

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Dr Ana LJ. Podgorac

KORELACIJA NALAZA
TRANSKRANIJALNOG ULTRAZVUČNOG
PREGLEDA CEREBRALNIH ARTERIJA I
KLINIČKE SLIKE KOD OSOBA SA
EPIZODIČNIM PRIMARNIM
GLAVOBOLJAMA

doktorska disertacija

Beograd, 2017

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Dr Ana LJ. Podgorac

CORRELATION OF TRANSCRANIAL
DOPPLER EXAMINATION OF CEREBRAL
ARTERIES AND CLINICAL FEATURES OF
EPISODIC PRIMARY HEADACHES

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

MENTOR

Doc. Dr Jasna Zidverc-Trajković,

Katedra za neurologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

KOMENTOR

Akademik Dušica Lečić Toševski

Katedra za psihijatriju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije za odbranu doktorske disertacije:

1. Akademik Vladimir Kostić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. Dr Nadežda Čovičković-Šternić, prof. u penziji, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Prof. Dr Svetlana Simić, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Vladimiru, Igoru i Đorđu

Hvala

- ***Mentoru, doc. Dr Jasni Zidverc-Trajković*** na pravom vođenju i nesebičnoj pomoći prilikom izrade teze
- ***Komentoru, akademiku Dušici Lečić Toševski*** na dragocenoj pomoći prilikom pisanja teze
- ***Lekarima i medicinskim sestrama Centra za glavobolje i Neurovaskularne laboratorije Klinike za neurologiju KCS*** na pomoći u radu
- ***Ispitanicima***, na dobroj volji i učešću u istraživanju
- ***Porodici i prijateljima***, na ljubavi, razumevanju i podršci

KORELACIJA NALAZA TRANSKRANIJALNOG ULTRAZVUČNOG PREGLEDA CEREBRALNIH ARTERIJA I KLINIČKE SLIKE KOD OSOBA SA EPIZODIČNIM PRIMARNIM GLAVOBOLJAMA

REZIME

Uvod: Promene u cerebralnoj hemodinamici, funkcionalna rezerva arteriola mozga i emboligeni potencijal, inicijalno kao primarni, a zatim kao sekundarni fenomeni, kada su u pitanju primarne glavobolje, istraživani su do sada uglavnom kod osoba sa migrenom. Povezanost kliničke prezentacije i promena u cerebralnom protoku nije dovoljno ispitana ni kada je u pitanju migrena, kao ni kada su u pitanju drugi tipovi primarnih glavobolja.

Metodologija: Kliničkim ispitivanjem glavobolje je obuhvaćeno 485 bolesnika lečenih u desetogodišnjem periodu, od početka 2006. do kraja 2015. godine, u okviru Centra za glavobolje Klinike za neurologiju KCS. Ispitivani su bolesnici sa tri najčešća tipa epizodičnih primarnih glavobolja, migrena sa austom - 153 bolesnika, migrena bez aure - 116 bolesnika, glavobolja tenzionog tipa - 61 bolesnik, klaster glavobolja - 155 bolesnika. Primenom TCD-a, kod bolesnika je procenjivana cerebralna hemodinamika, funkcionalna rezerva mozga i emboligeni potencijal, a zatim poređena sa elementima kliničke slike.

Rezultati: Elementi kliničke slike ispitivanih pacijenata sa glavoboljom odgovaraju dijagnostičkim kriterijumima Međunarodne klasifikacije glavobolja. Migrenski fenomeni javljaju se kod četvrtine pacijenata sa klaster glavoboljom, pri čemu osnovne kliničke razlike između migrene i klaster glavobolje, kao što su trajanje napada, lateralizacija bola i priroda udruženih fenomena, ostaju korisni pokazatelji u postavljanju ispravne dijagnoze. Interiktalne vrednosti hemodinamskih parametara SBP i IP, merene nad svim arterijama Vilisovog poligona, za sva tri tipa ispitivanih epizodičnih glavobolja su u okvirima referentnih vrednosti za zdravu populaciju. Kod osoba sa migrenom, sa i bez aure, interiktalno se održava relativno povećanje obima protoka u ACP, a relativno povećanje protoka u ACA korelira sa zastupljenošću udruženih migrenskih fenomena. Postoji povezanost učestalosti napada glavobolja i rezistencije arteriola i to tako što kod osoba sa migrenom, sa povećanjem učestalosti napada opada relativno povećana rezistencija arteriola, a kod osoba sa GTT sa povećanjem učestalosti glavobolje rezistencija arteriola raste. Sa dužim trajanjem klaster perioda, promene cerebralnog protoka se održavaju i potenciraju, tako da se izvestan poremećaj distribucije cerebralnog protoka u vidu relativne vazodilatacije sa posledičnim padom SBP, održava i van bolnog perioda. Nalaz povećanog BHI kod osoba sa MA u odnosu

na osobe sa epizodičnim formama MO, GTT i KG, kao i u odnosu na zdrave kontrole ukazuje na to da je funkcionalna rezerva kod epizodičnih formi primarnih glavobolja očuvana, pa čak i povećana kod osoba sa MA. Postoji pozitivna povezanost između funkcionalne rezerve arteriola mozga i intenziteta bola kod osoba sa MA. Emboligeni potencijal osoba sa MA je veći u odnosu na druge epizodične primarne glavobolje. U grupi MA bolesnici sa desno-levim šantom su češće imali pogoršanje bola pri fizičkom naporu. U grupi MO mesečna učestalost napada bila je veća i bol je češće bio pulsirajući kod pacijenata sa desno-levim šantom. Bolesnici sa MA koji su imali MES su bili stariji u vreme pojave prve glavobolje, njihova aura je trajala duže i češće obuhvatala poremećaje viših kortikalnih funkcija, u odnosu na grupu MA u kojoj nisu detektovani MES.

Zaključak: Hemodinamski parametri, funkcionalna rezerva krvnih sudova mozga i emboligeni potencijal, procenjeni interiktalno metodama transkranijalnog Dopplera, razlikuju se između grupa pacijenata sa pojedinim tipovima epizodičnih primarnih glavobolja, kao i unutar pojedinih tipova primarnih glavobolja zavisno od kliničke prezentacije.

KLJUČNE REČI: epizodične primarne glavobolje, cerebralni protok, transkranijalni Doppler, vazomotorna reaktivnost, desno-levi šant, mikroembolizacija

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Neurologija

CORRELATION OF TRANSCRANIAL DOPPLER EXAMINATION OF CEREBRAL
ARTERIES AND CLINICAL PRESENTATION IN PATIENTS WITH EPISODIC
PRIMARY HEADACHES

ABSTRACT

Background: Cerebral blood flow changes, vasomotor reactivity and cerebral microembolisation, as primary phenomena, and afterwards as a epiphenomena, had been studied mainly in migraine patients. The correlation between clinical presentation of headache and cerebral blood flow changes for other types of primary headaches, as well as for the migraine, remains unclear.

Methods: Clinical examination had been performed in 485 patients treated in ten years period, from the beginning of 2006. till the end of 2015., in the Headache Center of the Neurology Clinic CCS. We have examined patients with migraine with aura - 153 patients, migraine without aura - 116 patients, tension type headache – 61 patient, cluster headache - 155 patients. Using the TCD, we have examined cerebral blood flow, vasomotor reactivity and cerebral microembolisation, in correlation with clinical features of headache.

Results: Clinical features of headache in examined patients matched with diagnostic criteria given in International Classification of Headache Disorders. Migraine phenomena are present in one quarter of cluster patients, still, main clinical differences between migraine and cluster headache, attack duration, pain lateralization and accompanying features, remain valuable tools for establishing correct diagnosis. Interictal values of hemodynamic parameters, MV and PI, measured for all arteries of circle of Willis, for all three types of episodic primary headaches are normal. In patients with migraine, with and without aura, we observed interictal relative increase of volume of cerebral blood flow in ACP, while the such increase in ACA was in correlation with representation of migraine phenomena. There is correlation between attack frequency and the resistance of arterioles in the way that, in migraine patients that correlation is negative, and in patients with tension type headache is positive. In patients with cluster headache the cerebral blood flow changes are in relation to the cluster period duration. Increased BHI in patients with migraine with aura, comparing to patients with other types of primary headaches and comparing to healthy controls, suggests that functional reserve of cerebral vessels is preserved, even increased, and, it is in correlation with intensity of pain. Embologenic potential in patients with migraine with aura is increased comparing to patients with other types of primary headaches. The presence of right-to-left

shunt was in relation to exacerbation by physical exertion, in patients with migraine with aura, and with attack frequency and pulsating quality of pain in patients with migraine without aura. Patients with migraine with aura and detected microembolic signals were older at the time of headache onset, had longer aura, and more frequently had impaired higher cortical functions during aura.

Conclusion: Cerebral blood flow changes, vasomotor reactivity and emboligenic potential, measured by transcranial Doppler interictally, differ between patients with different types of primary headaches, as well as within one type of primary headache, in relation to clinical presentation.

KEY WORDS: episodic primary headaches, cerebral blood flow, transcranial Doppler, vasomotor reactivity, right-to-left shunt, microembolisation

Scientific area: Medicine

Area of expertise: Neurology

SADRŽAJ:

1. UVOD	1
1.1 DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA EPIZODIČNIH PRIMARNIH GLAVOBOLJA	1
1.1.1 Definicija i klasifikacija migrene	1
1.1.2 Definicija i klasifikacija glavobolje tenzionog tipa (GTT)	4
1.1.3 Definicija i klasifikacija trigeminalnih autonomnih glavobolja (TAG).....	5
1.2 FENOMENOLOGIJA EPIZODIČNIH PRIMARNIH GLAVOBOLJA	6
1.2.1 Faza premonitornih simptomi i faza postdroma.....	6
1.2.1.1 Premonitorni simptomi i postdromi migrenskog napada	6
1.2.1.2 Premonitorni simptomi i postdromi u nemigrenskim primarnim glavoboljama .	7
1.2.2 Faza aure	7
1.2.2.1 Migrenska aura	7
1.2.2.2 Aura u nemigrenskim primarnim glavoboljama.....	9
1.2.3 Autonomni fenomeni.....	9
1.2.3.1 Autonomni fenomeni udruženi sa migrenom	9
1.2.3.2 Autonomni fenomeni udruženi sa KG.....	10
1.2.4 Faza bola u napadu epizodičnih primarnih glavobolja.....	10
1.2.4.1 Bol u napadu migrene.....	10
1.2.4.2 Bol u napadu GTT	11
1.2.4.3 Bol u napadu KG	11
1.2.5 Interiktalna faza epizodičnih primarnih glavobolja	12
1.2.5.1 Interiktalna faza migrene	12
1.2.5.2 Interiktalna faza GTT	12
1.2.5.3 Interiktalna faza KG	13
1.3 TRANSKRANIJALNI ULTRAZVUČNI PREGLED CEREBRALNIH ARTERIJA - TRANSKRANIJALNI DOPPLER (TCD).....	13
1.3.1 Standardni TCD pregled	13
1.3.2 Vazomotorna reaktivnost	14
1.3.3 Detekcija mikroembolusnih signala (MES)	15
1.3.4 Detekcija desno-levog šanta testom sa vazdušnim mehurićima (Bubble test).....	15
1.4 METODE TCD U PROCENI CEREBRALNE HEMODINAMIKE KOD OSOBA SA EPIZODIČNIM PRIMARNIM GLAVOBOLJAMA	15

1.4.1 Standardni TCD pregled u istraživanjima cerebralne hemodinamike u osoba sa epizodičnim primarnim glavoboljama	15
1.4.1.1 Standardni TCD pregled u istraživanjima migrene	15
1.4.1.2 Standardni TCD pregled u istraživanjima GTT	16
1.4.1.3 Standardni TCD pregled u istraživanjima klaster glavobolje.....	16
1.4.2 VMR kod osoba sa epizodičnim primarnim glavoboljama.....	17
1.4.2.1 VMR kod osoba sa migrenom	17
1.4.2.2 VMR kod osoba sa GTT.....	17
1.4.2.3 VMR kod osoba sa KG.....	18
1.4.3. Detekcija desno-levog šanta u osoba sa epizodičnim primarnim glavoboljama.....	18
1.4.3.1 Detekcija desno-levog šanta u osoba sa migrenom	18
1.4.3.2 Detekcija desno-levog šanta u osoba sa GTT.....	19
1.4.3.3 Detekcija desno-levog šanta u osoba sa KG.....	19
1.4.4 Detekcija mikroembolusnih signala u osoba sa epizodičnim primarnim glavoboljama	19
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	20
3. METOD ISTRAŽIVANJA	21
3.1 PROTOKOL ISTRAŽIVANJA	21
3.2 ISPITANICI	22
3.3 KLINIČKO ISPITIVANJE GLAVOBOLJE	22
3.4 TCD PREGLED.....	23
3.4.1 Standardni TCD pregled	23
3.4.2 Procena VMR.....	23
3.4.3 Detekcija mikroembolijskih signala (MES).....	24
3.4.4 Detekcija RLS testom sa vazдушnim mehurićima.....	24
3.5 STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA.....	25
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	27
4.1 MIGRENA SA AUROM.....	27
4.1.1 Demografske i kliničke osobine.....	27
4.1.2 Korelacija SBP sa demografskim i kliničkim osobinama.....	28
4.1.3 Korelacija IP sa demografskim i kliničkim osobinama	30
4.1.4 Rezultati detekcije MES kod bolesnika sa MA.....	32
4.1.5 Rezultati Bubble testa kod bolesnika sa MA	34
4.1.6 Korelacija BHI sa demografskim i kliničkim osobinama kod bolesnika sa MA	36

4.2 MIGRENA BEZ AURE	38
4.2.1 Demografske i kliničke osobine.....	38
4.2.2 Korelacija SBP sa demografskim i kliničkim osobinama u grupi MO.....	39
4.2.3 Korelacija IP sa demografskim i kliničkim osobinama u grupi MO.....	41
4.2.4 Rezultati detekcije MES u grupi MO.....	42
4.2.5 Rezultati Bubble testa u grupi MO.....	42
4.2.6 Korelacija BHI sa demografskim i kliničkim osobinama kod bolesnika sa MO.....	44
4.3 GLAVOBOLJA TENZIONOG TIPA	46
4.3.1 Demografske i kliničke osobine bolesnika sa GTT	46
4.3.2 Korelacija SBP sa demografskim i kliničkim osobinama bolesnika sa GTT	47
4.3.3 Korelacija IP sa demografskim i kliničkim osobinama kod bolesnika sa GTT	48
4.3.4 Rezultati detekcije MES kod bolesnika sa GTT	50
4.3.5 Rezultati TCD Bubble testa kod bolesnika sa GTT	50
4.3.6 Korelacija BHI sa demografskim i kliničkim osobinama kod bolesnika sa GTT.....	52
4.4 KLASER GLAVOBOLJA	53
4.4.1 Demografske i kliničke osobine.....	53
4.4.2 Korelacija SBP sa demografskim i kliničkim osobinama.....	57
4.4.3 Korelacija IP sa demografskim i kliničkim osobinama	59
4.4.4 Rezultati detekcije MES kod bolesnika sa KG	60
4.4.5 Rezultati Bubble testa kod bolesnika sa KG	60
4.4.6 Korelacija BHI sa demografskim i kliničkim osobinama	62
4.5 POREĐENJE NALAZA TCD PREGLEDA CEREBRALNIH ARTERIJA KOD OSOBA SA RAZLIČITIM TIPOVIMA EPIZODIČNIH PRIMARNIH GLAVOBOLJA	63
4.5.1 Poređenje SBP.....	63
4.5.2 Poređenje IP	65
4.5.3 Rezultati detekcije MES.....	67
4.5.4 Rezultati TCD-bubble testa.....	67
4.5.5 Poređenje BHI.....	67
4.5.6 Korelacija nalaza detekcije MES, Bubble testa i BHI u grupi MA.....	68
5. DISKUSIJA.....	69
6. ZAKLJUČCI.....	90
7. LITERATURA	92

1. UVOD

1.1 DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA EPIZODIČNIH PRIMARNIH GLAVOBOLJA

Primarne glavobolje, prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (MKG)¹, obuhvataju četiri grupe glavobolja: migrenu, glavobolju tenzionog tipa (GTT), trigeminalne autonomne glavobolje (TAG) i grupu drugih primarnih glavobolja. Tri najčešća tipa primarnih glavobolja, prema redosledu učestalosti u opštoj populaciji, su GTT, migrena i klaster glavobolja (KG) iz grupe TAG². Glavobolje su veoma česti neurološki poremećaji, uzrok su značajne onesposobljenosti obolelih pojedinaca i ekonomski opterećuju društvo u celini³.

Učestalost napada primarnih glavobolja obuhvata širok raspon, od jednog ataka tokom godinu ili dve dana do svakodnevne pojave većeg broja napada. Na osnovu učestalosti sa kojom se napadi javljaju, u okviru primarnih glavobolja razlikujemo epizodične i hronične forme, pri čemu je MKG-om za svaki entitet pojedinačno dat raspon učestalosti koji glavobolju svrstava u epizodičnu ili hroničnu formu. Pa tako, migrena i GTT koje se javljaju ređe od 15 dana u mesecu predstavljaju epizodičnu formu bolesti, a ukoliko se javljaju 15 dana u mesecu ili češće hroničnu formu bolesti. Epizodičnom formom KG smatra se ona u kojoj između perioda ataka glavobolje postoji period remisije od najmanje mesec dana, a ako ovog perioda nema KG je hronične forme¹.

1.1.1 DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA MIGRENE

Migrena predstavlja čestu i onesposobljavajuću primarnu glavobolju. Procenjuje se da u opštoj populaciji zemalja Zapadne hemisfere 12% odraslih i 5% do 10% dece boluje od migrene^{2,4,5}. Prema rezultatima studije "Global Burden of Disease Survey 2010" migrena je rangirana kao treći najčešći i sedmi specifični uzrok onesposobljenosti u svetu, sa velikim uticajem na pojedinca i društvo³.

Migrena ima svoja dva osnovna podtipa, migrenu bez i migrenu sa aurom. Pored migrene bez aure, koja je klinički sindrom glavobolje specifičnih osobina i udruženih simptoma, i migrene sa aurom koja se primarno odlikuje prolaznim fokalnim neurološkim

simptomima koji prethode ili prate specifičnu glavobolju, MKG prepoznaje još četiri tipa migrene, sa pripadajućim podtipovima¹. Klasifikacija migrene predstavljena je Tabelom 1.

Tabela 1. Klasifikacija migrene

1.1	Migrena bez aure
1.2	Migrena sa aurom
1.2.1	Migrena sa tipičnom aurom
1.2.1.1	Tipična aura sa glavoboljom
1.2.1.2	Tipična aura bez glavobolje
1.2.2	Migrena sa aurom moždanog stabla
1.2.3	Hemiplegična migrena
1.2.3.1	Familijarna hemiplegična migrena (FHM)
1.2.3.1.1	Familijarna hemiplegična migrena tip 1
1.2.3.1.2	Familijarna hemiplegična migrena tip 2
1.2.3.1.3	Familijarna hemiplegična migrena tip 3
1.2.3.1.4	Familijarna hemiplegična migrena, ostali lokusi
1.2.3.2	Sporadična hemiplegična migrena
1.2.4	Retinalna migrena
1.3	Hronična migrena
1.4	Komplikacije migrene
1.4.1	Status migrenosus
1.4.2	Perzistentna aura bez infarkta
1.4.3	Migrenski infarkt
1.4.4	Epileptični napad provociran migrenskom aurom
1.5	Verovatna migrena
1.5.1	Verovatna migrena bez aure
1.5.2	Verovatna migrena sa aurom
1.6	Epizodični sindromi koji mogu biti udruženi sa migrenom
1.6.1	Rekurentni gastrointestinalni poremećaji
1.6.1.1	Sindrom cikličnog povraćanja
1.6.1.2	Abdominalna migrena
1.6.2	Benigni paroksizmalni vertigo
1.6.3	Benigni paroksizmalni tortikolis

Migrena bez aure je najčešći podtip migrene. Za ovu glavobolju su ranije korišćeni termini obična migrena ili *hemicrania simplex*. Fenomenološki, radi se o povratnoj, tipično jednostranoj glavobolji koja se manifestuje napadima trajanja 4 do 72 sata. Bol je pulsirajućeg kvaliteta, umerenog do visokog intenziteta, uz pogoršanje pri rutinskim fizičkim aktivnostima

i udružen je sa pojavom mučnine sa ili bez povraćanja, fotofobije i fonofobije. Dijagnostički kriterijumi¹ za migrenu bez aure prikazani su Tabelom 2.

Tabela 2. Dijagnostički kriterijumi za migrenu bez aure

A. Najmanje pet ataka koji ispunjavaju kriterijume B-D
B. Napadi glavobolje traju 4-72 sata (nelečeni ili neuspešno lečeni)
C. Glavobolja ima bar dve od sledećih četiri karakteristike: <ol style="list-style-type: none">1. jednostrana lokalizacija2. pulsirajući kvalitet3. umeren ili visok intenzitet bola4. pogoršava se pri obavljanju rutinskih fizičkih aktivnosti ili je uzrok izbegavanju tih aktivnosti (npr. hodanje ili penjanje uz stepenice)
D. Tokom glavobolje bar jedna od sledećih karakteristika: <ol style="list-style-type: none">1. mučnina i/ili povraćanje2. fotofobija ili fonofobija
E. Ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom MKG-3.

Tabela 3. Dijagnostički kriterijumi za migrenu sa aurom

A. Najmanje dva ataka koji ispunjavaju kriterijume B i C
B. Jedan ili više od nabrojanih potpuno reverzibilnih simptoma aure: <ol style="list-style-type: none">1. Vizuelni2. Senzitivni3. govorni i/ili jezički4. motorni5. moždanog stabla6. retinalni
C. Najmanje dve od sledeće četiri karakteristike: <ol style="list-style-type: none">1. najmanje jedan simptom aure koji se postepeno razvija tokom ≥ 5minuta, i/ili dva ili više simptoma koji se javljaju jedan za drugim2. svaki pojedinačni simptom aure traje 5-60 minuta3. najmanje jedan simptom aure je unilateralan4. aura je udružena, ili se nastavlja glavoboljom u periodu od 60 minuta od početka simptoma aure
D. Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom MKG-3 i isključen je tranzitorni ishemijski atak.

Drugi najčešći tip migrene, koji se javlja u oko jedne četvrtine osoba sa migrenom je migrena sa aurom, ranije nazivana i klasična migrena, oftalmička migrena, hemiparestetična

migrena, hemiplegična ili afazična migrena, migrena accompagnée, komplikovana migrena. Migrenu sa aurom karakterišu ponavljani napadi, jednostranih i potpuno reverzibilnih vizuelnih, senzitivnih ili drugih simptoma centralnog nervnog sistema, koji se obično razvijaju postepeno, traju najmanje 5, ali ne više od 60 minuta i obično su praćeni glavoboljom i udruženim simptomima migrene. Dijagnostički kriterijumi¹ za migrenu sa aurom prikazani su Tabelom 3.

1.1.2 DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA GLAVOBOLJE TENZIONOG TIPA (GTT)

GTT sa životnom prevalencijom koja se prema rezultatima različitih studija kreće od 30% do 78% u opštoj populaciji², najčešći je tip primarne glavobolje. Fenomenologija GTT podrazumeva glavobolju koja je tipično obostrana, kvaliteta pritiska ili stezanja, blagog do umerenog intenziteta i koja traje od 30 minuta do sedam dana, pri čemu se bol ne pojačava pri uobičajenoj fizičkoj aktivnosti i nije udružen sa mučninom. Mogu se javiti fotofobija ili fonofobija tokom napada GTT. Tabelom 4 prikazani su dijagnostički kriterijumi¹ za GTT.

Tabela 4. Dijagnostički kriterijumi GTT

- A. Najmanje 10 epizoda glavobolje koji ispunjavaju kriterijume B-D
- B. Trajanje glavobolje od 30 minuta do 7 dana
- C. Najmanje dve od sledeće četiri karakteristike:
 - 1. obostrana lokalizacija
 - 2. kvalitet pritiska ili stezanja (nepulsirajući)
 - 3. blag ili umeren intenzitet
 - 4. bez pogoršanja pri uobičajenoj fizičkoj aktivnosti kao što su hodanje ili penjanje uz stepenice
- D. Oba navedena:
 - 1. bez mučnine ili povraćanja
 - 2. ne više od jednog: fotofobija ili fonofobija
- E. Ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom MKG-3

Na osnovu učestalosti napada, prema MKG, definisane su četiri podgrupe GTT: retka epizodična, česta epizodična, hronična i verovatna¹. Kao i za migrenu, epizodične forme se javljaju ređe od 15 dana u mesecu i to retka epizodična ređe od jednom mesečno, a česta epizodična 1-15 dana u mesecu. Hronična GTT se javlja 15 i više dana mesečno.

1.1.3 DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA TRIGEMINALNIH AUTONOMNIH GLAVOBOLJA (TAG)

Svi entiteti glavobolja iz grupe TAG odlikuju se zajedničkim kliničkim osobinama, a to su unilateralna glavobolja i izraženi kranijalni autonomni simptomi (KAS) koji su takođe unilateralni i javljaju se na istoj strani na kojoj se javlja i glavobolja. Prema MKG, TAG su KG, paroksizmalna hemikranija, kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje i hemicrania continua, pri čemu prva tri entiteta imaju svoju epizodičnu i hroničnu formu.

Daleko najčešći tip TAG je KG, i to epizodična forma. KG je ranije nazivana cilijarna neuralgija, eritromelalgija glave, Bingova eritroprozopalgija, *hemicrania angioparalytica*; *hemicrania neuralgiformis chronica*, histaminska glavobolja, Hortonova glavobolja, Harris-Hortonova bolest, migrenska neuralgija (Harrisova), petrozna neuralgija (Gardnera), Sluderova neuralgija, sfeno-palatinska neuralgija, Vidieva neuralgija. Karakteriše se napadima jakog, jednostranog bola lokalizovanog orbitalno, supraorbitalno ili temporalno, koji traju između 15 i 180 minuta i javljaju se u rasponu od jednom na drugi dan do osam puta dnevno. Bol je udružen sa istostranom hiperemijom konjunktive, lakrimacijom, zapušenošću nozdrve, jednostranom rinorejom, znojenjem iste polovine čela i lica, miozom, ptozom i/ili edemom kapka, i uznemirenošću ili agitiranošću tokom napada. Dijagnostički kriterijumi¹ za KG dati su u Tabeli 5.

Tabela 5. Dijagnostički kriterijumi za KG

- | |
|--|
| <p>A. Najmanje pet napada koji ispunjavaju kriterijume B–D</p> <p>B. Jak ili veoma jak, unilateralan, orbitalan, supraorbitalan i/ili temporalan bol koji nelečen, traje 15–180 minuta</p> <p>C. Jedan ili oba od sledećih :</p> <ol style="list-style-type: none">1. najmanje jedan od sledećih simptoma i znakova, prisutnih na strani glavobolje:<ol style="list-style-type: none">a) hiperemija konjunktiva i/ili lakrimacijab) zapušenost nosa i/ili rinorejac) edem kapkad) oznojenost lica i čelae) crvenilo lica i čelaf) osećaj punoće u uvug) mioza i/ili ptoza2. osećaj uznemirenosti ili agitacije <p>D. Učestalost napada između jednog u dva dana do osam dnevno za više od polovine vremena za koje je glavobolja prisutna</p> <p>E. Ne može se bolje objasniti drugom MKG-3 dijagnozom.</p> |
|--|

Epizodična forma KG podrazumeva da se napadi javljaju u periodima koji traju nedeljama ili mesecima (tzv. klaster periodima) koji su odvojeni bezbolnim periodima (periodi remisije) u trajanju od nekoliko meseci ili godina, a najmanje mesec dana.

1.2 FENOMENOLOGIJA EPIZODIČNIH PRIMARNIH GLAVOBOLJA

Napad primarne glavobolje se sastoji od nekoliko faza, i to premonitorne, faze aure, faze bola, postdromne faze i interiktalne faze. Ove faze se razlikuju kod različitih primarnih glavobolja i nisu obavezno prisutne u svim primarnim glavobolja, pa čak ni u svakom napadu kod istog bolesnika.

1.2.1 FAZA PREMONITORNIH SIMPTOMI I FAZA POSTDROMA

1.2.1.1 Premonitorni simptomi i postdromi migrenskog napada

Premonitorni simptomi (prodromi), kao i postdromi predstavljaju skup raznolikih simptoma koji su obično uniformni za svakog pojedinog bolesnika. Premonitorni simptomi satima ili danima prethode pojavi glavobolje, a postdromi su prisutni satima ili danima nakon prestanka glavobolje. Premonitorni simptomi i postdromi uključuju hiperaktivnost, ili smanjenu aktivnost, neraspoloženje, jaku želju za određenom vrstom hrane, izoštravanje čula i povećanu osetljivost na svetlost, zvuke, mirise, kao i nestabilnost pri hodu, umor i ukočenost i bol u vratu.

Premonitorni simptomi javljaju se u periodu od jedan sat do jedan - dva dana pre drugih simptoma migrenskog napada, a podrazumevaju različite simptome kao što su umor, otežana koncentracija, ukočenost vrata, osetljivosti na svetlost i/ili zvuk, mučninu, zamućenje vida, zanošenje pri hodu, bledilo. Prema rezultatima studije kojom je ispitano 1010 osoba sa migrenom sa ili bez aure, prevalencija premonitornih simptoma iznosi 38,5%⁶. Rezultati pet velikih studija kojima je ispitivana učestalost premonitornih simptoma migrenskog napada ukazuju da se javljaju kod 32,9 – 86,9% bolesnika⁷⁻¹¹. Kao najčešći premonitorni simptomi izdvojili su se ukočenost vrata, osetljivost na zvuk i otežana koncentracija⁸⁻¹⁰.

Postdromi migrenskog napada koji se javljaju neposredno po prestanku bola su umor, kognitivne smetnje i “mamurluk”^{12,13}. Postdromalna faza je najmanje precizno definisana faza migrenskog napada, iako pogađa značajan broj osoba sa migrenom¹⁴. Prema rezultatima

studije izvedene na 827 pacijenata sa migrenom, postdromi su se javljali u više od dve trećine ispitivanih pacijenata, i to tako što se kod trećine obolelih javljaju u manje od trećine napada kod trećine pacijenata u jednoj do dve trećine napada i kod trećine bolesnika u dve do tri trećine napada. Najčešće prosečno trajanje postdroma je 24 sata, pri čemu je postdromalna faza duža kod pacijenata koji imaju migrenu sa aurom u odnosu na pacijente sa migrenom bez aure. Najčešći postdromalni simptomi izdvojeni ovom studijom bili su, pored umora, kognitivnih smetnji i “mamurluka”, gastrointestinalne smetnje, promene raspoloženja, opšta slabost i vrtoglavica¹³.

1.2.1.2 Premonitorni simptomi i postdromi u nemigrenskim primarnim glavoboljama

Iako se postojanje premonitorne faze smatra specifičnošću migrene, pojava premonitornih simptoma u vidu promena raspoloženja, razdražljivosti, nesvestice, umora, oslabljene koncentracije, žudnje za pojedinom vrstom hrane, zevanja i bolova ili napetosti u mišićima, u satima koji prethode pojavi glavobolje, često se beleži i kod pacijenata sa GTT¹².

Takođe, pokazano je prisustvo premonitornih simptoma i kod pacijenata sa KG¹⁵⁻¹⁷. Zbog specifičnosti KG, da se napadi grupišu i javljaju u periodima, razlikuju se dve vrste premonitornih simptoma, oni koji prethode pojedinačnom napadu i oni koje prethode jednom bolnom periodu. Istraživanje koje je do sada obuhvatilo najveći broj pacijenata, pokazalo je da se premonitorni simptomi povremeno javljaju u čak dve trećine od 150 ispitivanih pacijenata sa KG, dok je kod 8% pacijenata zabeleženo prisustvo simptoma koji prethode celom klaster periodu¹⁵. O ovim simptomima se još uvek nedovoljno zna zbog toga što se premonitorni simptomi ne javljaju pre svakog napada, niti u svih pacijenata sa KG. Zatim, intenzitet i dramatičnost same glavobolje dovode do toga da pacijenti zaboravljaju na simptome koji prethode bolu. Lekar koji nije upoznat sa mogućnošću postojanja premonitornih simptoma, najčešće ne pita bolesnika o tome.

1.2.2 FAZA AURE

1.2.2.1 Migrenska aura

Migrenska aura predstavlja kompleks neuroloških simptoma koji se javljaju najčešće pre nastanka glavobolje u napadu migrene sa aurom, ali se mogu javiti i tokom trajanja bola. Prema MKG, tipična aura se razvija postepeno, tokom pet do dvadeset minuta i traje do sat

vremena. Najčešći tip aure koji se javlja u 90% pacijenata je vizuelna aura koja se tipično opisuje kao fortifikacija spektra ili skotom. Senzitivna aura, sledeća po učestalosti, manifestuje se kao osećaj utrnulosti, bockanja ili peckanja koji se od mesta nastanka postepeno širi i zahvata jednu polovinu tela ili lica. Značajno ređe, javljaju se smetnje sa govorom, obično afazija. Učestalost poremećaja viših kortikalnih funkcija tokom migrenske aure je unekoliko potcenjena i nedovoljno ispitana. Novija istraživanja sugerišu da se tokom migrenske aure, vizuelne ili senzitivne, najčešće javlja i bar još jedan simptom kao manifestacija poremećaja viših kortikalnih funkcija, i to motorna disfazija, disnomija ili retrogradna amnezija¹⁸.

Prema MKG, suštinska razlika između pacijenata koji imaju samo vizuelnu ili samo senzitivnu auru, i pacijenta koji osim jednog tipa aure povremeno imaju i vizuelne/senzitivne simptome, ili poremećaj govora, ne postoji, te se smatra da svi opisani slučajevi predstavljaju slučajeve migrene sa tipičnom aurom.

Kada se aura ispoljava kao motorna slabost, postavlja se dijagnoza hemiplegične migrene, primarne glavobolje sa dokazanom genetskom osnovom, koja je se zbog svojih specifičnosti, genetskih i patofizioloških, razdvaja od migrene sa tipičnom aurom.

Patofiziološki gledano, ključni događaj u nastanku migrenske aure je pojava talasa kortikalne depolarizacije (u literaturi na engl. jeziku *Cortical spreading depression, CSD*), odnosno talasa depolarizacije koji se širi među neuronima i ćelijama glije, za kojim sledi supresija spontane neuronske aktivnosti praćena složenim i različitim promenama na nivou promera krvnih sudova, cerebralnog krvnog protoka i ćelijskog metabolizma¹⁹. Tokom aure dolazi do smanjenja obima cerebralnog protoka krvi u delu korteksa koji odgovara klinički zahvaćenim delovima tela. Smanjenje obima cerebralnog protoka krvi, koje je najčešće iznad ishemijskog praga, počinje posteriorno i širi se ateriorno. Nakon perioda od jednog do nekoliko sati, u istom regionu korteksa dolazi do hiperemije.

Iako je CSD inicijalno opisana²⁰ i najviše istraživana u korteksu mozga, ovaj fenomen se može javiti u svim nervnim tkivima. Ispitivanjem regionalnog cerebralnog protoka krvi tokom napada migrene bez aure nisu pokazane promene koje bi ukazale na postojanje CSD, ali je moguće da tokom napada migrene bez aure dolazi do cirkulatornih promena na nivou moždanog stabla, kao što je moguće i da se kortikalne promene dešavaju sekundarno, usled aktivacije puteva za bol²¹.

1.2.2.2 Aura u nemigrenskim primarnim glavoboljama

Aura je sporadično opisana i kod pacijenata sa drugim, nemigrenskim tipovima primarnih glavobolja, i to pacijenata sa KG, paroksizmalnom hemikranijom i hemikranijom kontinuum²².

Kada je reč o auri koja prethodni KG, podaci koji postoje u literaturi se značajno razlikuju od autora do autora. Silebrstein je u grupi od 101 pacijenta sa KG, auru koja prethodi glavobolji opisao u njih šestoro, vizuelnu u petoro pacijenata i olfaktornu auru kod jednog pacijenta, u trajanju od 5 do 120 minuta²³. Španskom studijom u koju je uključeno 254 pacijenata sa KG, pokazana je učestalost aure od 2%²⁴. Bahra i saradnici su, u grupi od 230 pacijenata sa KG, auru opisali u 14% obolelih, od čega je trećina bolovala i od migrene²⁵. Nasuprot ovim izveštajima, Švedskom studijom, u koju je tokom tri decenije uključeno 554 pacijenta sa KG^{26,27}, nije opisan niti jedan slučaj aure. Udruženost aure sa paroksizmalnom hemikranijom i hemikranijom kontinuumom do sada je u literaturi predstavljena sa nekoliko prikaza slučajeva²⁸⁻³¹.

1.2.3 AUTONOMNI FENOMENI

1.2.3.1 Autonomni fenomeni udruženi sa migrenom

Migrenski udruženi simptomi koji se javljaju u fazi bola su mučnina i/ili povraćanje, fotofobija i fonofobija, i predstavljaju dijagnostičke kriterijume migrene¹. Ovi autonomni fenomeni se ispoljavaju generalizovano, kada su u pitanju mučnina i povraćanje, odnosno bilateralno, kada je reč o fotofobiji i fonofobiji.

U napadu GTT bol najčešće ne prate autonomni fenomeni, ali prema kriterijumima MKG može da bude udružen sa blagom mučninom, fotofobijom ili fonofobijom.¹

Do sada, samo nekoliko studija je ispitivalo prisustvo migrenskih autonomnih fenomena u napadu KG. Pokazano je da se migrenski fenomeni javljaju češće nego što se pretpostavljalo. Prema rezultatima ovih istraživanja, mučnina se javlja u 27% do 53% osoba sa KG, povraćanje u 12% do 32%, fotofobija u 54% do 78%, a fonofobija u 15% do 49% pacijenata³²⁻³⁴.

1.2.3.2 Autonomni fenomeni udruženi sa KG

U napadu KG bol je udružen sa jednostranom i sa bolom istostranom hiperemijom konjunktiva, lakrimacijom, zapušenošću nosa, rinorejom, znojenjem čela i lica, miozom, ptozom i/ili edemom kapka, i/ili sa uznemirenošću ili agitiranošću i postojanje najmanje jednog od navedenih simptoma predstavlja dijagnostički kriterijum za KG¹.

