4.** Skljarevski V et al. *Cephalalgia.* 2018;38(8):1442-1454. **5.** Detke HC, et al. *Neurology.* 2018;91(24):e2211-e2221. **6.** Ford JH et al. Poster presented at: 60th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society 2018. **7.** Stauffer VL et al. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:1785-1795.

#### POMEMBNO OBVESTILO

To gradivo je namenjeno **samo za strokovno javnost**. Predpisovanje in izdaja zdravila Emgality je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Emgality preberite celotni in zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravila Emgality.

Lilly

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana,  
telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05  
PP-GZ-SI-0089, 22.10.2020, Samo za strokovno javnost.

Emgality®  
galkanezumab injekcija



# Dovolj.

Čas je, da preprečimo  
migreno.



**aimovig**<sup>®</sup>  
erenumab

Zdravilo lahko predpiše  
nevrolog in algolog.<sup>1</sup>

## Izobraževanje o migreni:



Izobraževanje vsebuje značilnosti migrene in usmeritve glede nadaljnje napotitve bolnika. (2KT)\*

<https://mediately.co/si/cme/CME-SI-Migraine>



Izobraževanje vsebuje obravnavo bolnika s kronično migreno in usmeritve glede zdravljenja. (5KT)\*

<https://mediately.co/si/cme/CME-SI-ChronicMigraine>

**Indikacija:** Zdravilo Aimovig je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec.<sup>2</sup>  
\*2 ali 5 KT = izobraževanje je akreditirano z 2 ali 5 kreditnimi točkami s strani Zdravniške zbornice Slovenije.

# SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## **AIMOVIG 70 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku**

