

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Jadranka Sekelj Fureš

PREDIKTIVNA VRIJEDNOST PEPTIDA POVEZANOG S KALCITONINSKIM GENOM
KOD MIGRENE DJEČJE DOBI

Doktorska disertacija

Osijek, 2025.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK

Jadranka Sekelj Fureš

PREDIKTIVNA VRIJEDNOST PEPTIDA POVEZANOG S KALCITONINSKIM GENOM
KOD MIGRENE DJEČJE DOBI

Doktorska disertacija

Osijek, 2025.

Mentorica rada: izv. prof. dr. sc. Andrea Šimić - Klarić, dr. med.

Komentorica rada: izv. prof. dr. sc. Vlasta Đuranović, dr. med.

Rad ima 148 stranica.

Posebno zahvaljujem:

- mentorici prof. dr. sc. Andrei Šimić - Klarić na ukazanom povjerenju, vodstvu i pomoći pri istraživanju i izradi znanstvenoga rada
- komentorici izv. prof. dr. sc. Vlasti Đuranović na mudrosti, strpljenju i podršci tijekom svih koraka znanstvenog i kliničkog rada
- doc. dr. sc. Jasni Leniček Krleža i izv. prof. dr. sc. Ani Katušić Bojanac na pomoći pri laboratorijskim analizama
- doc. dr. sc. Kristini Kralik na pomoći pri interpretaciji rezultata
- mojim dragim kolegicama neuropedijatricama dr. Sanji Pejić Roško, dr. Lani Lončar, dr. sc. Ivani Đaković i dr. Andrijani Pilon Far na razumijevanju, hrabrenju i prijateljstvu
- vms. Žaneti Mladini, ms. Slavici Šafran, ms. Renati Metić, ms. Josipi Pap i ms. Nataši Benić jer su uvijek spremne pomoći cijelom kolektivu i našim malim bolesnicima
- svim roditeljima i djeci koja su sudjelovala u istraživanju.

Disertaciju posvećujem svojoj majci Ani, kćeri Maji i mojem Igoru.

Hvala vam na nesebičnoj pomoći i potpori tijekom svih ovih godina.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA GLAVOBOLJA.....	1
1.2. DIJAGNOSTIČKI KRITERIJI I KLASIFIKACIJA GLAVOBOLJA.....	2
1.2.1. Migrena	2
1.2.2. Tenzijska glavobolja.....	10
1.3. PATOFIZIOLOGIJA PRIMARNIH GLAVOBOLJA.....	13
1.3.1. Patofiziologija tenzijske glavobolje	13
1.3.2. Patofiziologija migrene	14
1.3.3. CGRP u patofiziologiji migrene.....	18
1.3.4. CGRP u patofiziologiji migrene u djece	19
2. HIPOTEZA	22
3. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	23
4. ISPITANICI I METODE.....	24
4.1. USTROJ STUDIJE	24
4.2. ISPITANICI.....	24
4.3. METODE	27
4.3.1. Laboratorijska dijagnostika	27
4.3.2. Procjena moždane hemodinamike transkranijalnim kolor doplerom	28
4.3.3. Statističke metode	29
5. REZULTATI	30
5.1. OPĆA I KLINIČKA OBILJEŽJA ISPITANIKA.....	30
5.1.1. Opća i klinička obilježja ispitanika iz skupine migrenske glavobolje	31
5.1.2. Opća i klinička obilježja ispitanika iz skupine tenzijske glavobolje	34
5.1.3. Usporedba općih i kliničkih obilježja ispitanika iz skupina primarnih glavobolja	36
5.1.4. Komorbiditeti i prekursori migrene	38
5.2. KARAKTERISTIKE PRIMARNIH GLAVOBOLJA.....	40
5.2.1. Broj napadaja glavobolje i učestalost glavobolja	40
5.2.2. Trajanje tegoba i trajanje napadaja glavobolje.....	44
5.2.3. Lokalizacija boli, karakter boli, intenzitet boli i pogoršanje boli na fizičku aktivnost	46
5.2.4. Popratne tegobe	49
5.2.5. Aura	51
5.3. DIJAGNOSTIČKE PRETRAGE U ISPITANIKA S PRIMARNIM GLAVOBOLJAMA	52
5.4. POVEZANOST CGRP-A S MIGRENSKOM I TENZIJSKOM GLAVOBOLJOM	56
5.4.1. Povezanost vrijednosti CGRP-a s demografskim obilježjima ispitanika....	59
5.4.2. Povezanost vrijednosti CGRP-a s karakteristikama glavobolja	60
5.4.3. Povezanost razine CGRP-a s nalazima dijagnostičkih pretraga	63
5.4.4. Utjecaj CGRP-a na vjerojatnost pojavnosti migrene (logistička regresija)	65
5.4.5. Uloga CGRP-a u predviđanju tenzijske glavobolje i migrene (ROC-analiza) – dijagnostička vrijednost CGRP-a u migreni i tenzijskoj glavobolji dječje dobi	66
6. RASPRAVA	77

6.1. POVEZANOST DEMOGRAFSKIH I KLINIČKIH OBILJEŽJA BOLESNIKA S VRSTOM PRIMARNE GLAVOBOLJE	77
6.1.1. Spol ispitanika	77
6.1.2. Dob ispitanika	77
6.1.3. Obiteljska anamneza	78
6.1.4. Komorbiditeti	79
6.1.5. Epizodični sindromi koji mogu biti povezani s migrenom (prekursori migrene)	80
6.2. KARAKTERISTIKE POJEDINIH VRSTA PRIMARNIH GLAVOBOLJA	80
6.2.1. Broj napadaja glavobolje i učestalost glavobolje	80
6.2.2. Trajanje tegoba i trajanje pojedinog napadaja glavobolje	82
6.2.3. Karakteristike boli	84
6.2.4. Popratne tegobe / simptomi	85
6.2.5. Aura	86
6.2.6. Transformacija vrste glavobolja i prognoza	86
6.3. DIJAGNOSTIČKE PRETRAGE	88
6.3.1. Algoritam obrade	88
6.3.2. Elektroencefalografija	89
6.3.3. Transkranijски color dopler u glavobolji	90
6.3.4. Magnetska rezonancija mozga u glavoboljama	92
6.4. CGRP	93
6.4.1. Povezanost razine CGRP-a s demografskim i kliničkim obilježjima ispitanika	100
6.4.2. Povezanost razine CGRP-a s karakteristikama glavobolja	101
6.4.3. Povezanost razine CGRP-a s dijagnostičkim pretragama	103
6.4.4. Uloga CGRP-a u predviđanju tenzijske glavobolje i migrene	103
7. ZAKLJUČAK	107
8. SAŽETAK	108
9. SUMMARY	109
10. LITERATURA	111
11. ŽIVOTOPIS	137

POPIS KRATICA

- ACA - prednja moždana arterija (lat. *arteria cerebri anterior*)
- ADHD - poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (engl. *Attention deficit hyperactivity disorder*)
- AM - abdominalna migrena
- AUC - površina ispod krivulje (engl. *Area under the curve*)
- BA - bazilarna arterija (lat. *arteria basillaris*)
- BPT - benigni paroksizmalni tortikolis
- BPV - benigni paroksizmalni vertigo
- CALCA - gen za kalcitonin
- CGRP - peptid povezan s kalcitoninskim genom (engl. *Calcitonin gene-related peptide*)
- CLR - receptor sličan kalcitoninskom receptoru (engl. *Calcitonin receptor-like receptor*)
- CM - kronična migrena (engl. *Chronic migraine*)
- CSD - kortikalno šireća depresija (engl. *Cortical spreading depression*)
- CT - kompjuterizirana tomografija (engl. *Computerized tomography*)
- CTH - kronična tenzijska glavobolja (engl. *Chronic tension - type headache*)
- EEG - elektroencefalografija
- EMA - Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicine Agency*)
- FDA - Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)
- FHM - obiteljska hemiplegična migrena (engl. *Familial hemiplegic migraine*)
- GWAS - Studija povezanosti na razini genoma (engl. *Genome wide-association study*)
- HM - hemiplegična migrena (engl. *Hemiplegic migraine*)
- ICHD-2 - Međunarodna klasifikacija glavobolja, drugo izdanje (engl. *The International Classification of Headache Disorders 2nd edition*)
- ICHD-3 - Međunarodna klasifikacija glavobolja, treće izdanje (engl. *The International Classification of Headache Disorders 3rd edition*)
- MA - migrena s aurom (engl. *Migraine with aura*)
- MCA - srednja moždana arterija (lat. *arteria cerebri media*)
- MO - migrena bez aure (engl. *Migraine without aura*)
- MRI / MRA - magnetska rezonancija / magnetska rezonancija s angiografijom (engl. *Magnetic resonance imaging / Magnetic resonance angiography*)

PACAP - pituitarni adenilat ciklaza - aktivirajući polipeptid (engl. *Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide*)

PCA - stražnja moždana arterija (lat. *arteria cerebri posterior*)

pMA - vjerojatna migrena s aurom (engl. *Probable migraine with aura*)

pMO - vjerojatna migrena bez aure (engl. *Probable migraine without aura*)

pTTH - vjerojatna tenzijska glavobolja (engl. *Probable tension - type headache*)

RAMP1 - protein koji modificira aktivnost receptora 1 (engl. *Receptor activity modifying protein 1*)

RI - indeks otpora (engl. *Resistance index*)

ROC - krivulja operativnih karakteristika (engl. *Receiver Operating Characteristic*)

SCP - sindrom cikličkog povraćanja

SP - tvar P (engl. *Substance P*)

TCC - trigeminocervikalni kompleks (engl. *Trigeminocervical complex*)

TCCD - transkranijски kolor dopler (engl. *Transcranial color doppler*)

TGVS - trigeminovaskularni sustav (engl. *Trigeminovascular system*)

TNC - trigeminalna kaudalna jezgra u moždanom deblu (engl. *Trigeminal nucleus caudalis of the brain stem*)

TTH - tenzijska glavobolja (engl. *Tension - type headache*)

VA - vertebralna arterija (lat. *arteria vertebralis*)

VAS - vizualno-analogna skala

VIP - vazoaktivni intestinalni peptid (engl. *Vasoactive intestinal peptide*)

1. UVOD

Glavobolja je najčešći uzrok kronične ili ponavljajuće boli u djetinjstvu i adolescenciji (1) i utječe na školski uspjeh, društvene i fizičke aktivnosti te općenito na kvalitetu života (2, 3). Istovremeno je nedovoljno dijagnosticirana i neadekvatno liječena.

Djeca s glavoboljom su pod povećanim rizikom za razvoj drugih somatskih poteškoća ili psiholoških problema poput anksioznosti i depresije u odrasloj dobi (4, 5). Zbog toga je važno rano postaviti dijagnozu i djelovati preventivno da glavobolja ne bi prerasla u kroničnu i na taj način dodatno utjecala na kvalitetu života bolesnika i njegove obitelji.

Glavobolje se klasificiraju kao primarne ili sekundarne. Uzrok primarnih glavobolja je intrinzičan i nalazi se unutar središnjeg živčanog sustava. Uzrokovane su neovisnim patomehanizmima, a ne drugim bolestima. Kod sekundarnih glavobolja, bol u području glave je tek simptom neke druge podliježeće bolesti.

Najčešće primarne glavobolje u djece su migrena i tenzijska glavobolja (6).

