

Psihijatrijski komorbiditet u migreni

Psychiatric Comorbidity in Migraine

MARINA ŠAGUD^{1,2}, IVANA KLINAR³

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, ²KBC Rebro, Klinika za psihijatriju, ³PLIVA Hrvatska d. o. o

SAŽETAK Iako su i migrena i psihijatrijski poremećaji vrlo učestali, relativno je malo literature o njihovom komorbiditetu. Visoka učestalost migrene utvrđena je u osoba s anksioznim poremećajima i bipolarnim poremećajem, no najviše podataka nalazi se o komorbiditetu migrene i depresivnog poremećaja. Ova povezanost tumači se zajedničkom etiologijom, poput genetske predispozicije, poremećaja serotoninskog sustava te sličnih psiholoških čimbenika, stoga ne iznenađuje da su neki antidepresivi pokazali povoljan učinak u oba poremećaja, prije svega amitriptilin, zatim duloksetin i venlafaksin, a moguće i mirtazapin i agomelatin. Budući da neki antimigrenici i mnogi antidepresivi utječu na različite komponente serotoninskog sustava, moguće su interakcije te je neophodan oprez. Psihoterapija također ima direktan učinak i na migrenu i na simptome depresije i anksioznosti. Valproat ima učinak na migrenu i na simptome bipolarnog poremećaja. Psihijatrijski komorbiditet u oboljelih od migrene još uvijek nije dovoljno prepoznat te neki autori čak preporučuju rutinski probir osoba s migrenom na simptome psihijatrijskih poremećaja, posebice depresivnosti i anksioznosti. Potrebno je istovremeno liječiti oba poremećaja. Najbolji je individualni pristup liječenju uz suradnju specijalista neurologa i psihijatarata što svakako daje najbolje rezultate u granicama postojećih mogućnosti.

KLJUČNE RIJEČI: migrena, psihijatrijski komorbiditet, depresija, anksioznost

SUMMARY Although migraines and psychiatric disorders are very common, literature on their comorbidity is quite scant. A high incidence of migraine has been detected in patients with anxiety and bipolar disorders, but most data are found on the comorbidity of migraine and depressive disorders. They are connected through a common etiology, i.e., genetic predisposition, serotonin system disorders, and similar psychological factors. It is not surprising that some antidepressants have exhibited a beneficial effect in both disorders, mainly amitriptyline, duloxetine and venlafaxine, and possibly mirtazapine and agomelatine. Because some antimigraine drugs and many antidepressants affect specific components of the serotonin system, interactions are possible and thus necessary precautions must be taken. Psychotherapy also has a direct effect on the migraine as well as symptoms of depression and anxiety. Valproate was reported to improve symptoms of both migraine and bipolar disorder. Psychiatric comorbidity in migraine patients is still incompletely understood, and some authors even recommend routine screening of patients with migraines for symptoms of psychiatric disorders, especially depression and anxiety. Both disorders need to be treated simultaneously. Therefore, the cooperation between neurologist and psychiatrist is the key to achieving the best results.

KEY WORDS: migraine, psychiatric comorbidity, depression, anxiety



Uvod

Migrena je učestali poremećaj u općoj populaciji koja zahvaća oko 11,6 % osoba u svijetu, a njezina je učestalost u porastu (1). Oko 4,4 % osoba u općoj populaciji ima depresiju, a 3,6 % anksiozne poremećaje. Pojavnost obje skupine ovih psihijatrijskih poremećaja je u porastu (2). Iako su i migrena i psihijatrijski poremećaji vrlo učestali, relativno je malo literature o njihovom komorbiditetu. Najviše podataka nalazi se o komorbiditetu migrene i depresivnog poremećaja.

Epidemiologija

Migrena je obilježena visokim stupnjem komorbiditeta. Prema jednom nedavnom istraživanju upravo su nesanica, depresija i anksioznost bila tri najčešća komorbidna stanja u osoba s migrenom, nakon čega tek slijede ostali (somatski) poremećaji (3). Povezanost psihijatrijskog morbiditeta u osoba s migrenom povećava se s intenzitetom boli (3) te je više izražena u kroničnoj migreni i migreni s aurom (4). Prisutnost simptoma anksioznosti i/ili depresivnosti, mjereno

samoocjenskim ljestvicama kod osoba s migrenom, značajno pogoršava kvalitetu života i povećava direktne troškove liječenja, dok za indirektno troškove liječenja niti nema podataka (5). Istraživanja su također utvrdila da je komorbiditet migrene i psihijatrijskih poremećaja povezan s lošijim ishodom oba poremećaja, nego kad osoba ima samo jedan od ovih poremećaja (6).