## **AIMOVIG 140 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku**

**Sestava:** En napolnjen injeksijski peresnik vsebuje 70 mg oziroma 140 mg enenumaba. Erenumab je popolnoma humano monoklonsko protitelo IgG2, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka. **Indikacije:** Zdravilo Aimovig je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec. Odmerjanje: Zdravljenje naj uvedejo zdravniki, ki imajo izkušnje z diagnostiko in zdravljenjem migrene. Zdravljenje je namenjeno bolnikom, ki imajo v času, ko začnejo zdravljenje z enenumabom, najmanj 4 migrenske dni na mesec. Priporočeni odmerek je 70 mg enenumaba enkrat na vsake 4 tedne. Nekaterim bolnikom lahko koristi odmerek 140 mg enkrat na vsake 4 tedne. En 140-miligramski odmerek je treba dati bodisi z eno subkutano injekcijo po 140 mg ali z dvema subkutanimi injekcijama po 70 mg. V kliničnih študijah se je pokazalo, da je pri večini bolnikov z odzivom na zdravljenje prišlo do kliničnih koristi v 3 mesecih. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti pri bolnikih, pri katerih po 3 mesecih zdravljenja ne pride do odziva. Po preteku tega obdobja je priporočeno redno ocenjevanje potrebe po nadaljnjem zdravljenju. **Starši (stari 65 let ali več):** Pri starejših bolnikih zdravila Aimovig niso proučevali. Prilagajanje odmerkov ni potrebno, ker starost ne vpliva na farmakokinetiko enenumaba. **Okvara ledvic/okvara jeter:** Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter prilagajanje odmerkov ni potrebno. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost zdravila Aimovig pri otrocih, starih manj kot 18 let, še nista bili dokazani. Podatki ni na voljo. **Način uporabe:** Zdravilo Aimovig je namenjeno subkutani uporabi. Predvidoma si zdravilo Aimovig injicirajo bolniki sami po tem, ko so se za to ustrezno usposobili. Injekcije lahko bolniku daje tudi druga oseba, ki se je za to ustrezno usposobila. Injekcijo je mogoče dati v trebuh, stegno ali v zunanji del nadlakti (izbira nadlakti je primerna samo v primeru, da injekcijo daje bolniku druga oseba). Mesta injiciranja je treba menjati, poleg tega pa se injekcije ne sme dati na predel, kjer je koža občutljiva, podpluta, poredela ali trda. Injicirati je treba celotno vsebino napolnjene injeksijskega peresnika z zdravilom Aimovig. Vsak napolnjen injeksijski peresnik je samo za enkratno uporabo in je namenjen apliciranju vsebine v celoti, tako da v peresniku ni nobenega ostanka. Podrobna navodila za odmerjanje so navedena v Navodilu za uporabo. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Bolniki z določeni pomembni srčno-žilnimi boleznimi niso bili vključeni v klinične študije. O teh bolnikih ni na voljo nobenih varnostnih podatkov. Snemljiv pokrovček napolnjene injeksijskega peresnika z zdravilom Aimovig vsebuje suh naravni lateks iz kavčuka, ki lahko pri posameznikih, ki so preobčutljivi na lateks, povzroča alergijske reakcije. V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih preobčutljivostnih reakcijah, kar vključuje izpuščaj, angioedem in anafilaktične reakcije. Te reakcije se lahko pojavijo v nekaj minutah, do nekaterih pa lahko pride več kot teden dni po odmerjanju zdravila. Zaradi navedenega je treba bolnike opozoriti na simptome, ki so povezani s preobčutljivostnimi reakcijami. Če pride do resne oziroma hude preobčutljivostne reakcije, je treba uvesti ustrezno zdravljenje in prekiniti zdravljenje z enenumabom. Pogost neželeni učinek je obstipacija. V večini primerov so poročali o nastopu obstipacije po prejemu prvega odmerka zdravila Aimovig, vendar so imeli bolniki težave z obstipacijo tudi kasneje v poteku zdravljenja. V obdobju trženja zdravila so pri uporabi enenumaba poročali o obstipaciji z resnimi zapleti. V nekaterih od teh primerov je bila potrebna hospitalizacija, vključno s primeri, pri katerih je bil potreben kirurški poseg. Obstipacija v anamnezi ali sočasna uporaba zdravil, ki so povezana z zmanjšano motiliteto prebavil, lahko povečata tveganje za hujšo obliko obstipacije in možnost zapletov zaradi obstipacije. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za obstipacijo in jim naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če obstipacija ne izzveni ali se poslabša. V primeru hude obstipacije je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja. **Sledljivost:** Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije danega zdravila. **Interakcije:** Presnovni procesi v povezavi s monoklonskimi protitelesi predvidoma ne vplivajo na izpostavljenost drugim sočasno uporabljanim zdravilom. V študijah pri zdravih prostovoljcih niso opažali interakcij s peroralnimi kontraceptivi (z etinilestradiolom oziroma norgestimatom) ali s sumatriptanom. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Podatki o uporabi enenumaba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja. Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Aimovig bolje izogibati. Ni znano, ali se enenumab izloča v materino mleko. Znano je, da se humani imunoglobulini G izločajo v materino mleko v prvih nekaj dneh po porodu, kmalu nato pa se njihova koncentracija zniža na nizko raven, vendar iz tega razloga tveganje za dojenega otroka v tem kratkem obdobju ni mogoče izključiti. Kasneje je mogoče razmisliti o uporabi zdravila Aimovig med dojenjem, če je to klinično potrebno. Študije na živalih ne kažejo vpliva na plodnost pri ženskah in moških. **Neželeni učinki:** Neželeni učinki, o katerih so poročali pri odmerkih 70 mg oziroma 140 mg, so bile reakcije na mestu injiciranja (5,6 %/4,5 %), obstipacija (1,3 %/3,2 %), mišični spazmi (0,1 %/2,0 %) in pruritus (0,7 %/1,8 %). Neželeni učinki so bili večinoma blago do zmerno izraženi. Seznam neželenih učinkov v kliničnih študijah - pogosti neželeni učinki ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo, angioedemom, izpuščajem, otekanjem/edemi in urtikarijo, obstipacija, pruritus (vključuje generalizirano srbenje, srbenje in srbeč izpuščaj), mišični spazmi, reakcije na mestu injiciranja. **Reakcije na mestu injiciranja:** Po podatkih, združenih iz 12-tedenskih, s placebom kontroliranih, obdobjih zdravljenja v obeh študijah, so bile reakcije na mestu injiciranja blage in večinoma prehodne. Do enega primera prekinitve zdravljenja zaradi izpuščaja na mestu injiciranja je prišlo pri bolniku, ki je prejel odmerek 70 mg. Najbolj pogoste reakcije na mestu injiciranja so bile lokalizirana bolečina, rdečina in srbenje. Bolečina na mestu injiciranja se je običajno zmanjšala v 1 uri po odmerjanju zdravila. **Kožne in preobčutljivostne reakcije:** Opažali so primere izpuščaja, srbenja in otekanja, ki niso bili opredeljeni kot resni, bili so večinoma blago izraženi in niso bili vzrok za prekinitve zdravljenja. V obdobju trženja zdravila so poročali tudi o primerih anafilaksije in angioedema. **Imunogenost:** V kliničnih študijah je v obdobju dvojno slepega zdravljenja do razvoja protiteles proti enenumabu prišlo pri 6,3 % bolnikov (56/884) izmed tistih, ki so prejeli odmerek 70 mg enenumaba (med njimi je pri 3 prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*), ter pri 2,6 % bolnikov (13/504) izmed tistih, ki so prejeli odmerek 140 mg enenumaba (med katerimi pri nobenem ni prišlo do nevtralizirajoče aktivnosti *in vitro*). Razvoj protiteles proti enenumabu ni vplival na učinkovitost in varnost enenumaba. **Preveliko odmerjanje:** V kliničnih študijah niso poročali o nobenem primeru prevelikega odmerjanja. V kliničnih študijah so bolniki subkutano prejeli odmerke do 280 mg brez znakov toksičnega delovanja, zaradi katerega bi morali zmanjšati odmerjanje. V primeru prevelikega odmerjanja je priporočeno bolnika zdraviti simptomatsko in po potrebi uvesti ukrepe podpornega zdravljenja.