1.1. Epidemiologija glavobolja

Globalna prevalencija primarnih glavobolja tijekom cijelog života iznosi 52 %. Prevalencija migrene je u porastu u posljednjih tridesetak godina i iznosi 14 %, dok prevalencija tenzijske glavobolje iznosi 26 % (7).

Ukupna prevalencija primarnih glavobolja u dječjoj dobi iznosi 62 % (8), prevalencija migrene 7,7 - 9,1 % (6, 9, 10), a u nedavno provedenoj meta-analizi uočena je prevalencija od čak 11 % (8).

Prevalencija migrene povećava se s dobi djeteta, od 5 % u djece u dobi od 5 do 10 godina, do 15 % u adolescenata, da bi dosegla vrhunac od 30 % u dobi iznad 25 godina (11 – 13). U predpubertetskoj dobi dječaci imaju češće napadaje migrene od djevojčica, dok je u adolescenciji prevalencija viša u djevojčica, a taj se trend nastavlja tijekom života (6, 14). Srednja dob nastupa migrene u dječaka je 7 godina, a u djevojčica 11 godina (15).

U Hrvatskoj je provedeno istraživanje na 1876 polaznika srednje škole koje je pokazalo prevalenciju migrenske glavobolje od 12,8 % (17 % u djevojaka i 8,1 % u mladića), dok je prevalencija tenzijske glavobolje bila 38,3 % (40,6 % u djevojaka i 35,7 % u mladića) (16).

Kronična migrena, definirana kao glavobolja koja se javlja više od 15 dana mjesečno, ima prevalenciju 0,8 - 1,8 % u djece 12 - 17 godina (11, 17).

Migrena se smatra cjeloživotnom bolesti. Poznato je da oko 60 % oboljele djece ima migrenu i tijekom odrasle dobi (18). Lošiju prognozu u pogledu remisije bolesti imaju djeca koja su oboljela prije osme godine života (19).

Prevalencija tenzijske glavobolje iznosi od 17 % do 29 % (7, 8) i također se povećava s dobi djeteta (20), no značajno je varijabilnija nego prevalencija migrene, između ostalog i zbog toga što se karakteristike glavobolje mijenjaju tijekom života (21). Kronična tenzijska glavobolja vrlo se rijetko viđa u djece ispod petnaeste godine života (22).

1.2. Dijagnostički kriteriji i klasifikacija glavobolja

Međunarodno društvo za glavobolje je 2018. godine objavilo treće izdanje Međunarodne klasifikacije glavobolja (ICHD - 3) u kojoj su utvrđeni jasni dijagnostički kriteriji i definicije primarnih i sekundarnih glavobolja te kranijalnih neuropatija i bolnih stanja lica (23).

1.2.1. Migrena

Prema kriterijima ICHD - 3, migrena je periodična, funkcionalna glavobolja složenih patomehanizama nastanka karakterizirana napadajima boli umjerenog do jakog intenziteta (23).

U Međunarodnu klasifikaciju glavobolja uključena su tri klinička entiteta migrene (migrena bez aure, migrena s aurom i kronična migrena) te su definirane i dijagnostičkim kriterijima opisane komplikacija migrene, vjerojatne migrene i epizodički sindromi koji mogu biti povezani s migrenom (23).

Dob početka migrenskih glavobolja ovisi o brojnim čimbenicima, između ostalih, genetskim i epigenetskim jer je dokazano da kod djece koja imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na migrenu, glavobolja počinje desetak godina ranije nego je to bilo kod njihovih roditelja (24) te nekoliko godina ranije nego u djece koja nemaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na migrenu (25).

Bolesnici s migrenom koji su imali traumatske događaje tijekom djetinjstva (smrt u obitelji, razvod roditelja, fizičko, emocionalno ili spolno zlostavljanje, teška financijska situacija u obitelji), čine veći udio u populaciji bolesnika s migrenom od onih koji takve traume nisu doživjeli (26). Migrena ima česte komorbiditete kao što su pretilost (27), epilepsija (28), atopijske bolesti (29), poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD) (30) i poremećaji spavanja (31).

Djeca kod koje migrena započne prije 6. godine života imaju lošiju prognozu u smislu cjeloživotnih tegoba i imaju veću potrebu za profilaktičnom terapijom nego djeca kod koje se migrena javi kasnije (32). Loš prognostički čimbenik je i intenzitet boli (33 – 35) te pozitivna obiteljska anamneza na migrenu. Djeca s migrenom više izostaju s nastave od zdravih vršnjaka, ali i od vršnjaka s tenzijskom glavoboljom (10).

Migrena bez aure

Migrena bez aure (MO) je klinički sindrom obilježen glavoboljom specifičnih karakteristika i popratnih simptoma (Tablica 1.1.).

Tablica 1.1. Dijagnostički kriteriji za migrenu bez aure Međunarodnog društva za glavobolje ICHD - 3 (23)

A. najmanje pet napadaja koji ispunjavaju kriterije B – D
B. napadaji glavobolje trajanja 4 – 72 sata (neliječeni ili neuspješno liječeni)*
C. glavobolja ima bar dvije od navedenih četiriju značajki: 1. jednostrana lokalizacija 2. pulsirajući karakter 3. umjeren ili jak intenzitet boli 4. pogoršava se pri rutinskim fizičkim aktivnostima (npr. hodanje ili penjanje stepenicama) ili uzrokuje izbjegavanje istih
D. tijekom glavobolje barem jedno od navedenog: 1. mučnina i/ili povraćanje 2. fotofobija i fonofobija
E. ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom ICHD-3

* U djece i adolescenata (ispod 18 godina) napadaji glavobolje mogu trajati 2 - 72 sata

MO je najčešći oblik migrene i od nje boluje 70 – 80 % djece i adolescenata s migrenom (36). Vrhunac pojavnosti MO u dječjoj dobi je 14 - 17 godina u djevojčica i 10 - 11 godina u dječaka (10, 35, 37, 38).

Najznačajniji simptom migrene u svim dobnim skupinama je bol (39, 40), dok se ostali simptomi mogu javljati u različitim varijacijama i frekvencijama. Učestalost napadaja MO raste s dobi djeteta (41).

Postoje određene iznimke od navedenih dijagnostičkih kriterija MO koje se odnose na bolesnike mlađe od 18 godina. To je u prvom redu trajanje napadaja migrene koji je prema kriterijima ICHD - 3 definiran rasponom 2 - 72 sata. Upravo je vrijeme trajanja migrenske boli u djece jedan od glavnih prijemora u kliničkom radu i mnogo je istraživanja kojima je dokazano da migrenska bol u djece traje i kraće od jednog sata (42 – 45). Sljedeća razlika je u lokalizaciji glavobolje jer je u djece bol češće obostrana (45), dok se jednostrana bol javlja od adolescentske dobi. Najčešće se radi o bitemporalnoj ili bifrontalnoj distribuciji boli (46 – 48). Karakter boli također se razlikuje, kod djece je najčešća lupajuća ili udarajuća bol (49), a kod odraslih pulsirajuća. O intenzitetu boli, osobito u mlađe djece, najbolje se može zaključiti iz aktivnosti djeteta, koja je kod mlađe djece smanjena (46). Kod veće djece se kod procjene intenziteta boli služimo vizualno-analognom skalom (VAS) (50, 51).

O fotofobiji i fonofobiji može se zaključiti iz ponašanja djeteta npr. kada dijete traži zamračenu prostoriju, pokriva glavu jastukom itd (52). Povraćanje je češće kod mlađe djece (41). Od ostalih simptoma asociranih uz migrenu važno je spomenuti bljedilo, odbojnost prema hrani u mlađe djece (52) te poteškoće u razmišljanju, umor, ošamućenost i osmofobiju (45) koja se javlja kod čak 35 %, većinom starije djece s MO (53).

Osobit dijagnostički problem predstavljaju djeca mlađa od 6 godina kod kojih su karakteristike migrene nespecifične zbog nemogućnosti jasnog opisa tegoba. Klasična klinička prezentacija kod njih je bljedilo kože lica, povraćanje, gubitak apetita, iritabilnost, fotofobija i fonofobija koje se mogu pretpostaviti iz ponašanja djeteta (52).

Kranijski autonomni simptomi uključuju injekciju konjunktiva, suženje očiju, nazalnu kongestiju, ptozu i crvenilo lica. Obično su bilateralni i često se opisuju kod djece s MO pa tako čak 2/3 djece ima barem jedan kranijski autonomni simptom (53, 54).

Prije same glavobolje, neki bolesnici s MO mogu imati i simptome prodromalne faze. Prodromalna faza počinje nekoliko sati do dva dana prije faze glavobolje (55). Najčešći prodromalni simptomi u djece su umor, zijevanje, promjene raspoloženja i ukočenost vrata (56, 57), a javljaju se u preko 60 % oboljelih (58, 59).

Nakon faze glavobolje, bolesnici navode simptome poput umora i poteškoća koncentracije. Ti simptomi mogu trajati i do 48 sati nakon napadaja glavobolje, a tu fazu nazivamo postdromalnom fazom. U djece se postdromi javljaju u preko 80 % bolesnika, najčešće u obliku žeđi, somnolencije i smetnji vida (58, 60).

Migrena s aurom

Migrenu s aurom (MA) karakteriziraju ponavljajući napadaji jednostranih neuroloških ispada koji traju u minutama, potpuno su reverzibilni, javljaju se postupno te su praćeni razvojem glavobolje i drugim simptomima migrene (Tablica 1.2.) (23). Simptomi aure mogu započeti i tijekom faze glavobolje ili se nastaviti u faze glavobolje (23, 61).

Tablica 1.2. Dijagnostički kriteriji za migrenu s aurom Međunarodnog društva za glavobolje ICHD - 3 (23)

A. najmanje dva napadaja koja ispunjavaju kriterije B i C
B. jedan ili više od navedenih potpuno reverzibilnih simptoma aure:
1. vidni
2. osjetni
3. govorni i/ili jezični
4. motorički
5. moždanog debla
6. retinalni
C. najmanje tri od navedenih šest značajki:
1. najmanje jedan simptom aure koji se postupno razvija tijekom ≥ 5 minuta
2. dva ili više simptoma aure koji se sukcesivno pojavljuju
3. svaki pojedini simptom aure traje 5 – 60 minuta ¹
4. barem jedan od simptoma aure je jednostran ²
5. barem jedan od simptoma aure je pozitivan ³
6. aura je praćena glavoboljom ili glavobolja uslijedi unutar 60 minuta
D. ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom ICHD - 3

¹ Kada se, primjerice, tijekom aure pojave tri simptoma, prihvatljivo maksimalno trajanje je 3 × 60 min; motorički simptomi mogu trajati do 72 h

² Afazija se uvijek smatra jednostranim simptomom, dizatrija može, ali ne mora biti

³ Scintilacije i bockanje su pozitivni simptomi aure

Druga najčešća vrsta migrene u djece je MA i javlja se u oko trećine svih bolesnika s migrenom (25 – 30 %) (1 – 3). MA se češće javlja kod starije djece (> 12 godina), kod djevojčica i kod djece koja imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu na migrenu (13). U usporedbi pedijatrijskih bolesnika s migrenom, MA ima rjeđi broj napadaja od MO, no napadaji su teži (12). Moguća je i tranzicija MO u MA s porastom dobi djeteta (62).