Ovi unilateralni, trigeminalni autonomni simptomi tipično nisu prisutni u pacijenata sa GTT, ali je njihova pojava tokom migrenskog napada uočena i potvrđena u nekoliko istraživanja³⁵⁻³⁷. Prema rezultatima populacione studije sprovedene u Nemačkoj³⁷, svaka četvrta osoba sa migrenom redovno tokom napada glavobolje ima jedan ili više KAS, pri čemu je u ovih osoba bol češće lokalizovan isključivo unilateralno i većeg je intenziteta u odnosu na osobe sa migrenom kod kojih se KAS ne ispoljavaju.

1.2.4 FAZA BOLA U NAPADU EPIZODIČNIH PRIMARNIH GLAVOBOLJA

1.2.4.1 Bol u napadu migrene

Migrenska glavobolja je uobičajeno unilateralna, lokalizovana frontotemporalno,¹ sa promenom strane od napada do napada, uz postojanje izvesne predominacije strana, u smislu da se bol kod obolelog pojedinca češće javlja u jednoj u odnosu na drugu polovinu glave. Bilateralna migrenska glavobolja češća je kod dece, odnosno kod osoba mlađih od 18 godina.

Bol u migrenskom napadu tipično je umereno do veoma jak, pulsirajućeg kvaliteta i traje od 4 do 72 sata, pri čemu rutinska fizička aktivnost dovodi do pogoršanja glavobolje¹.

Iako je migrena do skoro shvatana kao primarno vaskularna bolest, otkrivanjem značaja senzitivacije puteva za bol, kao i otkrivanjem mogućnosti da migrenski napadi počinju na nivou centralnog nervnog sistema, prošireno je polje istraživanja migrene poslednjih godina. Istovremeno, prepoznata je i uloga trigeminovaskularnog sistema i njegove periferne transmisije, kao i transmisije u trigeminalnom kaudalnom jedru, uloga periakveduktalne sive mase, kao i uloga talamusa. Razvojem i primenom novih, receptorski visoko specifičnih lekova iz grupe triptana i CGRP antagonista koji su efikasni u terapiji ataka migrene, na osnovu poznavanja mehanizma njihovog dejstva, stvoren je novi uvid u patofiziologiju bola u napadu migrenske glavobolje¹.

1.2.4.2 Bol u napadu GTT

Tokom napada GTT, bol se tipično javlja obostrano, međutim, jednostrana, pa čak i istostrana, odnosno fiksirano unilateralna prezentacija bola ne isključuje ovu dijagnozu¹.

Bol u napadu GTT je blag do umereno jak, za razliku od migrenskog je nepulsirajući, odnosno, tup, tipa pritiska ili stezanja, a tokom bolne faze rutinska fizička aktivnost ne dovodi do pogoršavanja glavobolje¹.

Kada je u pitanju patofiziološki mehanizam GTT, dosadašnjim istraživanjima je pokazano da periferni mehanizmi bola imaju ulogu u nastanku epizodičnih formi GTT¹. Najznačajniji klinički nalaz kod pacijenata sa GTT je pojačana osetljivost perikranijalne muskulature na palpaciju. Karakteristično je da je osetljivost prisutna i u periodu između napada glavobolje, da bi se tokom napada pojačala. Takođe, stepen osetljivosti se pojačava sa povećanjem intenziteta i učestalosti glavobolja. Povećana osetljivost perikranijalne muskulature je najverovatnije od patofiziološkog značaja³⁸.

1.2.4.3 Bol u napadu KG

Bol je tokom napada KG unilateralan, najintenzivniji orbitalno, supraorbitalno, temporalno ili istovremeno u više pomenutih oblasti, ali se može širiti i u druge delove glave¹. Kod jednog bolesnika bol je, najčešće, uvek sa iste strane tokom čitavog života, odnosno većine ili čak svih klaster perioda. Tokom jednog klaster perioda, bol se obično javlja na istoj strani glave¹. Iako retko, u nekih pacijenata bol prelazi sa jedne na drugu stranu glave tokom istog bolnog perioda. Bilateralna KG opisana je u nekoliko prikaza slučajeva³⁹.

Jačina bola u napadu KG je, kao i u drugim TAG veoma visoka, odnosno, bol je žestok i oštar, tipa proboda, trajanja od 15 do 180 minuta¹. Bolnu fazu KG odlikuje i psihomotorni nemir, koji je često veoma izražen, do stepena agitacije¹.

Patofiziološki gledano, dosadašnjim istraživanjima pokazano je da tokom napada KG primarno dolazi do aktivacije trigemino-parasimpatičkog refleksa, što se sekundarno manifestuje kliničkim znacima simpatičke disfunkcije⁴⁰. Praćenjem neuroendokrinih promena uzrokovanih promenama cirkadijalnog ritma ukazano je na ulogu hipotalamusa u nastanku KG. Neurovizuelizacionim studijama, anatomskim i funkcionalnim, koje uključuju *voxel-based* morfometriju i pozitronsku emisiju tomografiju, identifikovane su promene na nivou posteriorne sive mase hipotalamusa, za koje se smatra da su u osnovi KG⁴¹.

1.2.5 INTERIKTALNA FAZA EPIZODIČNIH PRIMARNIH GLAVOBOLJA

1.2.5.1 Interiktalna faza migrene

U periodima između migrenskih napada osobe sa migrenom su u potpunosti bez tegoba, bez bola i udruženih simptoma. Kliničkim i elektrofiziološkim studijama pokazana je hipersenzitivnost mozga osoba sa migrenom u odnosu na osobe bez migrene, odnosno povećana osetljivost na svetlost, zvuke, pokrete, mirise i druge senzorne stimuluse koja je prisutna i interiktalno⁴². Hipersenzitivnost je potvrđena ispitivanjem evociranih potencijala korteksa i moždanog stabla⁴³. Smatra se da bi kompromitovani proces habituacije mogao da bude u osnovi hipersenzitivnosti⁴⁴. Pretpostavlja se da je, na osnovu interiktalne povećane senzitivnosti, mozak osoba sa migrenom osetljiviji na spoljne i unutrašnje faktore kojima se provociraju migrenski napadi. Provocirajući faktori migrenskog napada ispitivani su velikim brojem istraživanja, čiji zajednički zaključak je da je migrenski napad kod čak tri četvrtine osoba sa migrenom bar ponekad izazvan nekim provocirajućim faktorom, pri čemu su stres, hormonske promene kod žena, glad, klimatske promene i nespavanje najčešći⁴⁵. Prisustvo provocirajućih faktora je češće u teškim napadima, kod žena, migrene sa aurom i u hroničnim formama bolesti. Kod žena sa migrenom migrenski napadi su češće provocirani klimatskim promenama i mirisima, kod osoba sa migrenom sa aurom stresom, neredovnom ishranom i snom, mirisima, svetlošću, alkoholom, hranom i fizičkom aktivnošću, dok u epizodičnoj formi migrene, u odnosu na hroničnu formu, napadi bivaju ređe izazvani stresom, neredovnom ishranom, mirisima, bolom u vratu, dimom, neredovnim snom i vežbanjem⁴⁵.

1.2.5.2 Interiktalna faza GTT

U interiktalnoj fazi, odnosno, u periodima između napada bola kod osoba sa GTT pacijent ne oseća bol, ali se pojačana osetljivost perikranijalne muskulature na palpaciju kao najznačajniji nalaz kod pacijenata sa GTT zadržava. Ova prolongirana bolna stimulacija koja vremenom dovodi do centralne senzitivacije puteva za bol i izostanka inhibicije bola u osnovi je povećanja učestalosti napada glavobolje i prelaska epizodične u hroničnu formu GTT³⁸.

Kao i migrenski napad, tako se i napad GTT provocira u stanjima fizičkog i psihičkog stresa, pri izmenama u ritmu uzimanja hrane ili nedostatku sna⁴⁶, što ukazuje na predisponiranost za nastanak glavobolje koja postoji i tokom interiktalne faze. Rezulati nekoliko studija ukazuju na prisustvo depresivnosti kod osoba sa GTT, pri čemu nije lako

razjasniti koji od ova dva poremećaja je primaran⁴⁷. Pokazano je da su osobe sa GTT, ukoliko su interiktalno i depresivne, podložnije izazivanju glavobolje u eksperimentalnim uslovima⁴⁸, što najverovatnije ima i patofiziološki značaj.

1.2.5.3 Interiktalna faza KG

Klaster periodi, koji traju nedeljama ili mesecima, odvojeni su periodima remisije, odnosno periodima bez bola koji traju od nekoliko meseci do nekoliko godina¹. Tokom klaster perioda, napadi se javljaju redovno i mogu biti provocirani upotrebom alkohola, histamina i nitroglicerina¹, dok je u vremenu između napada pacijent tipično bez simptoma, odnosno bez bola i udruženih fenomena, a napadi se ne mogu isprovocirati navedenim trigerima.

Još uvek nije poznato koji interiktalni procesi predisponiraju razvoj pojedinačnih napada epizodičnih primarnih glavobolja. Bolje razumevanje ovih mehanizama ključno je za unapređenje profilaktičkog tretmana u osoba koje od njih pate.

1.3 TRANSKRANIJALNI ULTRAZVUČNI PREGLED CEREBRALNIH ARTERIJA - TRANSKRANIJALNI DOPPLER (TCD)

Primenom TCD, naročito mogućnošću direktnog prikaza i kvantifikacije protoka kroz krvne sudove mozga u realnom vremenu, omogućen je bolji uvid u cerebralnu hemodinamiku. Posebnu pažnju privukla je mogućnost procene funkcionalne rezerve arterija mozga merenjem indeksa vazomotorne reaktivnosti (VMR), kao i procene emboligenog potencijala detekcijom mikroembolijskih signala (MES) i detekcijom kardijalnog ili ekstrakardijalnog desno-levog šanta testom sa vazдушnim mehurićima (Bubble test).

1.3.1 STANDARDNI TCD PREGLED

TCD je neinvanzivan postupak kojim je primenom ultrazvuka omogućen pregled velikih arterija na bazi mozga, odnosno, arterija Vilisovog šestougla⁴⁹. Standardnim TCD pregledom analiziraju se dopler signal, brzina protoka, indeks pulsatilnosti i rezistencije. Arterije koje su dostupne TCD pregledu su: terminalni segment unutrašnje karotidne arterije (*arteria carotis interna, tACI*), oftalmična arterija (*a.ophtalmica*), prednja moždana arterija

(*arteria cerebri anterior, ACA*), srednja moždana arterija (*arteria cerebri media, ACM*), zadnja moždana arterija (*arteria cerebri posterior, ACP*), arterija vertebralis (*arteria vertebralis, AV*) i arterija bazilaris (*arteria basilaris, AB*), kao i prednja i zadnja komunikantna arterija (*a.communicans anterior, ACommA* i *a.communicans posterior, ACommP*). Indeks pulsatilnosti (IP) je nedimenzionalan parametar koji se izračunava iz Doppler talasa i kojim se aproksimira vrednost perifernog otpora protoka krvi. Na osnovu izmerenih vrednosti srednje brzine protoka (SBP) i IP i poređenja sa standardima za određeni uzrast, kvalitativno i kvantitativno se ocenjuje cerebralna perfuzija, pa je tako moguće utvrditi postojanje intrakranijalnih stenoza, vazospazma, hipoperfuzije ili hiperperfuzije, te kolateralnog protoka.

1.3.2 VAZOMOTORNA REAKTIVNOST

VMR, jedan od mehanizama cerebralne autoregulacije koji je zasnovan na kapacitetu za konstrikciju ili dilataciju najmanjih krvnih sudova, arteriola i prekapilarnih sfinktera, moguće je testirati primenom TCD metoda^{50,51}. Naime, veliki krvni sudovi baze mozga su kondukcioni, odnosno ne menjaju svoj dijametar kao odgovor na stimuluse. Mišićne ćelije medije arteriola se kontrahuju ili dilatiraju kao odgovor na određene stimuluse, zbog čega se arteriole nazivaju rezistentnim krvnim sudovima. Pa tako, porast regionalnog cerebralnog protoka krvi, prisustvo slobodnih radikala ili trombina u krvi stimuliše endotelne ćelije da luče endotelin koji kontrahuje glatke mišićne ćelije medije i dovodi do vazokonstrikcije arteriole. Hiperkapnija, hipoksija, porast adenozin-difosfata, bradikinin ili acetyl-holin, delovanjem azot-oksida na mišićne ćelije dilatiraju arteriole. Promene dijametra arteriola menjaju SBP i IP koji se mere u velikim arterijama, i to tako što vazodilatacija arteriola smanjuje SBP i IP, a vazokonstrikcija povećava oba parametra. Tehnike ispitivanja VMR TCD metodom se međusobno razlikuju zbog primene različitih stimulusa. Pa ipak, najčešće se koristi hiperkapnija testom zadržavanja daha, inhalacijom CO₂ (CO₂ reaktivnost) ili testom sa intravenskom primenom acetazolamida⁵². Metodom zadržavanja daha („breath-holding test“) proučava se efekat hiperkapnije koju izaziva zadržavanje daha u toku 30 sekundi, kao prirodnog vazodilatatornog stimulusa⁵³. Poređenjem SBP pre i posle testa, dobija se vrednost Breath Holding Index (BHI)⁵⁴. Smanjen BHI ukazuje na oštećenu VMR kao što se viđa kod arteriosklerotične bolesti malih krvnih sudova mozga ili iscrpljenih kapaciteta arteriola da se dodatno dilatiraju.

1.3.3 DETEKCIJA MIKROEMBOLUSNIH SIGNALA (MES)

Pregledom intrakranijalne cirkulacije upotrebom TCD metoda moguće je detektovati mikroembolusne signale (MES), koji se nazivaju i „high intensity transient signals“ (HITS) ili „high energy signals“ (HES), koji ukazuju na prisustvo mikročestica emboligenog materijala u trenutku njihovog prolaska kroz moždanu cirkulaciju^{55,56,57}. Primenom TCD metoda, moguće je, u realnom vremenu, detektovati, lokalizovati i izbrojati MES⁵⁰ i na taj način, posredno utvrditi emboligeni potencijal.

1.3.4 DETEKCIJA DESNO-LEVOG ŠANTA TESTOM SA VAZDUŠNIM MEHURIĆIMA (BUBBLE TEST)

Transkranijalnim ultrazvučnim pregledom cerebralnih arterija uz primenu kontrasta, moguće je utvrditi prisustvo kardijalnog ili ekstrakardijalnog desno-levog šanta. TCD tehnika kojom se, na osnovu brzine pojave MES u cerebralnoj cirkulaciji nakon intravenske aplikacije kontrastnog sredstva, ovo procenjuje naziva se Bubble test. Ovim metodom, zavisno od vremena proteklog od aplikacije kontrasta do pojave MES, osim detekcije, omogućena je i približna procena veličine kardijalnog, odnosno, ekstrakardijalnog, desno-levog šanta i na taj način postojanje uslova za paradoksalni embolizam cerebralnih arterija.

1.4 METODE TCD U PROCENI CEREBRALNE HEMODINAMIKE KOD OSOBA SA EPIZODIČNIM PRIMARNIM GLAVOBOLJAMA

1.4.1 STANDARDNI TCD PREGLED U ISTRAŽIVANJIMA CEREBRALNE HEMODINAMIKE U OSOBA SA EPIZODIČNIM PRIMARNIM GLAVOBOLJAMA

1.4.1.1 Standardni TCD pregled u istraživanjima migrene

Primena TCD u pacijenata sa glavoboljama počela je osamdesetih godina prošlog veka, i to istraživanjima migrene i KG, dok je GTT značajno ređe bila predmet ispitivanja⁵⁸.

Iako je, prema savremenim shvatanjima, u osnovi patofiziološkog mehanizma migrene funkcionalni poremećaj mozga, veliki broj studija ukazuje da je migrena tesno povezana sa poremećajima vaskularnog sistema⁵⁹.

Istraživanjima cerebralne hemodinamike u osoba sa migrenom, dobijeni su oprečni rezultati⁶⁰⁻⁶³. Povećanje vaskularne rezistencije pokazano je u pacijenata sa migrenom sa aure, dok je u pacijenata sa migrenom bez aure pokazana dilatacija istih arterija i smanjenje vaskularnog otpora⁶⁰. Značajno povećanje obima cerebralnog protoka u periodu između migrenskih napada, bez razlike između migrene sa i bez aure, rezultat je studije Abernatiya i saradnika⁶⁴, dok su Thie i saradnici svojim radovima^{61,62} pokazali smanjenje obima cerebralnog protoka tokom spontanijih napada i povećanje u fazi koja prethodi pojavi bola. Rezultati su se dodatno razlikovali i po pitanju postojanja asimetrije vrednosti SBP u ACM tokom jednostranih migrenskih napada⁶²⁻⁶⁶.

Do sada obavljenim istraživanjima u pacijenata sa migrenom, tokom interiktalnog perioda, pokazano je umereno povećanje SBP od 5-7cm/s u arterijama baze mozga u odnosu na zdrave kontrole^{61,64,67,68}. Thie^{61,62} i Fiermonte⁶⁹ su sa saradnicima pokazali da je IP u cerebralnim arterijama pacijenata sa migrenom niži u odnosu na kontrole. Pokazane razlike su male, što ukazuje na to da bi samo istraživanje na velikom broju pacijenata moglo da pokaže značajnije razlike⁶⁹⁻⁷¹.

1.4.1.2 Standardni TCD pregled u istraživanjima GTT

Istraživanjem koje je sproveo Wallasch sa saradnicima⁵⁸, izmerene su povećane vrednosti SBP u ACA, ACM i ACP i smanjene vrednosti IP u ACM i ACP u osoba sa epizodičnom GTT u poređenju sa zdravim kontrolama.

Komparativnom studijom Arjone i saradnika⁷² pokazano je da je SBP u pacijenata sa epizodičnom GTT manja u odnosu na SBP u pacijenata sa epizodičnom migrenom bez aure. Takođe studijom Arjone i saradnika⁷², razlika u vrednostima IP cerebralnih arterija u pacijenata sa migrenom bez aure i u pacijenata sa epizodičnom GTT, nije nađena.

1.4.1.3 Standardni TCD pregled u istraživanjima klaster glavobolje

Kao i kada je u pitanju GTT, hemodinamske promene u osoba sa KG nisu bile predmet istraživanja velikog broja studija. Nekolicinom studija ispitivan je obim i brzina cerebralnog arterijskog protoka krvi u osoba sa KG tokom i van klaster perioda, kao i tokom i van napada KG, pri čemu su, takođe, dobijeni oprečni rezultati. Istraživanjima Heringa i Dahla i saradnika nije utvrđeno prisustvo značajnih razlika u osobinama protoka tokom i van spontanijih

napada^{73,74}. Nasuprot tome, Gawel je sa svojim saradnicima pokazao povećanje SBP krvi bilateralno u ACM i u AB, tokom i van klaster napada⁷⁵.

1.4.2 VMR KOD OSOBA SA EPIZODIČNIM PRIMARNIM GLAVOBOLJAMA

1.4.2.1 VMR kod osoba sa migrenom

Dosadašnja ispitivanja fokusirana na VMR cerebralnih arterija kod osoba sa primarnim glavoboljama takođe su ograničena uglavnom na migrenu, dok je manji broj istraživanja bio usmeren na GTT, ili na poređenje cerebralne hemodinamike GTT i migrene⁷⁶⁻⁸¹.

Kao i u do sada opisanim studijama, dobijeni rezultati su kontradiktorni, zavisno i od toga da li je za testiranje VMR korišćen vazokonstriktorni ili vazodilatatorni stimulus.

Većina studija u kojima je korišćen vazokonstriktorni stimulus pokazala je povećanje VMR kod osoba sa migrenom, iako je pojedinim radovima ovo povećanje zabeleženo samo kod osoba sa migrenom sa aurom.^{82,83} Ovim rezultatima se produbljuje sumnja da se cerebralna hemodinamika razlikuje u osoba sa migrenom bez aure i osoba sa migrenom sa aurom⁸⁴.

Nasuprot tome, rezultati studija u kojima je korišćen vazodilatatorni stimulus su još više kontradiktorni⁸⁵⁻⁸⁷, najverovatnije iz razloga što su u ovim studijama primenjivani različiti metodološki postupci, kao i zbog toga što je u ispitivanoj grupi bilo osoba sa oba podtipa migrene, sa i bez aure⁸⁵.

1.4.2.2 VMR kod osoba sa GTT

Komparativnom studijom razlika u vrednostima BHI merenih u pacijenata sa migrenom bez aure i u pacijenata sa epizodičnom GTT nije nađena⁷². Studijama koje su sproveli Rosengarten⁷⁷ i Piccini⁷⁸ nije pokazana razlika u VMR u osoba sa GTT u poređenju sa kontrolama.

Istraživanjem VMR tokom Valsalva manevra u pacijenata sa migrenom, GTT i glavoboljom prekomerne upotrebe medikamenata, koje je 2001. godine sproveo Wallasch⁸⁸, pokazano je povećanje VMR u osoba koje imaju dva tipa primarnih glavobolja istovremeno, GTT i migrenu, dok osobe koje su bolovale samo od GTT nisu posebno ispitivane.

1.4.2.3 VMR kod osoba sa KG

U osoba sa KG, VMR je ispitivana merenjem SBP u ACM i izračunavanjem BHI tokom klaster perioda, a nakon inhalacije 100% kiseonika⁸⁹. U poređenju sa vrednostima BHI u ispitanika sa migrenom, vrednosti dobijene u osoba sa KG bile su značajno više i u obrnutoj korelaciji u odnosu na intenzitet napada.

1.4.3. DETEKCIJA DESNO-LEVOG ŠANTA U OSOBA SA EPIZODIČNIM PRIMARNIM GLAVOBOLJAMA

1.4.3.1 Detekcija desno-levog šanta u osoba sa migrenom

Udruženost desno-levog šanta (u literaturi na engl. jeziku *right-to-left shunt*, RLS) i migrene sa aurom je dosta ispitivana⁹⁰⁻⁹⁴, pri čemu je pokazano da postoji povezanost između migrene sa aurom i patent foramena ovale (PFO) kao najčešćeg uzroka RLS. Prema rezultatima različitih studija, prevalencija pojave PFO u pacijenata sa migrenom sa aurom je oko 50%, dok u pacijenata sa migrenom bez aure iznosi oko 20%, i manje od 20% u grupama zdravih kontrola. Postojanje uslova za, i tendencija ka paradoksalnoj embolizaciji arterija posteriorne cerebralne cirkulacije^{94,95}, bili su osnov za hipotezu o uzročnoj povezanosti RLS i talasa kortikalne depolarizacije koji nastaje u okcipitalnom korteksu i manifestuje se vizuelnom aurom. Takođe je opisano da pacijenti sa migrenom, koji imaju detektovan RLS, prepoznaju aktivnosti koje odgovaraju Valsalvinom manevru kao provocirajuće faktore za nastanak migrenskog napada⁹⁶. Aktivnosti praćene Valsalva manevrom povećavaju intratorakalni pritisak i tako funkcionalno povećavaju veličinu šanta. Najsveobuhvatnije istraživanje na ovu temu je prospektivna, multicentrična, randomizovana, dvostruko slepa i placebo-kontrolisana studija kojom je pokazano je da je prevalencija PFO kod osoba sa migrenom, naročito sa aurom, značajno viša u odnosu na opštu populaciju. Ovo istraživanje je takođe pokazalo da zatvaranje PFO ne dovodi do značajne redukcije broja migrenskih ataka^{97,98}.

Dilemama na ovu temu doprineli su rezultati istraživanja magnetnom rezonancom koja su pokazala da se kod obolelih od migrene često detektuju hiperintenzne lezije, naročito u cerebelumu, kao i da su ove promene prevalentnije kod žena koje boluju od migrene sa

aurom⁹⁹. Prema radiografskim osobinama, ove promene su vaskularne etiologije, čija priroda, međutim, nije poznata. Pretpostavlja se da su ove lezije posledica koegzistirajućih vaskularnih faktora rizika, direktan efekat migrenskih ataka na neurone ili vaskularna oštećenja provocirana produženim ili čestim talasima depolarizacije. Istraživana je i hipoteza da su ove vaskularne promene posledica postojanja RLS. Nije nađena povezanost broja, ukupne zapremine ili distribucije lezija bele mase sa postojanjem ili veličinom RLS kod osoba sa migrenom^{100,101}.

1.4.3.2 Detekcija desno-levog šanta u osoba sa GTT

Studijom Moarefa i saradnika poređena je učestalost TCD metodom detektovanog RLS u osoba sa GTT u odnosu na osobe sa migrenom i zdrave kontrole. Rezultati su pokazali da se učestalost RLS u osoba sa GTT ne razlikuje u odnosu na opštu populaciju, i značajno je manja u odnosu učestalost RLS u osoba sa migrenom¹⁰².

1.4.3.3 Detekcija desno-levog šanta u osoba sa KG

Učestalost PFO-a ispitivana je i u pacijenata sa KG^{103,104} i drugim tipovima TAG¹⁰⁵. Sve tri do sada objavljene studije pokazale su da je učestalost RLS veća u osoba sa KG, odnosno TAG u odnosu na opštu populaciju.

1.4.4 DETEKCIJA MIKROEMBOLUSNIH SIGNALA U OSOBA SA EPIZODIČNIM PRIMARNIM GLAVOBOLJAMA

Detekcija MES, kao veoma senzitivan metod za detekciju klinički nemih mikroembolusa u cerebralnoj cirkulaciji, nije do sada dovoljno korišćen u istraživanjima primarnih glavobolja. Prikazom slučaja pacijentkinje sa migrenom sa aurom, koji su dali Shin i saradnici, pokazano je da bi MES mogli da igraju značajnu ulogu u nastanku migrenskog napada¹⁰⁶, dok o eventualnoj ulozi MES u nastanku napada KG, ili GTT nema podataka.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Poređenje elemenata kliničke slike najčešćih epizodičnih primarnih glavobolja kod pacijenata koji se leče u Centru za glavobolje i dijagnostičkih kriterijuma MKG za epizodične primarne glavobolje
2. Poređenje hemodinamskih parametara – SBP i IP kod različitih tipova epizodičnih primarnih glavobolja u korelaciji sa kliničkom slikom
3. Poređenje funkcionalne rezerve arterija mozga merene BHI kod različitih tipova epizodičnih primarnih glavobolja u korelaciji sa kliničkom slikom
4. Poređenje emboligenog potencijala – detekcija MES i nalaz TCD - bubble testa kod različitih tipova epizodičnih primarnih glavobolja u korelaciji sa kliničkom slikom
5. Poređenje različitih tipova epizodičnih primarnih glavobolja prema elementima kliničke slike, hemodinamskim parametrima, funkcionalnoj rezervi arterija mozga i emboligenom potencijalu.

3. METOD ISTRAŽIVANJA

3.1 PROTOKOL ISTRAŽIVANJA

Ispitivanjem su obuhvaćeni pacijenti lečeni u desetogodišnjem periodu, od 1.1. 2006. do 31.12.2015. godine, na tercijarnom nivou zdravstvene zaštite, u okviru Centra za glavobolje Klinike za neurologiju KCS. Bolesnicima je, prema dijagnostičkim kriterijumima MKG¹ postavljena dijagnoza migrene sa ili bez aure, GTT ili KG. U Centru se pregleda prosečno 400 novih bolesnika godišnje, a oko 60% čine epizodične primarne glavobolje. Prosečno, migrena sa aurom se dijagnostikuje kod 6,5% od broja novopregledanih bolesnika, migrena bez aure kod oko 30%, epizodična GTT kod oko 7,5% bolesnika i KG kod oko 6% novih bolesnika. Dijagnoza primarne glavobolje se postavlja po dobijanju rezultata neophodnih dopunskih ispitivanja na kontrolnom pregledu bolesnika. Bolesnici sa migrenom i GTT se kontrolno periodično prate na 3-6 meseci, dok se bolesnici sa KG primaju na pregled u periodu bola. Kliničke osobine glavobolja se beleže u namensku bazu od 1.1.2006. godine do 31.12.2015. godine, a TCD pregled se obavlja kod ovih bolesnika od 1.1.2014. do 31.12.2015, godine, osim za bolesnike sa migrenom sa aurom kod kojih je TCD pregled rađen od 1.1.2007. godine.

Istraživanje je dobilo odobrenje za izvođenje od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i rađeno je prema principima dobre naučne prakse Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Iz istraživanja su isključeni bolesnici sa simptomatskim glavoboljama, dijagnozama verovatne primarne glavobolje, hroničnim formama primarnih glavobolja, bolesnici sa dve vrste primarne glavobolje, sa cerebrovaskularnim i kardiovaskularnim bolestima, drugim neurološkim bolestima, kao i mlađi od 18. godine života. Bolesnici bez kriterijuma za isključivanje su pre uključivanja potpisali informisani pristanak o učešću u ovom istraživanju.

Na osnovu dijagnoze primarne glavobolje formirane su četiri grupe pacijenata, a zatim je ispitivanje sprovedeno u dve faze. U prvoj fazi, sprovedeno je kliničko ispitivanje glavobolje, odnosno beleženje podataka o toku i kliničkim specifičnostima bolesti. Kontrolna grupa je formirana od zdravih ispitanika bez glavobolja u ličnoj anamnezi i starijih od 18 godina.

Druga faza istraživanja, podrazumevala je interiktalni TCD pregled cerebralnih arterija koji podrazumeva standardni TCD pregled i testiranje VMR, detekciju MES i testiranje na postojanje RLS.

Klinički podaci i izmereni TCD parametri beleženi su u bazu podataka dizajniranu u svrhu ovog istraživanja, a zatim statistički obrađeni.

3.2 ISPITANICI

Istraživanjem je obuhvaćeno 485 bolesnika. Na osnovu dijagnoze primarne glavobolje formirane su četiri grupe pacijenata: Grupa I - migrena sa austom (MA) 153 bolesnika, Grupa II - migrena bez aure (MO) 116 bolesnika, Grupa III – GTT 61 bolesnik, Grupa IV – KG 155 bolesnika. Ove četiri grupe pacijenata uključene su u kliničko ispitivanje glavobolje, odnosno prvu fazu istraživanja.

U drugu fazu istraživanja ušlo je pet grupa ispitanika, prethodne četiri iz kojih su isključeni bolesnici kod kojih je utvrđena nedovoljna transparentnost koštanih prozora, stenoza ili patološka angulacija karotidnih i vertebralnih arterija, kao i nedostupni ili nevoljni da uzmu učešće u daljem toku istraživanja, i grupa zdravih kontrola (ZK). Svim ispitanicima je urađen ekstrakranijalni ultrazvučni pregled krvnih sudova vrata, pri čemu su u dalje istraživanje uključeni ispitanici bez patološkog nalaza i intimomedijalnim kompleksom (IMK) tanjim od 1,5mm.

3.3 KLINIČKO ISPITIVANJE GLAVOBOLJE

U ovoj fazi istraživanja beleženi su demografski podaci, učestalost glavobolje, osobine bola i udruženih fenomena. Od demografskih podataka beleženi su rod, starost u vreme ispitivanja i u vreme pojave glavobolje, dužina trajanja bolesti, pozitivan hereditet za glavobolje i cerebrovaskularne bolesti. Beležena je učestalost napada, izražena kao broj napada godišnje, mesečno ili dnevno, učestalost i trajanje perioda glavobolje. Od osobina bola, beleženi su lokalizacija, kvalitet, intenzitet, trajanje i pogoršanje pri fizičkom naporu. Intenzitet bola ocenjivan je ocenom od 0 do 10 na vizuelnoj analognoj skali (VAS). Od osobina udruženih fenomena beleženi su vizuelni, somatosenzorni, kortikalni fenomeni i trajanje aure, fenomeni udruženi sa migrenom (fotofobija, fonofobija, osmofobija, mučnina i

povraćanje), fenomeni udruženi sa KG (konjuktivalna hiperemija, lakrimacija, zapušenost nozdrve ili rinoreja, crvenilo i znojenje čela i lica, mioza, ptoza ili otok kapka).

3.4 TCD PREGLED

Svi TCD pregledi obavljani su u Neurovaskularnoj laboratoriji Klinike za neurologiju KCS, upotrebom RIMED Digi-Lite (RIMED) dvokanalnog TCD uređaja sa sondama od 2MHz i „šlemom“, odnosno držačem za sonde u vidu rama kojim je omogućena simultana insonacija desne i leve ACM. Ovaj TCD aparat opremljen je softverom za izračunavanje SBP i IP, sa detekcijom MES. Svim ispitanicima, pre izvođenja pregleda i testova, detaljno je objašnjena procedura i značenje postupaka koji slede.

3.4.1 STANDARDNI TCD PREGLED

Standardnim TCD pregledom obuhvaćene su arterije Vilisovog poligona, ACA, ACM, ACP, AV i AB, prema standardizovanom postupku⁴⁹, insonacijom kroz temporalne koštane prozore pri pregledu ACA, ACM i ACP, odnosno kroz subokcipitalni koštani prozor pri pregledu AV i AB. Nad svim arterijama su merene i beležene SBP i IP, i to po jedna vrednost za ACA, ACP i AV i po tri vrednosti za ACM i AB, na standardnim dubinama⁴⁹.

Za statističku analizu je korišćena srednja vrednost SBP i IP izmerenih za levu i desnu ACA, ACM na dubini od 55mm, ACP i AV i vrednosti SBP i IP izmerenih za AB na dubini od 90mm.

3.4.2 PROCENA VMR

VMR je ispitivana metodom zadržavanja daha koji se zasniva na vazodilatatornom efektu hiperkapnije usled zadržavanje daha u toku 30 sekundi⁵⁴. Tokom izvođenja testa, ispitanici su bili u ležećem položaju, u supinaciji, sa jastukom ispod glave. Test je izvođen nad obe ACM istovremeno, insonacijom kroz temporalne koštane prozore, na dubini od 40 – 75 mm. VMR je izračunavana na osnovu BHI. Beleženjem SBP pre i posle zadržavanja daha, i njihovim poređenjem prema formuli za izračunavanje BHI ($BHI = \frac{SBP_{početna} - SBP_{krajnja}}{SBP_{početna}} \times \frac{100}{30}$)⁵⁴ dobijana je i beležena vrednost indeksa VMR za desnu i levu ACM. Za ispitanike koji su

zadržali dah kraće od 30 sekundi, vršena je korekcija prema formuli ($BHI = \frac{SBP_{početna} - SBP_{krajnja}}{SBP_{početna}} \times \frac{100}{\text{broj sekundi zadržavanja daha}}$). Ispitanicima koji nisu mogli da zadrže dah duže od 20 sekundi nije izračunavana VMR.

Za statističku analizu je korišćena srednja vrednost BHI izračunatih za levu i desnu ACM.

3.4.3 DETEKCIJA MIKROEMBOLIJSKIH SIGNALA (MES)

MES detektovani su u spektrima obe ACM, uz primenu šlema sa dve sonde od 2 MHz kojima je istovremeno vršena insonacija kroz temporalne koštane prozore na dubini od 45 – 65 mm. Tokom snimanja, TCD aparat je automatski registrovao i brojao MES, odnosno signale visokog intenziteta koji su prevazilazili 9 dB. U cilju povećanja preciznosti detekcije MES, ispitivač je istovremeno vizuelno i auditivno pratio snimanje. Beležen je ukupan broj detektovanih MES tokom bilateralnog praćenja u trajanju od 30 minuta.

3.4.4 DETEKCIJA RLS TESTOM SA VAZDUŠNIM MEHURIĆIMA

TCD bubble test rađen je uz primenu šlema sa dve sonde od 2 MHz kojima su simultano insonirane obe ACM na dubini od 40-75 mm. Primenjivana je maksimalna snaga aparata i mali volumen uzorka od 8 mm. Test je rađen u ležećem položaju, u supinaciji, sa jastukom ispod glave. Kao kontrastno sredstvo korišćen je uzburkani slani rastvor koji se priprema energičnim mešanjem 9 ml izotonog fiziološkog rastvora i 1 ml vazduha. Kontrast se, zatim, ubrizga u antekubitalnu venu i beleži vreme pojave mehurića na ekranu TCD aparata. Postupak je izveden jednom tokom normalnog disanja, a zatim, ponovljen još dva puta uz izvođenje Valsalva manevra, na zahtev ispitivača, tačno 5 sekundi po davanju kontrasta. Detekcija signala je vršena tokom 60 sekundi od davanja kontrasta. Između dve injekcije kontrasta, pravljen je pauza u trajanju od jednog minuta^{107,108}.

Test je smatran pozitivnim kod pojave mehurića tokom prvih 20 sekundi nakon intravenske injekcije kontrasta⁵⁷. Pojava bar jednog mehurića tokom prvih 10 sekundi od ubrizgavanja kontrasta predstavljala je kriterijum za kardijalni šant, dok je kasnija pojava kao i manji broj signala bio kriterijum za ekstrakardijalni šant^{107,109}.

Beležen je ukupni broj registrovanih MES, odnosno zbir MES zabeleženih na levoj i desnoj strani, bez i sa Valsalva manevra¹⁰⁹.

Na osnovu zabeleženog vremena pojave i broja mikromehurića, šestostepenom logaritamskom skalom prikazanom na Tabeli 6, procenjavana je veličina i potencijalni značaj RLS.

Tabela 6. Gradiranje RLS

RLS gradus	Broj detektovanih MES
0	0
I	1-10
II	11-30
III	31-100
IV	101-300
V	> 300

3.5 STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA

Statistička analiza podataka izvršena je upotrebom 17.0 verzije SPSS softvera. Podaci su prikazani srednjim vrednostima i standardnom devijacijom za kontinuirane varijable, kao i brojem, odnosno procentima za kategorijalne varijable.

Podaci dobijeni ispitivanjem dve grupe pacijenata sa KG, sa i bez migrenskih fenomena, poređeni su primenom Studentovog *t*-testa, hi-kvadrata i Spearman-ove korelacije ranga.

Korelacija demografskih i kliničkih osobina i izmerenih hemodinamskih parametara (SBP, IP, BHI) vršena je primenom testova korelacije, Pearson-ovog za parametarske i Spearman-ovog za neparametarske varijable. Poređenje demografskih i kliničkih osobina kod bolesnika sa pozitivnim i negativnim TCD-*bubble* testom, odnosno, pozitivnom i negativnom detekcijom MES, urađeno je primenom Studentovog *t*-testa i hi-kvadrat testa.