**Način/režim izdajanja:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merriion Road, Dublin 4, Irska. **Opozorilo:** Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Podrobnejše informacije so na voljo pri:** Novartis Pharma Services Inc., Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, Slovenija. **Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** september 2020

**Literatura:** 1. <https://www.zzzs.si/ZZS/info/egradiva.nsf/o/16E523713FBCF5DEC12579F7003BABF6> (dostopano oktober 2020).

2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aimovig®. September 2020.



Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji,  
Verovškova 57, 1000 Ljubljana, Telefon: 01 300 75 50

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.

Datum prijave: oktober 2020.

SI-2020-AIM-125

# Zdaj na voljo tudi kot **NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK**

Ščitnik igle<sup>2</sup>

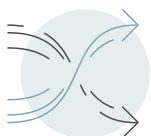
Pregledovalno okence<sup>2</sup>



**NOVO**

**Zdravilo AJOVY je indicirano za preprečevanje migrene pri odraslih, ki imajo migreno vsaj 4 dni na mesec.<sup>1</sup>**

**AJOVY**<sup>®</sup>  
(fremanezumab)  
injekcija 225 mg/1,5 mL



**Edino** zdravilo proti CGRP, ki omogoča **četrtno in mesečno** odmerjanje, z možnostjo prehajanja med režimoma.



Dokazana **učinkovitost** pri četrtnem in mesečnem odmerjanju, pri čemer se rezultati opazijo **že v 1. tednu.<sup>1</sup>**



Proučevano **s sočasnim prejetjem ali brez prejetja** peroralnih preventivnih zdravil.<sup>1</sup>



**≥ 50-odstotno zmanjšanje** povprečnega mesečnega števila migrenskih dni so opazili pri **večini bolnikov.<sup>4</sup>**