Medijan prevalencije anksioznosti u osoba s migrenom, prema sistematskom prikazu literature, iznosio je 43 % iako su utvrđene vrlo velike regionalne razlike (7). Međutim, u navedenom istraživanju anksioznost je prikazana kao simptom mjereno samoocjenskim ljestvicama, a ne dijagnoza (7). Zanimljivost ovog istraživanja jest da su muškarci s migrenom imali češće simptome anksioznosti nego žene (7), iako žene češće imaju i migrenu i anksiozne poremećaje nego muškarci. Primjerice, migrenska glavobolja bila je najčešća od svih utvrđenih bolesti u veteranki Zaljevskog rata, s učestalošću od čak 38 %, te je bila dvostruko češća nego u veterana istog rata (8). Vrlo visoka učestalost migrene zapažena je i u osoba

s bipolarnim afektivnim poremećajem (BAP), među kojima je učestalost migrene bila 34,8 % (9).

Migrena i depresija

Osobe s depresivnim poremećajem imaju češći psihijatrijski i somatski komorbiditet u odnosu na osobe iz opće populacije (10, 11), kao i povećanu učestalost gotovo svih somatskih poremećaja u odnosu na opću populaciju, a snaga povezanosti povećava se s težinom depresije (11). Utvrđen je dvosmjernan odnos migrene i depresije jer migrena povećava učestalost depresije, a depresija povećava učestalost migrene (6). Migrena je najmanje dvostruko češća u osoba s depresijom nego u onih koje nemaju depresiju (11), a depresija je trostruko češća u osoba s migrenom nego u onih koje nemaju migrenu (3). Oboljeli od migrene imaju veći broj bodova na ocjenskim ljestvicama za depresiju nego osobe koje nemaju migrenu (12).

Zajednička etiologija

I psihijatrijski poremećaji, kao i migrena, vrlo su složeni i nedovoljno poznate etiologije, te njihov komorbiditet najbolje tumači biopsihosocijalni model.

Genetska podloga

Zajednička genetska podloga također može pridonijeti učestalom komorbiditetu depresije i migrene, što nam najviše ukazuju epidemiološka istraživanja unutar obitelji i na blizancima. Iako još nisu utvrđeni geni sa snažnom povezanošću s oba poremećaja, istaknuto je više gena-kandidata (10). Psihijatrijski i neurološki poremećaji nisu samo fenomenološki različiti, već imaju i malo zajedničkih genetskih rizičnih čimbenika (13). Možemo reći da je migrena izuzetak. Naime, migrena je jedina od neuroloških poremećaja koja „dijeli“ dio svoje genetske arhitekture s psihijatrijskim poremećajima, uključujući depresivni poremećaj (13). Metaanaliza koja je kombinirala rezultate istraživanja čitavoga genoma (engl. *genome-wide association study*, GWAS) oboljelih od migrene te oboljelih od depresije, utvrdila je genetsko preklapanje, pri čemu su tri polimorfizma (rs146377178, rs672931 i rs11858956) te dva gena, ANKDD1B i KCNK5, „preživjela“ granicu značajnosti, a koji imaju bitnu ulogu u regulaciji ionskih kanala i provođenje signala (14). Ovi rezultati pokazuju da postoji zajednički, genetski uzrokovan neurološki supstrat između migrene i depresije. Zanimljivi rezultati dobiveni su kod komorbiditeta migrene i BAP-a. U GWAS istraživanju utvrđen je rs1160720 polimorfizam u intronu NBEA gena, koji ima ulogu u transportu vezikula s neurotransmiterima u sinapsi (15). Zanimljivo, ovaj polimorfizam nije pokazao značajnu povezanost niti samo s migrenom niti samo s BAP-om, već samo s njihovim komorbiditetom (15).

Serotoninski sustav

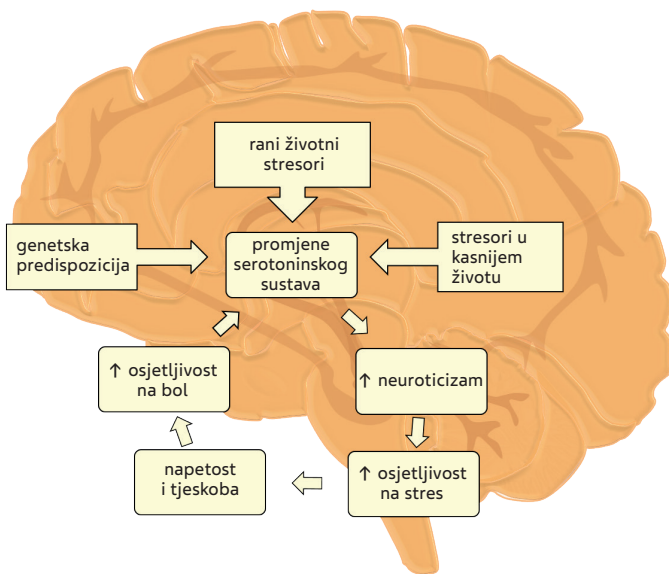
Poremećaj serotoninskog sustava povezuje se s psihopatolo-