Primenom ANOVA vršeno je poređenje parametarskih varijabli među ispitivanim grupama. Za višestruko poređenje između pojedinih grupa primenjen je test Tukey HSD.

Poređenje neparametarskih varijabli vršeno je primenom testa Kruskal-Wallis, a za post-hoc analizu korišćen je Mann-Whitney test.

4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4.1 MIGRENA SA AUROM

Istraživanjem je obuhvaćeno 153 bolesnika sa migrenom sa aurom koji su lečeni u Centru za glavobolje Klinike za neurologiju KCS u periodu od januara 2007. do decembra 2015. godine. Kod svih ispitanika zabeležene su demografske i kliničke osobine.

4.1.1 DEMOGRAFSKE I KLINIČKE OSOBINE

U Tabeli 7 prikazane su demografske osobine, uzrast u vreme početka bolesti, uzrast u vreme istraživanja, lična i porodična anamneza za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MA. U Tabeli 8 prikazane su kliničke osobine grupe bolesnika sa MA.

Tabela 7. Demografske osobine, uzrast u vreme početka bolesti, uzrast u vreme istraživanja, lična i porodična anamneza za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MA

Demografska osobina	MA, N=153
Rod– muškarci, n (%)	42 (27,5)
Starost u vreme ispitivanja, $\bar{x} \pm SD$, godine	34,32±11,19
Starost u vreme pojave prve glavobolje, $\bar{x} \pm SD$, godine	20,28± 9,00
Trajanje bolesti, $\bar{x} \pm SD$, godina	13,97±11,69
Migrena u ličnoj anamnezi, n (%)	41 (26,8)
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi, n (%)	77 (50,3)

Tabela 8. Kliničke osobine u grupi bolesnika sa MA

Klinička osobina	MA, N=153
Učestalost, broj napada godišnje, $\bar{x} \pm SD$	11,90±13,88
Trajanje napada, $\bar{x} \pm SD$, sati	19.48±17,98
Intenzitet bola (0-10), $\bar{x} \pm SD$	8,08±1,76
Pulsirajući kvalitet bola, n (%)	121 (79,1)
Hemikranijalna lokalizacija bola, n (%)	122 (79,7)
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu, n (%)	108 (70,6)
Foto-, fono-, osmofobija, n (%)	133 (86,9)
Mučnina / povraćanje, n (%)	120 (78,4)

Osobine aure u grupi bolesnika sa MA su prikazane u Tabeli 9.

Tabela 9. Osobine aure u grupi bolesnika sa MA

Osobine aure	MA, N=153
Trajanje, $\bar{x} \pm SD$, minuta	30,50±19,29
Senzitivna aura, n (%)	84 (54,9)
Vizuelna aura, n (%)	138 (90,2)
Drugi kortikalni poremećaji tokom aure, n (%)	48 (31,4)
*Složena aura, n (%)	84 (54,9)

**Složena aura: tokom aure se javlja više od jedne vrste simptoma, vizuelnih, somatosenzornih ili drugih kortikalnih.*

TCD pregled sa merenjem SBP, IP, BHI i detekcija MES su urađeni kod 100 bolesnika, a TCD-bubble test kod 135 ispitanika. U Tabeli 10 je naveden broj bolesnika prema razlozima zbog kojih bolesnici sa MA nisu učestvovali u TCD istraživanju.

Tabela 10. Razlozi zbog kojih bolesnici sa MA nisu učestvovali u TCD istraživanju

Razlozi za isključenje iz TCD ispitivanja	Broj bolesnika
Nisu prihvatili snimanje	2
Dve vrste primarne glavobolje	5
Terapija lekovima koji utiču na hemodinamske parametre (beta-blokatorima ili antagonistima kalcijumovih kanala)	13
Nedovoljna transparentnost koštanih prozora	18
Stenoza ili patološka angulacija karotidnih /vertebralnih arterija, debljina IMK > 1,5mm	13
Stenoza intrakranijalnih arterija	2

4.1.2 KORELACIJA SBP SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM OSOBINAMA

SBP je merena kod 100 bolesnika sa MA. U Tabeli 11 prikazana je korelacija SBP sa navedenim prosečnim SBP po pojedinim arterijama, sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MA.

Tabela 11. Korelacija SBP sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MA

SBP $\bar{x} \pm SD$, cm/s	ACA 44,703 \pm 7,516	ACM 56,395 \pm 10,817	ACP 34,615 \pm 4,848	AV 34,615 \pm 5,806	AB 38,04 \pm 7,405
Rod, muškarci	$\rho = 0,107$ $p = 0,288$	$\rho = 0,047$ $p = 0,644$	$\rho = 0,004$ $p = 0,971$	$\rho = 0,000$ $p = 0,997$	$\rho = 0,084$ $p = 0,408$
Starost u vreme ispitivanja	$r = 0,050$ $p = 0,619$	$r = 0,018$ $p = 0,857$	$r = -0,006$ $p = 0,951$	$r = 0,011$ $p = 0,913$	$r = 0,024$ $p = 0,810$
Starost u vreme pojave prve glavobolje	$r = -0,016$ $p = 0,873$	$r = 0,144$ $p = 0,153$	$r = 0,011$ $p = 0,914$	$r = 0,079$ $p = 0,437$	$r = 0,017$ $p = 0,865$
Trajanje bolesti	$\rho = 0,025$ $p = 0,808$	$\rho = -0,111$ $p = 0,270$	$\rho = 0,004$ $p = 0,966$	$\rho = -0,046$ $p = 0,649$	$\rho = 0,002$ $p = 0,986$
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi	$\rho = 0,018$ $p = 0,856$	$\rho = -0,041$ $p = 0,683$	$\rho = -0,015$ $p = 0,886$	$\rho = -0,175$ $p = 0,082$	$\rho = -0,195$ $p = 0,052$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

Nije nađena značajna povezanost između SBP i demografskih osobina, uzrasta u vreme početka bolesti, uzrasta u vreme istraživanja i porodične anamneze za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MA.

U Tabeli 12 prikazana je korelacija SBP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MA.

Tabela 12. Korelacija SBP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MA

SBP $\bar{x} \pm SD$, cm/s	ACA 44,703 \pm 7,516	ACM 56,395 \pm 10,817	ACP 34,615 \pm 4,848	AV 34,615 \pm 5,806	AB 38,04 \pm 7,405
Učestalost, broj napada godišnje	$\rho = -0,048$ $p = 0,639$	$\rho = -0,008$ $p = 0,938$	$\rho = 0,055$ $p = 0,587$	$\rho = 0,029$ $p = 0,778$	$\rho = -0,189$ $p = 0,060$
Trajanje napada	$\rho = 0,149$ $p = 0,140$	$\rho = -0,014$ $p = 0,888$	$\rho = -0,048$ $p = 0,633$	$\rho = 0,082$ $p = 0,420$	$\rho = 0,074$ $p = 0,464$
Intenzitet bola	$\rho = -0,036$ $p = 0,723$	$\rho = 0,006$ $p = 0,952$	$\rho = 0,127$ $p = 0,208$	$\rho = -0,148$ $p = 0,141$	$\rho = 0,067$ $p = 0,507$
Pulsirajući kvalitet bola	$\rho = 0,152$ $p = 0,131$	$\rho = 0,109$ $p = 0,279$	$\rho = 0,096$ $p = 0,343$	$\rho = 0,123$ $p = 0,224$	$\rho = 0,095$ $p = 0,345$
Hemikranijalna lokalizacija	$\rho = 0,248$ $p = 0,013$	$\rho = 0,271$ $p = 0,006$	$\rho = 0,214$ $p = 0,032$	$\rho = 0,164$ $p = 0,102$	$\rho = -0,021$ $p = 0,837$
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu	$\rho = -0,152$ $p = 0,132$	$\rho = -0,093$ $p = 0,355$	$\rho = 0,033$ $p = 0,741$	$\rho = -0,054$ $p = 0,595$	$\rho = -0,100$ $p = 0,320$
Foto-, fono-, osmofobija	$\rho = -0,207$ $p = 0,038$	$\rho = -0,153$ $p = 0,128$	$\rho = -0,090$ $p = 0,372$	$\rho = -0,168$ $p = 0,096$	$\rho = -0,180$ $p = 0,073$
Mučnina / povraćanje	$\rho = -0,035$ $p = 0,730$	$\rho = -0,092$ $p = 0,361$	$\rho = 0,065$ $p = 0,521$	$\rho = -0,031$ $p = 0,760$	$\rho = -0,028$ $p = 0,780$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

Nije nađena značajna povezanost između SBP i kliničkih osobina, osim za vrednosti SBP izmerene nad ACA, ACM i ACP koje su bile značajno više kod pacijenata koji su tokom napada imali jednostranu glavobolju, i za vrednosti SBP izmerene nad ACA koju su bile značajno veće kod pacijenata koji su tokom napada imali foto- i/ili fono- i/ili osmofobiju.

U Tabeli 13 prikazana je korelacija SBP sa osobinama aure u grupi bolesnika sa MA.

Tabela 13. Korelacija SBP sa osobinama aure u grupi bolesnika sa MA

SBP $\bar{x} \pm SD$, cm/s	ACA 44,703±7,516	ACM 56,395±10,817	ACP 34,615±4,848	AV 34,615±5,806	AB 38,04±7,405
Trajanje	$\rho = -0,149$ $p = 0,140$	$\rho = -0,076$ $p = 0,450$	$\rho = -0,044$ $p = 0,661$	$\rho = 0,000$ $p = 0,998$	$\rho = -0,069$ $p = 0,497$
Somatosenzorna aura	$\rho = -0,148$ $p = 0,142$	$\rho = -0,110$ $p = 0,278$	$\rho = -0,144$ $p = 0,154$	$\rho = -0,074$ $p = 0,466$	$\rho = -0,174$ $p = 0,083$
Vizuelna aura	$\rho = 0,022$ $p = 0,825$	$\rho = -0,042$ $p = 0,675$	$\rho = 0,060$ $p = 0,553$	$\rho = 0,051$ $p = 0,615$	$\rho = -0,025$ $p = 0,801$
Drugi kortikalni poremećaji tokom aure	$\rho = 0,000$ $p = 1,000$	$\rho = 0,134$ $p = 0,183$	$\rho = 0,020$ $p = 0,843$	$\rho = 0,002$ $p = 0,985$	$\rho = -0,003$ $p = 0,976$
Složena aura	$\rho = -0,150$ $p = 0,136$	$\rho = -0,126$ $p = 0,211$	$\rho = -0,169$ $p = 0,093$	$\rho = -0,100$ $p = 0,320$	$\rho = -0,123$ $p = 0,223$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

Nije nađena značajna povezanost između SBP i osobina aure u grupi bolesnika sa MA.

4.1.3 KORELACIJA IP SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM OSOBINAMA

U Tabeli 14 prikazana je korelacija IP po pojedinim arterijama, sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MA.

Veće vrednosti IP izmerene za ACA, ACM i ACP bile su povezane sa muškim rodom, dok se vrednosti IP izmerene za AV i AB nisu razlikovale prema rodu. Nije pokazana značajna povezanost IP sa uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MA.

Tabela 14. Korelacija IP sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MA

IP	ACA 0,721±0,150	ACM 0,728±0,175	ACP 0,722±0,155	AV 0,736±0,185	AB 0,744±0,172
Rod, muškarci	$\rho = 0,203$ $p = 0,045$	$\rho = 0,334$ $p = 0,001$	$\rho = 0,251$ $p = 0,012$	$\rho = 0,105$ $p = 0,297$	$\rho = 0,066$ $p = 0,513$
Starost u vreme ispitivanja	$r = -0,082$ $p = 0,422$	$r = -0,061$ $p = 0,546$	$r = -0,048$ $p = 0,637$	$r = -0,083$ $p = 0,411$	$r = -0,102$ $p = 0,313$
Starost u vreme pojave prve glavobolje	$r = -0,054$ $p = 0,598$	$r = -0,033$ $p = 0,744$	$r = 0,019$ $p = 0,848$	$r = -0,095$ $p = 0,345$	$r = -0,085$ $p = 0,401$
Trajanje bolesti	$\rho = 0,015$ $p = 0,883$	$\rho = 0,014$ $p = 0,888$	$\rho = 0,000$ $p = 0,996$	$\rho = 0,003$ $p = 0,975$	$\rho = -0,016$ $p = 0,873$
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi	$\rho = 0,118$ $p = 0,245$	$\rho = 0,005$ $p = 0,959$	$\rho = 0,014$ $p = 0,893$	$\rho = -0,043$ $p = 0,672$	$\rho = -0,066$ $p = 0,516$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

U Tabeli 15 prikazana je korelacija IP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MA.

Tabela 15. Korelacija IP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MA

IP	ACA 0,721±0,150	ACM 0,728±0,175	ACP 0,722±0,155	AV 0,736±0,185	AB 0,744±0,172
Učestalost, broj napada godišnje	$\rho = 0,043$ $p = 0,672$	$\rho = 0,010$ $p = 0,919$	$\rho = 0,040$ $p = 0,691$	$\rho = -0,028$ $p = 0,780$	$\rho = 0,062$ $p = 0,538$
Trajanje napada	$\rho = 0,033$ $p = 0,749$	$\rho = 0,089$ $p = 0,379$	$\rho = 0,147$ $p = 0,144$	$\rho = 0,102$ $p = 0,314$	$\rho = 0,064$ $p = 0,527$
Intenzitet bola	$\rho = 0,128$ $p = 0,209$	$\rho = 0,132$ $p = 0,190$	$\rho = 0,203$ $p = 0,043$	$\rho = 0,087$ $p = 0,391$	$\rho = 0,038$ $p = 0,707$
Pulsirajući kvalitet bola	$\rho = 0,102$ $p = 0,319$	$\rho = 0,033$ $p = 0,743$	$\rho = 0,004$ $p = 0,966$	$\rho = 0,064$ $p = 0,527$	$\rho = 0,104$ $p = 0,302$
Hemikranijalna lokalizacija bola	$\rho = 0,077$ $p = 0,453$	$\rho = -0,025$ $p = 0,805$	$\rho = 0,027$ $p = 0,786$	$\rho = 0,103$ $p = 0,309$	$\rho = -0,063$ $p = 0,535$
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu	$\rho = 0,005$ $p = 0,958$	$\rho = 0,004$ $p = 0,971$	$\rho = 0,005$ $p = 0,960$	$\rho = 0,025$ $p = 0,804$	$\rho = -0,092$ $p = 0,364$
Foto-, fono-, osmofobija	$\rho = -0,027$ $p = 0,792$	$\rho = 0,034$ $p = 0,734$	$\rho = 0,011$ $p = 0,911$	$\rho = 0,073$ $p = 0,471$	$\rho = 0,023$ $p = 0,818$
Mučnina / povraćanje	$\rho = 0,047$ $p = 0,648$	$\rho = -0,090$ $p = 0,374$	$\rho = -0,116$ $p = 0,249$	$\rho = -0,045$ $p = 0,660$	$\rho = -0,003$ $p = 0,975$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

Nije pokazana značajna povezanost IP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MA.

U Tabeli 16 prikazana je korelacija IP sa osobinama aure u grupi bolesnika sa MA.

Tabela 16. Korelacija IP sa osobinama aure u grupi bolesnika sa MA

IP	ACA 0,721±0,150	ACM 0,728±0,175	ACP 0,722±0,155	AV 0,736±0,185	AB 0,744±0,172
Trajanje	$\rho = 0,013$ $p = 0,900$	$\rho = 0,018$ $p = 0,857$	$\rho = -0,100$ $p = 0,323$	$\rho = -0,013$ $p = 0,896$	$\rho = -0,020$ $p = 0,844$
Somatosenzorna aura	$\rho = 0,119$ $p = 0,242$	$\rho = 0,184$ $p = 0,067$	$\rho = 0,092$ $p = 0,361$	$\rho = 0,160$ $p = 0,113$	$\rho = 0,067$ $p = 0,510$
Vizuelna aura	$\rho = -0,057$ $p = 0,574$	$\rho = -0,077$ $p = 0,447$	$\rho = -0,051$ $p = 0,612$	$\rho = -0,140$ $p = 0,164$	$\rho = -0,025$ $p = 0,803$
Drugi kortikalni poremećaji tokom aure	$\rho = 0,260$ $p = 0,010$	$\rho = 0,195$ $p = 0,052$	$\rho = 0,203$ $p = 0,042$	$\rho = 0,054$ $p = 0,594$	$\rho = 0,000$ $p = 1,000$
Složena aura	$\rho = 0,161$ $p = 0,113$	$\rho = 0,168$ $p = 0,095$	$\rho = 0,112$ $p = 0,268$	$\rho = 0,041$ $p = 0,684$	$\rho = 0,003$ $p = 0,975$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

Nije pokazana značajna povezanost IP sa osobinama aure u grupi bolesnika sa MA.

4.1.4 REZULTATI DETEKCIJE MES KOD BOLESNIKA SA MA

Detekcija MES je obavljena kod 135 bolesnika. MES su detektovani kod 14 (10,4%) bolesnika sa MA. U Tabeli 17 je prikazano poređenje demografskih osobina, uzrasta u vreme početka bolesti, uzrasta u vreme istraživanja i porodične anamneze za primarne glavobolje kod bolesnika sa MA kod kojih su detektovani MES i bolesnika sa MA kod kojih MES nisu detektovani.

Tabela 17. Poređenje demografskih osobina, uzrasta u vreme početka bolesti, uzrasta u vreme istraživanja i porodične anamneze za primarne glavobolje kod bolesnika sa MA kod kojih su detektovani MES i bolesnika sa MA kod kojih MES nisu detektovani

Demografska osobina	MA bolesnici sa pozitivnim MES N = 14	MA bolesnici sa negativnim MES N=121	p vrednost
Rod– muškarci, n (%)	2 (14,3)	35 (28,9)	0,245
Starost u vreme ispitivanja, $\bar{x} \pm SD$, godine	37,14±10,25	34,26±11,80	0,385
Starost u vreme pojave prve glavobolje, $\bar{x} \pm SD$, godine	25,78±9,34	19,24±9,07	0,013
Trajanje bolesti, $\bar{x} \pm SD$, godina	11,85±9,76	14,85±12,33	0,384
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi, n (%)	8 (57,1)	62 (52,2)	0,676

MA bolesnici kod kojih su detektovani MES su bili stariji u vreme pojave prve glavobolje u odnosu na grupu sa detektovanim MES.

U Tabeli 18 prikazano je poređenje kliničkih osobina glavobolje kod bolesnika sa MA kod kojih su detektovani MES i bolesnika sa MA kod kojih MES nisu detektovani.

Tabela 18. Poređenje kliničkih osobina glavobolje kod bolesnika sa MA kod kojih su detektovani MES i bolesnika sa MA kod kojih MES nisu detektovani

Klinička osobina	MA bolesnici sa pozitivnim MES N = 14	MA bolesnici sa negativnim MES N=121	p vrednost
Učestalost, broj napada godišnje, $\bar{x} \pm SD$	9,07±12,59	13,61±14,42	0,110
Trajanje napada, $\bar{x} \pm SD$, sati	14,57±10,87	20,34±19,58	0,560
Intenzitet bola (0-10), $\bar{x} \pm SD$	8,5±1,45	8,04±1,85	0,376
Kvalitet bola, pulsirajući, n (%)	12 (85,7)	100 (82,6)	0,772
Hemikranijalna lokalizacija bola, n (%)	8 (57,1)	96 (79,3)	0,062
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu, n (%)	13 (92,9)	85 (70,2)	0,073
Foto-, fono-, osmofobija, n (%)	12 (85,7)	109 (90,1)	0,612
Mučnina / povraćanje, n (%)	10 (71,4)	98 (80,9)	0,397

Bolesnici sa MA sa detektovanim MES se nisu razlikovali u pogledu kliničkih osobina napada u odnosu na grupu bolesnika sa MA kod kojih nisu detektovani MES.

U Tabeli 19 prikazano je poređenje osobina aure kod bolesnika sa MA kod kojih su detektovani MES i bolesnika sa MA kod kojih MES nisu detektovani.

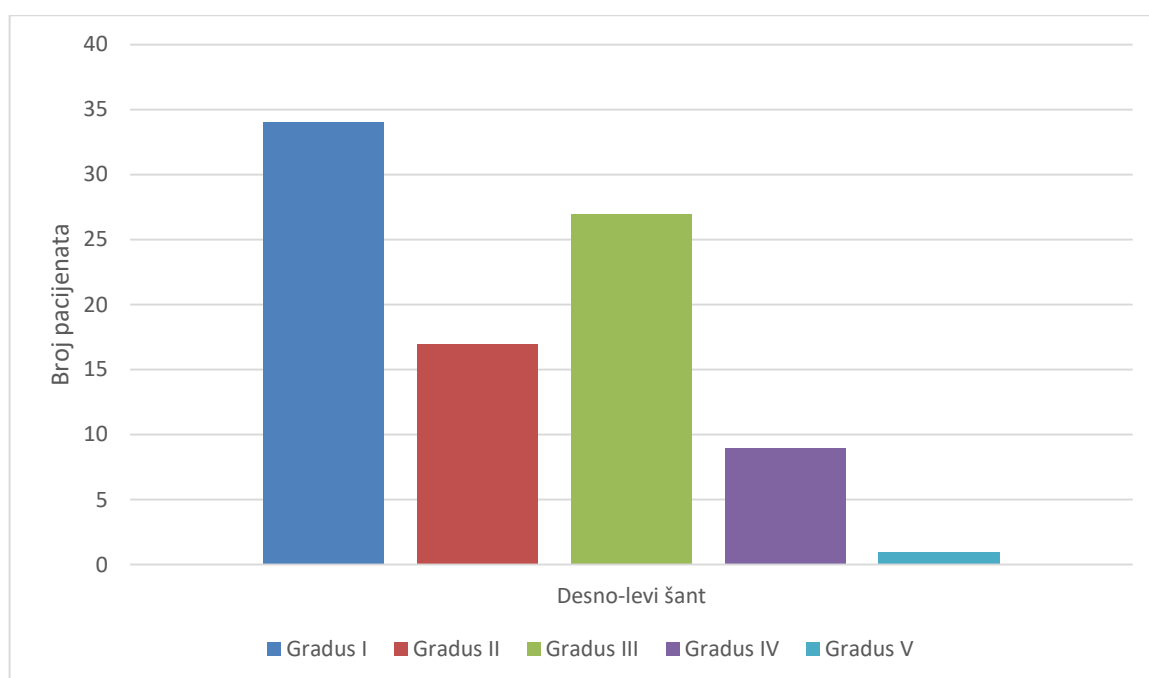
Tabela 19. Poređenje osobina aure kod bolesnika sa MA kod kojih su detektovani MES i bolesnika sa MA kod kojih MES nisu detektovani

Osobine aure	MA bolesnici sa pozitivnim MES N = 14	MA bolesnici sa negativnim MES N=121	p vrednost
Trajanje, $\bar{x} \pm SD$, minuta	41,07±21,81	28,82±18,92	0,042
Somatosenzorna aura, n (%)	11 (78,6)	66 (55,5)	0,086
Vizuelna aura, n (%)	14 (100)	110 (90,9)	0,239
Drugi kortikalni poremećaji tokom aure, n (%)	9 (64,3)	33 (27,3)	0,005
Složena aura, n (%)	11 (78,6)	66 (55,5)	0,086

Aura je trajala duže i uz češću pojavu drugih kortikalnih poremećaja u grupi bolesnika sa MA kod kojih su detektovani MES.

4.1.5 REZULTATI BUBBLE TESTA KOD BOLESNIKA SA MA

Bubble test je urađen kod 135 pacijenata sa MA. Pozitivan nalaz je utvrđen kod 88 (65,2%) pacijenata. Utvrđena je sledeća distribucija: RLS gradus I u 34 (25,2%) pacijenta, RLS gradus II u 17 (12,6%) pacijenata, RLS gradus III u 27 (20,0%) pacijenata, RLS gradus IV u 9 (6,7%) pacijenata, RLS gradus V u 1 (0,7%) pacijenta (Grafikon 1).



Grafikon 1. Gradacija RLS kod pacijenata sa MA sa pozitivnim Bubble testom

Nije bilo razlike u pogledu demografskih osobina, lične i porodične anamneze migrene i cerebrovaskularnih bolesti, kao ni u pogledu osobina aure između grupa pacijenata sa različitim stepenom RLS gradiranog prema 6-stepenoj logaritamskoj skali.

U Tabeli 20 je prikazano poređenje demografskih osobina, postojanja migrene u ličnoj i porodičnoj anamnezi, odnosno cerebrovaskularnih bolesti u porodičnoj anamnezi kod bolesnika sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom.

Tabela 20. Demografske osobine, lična i porodična anamneza u pacijenata sa MA sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom

Demografske osobine	MA pacijenti sa pozitivnim TCD bubble testom N = 88	MA pacijenti sa negativnim TCD bubble testom N = 47	<i>p</i> vrednost
Rod – žene, n (%)	68 (77,3)	30 (63,8)	0,108
Starost u vreme ispitivanja, $\bar{x} \pm SD$, godina	33,6 \pm 11,1	36,2 \pm 14,6	0,241
Starost u vreme početka migrene, $\bar{x} \pm SD$, godina	19,0 \pm 8,3	20,9 \pm 10,9	0,259
Migrena bez aure u ličnoj anamnezi, n (%)	22 (25,0)	13 (27,7)	0,837
Migrena u porodičnoj anamnezi, n (%)	48 (54,5)	22 (46,8)	0,470
Cerebrovaskularne bolesti u porodičnoj anamnezi, n (%)	12 (13,6)	5 (10,6)	0,787

Migrenu bez aure u ličnoj anamnezi imala je jedna četvrtina, a migrenu u porodičnoj jedna polovina pacijenata u obe grupe. Pacijenti sa pozitivnim bubble testom nisu se razlikovali od pacijenata kod kojih je test bio negativan, u pogledu roda, starosti u vreme pojave glavobolje, starosti u vreme ispitivanja.

U Tabeli 21 prikazano je poređenje kliničkih osobina glavobolje kod bolesnika sa MA sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom

Tabela 21. Poređenje kliničkih osobina glavobolje kod bolesnika sa MA sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom

Klinička osobina	MA bolesnici sa pozitivnim TCD bubble testom N = 88	MA bolesnici sa negativnim TCD bubble testom N = 47	<i>p</i> vrednost
Učestalost, broj napada godišnje, $\bar{x} \pm SD$	13,47 \pm 15,39	12,51 \pm 12,02	0,110
Trajanje napada, $\bar{x} \pm SD$, sati	21,05 \pm 20,29	17,32 \pm 15,86	0,560
Intenzitet bola (0-10), $\bar{x} \pm SD$	1,08 \pm 1,88	8,11 \pm 1,69	0,376
Kvalitet bola, pulsirajući, n (%)	76 (86,4)	36 (76,6)	0,150
Hemikranijalna lokalizacija bola, n (%)	66 (75,0)	38 (80,9)	0,441
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu, n (%)	70 (79,5)	28 (59,6)	0,013
Foto-, fono-, osmofobija, n (%)	80 (90,9)	41 (87,2)	0,505
Mučnina / povraćanje, n (%)	72 (81,8)	36 (76,6)	0,470

Bolesnici sa pozitivnim TCD bubble testom su češće imali pogoršanje bola pri fizičkom naporu u odnosu na bolesnike kod kojih je TCD bubble test bio negativan. Dve grupe se nisu razlikovale u odnosu na druge osobine napada (Tabela 21).

U Tabeli 22 su prikazane osobine aure kod bolesnika sa pozitivnim i negativnim TCD bubble testom.

Tabela 22. Osobine aure kod pacijenata sa MA sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom

Osobine aure	MA pacijenti sa pozitivnim TCD bubble testom N = 88	MA pacijenti sa negativnim TCD bubble testom N = 47	<i>p</i> vrednost
Trajanje, $\bar{x} \pm SD$, minuta	30,7±18,6	28,9±18,2	0,495
Somatosenzorna aura, n (%)	54 (61,4)	23 (48,9)	0,202
Vizuelna aura, n (%)	80 (90,9)	44 (93,6)	0,747
Drugi kortikalni poremećaji tokom aure, n (%)	25 (28,4)	17 (36,2)	0,435
Složena aura, n (%)	52 (59,1)	25 (53,2)	0,585

Dve grupe se nisu razlikovale prema trajanju aure, kao ni prema simptomima iste. U obe grupe, najčešći tip aure bila je vizuelna aura koju je imalo više od 90% pacijenata, sledeći po učestalosti bili su senzitivni simptomi tokom aure. Više od polovine pacijenata imalo je složenu auru, a drugi kortikalni poremećaji javljali su se u oko trećine pacijenata u obe grupe (Tabela 22).

4.1.6 KORELACIJA BHI SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM OSOBINAMA KOD BOLESNIKA SA MA

BHI je izmeren u 100 bolesnika sa MA.

U Tabeli 23 prikazana je korelacija BHI sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MA.

Tabela 23. Korelacija BHI sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MA

Demografske osobine	BHI (ACM) 1,668±0,269
Rod– muškarci	$\rho = 0,106, p = 0,293$
Starost u vreme ispitivanja	$r = -0,133, p = 0,189$
Starost u vreme pojave prve glavobolje	$r = -0,104, p = 0,302$
Trajanje bolesti	$\rho = -0,037, p = 0,712$
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi	$\rho = -0,082, p = 0,416$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

Nije pokazana značajna povezanost BHI sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MA.

U Tabeli 24 prikazana je korelacija BHI sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MA.

Tabela 24. Korelacija BHI sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MA

Kliničke osobine	BHI (ACM) 1,668±0,269
Učestalost, broj dana sa glavoboljom godišnje	$\rho = -0,052, p = 0,606$
Trajanje napada	$\rho = 0,114, p = 0,260$
Intenzitet bola (0-10)	$\rho = -0,083, p = 0,412$
Pulsirajući kvalitet bola	$\rho = 0,076, p = 0,454$
Hemikranijalna lokalizacija bola	$\rho = -0,083, p = 0,413$
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu	$\rho = -0,011, p = 0,917$
Foto-, fono-, osmofobija	$\rho = -0,036, p = 0,720$
Mučnina / povraćanje	$\rho = 0,014, p = 0,892$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

Nije pokazana značajna povezanost BHI sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MA.

U Tabeli 25 prikazana je korelacija BHI sa osobinama aure u grupi bolesnika sa MA.

Tabela 25. Korelacija BHI sa osobinama aure u grupi bolesnika sa MA

Osobine aure	BHI (ACM) 1,668±0,269
Trajanje	$\rho = 0,050$, $p = 0,619$
Somatosenzorna aura	$\rho = 0,114$, $p = 0,260$
Vizuelna aura	$\rho = 0,004$, $p = 0,967$
Drugi kortikalni poremećaji tokom aure	$\rho = -0,115$, $p = 0,256$
Složena aura	$\rho = 0,084$, $p = 0,407$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

Nije pokazana značajna povezanost BHI sa osobinama aure u grupi bolesnika sa MA.

4.2 MIGRENA BEZ AURE

4.2.1 DEMOGRAFSKE I KLINIČKE OSOBINE

Demografske i kliničke osobine su zabeležene kod 116 bolesnika sa MO koji su od januara 2014. do decembra 2015. ispitivani u Centru za glavobolje Klinike za neurologiju KCS. U Tabeli 26 su prikazane demografske osobine, uzrast u vreme početka bolesti, uzrast u vreme istraživanja i porodična anamneza za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MO.

Tabela 26. Demografske osobine, uzrast u vreme početka bolesti, uzrast u vreme istraživanja i porodična anamneza za primarne glavobolje kod bolesnika sa MO

Demografska osobina	MO, N=116
Rod– muškarci, n (%)	13 (11,20)
Starost u vreme ispitivanja, $\bar{x} \pm SD$, godine	38,58±8,82
Starost u vreme pojave prve glavobolje, $\bar{x} \pm SD$, godine	20,6±7,93
Trajanje bolesti, $\bar{x} \pm SD$, godina	17,89±10,53
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi, n (%)	84 (72,4)

U Tabeli 27 prikazane su kliničke osobine glavobolje kod bolesnika sa MO.

Tabela 27. Kliničke osobine glavobolje kod bolesnika sa MO

Klinička osobina	MO, N=116
Učestalost, broj dana sa glavoboljom mesečno, $\bar{x} \pm SD$	2,57 \pm 1,76
Trajanje napada, $\bar{x} \pm SD$, sati	29.37 \pm 22,82
Intenzitet bola (0-10), $\bar{x} \pm SD$	8,64 \pm 1,03
Pulsirajući kvalitet bola, n (%)	110 (94,8)
Hemikranijalna lokalizacija bola, n (%)	103 (88,8)
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu, n (%)	107 (92,2)
Foto-, fono-, osmofobija, n (%)	112 (96,6)
Mučnina / povraćanje, n (%)	108 (93,1)

TCD ispitivanje je obavljeno kod 70 bolesnika, a u Tabeli 28 je naveden broj bolesnika prema razlozima zbog kojih TCD ispitivanje nije obavljeno.

Tabela 28. Razlozi zbog kojih bolesnici sa MO nisu učestvovali u TCD istraživanju

Razlozi za isključenje iz TCD ispitivanja	Broj bolesnika
Nisu prihvatili snimanje	1
Dve vrste primarne glavobolje	6
Terapija lekovima koji utiču na hemodinamske parametre (beta-blokatori ili antagonistima kalcijumovih kanala)	16
Nedovoljna transparentnost koštanih prozora	14
Stenoza ili patološka angulacija karotidnih / vertebralnih arterija, debljina IMK > 1,5mm	9
Stenoza intrakranijalnih arterija	0

4.2.2 KORELACIJA SBP SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM OSOBINAMA U GRUPI MO

SBP je merena kod 70 bolesnika sa MO. U Tabeli 29 prikazana je korelacija SBP sa navedenim prosečnim brzinama protoka po pojedinim arterijama, sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MO.

Nađena je značajna povezanost između muškog roda i povećanja SBP u AV i AB, kao i između mlađeg životnog doba u vreme ispitivanja i povećanja SBP u ACM i ACP.

Tabela 29. Korelacija SBP sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MO

SBP $\bar{x} \pm SD$, cm/s	ACA 46,828±9,666	ACM 57,100±10,980	ACP 34,878±5,438	AV 35,878±6,248	AB 39,471±7,721
Rod– muškarci,	$\rho = 0,090$ $p = 0,460$	$\rho = 0,226$ $p = 0,060$	$\rho = -0,010$ $p = 0,938$	$\rho = 0,253$ $p = 0,035$	$\rho = 0,282$ $p = 0,018$
Starost u vreme ispitivanja	$r = -0,197$ $p = 0,102$	$r = -0,327$ $p = 0,006$	$r = -0,241$ $p = 0,044$	$r = -0,129$ $p = 0,288$	$r = -0,191$ $p = 0,113$
Starost u vreme pojave prve glavobolje	$r = -0,235$ $p = 0,050$	$r = -0,332$ $p = 0,005$	$r = -0,112$ $p = 0,354$	$r = -0,066$ $p = 0,589$	$r = -0,097$ $p = 0,424$
Trajanje bolesti	$\rho = 0,067$ $p = 0,583$	$\rho = 0,009$ $p = 0,940$	$\rho = -0,154$ $p = 0,203$	$\rho = -0,072$ $p = 0,554$	$\rho = -0,090$ $p = 0,457$
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi	$\rho = 0,079$ $p = 0,514$	$\rho = 0,054$ $p = 0,656$	$\rho = 0,109$ $p = 0,368$	$\rho = -0,057$ $p = 0,637$	$\rho = 0,062$ $p = 0,613$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

U Tabeli 30 prikazana je korelacija SBP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MO.

Tabela 30. Korelacija SBP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MO

SBP $\bar{x} \pm SD$, cm/s	ACA 46,828±9,666	ACM 57,100±10,980	ACP 34,878±5,438	AV 35,878±6,248	AB 39,471±7,721
Učestalost, broj dana sa glavoboljom mesečno	$\rho = 0,000$ $p = 0,998$	$\rho = -0,014$ $p = 0,910$	$\rho = -0,009$ $p = 0,941$	$\rho = -0,015$ $p = 0,900$	$\rho = -0,150$ $p = 0,215$
Trajanje napada	$\rho = 0,014$ $p = 0,906$	$\rho = -0,021$ $p = 0,864$	$\rho = -0,140$ $p = 0,249$	$\rho = 0,067$ $p = 0,580$	$\rho = 0,081$ $p = 0,505$
Intenzitet bola	$\rho = 0,004$ $p = 0,971$	$\rho = -0,045$ $p = 0,712$	$\rho = -0,082$ $p = 0,498$	$\rho = -0,259$ $p = 0,031$	$\rho = -0,176$ $p = 0,146$
Pulsirajući kvalitet bola	$\rho = 0,133$ $p = 0,273$	$\rho = 0,141$ $p = 0,243$	$\rho = 0,037$ $p = 0,763$	$\rho = 0,017$ $p = 0,886$	$\rho = 0,182$ $p = 0,132$
Hemikranijalna lokalizacija bola	$\rho = -0,209$ $p = 0,082$	$\rho = -0,222$ $p = 0,064$	$\rho = -0,280$ $p = 0,019$	$\rho = -0,090$ $p = 0,458$	$\rho = -0,115$ $p = 0,345$
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu	$\rho = -0,083$ $p = 0,496$	$\rho = -0,062$ $p = 0,613$	$\rho = -0,087$ $p = 0,473$	$\rho = 0,013$ $p = 0,917$	$\rho = 0,013$ $p = 0,917$
Foto-, fono-, osmofobija	$\rho = -0,130$ $p = 0,285$	$\rho = -0,070$ $p = 0,564$	$\rho = -0,038$ $p = 0,753$	$\rho = -0,136$ $p = 0,262$	$\rho = -0,230$ $p = 0,056$
Mučnina / povraćanje	$\rho = 0,166$ $p = 0,169$	$\rho = 0,103$ $p = 0,396$	$\rho = 0,225$ $p = 0,061$	$\rho = -0,052$ $p = 0,668$	$\rho = -0,076$ $p = 0,534$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

Nađena je značajna povezanost između većih vrednosti SBP u ACP i obostrane lokalizacije bola tokom napada glavobolje.