Celo pri bolnikih z migreno, ki jo težko zdravimo\* je 1 bolnik od 3 dosegel vsaj 50-odstotno zmanjšanje števila migrenskih dni od izhodišča.<sup>5</sup>



Varnostni profil z dobro prenosljivostjo je na splošno primerljiv s placebom.<sup>1-5</sup>



Omejitve predpisovanja:

Za profilakso migrene: 1. pri odraslih, ki imajo najmanj 4 migrenske dni na mesec, 2. v primeru neučinkovitosti ali neprenašanja vsaj dveh profilaktičnih zdravil ali je uporaba drugih profilaktičnih terapij kontraindicirana zaradi komorbidnosti. 3. Zdravilo indicira nevrolog ali algolog v protibolečinski ambulanti.



Manj migrene,  
več doživetij.\*

**AJOVY** <sup>▼</sup>  
(fremanezumab)  
injekcija 225 mg/1,5 mL

1. AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi - Povzetek glavnih značilnosti zdravila, TEVA GmbH Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Nemčija, junij 2020.
2. Dodick DW et al. JAMA 2018; 319(19): 1999–2008.
3. Silberstein SD et al. N Engl J Med 2017; 377(22): 2113–2122.
4. Newman LC et al. Long-term impact on fremanezumab on response rates: Results of a 1-year study. Poster predstavljen na: The 13th European Headache Federation (EHF) Congress; May 30–June 1, 2019; Athens, Greece.
5. Ferrari MD et al. Lancet 2019; doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4.
6. Cowan RP et al. Patient preference for dosing regimen and perception of dosing flexibility with fremanezumab for chronic or episodic migraine: results from a web-based, patient survey following completion of a 1-year extension study. Poster predstavljen na: American Headache Society 61st Annual Scientific Meeting; July 11–14, 2019; Philadelphia PA.
7. Sacco S et al. J Headache Pain 2019; 20(1): 6.

\* Bolniki z migreno, ki jo težko zdravimo so bili bolniki z epizodno in kronično migreno, pri katerih so bile dokazano neučinkovite od 2 do 4 skupine zdravil za preprečevanje migrene.<sup>5</sup>



Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 v SmPC, kako poročati o neželenih učinkih.

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**IME ZDRAVILA:** AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi AJOVY 225 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

**POVZETEK KAKOVOSTNE IN KOLIČINSKE SESTAVE** Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 225 mg fremanezumaba. En napolnjeni injekcijski peresnik vsebuje 225 mg fremanezumaba. Fremanezumab je humanizirano monoklonsko protiteleso, pridobljeno iz ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary) s tehnologijo rekombinantne DNA.

**TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo AJOVY je indicirano za profilakso migrene pri odraslih, ki imajo migreno vsaj 4 dni na mesec.

**Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem migrene.

**POVZETEK ODMERJANJA:** Zdravljenje je namenjeno bolnikom, ki imajo ob začetku zdravljenja s fremanezumabom migrene vsaj 4 dni na mesec. Na voljo sta dve možnosti odmerjanja: 225 mg enkrat na mesec (mesečno odmerjanje) ali 675 mg vsake tri mesece (četrtletno odmerjanje). Če zamenjamo režim odmerjanja, je treba prvi odmerek po novem režimu dati na datum načrtovanega naslednjega odmerka po prejšnjem režimu. Pri uvedbi zdravljenja s fremanezumabom je treba zdravljenje za preprečevanje migrene nadaljevati, če zdravnik, ki zdravilo predpisuje, to oceni za potrebno. Koristi zdravljenja je treba oceniti v 3 mesecih po uvedbi zdravljenja. Vsaka nadaljnja odločitev o nadaljevanju zdravljenja naj temelji na individualni oceni bolnika. Po tem se priporoča redna ocena potrebe po zdravljenju.