gijom i migrene i depresije. Čini se da osobe s oba ova poremećaja imaju specifične promjene serotoninskog sustava. Primjerice, dok je većina osoba s migrenom i depresijom imala hipoehogenost u području *nuclei raphae*, oni samo s migrenom nisu imali promjenu ehogenosti u odnosu na zdrave osobe (12). Osobe s hipoehogenošću u području *nucl. raphae* imale su više skorove na ljestvici za depresiju (12). Zatim, deplecija triptofana (metoda koja dovodi do smanjenja sinteze serotonina smanjenjem raspoloživosti triptofana nepohodnog za njegovu sintezu) dovodi do pogoršanja simptoma migrene (16), depresije (17), iako ne i u zdravih osoba (17). Nadalje, utvrđena je negativna povezanost između količine triptofana u prehrani i rizika nastanka migrene, a razlika je posebice bila vidljiva u smislu da su najmanju šansu za migrenu imale osobe koje su konzumirale najviše triptofana (18). Migrena se, slično depresiji, smatra „sindromom smanjene aktivnosti serotonina“ (19). Primjerice, S alel u promotornoj regiji gena za serotoninski transporter (SERT) *SLC6A4*, koji uvjetuje manju ekspresiju SERT-a, povezan je i s depresijom, i s anksioznošću, i s migrenom (20). Međutim, dok je u studijama pozitronske emisijske tomografije (PET) kod depresije višestruko utvrđena redukcija serotoninskih 5HT1A receptora u mozgu, kod migrene je njihova gustoća bila povećana (20). Danas prevladava stav da osobe s migrenom imaju sniženu razinu serotonina između napada, a prilikom napada dolazi do izrazitog porasta razine serotonina (21). Čini se da su osobe s migrenom također izuzetno osjetljive na ovaj porast serotonina (22). Unatoč brojnim istraživanjima i novim tehnologijama funkcioniranje serotoninskog sustava niti kod migrene niti kod depresije nije do kraja razjašnjeno.

Psihološki čimbenici

Značajni, biološki čimbenici ne mogu u potpunosti objasniti povezanost migrene i depresije (20). Prije više od 60 godina utvrđeno je da stres predstavlja jedan od glavnih okidača za napad migrenske glavobolje (23). Ova poveznica potvrđena je i u detalje opisana u brojnim kasnijim istraživanjima. Nadalje, stres može biti okidač i za nastanak migrene, i za novi napad, i za kronifikaciju migrene, pri čemu se čini da kronični stres ima najveći učinak (20). Primjerice, utvrđena je povezanost između migrene i trauma u djetinjstvu (24, 25). Kasniji stresni događaji također imaju značajan učinak (24). Naime, kronični stres dovodi do hiperalgezije i senzitivacije, a kod migrene je mozak pretjerano osjetljiv na određene čimbenike koji mogu potaknuti napad. Pritom postoji neravnoteža između čimbenika koji pojačavaju bol i onih koji ga inhibiraju (20). Budući da stres predstavlja okidač za migrenozni napad, a glavobolja sama po sebi također predstavlja stres, ne iznenađuje da je odnos migrene i depresije dvosmjernan, te dovodi do kronificiranja oba poremećaja (6). Pojava migrene može povećati strah od boli, izbjegavajuće ponašanje, razdražljivost te osjetljivost na somatske senzacije, posebice bol, kao i posljedičnu

SLIKA 1. Zajednička etiologija migrene i depresije



pretjeranu uporabu analgetika. Od osobina ličnosti, visoka razina neuroticizma bila je povezana s težinom depresije u bolesnika s migrenom, posebice u mlađih osoba (26). Naime, neuroticizam je jedna od osobina ličnosti koja označava kako se osoba nosi sa stresom. Obilježena je labilnošću raspoloženja, anksioznošću, pesimizmom, izraženom osjetljivošću na stres te smanjenim samopoštovanjem. Anksioznost, pesimizam i druge negativne emocije povećavaju percepciju boli, a pozitivne emocije ju ublažavaju. Percepcija i reakcija osobe na stres ovise o strukturi ličnosti kao i o intenzitetu i dužini izloženosti stresu. Osobe s migrenom imaju u prosjeku izrazitu vulnerabilnost na stres, kao i nisku razinu verbalne i fizičke agresije, a ovaj je učinak izraženiji u žena (24). Čini se da su žene osjetljivije na stresne životne okolnosti, posebice na gubitak bliskih osoba, kao i na nedostatak podrške (24). Zanimljivo, prevalencija migrene (1), ali i depresije i anksioznih poremećaja (27, 28) dvostruko je češća u žena. S druge strane, stres ima bitnu ulogu u cijelom tijeku migrene s obzirom na to da stres može: 1. prethoditi nastanku migrene, 2. prethoditi nastanku novih napada, 3. pridonositi kronifikaciji migrenske bolesti i razvoju psihijatrijskih komorbiditeta.

Rano prepoznavanje stresova koji nadmašuju kapacitete ličnosti te psihijatrijskih komorbiditeta ključno je za daljnji tijek bolesti. Suradnja neurologa i psihijatra iznimno je bitna. Moguće poveznice učestaloga komorbiditeta migrene i depresije pokazuje slika 1.

Terapijske implikacije

Za sada ne postoje smjernice o farmakoterapiji depresije, anksioznih poremećaja i bipolarnog poremećaja u osoba s migrenom (28). Međutim, potrebno je napomenuti da neki psihofarmaci koji se koriste u liječenju navedenih psihijatrijskih poremećaja, mogu biti učinkoviti i u liječenju migrene

ne te bi takvi lijekovi imali prednost u liječenju psihijatrijskoga komorbiditeta.