4.2.3 KORELACIJA IP SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM OSOBINAMA U GRUPI MO

IP je meren kod 70 bolesnika sa MO. U Tabeli 31 prikazana je korelacija IP po pojedinim arterijama, sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MA.

Tabela 31. Korelacija IP sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MA

IP	ACA 0,674±0,118	ACM 0,677±0,120	ACP 0,678±0,128	AV 0,667±0,123	AB 0,682±0,149
Rod – muškarci	$\rho = -0,131$ $p = 0,278$	$\rho = -0,069$ $p = 0,568$	$\rho = -0,079$ $p = 0,515$	$\rho = -0,073$ $p = 0,550$	$\rho = -0,202$ $p = 0,093$
Starost u vreme ispitivanja	$r = -0,185$ $p = 0,124$	$r = -0,146$ $p = 0,229$	$r = -0,092$ $p = 0,447$	$r = 0,035$ $p = 0,776$	$r = -0,103$ $p = 0,397$
Starost u vreme pojave prve glavobolje	$r = 0,170$ $p = 0,158$	$r = 0,216$ $p = 0,072$	$r = 0,278$ $p = 0,020$	$r = 0,311$ $p = 0,009$	$r = 0,232$ $p = 0,054$
Trajanje bolesti	$\rho = -0,330$ $p = 0,005$	$\rho = -0,331$ $p = 0,005$	$\rho = -0,360$ $p = 0,002$	$\rho = -0,242$ $p = 0,044$	$\rho = 0,306$ $p = 0,010$
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi	$\rho = 0,132$ $p = 0,277$	$\rho = 0,108$ $p = 0,374$	$\rho = 0,072$ $p = 0,554$	$\rho = 0,068$ $p = 0,576$	$\rho = 0,104$ $p = 0,392$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

Nađena je značajna povezanost većih vrednosti IP izmerenih za sve ispitivane arterije i kraćeg trajanja bolesti.

U Tabeli 32 prikazana je korelacija IP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MO.

Nađena je značajna povezanost između veće mesečne učestalosti napada i nižih vrednosti IP izmerenih za AV i AB.

Tabela 32. Korelacija IP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MO

IP	ACA 0,674±0,118	ACM 0,677±0,120	ACP 0,678±0,128	AV 0,667±0,123	AB 0,682±0,149
Učestalost, broj dana sa glavoboljom mesečno	$\rho = -0,023$ $p = 0,847$	$\rho = -0,117$ $p = 0,333$	$\rho = -0,098$ $p = 0,418$	$\rho = -0,325$ $p = 0,006$	$\rho = -0,296$ $p = 0,013$
Trajanje napada	$\rho = -0,165$ $p = 0,173$	$\rho = -0,016$ $p = 0,895$	$\rho = -0,018$ $p = 0,879$	$\rho = 0,009$ $p = 0,942$	$\rho = -0,005$ $p = 0,970$
Intenzitet bola	$\rho = 0,149$ $p = 0,218$	$\rho = 0,098$ $p = 0,418$	$\rho = 0,161$ $p = 0,183$	$\rho = 0,172$ $p = 0,154$	$\rho = 0,149$ $p = 0,219$
Pulsirajući kvalitet bola	$\rho = 0,005$ $p = 0,965$	$\rho = 0,099$ $p = 0,416$	$\rho = 0,083$ $p = 0,495$	$\rho = 0,177$ $p = 0,144$	$\rho = 0,045$ $p = 0,710$
Hemikranijalna lokalizacija bola	$\rho = 0,052$ $p = 0,671$	$\rho = -0,107$ $p = 0,379$	$\rho = -0,179$ $p = 0,139$	$\rho = -0,180$ $p = 0,136$	$\rho = -0,193$ $p = 0,109$
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu	$\rho = -0,013$ $p = 0,916$	$\rho = -0,028$ $p = 0,819$	$\rho = 0,086$ $p = 0,480$	$\rho = 0,165$ $p = 0,171$	$\rho = 0,105$ $p = 0,385$
Foto-, fono-, osmofobija	$\rho = -0,047$ $p = 0,698$	$\rho = -0,056$ $p = 0,646$	$\rho = -0,120$ $p = 0,322$	$\rho = -0,150$ $p = 0,214$	$\rho = -0,075$ $p = 0,539$
Mučnina / povraćanje	$\rho = -0,118$ $p = 0,330$	$\rho = -0,150$ $p = 0,216$	$\rho = -0,115$ $p = 0,342$	$\rho = -0,131$ $p = 0,281$	$\rho = -0,064$ $p = 0,599$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

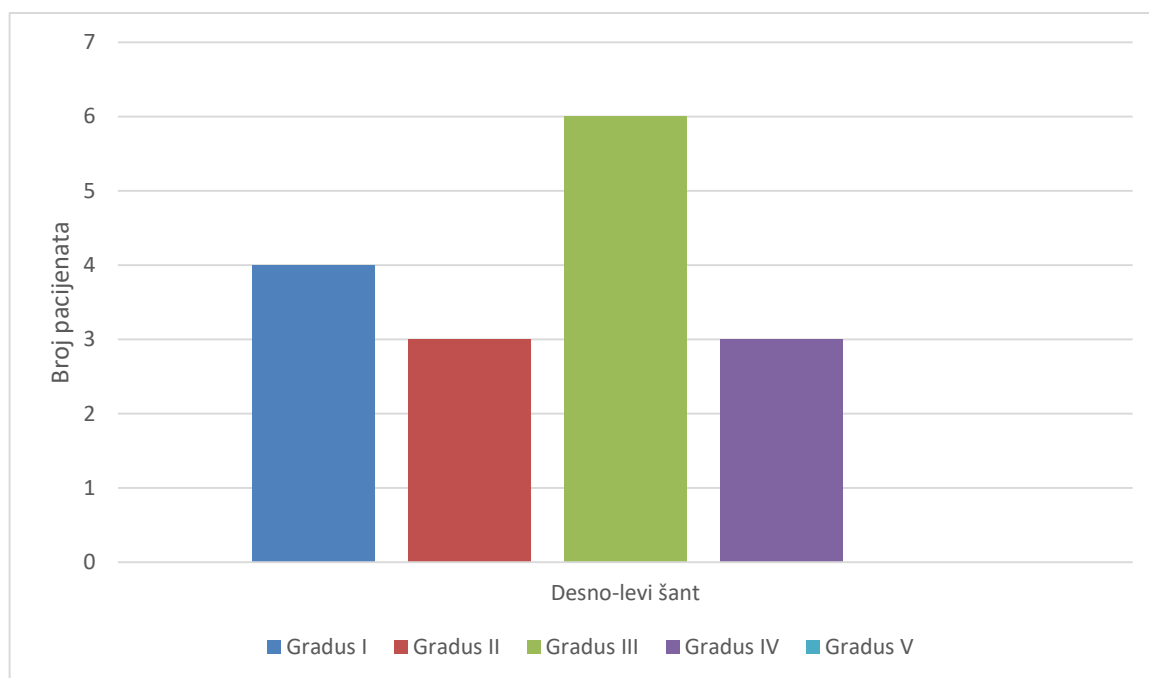
4.2.4 REZULTATI DETEKCIJE MES U GRUPI MO

Detekcija MES je obavljena kod 70 bolesnika sa MO. U ispitivanoj grupi bolesnika sa MO nije bilo ispitanika kod kojih su detektovani MES.

4.2.5 REZULTATI BUBBLE TESTA U GRUPI MO

Bubble test je urađen kod 70 sa MO. Pozitivan Bubble test je zabeležen kod 16 (22,9%) bolesnika sa MO.

Utvrđena je sledeća distribucija: RLS gradus I u 4 (25,0%) pacijenta, RLS gradus II u 3 (18,75%) pacijenata, RLS gradus III u 6 (37,5%) pacijenata, RLS gradus IV u 3 (18,75%) pacijenata, RLS gradus V nije zabeležen ni u jednom slučaju (Grafikon 2).



Grafikon 2. Gradacija RLS kod pacijenata sa MO sa pozitivnim Bubble testom

Nije bilo razlike u pogledu demografskih osobina, uzrasta u vreme početka bolesti, uzrasta u vreme istraživanja, porodične anamneza za primarne glavobolje kod bolesnika sa MO između grupa pacijenata sa različitim stepenom RLS gradiranog prema 6-stepenoj logaritamskoj skali.

U Tabeli 33 prikazano je poređenje demografskih osobina, uzrasta u vreme početka bolesti, uzrasta u vreme istraživanja i porodične anamneze za primarne glavobolje kod bolesnika sa MO sa pozitivnim i negativnim TCD-*bubble* testom.

Tabela 33. Demografske osobine, uzrast u vreme početka bolesti, uzrast u vreme istraživanja, porodična anamneza za primarne glavobolje kod bolesnika sa MO sa pozitivnim i negativnim TCD-*bubble* testom

Demografska osobina	MO bolesnici sa pozitivnim TCD- <i>bubble</i> testom N=16	MO bolesnici sa negativnim TCD- <i>bubble</i> testom N=54	p vrednost
Rod– muškarci, n (%)	3 (18,8)	6 (11,1)	0,423
Starost u vreme ispitivanja, $\bar{x} \pm SD$, godine	38,13±10,86	38,06±9,82	0,981
Starost u vreme pojave prve glavobolje, $\bar{x} \pm SD$, godine	17,00±6,30	21,31±9,95	0,111
Trajanje bolesti, $\bar{x} \pm SD$, godina	21,13±10,19	16,56±12,36	0,188
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi, n (%)	10 (62,5)	42 (77,8)	0,219

Nije pokazana značajna razlika prema demografskim osobinama, uzrastu u vreme početka bolesti, uzrastu u vreme istraživanja i porodičnoj anamnezi za primarne glavobolje kod bolesnika sa MO sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom.

Poređenje kliničkih osobina kod bolesnika sa MO sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom navedeno je u Tabeli 34.

Tabela 34. Kliničke osobine kod bolesnika sa MO sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom

Klinička osobina	MO bolesnici sa pozitivnim Bubble testom N=16	MO bolesnici sa negativnim Bubble testom N=54	p vrednost
Učestalost, broj dana sa glavoboljom mesečno, $\bar{x} \pm SD$	3,63±2,85	2,37±1,57	0,028
Trajanje napada, $\bar{x} \pm SD$, sati	31,31±25,52	31,59±24,69	0,969
Intenzitet bola (0-10), $\bar{x} \pm SD$	8,63±0,93	8,94±1,04	0,281
Kvalitet bola, pulsirajući, n (%)	13 (81,3)	54 (100,0)	0,010
Hemikranijalna lokalizacija bola, n (%)	13 (81,3)	49 (90,7)	0,295
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu, n (%)	15 (93,8)	53 (98,1)	0,354
Foto-, fono-, osmofobija, n (%)	16 (100,0)	52 (96,3)	0,435
Mučnina / povraćanje, n (%)	15 (93,8)	50 (92,6)	0,875

Mesečna učestalost napada bila je veća kod pacijenata sa pozitivnim TCD bubble testom. Bol je češće bio pulsirajući kod pacijenata sa negativnim TCD bubble testom.

4.2.6 KORELACIJA BHI SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM OSOBINAMA KOD BOLESNIKA SA MO

BHI je izmeren u 70 bolesnika sa MO. U Tabeli 35 prikazana je korelacija BHI sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MO.

Tabela 35. Korelacija BHI sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa MO

Demografske osobine	BHI (ACM) 1,411±0,358
Rod– muškarci	$\rho = -0,308, p = 0,010$
Starost u vreme ispitivanja	$r = -0,338, p = 0,004$
Starost u vreme pojave prve glavobolje	$r = -0,179, p = 0,137$
Trajanje bolesti	$\rho = -0,160, p = 0,186$
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi	$\rho = -0,049, p = 0,685$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

Vrednosti BHI bile su veće kod žena i kod mlađih ispitanika.

U Tabeli 36 prikazana je korelacija BHI sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MO.

Tabela 36. Korelacija BHI sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa MO

Kliničke osobine	BHI (ACM) 1,411±0,358
Učestalost, broj dana sa glavoboljom mesečno	$\rho = -0,055, p = 0,654$
Trajanje napada, $\bar{x} \pm SD$, sati	$\rho = 0,041, p = 0,739$
Intenzitet bola (0-10), $\bar{x} \pm SD$	$\rho = 0,251, p = 0,036$
Pulsirajući kvalitet bola	$\rho = -0,159, p = 0,188$
Hemikranijalna lokalizacija bola	$\rho = 0,079, p = 0,516$
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu, n (%)	$\rho = 0,057, p = 0,637$
Foto-, fono-, osmofobija, n (%)	$\rho = 0,072, p = 0,552$
Mučnina / povraćanje, n (%)	$\rho = -0,082, p = 0,497$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

Vrednosti BHI bile su veće kod osoba koje su tokom napada imale veći intenzitet bola.

4.3 GLAVOBOLJA TENZIONOG TIP

4.3.1 DEMOGRAFSKE I KLINIČKE OSOBINE BOLESNIKA SA GTT

Demografske i kliničke osobine su zabeležene kod 61 bolesnika sa epizodičnom GTT, koji su u periodu od januara 2014. do decembra 2015. godine ispitivani u Centru za glavobolje Klinike za neurologiju KCS.

U tabeli 37 prikazane su demografske osobine, uzrast u vreme početka bolesti, uzrast u vreme istraživanja i pozitivna porodična anamneza za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa GTT.

Tabela 37. Demografske osobine, uzrast u vreme početka bolesti, uzrast u vreme istraživanja i porodična anamneza za primarne glavobolje kod bolesnika sa GTT

Demografska / klinička osobina	GTT, N=61
Rod– muškarci, n (%)	25 (40,9)
Starost u vreme ispitivanja, $\bar{x} \pm SD$, godine	41,19±10,76
Starost u vreme pojave prve glavobolje, $\bar{x} \pm SD$, godine	33,52±9,41
Trajanje bolesti, $\bar{x} \pm SD$, godina	7,69±9,09
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi, n (%)	2 (3,3)

U Tabeli 38 prikazane su kliničke osobine glavobolje kod bolesnika sa GTT.

Tabela 38. Kliničke osobine glavobolje kod bolesnika sa GTT

Klinička osobina	GTT, N=61
Učestalost, broj dana sa glavoboljom mesečno, $\bar{x} \pm SD$	4,40 ± 2,52
Trajanje napada, $\bar{x} \pm SD$, sati	2,95±1,02
Intenzitet bola (0-10), $\bar{x} \pm SD$	4,89±1,23
Kvalitet bola, pulsirajući, n (%)	7 (11,5)
Hemikranijalna lokalizacija bola, n (%)	7 (11,5)
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu, n (%)	5 (8,2)
Foto-, fono-, osmofobija, n (%)	5 (8,2)
Mučnina / povraćanje, n (%)	3 (4,9)

TCD ispitivanje je urađeno kod 38 bolesnika sa GTT. U Tabeli 39 naveden je broj bolesnika prema razlozima zbog kojih TCD ispitivanje nije obavljeno.

Tabela 39. Razlozi zbog kojih bolesnici sa GTT nisu učestvovali u TCD istraživanju

Razlozi za isključenje iz TCD ispitivanja	Broj bolesnika
Nisu prihvatili snimanje	4
Dve vrste primarne glavobolje	4
Terapija lekovima koji utiču na hemodinamske parametre (beta-blokatori ili antagonistima kalcijumovih kanala)	2
Nedovoljna transparentnost koštanih prozora	7
Stenoza ili patološka angulacija karotidnih / vertebralnih arterija, debljina IMK > 1,5mm	6
Stenoza intrakranijalnih arterija	0

4.3.2 KORELACIJA SBP SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM OSOBINAMA BOLESNIKA SA GTT

SBP je merena kod 38 bolesnika sa GTT. U Tabeli 45 prikazana je korelacija SBP sa navedenim prosečnim brzinama protoka po pojedinim arterijama, sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i pozitivnom porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa GTT.

Tabela 40. Korelacija SBP sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i pozitivnom porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa GTT

SBP $\bar{x} \pm SD$, cm/s	ACA 44,789±8,321	ACM 53,723±11,937	ACP 34,092±5,539	AV 32,684±5,325	AB 37,157±5,560
Rod- muškarci,	$\rho = 0,241$ $p = 0,144$	$\rho = 0,333$ $p = 0,041$	$\rho = 0,309$ $p = 0,059$	$\rho = 0,406$ $p = 0,012$	$\rho = 0,388$ $p = 0,016$
Starost u vreme ispitivanja	$r = -0,375$ $p = 0,020$	$r = -0,519$ $p = 0,001$	$r = -0,462$ $p = 0,003$	$r = -0,309$ $p = 0,059$	$r = -0,449$ $p = 0,005$
Starost u vreme pojave prve glavobolje	$r = -0,169$ $p = 0,312$	$r = -0,222$ $p = 0,181$	$r = -0,183$ $p = 0,272$	$r = 0,146$ $p = 0,383$	$r = -0,040$ $p = 0,810$
Trajanje bolesti	$\rho = -0,199$ $p = 0,231$	$\rho = -0,292$ $p = 0,075$	$\rho = -0,169$ $p = 0,309$	$\rho = -0,394$ $p = 0,014$	$\rho = -0,394$ $p = 0,014$
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi	$\rho = -0,120$ $p = 0,473$	$\rho = 0,067$ $p = 0,687$	$\rho = 0,000$ $p = 1,000$	$\rho = 0,173$ $p = 0,300$	$\rho = -0,023$ $p = 0,893$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

Pokazana je značajna povezanost između muškog roda i većih vrednosti SBP izmerenih za ACM, AV i AB, kao i značajna povezanost između mlađeg uzrasta u vreme ispitivanja i većih vrednosti SBP za sve ispitivane arterije. Vrednosti SBP u AV i AB su bile utoliko niže ukoliko je bolest trajala duže.

U Tabeli 41 prikazana je korelacija SBP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa GTT.

Tabela 41. Korelacija SBP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa GTT

SBP $\bar{x} \pm SD$, cm/s	ACA 44,789±8,321	ACM 53,723±11,937	ACP 34,092±5,539	AV 32,684±5,325	AB 37,157±5,560
Učestalost, broj dana sa glavoboljom mesečno	$\rho = -0,308$ $p = 0,060$	$\rho = -0,258$ $p = 0,118$	$\rho = -0,222$ $p = 0,180$	$\rho = -0,233$ $p = 0,159$	$\rho = -0,200$ $p = 0,228$
Trajanje napada	$\rho = 0,021$ $p = 0,898$	$\rho = 0,057$ $p = 0,736$	$\rho = -0,030$ $p = 0,856$	$\rho = -0,312$ $p = 0,056$	$\rho = -0,286$ $p = 0,082$
Intenzitet bola (0-10)	$\rho = -0,091$ $p = 0,585$	$\rho = -0,050$ $p = 0,764$	$\rho = -0,047$ $p = 0,781$	$\rho = -0,115$ $p = 0,490$	$\rho = -0,115$ $p = 0,491$
Pulsirajući kvalitet bola	$\rho = -0,226$ $p = 0,173$	$\rho = -0,204$ $p = 0,219$	$\rho = -0,172$ $p = 0,301$	$\rho = -0,237$ $p = 0,153$	$\rho = -0,292$ $p = 0,076$
Hemikranijalna lokalizacija bola	$\rho = -0,036$ $p = 0,832$	$\rho = 0,039$ $p = 0,816$	$\rho = -0,032$ $p = 0,849$	$\rho = -0,060$ $p = 0,719$	$\rho = -0,143$ $p = 0,393$
Pogoršanje pri naporu	$\rho = 0,107$ $p = 0,523$	$\rho = -0,093$ $p = 0,577$	$\rho = -0,209$ $p = 0,207$	$\rho = -0,027$ $p = 0,873$	$\rho = 0,063$ $p = 0,709$
Foto-, fono-, osmofobija	$\rho = 0,065$ $p = 0,700$	$\rho = 0,065$ $p = 0,700$	$\rho = 0,113$ $p = 0,500$	$\rho = 0,038$ $p = 0,822$	$\rho = 0,065$ $p = 0,699$
Mučnina / povraćanje	$\rho = 0,187$ $p = 0,260$	$\rho = 0,247$ $p = 0,134$	$\rho = 0,075$ $p = 0,654$	$\rho = 0,240$ $p = 0,147$	$\rho = 0,241$ $p = 0,145$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

Nije pokazana značajna povezanost SBP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa GTT.

4.3.3 KORELACIJA IP SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM OSOBINAMA KOD BOLESNIKA SA GTT

IP meren je kod 38 bolesnika sa GTT. U Tabeli 42 prikazana je korelacija IP sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa GTT.

Tabela 42. Korelacija IP sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi pacijenata sa GTT

IP	ACA 0,718±0,181	ACM 0,698±0,200	ACP 0,718±0,198	AV 0,728±0,184	AB 0,765±0,189
Rod – muškarci	$\rho = 0,075$ $p = 0,653$	$\rho = -0,058$ $p = 0,729$	$\rho = 0,104$ $p = 0,533$	$\rho = 0,041$ $p = 0,806$	$\rho = -0,002$ $p = 0,988$
Starost u vreme ispitivanja	$r = 0,107$ $p = 0,522$	$r = 0,089$ $p = 0,594$	$r = 0,251$ $p = 0,129$	$r = 0,165$ $p = 0,322$	$r = 0,149$ $p = 0,373$
Starost u vreme pojave prve glavobolje	$r = 0,283$ $p = 0,085$	$r = 0,222$ $p = 0,181$	$r = 0,239$ $p = 0,148$	$r = 0,096$ $p = 0,566$	$r = 0,183$ $p = 0,271$
Trajanje bolesti	$\rho = -0,039$ $p = 0,817$	$\rho = -0,007$ $p = 0,969$	$\rho = -0,067$ $p = 0,689$	$\rho = 0,101$ $p = 0,548$	$\rho = -0,026$ $p = 0,875$
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi	$\rho = 0,143$ $p = 0,390$	$\rho = 0,143$ $p = 0,391$	$\rho = 0,121$ $p = 0,471$	$\rho = 0,106$ $p = 0,528$	$\rho = 0,092$ $p = 0,583$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

Nije pokazana značajna povezanost IP sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi pacijenata sa GTT.

U Tabeli 43 prikazana je korelacija IP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa GTT.

Tabela 43. Korelacija IP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa GTT

IP	ACA 0,718±0,181	ACM 0,698±0,200	ACP 0,718±0,198	AV 0,728±0,184	AB 0,765±0,189
Učestalost, broj dana sa glavoboljom mesečno	$\rho = 0,383$ $p = 0,018$	$\rho = 0,466$ $p = 0,003$	$\rho = 0,506$ $p = 0,001$	$\rho = 0,453$ $p = 0,004$	$\rho = 0,320$ $p = 0,050$
Trajanje napada	$\rho = -0,049$ $p = 0,772$	$\rho = -0,009$ $p = 0,955$	$\rho = 0,008$ $p = 0,962$	$\rho = -0,096$ $p = 0,565$	$\rho = -0,086$ $p = 0,606$
Intenzitet bola (0-10)	$\rho = -0,005$ $p = 0,975$	$\rho = 0,070$ $p = 0,677$	$\rho = 0,190$ $p = 0,253$	$\rho = 0,084$ $p = 0,617$	$\rho = 0,241$ $p = 0,145$
Pulsirajući kvalitet bola	$\rho = -0,049$ $p = 0,772$	$\rho = 0,059$ $p = 0,723$	$\rho = 0,178$ $p = 0,284$	$\rho = 0,054$ $p = 0,747$	$\rho = 0,132$ $p = 0,431$
Hemikranijalna lokalizacija bola	$\rho = -0,197$ $p = 0,237$	$\rho = -0,200$ $p = 0,229$	$\rho = -0,186$ $p = 0,265$	$\rho = -0,275$ $p = 0,095$	$\rho = 0,025$ $p = 0,880$
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu	$\rho = -0,108$ $p = 0,520$	$\rho = -0,036$ $p = 0,831$	$\rho = -0,013$ $p = 0,936$	$\rho = -0,009$ $p = 0,957$	$\rho = 0,073$ $p = 0,664$
Foto-, fono-, osmofobija	$\rho = -0,092$ $p = 0,583$	$\rho = -0,130$ $p = 0,438$	$\rho = -0,151$ $p = 0,365$	$\rho = -0,292$ $p = 0,075$	$\rho = -0,324$ $p = 0,047$
Mučnina / povraćanje	$\rho = -0,264$ $p = 0,109$	$\rho = -0,226$ $p = 0,173$	$\rho = -0,271$ $p = 0,099$	$\rho = -0,241$ $p = 0,145$	$\rho = -0,184$ $p = 0,269$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

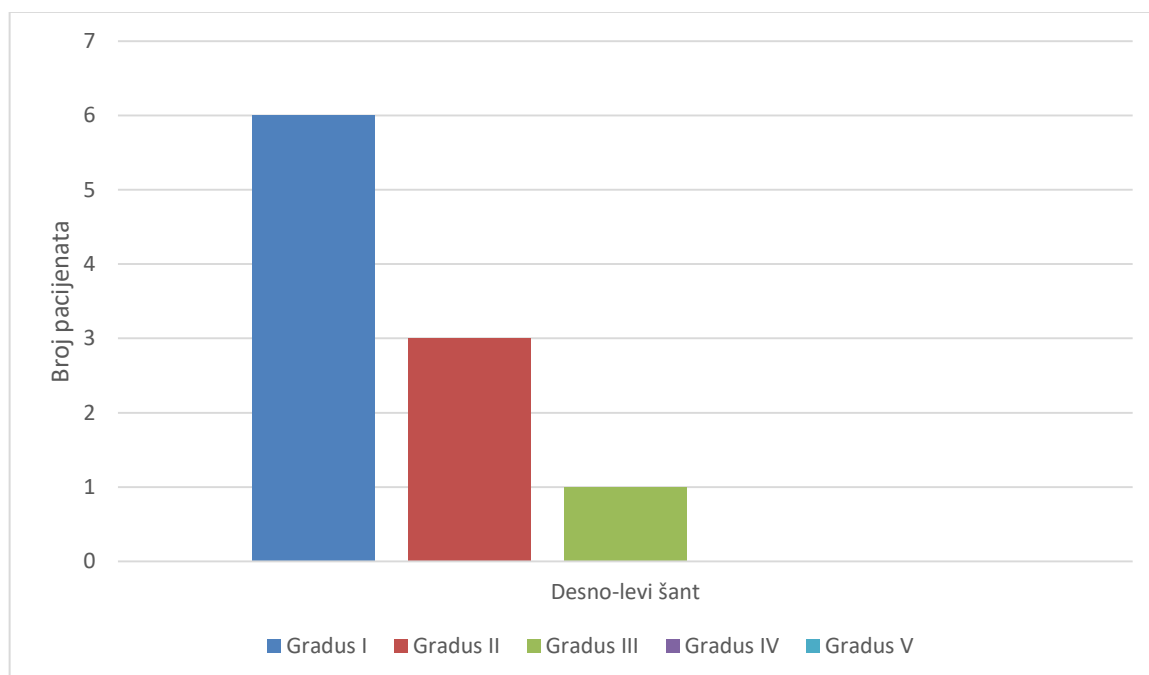
Pokazana je značajna povezanost između mesečne učestalosti napada i većih vrednosti IP za ACA, ACM, ACP i AV.

4.3.4 REZULTATI DETEKCIJE MES KOD BOLESNIKA SA GTT

MES su ispitivani kod 38 bolesnika sa GTT. U ispitivanoj grupi bolesnika sa GTT nije bilo ispitanika kod kojih su detektovani MES.

4.3.5 REZULTATI TCD BUBBLE TESTA KOD BOLESNIKA SA GTT

TCD bubble test je rađen kod 38 bolesnika sa GTT i bio je pozitivan kod 10 (26,31%) bolesnika. Utvrđena je sledeća distribucija: RLS gradus I u 6 (60,0%) pacijenta, RLS gradus II u 3 (30,0%) pacijenta, RLS gradus III u 1 (10,0%) pacijenta, RLS gradus IV i RLS gradus V nisu zabeleženi ni u jednom slučaju (Grafikon 3).



Grafikon 3. Gradacija RLS kod pacijenata sa GTT sa pozitivnim TCD bubble testom

U Tabeli 44 pokazano je poređenje demografskih osobina, uzrasta u vreme početka bolesti, uzrasta u vreme istraživanja i porodične anamneze za primarne glavobolje kod bolesnika sa GTT sa pozitivnim i negativnim TCD bubble testom.

Tabela 44. Demografske osobine, uzrast u vreme početka bolesti, uzrast u vreme istraživanja, pozitivna porodična anamneza za primarne glavobolje kod bolesnika sa GTT sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom

Demografska osobina	GTT bolesnici sa pozitivnim TCD bubble testom N= 10	GTT bolesnici sa negativnim TCD bubble testom N=28	p vrednost
Rod– muškarci, n (%)	4 (40,0)	13 (46,4)	0,697
Starost u vreme ispitivanja, $\bar{x} \pm SD$, godine	40,40±12,82	41,32±12,53	0,817
Starost u vreme pojave prve glavobolje, $\bar{x} \pm SD$, godine	30,20±9,02	32,96±11,52	0,174
Trajanje bolesti, $\bar{x} \pm SD$, godina	10,30±12,47	8,36±10,06	0,090
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi, n (%)	0	1 (3,57)	0,545

Nije utvrđena razlika u demografskim osobinama, uzrastu u vreme početka bolesti, uzrastu u vreme istraživanja i pozitivnoj porodičnoj anamnezi za primarne glavobolje između dve grupe bolesnika sa GTT, sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom.

Poređenje kliničkih osobina kod bolesnika sa GTT sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom navedeno je u Tabeli 45.

Tabela 45. Kliničke osobine kod bolesnika sa GTT sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom

Klinička osobina	GTT bolesnici sa pozitivnim TCD-bubble testom N = 10	GTT bolesnici sa negativnim TCD-bubble testom N = 28	p vrednost
Učestalost, broj dana sa glavoboljom mesečno, $\bar{x} \pm SD$	3,60±2,46	4,79±2,93	0,474
Trajanje napada, $\bar{x} \pm SD$, sati	3,40±1,02	3,18±1,00	0,351
Intenzitet bola (0-10), $\bar{x} \pm SD$	5,00±1,00	5,21±1,24	0,464
Kvalitet bola, pulsirajući, n (%)	0 (0,0)	2 (7,1)	0,435
Hemikranijalna lokalizacija bola, n (%)	3 (30,0)	2 (7,1)	0,066
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu, n (%)	2 (20,0)	1 (3,6)	0,098
Foto-, fono-, osmofobija, n (%)	0 (0,0)	2 (7,1)	0,385
Mučnina / povraćanje, n (%)	1 (10,0)	0 (0,0)	0,090

Nije pokazana razlika u kliničkim osobinama između dve grupe bolesnika sa GTT, sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom.

4.3.6 KORELACIJA BHI SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM OSOBINAMA KOD BOLESNIKA SA GTT

BHI je izmeren u 38 bolesnika sa GTT. U Tabeli 46 prikazana je korelacija BHI sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i pozitivnom porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa GTT.

Tabela 46. Korelacija BHI sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa GTT

Demografske osobine	BHI (ACM) 1,401±0,428
Rod – muškarci	$\rho = -0,019, p = 0,908$
Starost u vreme ispitivanja	$r = -0,412, p = 0,010$
Starost u vreme pojave prve glavobolje	$r = -0,284, p = 0,084$
Trajanje bolesti	$\rho = -0,294, p = 0,073$
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi	$\rho = 0,218, p = 0,189$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

Pokazana je povezanost mlađeg uzrasta u vreme ispitivanja i većih vrednosti BHI.

U Tabeli 47 prikazana je korelacija BHI sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa GTT. Nije pokazana značajna povezanost BHI sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa GTT.

Tabela 47. Korelacija BHI sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa GTT

Kliničke osobine	BHI (ACM) 1,401±0,428
Učestalost	$\rho = 0,037, p = 0,827$
Trajanje napada	$\rho = -0,224, p = 0,176$
Intenzitet bola	$\rho = -0,225, p = 0,174$
Pulsirajući kvalitet bola	$\rho = -0,075, p = 0,653$
Hemikranijalna lokalizacija bola	$\rho = -0,078, p = 0,641$
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu	$\rho = 0,183, p = 0,273$
Foto-, fono-, osmofobija	$\rho = -0,118, p = 0,479$
Mučnina / povraćanje	$\rho = 0,233, p = 0,160$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

4.4 KLASITER GLAVOBOLJA

4.4.1 DEMOGRAFSKE I KLINIČKE OSOBINE

Demografske i kliničke osobine su zabeležene kod 155 bolesnika sa KG koji su ispitivani i lečeni u Centru za glavobolje Klinike za neurologiju KCS u periodu od januara 2006. do decembra 2015. godine.

U Tabeli 48 prikazane su demografske osobine, uzrast u vreme početka bolesti, uzrast u vreme istraživanja i pozitivna porodična anamneza za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa KG.

Tabela 48. Demografske osobine, uzrast u vreme početka bolesti, uzrast u vreme istraživanja i pozitivna porodična anamneza za primarne glavobolje kod bolesnika sa KG

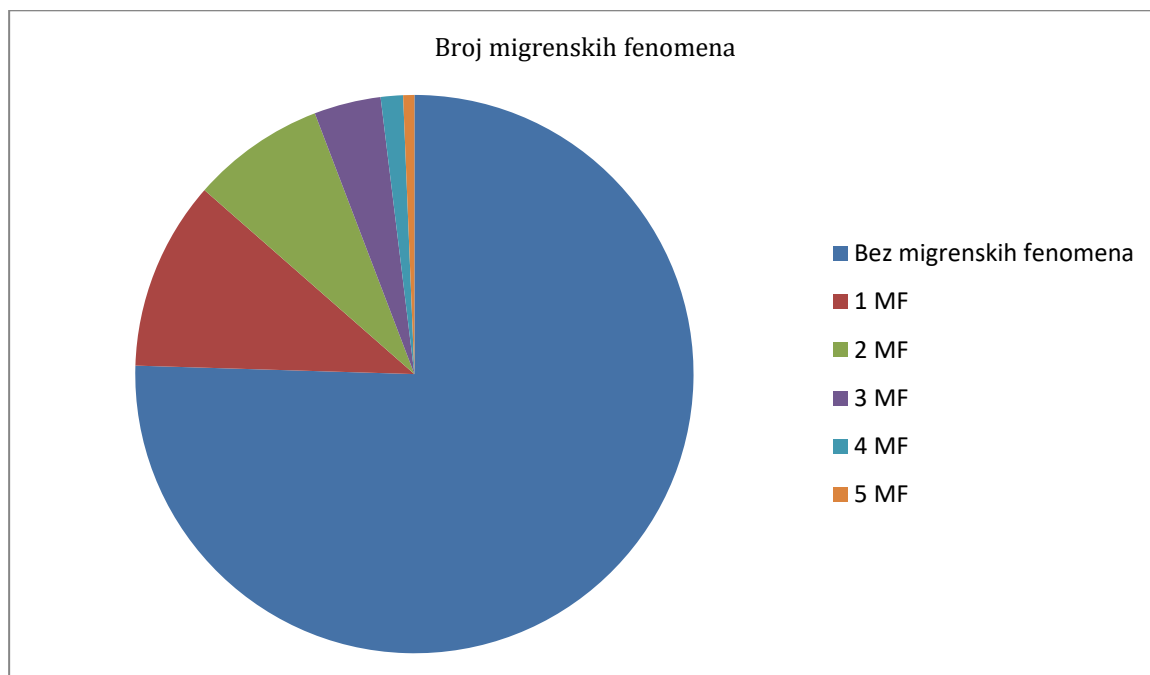
Demografska osobina	KG, N=155
Rod– muškarci, n (%)	103 (66,5)
Starost u vreme ispitivanja, $\bar{x} \pm SD$, godine	41,14±13,45
Starost u vreme pojave prve glavobolje, $\bar{x} \pm SD$, godine	33,76±13,96
Trajanje bolesti, $\bar{x} \pm SD$, godina	7,29±7,42
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi, n (%)	26 (16,8)

U Tabeli 49 prikazane su kliničke osobine glavobolje kod bolesnika sa KG.

Tabela 49. Kliničke osobine glavobolje kod bolesnika sa KG

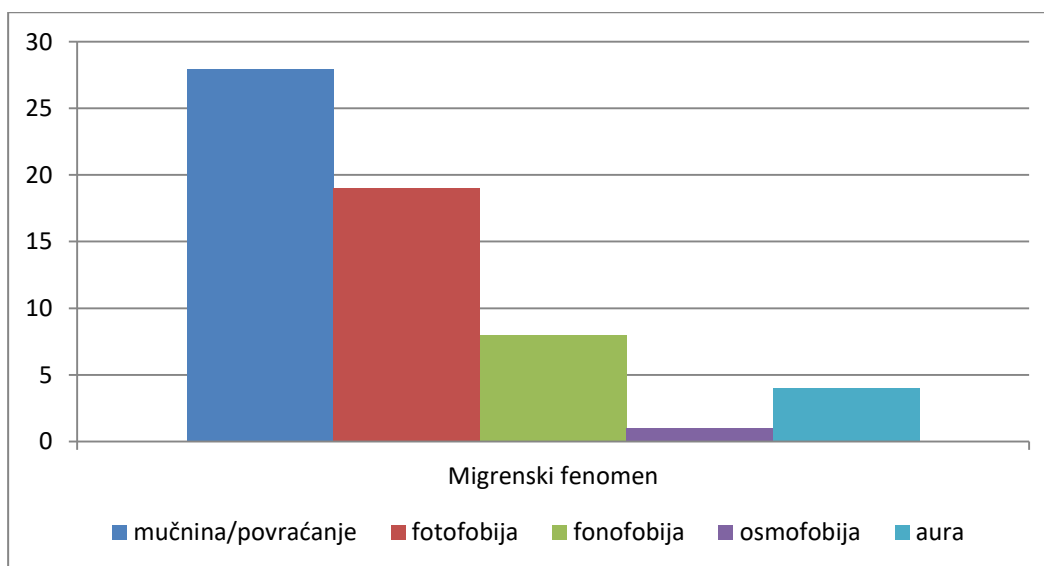
Klinička osobina	KG, N =155
Učestalost, broj dana sa glavoboljom mesečno, $\bar{x} \pm SD$	25,74±7,82
Učestalost, broj napada dnevno, $\bar{x} \pm SD$	2,42±1,84
Trajanje napada, $\bar{x} \pm SD$, minuta	110,03±80,65
Intenzitet bola (0-10), $\bar{x} \pm SD$	9,94±0,25
Kvalitet bola, oštar, n (%)	133 (85,8)
Hemikranijalna lokalizacija bola, n (%)	81 (52,5)
Pogoršanje bola pri fizičkom naporu, n (%)	34 (21,9)
Foto-, fono-, osmofobija, n (%)	20 (12,9)
Mučnina / povraćanje, n (%)	28 (18,1)
Aura, n (%)	4 (2,6)
Prisutni migrenski fenomeni, n (%)	38 (24,5)

Prisustvo samo jednog migrenskog fenomena (MF) registrovano je u 17 (11,0%) bolesnika, dva u 12 (7,7%) bolesnika, tri u 6 (3,9%) bolesnika, četiri u 2 (1,3%) bolesnika, a 5 MF imao je samo jedan (0,6%) bolesnik (Grafikon 4).