**POVZETEK NAČINA UPORABE:** Subkutana uporaba. Zdravilo AJOVY je namenjeno le za subkutano injiciranje. Zdravila se ne sme dajati po intravenski ali intramuskularni poti. Zdravilo AJOVY se lahko injicira v predele trebuha, stegen ali nadlakti, ki niso občutljivi, poškodovani, pordeli ali otrdeli. Če damo več injekcij, je mesta injiciranja treba menjavati. Bolniki si lahko zdravilo injicirajo sami, če jih je zdravstveni delavec poučil o tehniki subkutane samoinjiciranja. Za podrobnejša navodila o dajanju zdravila glejte.

**POVZETEK KONTRAINDIKACIJ:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POVZETEK POSEBNIH OPOZORIL IN PREVIDNIHUKREPOV:** Sledljivost: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Preobčutljivost: Pri uporabi fremanezumaba so občasno poročali o preobčutljivostnih reakcijah, kot so izpuščaj, pruritus, urtikarija in otekanje. O reakcijah so večina poročali od nekaj ur do en mesec po uporabi zdravila. Večina so bile blage do zmerno, nekatere pa so vodile do prekinitve zdravljenja ali zahtevale zdravljenje s kortikosteroidi. Če se pojavi preobčutljivostna reakcija, je treba razmisлити o prekinitvi uporabe fremanezumaba in uvedbi ustreznega zdravljenja.

**POVZETEK MEDESEBOJNEGA DELOVANJA Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Uradnih kliničnih študij medsebojnega delovanja z zdravilom AJOVY niso izvedli. Na podlagi značilnosti fremanezumaba se farmakokinetično medsebojno delovanje z zdravili ne pričakuje. Poleg tega sočasna uporaba zdravil za zdravljenje akutne migrene (natančneje analgetikov, alkaloidov ergot in triptanov) in zdravil za preprečevanje migrene v kliničnih študijah ni vplivala na farmakokinetiko fremanezumaba.

**POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV:** Neželeni učinki, o katerih so pogosto poročali, so bili lokalne reakcije na mestu injiciranja (bolečina [24%], induracija [17%], eritem [16%] in pruritus [2%]).

**POROČANJE O DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKIH ZDRAVILA:** Po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke Sektor za farmakovigilanco Nacionalni center za farmakovigilanco Slovenčeva ulica 22 SI-1000 Ljubljana Tel: +386 (0)8 2000 500 Faks: +386 (0)8 2000 510 e-pošta: [h.farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h.farmakovigilanca@jazmp.si) spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

**IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Nemčija

**NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept

**DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 06/2020.

### CGRP (calcitonin gene-related peptide) - peptid, povezan z genom za kalcitonin

Datum priprave informacije: oktober 2020. Samo za strokovno javnost.

Za podrobnejše informacije o zdravilu, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki je objavljen na spletni strani: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information\\_sl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_sl.pdf) ali se obrnite na zastopnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji, Pliva Ljubljana d.o.o., Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana-Črnuče, tel: 01 58 90 399, e-mail: [info@tevasi.si](mailto:info@tevasi.si).