Primjena antidepresiva u osoba s migrenom

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SIPPS) najpropisivaniji su antidepresivi u svijetu, prije svega zbog svojega sigurnosnog profila. Međutim, s obzirom na specifična obilježja serotoninskog sustava kod osoba s migrenom, postavlja se pitanje sigurnosti primjene SIPPS-a koji dovede do naglog porasta serotonina. Primjerice, primjena citaloprama dovodi do veće aktivacije prednjega cingularnoga korteksa (engl. *anterior cingular cortex*, ACC) u osoba s migrenom nego u zdravih osoba (22). Iako u ovom istraživanju nije došlo do promjene subjektivnog stanja, poznata je uloga ACC-a u procesuiranju boli, moguće je da SIPPS povećaju doživljaj boli putem aktivacije ovog područja. Iako se interiktalni periodi kod migrene povezuju sa sniženom serotonergičkom aktivnošću, SIPPS nisu pokazali učinak u profilaksi migrene, a također se u literaturi nalazi mnogo opisa o pogoršanju migrene uz primjenu SIPPS-a (29). Iako su studije sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (engl. *selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors*, SNRI), duloksetinom i venlafaksinom utvrdile njihov povoljan učinak na migrenu, u literaturi također ima i opisa pogoršanja migrene uz ove lijekove (29). Za triciklički antidepresiv (TCA) amitriptilin i venlafaksin postoji razina B dokaza o učinkovitosti u prevenciji napada migrene, a smatra se da bi i duloksetin mogao biti podjednako učinkovit kao venlafaksin (29). Najveća količina dokaza za sada postoji za amitriptilin. Amitriptilin također, slično duloksetinu i venlafaksinu, ima učinak na ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina, no za razliku od SNRI-a ima i dodatne učinke na drugim sustavima koji mogu pogoršati njegovu podnošljivost, uključujući i pretjeranu sedaciju. Međutim, ovaj je antidepresiv učinkovit i u prevenciji migrenoznih napada i liječenju depresije, posebice ako je prisutna i nesanica (29). Dualni antidepresivi (koji sprječavaju ponovnu pohranu i serotonina i noradrenalina) imaju i antinociceptivni učinak, stoga bi u osoba s migrenom imali prednost nad SIPPS-ima koji mogu i povećati mučninu. U skladu s ovom pretpostavkom, nedavna dvostruko slijepa studija utvrdila je dvostruko veće ublažavanje migrenoznih tegoba u pacijenata na duloksetinu nego na placebo (30). Učinak je bio veći u osoba s pro-nociceptivnim obilježjima, a zanimljivo, nije ovisio o antidepresivnom učinku (30). Antidepresivi koji bi možda uz antidepresivni učinak mogli biti uspješni i u liječenju migrene su mirtazapin (antagonist, između ostalog, serotoninskih 5HT_{2A} i 5HT_{2C}, te noradrenergičkih α_2 receptora, te indirektni agonist serotoninskih 5HT_{1A} receptora), kao i agomelatin (agonist melatonergičkih M₁ i M₂, te antagonist serotoninskih 5HT_{2C} receptora),

TABLICA 1. Interakcije antimigrenskih lijekova s psihofarmacima

| SKUPINA LIJEKOVA | FARMAKODINAMSKE INTERAKCIJE | MOGUĆA POSLJEDICA | FARMAKOKINETIČKE INTERAKCIJE | MOGUĆA POSLJEDICA |
|--|---|--|--|---|
| triptani, derivati ergotamina | amitriptilin, SIPPS, SNRI – veliki ↑ aktivnosti serotonina u središnjem i perifernom živčanom, te probavnom sustavu | serotoninska toksičnost | fluvoksamin je snažan inhibitor CYP1A2 | ↑ koncentracije almotriptana, frovatriptana, rizatriptana, zolmitriptana |
| inhibitori monoaminooksidaze | moklobemid – ↓ razgradnju serotonina | serotoninska toksičnost | moklobemid je inhibitor monoamino oksidaze tipa A (MAO A) | ↑ koncentracije almotriptana, rizatriptana, sumatriptana |
| opijati | SIPPS, SNRI – meperidin, metadon, pentazocin, tramadol – slabi inhibitori SERT-a | serotoninska toksičnost | antidepresivi snažni inhibitori CYP2D6*: ↓ konverzije tramadola u O-desmetiltramadol | ↓ analgetski učinak tramadola |
| nesteroidni antireumatici | SIPPS, SNRI – ↓ serotonina u trombocitima | spontana hemoragija ili ↑ hemoragije nakon operacije | fluvoksamin je snažan inhibitor CYP2C19 | ↑ koncentracije ibuprofena, diklofenaka |
| β blokatori, blokatori kalcijevih kanala | | | antidepresivi snažni inhibitori CYP2D6* | ↑ koncentracije nebivolola, metoprolola, propranolola; cinarazina i flurazina |