Grafikon 4. Broj MF prisutnih kod pacijenata sa KG

Distribucija pojedinih MF kod pacijenata sa KG prikazana je grafikonom 5.



Grafikon 5. Distribucija pojedinih MF kod pacijenata sa KG

Kako je prikazano Grafikonom 5, najčešći MF bili su mučnina / povraćanje, prisutni u 28 (18,1%) bolesnika, a zatim obostrana fotofobija u 19 (12,3%) bolesnika, fonofobija u njih 8 (5,2%) i osmofobija kod jednog (0,6%) bolesnika. Auru su imala četiri (2,6%) bolesnika.

Poređenje demografskih osobina i lične i porodične anamneze između grupa pacijenata sa KG sa i bez MF prikazano je u Tabeli 50.

Tabela 50. Demografske osobine i lična i porodična anamneza u pacijenata sa KG sa i bez MF

Demografske osobine	Bolesnici sa KG i MF N=38	Bolesnici sa KG bez MF N=117	p vrednost
Rod – muškarci, n (%)	23 (60,5%)	80 (68,4%)	0,430
Starost u vreme ispitivanja, $\bar{x} \pm SD$, godine	38,4±11,6	42,0±14,0	0,152
Starost na početku glavobolje, $\bar{x} \pm SD$, godine	31,1 ± 12,5	34,6 ± 14,4	0,185
Migrena u ličnoj anamnezi, n(%)	3 (7,9)	4 (3,4)	0,636
Klaster glavobolja u porodičnoj anamnezi, n (%)	1 (5,9)	6 (9,7)	1,000
Migrena u porodičnoj anamnezi, n (%)	8 (21,0)	13 (11,1)	0,724
Vreme proteklo od prvog napada do postavljanja dijagnoze, $\bar{x} \pm SD$, godine	7,1 ± 8,7	7,4 ± 7,5	0,774

Grupa bolesnika sa MF nije se razlikovala od grupe bolesnika bez MF ni u jednom demografskom obeležju, niti prema podacima o primarnim glavoboljima u ličnoj i porodičnoj anamnezi.

U Tabeli 51 su prikazane osobine klaster napada i bola kod obolelih od KG sa i bez MF.

Tabela 51. Osobine klaster napada i bola u pacijenata sa KG sa i bez MF

Klaster napad i bol	Bolesnici sa KG i MF N=38	Bolesnici sa KG bez MF N=117	p vrednost
Dnevna učestalost, $\bar{x} \pm SD$	2,6±2,1	2,4±1,8	0,430
Trajanje napada, $\bar{x} \pm SD$, minuti	142,6±111,8	100,7±88,0	0,053
Kvalitet bola – oštar, n (%)	31 (88,6)	102 (88,7)	1,000
Lokalizacija bola – periokularna, n (%)	28 (77,8)	95 (81,9)	0,629
Prisustvo noćnih napada, n (%)	23 (63,9)	81 (70,4)	0,537
Pogoršanje pri naporu, n (%)	7 (20,6)	4 (4,1)	0,006

Grupa bolesnika sa MF nije se razlikovala od grupe bolesnika bez MF ni u jednoj osobini klaster napada, niti osobini bola.

U Tabeli 52 upoređene su osobine KAS kod bolesnika sa KG i MF sa osobinama KAS kod bolesnika sa KG bez MF.

Tabela 52. Osobine istostranih KAS udruženih sa bolom u pacijenata sa KG sa i bez MF

Istostrani KAS	Bolesnici sa KG i MF N=38	Bolesnici sa KG bez MF N=117	<i>p</i> vrednost
Prisutni, n (%)	35 (92,1)	109 (93,2)	0,731
Broj KAS, $\bar{x} \pm SD$	2,8±1,2	2,5±1,2	0,121
Konjunktivalna hiperemija, n (%)	31 (81,6)	81 (69,2)	0,152
Suzenje, n (%)	33 (86,8)	89 (76,1)	0,179
Nazalna kongestija ili rinoreja, n (%)	26 (68,4)	81 (69,2)	1,000
Otok kapka ili ptoza, n (%)	9 (23,7)	30 (25,6)	1,000
Mioza, n (%)	1 (2,6)	4 (3,4)	1,000
Crvenilo lica, n (%)	2 (5,3)	2 (1,7)	0,252
Znojenje lica, n (%)	5 (13,2)	1 (0,85)	0,004

U grupi pacijenata sa KG sa MF, veći broj pacijenata je imao istostrano znojenje polovine lica u odnosu na grupu bez MF; 13,2% vs 0,85% (P=0,004). Drugi KAS su bili jednako prisutni u obe ispitivane grupe.

Pozitivna i značajna korelacija postojala je između broja KAS i broja MF ($r=0,160$, $P=0,046$).

U Tabeli 53 prikazane su karakteristike klaster perioda.

Tabela 53. Karakteristike periodičnosti napada u pacijenata sa KG sa i bez MF

Periodičnost napada	Bolesnici sa KG i MF N=38	Bolesnici sa KG bez MF N=117	<i>p</i> vrednost
Sezonska distribucija klaster perioda, n (%)	18 (64,3)	46 (56,8)	0,514
Broj klaster perioda godišnje, $\bar{x} \pm SD$	1,4 ± 0,7	1,6 ± 0,7	0,340
Trajanje klaster perioda, $\bar{x} \pm SD$, dani	40,3 ± 23,4	37,9 ± 30,1	0,285

Bolesnici sa KG i MF se nisu razlikovali prema osobinama perioda od bolesnika sa KG bez MF.

TCD ispitivanje je obavljeno kod 35 bolesnika, a u Tabeli 54 je naveden broj bolesnika prema razlozima zbog kojih TCD ispitivanje nije obavljeno.

Tabela 54. Razlozi zbog kojih bolesnici sa KG nisu učestvovali u TCD istraživanju

Razlozi za isključenje iz TCD ispitivanja	Broj bolesnika
Nisu prihvatili snimanje	0
Dve vrste primarne glavobolje	1
Terapija lekovima koji utiču na hemodinamske parametre (beta-blokatori ili antagonistima kalcijumovih kanala)	1
Nedovoljna transparentnost koštanih prozora	1
Stenoza ili patološka angulacija karotidnih / vertebralnih arterija, debljina IMK > 1,5mm	1
Stenoza intrakranijalnih arterija	0

4.4.2 KORELACIJA SBP SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM OSOBINAMA

SBP je merena kod 35 bolesnika sa KG. U Tabeli 55 prikazana je korelacija SBP sa navedenim prosečnim SBP po pojedinim arterijama, sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i pozitivnom porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa KG.

Tabela 55. Korelacija SBP sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i pozitivnom porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa KG

SBP $\bar{x} \pm SD$, cm/s	ACA 43,042±9,588	ACM 53,571±11,146	ACP 33,957±5,390	AV 33,528±5,158	AB 38,068±7,201
Rod– muškarci	$\rho = -0,304$ $p = 0,076$	$\rho = -0,319$ $p = 0,061$	$\rho = -0,464$ $p = 0,005$	$\rho = -0,279$ $p = 0,105$	$\rho = -0,287$ $p = 0,100$
Starost u vreme ispitivanja	$r = -0,416$ $p = 0,013$	$r = -0,425$ $p = 0,011$	$r = -0,391$ $p = 0,020$	$r = -0,428$ $p = 0,010$	$r = -0,342$ $p = 0,048$
Starost u vreme pojave prve glavobolje	$r = -0,274$ $p = 0,112$	$r = -0,276$ $p = 0,109$	$r = -0,274$ $p = 0,112$	$r = -0,256$ $p = 0,138$	$r = -0,267$ $p = 0,126$
Trajanje bolesti	$\rho = -0,296$ $p = 0,084$	$\rho = -0,341$ $p = 0,045$	$\rho = -0,246$ $p = 0,155$	$\rho = -0,384$ $p = 0,023$	$\rho = -0,146$ $p = 0,411$
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi	$\rho = -0,173$ $p = 0,319$	$\rho = -0,075$ $p = 0,668$	$\rho = -0,066$ $p = 0,704$	$\rho = -0,023$ $p = 0,895$	$\rho = -0,195$ $p = 0,268$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

Nije pokazana značajna povezanost SBP sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i pozitivnom porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa KG.

U Tabeli 56 prikazana je korelacija SBP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa KG.

Tabela 56. Korelacija SBP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa KG

SBP $\bar{x} \pm SD$, cm/s	ACA 43,042±9,588	ACM 53,571±11,146	ACP 33,957±5,390	AV 33,528±5,158	AB 38,068±7,201
Učestalost - mesečna	$\rho = -0,094$ $p = 0,592$	$\rho = -0,217$ $p = 0,211$	$\rho = -0,161$ $p = 0,355$	$\rho = -0,129$ $p = 0,460$	$\rho = -0,009$ $p = 0,958$
Učestalost, broj napada dnevno	$\rho = 0,019$ $p = 0,912$	$\rho = -0,231$ $p = 0,181$	$\rho = -0,059$ $p = 0,735$	$\rho = -0,149$ $p = 0,393$	$\rho = 0,057$ $p = 0,750$
Trajanje napada	$\rho = -0,069$ $p = 0,695$	$\rho = 0,023$ $p = 0,898$	$\rho = -0,062$ $p = 0,724$	$\rho = 0,156$ $p = 0,371$	$\rho = -0,021$ $p = 0,908$
Intenzitet bola	$\rho = -0,058$ $p = 0,741$	$\rho = 0,076$ $p = 0,666$	$\rho = -0,027$ $p = 0,879$	$\rho = 0,053$ $p = 0,761$	$\rho = -0,042$ $p = 0,814$
Kvalitet bola, oštar	$\rho = 0,129$ $p = 0,459$	$\rho = 0,024$ $p = 0,890$	$\rho = 0,097$ $p = 0,579$	$\rho = 0,057$ $p = 0,747$	$\rho = 0,055$ $p = 0,757$
Lateralizacija bola, levo	$\rho = 0,164$ $p = 0,347$	$\rho = -0,002$ $p = 0,991$	$\rho = 0,025$ $p = 0,889$	$\rho = 0,004$ $p = 0,984$	$\rho = 0,204$ $p = 0,247$
Broj KAS	$\rho = 0,108$ $p = 0,537$	$\rho = 0,083$ $p = 0,634$	$\rho = 0,065$ $p = 0,709$	$\rho = -0,144$ $p = 0,410$	$\rho = 0,018$ $p = 0,919$
Prisutni migrenski fenomeni	$\rho = 0,190$ $p = 0,275$	$\rho = 0,062$ $p = 0,722$	$\rho = 0,164$ $p = 0,346$	$\rho = -0,025$ $p = 0,884$	$\rho = 0,238$ $p = 0,176$
Sezonska distribucija klaster perioda	$\rho = 0,081$ $p = 0,642$	$\rho = -0,063$ $p = 0,721$	$\rho = -0,009$ $p = 0,957$	$\rho = 0,185$ $p = 0,288$	$\rho = 0,102$ $p = 0,565$
Broj klaster perioda godišnje	$\rho = -0,141$ $p = 0,420$	$\rho = -0,271$ $p = 0,115$	$\rho = -0,220$ $p = 0,203$	$\rho = 0,047$ $p = 0,787$	$\rho = -0,113$ $p = 0,524$
Trajanje klaster perioda	$\rho = -0,304$ $p = 0,076$	$\rho = -0,455$ $p = 0,006$	$\rho = -0,344$ $p = 0,043$	$\rho = 0,430$ $p = 0,010$	$\rho = 0,336$ $p = 0,052$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

Pokazana je značajna obrnuta povezanost između trajanja klaster perioda i vrednosti SBP izmerenih nad ACM i ACP, i značajna pozitivna povezanost između trajanja klaster perioda i vrednosti SBP izmerenih nad AV. Nije pokazana značajna povezanost SBP sa drugim kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa KG.

4.4.3 KORELACIJA IP SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM OSOBINAMA

IP meren je kod 35 bolesnika sa KG.

U Tabeli 57 prikazana je korelacija IP sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i pozitivnom porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa KG.

Tabela 57. Korelacija IP sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i pozitivnom porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa KG

IP	ACA 0,711±0,115	ACM 0,722±0,117	ACP 0,717±0,098	AV 0,722±0,112	AB 0,725±0,122
Rod– muškarci	$\rho = 0,418$ $p = 0,012$	$\rho = 0,324$ $p = 0,058$	$\rho = 0,512$ $p = 0,002$	$\rho = 0,324$ $p = 0,058$	$\rho = 0,264$ $p = 0,126$
Starost u vreme ispitivanja	$r = 0,312$ $p = 0,068$	$r = 0,089$ $p = 0,612$	$r = 0,279$ $p = 0,105$	$r = 0,268$ $p = 0,120$	$r = 0,183$ $p = 0,293$
Starost u vreme pojave prve glavobolje	$r = 0,364$ $p = 0,032$	$r = 0,162$ $p = 0,351$	$r = 0,325$ $p = 0,057$	$r = 0,171$ $p = 0,327$	$r = 0,180$ $p = 0,302$
Trajanje bolesti	$\rho = -0,031$ $p = 0,859$	$\rho = -0,169$ $p = 0,330$	$\rho = 0,003$ $p = 0,988$	$\rho = 0,321$ $p = 0,060$	$\rho = 0,071$ $p = 0,686$
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi	$\rho = 0,062$ $p = 0,724$	$\rho = -0,009$ $p = 0,960$	$\rho = 0,106$ $p = 0,544$	$\rho = -0,076$ $p = 0,664$	$\rho = -0,072$ $p = 0,682$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

Pokazana je značajna povezanost većih vrednosti IP za ACA sa muškim rodom i starijim uzrastom u vreme pojave prve glavobolje.

U Tabeli 58 prikazana je korelacija IP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa KG.

Pokazana je značajna povezanost većih vrednosti IP u ACA sa većom mesečnom učestalošću ataka, kao i za ACP, AV i AB sa dužim trajanjem klaster perioda.

Tabela 58. Korelacija IP sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa KG

IP	ACA 0,711±0,115	ACM 0,722±0,117	ACP 0,717±0,098	AV 0,722±0,112	AB 0,725±0,122
Učestalost - mesečna	$\rho = 0,447$ $p = 0,007$	$\rho = 0,229$ $p = 0,187$	$\rho = 0,272$ $p = 0,114$	$\rho = 0,205$ $p = 0,238$	$\rho = 0,104$ $p = 0,551$
Učestalost, broj napada dnevno	$\rho = 0,263$ $p = 0,127$	$\rho = 0,168$ $p = 0,336$	$\rho = 0,188$ $p = 0,280$	$\rho = 0,206$ $p = 0,236$	$\rho = 0,075$ $p = 0,669$
Trajanje napada	$\rho = 0,009$ $p = 0,961$	$\rho = -0,089$ $p = 0,610$	$\rho = 0,219$ $p = 0,206$	$\rho = 0,031$ $p = 0,857$	$\rho = 0,348$ $p = 0,041$
Intenzitet bola	$\rho = -0,231$ $p = 0,182$	$\rho = -0,122$ $p = 0,486$	$\rho = -0,141$ $p = 0,420$	$\rho = -0,171$ $p = 0,325$	$\rho = -0,120$ $p = 0,492$
Kvalitet bola, oštar	$\rho = 0,152$ $p = 0,382$	$\rho = 0,320$ $p = 0,061$	$\rho = 0,182$ $p = 0,296$	$\rho = 0,082$ $p = 0,639$	$\rho = 0,096$ $p = 0,583$
Lateralizacija bola, levo	$\rho = -0,233$ $p = 0,178$	$\rho = 0,058$ $p = 0,741$	$\rho = -0,164$ $p = 0,347$	$\rho = -0,149$ $p = 0,393$	$\rho = -0,360$ $p = 0,034$
Broj KAS	$\rho = 0,030$ $p = 0,862$	$\rho = -0,131$ $p = 0,453$	$\rho = 0,162$ $p = 0,354$	$\rho = 0,004$ $p = 0,980$	$\rho = 0,040$ $p = 0,821$
Prisutni migrenski fenomeni	$\rho = 0,063$ $p = 0,717$	$\rho = -0,201$ $p = 0,247$	$\rho = -0,006$ $p = 0,974$	$\rho = 0,026$ $p = 0,883$	$\rho = -0,183$ $p = 0,292$
Sezonska distribucija klaster perioda	$\rho = 0,137$ $p = 0,432$	$\rho = 0,092$ $p = 0,599$	$\rho = 0,067$ $p = 0,701$	$\rho = -0,108$ $p = 0,537$	$\rho = -0,017$ $p = 0,923$
Broj klaster perioda godišnje	$\rho = 0,163$ $p = 0,349$	$\rho = -0,044$ $p = 0,802$	$\rho = 0,078$ $p = 0,654$	$\rho = -0,025$ $p = 0,885$	$\rho = -0,034$ $p = 0,845$
Trajanje klaster perioda	$\rho = 0,230$ $p = 0,183$	$\rho = 0,173$ $p = 0,320$	$\rho = 0,414$ $p = 0,013$	$\rho = 0,499$ $p = 0,002$	$\rho = 0,399$ $p = 0,018$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

4.4.4 REZULTATI DETEKCIJE MES KOD BOLESNIKA SA KG

Detekcija MES je obavljena kod 35 bolesnika sa KG .U ispitivanoj grupi bolesnika sa KG nije bilo ispitanika kod kojih su detektovani MES.

4.4.5 REZULTATI BUBBLE TESTA KOD BOLESNIKA SA KG

Bubble test je urađen kod 35 bolesnika sa KG. Test je bio pozitivan kod 8 (22,85%) bolesnika sa KG. U Tabeli 59 pokazano je poređenje demografskih osobina, uzrasta u vreme početka bolesti, uzrasta u vreme istraživanja i pozitivne porodične anamneze za primarne glavobolje kod bolesnika sa KG sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom.

Tabela 59. Demografske osobine, uzrast u vreme početka bolesti, uzrast u vreme istraživanja, pozitivna porodična anamneza za primarne glavobolje kod bolesnika sa KG sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom

Demografska osobina	KG bolesnici sa pozitivnim Bubble testom N = 8	KG bolesnici sa negativnim Bubble testom N = 27	p vrednost
Rod– muškarci, n (%)	5 (62,5)	20 (74,1)	0,661
Starost u vreme ispitivanja, $\bar{x} \pm SD$, godine	42,00±12,14	44,259±11,93	0,652
Starost u vreme pojave prve glavobolje, $\bar{x} \pm SD$, godine	32,00±13,18	34,89±11,08	0,552
Trajanje bolesti, $\bar{x} \pm SD$, godina	10,00±6,14	9,41±5,24	0,795
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi, n (%)	3 (37,5)	11 (40,74)	1,000

Nije pokazana značajna razlika u demografskim osobinama, uzrastu u vreme početka bolesti, uzrastu u vreme istraživanja i porodičnoj anamnezi za primarne glavobolje između bolesnika sa KG sa pozitivnim i bolesnika sa KG sa negativnim TCD-bubble testom.

Poređenje kliničkih osobina kod bolesnika sa KG sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom navedeno je u Tabeli 60.

Tabela 60. Kliničke osobine kod bolesnika sa KG sa pozitivnim i negativnim TCD-bubble testom

Klinička osobina	KG bolesnici sa pozitivnim Bubble testom N= 8	KG bolesnici sa negativnim Bubble testom N= 27	p vrednost
Učestalost, broj dana sa glavoboljom mesečno, $\bar{x} \pm SD$	20,625±7,26	25,037±8,05	0,096
Učestalost, broj napada dnevno, $\bar{x} \pm SD$	2,125±1,88	2,648±1,82	0,497
Trajanje napada, $\bar{x} \pm SD$, minuta	108,75±53,95	78,148±42,21	0,112
Intenzitet bola (0-10), $\bar{x} \pm SD$	9,875±0,33	9,888±0,31	0,917
Kvalitet bola, oštar, n (%)	6 (75,0)	24 (88,9)	0,568
Lateralizacija bola, levo, n (%)	4 (50,0)	10 (37,04)	0,628
Broj KAS, $\bar{x} \pm SD$	3,00±1,00	2,44±0,74	0,105
Prisutni migrenski fenomeni, n (%)	5 (62,5)	13 (48,15)	0,691
Sezonska distribucija klaster perioda, n (%)	6 (75,0)	18 (66,7)	0,186
Broj klaster perioda godišnje, $\bar{x} \pm SD$	0,832±0,52	1,204±0,56	0,113
Trajanje klaster perioda, $\bar{x} \pm SD$, dani	41,25±22,19	46,111±25,47	0,639

Nije pokazana značajna razlika u kliničkim osobinama između bolesnika sa KG sa pozitivnim i bolesnika sa KG sa negativnim TCD-bubble testom.

4.4.6 KORELACIJA BHI SA DEMOGRAFSKIM I KLINIČKIM OSOBINAMA

BHI je izmeren kod 35 bolesnika sa KG.

U Tabeli 61 prikazana je korelacija BHI sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i pozitivnom porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa KG.

Tabela 61. Korelacija BHI sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i pozitivnom porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa KG

Demografske osobine	BHI (ACM) 1,203±0,311
Rod– muškarci,	$\rho = 0,257, p = 0,136$
Starost u vreme ispitivanja	$r = 0,086, p = 0,622$
Starost u vreme pojave prve glavobolje	$r = 0,082, p = 0,641$
Trajanje bolesti	$\rho = 0,051, p = 0,772$
Primarna glavobolja u porodičnoj anamnezi	$\rho = 0,000, p = 1,000$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije, r – Pearsonov koeficijent korelacije

Nije pokazana značajna povezanost BHI sa demografskim osobinama, uzrastom u vreme početka bolesti, uzrastom u vreme istraživanja i pozitivnom porodičnom anamnezom za primarne glavobolje u grupi bolesnika sa KG.

U Tabeli 62 prikazana je korelacija BHI sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa KG.

Nije pokazana značajna povezanost BHI sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa KG.

Tabela 62. Korelacija BHI sa kliničkim osobinama u grupi bolesnika sa KG

Kliničke osobine	BHI (ACM) 1,203±0,311
Učestalost, broj dana sa glavoboljom mesečno	$\rho = 0,000, p = 1,000$
Učestalost, broj napada dnevno	$\rho = 0,103, p = 0,557$
Trajanje napada	$\rho = 0,087, p = 0,621$
Intenzitet bola	$\rho = -0,071, p = 0,685$
Kvalitet bola, oštar	$\rho = -0,020, p = 0,908$
Lateralizacija bola, levo / *BHI (ACMsin)	$\rho = 0,118, p = 0,500$
Broj KAS	$\rho = 0,256, p = 0,137$
Prisutni migrenski fenomeni	$\rho = 0,314, p = 0,066$
Sezonska distribucija klaster perioda	$\rho = 0,019, p = 0,915$
Broj klaster perioda godišnje	$\rho = 0,233, p = 0,178$
Trajanje klaster perioda	$\rho = 0,108, p = 0,538$

ρ – Spearmanov koeficijent korelacije

4.5 POREĐENJE NALAZA TCD PREGLEDA CEREBRALNIH ARTERIJA KOD OSOBA SA RAZLIČITIM TIPOVIMA EPIZODIČNIH PRIMARNIH GLAVOBOLJA

4.5.1 POREĐENJE SBP

Poređenje vrednosti SBP za ACA u ispitivanim grupama prikazano je Tabelom 63.

Tabela 63. SBP (ACA) u ispitivanim grupama

	MA N=100	MO N=70	GTT N=38	KG N=35	ZK N=30
SBP (ACA), $\bar{x} \pm SD$	44,703±7,516	46,828±9,666	44,789±8,321	43,042±9,588	42,783±6,974
<i>p</i> vrednost	vs MO, 0,905 vs GTT, 0,180 vs KG, 0,473 vs ZK, 0,754	vs GTT, 0,822 vs KG, 0,537 vs ZK, 0,934	vs KG, 0,691 vs ZK, 0,106	vs ZK, 0,605	

Nije pokazana značajna razlika u vrednostima SBP za ACA u ispitivanim grupama.

Poređenje vrednosti SBP za ACM u ispitivanim grupama prikazano je Tabelom 64.

Tabela 64. SBP (ACM) u ispitivanim grupama

	MA N=100	MO N=70	GTT N=38	KG N=35	ZK N=30
SBP(ACM), $\bar{x} \pm SD$	56,395±10,817	57,100±10,980	53,723±11,937	53,571±11,146	55,851±11,927
<i>p</i> vrednost	<i>vs</i> MO, 0,500 <i>vs</i> GTT, 0,649 <i>vs</i> KG, 0,320 <i>vs</i> ZK, 0,376	<i>vs</i> GTT, 0,798 <i>vs</i> KG, 0,157 <i>vs</i> ZK, 0, 281	<i>vs</i> KG, 0,957 <i>vs</i> ZK, 0,799	<i>vs</i> ZK, 0,960	

Nije pokazana značajna razlika u vrednostima SBP za ACM u ispitivanim grupama.

Poređenje vrednosti SBP za ACP u ispitivanim grupama prikazano je Tabelom 65.

Tabela 65. SBP (ACP) u ispitivanim grupama

	MA N=100	MO N=70	GTT N=38	KG N=35	ZK N=30
SBP (ACP), $\bar{x} \pm SD$	34,615±4,848	34,878±5,438	34,092±5,539	33,957±5,390	34,866±6,825
<i>p</i> vrednost	<i>vs</i> MO, 0,622 <i>vs</i> GTT, 0,194 <i>vs</i> KG, 0,916 <i>vs</i> ZK, 0,844	<i>vs</i> GTT, 0,354 <i>vs</i> KG, 0,079 <i>vs</i> ZK, 0,050	<i>vs</i> KG, 0,519 <i>vs</i> ZK, 0,514	<i>vs</i> ZK, 0,299	

Nije pokazana značajna razlika u vrednostima SBP za ACP u ispitivanim grupama.

Poređenje vrednosti SBP za AV u ispitivanim grupama prikazano je Tabelom 66.

Tabela 66. SBP (AV) u ispitivanim grupama

	MA N=100	MO N=70	GTT N=38	KG N=35	ZK N=30
SBP (AV), $\bar{x} \pm SD$	34,615±5,806	35,878±6,248	32,684±5,325	33,528±5,158	36,0±6,792
<i>p</i> vrednost	<i>vs</i> MO, 0,868 <i>vs</i> GTT, 0,050 <i>vs</i> KG, 0,515 <i>vs</i> ZK, 0,832	<i>vs</i> GTT, 0,469 <i>vs</i> KG, 0,609 <i>vs</i> ZK, 0,067	<i>vs</i> KG, 0,977 <i>vs</i> ZK, 0,764	<i>vs</i> ZK, 0,544	

Nije pokazana značajna razlika u vrednostima SBP za AV u ispitivanim grupama.

Poređenje vrednosti SBP za AB u ispitivanim grupama prikazano je Tabelom 67.

Tabela 67. SBP (AB) u ispitivanim grupama

	MA N=100	MO N=70	GTT N=38	KG N=35	ZK N=30
SBP (AB), $\bar{x} \pm SD$	38,04±7,405	39,471±7,721	37,157±5,560	38,068±7,201	38,433±7,401
<i>p</i> vrednost	vs MO, 0,502 vs GTT, 0,928 vs KG, 0,233 vs ZK, 0,300	vs GTT, 0,475 vs KG, 0,786 vs ZK, 0,103	vs KG, 809 vs ZK, 0,354	vs ZK, 0,803	

Nije pokazana značajna razlika u vrednostima SBP za AB u ispitivanim grupama.

4.5.2 POREĐENJE IP

Poređenje vrednosti IP za ACA u ispitivanim grupama prikazano je Tabelom 68.

Tabela 68. IP (ACA) u ispitivanim grupama

	MA N=100	MO N=70	GTT N=38	KG N=35	ZK N=30
IP (ACA), $\bar{x} \pm SD$	0,721±0,150	0,674±0,118	0,718±0,181	0,711±0,115	0,701±0,130
<i>p</i> vrednost	vs MO, 0,090 vs GTT, 0,830 vs KG, 0,319 vs ZK, 0,666	vs GTT, 0,551 vs KG, 0,484 vs ZK, 0,445	vs KG, 0,061 vs ZK, 0,787	vs ZK, 0,986	

Nije pokazana značajna razlika u vrednostima IP za ACA u ispitivanim grupama.

Poređenje vrednosti IP za ACM u ispitivanim grupama prikazano je Tabelom 69.

Tabela 69. IP (ACM) u ispitivanim grupama

	MA N=100	MO N=70	GTT N=38	KG N=35	ZK N=30
IP (ACM), $\bar{x} \pm SD$	0,728±0,175	0,677±0,120	0,698±0,200	0,722±0,117	0,720±0,155
<i>p</i> vrednost	vs MO, 0,061 vs GTT, 0,734 vs KG, 0,970 vs ZK, 0,552	vs GTT, 0,209 vs KG, 0,168 vs ZK, 0,541	vs KG, 0,264 vs ZK, 0,911	vs ZK, 0,810	

Nije pokazana značajna razlika u vrednostima IP za ACM u ispitivanim grupama.

Poređenje vrednosti IP za ACP u ispitivanim grupama prikazano je Tabelom 70.

Tabela 70. IP (ACP) u ispitivanim grupama

	MA N=100	MO N=70	GTT N=38	KG N=35	ZK N=30
IP (ACP), $\bar{x} \pm SD$	0,722±0,155	0,678±0,128	0,718±0,198	0,717±0,098	0,718±0,181
<i>p</i> vrednost	vs MO, 0,956 vs GTT, 0,882 vs KG, 0,987 vs ZK, 0,546	vs GTT, 0,064 vs KG, 0,329 vs ZK, 0,238	vs KG, 0,082 vs ZK, 0,387	vs ZK, 0,586	

Nije pokazana značajna razlika u vrednostima IP za ACP u ispitivanim grupama.

Poređenje vrednosti IP za AV u ispitivanim grupama prikazano je Tabelom 71.

Tabela 71. IP (AV) u ispitivanim grupama

	MA N=100	MO N=70	GTT N=38	KG N=35	ZK N=30
IP (AV), $\bar{x} \pm SD$	0,736±0,185	0,667±0,123	0,728±0,184	0,722±0,112	0,708±0,190
<i>p</i> vrednost	vs MO, 0,974 vs GTT, 0,451 vs KG, 0,241 vs ZK, 0,351	vs GTT, 0,444 vs KG, 0,121 vs ZK, 0,095	vs KG, 0,072 vs ZK, 0,869	vs ZK, 0,870	

Nije pokazana značajna razlika u vrednostima IP za AV u ispitivanim grupama.

Poređenje vrednosti IP za AB u ispitivanim grupama prikazano je Tabelom 72.

Tabela 72. IP (AB) u ispitivanim grupama

	MA N=100	MO N=70	GTT N=38	KG N=35	ZK N=30
IP (AB), $\bar{x} \pm SD$	0,744±0,172	0,682±0,149	0,765±0,189	0,725±0,122	0,728±0,175
<i>p</i> vrednost	vs MO, 0,552 vs GTT, 0,877 vs KG, 0,964 vs ZK, 0,449	vs GTT, 0,746 vs KG, 0,735 vs ZK, 0,945	vs KG, 0,070 vs ZK, 0,864	vs ZK, 0,347	

Nije pokazana značajna razlika u vrednostima IP za AB u ispitivanim grupama.

4.5.3 REZULTATI DETEKCIJE MES

Rezultati detekcije MES u ispitivanim grupama prikazani su Tabelom 73.

Tabela 73. Rezultati detekcije MES u ispitivanim grupama

	MA N=135	MO N=70	GTT N=38	KG N=35	ZK N=30
MES, n (%)	14 (10,37)	0	0	0	0

U grupi MA detektovani su MES u 14 (10,37%) bolesnika. U grupama MO, GTT, KG i ZK nisu detektovani MES.

4.5.4 REZULTATI TCD-BUBBLE TESTA

U Tabeli 74 prikazani su rezultati TCD-bubble testa u ispitivanim grupama.

Tabela 74. Rezultati TCD-bubble testa u ispitivanim grupama

	MA N=135	MO N=70	GTT N=38	KG N=35	ZK N=26
Bubble test, n (%)	88 (65,2)	16 (22,9)	10 (26,31)	8 (22,85)	5 (19,2)
p vrednost	vs MO, 0,000 vs GTT 0,000 vs KG, 0,000 vs ZK, 0,029	vs GTT, 0,689 vs KG, 1,000 vs ZK, 0,061	vs KG, 0,734 vs ZK, 0,184	vs ZK 0,108	

TCD-bubble test je bio značajno češće pozitivan u Grupi MA u odnosu na sve druge ispitivane grupe (Tabela 74).

4.5.5 POREĐENJE BHI

Poređenje vrednosti BHI u ispitivanim grupama prikazano je Tabelom 75.

Vrednosti BHI su bile značajno veće kod pacijenata sa MA u odnosu na pacijente sa MO, epizodičnom GTT, KG i u odnosu na ZK (Tabela 75). Nije bilo značajne razlike u izmerenim vrednostim BHI među ostalim grupama bolesnika.

Tabela 75. BHI u ispitivanim grupama

	MA N=100	MO N=70	GTT N=38	KG N=35	ZK N=30
BHI (ACM), $\bar{x} \pm SD$	1,668±0,269	1,411±0,358	1,401±0,428	1,203±0,311	1,195±0,269
<i>p</i> vrednost	vs MO, 0,005 vs GTT, 0,035 vs KG, 0,001 vs ZK, 0,001	vs GTT, 0,971 vs KG, 0,059 vs ZK, 0,080	vs KG, 0,075 vs ZK, 0,088	vs ZK, 0,912	

4.5.6 KORELACIJA NALAZA DETEKCIJE MES, BUBBLE TESTA I BHI U GRUPI MA

Povezanost pozitivnog nalaza detekcije MES, Bubble testa i vrednosti BHI prikazana je Tabelom 76.

Tabela 76. Korelacija nalaza detekcije MES, Bubble testa i BHI u grupi MA

	TCD-Bubble test	BHI
Detekcija MES	$p = 0,022$	$p = 0,569$
BHI	$p = 0,089$	

Pokazana je značajna pozitivna korelacija između pozitivnog TCD-bubble testa i pozitivne detekcije MES. Pozitivan nalaz TCD-bubble testa, kao ni pozitivna detekcija MES, nisu bili povezani sa izmerenim vrednostima BHI.

5. DISKUSIJA

U ovom istraživanju sprovedenom u Centru za glavobolje Klinike za neurologiju KCS je u periodu od deset godina ispitivano i lečeno 153 bolesnika sa MA i 155 bolesnika sa KG. U periodu od dve godine, koliko se sprovodi TCD istraživanje, u Centru za glavobolje lečeno je 116 bolesnika sa MO, 61 bolesnik sa GTT i 35 bolesnika sa KG. To u stvari znači da se Centru za glavobolje javlja oko 60 bolesnika sa MO, 15 bolesnika sa MA, 30 bolesnika sa GTT i 15 bolesnika sa KG godišnje. Ovakva zastupljenost dijagnoza epizodičnih primarnih glavobolja je u skladu sa podacima iz literature prema kojima se zastupljenost pojedinih dijagnoza glavobolja u Centrima za glavobolje značajno razlikuje u odnosu na opštu populaciju. Dijagnoza migrene postavlja se kod skoro 80% pacijenata koji se javljaju u specijalizovane centre za glavobolje¹¹⁰, što je značajno više od učestalosti od oko 14% koja postoji u opštoj populaciji¹¹¹. Odnos učestalosti je obrnut kada je u pitanju epizodična forma GTT koja se javlja kod više od 50% osoba u opštoj populaciji¹¹¹, a u centrima za glavobolje predstavlja manje od 15% postavljenih dijagnoza^{2,110,112}. KG sa životnom prevalencijom koja je manja od 0,5% u opštoj populaciji^{113,114} je retka u odnosu na migrenu i GTT. Međutim, zbog velike onesposobljenosti čiji je uzrok i kliničke prezentacije koja najčešće zahteva dopunsku dijagnostiku, u centrima za glavobolje je ova dijagnoza zastupljena sa oko 2%¹¹². Kako se u Centar za glavobolje Klinike za neurologiju, koji funkcioniše u okviru ustanove tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite, pacijenti javljaju zbog onesposobljenosti do koje dovodi glavobolja, tako je i odnos broja pacijenata u okviru pojedinih grupa primarnih glavobolja u ovom istraživanju drugačiji u odnosu na onaj koji postoji u opštoj populaciji, a sličan zastupljenosti pojedinih entiteta primarnih glavobolja u drugim specijalizovanim centrima za glavobolje.