Aura se klasificira prema subtipovima u tipičnu auru, auru moždanog debla, retinalnu auru i motoričku auru koja se javlja u hemiplegičnoj migreni. Aura mora zadovoljiti specifične kriterije kao što su trajanje, lokalizacija i kvaliteta simptoma (23). Pojedinačni simptom aure razvija se postupno kroz 5 ili više minuta, no u djece se pojedinačni simptom aure može razvijati i brže (< 5 minuta) (63). U dječjoj dobi pojedinačni simptom aure može trajati kraće od 5 minuta, ali i duže od 60 minuta (63 – 66). Nakon aure uslijedi glavobolja, a prodromalni i postdromalni simptomi javljaju se kao i u migreni bez aure.

Migrena s tipičnom aurom je migrena koja ima vizualnu, senzoričku ili jezičnu/govornu auru. Karakterizirana je postupnim razvojem simptoma, svaki pojedinačni simptom aure traje do 60 min, a simptomi mogu biti pozitivni i / ili negativni i u potpunosti je reverzibilna. Retrospektivna kohortna studija provedena da bi se utvrdila učestalost pojedinih simptoma aure u djece dobi 5 - 17 godina dokazala je da 93 % djece ima vidnu auru, 5,5 % osjetnu auru, a tek 0,6 % ispitanika je imalo motoričku auru ili auru govora / jezika (67). Četvrtina ispitanika razvila je i drugi tip aure – najčešće osjetnu (67). Kada je tijekom jednog napadaja prisutno više vrsta tipičnih aura, te se aure mogu javiti istovremeno ili se pojavljuju uzastopno (68).

Vidna aura počinje postupno i traje nekoliko minuta. Obično se radi o obostranom vidnom ispadu sa skotomima (77 %), iskrivljenju vidnog polja, vidnim halucinacijama (16 %) ili jednostranom vidnom ispadu ili skotomu (7 %) (20).

Senzorička aura karakterizirana je unilateralnim simptomima koji počinju u šaci i postupno progrediraju prema ramenom obruču i licu u vidu trnaca ili mravinjanja nakon čega se može javiti obamrlost, koja ujedno može biti i jedini simptom senzoričke aure (69).

Govorna/jezična aura obično se javlja u obliku afazije, no može se javiti i usporen govor ili poteškoće čitanja (14, 15).

Migrena s aurom moždanog debla (ranije nazivana bazilarnom migrenom) naziv je za MA s barem dva potpuno reverzibilna simptoma moždanog debla, a koji uključuju dizatriju, vrtoglavicu, tinitus, hipakuziju, dvoslike, ataksiju koja se ne može pripisati senzoričkom deficitu i/ili poremećaj svijesti. Taj oblik MA nema retinalnih simptoma i nema motoričke slabosti. Obično uz auru moždanog debla bolesnici imaju i tipičnu vizualnu auru (70). Najčešći simptom aure moždanog debla je vrtoglavica (71).

Hemiplegična migrena (HM) karakterizirana je motoričkom slabosti koja je u potpunosti reverzibilna. Simptomi motoričke slabosti traju do 72 sata što je duže od bilo kojeg drugog simptoma aure, iako su opisani i bolesnici kod kojih motorička slabost može potrajati i tjednima (72). HM može biti sporadična ili obiteljska ovisno o tome ima li bolesnik srodnika u prvoj ili drugoj liniji koji boluje od iste vrste migrene. Obiteljsku hemiplegičnu migrenu (FHM) dijelimo u tri tipa ovisno o vrsti podliježeće mutacije - kod tipa 1 mutacija se nalazi u CACNA1A genu na 19. kromosomu, kod tipa 2 u ATP1A2 gena na kromosomu 1, kod tipa 3 u SCN1A na kromosomu 2. FHM često ima i simptome moždanoga debla uz simptome tipične aure i gotovo uvijek nakon aure uslijedi glavobolja.

Retinalnu migrenu označuju ponavljajući napadaji potpuno reverzibilnih monokularnih pozitivnih ili negativnih smetnji vida uključujući scintilacije, skotome ili sljepoću koji su asocirani uz migrensku glavobolju. Simptomi se javljaju postupno kroz 5 minuta, mogu trajati 5 - 60 minuta, a u 60 minuta od početka aure javi se glavobolja. Smetnje vida utvrđuju se tijekom glavobolje pregledom vidnog polja ili se od bolesnika traži da nacrtá defekt vidnog polja. Ta vrsta MA rijetka je u djece i javlja se u manje od 2 % slučajeva migrene (73).

Tipična aura s glavoboljom karakterizirana je glavoboljom koja se javlja u 60 minuta od simptoma aure, a koja može i ne mora imati karakteristike migrenske glavobolje, dok tipična aura bez glavobolje označuje simptome tipične aure nakon kojih ne uslijedi glavobolja i obično se javlja kod bolesnika koji imaju MA.

MA je u odraslih bolesnika povezana s povećanim rizikom razvoja ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara (74, 75). U adolescenata također postoji povećani rizik od razvoja ishemijskog moždanog udara, no taj rizik nije povećan u predpubertetskoj dobi (76).

Vjerojatna migrena

Vjerojatnu migrenu obilježavaju napadaji glavobolje slični migreni u kojima nedostaje jedna od značajki potrebnih za ispunjavanje svih kriterija za tip ili podtip migrene. Bolesnike koji zadovoljavaju dijagnozu migrene bez aure, ali nisu imali 5 napadaja migrene, klasificiramo kao vjerojatnu migrenu bez aure (pMO), a bolesnike koji su imali jednu ataku MA klasificiramo kao vjerojatnu migrenu s aurom (pMA).

Kronična migrena

Kronična migrena (CM) je najčešća kronična glavobolja djece i adolescenata karakterizirana glavoboljom koja se javlja kroz 15 ili više dana tijekom mjeseca, a koja barem 8 dana ima karakteristike MO ili MA ili za koju bolesnik smatra da je glavobolja migrenskog tipa (Tablica 1.3.). CM se razvija iz MO ili MA kroz nekoliko tjedana i mjeseci. Prevalencija je niža nego u odraslih bolesnika, no značajno narušava kvalitetu života bolesnika (77 – 79). CM se rijetko javlja kod djece mlađe od 6 godina (80).

Tablica 1.3. Dijagnostički kriteriji za kroničnu migrenu Međunarodnog društva za glavobolje ICHD - 3 (23)

A. glavobolja (slična migreni ili glavobolji tenzijskog tipa) koja se javlja ≥ 15 dana u mjesecu tijekom > 3 mjeseca i koja ispunjava kriterije B i C
B. javlja se u bolesnika koji je imao najmanje pet napadaja koji ispunjavaju kriterije B – D za Migrenu bez aure i/ili kriterije B i C za Migrenu s aurom
C. tijekom ≥ 8 dana mjesečno u razdoblju > 3 mjeseca ispunjava bilo što od navedenog: 1. kriterije C i D za Migrenu bez aure 2. kriterije B i C za Migrenu s aurom 3. bolesnik vjeruje da se radilo o migreni pri početku napadaja i bol se olakšava triptanom ili derivatom ergota
D. ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom ICHD - 3

Epizodični sindromi koji mogu biti povezani s migrenom

Ta skupina poremećaja javlja se kod djece koja imaju povećanu vjerojatnost da razviju MO ili MA, no mogu se javiti i u odraslih bolesnika koji boluju od MO ili MA. Prevalencija je pojedinačnih sindroma niska, a do 10 % djece s migrenom imalo je prethodno jedan od epizodičnih sindroma (81). Zajednička karakteristika tih sindroma je da se javljaju periodično, obično u jasnim vremenskim razmacima, a za postavljanje dijagnoze potrebno je barem pet istovrsnih napadaja u pojedinog djeteta.

U ponavljajuće gastrointestinalne poremećaje ubrajamo sindrom cikličkog povraćanja (SCP) i abdominalnu migrenu (AM) koji su karakterizirani ponavljajućim epizodičnim napadajima abdominalne boli ili nelagode, mučnine i / ili povraćanja koji se javljaju u predvidljivim vremenskim intervalima, a mogu biti udruženi s migrenom uz uredan gastroenterološki status i obradu.

SCP označuje rekurentne epizode intenzivne mučnine i povraćanja stereotipnog izgleda u iste osobe uz predvidljiv interval. Napadaji mogu biti praćeni bljedilom i letargijom uz potpuni oporavak među epizodama (82, 83), a mučnina i povraćanje jave se barem četiri puta tijekom sat vremena. Uz te simptome može se, ali i ne mora, javiti bol u trbuhu ili glavobolja (84). Napadaji se javljaju u razmaku od 6 - 8 tjedana (po dijagnostičkim kriterijima period među epizodama mora biti barem 1 tjedan) i traju 2 - 48 sati (84). Sindrom se javlja kod djece u dobi od oko 5 godina (82, 83), no može potrajati kroz adolescenciju sve do odrasle dobi (85). Djeca sa SCP-om razvit će migrenu u kasnijoj dobi u preko 40 % slučajeva (86, 87).

AM se sastoji od ponavljajućih napadaja umjerene do jake boli lokalizirane u srednjoj liniji abdomena i udružene s barem dva od sljedećih simptoma: anoreksijom, mučninom, povraćanjem i bljedilom, a koji traju 2 - 72 sata uz uredan status bolesnika među napadajima (23, 88). Tijekom napadaja djeca nemaju glavobolju. AM je najčešća od sindroma povezanih s migrenom, javlja se 4 - 7 godine života uz prevalenciju 1 – 4 % u školske djece (89, 90) i može potrajati do odrasle dobi (91) ili se javiti prvi puta u odrasloj dobi (92).

Benigni paroksizmalni vertigo (BPV) je ponavljajući napadaj vrtoglavice koji se javlja bez upozoravajućih simptoma i spontano prestaje u inače zdravog djeteta s urednom audiovestibularnom obradom. Vrtoglavica je najizraženija u početku epizode, a prestaje nakon nekoliko minuta do sati. Uz vrtoglavicu mora biti prisutan barem jedan od sljedećih simptoma: nistagmus, ataksija, povraćanje, bljedoća, strah. BPV se javlja u djece 2 - 5 godina (93). Djeca s BPV-om razviju migrenu kasnije u životu u 21 – 33 % slučajeva (94, 95).

Benigni paroksizmalni tortikolis (BPT) označuje ponavljajuće epizode tortikolisa uz rotaciju vrata koje spontano prestaju. Stanje se javlja kod male djece i obično počinje tijekom prve godine života i traje do 3 - 4 godine života (23, 96). Epizoda tortikolisa spontano prolazi kroz nekoliko minuta do nekoliko dana, a tijekom napadaja prisutan

je barem jedan od sljedećih simptoma: bljedilo kože, iritabilnost, slabost, povraćanje ili ataksija. Dijete je urednog neurološkog statusa među epizodama. BPT je najrjeđi od sindroma povezanih s migrenom i ima najraniji početak. Uobičajena je promjena strane tortikolisa u sljedećim epizodama koje se javljaju 2 - 3 puta mjesečno (96, 97). Prevalencija sindroma nije poznata, no nađeno je da svega 1 % djece s migrenom ima anamnezu BPT (9), no BPT je poddijagnosticiran sindrom s tek 2,8 % prepoznatih slučajeva (98). Pozitivna obiteljska anamneza na migrenu nađena je kod više od polovice djece s BPT-om (9, 98). Djeca s BPT-om razvijaju migrenu u kasnijem djetinjstvu i adolescenciji u 40 – 50 % slučajeva (96, 99, 100). BPT može prijeći u sindrom cikličkog povraćanja (101), benigni paroksizmalni vertigo (100, 101) ili MA (102), osobito MA s aurom moždanog debla ili može prestati bez daljnjih simptoma.