*Snažni CYP2D6 inhibitori su fluoksetin i paroksetin, umjereni bupropion i duloksetin, a slabi citalopram, escitalopram, ↑ doze sertralina i venlafaksina

Napravljeno prema ref. 31 – 38.

iako za ovu pretpostavku, osim nekoliko prikaza slučaja, nema drugih dokaza. Zaključno, duloksetin i venlafaksin, uz amitriptilin, imaju osim antidepresivnog učinka i specifičan učinak u liječenju migrene, stoga bi predstavljali terapiju prvog izbora kod ovog poremećaja. Međutim, u ovih se pacijenata mogu primijeniti i svi drugi antidepresivi jer su svi učinkoviti u liječenju depresije. Pritom je naravno ključno voditi računa, kao i kod liječenja depresije u drugim komorbidnim stanjima, o ostalim lijekovima koje bolesnik uzima. Moguće interakcije antidepresiva s lijekovima za liječenje migrene pokazuje tablica 1. (31 – 38).

Brojni lijekovi, a prije svega antidepresivi i antimigrenski lijekovi imaju učinak na serotoninsku sinapsu, stoga je i očekivano da između njih može doći do farmakodinamskih interakcija, kako je i navedeno u tablici 1. Učinak antidepresiva i antimigrenoznih lijekova u serotoninskoj sinapsi pokazuje slika 2. (36, 39, 40).

Ostale metode liječenja depresije u osoba s migrenom

Neuromodulatorna terapija

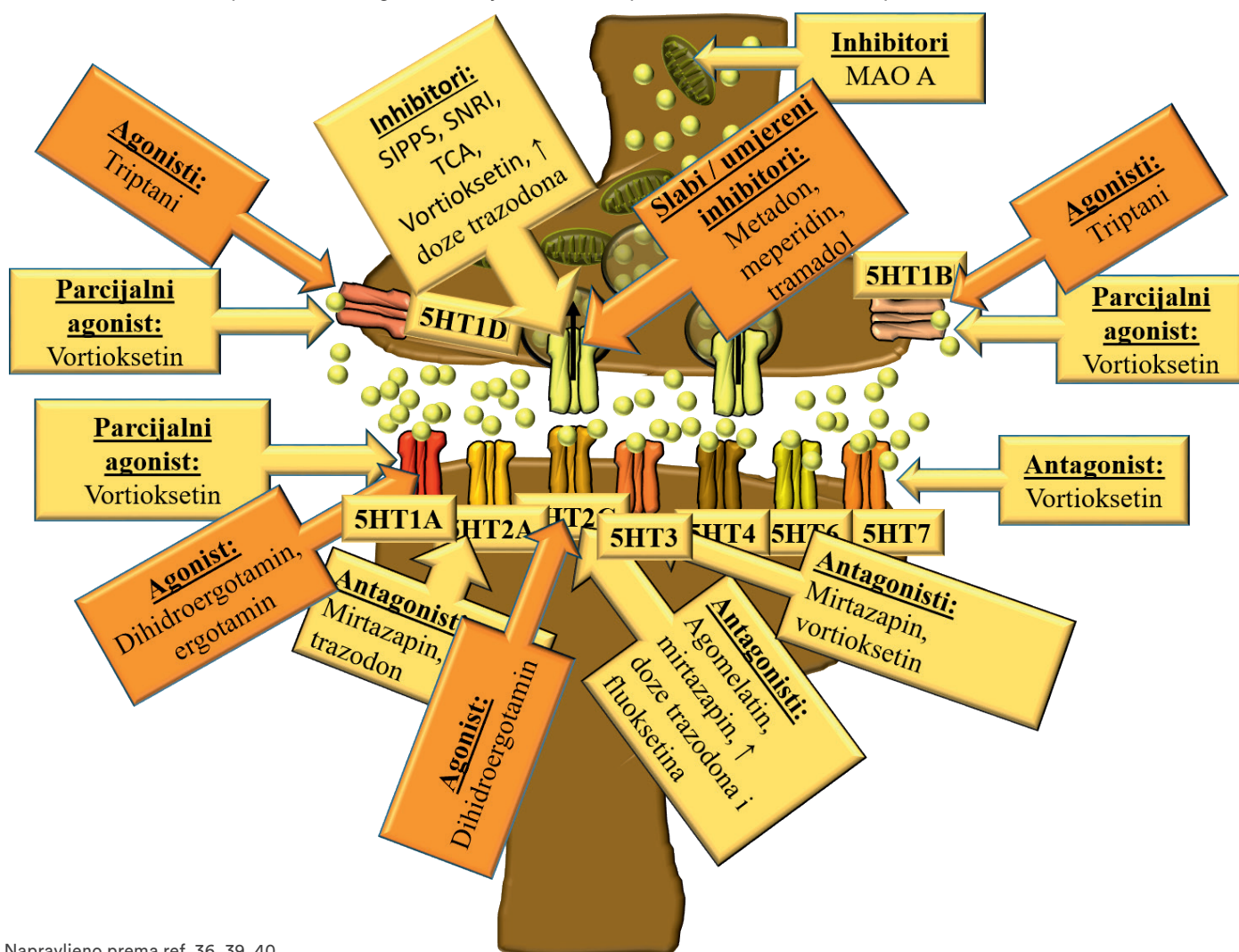
Repetitivna transmagnetska stimulacija (rTMS) visoke frekvencije (≥ 5Hz) iznad dorzolateralnoga prefrontalnoga korteksa (DLPFC) odobrena je metoda u liječenju depresije, dok se u liječenju migrene primjenjuje rTMS visoke frekvencije iznad motornoga korteksa (M1). Dok nema dokaza da je M1 rTMS učinkovita i kod depresije, postoji ograničena količina dokaza da rTMS iznad DLPFC-a može biti učinkovita i