V SLOVENIJI EDINO DOSTOPNO  
ANTIKOAGULACIJSKO ZDRAVILO  
S SPECIFIČNO PROTIUČINKOVINO<sup>1, 14</sup>

# VAŠE PREDVIDEVANJE BOLNIKOVA PRIHODNOST

PRADAXA®



Vedno znova  
potrjena varnost<sup>2-14</sup>



Zagotovljeno izničenje učinka  
prinaša dodatno varnost<sup>1</sup>

*Pradaxa*®  
dabigatran eteksilat

*Praxbind*®  
idarucizumab

*Closing the Circle*

1. Povzetek značilnosti zdravila Praxbind® 07/2020. 2. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009; 361(12): 1139–1151. 3. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2010; 363(19): 1875–1876. 4. Connolly SJ et al. Circulation. 2013; 128(3): 237–243. 5. Deitelzweig S et al. Curr Med Res Opin. 2016; 32(3): 573–582. 6. Graham DJ et al. Circulation. 2015; 131(2): 157–164. 7. Larsen TB et al. Am J Med. 2014; 127(7): 650–656. 8. Larsen TB et al. Am J Med. 2014; 127(4): 329–336. 9. Lauffenburger JC et al. J Am Heart Assoc. 2015; 4(4): e001798. 10. Lin I et al. Abstract, presented at the ESC Congress 2015, August 29–September 2, London, UK; 2015; 36: P6215. 11. Seeger JD et al. Thromb Haemost. 2016; Oct 8: 1–13. [Epub ahead of print]. 12. Tepper P et al. Abstract, presented at the ESC Congress 2015; August 29–September 2, London, UK; 2015; 36(339). 13. Villines TC et al. Thromb Haemost. 2016; Oct 8: 1–9. [Epub ahead of print]. 14. Povzetek značilnosti zdravila Pradaxa® 05/2020.