U dodatku ICHD - 3 navedena su dva dodatna epizodična sindroma koja se javljaju u djetinjstvu, a mogu biti povezana s migrenom u kasnijem životu - infantilne kolike i naizmjenična (alternirajuća) hemiplegija dječje dobi (23).

1.2.2. Tenzijska glavobolja

Tenzijska glavobolja (TTH) je periodična, funkcionalna glavobolja karakterizirana napadajima boli blagog do umjerenog intenziteta koja može i ne mora biti udružena s perikranijskom osjetljivošću (23). Podjela na TTH s perikranijskom osjetljivošću ili bez nje važna je zbog moguće razlike u patofiziologiji poremećaja i različitih modaliteta liječenja (1, 2).

Tenzijska glavobolja najčešći je neurološki poremećaj na svijetu (103 – 105). Prosječna prevalencija tenzijske glavobolje tijekom života je oko 46 %, niža je u dječjoj dobi u kojoj iznosi oko 31 % (106). Kao i u migreni, češća je u ženskog spola, no s manjim omjerom u spolova od 1,2 : 1 (106). Kronična tenzijska glavobolja je izuzetno rijetka u djece mlađe od 15 godina (22, 107).

Tenzijska glavobolja može se javiti u djece koja boluju i od migrene, pa često ostaje nedijagnosticirana zbog svojih nejasnih karakteristika i blagih simptoma (108). U dječjoj dobi je općenito simptomatologija glavobolje nespecifična uz često preklapanje dijagnostičkih kriterija migrene i tenzijske glavobolje, uz naglašeniju jednu od tih dviju primarnih glavobolja u određenom periodu djetinjstva i adolescencije (108, 109).

U Međunarodnu klasifikaciju glavobolja uključena su tri klinička entiteta tenzijske glavobolje (rijetka epizodična tenzijska glavobolja, česta epizodična tenzijska glavobolja i kronična tenzijska glavobolja) te definicija i dijagnostički kriteriji vjerojatne tenzijske glavobolje (23).

Važno je razlikovati ta tri entiteta TTH jer je epizodični oblik vrlo čest, blagog kliničkog tijeka i s vrlo malo reperkusije na kvalitetu života. Kronična TTH povezana je sa značajnom onesposobljenošću, teško se liječi i ima značajne komorbiditete poput anksioznosti, depresije i poremećaja spavanja (110 – 114). Rizični faktori za razvoj kronične TTH u adolescenata su česte glavobolje u početku bolesti (> 7 dana/mjesec) i ženski spol (107), dok su prediktori perzistiranja kronične TTH u istoj dobnoj skupini prekomjerna uporaba lijekova i depresija (115).

Osim što u oko četvrtine oboljelih tenzijska glavobolja tijekom života može prijeći u migrensku (i obrnuto) (109), djeca s tenzijskom glavoboljom imaju veću šansu da budu bez tegoba u odrasloj dobi od onih s migrenskom glavoboljom (4).

Prijelaz epizodične u kroničnu tenzijsku glavobolju uvjetovan je mehanizmima centralne senzitivizacije, dok patofiziologija epizodične tenzijske glavobolje počiva na perifernoj senzitivizaciji (10).

Rijetka i česta epizodična tenzijska glavobolja

Tablica 1.4. Dijagnostički kriteriji rijetke i česte epizodične tenzijske glavobolje Međunarodnog društva za glavobolje ICHD-3 (23)

RIJETKA EPIZODIČNA TENZIJSKA GLAVOBOLJA - zadovoljava kriterije A i B, zajedno s kriterijima C - E
A. učestalost: najmanje 10 epizoda glavobolje koje se u prosjeku javljaju < 1 dan / mjesec (< 12 dana/godinu)
B. trajanje 30 minuta do 7 dana
ČESTA EPIZODIČNA TENZIJSKA GLAVOBOLJA - zadovoljava kriterije A i B, zajedno s kriterijima C - E
A. učestalost: najmanje 10 epizoda glavobolje koje se u prosjeku javljaju 1 - 14 dana / mjesec kroz > 3 mjeseca (≥ 12 i < 180 dana / godinu)
B. trajanje 30 minuta do 7 dana
C. barem dvije od navedenih četiriju karakteristika:
1. bilateralna lokalizacija
2. karaktera pritiska ili stezanja (ne pulzacija)
3. blagog do umjerenog intenziteta
4. ne pogoršava se rutinskom fizičkom aktivnosti (hodanje, uspinjanje po stepenicama)
D. oboje od navedenog:
1. bez mučnine i povraćanja
2. samo jedno od navedenog: fotofobija ili fonofobija
E. ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom ICHD-3

Kronična tenzijska glavobolja

Kronična tenzijska glavobolja (CTH) razvija se iz česte epizodične TTH s vrlo čestim ili čak svakodnevnim napadajima glavobolje, a može trajati nekoliko sati ili neprekidno, no za razliku od epizodične TTH može biti povezana s blagom mučninom, fotofobijom ili fonofobijom (Tablica 1.5.).

Tablica 1.5. Dijagnostički kriteriji kronične tenzijske glavobolje Međunarodnog društva za glavobolje ICHD - 3 (23)

A. glavobolja koja se javlja ≥ 15 dana u mjesecu tijekom ≥ 3 mjeseca (≥ 180 dana / godinu) i koja ispunjava kriterije B – D
B. traje satima, danima, ili neprekidno
C. barem dvije od navedenih četiriju karakteristika: 1. bilateralna lokalizacija 2. karaktera pritiska ili stezanja (ne pulzacija) 3. blagog do umjerenog intenziteta 4. ne pogoršava se rutinskom fizičkom aktivnošću
D. oboje od navedenog: 1. samo jedno od navedenog: fotofobija ili fonofobija ili blaga mučnina 2. bez umjerene do izražene mučnine i bez povraćanja
E. ne može se bolje objasniti drugom dijagnozom ICHD - 3

Vjerojatna tenzijska glavobolja

Vjerojatnu tenzijsku glavobolju (pTTH) odlikuju napadaji glavobolje slični tenzijskoj glavobolji u kojima nedostaje jedna od značajki potrebnih za ispunjavanje svih kriterija za tip ili podtip tenzijske glavobolje, a ne zadovoljava kriterije za drugu vrstu glavobolje. Podtipovi su vjerojatna rijetka epizodična glavobolja, vjerojatna česta epizodična glavobolja i vjerojatna kronična tenzijska glavobolja.

1.3. Patofiziologija primarnih glavobolja

1.3.1. Patofiziologija tenzijske glavobolje

Patofiziologija tenzijske glavobolje rezultat je povezanosti genetičkih faktora, miofascijalnih mehanizma (periferni mehanizam) i centralnog mehanizma – centralne senzitivizacije i disfunkcije u silaznoj modulaciji boli što dovodi do razvoja kronične boli (110). Geni koji bi bili odgovorni za nastanak TTH nisu definirani (110). Uz tenzijsku glavobolju često se veže perikranijska osjetljivost i za vrijeme trajanja tenzijske glavobolje, ali i izvan toga perioda, što upućuje na moguću uključenost miofascijalnih tkiva u patofiziologiju TTH (116). Osjetljivost perikranijskih mišića i tetiva procjenjuje se manualnom palpacijom za što postoji poseban sustav bodovanja koji je viši kod bolesnika s tenzijskom glavoboljom nego u zdravih osoba (117). Perikranijska osjetljivost povećava se u epizodi tenzijske glavobolje i s povećanjem frekvencije

epizoda pa je izraženija u bolesnika s CTTH nego u bolesnika s epizodičnom TTH (118, 119). Kontrakcija perikranijskih mišića, njihova napetost, upala ili ishemija vode aktivaciji perifernih nociceptora, odnosno perifernoj senzitivizaciji koja je izražena u epizodičnoj tenzijskoj glavobolji (120).

Senzitivizacija perifernih nociceptora potaknuta je abnormalnom signalizacijom iz kranijskih i cervikalnih miofascijalnih struktura. To dovodi do aktivacije neurona drugog reda u trigeminalnoj spinalnoj jezgri i dorzalnog roga kralježničke moždine u razini C1-C4. Ač vlakna koja inače reagiraju aktivacijom samo na bolni stimulus, postaju pronociceptivna. Na taj način dolazi do aktivacije nociceptivne boli, struktura talamusa, a potom se aktiviraju neuroni trećeg reda koji šalju impulse u moždani korteks (110).

Studije percepcije boli u bolesnika s čestom epizodičnom TTH ili CTH dokazale su hiperalgeziju i alodiniju (121 – 124), odnosno centralnu senzitivizaciju u bolesnika s čestom epizodičnom i kroničnom tenzijskom glavoboljom (125, 126).

1.3.2. Patofiziologija migrene

Vaskularna teorija migrene bila je aktualna do druge polovice 20. stoljeća, a temeljila se na pretpostavci da je prolazna vazokonstrikcija koja dovodi do ishemije moždane kore osnova nastanka aure, dok je sama glavobolja posljedica povratne vazodilatacije koja mehanički podražuje nociceptore u ograncima trigeminusa (127). Prekretnica u shvaćanju neuralne geneze migrene rezultati su animalne studije Leãoa i opis kortikalno šireće depresije (CSD) (128).

Danas u patofiziologiji migrene razlikujemo nekoliko ključnih faza od kojih je svaka karakterizirana posebnim patofiziološkim tijekom, a redom je čine prodromalna faza, faza aure, faza glavobolje, postdromalna faza i interiktalna faza (129).

Prodromalna faza može početi satima, pa i danima (130) prije faze glavobolje i uključuje složenu interakciju između kortikalnih i subkortikalnih regija mozga (131). Simptomi koji se javljaju u ovoj fazi ukazuju na uključenost hipotalamusa (umor, depresija, iritabilnost, zijevanje), moždanog debla (ukočenost vrata), kortikalnih struktura (preosjetljivost na svjetlo, mirise i zvuk) i limbičkog sustava (depresija) (55, 132 – 134). Pojava tih simptoma u bolesnika koji inače imaju migrensku glavobolju mogu biti prediktori nadolazećeg napadaja (130). Pretpostavlja se da je glavni pokretač prodromalne faze hipotalamus koji je inače zadužen za cirkadijalni ritam i održavanje

homeostaze jer su osobe koje boluju od migrene osjetljive na promjene homeostaze poput gladi, žeđi, stresa. Tomu u prilog govore i funkcionalne neuroslikovne studije koje su identificirale hipotalamus kao regiju koja je ponajviše uključena u prodromalnu fazu (135 – 137). Dvije su glavne teorije kako se to događa; prva pretpostavlja da hipotalamički neuroni aktiviraju meningealne nociceptore povišenjem parasimpatičkog tonusa (138), a druga pretpostavlja da hipotalamički neuroni i neuroni moždanog debla mogu oslobađanjem ekscitatornih i inhibitornih neuropeptida / neurotransmitera smanjiti prag prijenosa nociceptivnih trigeminovaskularnih signala iz talamusa prema korteksu (139). Koliko je do sada poznato, ne prolaze svi bolesnici prodromalnu fazu i do sada objavljene studije navode prevalenciju prodromalne faze 9 – 88 % (130, 132) te se može zaključiti da prodromalna faza nije jedini faktor koji utječe na aktivaciju trigeminovaskularnog sustava (TGVs), a time i na početak faze boli u migreni (140).