u prevenciji napada kod osoba s migrenom (41). Sukladno tome, rTMS bi iznad DLPFC-a u bolesnika s komorbiditetom migrene i depresivnog poremećaja mogao pomoći ne samo u ublažavanju depresivnih simptoma već i u prevenciji budućih migrenoznih napada (41). U nedostatku pouzdanih dokaza ovakav je pristup svakako obećavajući.

Psihoterapija

Iako se psihoterapija primjenjuje u liječenju depresivnosti i anksioznosti, ona može imati i izravan učinak kod migrene. Nedavna je metaanaliza utvrdila da je psihološko liječenje u osoba s migrenom bilo bolje od placeba, u smislu smanjenja učestalosti glavobolje, a učinak različitih intervencija bio je podjednak (42). Pritom su u osoba s migrenom primijenjene tehnike relaksacije, različite vrste *biofeedback* metoda, kognitivni trening, autogeni trening, tehnike redukcije stresa te tehnike samopomoći (42). Kognitivno-bihevioralna terapija pokazala se posebno učinkovita u osoba koje uz migrenu imaju i psihijatrijske komorbiditete, poput depresije i anksioznosti (6). Pritom bitnu ulogu ima prepoznavanje i izbjegavanje „okidača“ glavobolje, uključujući i negativne emocije, ljutnju, loše navike spavanja, uzimanje alkohola, te poboljšanje načina nošenja sa stresorima koji se ne mogu izbjeći. Od terapija koje obećavaju navode se terapija usredotočene svjesnosti (engl. *mindfulness-based intervention*), terapija prihvaćanja i obaveze (engl. *acceptance and commitment therapy*) te bihevioralne intervencije koje su usmjerene na određene teškoće, primjerice, smetnje spavanja (6).

SLIKA 2. Učinak antidepresiva i antimigrenoznih lijekova na komponente serotoninske sinapse



Napravljeno prema ref. 36, 39, 40.

Smatra se da ovakve tehnike mogu, između ostalog, smanjiti pretjeranu i potencijalno štetnu uporabu analgetika u ovih osoba.

Primjena valproata u osoba s migrenom i BAP-om

Primjena antidepresiva koji imaju dokazan učinak u migreni (amitriptilin, duloksetin i venlafaksin), kod BAP-a se ne preporučuje, posebice ne u monoterapiji zbog mogućnosti indukcije nove manične epizode, a čini se da je ovaj rizik još viši u osoba koje imaju BAP i migrenu (43). Primarna terapija BAP-a su stabilizatori raspoloženja. U osoba s BAP-om tri antiepileptika primjenjuju se kao stabilizatori raspoloženja: karbamazepin, lamotrigin i valproat. Među njima samo je valproat pokazao učinak u prevenciji migrenskih napada (44). Pritom je valproat odobrila američka Agencija za hranu i lijekove kao profilaktičku terapiju migrene (45), dok ga u ovoj indikaciji nije odobrila Europska medicinska agencija (38). Obje agencije odobrile su valproat u liječenju maničnih epizoda, a preporučene doze u terapiji profilakse migrene niže su od onih u liječenju BAP-a (45). Čini se da je valproat

jedini lijek, barem za sada, koji pokazuje učinak u liječenju i BAP-a i migrene. Iako se valproat rjeđe primjenjuje kao monoterapija u liječenju složene kliničke slike BAP-a, on može pridonijeti stabilizaciji raspoloženja u osoba s migrenom i BAP-om (43).

Zaključak

Komorbiditet migrene s psihijatrijskim poremećajima, posebice depresijom i anksioznim poremećajima, više je pravilo nego izuzetak (6). Unatoč tome, istraživanja su pokazala da psihijatrijski komorbiditet u oboljelih od migrene još uvijek nije dovoljno prepoznat, te neki autori čak preporučuju rutinski probir osoba s migrenom na simptome psihijatrijskih poremećaja, posebice depresivnosti i anksioznosti (5). Nadalje, kod ovakvih komorbiditeta liječenje samo jednog poremećaja, a ignoriranje drugog, može dovesti do perzistiranja simptoma oba poremećaja (41). Individualni pristup liječenja, uz suradnju stručnjaka iz oba područja, svakako daje najbolje rezultate u granicama postojećih mogućnosti.