Čest dijagnostički problem kod primarnih glavobolja predstavlja ispravno razlikovanje migrene od GTT, naročito kod osoba sa čestim glavoboljama kod kojih se često udruženo javljaju oba poremećaja. Dijagnostički kriterijumi razlikuju migrenu od GTT na osnovu osobina glavobolje i postojanja udruženih fenomena¹. Pa tako, kriterijumi za GTT zahtevaju da budu ispunjena dva od četiri kriterijuma koji se odnose na karakteristike glavobolje i koji su ne-migrenski, kao i prisustvo samo jednog udruženog fenomena, odnosno fotofobije ili fonofobije, a bez mučnine i povraćanja. Sa ciljem da razlika između migrene koja klinički liči na GTT i same GTT bude jasnija, u MKG sugerisano je da se pooštre dijagnostički kriterijumi

za GTT. Osnovna razlika u odnosu na važeće kriterijume ogleda se u zahtevu da umesto dve budu ispunjene tri od ukupno četiri karakteristike glavobolje koje su "nemigrenske", kao i da udruženi fenomeni ne budu prisutni. Na ovaj način bi se, povećanjem specifičnosti i istovremenim smanjenjem senzitivnosti kriterijuma, povećao broj pacijenata čije se glavobolje mogu klasifikovati kao GTT ili kao migrena. Ovi rigorozniji dijagnostički kriterijumi, prikazani Tabelom 77, prvi put predloženi drugim izdanjem MKG, i u trećem izdanju ostaju u Dodatku, za sada samo za potrebe istraživanja¹.

Tabela 77. Alternativni dijagnostički kriterijumi¹ za GTT

- A. Epizode glavobolje koja ispunjava kriterijum A za [bilo koju od 2.1 *Retke epizodične glavobolje tenzionog tipa*, 2.2 *Česte epizodične glavobolje tenzionog tipa* i 2.3 *Hronične glavobolje tenzionog tipa*] i dole navedene kriterijume B-D
- B. Epizode glavobolje koja ispunjava kriterijum B za [bilo koju od 2.1 *Retke epizodične glavobolje tenzionog tipa*, 2.2 *Česte epizodične glavobolje tenzionog tipa* i 2.3 *Hronične glavobolje tenzionog tipa*]
- C. Glavobolja ima najmanje tri od sledeće četiri karakteristike:
1. obostrane je lokalizacije
 2. kvalitet u vidu pritiska/stezanja (nepulsirajuća)
 3. blagog do umerenog intenziteta
 4. ne pogoršava se rutinskom fizičkom aktivnošću poput hodanja ili penjanja uz stepenice
- D. Nema mučnine, povraćanja, fotofobije ili fonofobije

Udruženost migrene i GTT je česta. Procenjuje se da 92-94% osoba sa migrenom ima i GTT¹¹⁵. GTT, najčešća primarna glavobolja u opštoj populaciji, i kod osoba sa migrenom se javlja sa sličnom, visokom učestalošću¹¹⁶.

Osim dijagnostičkih poteškoća koje izaziva, udruženost dva tipa glavobolje dodatno otežava donošenje ispravnih zaključaka u istraživanjima patofizioloških mehanizama i terapijskog odgovora. U cilju dobijanja što preciznijih rezultata, iz našeg istraživanja su isključeni bolesnici kod kojih su se javljala oba ova tipa glavobolja.

Mnogi pacijenti koji imaju migrenske napade sa aurom, takođe imaju i napade bez aure¹¹⁷. U našem istraživanju, u ispitivanoj grupi sa MA trećina bolesnika je imala i MO.

Da bi se postavila dijagnoza definitivne KG, dijagnostički kriterijumi zahtevaju da jednostrano lokalizovan bol bude praćen istostranim simptomima autonomne disfunkcije ili osećajem nemira ili uznemirenosti¹. Simptomi koji su inače udruženi sa migrenom kao što su

mučnina, povraćanje, fotofobija, fonofobija i aura, ne bi trebalo da budu deo kliničke prezentacije KG. Prema rezultatima studije urađene u našem Centru, kod svakog četvrtog pacijenta sa KG tokom svakog napada glavobolje javljao se barem jedan migrenski fenomen. Studijom kojom su poređeni udruženi fenomeni kod osoba sa epizodičnom i hroničnom formom KG, pokazano je da se fotofobija ili fonofobija javljaju kod više od 70%, a povraćanje ili mučnina kod više od 20% pacijenata bez razlike u odnosu na formu bolesti¹¹⁸. Nešto niži procenat pacijenata sa MF u našoj grupi bolesnika sa KG je posledica metodologije, pri čemu su u našem istraživanju u grupu KG pacijenata sa MF uključivani samo oni pacijenti kod kojih su se MF fenomeni javljali tokom svakog napada. Prema nekim istraživanjima, fotofobija i fonofobija su MF koji se najčešće javljaju kod osoba sa KG^{32,33,34,118}. Prema našim rezultatima, mučnina i povraćanje, sa učestalošću od 18%, javljaju se češće od fotofobije ili fonofobije¹¹⁹, verovatno zato što smo beležili samo obostranu fotofobiju, pošto je prisustvo fotofobije na strani klaster napada tokom koga je oko crveno, edematozno i suzi, teško proceniti. S druge strane, jednostrana fotofobija i/ili fonofobija se javljaju kod samo 4% osoba sa epizodičnom migrenom u poređenju sa 80% osoba sa epizodičnom KG¹²⁰. Četiri pacijenta sa KG su imala i auru, tri vizuelnu i jedan somatosenzornu. Aura se kod dva pacijenta javljala pre i kod dva tokom napada KG. Prisustvo aure kod samo 2,6% naših pacijenata sa KG potvrđuje rezultate drugih autora prema kojima je KG sa austom retka, ali se opisuje²³. U obe grupe ispitanika je bilo više od 60% muškaraca, međutim, MF su se sa jednakom učestalošću javljali kod oba roda. Istraživanja drugih autora procenjuju da se MF, naročito povraćanje, češće javljaju kod žena u odnosu na muškarce sa KG³³. Prisustvo MF kod naših pacijenata sa KG nije uticalo na vreme proteklo od pojave prve glavobolje do postavljanja dijagnoze, koje je u obe grupe bilo dugo i prosečno iznosilo više od sedam godina. Prisustvo mučnine, povraćanja i fotofobije je, prema rezultatima drugih autora, bilo značajno za odlaganje postavljanja dijagnoze³². Interesantno je da se i tokom ataka migrene mogu da jave udruženi fenomeni tipični za KG. Pa tako rezultati istraživanja u kojima je ispitivana učestalost KAS, govore da se KAS javljaju kod 45-73% pacijenata sa migrenom koji su lečeni u specijalizovanim centrima za glavobolje^{35,36} i kod 27% osoba sa migrenom u populaciji³⁷.

Populacionih studija kojima je procenjivana učestalost bilateralnih MF kod osoba sa KG nema. Prema rezultatima našeg istraživanja, sprovedenog u tercijarnom centru za glavobolje, obostrani MF kod KG se ređe javljaju u poređenju sa jednostranim KAS kod pacijenata sa migrenom, procenjivanim u sličnim uslovima. Patofiziološko objašnjenje za pojavu MF kod

KG pacijenata nedostaje. Lateralnost KAS kod KG posledica je anatomske specifičnosti nociceptivnih puteva, gde više nociceptivnih aferentnih vlakana ostaje ipsilateralno, dok se samo manji broj vlakana ukršta¹²¹. Postoje izvesni dokazi i o tome da ipsilateralna aktivacija hipotalamusa koja se javlja tokom klaster napada dovodi do stimulacije ipsilateralnog i istovremene supresije kontralateralnog trigeminoautonomnog refleksa³⁹. Simptomi koji su udruženi sa migrenom zavise od bilateralne aktivacije različitih kortikalnih i subkortikalnih regiona koji su povezani sa nociceptivnim putevima¹²². Pokazano je da su kod osoba sa migrenom fonofobija, fotofobija, vrtoglavica, mučnina i povraćanje povezani sa intenzitetom bola, dok su osmofobija i disgeuzija povezane sa trajanjem glavobolje¹²³. Na osnovu ovih rezultata, moglo bi se pretpostaviti da će visok intenzitet bola kod osoba sa KG dovesti do pojave MF kod svih pacijenata sa KG. Međutim, uprkos tome što je intenzitet bola kod svih ispitivanih pacijenata sa KG bio visok, MF su se javili kod samo četvrtine obolelih. Za razliku od intenziteta bola, prisustvo MF, prema rezultatima našeg istraživanja, bilo je povezano sa trajanjem napada KG, i to tako što su se MF češće javljali kod pacijenata sa dužim trajanjem napada. Takođe, ima se utisak da postoji pozitivna povezanost između broja ipsilateralnih KAS i broja bilateralnih MF, veći broj KAS je bio povezan sa većim brojem MF kod istog pacijenta. Jedini migrenski dijagnostički kriterijum koji se češće javljao kod KG pacijenata sa MF u odnosu na pacijente bez MF bilo je pogoršanje na napor (20.6% vs 4.1%) što je takođe fenomen tipičan za migrenu. Nemir, značajan dijagnostički kriterijum KG, registrovan je kod oko 83% pacijenata sa KG u studiji koju su objavili Gaul i saradnici¹¹⁸. Uprkos činjenici da tom studijom nije procenjavano pogoršanje na napor¹¹⁸, možemo da pretpostavimo da je kod ostalih pacijenata mirovanje donosilo olakšanje. Jedini ipsilateralno prisutan KAS koji se češće javljao kod KG sa MF u odnosu na KG bez MF bio je znojenje lica. Ovaj fenomen jedinstven je po tome što se u njegovoj osnovi, najverovatnije, istovremeno nalaze parasimpatička hiperfunkcija i simpatički deficit¹²⁴. Rezultati drugih studija, prema kojima većina bolesnika sa KG tokom klaster napada ima i MF³²⁻³⁴ nisu potvrđeni našim istraživanjem. Prisustvo MF utvrđeno je kod samo četvrtine naših pacijenata, podržavajući validnost dijagnostičkih kriterijuma MKG za razlikovanje ove dve vrste primarnih glavobolja¹. Kod pacijenata sa migrenom i KAS, osnovne kliničke razlike između ova dve vrste primarnih glavobolja kao što su trajanje napada, lateralizacija bola i priroda udruženih fenomena, ostaju korisni pokazatelji u postavljanju ispravne dijagnoze¹²⁵.

Učestalost napada glavobolje je u našem istraživanju, ograničenom na epizodične forme primarnih glavobolja, donekle bila unapred određena. Prema MKG¹, učestalost napada kod

epizodične migrene, kao i kod epizodične GTT ne prelazi 15 dana sa glavoboljom mesečno. Učestalost napada, koja se kod KG izražava na dnevnom nivou, kod epizodične forme iznosi od jednog napada u dva dana do osam dnevno, tokom bar polovine bolnog perioda. Učestalost napada u grupi MA je iznosila manje od jednog mesečno, značajno manje u odnosu na grupu MO u kojoj su pacijenti prosečno imali $2,57 \pm 1,76$ dana u mesecu sa glavoboljom. U grupi GTT pacijenti su u proseku imali $4,40 \pm 2,52$ dana u mesecu sa glavoboljom, pri čemu ni jedan ispitivani pacijent nije imao manje od jednog napada mesečno, odnosno nije ispunjavao kriterijume za retku epizodičnu GTT, već su svi pacijenti iz GTT grupe imali čestu epizodičnu GTT. Kada je u pitanju KG, dnevna učestalost napada iznosila je $2,42 \pm 1,84$, što je u skladu sa kriterijumima MKG, dok je prosečan broj dana sa glavoboljom u mesecu tokom bolnog perioda iznosio $25,74 \pm 7,82$.

Intenzitet bola, koji je prema MKG¹, u napadu migrene umeren ili visok, u napadu GTT blag ili umeren, a u napadu KG visok ili veoma visok, prema rezultatima našeg istraživanja je u grupi MA na VAS skali bio ocenjen ocenom $8,08 \pm 1,76$, u grupi MO $8,64 \pm 1,03$, u grupi GTT $4,89 \pm 1,23$, a u grupi KG $9,94 \pm 0,25$. Pulsirajući kvalitet bola, kao tipično obeležje migrene, imalo je skoro 80% pacijenata sa MA i više od 90% pacijenata sa MO, a samo oko 10% pacijenata u grupi GTT i manje od 15% u grupi KG. Pogoršanje bola pri fizičkom naporu, takođe tipičnu migrensku osobinu, imalo je više od 70% pacijenata u MA grupi, više od 90% pacijenata u MO grupi, a manje od 10% pacijenata u grupi GTT i nešto više od 20% pacijenata u grupi KG.

Udruženi fenomeni, koji su tipični za migrenske napade, fotofobija, fonofobija i osmofobija, javljali su se kod skoro 90% pacijenata sa MA, više od 95% pacijenata iz MO grupe, 10% pacijenata sa GTT i oko 12% pacijenata sa KG. U sličnom odnosu javljali su se i mučnina i povraćanje, takođe tipični migrenski udruženi fenomeni, i to sa učestalošću od skoro 80% u grupi MA, preko 90% u grupi MO, manje od 5% u grupi GTT i manje od 20% u grupi KG. Navedeni podaci pokazuju da su ispitanici u različitim grupama primarnih glavobolja dobro dijagnostikovani, što znači da se dobijeni rezultati mogu smatrati pouzdanim.

Prema rezultatima našeg istraživanja tipične migrenske osobine bile su zastupljenije u grupi MO u odnosu na grupu MA, ali bez statistički značajne razlike. Ovaj rezultat se može objasniti činjenicom da kod pacijenata sa MA, aura predstavlja najznačajniji simptom koji najviše uznemirava i brine, i najviše zaokuplja pažnju pacijenta, pri čemu osobine same

glavobolje i drugih udruženih fenomena bivaju neprepoznate i neregistrovane. Ovakvom rezultatu nesumnjivo doprinosi i to što se u Centar za glavobolje pacijenti sa epizodičnom formom migrene bez aure javljaju samo ukoliko su njihovi napadi veoma onesposobljavajući, odnosno, ukoliko su sve osobine glavobolje veoma izražene.

Migrena je u dužem vremenskom periodu smatrana za glavobolju vaskularnog porekla, odnosno, za primarno vaskularni poremećaj¹²⁶. Novija istraživanja su pokazala da je neuronski poremećaj u osnovi nastanka glavobolje, odnosno da je migrena bolest mozga¹²⁷.

Prema savremenom shvatanju, u osnovi migrene je povećana aktivacija trigeminovaskularnog sistema. Trigeminovaskularni sistem obuhvata nociceptivnu inervaciju krvnih sudova sve tri moždane ovojnice i velikih intrakranijalnih krvnih sudova, sa telima neurona u trigeminalnom ganglionu i aferentnim vlaknima trigeminalnog živca¹²⁸. Eferentna vlakna trigeminalnog gangliona spajaju se sa gornjim cevikalnim (C1 i C2) dorzalnim korenovima sačinjavajući trigeminocervikalni kompleks¹²⁸. Periferni nervni završeci neurona trigeminalnog gangliona sadrže moćne vazodilatatorne neuropeptide, kao što su supstanca P, peptid povezan sa genom za kalcitonin (CGRP), neurokinin A i peptid aktivator hipofizne adenilat-ciklaze (PACAP), čije oslobađanje, u patofiziološkim stanjima kao što su moždana krvarenja, može dovesti do pojave eferentnih potencijala¹²⁹.

Stimulacija trigeminalnog gangliona izaziva i ipsilateralne promene na intrakranijalnim krvnim sudovima kao što su smanjenje perifernog otpora na nivou karotidne arterije i povećanje temperature lica, preko trigemino-parasimpatičkog refleksa, zahvaljujući eferentnim vlaknima neurona drugog reda koja se pružaju od trigeminocervikalnog kompleksa do gornjeg salivatornog jedra¹²⁸. Takođe, trigeminocervikalni kompleks je ascedentnim vezama direktno povezan sa regionima moždanog stabla, uključujući ventrolateralnu periakveduktalnu sivu masu, *raphe nuclei* i *locus coeruleus* koje moduliraju prenos bolnih senzacija^{130,131}.

Somatosenzorni i visceralni bolni impulsi iz glave se, preko trigeminocervikalnog kompleksa šalju dalje u hipotalamus i jedra talamusa, trigeminohipotalamičkim i trigeminotalamičkim putevima¹³¹. Talamus predstavlja kapiju, odnosno ključno mesto za ulazak nociceptivnih informacija u takozvanu „matricu za bol“ (u literaturi na engl. jeziku *pain matrix*) koja uključuje primarne i sekundarne somatosenzorne regione, prednji cingulatni korteks i prefrontalni korteks, a u kojoj se vrši centralna obrada, odnosno centralno procesiranje bolnih senzacija¹³¹.

Smatra se da je aktivacija trigeminovaskularnog sistema praćena aberantnom kortikalnom aktivnošću, kao što je CSD¹²⁸. Mozak osoba sa migrenom je predisponiran za pojavu aberantne kortikalne aktivnosti, na šta ukazuje interiktalno poremećena metabolička homeostaza koja dovodi do sniženja praga za nastanak CSD¹²⁹. Pretpostavlja se da se tokom CSD oslobađanjem kalijuma, vodonikovih jona, azot (II) oksida, arahidonske kiseline i adenozin-trifosfata (ATP), aktiviraju perivaskularni trigeminalni nervni završeci¹³². Na ovaj način indukuje se otvaranje velikih kanala Pannexin1 (Panx1) i kroz njih oslobađanje medijatora zapaljenja, kao što su „high-mobility group box 1“ (HMGB1), čime se u parenhimu izaziva inflamatorni odgovor koji dalje vodi produženom oslobađanju medijatora zapaljenja iz glije i, dakle, produženoj trigeminalnoj stimulaciji¹³³. Dodatni precipitirajući faktor za nastanak bola u migreni koji, najverovatnije, postoji kod osoba sa migrenom je disfunkcionalna modulacija bolnih informacija tokom prenosa od trigeminocervikalnog kompleksa preko hipotalamusa, talamusa, periakveduktalne sive mase, nucleus raphe i locus coeruleus¹³¹. Pretpostavlja se da poremećaj modulacije neuronske aktivnosti na nivou moždanog stabla može dovesti do nocicepcije bez periferno prisutnog uzroka, pri čemu bi moždano stablo predstavljalo svojevrsan „generator migrene“¹³⁰.

Poremećaj funkcije na nivou moždanog stabla kod osoba sa migrenom udružen je sa sveobuhvatnijom neravnotežom celokupnog centralnog nervnog sistema, pri čemu je migrena shvaćena kao posebno stanje mozga odgovorno za različite kliničke manifestacije, prisutne pre, tokom i nakon napada migrene, što potvrđuju nalazi izmenjene aktivacije različitih regiona mozga otkrivene funkcionalnim metodama neuroimidžinga¹³⁴. Ukoliko se migrena shvati kao posebno stanje mozga, poremećen metabolizam mozga jedan je od elemenata koji nastaje i poremećajem funkcionisanja neurovaskularnih spojeva (u literaturi na engl. jeziku - *neurovascular coupling, NVC*), na nivou kojih se, prilagođavanjem protoka krvi kroz mikrovaskulaturu mozga, zadovoljavaju metaboličke potrebe tkiva mozga¹³⁵. Optimalan način za ispitivanje funkcije NVC podrazumevao bi da se istovremeno procenjuju neuronska aktivnost i cerebralni protok krvi¹³⁶. Većina dosadašnjih ispitivanja, ipak, ograničena je na izolovanu procenu neuronske aktivnosti ili parametara cerebralnog protoka krvi, kao i naše istraživanje.

Karakteristična redukcija u obimu cerebralnog protoka krvi, koja se javlja tokom napada migrene sa aurom i vremenski koincidira sa simptomima aure, prvi put je pokazana studijama sa intrakarotidnom aplikacijom izotopa ksenona (Xenon-133)^{137,138}. Ovim istraživanjima je pokazano da oligemiji nekada prethodi fokalna hiperemija, i da ove promene imaju tendenciju

da se sporo, brzinom od 2 mm u minutu, šire na prednje regione mozga^{137,138}. Mada retko, oligemija može da dostigne kritične vrednosti cerebralne perfuzije, niže čak i od ishemijskih¹³⁹. Pokazano je da se ove promene održavaju tokom glavobolje, kao i još neko vreme po njenom prestanku¹³⁷. Slede istraživanja sa pozitronskom emisionom tomografijom (PET) koja su pokazala da se smanjenje obima cerebralnog protoka kod osoba sa migrenom održava i do 24 sata od početka glavobolje¹⁴⁰⁻¹⁴².

Nekoliko TCD studija pokazalo je smanjen obim protoka u ACM tokom migrenskog napada^{62,143,144}. Istovremeno merenje cerebralnog protoka kod osoba sa migrenom, primenom TCD i SPECT metodologije, tokom spontanijih ili histaminom indukovanih napada i interiktalno, pokazalo je smanjenje obima protoka u ACM. Ove promene protoka su bile naznačenije kod MA u odnosu na MO. Sniženi protok, meren TCD metodom, bio je izraženiji tokom faze bola, statistički beznačajno kod osoba sa MO, a značajno u grupi MA. Primenom SPECT metode, kod osoba sa MO interiktalno nisu zabeležene značajne promene u regionalnom protoku, dok je tokom napada pokazana unilateralna hipoperfuzija kod tri četvrtine ispitanika, uglavnom okcipitalno na strani bola. Kod osoba sa MA, SPECT metodom je pokazano da hipoperfuzija postoji i interiktalno, kod dve trećine ispitanika, a tokom napada kod većine, takođe u parijeto-okcipitalnom regionu, na strani bola. Asimetrija u regionalnom protoku kroz posteriornu cirkulaciju pokazana SPECT-om i generalizovano smanjenje obima protoka pokazano TCD-om ukazivalo bi na postojeću spremnost cerebralne vaskulature da brzo menja tonus¹⁴⁵.

Opisane promene u cerebralnom protoku, na osnovu savremenog shvatanja, smatraju se sekundarnim u odnosu na primaran poremećaj koji postoji tokom i van migrenskog napada na nivou struktura moždanog tkiva. U skladu sa ovim shvatanjem je i naš nalaz normalnih vrednosti SBP i IP interiktalno izmerenih za sve arterije Wilisovog poligona u obe grupe pacijenata sa migrenom, sa i bez aure. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima drugih istraživanja, sprovedenih u interiktalnom periodu kod pacijenata sa migrenom, kojima su pokazane SBP koje su blago povećane, ali i dalje u okvirima vrednosti očekivanih za zdravu populaciju^{61,64,67,68}.

Saznanja o patofiziologiji KG, kao najčešćeg tipa TAG, tokom poslednjih godina, su značajno napredovala¹⁴⁶ zahvaljujući preciznijem opisivanju kliničkih osobina¹⁴⁷⁻¹⁵⁰, rezultatima neurimidžing studija¹⁵¹⁻¹⁶⁰ i uvođenju neurostimulacije kao novog vida lečenja terapijski rezistentnih hroničnih formi bolesti¹⁶¹⁻¹⁶⁹. Neuroendokrinološke studije su pokazale

da je tokom klaster perioda snižena sekrecija melatonina^{170,171} čime je podržana hipoteza o ulozi hipotalamusa u nastanku KG, originalno inspirisana vremenskom usklađenošću napada glavobolje sa cirkadijalnim ritmom, kao i sezonskom pojavom klaster perioda. Primenom savremenih neurovizuelizacionih metoda omogućeno je prikazivanje aktivacije, odnosno povećanog obima protoka krvi, u hipotalamusu tokom klaster napada^{151,154}. Pokazane su i strukturne promene hipotalamusa¹⁵² čime je ova hipoteza iskristalisana u pretpostavku da se okidačko mesto za TAG nalazi u hipotalamusu^{40,41} pri čemu je posteriorni hipotalamus označen kao svojevrsan „generator KG“¹⁵¹. Sveobuhvatnijim neuroimidžing istraživanjima, kao i dugogodišnjim praćenjem efekata stimulacije hipotalamusa, došlo se do novih zaključaka o patofiziologiji svih TAG prema kojima je uloga hipotalamusa verovatno u prestanku, a ne započinjanju ataka. Pretpostavlja se da su različiti tipovi TAG koji se klinički razlikuju prema trajanju i učestalosti ataka, patofiziološki uslovljeni različitim disfunkcionalnim segmentima posteriornog hipotalamusa.

Primenom duboke moždane stimulacije (u literaturi na engl. jeziku - *deep brain stimulation, DBS*) u regionima hipotalamusa osoba sa KG izaziva se povećanje obima cerebralnog protoka u ipsilateralnoj posteriornoj inferiornoj sivoj masi hipotalamusa, na mestu aplikovane neurostimulacije i u ipsilateralnom trigeminalnom sistemu¹⁵⁶. Međutim, stimulacijom hipotalamusa nikada nije indukovao napad KG. DBS posteriornog hipotalamusa u grupi pacijenata sa hroničnom i farmakoterapijski rezistentnom KG postignut je povoljan terapijski efekat. Podatak o tome da su potrebne nedelje, a u pojedinim slučajevima i period od tri meseca za postizanje efekta DBS govori o tome da DBS ostvaruje efekat promenama, funkcionalnim i/ili strukturnim, neuronske mreže¹⁷².

Visokofrekventna stimulacija sfenopalatinskog gangliona (SPG) prekida spontani napad KG i ovaj metod predstavlja poseban vid terapije KG^{173,174}. Smatra se da česta stimulacija dovodi do postepenih centralnih neuromodulatornih promena, i da osim prekida pojedinačnog napada, može da postigne i dugotrajniji, preventivni efekat koji se ogleda u smanjenju učestalosti napada KG. Niskofrekventnom stimulacijom SPG kod osoba sa KG može da se izazove napad KG i ovaj metod predstavlja eksperimentalni model KG. Tokom ove stimulacije, eferentnim parasimpatičkim vlaknima iz SPG izaziva se pojava autonomnih simptoma i aktivira trigeminovaskularni sistem i na taj način inicira pojava bola udruženog sa KG¹⁷⁵. Pokazano je da se napad KG izazvan niskofrekventnom stimulacijom SPG može da prekine visokofrekventnom stimulacijom ovog gangliona¹⁷⁵.

Da li je KG, kao predstavnik svih TAG, isključivo bolest mozga ili je, da bi glavobolja nastala, potrebno da postoji i izvesna periferna komponenta, još uvek se ne zna. Poreklo bola kod KG, periferno ili centralno, predmet je rasprave tokom više poslednjih decenija^{40,41,176,177}. Inflammatory proces zida kavernoznog sinusa pretpostavljen inicijalno kao periferni izvor bola kod KG¹⁷⁸, daljim istraživanjima nije potvrđen¹⁷⁹. Sledeća pretpostavka odnosila se na vazodilataciju intrakranijalnih arterija, za koju je nesumnjivo pokazano da postoji tokom napada KG, ipsilateralno sa bolom¹⁵³. Međutim, intrakranijalna vazodilatacija nije specifična za KG, pošto je opisana i u studijama eksperimentalno kapsaicinom izazvanog čeonog bola¹⁸⁰. Takođe, pokazano je i da se klaster napad može javiti i kada se vazodilatacija prevenirana sekcijom trigeminalnog živca¹⁸¹. Na ulogu trigeminalnog živca u nastanku KG ukazalo je to što su u vreme napada, u jugularnoj veni na strani bola, izmerene povećane vrednosti CGRP^{182,183}, kao i to što nakon hirurške lezije ovog živca nekada dolazi do povlačenja bola i redukcije napada^{184,185}. Takođe, sumatriptan, lek koji otežano prolazi kroz krvno-moždanu barijeru, visoko je efikasan kao akutna terapija KG¹⁸⁶. U skladu sa „perifernom“ hipotezom, efikasnost sumatriptana posledica je agonističkog efekta na 5-HT1D i 5-HT1B receptore, prve lokalizovane na završecima trigeminalnog živca, a druge na zidovima intrakranijalnih krvnih sudova¹⁸⁷. Istraživanjima sekundarnih glavobolja sa kliničkom prezentacijom TAG, dobijeni su rezultati kojima je podržana teorija o ulozi perifernih struktura u patofiziologiji KG i drugih TAG¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. Suprotno od navedenog, mnoga druga istraživanja ukazuju na to da periferna trigeminalna aktivacija, sama po sebi, ne može da bude uzrok bola kod KG i drugih TAG, i da je centralna komponenta ta koja igra glavnu ulogu u nastanku bola.

Kao što je pomenuto, vazodilatacija intrakranijalnih arterija pokazana je eksperimentalnim modelom čeonog bola¹⁸⁰, kao i tokom klaster napada¹⁵³. Takođe, vazodilatatorima kao što su alkohol, nitroglicerina¹⁷⁶, i 5-HT2B agonista m-hloro-fenilpiperazin¹⁹¹, se može isprovocirati klaster napad samo tokom klaster perioda. Na osnovu ovih istraživanja je zaključeno da vazodilatacija intrakranijalnih arterija nije primaran događaj u nastanku KG. U skladu sa ovim su i rezultati našeg istraživanja u kome, interiktalnim nalazom normalnih vrednosti SBP i IP u grupi pacijenata sa KG, možemo da zaključimo da KG, kao ni migrena, nije bolest krvnih sudova mozga.

Našim istraživanjem su u svim ispitivanim grupama bolesnika sa primarnim epizodičnim glavoboljama dobijene normalne vrednosti SBP i IP za sve arterije Willisovog poligona. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima istraživanja sprovedenih u

interiktalnom periodu kod pacijenata sa migrenom kojima su pokazane blago povećane SBP međutim, i dalje u okvirima vrednosti očekivanih za zdravu populaciju^{61,64,67,68}. Takođe, normalne vrednosti SBP kod osoba sa GTT pokazane su i drugim istraživanjima⁷². Niže vrednosti SBP kod obolelih od GTT u odnosu na migrenu bez aure nije potvrđena našim istraživanjem⁷².

Izmerene vrednosti IP su bile u okvirima referentnih, bez značajne razlike među grupama, što bi bilo u skladu sa rezultatima drugih istraživanja⁷². Međutim, u odnosu na druge grupe, izmerene vrednosti IP su u grupi MO bile relativno niže u svim arterijama. Istraživanja su pokazala da je IP u cerebralnim arterijama pacijenata sa migrenom niži u odnosu na kontrole^{61,62,69-71}. Razlike u vrednostima SBP i IP koje je kod pacijenata sa GTT u odnosu na zdrave kontrole pokazana u istraživanjima drugih autora⁵⁸, našim istraživanjem nisu potvrđene. Nalazom normalnih vrednosti SBP i IP u grupi pacijenata sa KG, koje se nisu značajno razlikovale u odnosu na druge grupe, nisu potvrđeni rezultati drugih istraživanja prema kojima je pokazano povećanje srednjih brzina protoka krvi u ACM i AB tokom i van klaster perioda⁷⁵.

Korelacijom izmerenih TCD parametara sa elementima kliničke slike, u grupi pacijenata sa MA utvrđeno je da su vrednosti SBP izmerene nad ACA, ACM i ACP značajno više kod pacijenata koji su tokom napada imali jednostranu glavobolju. Jednostrana lokalizacija bola, odlika je svih TAG i migrene, dok se kod pacijenata sa GTT javlja sa učestalošću manjom od 10%¹⁹². Unilateralna glavobolja, koja se javlja uvek sa iste strane (u literaturi na engl. jeziku *side-locked*) jedna je od dominantnih kliničkih osobina svih TAG¹⁹³. Za migrenu se procenjuje da bol ne menja stranu u oko 20% obolelih^{193,194}, dok se jednostrano lokalizovana GTT koja ne menja stranu javlja kod oko 4% pacijenata sa GTT¹⁹³.

Sa patofiziološke tačke gledišta, u osnovi fiksirano jednostrane lokalizacije bola i autonomnih simptoma ukoliko su prisutni, nalazi se jednostrana aktivacija trigemino-vaskularnog puta, odnosno anatomske uslovljena aktivacija svih struktura uključenih u patofiziološki proces¹⁴⁶. U tom smislu, istraživanja u oblasti TAG pokazala su povećanje koncentracije CGRP, kao markera trigeminalne aktivacije i vazoaktivnog intestinalnog peptida (VIP) kao markera parasimpatičke aktivacije u krvi jugularne vene ipsilateralno sa stranom bola tokom napada KG¹⁸² i paroksizmalne hemikranije¹⁸³. Neurovizuelizacionim metodama pokazana je ipsilateralna intraiktalna aktivacija u posteriornim regionima hipotalamusa¹⁵¹ uz interiktalno perzistentne strukturne promene, takođe lokalizovane

ipsilateralno¹⁵². Nasuprot relativnom povećanju obima protoka u ACA, ACM i ACP koje pozitivno korelira sa jednostranom lokalizacijom bola kod MA, u grupi ispitanika sa MO, našim istraživanjem nađena je značajna povezanost između većih vrednosti SBP u ACP i obostrane lokalizacije bola tokom napada glavobolje. Na osnovu toga, mogli bismo da pretpostavimo da se mehanizam aktivacije nociceptivnih puteva razlikuje kod jednostranih i obostranih glavobolja. Povećanje obima protoka u ACP je rezultat koji se izdvaja, jer pozitivno korelira sa jednostranom lokalizacijom kod MA i sa obostranom lokalizacijom kod MO. Kao nalaz koji se održava i čini se najkonzistentnijim, navodi nas i na pitanje da li relativno povećan protok kroz ACP ukazuje na aktivaciju moždanog stabla, odnosno “generatora migrene”?

Takođe, u grupi pacijenata sa MA pokazano je da su vrednosti SBP izmerene nad ACA značajno veće kod pacijenata koji su tokom napada imali foto- i/ili fono- i/ili osmofobiju. Povećana intraiktalna osetljivost na svetlost, zvuke i mirise, kod osoba sa migrenom, uz pojavu fotofobije, fonofobije i osmofobije tokom migrenskog napada, najverovatnije je uslovljena postojanjem hiperekscitabilnosti mozga osoba sa migrenom¹⁹⁵. Pokazano je da je, kod osoba sa migrenom u interiktalnom periodu, izmenjen prag za olfaktorne draži¹⁹⁶⁻²⁰⁰ čime je, uz prethodno ustanovljenu moždanu hiperekscitabilnost vizuelnog i auditivnog sistema, dodatno podržana hipoteza o sveobuhvatnoj hiperekscitabilnosti mozga kod osoba sa migrenom i migreni kao „stanju mozga“^{134, 201,202}. Naš nalaz interiktalno ubrzanog cerebralnog protoka u ACA čije vaskularizaciono područje obuhvata i orbitofrontalni korteks i delove limbičkog sistema, kod osoba koje tokom migrenskog napada imaju fotofobiju i/ili fonofobiju i/ili osmofobiju, u skladu je sa nalazima funkcionalnih neurovizuelizacionih metoda. PET i funkcionalna MR pokazuju da se odgovarajući regioni mozga, kao što su insula, girus cingulatum, cerebellum, piriformni i orbitofrontalni korteks, hipokampus i amigdala aktiviraju izlaganjem selektivnim olfaktornim dražima, vanilinu ili hidrogen sulfidu²⁰³⁻²⁰⁵. Novija PET istraživanja pokazuju da je percepcija mirisa određenih jedinjenja posredovana nizom regiona mozga koji se razlikuju zavisno od toga da li je olfaktorni stimulus isključivo olfaktorni, kao što je vanilin, ili je olfaktorni sa trigeminalnom stimulacijom, kao što je aceton. Dok vanilin primarno aktivira amigdaloidna jedra i piriformni korteks, aceton aktivira i oblasti koje se aktiviraju bolnim dražima, kao što je primarni somatosenzorni korteks i deo girusa cingulatum²⁰⁶. Na osnovu ovoga čini se da bi dalje posebno istraživanje osmofobije kod osoba sa migrenom moglo da dovede do važnih zaključaka o njenoj patofiziologiji. Takođe PET studijama, kod osoba sa KG, i u bolnom

periodu i u periodu remisije, pokazan je snižen metabolizam u delovima cingulatuma, prefrontalnog i orbitofrontalnog korteksa²⁰⁷, dok našim istraživanjem nisu pokazane promene u cerebralnom protoku u vaskularizacionim područjima pomenutih regiona kod osoba sa KG. Moguće je da TCD metoda nije dovoljno senzitivna u poređenju sa PET-om, ili da aktivaciju neurona ne prate i vaskularne promene.

U obe grupe osoba sa migrenom, sa i bez aure, u svim ispitivanim arterijama pokazana je pozitivna korelacija između relativno viših IP i kraćeg trajanja bolesti. Izmerene vrednosti IP, iako relativno veće, i dalje su bile u okvirima referentnih vrednosti. Kako IP predstavlja „meru zdravlja“ malih krvnih sudova, ovakav nalaz ukazuje na očuvanu funkciju. Do povećanja rezistencije na nivou arteriola mozga, koja se ogleda u povećanju vrednosti IP u intrakranijalnim arterijama dolazi najčešće sa razvojem ateroskleroze. Kako naši ispitanici nisu imali aterosklerozu, verovatnije je da su povišene vrednosti IP rezultat povećane reaktivnosti malih krvnih sudova, a ne patološkog procesa.

Korelacija viših vrednosti IP i kraćeg trajanja bolesti kod osoba sa migrenom mogla bi da se sagleda sa stanovišta koncepta migrene kao kontinuuma u kome epizodična migrena tokom vremena može, i ne mora, da se razvije u hroničnu migrenu²⁰⁸⁻²¹⁰. Hronična migrena, osim po učestalosti, klinički se značajno razlikuje od epizodične forme, a kliničkom slikom, kao i kod GTT, dominiraju nemigrenske osobine glavobolje koja postaje manje intenzivna, ali više onesposobljavajuća i rezistentna na terapiju²⁰⁹. U našem uzorku osoba sa GTT, nisu registrovana relativna povećanja vrednosti IP, niti reaktivnosti arteriola, dok su vrednosti SBP u AV i AB bile utoliko niže ukoliko je bolest trajala duže. Možemo da pretpostavimo da se, sa dužim trajanjem bolesti, istovremeno sa kliničkim „približavanjem“ epizodične forme hroničnoj, odnosno migrenskog fenotipa fenotipu GTT, gubi i pozitivna korelacija relativno povećane rezistencije arteriola. U tom smislu se može tumačiti i rezultat našeg istraživanja prema kome je u grupi MO nađena značajna povezanost između veće mesečne učestalosti napada i nižih vrednosti IP izmerenih za AV i AB, što je u skladu sa već iznetom pretpostavkom da se tokom procesa hronifikacije ili transformacije migrene, u kome se učestalost napada povećava, događa i „transformacija“ cerebralnog protoka. Longitudinalnim praćenjem cerebralnog protoka kod osoba sa epizodičnom migrenom pokazano je da se pri progresiji migrene povećavaju SBP u ACM, dok je u grupi ispitanika kod kojih se učestalost napada smanjivala, došlo do smanjenja SBP²¹¹. Može se pretpostaviti da se, tokom trajanja bolesti, osim progresije na nivou kliničke prezentacije, razvija i progresija na nivou patofizioloških mehanizama. U skladu sa ovim su i rezultati elektrofizioloških i funkcionalnih

neurovizuelizacionih metoda kojima su kod osoba sa hroničnom migrenom pokazane promene u moždanom stablu, kao i disfunkcionalno senzorno procesiranje, najverovatnije zbog intenzivnije i produžene kortikalne hiperekscitabilnosti²¹². Interiktalna analiza metaboličkih promena kod osoba sa epizodičnom migrenom²¹³ pokazala je postojanje hipometabolizma glukoze u nekoliko regiona mozga za koje se zna da su uključeni u centralno procesiranje bola, kao što su insula, anteriorni i posteriorni cingulatni korteks, premotorni i prefrotalni korteks i primarni somatosenzorni korteks. Pokazano je i da je nivo regionalnog metabolizma glukoze u insuli i anteriornom cingulatnom korteksu obrnuto proporcionalan trajanju bolesti i učestalosti napada, što takođe ukazuje na to da porast učestalosti i ponavljani migrenski napadi tokom vremena dovode do metaboličkih poremećaja u specifičnim regionima mozga koji pripadaju „matrici za bol“.