Faza aure javlja se u migreni s aurom i korelira s CSD-om koja predstavlja širenje vala depolarizacije / ekscitacije nakon čega slijedi hiperpolarizacija / inhibicija kortikalnih neuronskih i glijalnih stanica (128, 141, 142). Val depolarizacije širi se brzinom 2 - 6 mm/min nakon čega slijedi inhibicija kortikalne aktivnosti u trajanju do 30 minuta što odgovara razvoju i trajanju aure (143, 144). Taj sporo šireći val povezan je s valom hiperemije, nakon čega slijedi produljena faza kortikalne oligemije (142). CSD je potaknut lokalnim povišenjem izvanstaničnog kalija koji kronično depolarizira neurone (144). Neuroni moždane kore migrenskog mozga su hiperekscitabilni, a stalna depolarizacija i repolarizacija stanica dovodi do nakupljanja početnog ekstracelularnog kalija koji onda dalje depolarizira stanice iz kojih je otpušten (144, 145). CSD potom aktivira trigeminovaskularni sustav i time pokreće fazu glavobolje (146, 147). CSD potiče lokalno otpuštanje molekula (K^+ , H^+ , glutamat, dušikov oksid, ATP) što aktivira periferne nociceptore i na taj način djeluje na perifernu genezu boli (148). CSD može djelovati i centralno i to na trigeminocervikalni kompleks (TCC) (146, 149 – 151). Iako CDS može objasniti simptome vidne aure i aktivirati trigeminovaskularni sustav boli (147), postoje i dalje neobjašnjeni mehanizmi nastanka boli u drugih vrsta migrene s aurom i migrene bez aure u kojima CSD nije glavni čimbenik (152 – 154).

Faza glavobolje - glavna karakteristika migrene je pulsirajuća glavobolja, a posljedica je aktivacije TGVs-a. Trigeminovaskularna hipoteza migrene spomenuta je prvi put 1979. godine od strane Moskowitza i suradnika. U trigeminovaskularnoj hipotezi središnju ulogu ima trigeminalni živac i njegovi aksonalni ogranci koji sadrže

vazoaktivne neuropeptide (155). TGVS prenosi nociceptivne signale iz moždanih ovojnica prema moždanome deblu, a potom i u kortikalne strukture koje te signale prepoznaju kao bol (156). TGVS čine slobodni živčani završetci perifernih nastavaka pseudounipolarnih neurona trigeminalnog ganglija zajedno s krvnim žilama koje inerviraju (157 – 159). Trigeminovaskularni put počinje u neuronima trigeminalnog ganglija. Periferni akson trigeminalnog ganglija inervira duru, velike moždane krvne žile, venske sinuse, piju i manje cerebralne arterije (131, 160). Centralni akson doseže do kaudalne trigeminalne jezgre (TNC) (161) koja se nalazi u moždanom deblu i vratnoj kralježničnoj moždini (162). Centralni nastavci koji se pružaju do TNC-a čine zajedno s dorzalnim korijenovima C1 - C3 trigeminocervikalni kompleks (TCC) (148, 163, 164). Upravo ta konvergencija aferentnih nociceptivnih trigeminalnih vlakana i cervikalnih (ekstrakranijskih) neurona objašnjava percepciju boli iz supratentorijskih intrakranijskih struktura u periorbitalnu, okcipitalnu i vratnu regiju i obratno (165, 166). Nociceptori trigeminalnog perifernog ogranka u stijenkama krvnih žila mozga i dure čine prvi neuron za prijenos boli. Drugi neuron za prijenos boli je u spinalnoj trigeminaloj jezgri (nucleus tractus spinalis nervi trigemini) i čini dio TCC. Uzlazni putevi od TCC-a dalje provode signale prema jezgrama moždanog debla, talamusu, hipotalamusu i bazalnim ganglijima (167). Te strukture se projiciraju prema moždanom korteksu - somatosenzoričkoj i motoričkoj moždanoj kori, inzuli i ostalim kortikalnim strukturama koje potom procesuiraju nociceptivne signale i proizvode kliničke simptome kao što su fotofobija, alodinija, kognitivna disfunkcija (133, 168). Talamokortikalni neuron je treći neuron za prijenos boli.

Bol u migreni započinje aktivacijom perifernih nociceptora. Neurogena upala koja se sastoji od sterilne upalne reakcije tkiva koja okružuje trigeminalne završetke jedna je od glavnih čimbenika u patofiziologiji boli i kod primarnih i kod sekundarnih glavobolja (169 – 172). Dva su moguća događanja u podlozi neurogene upale - prvi, u kojem različite stimulacije poput stresa, hormonalnih promjena, CSD-a, dovode do lokalne sterilne upale, a time do aktivacije trigeminalnih nociceptivnih završetaka i drugi, u kojem medijatori upale aktiviraju nociceptivne trigeminalne završetke u pijalnim arterijama aktivirajući signalni put koji ortodromno stiže do trigeminalog ganglija i trigeminalnih jezgara, a antidromno inducira oslobađanje vazoaktivnih neuropeptida (173, 174). Periferni nastavci pseudounipolarnih trigeminalnih neurona sadrže neuropeptide - tvar P (SP), pituitarni adenilat ciklaza - aktivirajući polipeptid (PACP),

neurokinin A i peptid povezan s kalcitoninskim genom (CGRP) – neuropeptid s važnom ulogom u migrenskom napadaju (159, 175 – 179). Ti neuropeptidi sudjeluju u indukciji periferne i centralne senzitivizacije jer su njihovi receptori nađeni i u perifernim i u centralnim strukturama, ali i u samom trigeminalnom gangliju (176, 180). Aktivacija perifernih nociceptora uzrokuje hiperekscitabilnost cijelog trigeminalnog sustava od trigeminalnih nociceptora preko trigeminalnih jezgara pa do somatosenzoričkog korteksa (131, 158, 181). Jednom kad su aktivirani endogenim medijatorima, periferni trigeminovaskularni neuroni postaju osjetljivi na duralne podražaje što znači da se njihov prag za odgovor na podražaj smanjuje, a jačina odgovora pojačava što nazivamo perifernom senzitivizacijom. Periferna senzitivizacija smatra se odgovornom za karakterističnu pulsirajuću glavobolju u migreni i pojačavanje glavobolje pri saginjanju ili kašljanju (131). Duralni podražaji koji dovode do periferne senzitivizacije su ekstravazacija proteina, degranulacija mastocita, neurogena upala, agregacija trombocita (169, 182, 183) ili oslobađanje CGRP-a (149, 184). Nociceptivna periferna senzitivizacija događa se u aksonskim završecima, a posredovana je različitim vazoaktivnim peptidima kao što su CGRP, tvar P, neurokinin A i PACAP koji se oslobađaju pri stimulaciji uzrokovane vazodilatacijom duralnih i pijalnih krvih žila. Centralna senzitivizacija odnosi se na pojačanu osjetljivost središnjeg trigeminovaskularnog neurona u TCC i talamičkim jezgrama. Centralna senzitivizacija odgovorna je za cefaličnu i ekstrapcefaličnu alodiniju (131, 185), odnosno doživljaj ne bolnog podražaja kao bolnog. Cefalična alodinija, koja je posljedica senzibilizacije u spinalnoj trigeminalnoj jezgri uključuje znakove osjetljivosti vlasišta i mišića i odbojnost prema dodiru koja se razvija kroz 30 - 60 minuta, dosežući maksimum nakon otprilike 120 minuta (186). Talamička senzitivizacija se razvija nakon 2 - 4 sata i odgovorna je za ekstrapcefaličku alodiniju (187).

Migrenska bol započinje abnormalnom aktivacijom TGVS-a. Aktivacija TGVS-a uzrokuje oslobađanje različitih neuropeptida u vaskularnim ograncima moždanih ovojnica - kalcitonin, CGRP, neuropeptid A, supstancija P. Ti peptidi mogu inducirati neurogenu upalu. Upala na ograncima trigeminusa dovodi do aktivacije perifernih živčanih vlakana, a preko trigeminalnog ganglija taj se podražaj prenosi na nucleus spinalis n. trigemini u moždanom deblu i dalje preko talamusa prema korteksu. To je zatvoreni krug koji stalno podržava izvor neurogene upale i zaslužan je za dugotrajne napadaje migrene.

Postdromalna faza je period između završetka faze glavobolje i povratka u stanje prije početka migrenskog napadaja. Postoji niz sličnosti u simptomima koji se javljaju tijekom prodromalne i postdromalne faze. Više od 80 % oboljelih od migrene žali se na tegobe i nakon prestanka faze glavobolje (188). Najčešći simptomi koji se javljaju su ukočenost vrata, poteškoće koncentracije i umor (188, 189) koji mogu potrajati i preko 24 sata (190). Međutim, precizni patofiziološki događaji koji su u osnovi tih simptoma ostaju nejasni. Funkcionalne neuroslikovne studije otkrile su promjene u različitim dijelovima mozga jednako kao i tijekom prodromalne faze (191).

Interiktalnom fazom naziva se razdoblje između dva napadaja migrene. Bolesnici tijekom te faze razlikuju se od pojedinaca bez migrene po tegobama koje kod njih perzistiraju i u ovom razdoblju, a utječu na kvalitetu života (70). To su tegobe poput trajne alodinije, preosjetljivosti na svjetlo, zvukove i mirise, vestibularni poremećaji i bolest kretanja (192 – 196). Ti simptomi doprinose teretu bolesti i zahtijevaju daljnja istraživanja (197).

1.3.3. CGRP u patofiziologiji migrene

CGRP je neuropeptid od 37 aminokiselina kodiran genom za kalcitonin (CALCA) koji je snažan vazodilatator moždanih krvnih žila i prvi puta je opisan 1982. godine (198). Član je kalcitoninske obitelji koja obuhvaća kalcitonin, CGRP, adrenomedulin, adrenomedulin 2 i amilin (199). U ljudi nalazimo dvije izoforme - α CGRP i β CGRP (200). α CGRP nalazimo u središnjem i perifernom živčanom sustavu gdje ga produciraju i skladište A δ i C senzorička vlakna trigeminocervikalnog kompleksa (184, 201). β CGRP nalazimo u enteričkom živčanom sustavu i hipofizi (202). CGRP - receptor je membranski heterodimer koji sadrži RAMP1 (receptor activity modifying protein 1) i CLR (calcitonin receptor - like receptor) (203), a nalazi se u živčanom i kardiovaskularnom sustavu (204).

U perifernom živčanom sustavu CGRP je uskladišten u nociceptivnim neuronima trigeminalnog ganglija koji se nalaze uz duru, meningealne i cerebralne arterije (177, 205), ali i u samom trigeminalnom gangliju koji istovremeno sadrži i CGRP - receptore (206). U središnjem živčanom sustavu neuroni koji sadrže CGRP smješteni su u trigeminalnoj spinalnoj jezgri, locus coeruleusu, talamusu, malome mozgu i brojnim drugim mjestima (206 – 208).