LITERATURA

1. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci* 2017;372:307–15. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.071.
2. Depression and other common mental disorders. Global Health Estimates. WHO 2017. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>. Datum pristupa: 4. 12. 2020.
3. Buse DC, Reed ML, Fanning KM i sur. Comorbid and co-occurring conditions in migraine and associated risk of increasing headache pain intensity and headache frequency: results of the migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain* 2020;21(1):23. DOI: 10.1186/s10194-020-1084-y.
4. Dresler T, Caratozzolo S, Guldolf K i sur; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: a systematic review focused on interactions and treatment implications. *J Headache Pain* 2019;20(1):51. DOI: 10.1186/s10194-019-0988-x.
5. Alwhaibi M, Alhawassi TM. Humanistic and economic burden of depression and anxiety among adults with migraine: A systematic review. *Depress Anxiety* 2020;37(11):1146–59. DOI: 10.1002/da.23063.
6. Pancheri C, Maraone A, Roselli V i sur. The role of stress and psychiatric comorbidities as targets of non-pharmacological therapeutic approaches for migraine. *Riv Psichiatr* 2020;55(5):262–8. DOI: 10.1708/3457.34458.
7. Karimi L, Crewther SG, Wijeratne T, Evans AE, Afshari L, Khalil H. The Prevalence of Migraine With Anxiety Among Genders. *Front Neurol* 2020;11:569405. DOI: 10.3389/fneur.2020.569405.
8. Lei K, Metzger-Smith V, Golshan S, Javors J, Leung A. The prevalence of headaches, pain, and other associated symptoms in different Persian Gulf deployment periods and deployment durations. *SAGE Open Med* 2019;7:2050312119871418. DOI: 10.1177/2050312119871418.
9. Fornaro M, Stubbs B. A meta-analysis investigating the prevalence and moderators of migraines among people with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015;178:88–97. DOI: 10.1016/j.jad.2015.02.032..
10. Yang Y, Ligthart L, Terwindt GM, Boomsma DI, Rodriguez-Acevedo AJ, Nyholt DR. Genetic epidemiology of migraine and depression. *Cephalalgia* 2016;36(7):679–91. DOI: 10.1177/0333102416638520.
11. Steffen A, Nübel J, Jacobi F, Bätzing J, Holstiege J. Mental and somatic comorbidity of depression: a comprehensive cross-sectional analysis of 202 diagnosis groups using German nationwide ambulatory claims data. *BMC Psychiatry* 2020;20(1):142. DOI: 10.1186/s12888-020-02546-8.
12. Tao WW, Cai XT, Shen J, Shi XG, Wang Y. Hypocholesterolemia of brainstem raphe correlates with depression in migraine patients. *J Headache Pain* 2019;20(1):53. DOI: 10.1186/s10194-019-1011-2.
13. Brainstorm Consortium, Anttila V, Bulik-Sullivan B, Finucane HK AJ i sur. Analysis of shared heritability in common disorders of the brain. *Science*. 2018 Jun 22;360(6395):eaap8757. DOI: 10.1126/science.aap8757.
14. Yang Y, Zhao H, Boomsma DI i sur; International Headache Genetics Consortium, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM, Nyholt DR. Molecular genetic overlap between migraine and major depressive disorder. *Eur J Hum Genet* 2018;26(8):1202–16. DOI: 10.1038/s41431-018-0150-2.
15. Jacobsen KK, Nievergelt CM, Zayats T, Greenwood TA, Anttila V, Akiskal HS; BiGS Consortium; IHG Consortium, Haavik J, Bernt Fasmer O, Kelsoe JR, Johansson S, Oedegaard KJ. Genome wide association study identifies variants in NBEA associated with migraine in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2015;172:453–61. DOI: 10.1016/j.jad.2014.10.004.:
16. Drummond PD. Tryptophan depletion increases nausea, headache and photophobia in migraine sufferers. *Cephalalgia* 2006;26(10):1225–33. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2006.01212.x.
17. Ruhé HG, Mason NS, Schene AH. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol Psychiatry* 2007;12(4):331–59. DOI: 10.1038/sj.mp.4001949.
18. Razeghi Jahromi S, Togha M, Ghorbani Z i sur. The association between dietary tryptophan intake and migraine. *Neurol Sci* 2019;40(11):2349–55. DOI: 10.1007/s10072-019-03984-3.
19. Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR. Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology. *J Headache Pain* 2017;18(1):20. DOI: 10.1186/s10194-016-0711-0.
20. Baksa D, Gonda X, Juhasz G. Why are migraineurs more depressed? A review of the factors contributing to the comorbidity of migraine and depression. *Neuropsychopharmacol Hung* 2017;19(1):37–44.
21. Deen M, Christensen CE, Hougaard A, Hansen HD, Knudsen GM, Ashina M. Serotonergic mechanisms in the migraine brain - a systematic review. *Cephalalgia* 2017;37(3):251–64. DOI: 10.1177/0333102416640501.
22. Edes AE, McKie S, Szabo E i sur. Increased activation of the pregenual anterior cingulate cortex to citalopram challenge in migraine: an fMRI study. *BMC Neurol* 2019;19(1):237. DOI: 10.1186/s12883-019-1478-0.
23. Kaldegg A, Davys M, O'Neill D. Migraine as a stress disorder. *Postgrad Med J* 1952;28(316):101–6. DOI: 10.1136/pgmj.28.316.101.
24. Hedborg K, Anderberg UM, Muhr C. Stress in migraine: personality-dependent vulnerability, life events, and gender are of significance. *Ups J Med Sci* 2011;116(3):187–99. DOI: 10.3109/03009734.2011.573883.
25. Kascakova N, Furstova J, Hasto J, Madarasova-Geckova A, Tavel P.