Kod osoba sa GTT našim ispitivanjem je pokazana značajna povezanost između mesečne učestalosti napada i povećanja vrednosti IP za ACA, ACM, ACP i AV. Nasuprot migreni kod koje sa povećanjem učestalosti napada opada relativno povećana rezistencija arteriola, kod osoba sa GTT sa povećanjem učestalosti glavobolje rezistencija arteriola raste. Ovakav nalaz navodi na razmišljanje o mogućnosti da su, patofiziološki gledano, epizodična i hronična GTT dve različite bolesti, odnosno, da je retka epizodična glavobolja samo odgovor zdrave osobe na provokaciju uslovljenu uslovima unutrašnje ili spoljašnje sredine, a da su samo česta epizodična i hronična GTT zaista primarne glavobolje, odnosno, bolest nociceptivnih puteva glave.

U grupi ispitanika sa KG pokazana je značajna obrnuta povezanost između trajanja klaster perioda i vrednosti SBP izmerenih nad ACM i ACP, i značajna pozitivna povezanost između trajanja klaster perioda i vrednosti SBP izmerenih nad AV. Ispitivanja cerebralne hemodinamike tokom napada KG, spontanih i indukovanih, pokazala su postojanje vazodilatacije sa posledičnim padom SBP u intrakranijalnim arterijama^{74,214-216}. Intraiktalni nalaz vazodilatacije intrakranijalnih krvnih sudova i tako u njima izazvano sniženje SBP u skladu je sa rezultatima studije kojom je tokom klaster napada, kako spontanih tako i indukovanih, pokazano, najverovatnije kompenzatorno, ubrzanje protoka kroz arteriju oftalmiku²¹⁷, važnu anastomozu sa ekstrakranijalnim arterijama. Nalaz našeg istraživanja ukazuje da se, sa dužim trajanjem klaster perioda, promene cerebralnog protoka održavaju i potenciraju, kao i da se izvestan poremećaj distribucije cerebralnog protoka održava i van bolnog perioda.

Podataka o poređenju VMR, izmerene interiktalno, kod obolelih od primarnih glavobolja nema. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da je BHI povišen kod osoba sa MA u odnosu na osobe sa epizodičnim formama MO, GTT i KG, kao i u odnosu na ZK²¹⁸. Ovim rezultatima potvrđeni su rezultati prethodnih studija kojima je pokazana povećana cerebrovaskularna reaktivnost isključivo kod osoba sa MA u poređenju sa MO^{59,69}. Dobijeni rezultati nisu podržali saopštenja o povećanoj VMR kod osoba sa MO^{85, 88}. Razlika u cerebralnoj VMR između MA i MO objašnjavana je vazospazmom za koji se pretpostavljalo da je prisutan u MA²¹⁹. Savremena istraživanja ukazuju na to da se u osnovi povećane vaskularne reaktivnosti nalazi poremećaj autoregulacije koji je pokazan kod osoba sa MA⁵⁹ i nije pokazan kod osoba sa MO. Primenom kriterijuma za isključivanje iz našeg istraživanja su isključeni bolesnici sa dve vrste primarne glavobolje, čime su formirane homogene grupe ispitanika. Ovakvom selekcijom ispitanika, izbegnuto je preklapanje između MO i GTT, i sa većom pouzdanošću potvrđeni rezultati drugih autora koji su utvrdili da se VMR kod osoba sa MO ne razlikuje u odnosu na GTT i zdrave ispitanike⁷². Razlika u VMR između MA i MO, samo je jedna od mnogih, epidemioloških i kliničkih razlika između ova dva entiteta, zbog kojih se postavlja pitanje, staro više od trideset godina, da li su MO i MA dve ili jedna bolest²²⁰. Bez obzira na to što je u grupi MA bila trećina bolesnika koji su imali i MO, razlika VMR između grupa MA i MO je značajna.

Rezultati našeg istraživanja nedvosmisleno podržavaju u literaturi poznato stanovište da je izmenjena VMR odlika migrene, i to MA. Objašnjenje ovog fenomena, ponuđeno od strane nekih autora^{85,221,222} je u postojanju hipersenzitivnosti ili kompromitovane habituacije na stimulus kod osoba sa migrenom. Podaci iz literature⁵⁹ i našeg istraživanja ukazuju da kod osoba sa MA postoji poremećaj autoregulacije koji se karakteriše pojačanim odgovorom intrakranijalnih arterija na metabolički stimulus. Prema teoriji NVC²²¹⁻²²³ cerebralni protok varira u zavisnosti od lokalne kortikalne aktivnosti²²⁴. Kako su cerebralni protok i kortikalna aktivnost tesno povezani, izazvana promena cerebralnog protoka ukazuje na izmenjenu kortikalnu aktivnost ili na izmenjene vazoregulativne mehanizme²²⁵⁻²²⁸. Intraiktalno izmenjena cerebrovaskularna vazomotorna rezerva ukazuje na disfunkciju vaskularnih elemenata neurovaskularne jedinice, odnosno zidova arteriola sačinjenih od pericita, glatkih mišićnih i endotelijalnih ćelija²²⁹. Ispitivanje funkcije endotelijalnih ćelija kod osoba sa migrenom bilo je predmet mnogih istraživanja iz kojih su proistekli oprečni zaključci²³⁰. Najveći broj dostupnih podataka sugerise da kod osoba sa migrenom postoji endotelijalna

disfunkcija, kao posledica složenih, strukturnih i funkcionalnih promena na nivou arterijskog zida.

Kod osoba sa KG, literaturni podaci ukazuju na smanjenu VMR isključivo tokom bolne faze, a zatim, ova razlika nestaje tokom 30 minuta nakon napada²³¹. U navedenoj studiji²³¹ VMR je merena pregledom ACA, za razliku od našeg istraživanja u kome je ispitivanje urađeno za ACM, a kao stimulus je umesto hiperkapnije izazvane zadržavanjem daha korišćena hipokapnija izazvana hiperventilacijom. Iako metodološki različite, obe studije su pokazale neizmenjenu VMR kod osoba sa KG. Novijim istraživanjem pokazano je da je BHI izmeren nakon inhalacije kiseonika kod osoba sa KG značajno veći u odnosu na osobe sa migrenom⁸⁹. Ovo istraživanje je obuhvatilo 12 pacijenata sa KG koji su svi bili muškarci i 12 pacijenta sa MO, od kojih su većinu činile žene. Merenje je sprovedeno van ataka tokom klaster perioda. VMR je utvrđivana za ACM, tako što su pacijenti testirani metodom zadržavanja daha nakon petominutnog udisanja 100% kiseonika. Za razliku od CO₂ koji je snažan vazodilatatorni stimulus, kiseonik je vazokonstriktor, tako da njegova primena neposredno pre izvođenja testa nesumnjivo utiče i na dobijene vrednosti BHI. Osim vazokonstrikcije, kao direktnog efekta na krvne sudove, 100% kiseonik inhibira promene na nivou krvnih sudova posredno, redukcijom neuronske aktivnosti u neuronima trigeminocervikalnog kompleksa. Istraživanjem na animalnom modelu za KG, u cilju razjašnjenja mehanizma kojim se inhalacijom kiseonika prekida napad KG, pokazano je da kiseonik smanjuje aktivnost grupe neurona u trigeminocervikalnom kompleksu, pri čemu inhibicija ovih neurona dostiže svoj maksimum 20 minuta od početka terapije kiseonikom²³².

VMR posteriorne cirkulacije, za koju je nekim studijama sugerisano da je kod osoba sa migrenom posebno podložna cerebrovaskularnim promenama^{67,76,233}, nije procenjivana našim istraživanjem, a izmerene SBP, prema rezultatima našeg istraživanja, nisu se razlikovale od vrednosti izmerenih u prednjim i srednjim regionima mozga. Posteriorna cirkulacija je stavljena u fokus istraživanja migrene nakon što je, na osnovu radova Kruit i saradnika, koji su CAMERA⁹⁹ studijom pokazali da je kod obolelih od migrene povećana učestalost "nemih" infarkta mozga u cerebelumu, postavljena teza da je kod obolelih od migrene povećan rizik za dobijanje ishemijskog moždanog udara. Dvostruko povišen rizik za dobijanje ishemijskog moždanog udara samo kod pacijenata sa MA, za razliku od obolelih od MO, pokazan je zatim, u više populacionih studija. Tačan mehanizam koji povećava rizik za moždani udar nije razjašnjen.

U kliničkoj praksi, međutim, ova saznanja su dovela do mogućnosti dijagnostičke zablude, odnosno, da se dijagnoza infarkta mozga kod osobe sa migrenom pogrešno dijagnostikuje kao migrenski infarkt. Prema Klasifikaciji glavobolja¹ migrenski infarkt je jasno definisan entitet koji podrazumeva održavanje jednog ili više simptoma migrenske aure udruženih sa neurovizuelizacionim metodama potvrđenim ishemijskim infarktom mozga u odgovarajućem području. Poznajući ove kriterijume, ishemijski moždani udar kod pacijenata sa migrenom se može kategorisati kao moždani infarkt drugog porekla koji koegzistira sa migrenom, moždani infarkt drugog porekla koji se manifestuje simptomima sličnim migreni sa aurom, ili moždani infarkt koji se javlja tokom ataka tipične migrene sa aurom. Samo poslednji ispunjava kriterijume za migrenski infarkt. Pokazano je da se migrenski infarkt najčešće javlja u teritoriji ACP, i češće kod mlađih žena²³⁴⁻²³⁷.

U našem istraživanju, nađena je pozitivna povezanost između vrednosti BHI i intenziteta bola u vreme napada u grupi bolesnika sa MO. Ukoliko povećanu VMR shvatimo kao surogat marker povećane neuronske aktivacije koja postoji kod osoba sa migrenom, možemo da pretpostavimo da je stepen ovog povećanja u vezi sa stepenom neuronske aktivnosti. Pošto intenzitet bola takođe zavisi od stepena neuronske aktivnosti, na ovaj način bismo mogli da razumemo povezanost povećanih vrednosti BHI i intenziteta bola. Kod osoba sa jednostranom glavoboljom, u svim ispitivanim grupama, nije pokazana lateralizacija u nalazu BHI. Rezultati istraživanja kojima je pokazano povećanje VMR na strani bola kod osoba sa KG u odnosu na asimptomatsku stranu^{74,187}, nisu potvrđeni našim istraživanjem.

Našim istraživanjem pokazana je povećana učestalost pozitivnog TCD-bubble testa u grupi osoba sa MA, dok se njegova učestalost u grupama drugih tipova glavobolja nije razlikovala od učestalosti zabeležene u kontrolnoj grupi²³⁸. Prema našim rezultatima²³⁸, učestalost RLS u grupi MA iznosila je 65%, što je u okviru raspona od 40% do 70% zabeleženog drugim istraživanjima²³⁹. U grupi MO i grupi GTT, pozitivan TCD-bubble test imala je jedna četvrtina ispitanika, što je u skladu je sa rezultatima drugih istraživanja prema kojima učestalost PFO iznosi od 16% do 33% kod osoba sa MO²³⁹ i oko 20% kod osoba sa GTT¹⁰²

Ispitivanjem korelacije elementa kliničke slike i nalaza TCD-bubble testa pokazano je da u obe grupe pacijenata sa migrenom, sa i bez aure, postoje izvesne razlike u kliničkoj prezentaciji glavobolje u zavisnosti od nalaza TCD-bubble testa. U grupi MA bolesnici sa

pozitivnim TCD-bubble testom su češće imali pogoršanje bola pri fizičkom naporu u odnosu na bolesnike kod kojih je TCD-bubble test bio negativan.

I pored velikog broja istraživanja i opsežnih razmatranja na ovu temu, uloga desno-levog šanta u patofiziologiji migrene je nedovoljno jasna^{239,240}. Jedan od pretpostavljenih mehanizama je da mikroembolusi i/ili visoke koncentracije serotonina ili drugih metabolita značajnih za nastanak migrenskog napada, preko RLS zaobilaze pluća i direktno ulaze u sistemsku cirkulaciju. Zatim, nastaje aktivacija trigeminalnog živca i krvnih sudova mozga, sa posledičnim razvojem migrenskog napada²⁴¹. Serotonin se u fiziološkim uslovima razgrađuje dejstvom plućne monoamin-oksidade (MAO). Ukoliko krv zaobilazi pluća, tkivo mozga biva izloženo većoj koncentraciji serotonina što može da izazove migrenski napad²⁴². U skladu sa ovim, naš rezultat koji pokazuje da su u grupi MA bolesnici sa pozitivnim TCD-bubble testom češće imali pogoršanje bola pri fizičkom naporu, mogao bi se dovesti u vezu sa povećanjem postojećeg RLS tokom napora. U literaturi je opisano da pacijenti sa migrenom, koji imaju detektovan RLS, prepoznaju aktivnosti koje odgovaraju Valsalvinom manevru kao provocirajuće faktore za nastanak migrenskog napada⁹⁶.

Studijom koja je istraživala pacijente sa PFO i kriptogenim infarktom mozga²⁴³, pokazano je da su bolesnici sa MA u anamnezi češće imali poremećaj koagulacije i na taj način bili predisponirani za paradoksalnu embolizaciju. Drugom studijom je pokazano povećanje učestalosti MA napada i *de novo* razvoj MA nakon zatvaranja PFO, kao i smanjenje učestalosti napada nakon uvođenja klopidogrela i aspirina²⁴⁴. Ovi nalazi sugerišu da napad MA može biti provociran embolusima nastalim iz tromba formiranog na mestu zatvaranja PFO ili degranulacijom trombocita nakon plasiranja materijala kojim se zatvara PFO²⁴⁵.

Sasvim drugi mehanizam pretpostavlja hipoteza o komorbiditetu između MA i PFO koji se nasleđuje²⁴⁶. Prema rezultatima naše studije, migrena u porodičnoj anamnezi je bila jednako prisutna kod osoba sa i bez RLS. Da povezanost između PFO i migrene možda nastaje na nivou embrionalnog razvića sugerisali su radovi²⁴⁷ koji su pokazali da je pinealna žlezda kod osoba sa migrenom asimetrična u odnosu na kontrole. Ovim je implicirano da serotoninska disregulacija može biti u vezi sa ovim poremećajem lateralizacije, za šta za sada ne postoji klinička potvrda.

Otkrivanjem hiperintenznih lezija, najverovatnije vaskularne etiologije, lokalizovanih u moždanim regionima zadnje lobanjske jame kod osoba sa MA⁹⁹, prošireno je polje

istraživanja povezanosti migrene i RLS. Dosadašnjim istraživanjima nije nađena povezanost broja, ukupne zapremine ili distribucije lezija bele mase sa postojanjem ili veličinom RLS kod osoba sa migrenom^{100,101}.

Najnovije istraživanje na ovu temu²⁴⁸ sprovedeno na uzorku od 96 osoba sa MA, 70 osoba sa MO i 69 kontrolnih ispitanika, ispitivalo je prisustvo RLS TCD-bubble testom, kao i naša studija. Autori su zaključili da je učestalost RLS kod osoba sa MA povećana, kao i da je prisustvo RLS udruženo sa perzistiranjem migrene i u starijem životnom dobu. Iz rezultata naše studije, trajanje bolesti, kao ni starost u vreme ispitivanja nisu se značajno razlikovali u odnosu na prisutnost RLS²⁴⁸.

Prethodna saopštenja povećane učestalosti RLS u osoba sa KG^{103,104,105}, nisu potvrđena našim istraživanjem prema kome se učestalost pozitivnog TCD-bubble testa nije razlikovala od učestalosti u grupama MO, GTT i ZK. Moguće objašnjenje za dobijanje različitih rezultata je različitost ispitivanog uzorka. U studiji koju su objavili Amaral i saradnici¹⁰⁵, TCD-bubble testom je utvrđena učestalost RLS u grupi od 24 osobe sa KG kod više od polovine, češće kod starijih od 50 godina. U našem istraživanju, učestalost je RLS iznosila je manje od četvrtine, a KG pacijenti sa dokazanim RLS nisu bili starijeg životnog doba. U istraživanju Morelija i saradnika²⁴⁹ TCD-bubble testom utvrđena je učestalost RLS u grupi od 30 pacijenata sa KG kod trećine obolelih. Ispitanici uključeni u ovo istraživanje su prema uzrastu bili mlađi u odnosu na naš uzorak, sa predominacijom žena koje su činile tri četvrtine ispitanika što je suprotno od našeg uzorka u kome su oko tri četvrtine ispitanika činili muškarci. Prema rezultatima našeg istraživanja, učestalost RLS se ne razlikuje u odnosu na druge obolele, osim u odnosu na MA, kao ni u odnosu na ZK. Veća učestalost nađena u radovima drugih autora najverovatnije potiče od razlike u dobno-polnoj distribuciji ispitanika.

U grupi MO mesečna učestalost napada bila je veća i bol je češće bio pulsirajući kod pacijenata sa pozitivnim TCD-bubble testom. MIST studijom, osim povećane prevalencije PFO kod osoba sa migrenom, naročito sa aurom, pokazano je da zatvaranje PFO ne dovodi do promena u kliničkom toku migrene, odnosno, ne dovodi do značajne redukcije broja migrenskih ataka^{97,98}.

U grupama bolesnika sa GTT i sa KG nije pokazana razlika u kliničkoj prezentaciji, zavisno od nalaza TCD-bubble testa.

U našem istraživanju MES su detektovani samo u grupi ispitanika sa MA. Kod bolesnika sa MO, GTT, KG, kao i kod zdravih kontrola MES nisu detektovani ni kod jednog ispitanika. Bolesnici sa MES su bili stariji u vreme pojave prve glavobolje, njihova aura je trajala duže i češće obuhvatala poremećaje viših kortikalnih funkcija, u odnosu na grupu MA u kojoj nisu detektovani MES.

Uloga MES u patofiziologiji migrene, naročito sa aurom, nije jasna, a broj istraživanja na ovu temu je mali. Objavljen je prikaz slučaja u kome je nakon uklanjanja pseudoaneurizme leve vertebralne arterije došlo do spontanog povlačenja ranije detektovanih MES, kao i migrene sa aurom²⁵⁰. Studija kojom su ispitivani pacijenti sa pojavom poremećaja viših kortikalnih funkcija tokom migrenske aure pokazala je da je interiktalna pojava MES u osoba sa MA prediktor pojave poremećaja viših kortikalnih funkcija tokom migrenske aure²⁵¹.

Potencijalni izvori MES su srce, luk aorte i veliki krvni sudovi vrata. Poreklo MES u osoba sa migrenom je teško utvrditi. Iz našeg istraživanja, isključeni su bolesnici sa arterijskim stenozama, aterosklerotskim plakovima i intrakranijalnim aneurizmama, koji bi mogli da budu potencijalni izvori MES. Osim navedenih, potencijalni izvor MES može da bude detektovani desno-levi šant. Pokazano je da intravenska aplikacija uzburkanog fiziološkog rastvora izaziva migrenski napad kod pacijenata sa velikim desno-levim šantom²⁵². Naše istraživanje pokazuje da je u grupi MA, postojanje MES povezano sa pozitivnim nalazom TCD-bubble testa.

Za sada ne postoji dovoljno dokaza kojima bi bila definisana uzročno-posledična povezanost između interiktalno zabeleženih MES i poremećaja složenih kortikalnih funkcija tokom aure. Može da se pretpostavi da je pojava poremećaja viših kortikalnih funkcija povezana sa neprekidnom ili povremenom pojavom MES, naročito u kortikalnim regionima zahvaćenim CSD tokom aure²⁵³. Nekoliko studija pokazalo je da pojava MES može da bude intermitentna^{254,255} i da se MES lakše registruju tokom serijske detekcije, čime se nameće zaključak da se MES kod osoba sa poremećajem viših kortikalnih funkcija tokom migrenske aure, možda javljaju češće nego što je utvrđeno našim istraživanjem sa interiktalnom detekcijom. Postoji mogućnost i da je repetitivna mikroembolizacija kod osoba sa migrenom pod uticajem interakcija koje postoje između neurona i ćelija glije. Uloga ćelija glije u širenju CSD se ne može zanemariti, uzimajući u obzir značajnu ulogu glije u regulaciji metabolizma ekstracelularnog kalijuma, kalcijuma i nivoa glutamata tokom i nakon ekscitacije

neurona^{256,257}. Takođe, potrošnja energije u astrocitima povećava vulnerabilnost neurona na CSD²⁵⁸.

Ograničavajući faktori u našem istraživanju su ograničeno vreme detekcije MES, ograničenost detekcije MES na ACM i definisanje praga za detekciju MES na 9dB. Moguće je da je preporučeno vreme detekcije od 30 minuta²⁵⁹ prekratko da bi se detektovala intermitentna pojava MES i da je na taj način, barem u pojedinim slučajevima, dobijen lažno negativan rezultat. U našem istraživanju, MES nisu praćeni u posteriornoj cirkulaciji, a nemi infarkti mozga i hiperintezne lezije koje su verovatno emboligenog porekla kod osoba sa MA registrovane su upravo u posteriornoj cirkulaciji⁹⁹. Podešavanjem praga na 9 dB detekcija MES je ograničena na veće emboluse, iako su vrednosti od 3 to 9 dB preporučene za razlikovanje MES od pratećih šumova²⁶⁰. Tačan patofiziološki mehanizam uticaja MES na kliničku prezentaciju aure migrene nije jasan i zahteva dalja istraživanja.

Zadatak ovog istraživanja bio je da utvrdi hemodinamske poremećaje i emboligeni potencijal kod obolelih od najčešćih primarnih glavobolja u poređenju sa zdravim osobama bez glavobolja, kao i da uporedi navedene parametre među različitim tipovima primarnih glavobolja. Ograničenja ovog istraživanja da ispuni ovaj zadatak su primenjena tehnologija, tehnika ispitivanja, kao i selekcija ispitanika. Za ispitivanje arterija mozga primenjena je ultrazvučna metoda koja dobro prikazuje strukturu i funkciju velikih krvnih sudova mozga, i posredno pokazuje funkciju malih krvnih sudova mozga. Primena drugih metoda neurovizuelizacije cerebralne cirkulacije, kao što je na primer digitalna subtrakciona angiografija, bi verovatno, bolje prikazala morfologiju, ali ne i funkcionalnost malih krvnih sudova mozga. Kako su, prema savremenim patofiziološkim saznanjima, primarne glavobolje bolesti mozga, neurofiziološko istraživanje sprovedeno simultano sa TCD-om bi, verovatno, bolje prikazalo (dis)funkciju trigeminovaskularnog sistema. TCD metodologijom studirane su funkcionalna rezerva i emboligeni potencijal u ACM, dok savremena istraživanja ukazuju na promene u zadnjem arterijskom slivu i moždanom stablu kod obolelih od primarnih glavobolja. Selekcija pacijenata koji se zbog glavobolje obraćaju lekaru i to na tercijarnom nivou zdravstvene zaštite jedno je od ograničenja ovog istraživanja. Populacione studije³ pokazuju da se veliki broj obolelih od glavobolja ne obraća lekaru za pomoć, te su najverovatnije, ovim istraživanjem obuhvaćeni najteži bolesnici – „vrh ledenog brega“, zbog čega je potreban oprez pri generalizaciji rezultata ovog istraživanja na sve obolele od primarnih glavobolja.

6. ZAKLJUČCI

1. Elementi kliničke slike ispitivanih pacijenata sa glavoboljom odgovaraju dijagnostičkim kriterijumima MKG, podržavajući njihovu validnost za razlikovanje pojedinih tipova primarnih glavobolja i dokazujući da su ispitanici pravilno dijagnostikovani.

2. Tipične migrenske osobine su kod pacijenata koji se leče u Centru za glavobolje zastupljenije u grupi MO u odnosu na grupu MA, što ukazuje na to da se u Centar za glavobolje pacijenti sa epizodičnom formom migrene bez aure javljaju samo ukoliko su njihovi napadi veoma onesposobljavajući, odnosno, ukoliko su sve osobine glavobolje veoma izražene.

3. Migrenski fenomeni javljaju se kod četvrtine pacijenata sa KG, pri čemu osnovne kliničke razlike između migrene i klaster glavobolje, kao što su trajanje napada, lateralizacija bola i priroda udruženih fenomena, ostaju korisni pokazatelji u postavljanju ispravne dijagnoze.

4. Interiktalne vrednosti hemodinamskih parametara SBP i IP, merene nad svim arterijama Vilisovog poligona, za sva tri tipa ispitivanih epizodičnih glavobolja su u okvirima referentnih vrednosti za zdravu populaciju.

5. Kod osoba sa migrenom, sa i bez aure, interiktalno se održava relativno povećanje obima protoka u ACP, a relativno povećanje protoka u ACA korelira sa zastupljenošću udruženih migrenskih fenomena.

6. Postoji povezanost učestalosti napada glavobolja i rezistencije arteriola i to tako što kod osoba sa migrenom, sa povećanjem učestalosti napada opada relativno povećana rezistencija arteriola, a kod osoba sa GTT sa povećanjem učestalosti glavobolje rezistencija arteriola raste.

7. Sa dužim trajanjem klaster perioda, promene cerebralnog protoka se održavaju i potenciraju, tako da se izvestan poremećaj distribucije cerebralnog protoka u vidu relativne vazodilatacije sa posledičnim padom SBP, održava i van bolnog perioda.

8. Nalaz povećanog BHI povišen kod osoba sa MA u odnosu na osobe sa epizodičnim formama MO, GTT i KG, kao i u odnosu na zdrave kontrole ukazuje na to da je

funkcionalna rezerva kod epizodičnih formi primarnih glavobolja očuvana, pa čak i povećana kod osoba sa MA.

9. Postoji pozitivna povezanost između funkcionalne rezerve arteriola mozga i intenziteta bola kod osoba sa MA.

10. Emboligeni potencijal osoba sa MA je veći u odnosu na druge epizodične primarne glavobolje.

11. U grupi MA bolesnici sa desno-levim šantom su češće imali pogoršanje bola pri fizičkom naporu.

12. U grupi MO mesečna učestalost napada bila je veća i bol je češće bio pulsirajući kod pacijenata sa desno-levim šantom.

13. Bolesnici sa MA koji su imali MES su bili stariji u vreme pojave prve glavobolje, njihova aura je trajala duže i češće obuhvatala poremećaje viših kortikalnih funkcija, u odnosu na grupu MA u kojoj nisu detektovani MES.

Primarne glavobolje su veoma prevalentni i onesposobljavajući poremećaje nedovoljno poznate etiologije. Ovo istraživanje doprinosi boljem razumevanju patofizioloških procesa koji se nalaze u njihovoj osnovi.

7. LITERATURA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629–808.
2. 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.
3. Timothy J Steiner, Lars Jacob Stovner, Zaza Katsarava, Jose Miguel Lainez, Christian Lampl, Michel Lantéri-Minet, Daiva Rastenyte, Elena Ruiz de la Torre, Cristina Tassorelli, Jessica Barré, Colette Andrée. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2014; 15(1): 31.
4. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Migraine and headache: A meta-analytic approach. In: Crombie IK (ed.), *The epidemiology of pain*. Seattle: International Association for the Study of Pain (IASP) Press 1999, pp.159-170.
5. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68:343-349.
6. Schulte LH, Jürgens TP, May AW. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? *Journal of Headache and Pain* 2015. 16:14 DOI 10.1186/s10194-015-0495-7
7. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 2004; 44(9):865–872.
8. Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM, van Dijk JG, Ferrari MD. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: a questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia* 2006;10:1209–1213.
9. Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia* 2006; 9:1051–1060.

10. Cuvellier J-C, Mars A, Vallée L. The prevalence of premonitory symptoms in paediatric migraine: a questionnaire study in 103 children and adolescents. *Cephalalgia* 2009; 11:1197–1201.
11. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, Altman J, Goadsby PJ, Macrae A. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 2003; 60(6):935–940
12. Cady R, Schrieber C, Farmer K, Sheftell F. Primary headaches: A convergence hypothesis. *Headache*. 2002;42:204-216.
13. Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2006;26:214-220.
14. Ng-Mak DS, Fitzgerald KA, Norquist JM, Banderas BF, Nelsen LM, Evans CJ et al. Concepts of Migraine Postdrome: A Qualitative Study to Develop a Post-Migraine Questionnaire. *Headache* 2011;51:105-117.
15. Blau JN, Engel HO: Premonitory and prodromal symptoms in cluster headache. *Cephalalgia* 1998, 18:91–93.
16. Wheeler SD: Significance of migrainous features in cluster headache: divalproex responsiveness. *Headache* 1998, 38:547–551.
17. Raimondi E: Cluster headache. Premonitory symptoms. *Headache* 1999, 39:565–566.)
18. Petrusic IP, Zidverc-Trajkovic JJ, Podgorac ALj, Sternic NM. Underestimated phenomena: Higher cortical dysfunctions during migraine aura, *Cephalalgia* 2013; 33:861-867.
19. Charles A and Brennan K. Cortical spreading depression – new insights and persistent questions. *Cephalalgia* 2009; 29:1115–1124
20. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:359–90.
21. Goadsby PJ. Migraine pathophysiology. *Headache* 2005; 45 Suppl 1: S14–S24.
22. RandolphWE, Abouch VK, FAHS. Cluster and Other Nonmigraine Primary Headaches With Aura. *Headache* 2011;51:604-608.

23. Silberstein SD, Niknan RB, Rozen TD, Young WB. Cluster headache with aura. *Neurology*. 2000;54:219-225.
24. Martínez-Fernández E, Alberca R, Mir P, Franco E, Montes E, Lozano P. Cluster headache with aura. *JHeadache Pain*. 2002;3:105-110.
25. Bahra A, May A, Goadsby PJ. Cluster headache: A prospective clinical study with diagnostic implications. *Neurology*. 2002;58:354-361.
26. Ekbom K, Svensson DA, Träff H, Waldenlind E. Age at onset and sex ratio in cluster headache: Observations over three decades. *Cephalalgia*. 2002;22:94-100.
27. Ekbom K, Waldenlind E, Tfelt-Hansen P. Cluster headache and aura. *Headache*. 2009;49:786-787.
28. Matharu MJ, Goadsby PJ. Post-traumatic chronic paroxysmal hemicrania (CPH) with aura. *Neurology*. 2001;56:273-275.
29. Seidel S, Wöber C. Paroxysmal hemicrania with visual aura in a 17-year-old boy. *Headache*. 2009;4:607-609.
30. Peres MP, Siow HC, Rozen TD. Hemicrania continua with aura. *Cephalalgia*. 2002;22:246-248.
31. Peres MF, Masruha MR, Young WB. Side-shifting hemicrania continua with aura (migraine with aura with autonomic symptoms responsive to indomethacin?). *Cephalalgia*. 2006;26:917-919.
32. Van Vliet JA, Eekers PJE, Ferrari MD, Haan J, for the Dutch RUSSH Study Group. Evaluating the IHS criteria for cluster headache – A comparison between patients meeting all criteria and patients failing one criterion. *Cephalalgia*. 2006;26:241-245.
33. Rozen TD, Niknam RM, Shechter AL, Young WB, Silberstein SD. Cluster headache in women: Clinical characteristics and comparison with cluster headache in men. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70:613-617.
34. Manzoni GC, Micieli G, Granella F, Tassorelli C, Zanferrari C, Cavallini A. Cluster headache-course over 10 years in 189 patients. *Cephalalgia*. 1991;11:169-174.

35. Barbanti P, Fabbrini G, Pesare M, Vanacore N, Cerbo R. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. *Cephalalgia*. 2002;22:256-259.
36. Gupta R, Bhatia MS. A report of cranial autonomic symptoms in migraineurs. *Cephalalgia*. 2007;27:22-28.
37. Obermann M, Yoon M-S, Dommès P, et al. Prevalence of trigeminal autonomic symptoms in migraine: A population-based study. *Cephalalgia*. 2007;27:504-509.
38. Fumal A, Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol* 2008; 7: 70–83
39. Young WB, Rozen TD. Bilateral cluster headache: case report and a theory of (failed) contralateral suppression. *Cephalalgia* 1999;19:188-90.
40. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: A trigeminal autonomic cephalgia. *Lancet Neurol* 2002; 1: 37–43.
41. May A. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet* 2005; 366: 843–55.
42. Vingen JV, Sand T, Stovner LJ. Sensitivity to various stimuli in primary headaches: a questionnaire study. *Headache* 1999; 39:552–8.
43. Ambrosini A, de Noordhout AM, Sandor PS, Schoenen J. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia* 2003; 23 (Suppl. 1):13–31.
44. Schoenen J. Deficient habituation of evoked cortical potentials in migraine: a link between brain biology, behavior and trigeminovascular activation? *Biomed Pharmacother* 1996; 50:71–8.
45. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007; 27:394–402.
46. Spiering EL, Ranke AH, Honkoop PC. Precipitating and aggravation factors of migraine versus tension-type headache. *Headache* 2001; 41: 554–58.

47. Yucel B, Kora K, Ozyalcin S, Alcalar N, Ozdemir O, Yucel A. Depression, automatic thoughts, alexithymia, and assertiveness in patients with tension-type headache. *Headache* 2002; 42: 194–99.
48. Janke EA, Holroyd KA, Romanek K. Depression increases onset of tension-type headache following laboratory stress. *Pain* 2004; 111: 230–38.
49. Pavlović AM, Jovanović BZ. Transkranijalni dopler-strukturna i hemodinamska analiza cerebralne cirkulacije; vazomotorna reaktivnost; cerebralna perfuzija. U: Jovanović B. Z. (ured.) *Ultrazvuk u neurologiji*. Licej, Beograd, 2015;35-47.
50. Alexandrov AV, Sloan MA, Tegeler CH, Newell DN, Lumsden A, Garami Z, et al; for the American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee. Practice standards for Transcranial Doppler (TCD) Ultrasound. Part II. Clinical Indications and Expected Outcomes. *J Neuroimaging* 2012; 22:215-224.
51. Von Reutern GM, Budingen HJ. *Ultrasound Diagnosis of Cerebrovascular Disease*. Stuttgart: George Thieme Verlag, 1993, 53-55.
52. Alexandrov AV, Sloan MA, Wong LKS, Douville C, Rezumovsky AY, Koroshetz WJ, Kaps M, Tegeler CH, for the American Society of Neuroimaging Practice Guidelines Committee. Practice standards for Transcranial Doppler (TCD) Ultrasound. Part I – Test performance. *J Neuroimaging* 2007; 17:11-18.
53. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke* 1992;23:668-673.
54. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, Matteis M, Passarelli F, Troisi E, Caltagirone C. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2000; 283:2122-2127.
55. Tsivgoulis G, Alexandrov AV, Sloan MA. Advances in transcranial Doppler ultrasonography. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9:46-54.
56. American Institute of Ultrasound in Medicine. AIUM practice guideline for the performance of a transcranial Doppler ultrasound examination for adults and children. *J Ultrasound Med* 2012; 31:1489-1500.

57. Lao A, Fuller JC, Jesurum TJ . (Transcranial Doppler in the detection and quantitation of patent foramen ovale and other right-to-left circulatory shunts). In: Alexandrov A (ed) Cerebrovascular ultrasound in stroke prevention and treatment, 2nd edn. Wiley-Blackwell, 2011:187-197.
58. Wallasch TM. Transcranial Doppler ultrasonic features in episodic tension-type headache. *Cephalalgia* 1992; 12:293-8.
59. Vernieri F, Tibuzzi F, Pasqualetti P, et al. Increased cerebral vasomotor reactivity in migraine with aura: an autoregulation disorder? A transcranial Doppler and near-infrared spectroscopy study. *Cephalalgia* 2008; 28: 689-695.
60. Zanette EM, Agnoli A, Roberti C, Chiarotti F, Cerbo R, Fieschi C. Transcranial Doppler in spontaneous attacks of migraine. *Stroke* 1992;23:680-5.
61. Thie A, Fuhlendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part I. Ultrasonic features during the headache-free period. *Headache* 1990;30:201-8.
62. Thie A, Fuhlendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part II. Ultrasonic features during attacks. *Headache* 1990; 30:209-15.
63. Zwetsloot CP, Caekebeke JFV, Jansen JC, Odink J, Ferrari MD. Blood flow velocities in the vertebrobasilar system during migraine attacks-a transcranial Doppler study. *Cephalalgia* 1992;12:29-32)
64. Abernathy M, Donnelly G, Kay G, Wieneke J, Morris S, Bergeson S, et al. Transcranial Doppler sonography in headache-free migraineurs. *Headache* 1994;34:198-203.
65. Caekebeke JFV, Ferrari MD. Lack of asymmetry of middle cerebral artery blood velocity in unilateral migraine. *Stroke* 1993;24:1335-8.
66. Micieli G, Bosone D, Marcheselli S, Cavallini A, Rossi F, Nappi G. Cerebral hemodynamics in primary headaches: the transcranial Doppler experience. *Cephalalgia*. 1998 Feb;18 Suppl 21:17-22.
67. Kastrup A, Thomas C, Hartmann C, et al. Cerebral blood flow and CO₂ reactivity in interictal migraineurs: a transcranial Doppler study. *Headache* 1998;38:608.