CGRP ima jasnu ulogu u patofiziologiji migrene i percepciji boli jer je snažan vazodilatator cerebralnih krvnih žila (209 – 212). Uključen je u započinjanje neurogene upale (183), posreduje u perifernoj (184, 213) i centralnoj senzitivizaciji (178, 214), odnosno djeluje na više mjesta duž trigeminovaskularnog puta.

Učinjena su brojna istraživanja koja potvrđuju centralno mjesto CGRP-a u patofiziologiji migrene u odraslih: povišene plazmatske vrijednosti CGRP-a nađene su tijekom stimulacije trigeminalnog ganglija u ljudi (215), povišene vrijednosti CGRP-a zabilježene su u jugularnoj krvi tijekom migrenskog napadaja u odraslih ispitanika (216 – 219), povišene plazmatske vrijednosti CGRP-a nađene su u bolesnika s migrenom i izvan migrenskog napadaja (220 – 222). Povišene vrijednosti CGRP-a normalizirale su se u bolesnika s akutnom migrenom nakon administracije sumatriptana sugerirajući da triptani blokiraju otpuštanje CGRP-a i na taj način dovode do smanjenja tegoba (216).

Važnost CGRP-a ispitana je i u eksperimentalno izazvanim napadajima migrene u studiji gdje je ispitanicima koji inače boluju od MO, intravenski apliciran humani α CGRP ili placebo. Svi ispitanici kojima je apliciran humani α CGRP razvili su glavobolju, a neki od njih i migrenski napadaj (223). Važnost CGRP-a u patofiziologiji migrene potvrđena je i studijama u kojima je dokazano da novi lijekovi koji antagoniziraju aktivnost CGRP-a dovode do prekida migrenskog napadaja (224 – 226). Jasan rezultat svih tih studija je da je mjerenje CGRP-a kod bolesnika s migrenom dovelo do značajnog pojašnjenja patofiziologije migrene, a CGRP je definiran kao ciljno mjesto za terapijske opcije, ali i prevenciju migrene te su razvijena monoklonska antitijela na CGRP i njegove receptore kao i antagonisti CGRP - gepanti koji su ušli u široku primjenu odobrenjem Europske agencije za lijekove (EMA - European Medicine Agency) i Američke agencije za hranu i lijekove (FDA - Food and Drug Administration) za liječenje i prevenciju migrenskih napadaja.

1.3.4. CGRP u patofiziologiji migrene u djece

Mogući značaj CGRP-a u patofiziologiji migrene u djece počeo se istraživati sredinom devedesetih godina prošlog stoljeća. Do sada je objavljeno pet istraživanja razine plazmatskog CGRP-a u djece s migrenom.

U prvom radu, objavljenom 1995. godine, istraživana je iktalna i interiktalna plazmatska vrijednost CGRP-a kod adolescentnih ispitanika (13 - 18 godina) koji su bolovali od migrene bez aure i migrene s aurom i te su vrijednosti uspoređene s vrijednostima kod zdravih kontrola. Nije uočena razlika u interiktalnim vrijednostima CGRP-a kod ispitanika s migrenom i ispitanika kontrolne skupine, no nađene su više iktalne plazmatske vrijednosti CGRP-a kod ispitanika koji boluju od migrene s aurom. Iz toga proizlazi da CGRP može biti uključen u patofiziologiju migrenskih napadaja kod adolescenata (227). 2009. godine objavljen je rad Fana i suradnika u kojem su uspoređivane plazmatske vrijednosti CGRP-a u trima skupinama ispitanika dobi 4 - 18 godina - ispitanici koji boluju od migrene, ispitanici koji boluju od nemigrenske glavobolje i kontrolni ispitanici. Uzorci su u prvim dvjema skupinama ispitanika sakupljeni tijekom iktalnog i interiktalnog perioda. Nađene su povišene vrijednosti CGRP-a kod ispitanika s migrenom u usporedbi s drugim dvjema skupinama ispitanika iktalno i interiktalno te je zaključeno da plazmatski CGRP može biti od pomoći u postavljanju dijagnoze migrene u djece (228). Gotovo 10 godina nije bilo novih istraživanja povezanosti CGRP-a i dječje migrene, do 2019. kada su Fan i suradnici ispitali plazmatske vrijednosti CGRP-a u trima skupinama ispitanika dječje dobi (5 - 18 godina) u ispitanika s migrenom, nemigrenskom glavoboljom i kontrolnoj skupini. U skupini ispitanika s migrenom plazmatske vrijednosti CGRP-a određivane su tijekom napadaja migrene i interiktalno. Istraživanje je dokazalo da je plazmatski CGRP povišen interiktalno u djece s migrenom, što je koreliralo s razinom odgovora na profilaktičku terapiju topiramatom. Zaključak je bio da se na temelju razine CGRP-a u krvi može razlikovati migrenska od nemigrenske glavobolje kao i odgovor na profilaktičku terapiju (229). 2020. godine objavljena je studija koja nije dokazala povišene razine plazmatskog CGRP-a u ispitanika s migrenom tijekom napadaja migrene i izvan napadaja migrene u odnosu na kontrolnu skupinu (230). Posljednje istraživanje objavljeno 2022. godine dokazalo je više plazmatske vrijednosti CGRP-a u djece s migrenom nego u zdravih ispitanika, te više vrijednosti CGRP-a iktalno nego interiktalno kao i više vrijednosti CGRP-a u ispitanika s MA nego u ispitanika s MO, što je dovelo do zaključka da CGRP može biti pouzdan prediktor migrene dječje dobi (231).

Zaključno, dokazano je da CGRP može biti marker akutnog migrenskog napadaja, no postavlja se pitanje može li biti i biomarker migrene u djece s obzirom na

nekonzistentne rezultate u navedenim istraživanjima. Nekonzistentnost i manjkava reproducibilnost istraživanja vjerojatno su posljedica različite metodologije mjerenja plazmatskog CGRP-a, ali i nehomogenosti skupina ispitanika (232), pa su izdane preporuke za standardizaciju studijskih protokola (233).

Iako su kriteriji za postavljanje dijagnoze migrene dobro definirani, često se u kliničkoj praksi susrećemo s bolesnicima čija klinička slika u datom trenutku ne udovoljava u potpunosti kriterijima niti za migrensku niti za tenzijsku glavobolju. Migrenska i tenzijska glavobolja, uzevši u obzir učestala odstupanja od kriterija ICHD - 3 za migrenu u djece, imaju više preklapajućih nego distinkcijskih razlika, osobito u dobnoj skupini mlađoj od 7 godina. Jasan distinkcijski faktor među dvjema najčešćim primarnim glavoboljama je patofiziologija, specifičnije CGRP koji ima višestruku ulogu u patofiziologiji migrene. Primarne glavobolje u djetinjstvu razlikuju se po svojim manifestacijama od onih u odrasloj dobi, ali je uzrok te razlike nepoznat. To bi mogla biti razlika u stupnju sazrijevanja mozga uključujući mijelinizaciju, formiranje novih sinapsi ili sinaptičke reorganizacije.

U provedenim istraživanjima u djece nađeno je da su vrijednosti CGRP-a značajno povišene u ispitanika s migrenom iktalno u usporedbi s kontrolnim skupinama ispitanika ili skupinama s nemigrenskom glavoboljom, dok su rezultati u interiktalnom periodu nekonzistentni. Kada bi podatci o interiktalno povišenom CGRP-u bili nedvojbeni, to bi značilo da imamo dodatni faktor koji će služiti bržoj dijagnostici onih primarnih glavobolja koja ne zadovoljavaju ICHD – 3 kriterije.

2. HIPOTEZA

Postoji pozitivna povezanost između razine CGRP i učestalosti i trajanja napadaja migrene kao i povezanost između razine CGRP i razvoja migrene već nakon prvog napadaja primarne glavobolje u dječjoj dobi.

3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Glavni je cilj ovog istraživanja utvrditi vrijednosti CGRP-a koristeći predloženu metodologiju (41) u skupini zdrave djece 5 - 18 godina, a potom ispitati razlike u visini CGRP-a u serumu među ispitanicima s migrenom (i vjerojatnom migrenom), ispitanicima s epizodičnom tenzijskom glavoboljom i kontrolnom skupinom.

Specifični su ciljevi ovog istraživanja ispitati utjecaj CGRP-a kao prediktivnog čimbenika na:

- a) učestalost i trajanje migrenskih napadaja u dječjoj dobi
- b) razvoj migrene nakon prvog napadaja glavobolje tijekom dvogodišnjeg kliničkog praćenja ispitanika.

Drugi su specifični ciljevi odrediti povezanost između dobivenih vrijednosti CGRP-a i srednjih brzina strujanja krvi mjereno transkranijalnim kolor doplerom u arterijama Willisijevog kruga i vertebrobazilarnog sliva.

4. ISPITANICI I METODE

4.1. Ustroj studije

Ova je studija ustrojena kao prospektivna opservacijska studija. Studija je provedena na 178 ispitanika u dobi od 5 do 18 godina svrstanih u jednu od tri ispitne skupine – ispitanici s migrenskom glavoboljom, ispitanici s tenzijskom glavoboljom i kontrolna skupina ispitanika. Ispitanici s glavoboljom po uključanju u studiju praćeni su klinički kroz minimalno dvije godine.

4.2. Ispitanici

U studiji je ukupno sudjelovalo 178 ispitanika podijeljenih u tri studijske skupine: kontrolnu skupinu ($n = 53$), koju su činila zdrava djeca, skupinu ispitanika s tenzijskom glavoboljom ($n = 59$) i skupinu ispitanika s migrenom ($n = 66$). Svi ispitanici su u dobi od 5 do 18 godina, a u istraživanju su sudjelovali ispitanici obaju spolova.

Ispitnu skupinu migrenske i tenzijske glavobolje činila su djeca koja boluju od primarne glavobolje i koja su na temelju težine kliničke slike ili poteškoća u svakodnevnom funkcioniranju upućena od primarnih pedijatara / liječnika obiteljske medicine ili pedijatara iz sekundarne zdravstvene zaštite na neuropedijatrijski pregled ili hospitalizaciju u Kliniku za dječje bolesti Zagreb gdje su odabrani u studiju od strane neuropedijatara.

Kontrolnu skupinu sačinjavala su zdrava djeca 5 - 18 godina kojima je krv uzorkovana na Klinici za dječje bolesti Zagreb zbog preoperativne obrade ili anesteziološkog postupka, a kod kojih nema anamnestičkih podataka o migreni, glavobolji i kroničnim upalnim ili autoimunim bolestima.

Djecu su u studiju uključili neuropedijatri Klinike za dječje bolesti Zagreb prema zadanim uključnim, odnosno isključnim kriterijima.

Uključni kriteriji:

1. zadovoljeni dijagnostički kriteriji za migrenu bez aure, migrenu s aurom, vjerojatnu migrenu bez aure, vjerojatnu migrenu s aurom, rijetku ili čestu epizodičnu tenzijsku glavobolju i vjerojatnu tenzijsku glavobolju
2. potpisan informirani pristanak roditelja / staratelja i djeteta starijeg od 9 godina.