- When a Head Is about to Burst: Attachment Mediates the Relationship Between Childhood Trauma and Migraine. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(12):4579. DOI: 10.3390/ijerph17124579.
26. Garramone F, Baiano C, Russo A i sur. Personality profile and depression in migraine: a meta-analysis. *Neurol Sci* 2020;41(3):543–54. DOI: 10.1007/s10072-019-04174-x.
 27. Ritchie H, Roser M. “Mental Health”. 2018. OurWorldInData.org. Dostupno na: <https://ourworldindata.org/mental-health>. Datum pristupa: 11. 1. 2021.
 28. Galli F, Gambini O. Psychopharmacology of headache and its psychiatric comorbidities. *Handb Clin Neurol* 2019;165:339–44. DOI: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00020-4..
 29. Burch R. Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine. *Curr Treat Options Neurol* 2019;21(4):18. DOI: 10.1007/s11940-019-0557-2.
 30. Kisler LB, Weissman-Fogel I, Coghill RC, Sprecher E, Yarnitsky D, Granovsky Y. Individualization of Migraine Prevention: A Randomized Controlled Trial of Psychophysical-based Prediction of Duloxetine Efficacy. *Clin J Pain* 2019;35(9):753–65. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000739.
 31. Yu AM. Indolealkylamines: biotransformations and potential drug-drug interactions. *AAPS J* 2008;10(2):242–53. DOI: 10.1208/s12248-008-9028-5.
 32. Lionetto L, Borro M, Curto M i sur. Choosing the safest acute therapy during chronic migraine prophylactic treatment: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12(4):399–406. DOI: 10.1517/17425255.2016.1154042.
 33. Šagud M, Mihaljević Peleš A, Vuksan Ćusa B, Klinar I. Antipsychotic interactions - Why do they matter? *Medicus* 2017; 26(2):141–50
 34. Šagud M, Božina N, Lovrić M, Ganoci L. Interakcije psihofarmaka-kada postaju značajne? 5. hrvatski kongres o psihofarmacima s međunarodnim sudjelovanjem, *Pharmaca* 2019;Suppl 2: 94–106
 35. Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging Dis* 2018;9(1):143–50. DOI: 10.14336/AD.2017.0306. 2.
 36. Baldo BA, Rose MA. The anaesthetist, opioid analgesic drugs, and serotonin toxicity: a mechanistic and clinical review. *Br J Anaesth* 2020;124(1):44–62. DOI: 10.1016/j.bja.2019.08.010.
 37. Banerjee P, Dunkel M, Kemmler E, Preissner R. SuperCYPsPred-a web server for the prediction of cytochrome activity. *Nucleic Acids Res* 2020;48(W1):W580–W585. DOI: 10.1093/nar/gkaa166.
 38. Baza lijekova HALMED. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>. Datum pristupa: 11. 1. 2021.
 39. Dahlöf C, Maassen Van Den Brink A. Dihydroergotamine, ergotamine, methysergide and sumatriptan - basic science in relation to migraine treatment. *Headache* 2012;52(4):707–14. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02124.x.
 40. Nedic Erjavec G, Sagud M, Nikolac Perkovic M i sur. Depression: Biological markers and treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;105:110139. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110139.
 41. Leung A, Shirvalkar P, Chen R i sur; and the Expert Consensus Panel. Transcranial Magnetic Stimulation for Pain, Headache, and Comorbid Depression: INS-NANS Expert Consensus Panel Review and Recommendation. *Neuromodulation* 2020;23(3):267–90. DOI: 10.1111/ner.13094.
 42. Lee HJ, Lee JH, Cho EY, Kim SM, Yoon S. Efficacy of psychological treatment for headache disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain* 2019;20(1):17. DOI: 10.1186/s10194-019-0965-4.
 43. Leo RJ, Singh J. Migraine headache and bipolar disorder comorbidity: A systematic review of the literature and clinical implications. *Scand J Pain* 2016;11:136–45. DOI: 10.1016/j.sjpain.2015.12.002.
 44. Sidhu HS, Sadhotra A. Current Status of the New Antiepileptic Drugs in Chronic Pain. *Front Pharmacol* 2016;7:276. DOI: 10.3389/fphar.2016.00276.
 45. The Food and Drug Administration (FDA). Dostupno na: <https://www.fda.gov/>. Datum pristupa: 11. 1. 2021.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Marina Šagud, dr. med.
Klinika za psihijatriju
KBC Rebro
Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
e-mail: MarinaSagud@mail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

6. prosinca 2020./December 6, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

11. siječnja 2021./January 11, 2021