68. Valikovics A, Olah L, Fulesdi B, et al. Cerebrovascular reactivity measured by transcranial Doppler in migraine. *Headache* 1996;36:323.
69. Fiermonte G, Pierelli F, Pauri F, et al. Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine with aura and without aura. A transcranial doppler study. *Acta Neurol Scand* 1995;92:166.
70. Totaro R, Marini C, De Matteis M, et al. Cerebrovascular reactivity in migraine during headache-free intervals. *Cephalalgia* 1997;17:191.
71. Totaro R, De Matteis G, Marini C, et al. Cerebral blood flow in migraine with aura: a transcranial doppler sonography study. *Headache* 1992;32:446.
72. Arjona, A., de Torres, L. A. P., Serrano-Castro, P. J., Guardado-Santervas, P. L., Olivares, J. and Rubí-Callejon, J. A transcranial doppler study in interictal migraine and tension-type headache. *J. Clin. Ultrasound*. 2007;35: 372–375.
73. Hering R, Couturier EGM, Davies PTG, Steiner TJ. Tc-99m HMPAO cerebral blood flow study during cluster headache period and in acute attacks. *Cephalalgia* 1991;11 Suppl11:206-7.
74. Dahl A, Russel D, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K. Cluster headache: transcranial Doppler ultrasound and rCBF studies. *Cephalalgia* 1990;10:87-94.
75. Gawel M, Krajewsky A, Chadwick L. Intracranial haemodynamics in cluster headache. In: Clifford Rose F, editor. *New advances in headache research*. London: Smith-Gordon 1989:179-87.
76. Silvestrini M, Baruffaldi R, Bartolini M, et al. Basilar and middle cerebral artery reactivity in patients with migraine. *Headache* 2004;44:29.
77. Rosengarten B, Sperner J, Goergen-Pauly U, et al. Cerebrovascular reactivity in adolescents with migraine and tension-type headache during headache-free interval and attack. *Headache* 2003;43: 458.
78. Piccini P, Pavese N, Palombo C, et al. Transcranial Doppler ultrasound in migraine and tension-type headache after apomorphine administration: double-blind crossover versus placebo study. *Cephalalgia* 1995;15:399.

79. Arjona A, Pe'rule de Torres LA, Espino R. Mean velocity and pulsatility index in primary headaches [in Spanish]. *Rev Neurol* 2002;34:314.
80. Heckmann JG, Muck-Weymann M, Katalinic A, et al. Transcranial Doppler exercise test in patients with chronic tension headache [in German]. *Nervenarzt* 1998;69:131
81. Wallasch TM. Transcranial doppler ultrasonic features in chronic tension-type headache. *Cephalalgia* 1992;12:385.
82. Fiermonte G, Annulli A, Pierelli F. Transcranial Doppler evaluation of cerebral hemodynamics in migraineurs during prophylactic treatment with flunarizine. *Cephalalgia* 1999;19:492.
83. Micieli G, Tassorelli C, Bosone D, et al. Increased cerebral blood flow velocity induced by cold pressor test in migraine: a possible basis for pathogenesis?, *Cephalalgia* 1995;15:494.
84. Russell MB, Ulrich V, Gervil M, et al. Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache* 2002;42:332.
85. Dora B, Balkan S. Exaggerated interictal cerebrovascular reactivity but normal blood flow velocities in migraine without aura. *Cephalalgia* 2002;22:288.
86. Demarin V, Rundek T, Podobnik-Sarkanji S, et al. A correlation of 5-hydroxytryptamine and cerebral vasoreactivity in patients with migraine. *Funct Neurol* 1994;5:235.
87. Silvestrini M, Cupini LM, Troisi E, et al. Estimation of cerebrovascular reactivity in migraine without aura. *Stroke* 1995;26:81.
88. Wallasch TM, Beckmann P, Kropp P. Cerebrovascular reactivity during the Valsalva maneuver in migraine, tension-type headache and medication overuse headache. *Funct Neurol*. 2011 Oct-Dec; 26(4): 223 – 227.
89. Tahoon SAM, Hamdy MM, Saad Allah HMO, El-Bassiouny MEA. Transcranial Doppler study in patients with cluster headache. *Alexandria Journal of Medicine* 2013;49:207–210.

90. Dalla Volta G, Guindani M, Zavarise P, Griffini S, Pezzini A, Padovani A. Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype. *J Headache Pain*. 2005;6(4):328-30.
91. Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lagger F et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 2005;65:1415–1418.
92. Van Gent MW, Mager JJ, Snijder RJ, Westermann CJ, Plokker HW, Schonewille WJ, et al. Relation between migraine and size of echo-cardiographic intrapulmonary right-to-left shunt. *J Cardiol* 2011; 107(9): 1399–404.
93. Chambers J, Seed PT, Ridsdale L. Association of migraine aura with patent foramen ovale and atrial septal aneurysms. *Int J Cardiol* 2013; 168(4): 3949–53.
94. Bousser MG. Patent foramen ovale and migraine: evidence for a Link? *Head Curr* 2006; 3: 44–51.
95. Carod-Artal FJ, da Silveira RL, Braga H, Kummer W, Mesquita HM, Vargas AP. Prevalence of patent foramen ovale in migraine patients with and without aura compared with stroke patients. A transcranial Doppler study. *Cephalalgia* 2006; 26(8): 934–9.
96. Tembl J, Lago A, Sevilla T, Solis P, Vilchez J. Migraine, patent foramen ovale and migraine triggers. *J Headache Pain* 2007; 8(1):7–12.
97. Dowson AJ, Wilmshurst P, Muir KW, Mullen M, Prospective NS. Multicenter, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of Patent Foramen Ovale Closure with the STARFlex Septal Repair Implant to Prevent Refractory Migraine Headaches: the MIST Trial. *Circulation* 2008; 117(11): 1397–404.
98. Lip PZ1, Lip GY2. Patent foramen ovale and migraine attacks: a systematic review. *Am J Med*. 2014; 127(5):411-20.
99. Kruit M, van Buchem M, Launer L, Terwindt G, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation

- infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010; 30:129-136.
100. Del Sette M., Dinia L, Bonzano L, Roccatagliata L, Finocchi C, Parodi RC, Sivori G, Gandolfo C. White matter lesions in migraine and right-to-left shunt: a conventional and diffusion MRI study. *Cephalalgia* 2008; 28: 376-382.
 101. Adami A, Rossato G, Cerini R, Thijs VN, Pozzi-Muccelli R, Anzola GP, Del Sette M, Finocchi C, Meneghetti G, Zanferrari ; SAM study group. Right-to-left shunt does not increase white matter lesion load in migraine with aura patients. *Neurology* 2008; 71:101-107.
 102. Moaref AR, Petramfar P, Aghasadeghi K, Zamirian M, Sharifkazemi MB, Rezaian S, Afifi S, Zare N, Rezaian GR. Patent foramen ovale in patients with tension headache: is it as common as in migraineurs? An age- and sex-matched comparative study. *J Headache Pain.* 2009;10(6):431-4.
 103. Finocchi C, Del Sette M, Angeli S, Rizzi D, Gandolfo C (2004) Cluster headache and right-to-left shunt on contrast transcranial Doppler: a case-control study. *Neurology* 63:1309–1310.
 104. Dalla Volta G, Guindani M, Zavarise P, Griffini S, Pezzini A, Padovani A. Prevalence of patent foramen ovale in a large series of patients with migraine with aura, migraine without aura and cluster headache, and relationship with clinical phenotype. *J Headache Pain.* 2005;6(4):328-30.
 105. Amaral V, De Freitas GR, Rodrigues BCB, De H. Christoph D, De Pinho CA, De Faria P. Góes C, Vincent MB. Patent foramen ovale in trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua. A non-specific pathophysiological occurrence? *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(4):627-631.
 106. Shin DH, Lim TS, Yong SW, et al. Posterior circulation embolism as a potential mechanism for migraine with aura. *Cephalalgia* 2012; 32 497-499.
 107. Zidverc-Trajković J, Podgorac A. Otkrivanje desno-levog kardijalnog i pulmonalnog šanta: značaj za dijagnostiku paradoksalnog embolizma cerebralnih arterija. U: Jovanović B. Z. (ured.) *Ultrazvuk u neurologiji*. Licej, Beograd, 2015;35-47

108. Tsivgoulis G, Stambolius E, Sharma VK, Heliopoulos I, Voumvourakis K, Teoh HL, Vadikolias K, Triantafyllou N, Chan BP, Vasdekis SN, Piperidou C. Safety of transcranial Doppler “bubble study” for identification of right to left shunts: an international multicentre study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:1206-1208.
109. Spencer M, Moehring M, Jesurum J, Gray W, Olsen J, Reisman M. Power M-Mode transcranial Doppler for diagnosis of patent foramen ovale and assessing transcatheter closure. *Jour Neuroim* 2004; 14:342-349.
110. Jensen R1, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):354-61.
111. Hagen K, Zwart JA, Vatten L, Stovner LJ, Bovim G. Prevalence of migraine and non-migrainous headache--head-HUNT, a large population-based study. *Cephalalgia.* 2000;20(10):900-6.
112. Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, Roth A, Rüschemann HH. „Characteristics of patients in headache centres“ in Jensen R, Diener HC, Olesen J. *Headache Clinics: Organization, Patients and Treatment.* Oxford University Press 2007.
113. Evers S, Fischera M, May A, Berger K. Prevalence of cluster headache in Germany: results of the epidemiological DMKG study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(11): 1289.
114. Russell MB. Epidemiology and genetics of cluster headache. *Lancet Neurol.* 2004;3(5):279.
115. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Has the prevalence of migraine and tension-type headache changed over a 12-year period? A Danish population survey. *Eur J Epidemiol.* 2005;20(3):243-9.
116. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Interrelations Between Migraine and Tension-Type Headache in the General Population. *Arch Neurol.* 1992;49(9):914-918.
117. Rasmussen BK and Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: An epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12:221–228.

118. Gaul C, Christmann N, Schroder D, et al. Differences in clinical characteristics and frequency of accompanying migraine features in episodic and chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2012;32:571-577.
119. Zidverc-Trajkovic J, Podgorac A, Radojicic A, Sternic N. Migraine-Like Accompanying Features in Patients With Cluster Headache. How Important Are They? *Headache* 2013;53:1464-1469.
120. Irimia P, Cittadini E, Paemeleire K, Cohen AS, Goadsby PJ. Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias. *Cephalalgia*. 2008;28:626-630.
121. Goadsby PJ, Edvinsson L. Joint 1994 Wolff Award Presentation. Peripheral and central trigeminovascular activation in cat is blocked by the serotonin (5HT)-1D receptor agonist 311C90. *Headache*. 1994; 34:394-399.
122. Young WB, Peres MFP, Rozen TD. Modular headache theory. *Cephalalgia*. 2001;21:842-849
123. Kelman L, Tanis D. The relationship between migraine pain and other associated symptoms. *Cephalalgia*. 2006;26:548-553.
124. Drummond PD. Mechanisms of autonomic disturbance in the face during and between attacks of cluster headache. *Cephalalgia*. 2006;26:633-641.
125. Goadsby PJ. Lacrimation, conjunctival injection, nasal symptoms . . . cluster headache, migraine and cranial autonomic symptoms in primary headache disorders – What’s new? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:1057-1058.
126. E. Shevel, “The extracranial vascular theory of migraine—a great story confirmed by the facts,” *Headache*, vol.51, no.3, pp. 409–417, 2011.],
127. Nosedá R, Burstein R, “Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain,” *Pain*, vol.154, supplement1, pp.S44–S53,].
128. Lambertand GA, Zagami, AS. The mode of action of migraine triggers: a hypothesis. *Headache*, 2013: 49, no.2, pp.

129. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia* 2007; 27; 12: 1429–1439.
130. Diener HC, May A. New aspects of migraine pathophysiology: lessons learned from positron emission tomography. *Current Opinion in Neurology*, 1996. vol.9,no.3,pp.199–201.
131. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011. vol.12,no.10,pp.570–584.].
132. Levy D, “Endogenous mechanisms underlying the activation and sensitization of meningeal nociceptors: the role of immunovascular interactions and cortical spreading depression,” *Current Pain and Headache Reports*.2012. 16; 3:270–277.
133. Karatas H, Erdener S. E.,Gursoy-Ozdemir Y et al., “Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels,” *Science* 2013. 339;6123:1092–1095.
134. Charles A, “Migraine: a brain state,” *Current Opinion in Neurology* 2013. 26;3:235–239.
135. Wolf ME, Held VE, Forster A, “Pearls & oysters: dynamics of altered cerebral perfusion and neurovascular coupling in migraine aura,” *Neurology* 2011;77;22:127–128.
136. Rosengarten B, Kaps M, “A simultaneous EEG and transcranial doppler technique to investigate the neurovascular coupling in the human visual cortex,” *Cerebrovascular Diseases* 2010.29;3:211–216.
137. Olesen J. Cerebral and extracranial circulatory disturbances in migraine: pathophysiological implications. *Cerebrovascular and Brain Metabolism Reviews* 1991. 3; 1:1–28.
138. Lauritzen M, Olsen TS, Lassen NA, Paulson OB, Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Annals of Neurology* 1983. 13;6:633-641.

139. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. "Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine," *Annals of Neurology* 1981. 9;4:344–352.
140. Andersson JL, Muhr C, Lilja A, Valind S, Lundberg PO, Langstrom B, "Regional cerebral blood flow and oxygen metabolism during migraine with and without aura," *Cephalalgia* 1997. 17;5:570–579.
141. Bednarczyk EM, Remler B, Weikart C, Nelson AD, Reed RC, "Global cerebral blood flow, blood volume, and oxygen metabolism in patients with migraine headache," *Neurology* 1998. 50;6:1736–1740.
142. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC, "Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache," *The New England Journal of Medicine* 1994;331;25:1689–1692.
143. Friberg L, "Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan," *The Lancet* 1991. 337;8758:13–17.
144. Thomsen LL, Iversen HK, Olesen J. Cerebral blood flow velocities are reduced during attacks of unilateral migraine without aura. *Cephalalgia* 1995; 15; 2:109–116,1995.
145. De Benedittis G, Da Passano CF, Granata G, Lorenzetti A. CBF changes during headache-free periods and spontaneous/induced attacks in migraine with and without aura: a TCD and SPECT comparison study. *Journal of Neurosurgical* 1999;43(2):141-7.
146. Leone M, Bussone G. Pathophysiology of trigeminal autonomic cephalalgias. *Lancet Neurol* 2009; 8: 755–64.
147. Torelli P, Cologno D, Cademartiri C, Manzoni GC. Application of the International Headache Society classification criteria in 652 cluster headache patients. *Cephalalgia* 2001; 21: 145–50.
148. Tonon C, Guttmann S, Volpini M, Naccarato S, Cortelli P, D'Alessandro R. Prevalence and incidence of cluster headache in the Republic of San Marino. *Neurology* 2002; 58: 1407–09.

149. Sjaastad O, Bakketeig LS. Cluster headache prevalence. Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia* 2003; 23: 528–33.
150. Fischera M, Marziniak M, Gralow I, Evers S. The incidence and prevalence of cluster headache: a meta-analysis of population-based studies. *Cephalalgia* 2008; 28: 614–18.
151. May A, Bahra A, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998; 352: 275–78.
152. May A, Ashburner J, Buchel C, et al. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nat Med* 1999; 5: 836–38.
153. May A, Bahra A, Buchel C, et al. PET and MRA findings in cluster headache and MRA in experimental pain. *Neurology* 2000; 55: 1328–35.
154. Sprenger T, Boecker H, Toelle TR, Bussone G, May A, Leone M. Specific hypothalamic activation during a spontaneous cluster headache attack. *Neurology* 2004; 3: 516–17.
155. Sprenger T, Valet M, Hammes M, et al. Hypothalamic activation in trigeminal autonomic cephalgia: functional imaging of an atypical case. *Cephalalgia* 2004; 24: 753–57.
156. May A, Leone M, Boecker H, et al. Hypothalamic deep brain stimulation in positron emission tomography. *J Neurosci* 2006; 26: 3589–93
157. Matharu MS, Cohen AS, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania. *Ann Neurol* 2006; 59: 535–45.
158. Sprenger T, Willoch F, Miederer M, et al. Opioidergic changes in the pineal gland and hypothalamus in cluster headache: a ligand PET study. *Neurology* 2006; 66: 1108–10.
159. Cohen AS. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing. *Cephalalgia* 2007; 27: 824–32.
160. Sprenger T, Ruether KV, Boecker H, et al. Altered metabolism in frontal brain circuits in cluster headache. *Cephalalgia* 2007; 27: 1033–42.
161. Leone M, Franzini A, Bussone G. Stereotactic stimulation of posterior hypothalamic gray matter for intractable cluster headache. *N Engl J Med* 2001; 345: 1428–29.

162. Leone M, Franzini A, Broggi G, May A, Bussone G. Long-term follow up of bilateral hypothalamic stimulation for intractable cluster headache. *Brain* 2004; 127: 2259–64.
163. Schoenen J, Di Clemente L, Vandenhede M, et al. Hypothalamic stimulation in chronic cluster headache: a pilot study of efficacy and mode of action. *Brain* 2005; 128: 940–47
164. Leone M, Franzini A, Broggi G, Bussone G. Hypothalamic stimulation for intractable cluster headache: long-term experience. *Neurology* 2006; 67: 150–52
165. Owen SLF, Green AL, Davies P, et al. Connectivity of an effective hypothalamic surgical target for cluster headache. *J Clin Neurosci* 2007; 14: 955–60.
166. Starr PA, Barbaro NM, Raskin NH, Ostrem JL. Chronic stimulation of the posterior hypothalamic region for cluster headache: technique and 1-year results in four patients. *J Neurosurg* 2007; 106: 999–1005.
167. Bartsch T, Pinsker MO, Rasche D, et al. Hypothalamic deep brain stimulation for cluster headache—experience from a new multicase series. *Cephalalgia* 2008; 28: 285–95.
168. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J. Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 314–21.
169. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of medically intractable cluster headache by occipital nerve stimulation: long-term follow-up of eight patients. *Lancet* 2007; 369: 1099–106.
170. Waldenlind E, Gustafsson SA, Ekblom K, Wetterberg L. Circadian secretion of cortisol and melatonin in cluster headache during active cluster periods and remission. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 207–13.
171. Leone M, Bussone G. A review of hormonal findings in cluster headache. Evidence for hypothalamic involvement. *Cephalalgia* 1993; 13: 309–17 .)
172. Leone M, Proietti CA, Franzini A, et al. Lessons from 8 years' experience of hypothalamic stimulation in cluster headache. *Cephalalgia* 2008; 28: 787–797.

173. Sanders M and Zuurmond WW. Efficacy of sphenopalatine ganglion blockade in 66 patients suffering from cluster headache: A 12- to 70-month follow-up evaluation. *J Neurosurg* 1997; 87: 876–880.
174. Narouze S, Kapural L, Casanova J, et al. Sphenopalatine ganglion radiofrequency ablation for the management of chronic cluster headache. *Headache* 2009; 49: 571–577.
175. Schytz HW, Barløse M, Guo S, Selb J, Caparso A, Jensen R, Ashina M. Experimental activation of the sphenopalatine ganglion provokes cluster-like attacks in humans. *Cephalalgia*. 2013 Jul 1;33(10):816-30.
176. Kudrow L. Cluster headache, mechanism and management, 1st edn. New York, NY, USA: Oxford University Press, 1980.
177. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other shortlasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; 120: 193–209.)
178. Hardebo JE. How cluster headache is explained as an intracavernous inflammatory process lesioning sympathetic fibers. *Headache* 1994; 34: 125–31.
179. Bovim G, Jenssen G, Ericson K. Orbital phlebography: a comparison between cluster headache and other headaches. *Headache* 1992; 32: 408–12. 74 Nilsson Remahl I, Waldenlind E, Bratt J, Ekbom K. Cluster headache is not associated with signs of a systemic inflammation. *Headache* 2000; 40: 276–81.
180. May A, Buchel C, Turner R, Goadsby PJ. Magnetic resonance angiography in facial and other pain: neurovascular mechanisms of trigeminal sensation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001; 21: 1171–76.
181. Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain* 2002; 125: 976–84.
182. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994; 117: 427–34.

183. Goadsby PJ, Edvinsson L. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania—evidence for trigemino-parasympathetic activation. *Cephalalgia* 1996; 16: 448–50.
184. Sprenger T, Valet M, Platzer S, Pfaffenrath V, Steude U, Tolle TR. SUNCT: bilateral hypothalamic activation during headache attacks and resolving of symptoms after trigeminal decompression. *Pain* 2005; 113: 422–26.
185. Jarrar RG, Black DF, Dodick DW, Davis DH. Outcome of trigeminal nerve section in the treatment of chronic cluster headache. *Neurology* 2003; 60: 1360–62.
186. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. *N Engl J Med* 1991; 325: 322–26.
187. Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin* 1990; 8: 801–15.
188. Favier I, van Vliet JA, Roon KI, et al. Trigeminal autonomic cephalgias due to structural lesions: a review of 31 cases. *Arch Neurol* 2007; 64: 25–31.
189. Leone M, Curone M, Mea E, Bussone G. Cluster-tic syndrome resolved by removal of pituitary adenoma: the first case. *Cephalalgia* 2004; 24: 1088–89.
190. Levy M, Matharu MS, Meeran K, et al. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. *Brain* 2005; 128: 1921–30.
191. Leone M, Attanasio A, Croci D, et al. The m-chlorophenylpiperazine test in cluster headache: a study on central serotonergic activity. *Cephalalgia* 1997; 17: 666–72.
192. Friedman AP, von Storch TJC, Merritt HH. Migraine and tension headaches: a clinical study of two thousand cases. *Neurology* 1954; 54: 773–88.
193. Leone M, Cecchini AP, Mea E, Tullo V, Bussone G. Epidemiology of fixed unilateral headaches. *Cephalalgia*. 2008; 28 Suppl 1: 8–11.
194. Selby G, Lance JW. Observations on 500 cases of migraine and allied vascular headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; 23: 23–32.
195. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin CJ, Goadsby PJ. The Premonitory Phase of Migraine – What Can We Learn From It? *Headache* 2015; 55: 609–620.

196. Amery WK, Waelkens J, Vandenberg V. The sensorium of the migraineur. *Ital J Neurol Sci* 1988; 9:539–45.
197. Hirsch AR. Olfaction in migraineurs. *Headache* 1992; 32:233–6.
198. Snyder RD, Drummond PD. Olfaction in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17:729–32.
199. Proietti Cecchini A, Sandrini G, Pucci E, Callieco R, Nappi G. Migraine and olfaction. New perspectives in research. *Confinia Cephalalgica* 2000; 9:3–8.
200. Demarquay G, Royet JP, Giraud P, Chazot G, Valade D, Ryvlin P. Rating of olfactory judgements in migraine patients. *Cephalalgia* 2006; 26:1123–30.
201. Demarquay G, Royet JP, Giraud P, Chazot G, Valade D, Ryvlin P. Rating of olfactory judgements in migraine patients. *Cephalalgia* 2006; 26:1123–30.
202. Welch KMA. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology* 2003; 61:2–8.
203. Kettenmann B, Hummel C, Stefan H, Kobal G. Multiple olfactory activity in the human neocortex identified by magnetic source imaging. *Chem Senses* 1997; 22:493–502.
204. Zald DH, Pardo JV. Functional neuroimaging of the olfactory system in humans. *Int J Psychophysiol* 2000; 36:165–81.
205. Savic I. Imaging of brain activation by odorants in humans. *Curr Opin Neurobiol* 2002; 12:455–61.
206. Savic I, Gulyas B, Berglund H. Odorant differentiated pattern of cerebral activation: comparison of acetone and vanillin. *Hum Brain Mapp* 2002; 17:17–27.
207. Sprenger T, Ruether KV, Boecker H, et al. Altered metabolism in frontal brain circuits in cluster headache. *Cephalalgia* 2007; 27: 1033–42.
208. Mathew NT, Stubits E, Nigam MP. Transformation of episodic migraine into daily headache: analysis of factors. *Headache*. Mar 1982;22(2):66–68.

209. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. Jan 2008;48(1):7–15. This article unravels the link of medication overuse and other risk factors for chronification.
210. Cady RK, Schreiber CP, Farmer KU. Understanding the patient with migraine: the evolution from episodic headache to chronic neurologic disease. A proposed classification of patients with headache. *Headache*. May 2004;44(5):426–435.]].
211. Lee MJ, Chu MK, Choi H, Choi HA, Lee C, Chung CS. Longitudinal changes in cerebral blood flow velocities in different clinical courses of migraine. *Cephalalgia* 2016; DOI: 10.1177/0333102416658715.
212. Aurora SK, Kulthia A, Barrodale PM. Mechanism of Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep* (2011) 15:57–63.
213. Kim JH, Kim S, Suh SI, Koh SB, Park KW, Oh K. Interictal metabolic changes in episodic migraine: a voxel-based FDG-PET study. *Cephalalgia*. 2010 Jan;30(1):53-61.
214. Hannerz J, Greitz D. MRI of intracranial arteries in nitroglycerin induced cluster headache attacks. *Headache* 1988;28:484–7.
215. Hannerz J, Jogestrand T. Pain induces decrease of blood flow in the common carotid arteries in cluster headache attacks. *Cephalalgia* 1993;13:102–7.
216. Micieli G, Bossone D, Cavallini A, et al. Bilateral asymmetry of cerebral blood flow velocity during cluster headache. *Cephalalgia* 1994;14:346–51.
217. Schroth G, Wolf-Dieter G, Langohr HD. Ultrasonic Doppler Flow in Migraine and Cluster Headache. *Headache* 1983; 23(6):284-8.
218. Podgorac A, Petrušić I, Radojčić A, Zidverc-Trajković J. Breath holding index in episodic primary headaches. *Vojnosanitetski pregled*, 2016 OnLine-First (00):338-338, DOI:10.2298/VSP160421338P.
219. Olsen TS. Migraine With and Without Aura: The Same Disease Due to Cerebral Vasospasm of Different Intensity. A hypothesis based on CBF studies during migraine. *Headache* 1990; 30;5: 269–272.

220. Manzoni GC, Torelli P. Migraine with and without aura: a single entity? *Neurol Sci* (2008) 29:S40–S43.
221. Zaletel M, Strucl M, Bajrovic FF, et al. Coupling between visual evoked cerebral blood flow velocity responses and visual evoked potentials in migraineurs. *Cephalalgia* 2005;25:567.
222. M. Bäcker, D. Sander, M. G. Hammes et al., “Altered cerebrovascular response pattern in interictal migraine during visual stimulation,” *Cephalalgia* 2001; 21: 5, 611–616.
223. Fabjan A, Zaletel M, Žvan B. Is There a Persistent Dysfunction of Neurovascular Coupling in Migraine? Hindawi Publishing Corporation *BioMed Research International* Volume 2015, Article ID 574186, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/574186>.
224. Kuschinsky W. Regulation of cerebral blood flow:an overview. In: Mraovitch S, Sercombe R, eds. *Neurophysiological Basis of Cerebral Blood Flow Control: An Introduction*. Hong Kong: John Libbey;1996:245-262.
225. Aaslid R. Visually evoked dynamic blood flow response of the human cerebral circulation. *Stroke*. 1987;18:771-775.
226. Sturzenegger M, Newell DW, Aaslid R. Visual evoked blood flow response assessed by simultaneous two-channel transcranial Doppler using flow velocity averaging. *Stroke*. 1996;27:2256-2261.
227. Aaslid R. Cerebral hemodynamics. In: Newell DW, Aaslid R, eds. *Transcranial Doppler*. New York, NY: Raven; 1992:49-55.
228. Conrad B, Klingelhöfer J. Influence of complex visual stimuli on the regional cerebral blood flow. In:Deecke L, Eccles JC, Mountcastle VB, eds. *From Neuron to Action*. New York, NY: Springer; 1990:277-281.
229. Lecrux C, Hamel E. The neurovascular unit in brain function and disease. *Acta Physiologica*,2011;203;1:47-59.
230. Sacco S, Ripa P, Grassi D, Pistoia F, Ornello R, Carolei A, Kurth T. Peripheral vascular dysfunction in migraine: A review. *The Journal of Headache and Pain* 2013, 14:80.

231. Shen JM, Johnsen JH, Juul R. Cluster headache: Transcranial Doppler assessment of dynamic cerebral circulatory changes during hypocapnia and attack. *Headache* 1993;33:488–92.
232. Akerman S, Holland PR, Lasalandra MP, Goadsby PJ. Oxygen inhibits neuronal activation in the trigeminocervical complex after stimulation of trigeminal autonomic reflex, but not during direct dural activation of trigeminal afferents. *Headache*. 2009;49:1131-1143.
233. K.Nedelchev,M. Arnold,M. Schwerzmann et al., “Cerebrovascular response to repetitive visual stimulation in interictal migraine with aura,” *Cephalalgia*,vol.24,no.9,pp.700–706.
234. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, et al. Migrainous infarction: A Nordic multicenter study. *Eur J Neurol* 2011; 18:1220–1226.
235. Tietjen GE. The relationship of migraine and stroke. *Neuroepidemiology* 2000; 19: 13–19.
236. Tzourio C, Kittner SJ, Bousser MG, et al. Migraine and stroke in young women. *Cephalalgia* 2000; 20:190–199.
237. Wolf ME, Szabo K, Griebe M, et al. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 2011; 76:1911–1917.
238. Podgorac A, Zidverc-Trajković J, Jovanović Z, Radojičić A, Pavlović A, Mijajlović M, Švabić-Medjedović T, Čovičković-Šternić N. Migraine with aura and TCD bubble-test: The significance of positive result. *Vojnosanit Pregl* 2015; 72(8): 710–713.
239. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW, Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia*, 2008, 28, 531–540.
240. Ailani J. Migraine and patent foramen ovale. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14: 426.
241. Sharma A, Gheewala N, Silver P. Role of patent foramen ovale in migraine etiology and treatment: a review. *Echocardiography*. 2011;28:913–7.]].

242. Zeller JA, Frahm K, Baron R, et al. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:984–7.
243. Giardini A, Donti A, Formigari R, et al. Transcatheter patent foramen ovale closure mitigates aura migraine headaches abolishing spontaneous right-to-left shunting. *Am Heart J*. 2006;151:922.e1–5.].
244. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Clopidogrel reduces migraine with aura after transcatheter closure of persistent foramen ovale and atrial septal defects. *Heart*. 2005;91:1173–5.
245. Schwedt TJ, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine-bringing closure to the subject. *Headache*. 2006;46:663–71.
246. Wilmshurst PT, Pearson MJ, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Inheritance of persistent foramen ovale and atrial septal defects and the relation to familial migraine with aura. *Heart* 2004; 90(11): 1315–20.
247. Kaaro J, Partonen, Naik P, et al. Is migraine a lateralization defect? *Neuroreport*. 2008;19:1351–3.
248. Koppen H1, Palm-Meinders IH2, Mess WH2, Keunen RW2, Terwindt GM2, Launer LJ2, van Buchem MA2, Kruit MC2, Ferrari MD2. Systemic right-to-left shunts, ischemic brain lesions, and persistent migraine activity. *Neurology*. 2016 May 3;86(18):1668-75.
249. Morelli N, Gori S, Cafforio G, Gallerini S, Baldacci F, Orlandi G, Murri L. Prevalence of right-to-left shunt in patients with cluster headache, *J Headache Pain* (2005) 6:244–246.
250. Shin DH, Lim TS, Yong SW, et al. Posterior circulation embolism as a potential mechanism for migraine with aura. *Cephalalgia* 2012; 32: 497–499.
251. Petrusic I, Podgorac A, Zidverc-Trajkovic J, Radojicic A, Jovanovic Z, Sternic N. Do interictal microembolic signals play a role in higher cortical dysfunction during migraine aura? *Cephalalgia*. 2016 May;36(6):561-7.

- 252.** Caputi L, Usai S, Carriero MR, et al. Microembolic air load during contrast-transcranial Doppler: A trigger for migraine with aura? *Headache* 2010; 50: 1320–1327.
- 253.** Dalkara T, Nozari A and Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: The role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol* 2010; 9: 309–317.
- 254.** Sliwka U, Lingnau A, Stohlmann WD, et al. Prevalence and time course of microembolic signals in patients with acute stroke. *Stroke* 1997; 28: 358–363.
- 255.** Del Sette M, Angeli S, Stara I, et al. Microembolic signals with serial transcranial Doppler monitoring in acute focal ischemic deficit. A local phenomena? *Stroke* 1997; 28: 1311–1313.
- 256.** Tamura Y, Eguchi A, Jin G, et al. Cortical spreading depression shifts cell fate determination of progenitor cells in the adult cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32: 1879–1887.
- 257.** Larrosa B, Pastor J, Lopez-Aguado L, et al. A role for glutamate and glia in the fast network oscillations preceding spreading depression. *Neuroscience* 2006; 141: 1057–1068.
- 258.** Lian XY and Stringer JL. Energy failure in astrocytes increases the vulnerability of neurons to spreading depression. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 2446–2454.
- 259.** Sliwka U, Job FP, Wissuwa D, et al. Occurrence of transcranial Doppler high-intensity transient signals in patients with potential cardiac sources of embolism. A prospective study. *Stroke* 1995; 26: 2067–2070.
- 260.** Ringelstein EB, Droste DW, Babikian VL, et al. Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke* 1998; 29: 725–729.

LISTA SKRAĆENICA

TCD	—	transkranijalni Doppler
SBP	—	srednja brzina protoka
IP	—	indeks pulsabilnosti
MKG	—	Međunarodna klasifikacija glavobolja
GTT	—	glavobolja tenzionog tipa
KG	—	klaster glavobolja
TAG	—	trigeminalne autonomne glavobolje
MA	—	migrena sa aurem
MO	—	migrena bez aure
KAS	—	kranijalni autonomni simptomi
CSD	—	u literaturi na engl. jeziku Cortical spreading depression
CGRP	—	u literaturi na engl. jeziku Calcitonin gene related peptid, peptid povezan sa genom za kalcitonin
VMR	—	vazomotorna reaktivnost
MES	—	mikroembolijski signal
tACI	—	terminalna arteria carotis interna, terminalni segment unutrašnje karotidne Arterije
ACA	—	arteria cerebri anterior, prednja moždana arterija
ACM	—	arteria cerebri media, srednja moždana arterija
ACP	—	arteria cerebri posterior, zadnja moždana arterija
AV	—	arteria vertebralis, arterija vertebralis
AB	—	arteria basilaris, arterija bazilaris
ACommA	—	a.communicans anterior, prednja komunikantna arterija
AcommP	—	a.communicans posterior, i zadnja komunikantna arterija
BHI	—	Breath Holding Index
HITS	—	„high intensity transient signals“
HES	—	„high energy signals“
DLŠ	—	desno-levi šant
RLS	—	u literaturi na engl. jeziku right-to-left shunt
PFO	—	patent foramen ovale
IMK	—	intimomedijalni kompleks
VAS	—	vizuelna analogna skala
MF	—	migrenski fenomeni
PACAP	—	peptid aktivator hipofizne adenilat-ciklaze
HMGB1	—	„high-mobility group box 1“
NVC	—	neurovascular coupling
PET	—	pozitronska emisiona tomografija

DBS — duboka moždana stimulacija (u literaturi na engl. jeziku - deep brain stimulation)

BIOGRAFIJA

Dr Ana Podgorac rođena je u Beogradu 1979. godine. Završila je Šestu beogradsku gimnaziju 1998. godine. Na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu diplomirala je 2006. godine sa prosečnom ocenom 9,23.

Postdiplomske akademske specijalističke studije iz neurologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je završila je 2010. godine odbranom završnog akademskog specijalističkog rada „Menstrualna migrena”, pod mentorstvom Prof. Dr Nadežde Čovičković-Šternić.

Doktorske studije iz neurologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisala je 2010. godine.

Bila je saradnik na projektima Ministarstva za nauku Republike Srbije: od 2007. godine na projektu broj 145025D, potom, od 2011. godine, na projektu broj 175022, oba pod rukovodstvom Prof. Dr Nadežde Čovičković-Šternić.

Zaposlena je kao lekar u Institutu za mentalno zdravlje od 2014. godine, kada je i započela specijalizaciju iz psihijatrije.

Kao stipendista EFNS Department to Department programa 2007. godine se usavršavala pod mentorstvom Prof. Jesa Olesena u Danskom centru za glavobolje Univerziteta u Kopenhagenu u oblastima dijagnostike i lečenja glavobolja.

Završila je Nacionalnu školu za neuroangiologiju 2008. godine.

Dr Ana Podgorac je do sada objavila 14 naučnih radova u celini, od čega četiri rada kao prvi autor.

Član je Srpskog lekarskog društva, Društva neurologa Srbije, Udruženja psihijatara Srbije, Evropskog i Nacionalnog udruženja za glavobolje.

Ana Podgorac govori engleski jezik.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisana ANA PODGORAC

broj upisa NE-04/09

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

KORELACIJA NALAZA TRANSKRANIJALNOG ULTRAZVUČNOG PREGLEDA
CEREBRALNIH ARTERIJA I KLINIČKE SLIKE KOD OSOBA SA EPIZODIČNIM
PRIMARNIM GLAVOBOLJAMA

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 17.1.2017.



Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora ANA PODGORAC

Broj upisa NE-04/09

Studijski program Neurologija

Naslov rada „KORELACIJA NALAZA TRANSKRANIJALNOG ULTRAZVUČNOG PREGLEDA CEREBRALNIH ARTERIJA I KLINIČKE SLIKE KOD OSOBA SA EPIZODIČNIM PRIMARNIM GLAVOBOLJAMA”

Mentor Doc. Dr Jasna Zidverc-Trajković

Komentor Akademik Dušica Lečić Toševski

Potpisana ANA PODGORAC

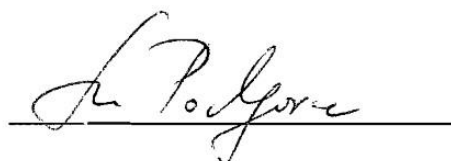
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.**

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 17.1.2017.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ana Podgorac', is written over a horizontal line.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„KORELACIJA NALAZA TRANSKRANIJALNOG ULTRAZVUČNOG PREGLEDA CEREBRALNIH ARTERIJA I KLINIČKE SLIKE KOD OSOBA SA EPIZODIČNIM PRIMARNIM GLAVOBOLJAMA”

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 17.1.2017.