# Iščete zdravljenje za migreno?



## RELPA<sup>®</sup> (eletriptan)



### BISTVENI PODATKI IZ POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

#### RELPA<sup>®</sup> 20 mg in 40 mg filmsko obložene tablete

**Sestava in oblika zdravila:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg ali 40 mg eletriptana v obliki eletriptanijevskega bromida. **Indikacije:** Akutno zdravljenje glavobola pri migrenskih napadih, z avro ali brez nje. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: Tablete je treba vzeti čim prej po začetku migrenskega glavobola, vendar so učinkovite tudi, če jih bolnik vzame pozneje med migrenskim napadom. Ni dokazano, da bi zdravilo preprečilo migrenski glavobol, če se vzame v fazi avre, zato ga je treba jemati le v bolečinski fazi migrene. Zdravila se ne sme uporabljati preventivno. **Odrasli:** Priporočeni začetni odmerek je 40 mg. Če se migrenski glavobol ponovi v 24 urah po začetnem odzivu, je za zdravljenje ponovite glavobola dokazana učinkovitost drugega odmerka enake jakosti. Če je drugi odmerek potreben, ga bolnik ne sme vzeti prej kot 2 uri po začetnem odmerku. Če 2 uri po prvem odmerku še ni učinka, bolnik ne sme vzeti drugega odmerka za zdravljenje istega napada. Bolniki, pri katerih 40 mg odmerek ni zadostno učinkovit (npr. dobro prenašanje in odsotnost odziva pri 2 od 3 napadov), lahko naslednje migrenske napade učinkovito zdravijo z 80 mg odmerkom. Drugega 80 mg odmerka ne smejo vzeti pred potekom 24 ur. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 80 mg. **Starostniki:** Uporaba ni priporočljiva. **Mladostniki (12-17 let):** Učinkovitost ni bila ugotovljena, priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Otroci (6-11 let):** Varnost in učinkovitost nista bili ugotovljeni, priporočil o odmerjanju ni mogoče dati. **Okvara ledvic:** Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic ni treba prilagajati. **Okvara ledvic:** Pri bolnikih z okvaro ledvic se poveča učinek zdravila na krvni tlak, zato je za vse bolnike z blago ali zmerno okvaro ledvic priporočljiv začetni 20 mg odmerek. Največji dnevni odmerek ne sme preseči 40 mg. **Način uporabe:** Tablete je treba pogoltniti cele z nekaj vode. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na eletriptanijev bromid ali katerokoli pomožno snov. Huda okvara jeter ali ledvic. Zmerno huda ali huda hipertenzija ali nezdravljena blaga hipertenzija. Potrjena koronarna srčna bolezen, vključno z ishemično boleznijo srca, vazospazem koronarnih arterij (Prinzmetalova angina), objektivni ali subjektivni simptomi ishemične bolezni srca. Hude aritmije ali srčno popuščanje. Periferna žilna bolezen. Anamneza cerebrovaskularnega insulata ali tranzitorne ishemične atake. Uporaba ergotamina ali derivatov ergotamina (vključno z metisergidom) v 24 urah pred zdravljenjem z eletriptanom ali po njem. Sočasna uporaba drugih agonistov receptorjev 5-HT<sub>1</sub> in eletriptana. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Zdravila ni dovoljeno jemati skupaj z močnimi zaviralci CYP3A4, kot so ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin in josamicin, ter zaviralci proteaz (ritonavir, indinavir in neflavinvir). Uporaba je upravičena le, če je diagnoza migrene dokazana. Ni indicirano za zdravljenje hemiplegične, oftalmoplegične ali bazilarne migrene. Zdravila se ne sme uporabljati za zdravljenje 'latičnih' glavobolov, to je glavobolov, ki so lahko povezani z resnim stanjem (kapjo, rupturo anevrizme), ko je cerebralna vazokonstrikcija lahko škodljiva. Eletriptan je lahko povezan s prehodnimi simptomi, vključno z bolečino in stiskanjem v prsnem košu, ki je lahko izrazito in lahko zajame tudi grlo, če takšni simptomi kažejo na ishemično bolezen srca, je treba zdravljenje prekiniti in stanje ponovno ovrednotiti. **Bolniki s srčnim popuščanjem:** Zdravila se ne sme uporabljati brez predhodne ocene starja bolnikov, pri katerih obstaja možnost neprepoznane srčne bolezni ali nevarnost bolezni koronarnih arterij. Agonisti receptorjev 5-HT<sub>1</sub> so povezani s koronarnim vazospazmom; v redkih primerih so poročali o mikardni ishemiji ali infarktu. Neželene učinki so lahko pogostejši med sočasnim jemanjem triptanov in zdravih rastlinskega izvora, ki vsebujejo serotoninževko (*Hypericum perforatum*). V območju kliničnih odmerkov so opazili blaga in prehodna zvišanja krvnega tlaka. **Glavobol zaradi čezmerne uporabe zdravila:** Čezmerna uporaba katerekoli analgetika proti glavobolom lahko glavobole poslabša. **Serotoninski sindrom:** Pri sočasni uporabi triptanov in SSRI ali SNRI so poročali o serotoninskem sindromu. Zdravilo vsebuje laktozo monohidrat. Vsebuje tudi barvilo sončno rumeno FCF, ki lahko povzroči alergijske reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** Odsvetujejo jemanje zdravil, ki vsebujejo ergotamin, preteči vsaj 24 ur, preden damo eletriptan. **Nosečnost in dojenje:** Med nosečnostjo se lahko uporablja le, če je nujno potrebno. Eletriptan se izloča v materino mleko. Potrebna je previdnost pri doščanju o uporabi pri doječih ženskah. Izpostavljenost dojenčkov lahko zmanjšamo tako, da ženske 24 ur po zdravljenju ne dojijo. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Zdravilo ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Migrena ali zdravljenje z zdravilom lahko pri nekaterih bolnikih povzročita zaspanost ali omotičnost. Bolniki naj med napadom migrene ali po zaužitju zdravila ocenijo svojo zmožnost za izvajanje zahtevnih opravil, kakršno je upravljanje vozil. **Neželene učinki:** Najpogostejši neželene učinki so astenija, somnolenca, navzea in omotica. Ostali pogosti ( $\geq 1/100$ , < 1/10) neželene učinki so: faringitis, rinitis, glavobol, mravljinčenje in nenormalno zaznavanje, hipertenzija, hipestezija, miasmenija, vrtoglavica, palpitacije, tahikardija, zardevanje, tščenje v grlu, bolečine v trebuhu, suha usta, dispneja, potenje, bolečine v hrbtu, maligija, občutek toplote, simptomi v prsnem košu (bolečina, tščenje, stiskanje), mrzlica in bolečina. **Način izdajanja:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg, Luksemburg. **Datum zadnje revizije besedila:** 20.02.2018

Pred predpisovanjem se seznanite s celotnim povzetkom glavnih značilnosti zdravila.



Pfizer Luxembourg SARL, Grand Duchy of Luxembourg, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855  
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana, SLOVENIJA