Isključni kriteriji:

1. sekundarne glavobolje
2. glavobolja nakon traume glave
3. ostale primarne glavobolje osim migrene i tenzijske glavobolje
4. kronična migrena ili kronična tenzijska glavobolja
5. profilaktička terapija glavobolje
6. napadaj migrene ili epizoda tenzijske glavobolje unutar 72 sata prije uzorkovanja krvi za CGRP
7. abortivna terapija glavobolje uzeta unutar 72 sata prije uzorkovanja krvi za CGRP
8. kronične upalne i autoimune bolesti
9. mentalna retardacija, kongenitalne ili kromosomske anomalije.

Ispitanici su, nakon općeg somatskog i neurološkog pregleda, na temelju dijagnostičkih kriterija Međunarodnog društva za glavobolje, svrstani u dvije glavne skupine:

1. skupina ispitanika s dijagnozom migrene ili vjerojatne migrene
2. skupina ispitanika s dijagnozom vjerojatne, rijetke ili česte epizodične tenzijske glavobolje.

Nakon određivanja vrste glavobolje, ispitanicima je uzorkovana krv za određivanje koncentracije CGRP-a. Uzorci krvi za određivanje CGRP-a bili su uzeti po pribavi informiranog pristanka roditelja / staratelja i djeteta starijeg od 9 godina te se za uzimanje krvi nije vršila dodatna venepunkcija povrh venepunkcija indiciranih i nužnih u sklopu uobičajene dijagnostičke obrade.

Venepunkcija indicirana i nužna u sklopu uobičajene dijagnostičke obrade glavobolje, a koja je povrh uobičajenih hematoloških i biokemijskih parametara dala i uzorak za određivanje CGRP-a provedena je u Klinici za dječje bolesti Zagreb. Venepunkcija je učinjena iz desne ili lijeve kubitalne vene, a ispitanici su morali biti natašte.

Biološki materijal (uzorak krvi) ispitanika pohranjen je u Biokemijskom laboratoriju Klinike za dječje bolesti Zagreb do vremena obrade uzorka koji je također učinjen u Biokemijskom laboratoriju Klinike za dječje bolesti Zagreb.

S obzirom na tegobe koje su ispitanici i njihovi roditelji / staratelji naveli, kliničko praćenje ispitanika nastavljeno je kroz dvije godine i potom je reevaluirana dijagnoza primarne glavobolje. Svi ispitanici koji su bili svrstani u skupinu vjerojatne migrene / vjerojatne tenzijske glavobolje pregledani su od strane drugog neuropedijatra te se procijenilo je li ispitanik zadovoljio dijagnostičke kriterije migrene / tenzijske glavobolje.

Svi ispitanici analizirani su s obzirom na prikupljene podatke koji su pohranjeni i obrađeni u elektroničkom obliku, a koji sadržavaju:

1. Demografska obilježja ispitanika - spol, dob.
2. Podatke o pozitivnoj obiteljskoj anamnezi za migrenu u srodnika prve linije.
3. Podatke o prethodnim težim oboljenjima.
4. Podatke o glavobolji - dob nastupa glavobolje, trajanje tegoba u mjesecima, učestalost glavobolje (broj dana mjesečno).
5. Karakteristike glavobolje - broj ukupnih napadaja / epizoda glavobolje, trajanje glavobolje (sati), lokalizacija boli, karakter boli (pulsirajuća / nepulsirajuća bol), procjena boli prema VAS-u, udruženost glavobolje s fizičkom aktivnosti, prisutnost mučnine, povraćanja, fotofobije, fonofobije, postojanje aure i vrsta aure, trajanje aure.
6. Nalaze dijagnostičke obrade kod djece s primarnom glavoboljom koji obuhvaćaju: elektroencefalografiju (EEG), transkranijalni kolor dopler (TCCD), magnetsku rezonanciju s angiografijom (MRI / MRA) mozga, učinjene prema individualnoj indikaciji za svakog od ispitanika koristeći smjernice Hrvatskog društva za dječju neurologiju za dijagnostiku i liječenje glavobolja u djece (40). Dijagnostički algoritam može obuhvaćati laboratorijsku obradu, elektroencefalografiju i neuroradiološku obradu i to u prvom redu magnetsku rezonancu mozga. Navedene pretrage ne smatraju se rutinskom obradom primarnih glavobolja, a indikacija za pretragu postavljene su za svakog pojedinog bolesnika od strane neuropedijatra uzimajući u obzir i zabrinutost roditelja kao indikaciju za dodatnu dijagnostiku (41, 42).

7. Vrijednosti srednjih brzina protoka u krvnim žilama Willisijevog kruga i vertebrobazilarnog sliva mjereno TCCD-om kod djece s primarnom glavoboljom.

Protokol i svi postupci koji su se provodili u ovoj studiji usklađeni su sa svim važećim i primjenljivim smjernicama utvrđenim u posljednjoj reviziji Helsinške deklaracije, a sve postupke koji uključuju sudionike istraživačke studije odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskoga fakulteta Sveučilišta u Osijeku (KLASA: 602-04/20-08/07; URBROJ: 2158-61-07-20-152) i Etičko povjerenstvo Klinike za dječje bolesti Zagreb (URBROJ: 02-23/1-5-20).

Ispitanici su bili isključivo volonteri bez kompenzacije za sudjelovanje u studiji. Svi roditelji / skrbnici ispitanika bili su detaljno upoznati sa svim postupcima kojima su djeca bila podvrgnuta tijekom studije te su za sudjelovanje u njoj dali pisani informirani pristanak. Svi ispitanici mogli su u bilo kojem trenutku odustati od sudjelovanja u istraživanju bez ikakvih posljedica. Identitet i osobni podatci ispitanika zaštićeni su, a svaki je ispitanik vođen pod posebno kreiranom šifrom ovisno o tome u kojoj se studijskoj skupini nalazio.

4.3. Metode

4.3.1. Laboratorijska dijagnostika

Krv za uzorkovanje CGRP-a prikupljena je tijekom venepunkcije u Klinici za dječje bolesti Zagreb, iz desne ili lijeve kubitalne vene, u ležećem položaju ispitanika na način da je 3,5 ml krvi sakupljeno u epruvete s podtlakom (Vacuette, zlatno žuti čep, 3,5 ml s gel separatorom i klot-aktivatorom, Grainer Bio-One GmbH, Austrija).

Nakon prikupljanja, uzorak krvi je odmah centrifugiran (10 minuta na 3500 okretaja u minuti; centrifuga: Hettich GmbH Rotofix 32 A, Njemačka, 2017). Uzorak seruma nakon završene analize rutinskih pretraga se odijelio (minimalni volumen 300 μ L) u plastične epruvete s čepom i pohranio na -80°C (ledenica: Thermo Scientific TSE240VGP - ULT freezer, -86°C , USA, 2015) do određivanja CGRP-a. Određivanje CGRP-a učinjeno je ELISA - metodom prema uputi proizvođača (234) na čitaču mikrotitarskih pločica VersaMax (Molecular Devices, USA, 2017) na valnoj dužini od

405 nm i analizom rezultata pomoću pripadajućeg računalnog programa (SoftMax Pro 7, Molecular Devices, USA, 2017). Svježe smrznuta serum / plazma oslobođena endogenog CGRP-a (postupak ekstrakcije) korištena je kao matriks za kontrolne uzorke (pozitivna i negativna kontrola proizvođača) i za pripremu standarda (S1 do S8) prema uputi proizvođača. Uzorci ispitanika u ovom postupku nisu prolazili postupak ekstrakcije prije ELISA postupka koji je detaljno prikazan u uputi proizvođača. Čitanje rezultata prema preliminarnim rezultatima verifikacije postupaka provedeno je na valnoj dužini 405, 60 minuta po završnoj točki ELISA postupka (nakon dodavanja Ellman's reagensa). Za vrijednosti CGRP-a veće od 1000 pg/mL određivanje je ponovljeno u razrijeđenom uzorku sa ELISA - puferom. Proizvođač deklarira vrijednosti 3 - 269 pg/mL (0,8 pmol/L do 71 pmol/L) kao raspon vrijednosti u zdravih osoba. Povišene vrijednosti CGRP-a nalaze se i u bolesnika na hemodijalizi, bolesnika sa egzacerbacijom astme te karcinomom štitnjače i kod trudnica.

4.3.2. Procjena moždane hemodinamike transkranijalnim kolor doplerom

TCCD je neinvazivna, sigurna, bezbolna i ponovljiva metoda za proučavanje hemodinamike moždane cirkulacije koja pruža informacije u stvarnom vremenu.

U ovom istraživanju je za procjenu moždane hemodinamike korišten ultrazvučni uređaj General Electrics LOGIQ S7 te sektorsko - fazna sonda frekvencije 2 - 6 MHz. Mjerena je srednja brzina protoka (cm/s) kroz desnu i lijevu srednju moždanu arteriju (lat. arteria cerebri media, MCA), desnu i lijevu prednju moždanu arteriju (lat. arteria cerebri anterior, ACA), desnu i lijevu stražnju moždanu arteriju (lat. arteria cerebri posterior, PCA), desnu i lijevu vertebralnu arteriju (lat. arteria vertebralis, VA) te bazilarnu arteriju (lat. arteria basillaris, BA) kao i njihov indeks otpora (RI). Princip rada TCCD-a je odašiljanje ultrazvučnog signala sondom kroz koštani prozor i potom refleksija tog istog signala natrag prema sondi. Ultrazvučni signal pri tome se odbija od eritrocita krvnih žila što korelira s brzinom protoka krvi kroz krvnu žilu. Razlika između odaslanog i primljenog signala frekvencije predstavlja doplerski pomak, a moždani protok krvi ovisi o srednjoj brzini protoka krvi i o presjeku krvne žile (235).

Kod izvođenja pretrage ispitanici su postavljeni u supinacijski položaj s ekstenziranom vratom i glavom okrenutom kontralateralno od arterije koju želimo vizualizirati i

analizirati. Tijekom izvođenja TCCD-a koristi se temporalni koštani prozor za vizualizaciju prednje moždane cirkulacije i subokcipitalni koštani prozor za procjenu stražnje cirkulacije. Kroz transtemporalni prozor sonografski prvo se locira račvanje MCA / ACA što dalje tijekom pregleda služi kao anatomske orijentir. Odgovarajuća dubina za insonaciju MCA kod adolescenata je 65 - 35 mm, dubina za insonaciju BA je 65 - 80 mm, a kod mlađe je djece dubina manja zbog manje veličine glave i prilagođava se tijekom izvođenja pretrage.

Indeks otpora (RI) je TCCD parametar koji se koristi za procjenu otpora protoku i predstavlja otpor protoku distalno od mjesta insonacije. RI se izračunava oduzimanjem dijastoličke brzine protoka od sistoličke brzine protoka i dijeljenjem vrijednosti sa srednjom brzinom protoka P. Svaka vrijednost ispod 0,75 je normalna.

4.3.3. Statističke metode

Kategorijski su podatci predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Razlike kategorijskih varijabli testirane su χ^2 testom, a po potrebi Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirani podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kontinuiranih varijabli među dvjema nezavisnim skupinama testirane su Mann - Whitneyevim U - testom (Hodges Lehmannova razlika medijana s pripadnim 95 % rasponom pouzdanosti razlike). Razlike normalno raspodijeljenih numeričkih varijabli za više od dvije nezavisne skupine testirane su Kruskal Wallisovim testom (Post hoc Conover). Logističkom regresijom ocijenio se utjecaj CGRP-a na vjerojatnost nastanka migrene (236, 237). ROC analiza (engl. *Receiver Operating Characteristic*) primijenila se za određivanje optimalne točke razlučivanja (eng. *cut-off value*), površine ispod ROC-krivulje (engl. *area under the curve*, AUC), specifičnosti, osjetljivosti biomarkera CGRP-a u slučaju vjerojatnosti migrene (238).

Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na $\alpha = 0,05$. Za statističku analizu koristili su se statistički paket MedCalc® Statistical Software version 22.023 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024) i SPSS 23 (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS, Ver 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

Izješće o provedenom istraživanju načinjeno je prema smjernicama za izvješćavanje rezultata istraživanja u biomedicini i zdravstvu (239).

5. REZULTATI

5.1. Opća i klinička obilježja ispitanika

Istraživanje je provedeno na 178 ispitanika od kojih je 53 (29,8 %) ispitanika kontrolne skupine, 59 (33,1 %) s tenzijskom glavoboljom i 66 (37,1 %) ispitanika s migrenskom glavoboljom. U skupini ispitanika s tenzijskom glavoboljom, 46 (78 %) ih je s TTH-om, a 13 (22 %) s pTTH-om, a u skupini ispitanika s migrenskom glavoboljom 40 ispitanika (60 %) ima MO, 12 (18 %) ispitanika ima MA, a po 7 (11 %) ispitanika ima pMO ili pMA (Tablica 5.1.).

Tablica 5.1. Raspodjela ispitanika prema skupinama

	broj (%) ispitanika
kontrolna skupina	53 (30)
tenzijska glavobolja	59 (33)
tenzijska glavobolja – vjerojatna	13 (22)
tenzijska glavobolja	46 (78)
migrena	66 (37)
migrena s aurom	12 (18)
migrena s aurom - vjerojatna	7 (11)
migrena bez aure - vjerojatna	7 (11)
migrena bez aure	40 (60)

Ukupno je 81 (46 %) ispitanik muškog spola, a 97 (54 %) ženskog spola. U kontrolnoj skupini značajnije je zastupljen muški spol, a ženski je spol značajnije zastupljen u skupini ispitanika s tenzijskom glavoboljom i migrenom (χ^2 test, $P = 0,03$). Kod najvećeg broja ispitanika glavobolja je započela u dobi 7 - 12 godina, a najmanje je bilo ispitanika kod kojih je glavobolja započela u dobi mlađoj od 7 godina (24 %), bez značajne razlike s obzirom na dob prema ispitnim skupinama (Tablica 5.2.).

Tablica 5.2. Raspodjela ispitanika prema spolu i dobi početka glavobolje

	broj (%) ispitanika				P*
	kontrolna skupina	tenzijska glavobolja	migrena	ukupno	
spol					
muški spol	31 (58)	20 (34)	30 (45)	81 (46)	0,03
ženski spol	22 (42)	39 (66)	36 (55)	97 (54)	
dob početka (godine)					
< 7	-	12 (20)	18 (27)	30 (24)	0,64†
7 – 12	-	29 (49)	31 (47)	60 (48)	
> 12	-	18 (31)	17 (26)	35 (28)	

* χ^2 test; †Fisherov egzaktni test

Medijan dobi ispitanika pri uključivanju u istraživanje za kontrolnu skupinu i skupinu s migrenom je 13 godina, a skupinu s tenzijskom glavoboljom 12 godina, bez značajne razlike prema skupinama (Tablica 5.3.).

Tablica 5.3. Dob ispitanika pri uključivanju u istraživanje u odnosu na skupine

	medijan (interkvartilni raspon)			P*
	kontrola	tenzijska glavobolja	migrena	
dob (godine)	13 (6 – 18)	12 (9 – 16)	13 (9 – 14)	0,91

*Kruskal Wallisov test

5.1.1. Opća i klinička obilježja ispitanika iz skupine migrenske glavobolje

U skupni ispitanika s migrenom, 33 % ispitanika je muškog, a 67 % ženskog spola. Nema značajne razlike prema spolu s obzirom na tip migrene. Kod ispitanika s dobi početka glavobolje ispod 7 godina, značajnije je više prisutna MO, u ispitanika s dobi početka glavobolje 7 - 12 godina, značajnije je prisutna pMO, dok je pMA značajnije više prisutna kod ispitanika s dobi početka glavobolje iznad 12 godina (Fisherov egzaktni test, $P = 0,02$) (Tablica 5.4.).

Tablica 5.4. Raspodjela ispitanika prema spolu i dobi početka glavobolje s obzirom na tip migrenske glavobolje

migrena (n = 66)	broj (%) ispitanika					P
	MA	pMO	pMA	MO	ukupno	
spol						
muški spol	4 (33)	3 (43)	3 (43)	20 (50)	30 (45)	0,81*
ženski spol	8 (67)	4 (57)	4 (57)	20 (50)	36 (55)	
dob početka glavobolje						
< 7 godina	1/12	1/7	0	16 (40)	18 (27)	0,02†
7 – 12 godina	5/12	4/7	3/7	19 (48)	31 (47)	
> 12 godina	6/12	2/7	4/7	5 (13)	17 (26)	

* χ^2 test; †Fisherov egzaktni test

MA - migrena s aurom; pMO - vjerojatna migrena bez aure, pMA - vjerojatna migrena s aurom; MO - migrena bez aure

U skupni ispitanika s migrenom, značajno su stariji ispitanici s MA u odnosu na MO i pMO (Kruskal Wallisov test, $P = 0,01$). Dob početka glavobolje značajno je niža kod bolesnika s MO (medijan 8 godina) u odnosu na ispitanike s MA i pMA (Kruskal Wallisov test, $P < 0,001$) (Tablica 5.5.).

Tablica 5.5. Dob početka glavobolje s obzirom na tip migrenske glavobolje

migrena	medijan (interkvartilni raspon)				P*
	MA	pMO	pMA	MO	
dob pri uključenju u istraživanje (godine)	15 (13 – 16)	12 (9 – 13)	14 (12 – 14)	11 (9 – 14)	0,01†
dob početka glavobolje (godine)	12 (11 – 13)	9 (8 – 12)	13 (11 – 14)	8 (6 – 11)	<0,001‡

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

†na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: MA vs. (migrena vjerojatna, migrena)‡na razini $P < 0,05$ značajne su razlike: migrena vs. (MA, pMA)

MA - migrena s aurom; pMO - vjerojatna migrena bez aure, pMA - vjerojatna migrena s aurom; MO - migrena bez aure

Migrena je započela u ranijoj dobi kod dječaka u usporedbi s djevojčicama, no ta razlika nije statistički značajna. Dob upućivanja u tercijarnu ustanovu bila je viša u djevojčica, ali bez statističke značajnosti (Tablica 5.6.).

Tablica 5.6. Dob ispitanika pri uključenju u istraživanje i dob početka glavobolje s obzirom na spol ispitanika s migrenom

migrena	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	dječaci	djevojčice		
dob pri uključenju u istraživanje (godine)	12 (10 – 14)	13 (9 – 14)	0,3 (-1,2 do 1,7)	0,62
dob početka glavobolje (godine)	8 (6 – 12)	11 (8 – 13)	1,5 (-0,5 do 3)	0,15

*Mann Whitney U test

Nema značajne razlike u obiteljskoj anamnezi s obzirom na tip bolesti u ispitanika s migrenom (Tablica 5.7.).

Tablica 5.7. Raspodjela ispitanika prema obiteljskoj anamnezi s obzirom na tip migrenske glavobolje

migrena (n = 66)	broj (%) ispitanika					P*
	MA	pMO	pMA	MO	ukupno	
obiteljska anamneza						
negativna	7 (58)	5 (71)	4 (57)	20 (50)	36 (55)	0,88
pozitivna						
majka	2 (17)	2 (29)	3 (43)	9 (23)	16 (24)	
otac	2 (17)	0	0	8 (20)	10 (15)	
majka i otac	1 (8,3)	0	0	3 (7,5)	4 (6)	

*Fisherov egzaktni test

MA - migrena s aurom; pMO - vjerojatna migrena bez aure, pMA - vjerojatna migrena s aurom; MO - migrena bez aure

Pozitivna obiteljska anamneza nije povezana s ranijim početkom glavobolje (Tablica 5.8).

Tablica 5.8. Povezanost dobi početka migrenske glavobolje i obiteljske anamneze

	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	negativna obiteljska anamneza (n = 36)	pozitivna obiteljska anamneza (n = 30)		
dob početka glavobolje (godine)	10 (6 – 13)	10 (7 – 12)	0 (-1 do 1,5)	0,83

*Mann Whitney U test

Nema značajne razlike u prekursorima migrene i komorbiditetima prema tipu migrene u skupini ispitanika s migrenom (Tablica 5.9.).

Tablica 5.9. Raspodjela ispitanika prema prekursorima migrene i komorbiditetima s obzirom na tip migrenske glavobolje

migrena (n = 66)	broj (%) ispitanika					P*
	MA	pMO	pMA	MO	ukupno	
nema	9 (75)	4 (57)	7 (100)	32 (80)	52 (79)	0,42
prekursor migrene	0	1 (14)	0	2 (5)	3 (5)	
komorbiditet	3 (25)	2 (29)	0	6 (15)	11 (17)	

* χ^2 test; †Fisherov egzaktni test

MA - migrena s aurom; pMO - vjerojatna migrena bez aure, pMA - vjerojatna migrena s aurom; MO - migrena bez aure

5.1.2. Opća i klinička obilježja ispitanika iz skupine tenzijske glavobolje

U skupini ispitanika s tenzijskom glavoboljom 20 (34 %) ispitanika je muškog, a 39 (66 %) ženskog spola. Nema značajne razlike prema spolu s obzirom na tip tenzijske glavobolje (Tablica 5.10.).

Tablica 5.10. Raspodjela ispitanika prema spolu s obzirom na tip tenzijske glavobolje

tenzijska glavobolja (n = 59)	broj (%) ispitanika			P*
	pTTH	TTH	ukupno	
spol				
muški spol	4 (31)	16 (35)	20 (34)	>0,99
ženski spol	9 (69)	30 (65)	39 (66)	

* χ^2 test

pTTH – vjerojatna tenzijska glavobolja; TTH – tenzijska glavobolja

U skupini s tenzijskom glavoboljom značajnije je veća dob početka glavobolje u ispitanika s pTTH u odnosu na one s TTH (11 godina vs. 4 godina) (Mann Whitney U test, P = 0,002) (Tablica 5.11.).

Tablica 5.11. Dob ispitanika pri uključenju u istraživanje i dob početka glavobolja s obzirom na spol kod ispitanika s tenzijskom glavoboljom

tenzijska glavobolja	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	pTTH	TTH		
dob pri uključenju u istraživanje (godine)	11 (8 – 15)	13 (7 – 16)	1,2 (-1,1 do 3,7)	0,22
dob početka glavobolje (godine)	11 (7 – 13)	4 (1 – 8)	-6 (-8 do -3)	0,002

*Mann Whitney U test

pTTH – vjerojatna tenzijska glavobolja; TTH – tenzijska glavobolja

U dječaka je TTH započela u ranijoj dobi nego u djevojčica, ali bez statističke značajnosti, dok je dob upućivanja u tercijarnu ustanovu bila značajno viša u djevojčica nego u dječaka (13 vs. 10 godina) (Mann Whitney U test, $P = 0,04$) (Tablica 5.12.).

Tablica 5.12. Dob početka glavobolja među skupinama s obzirom na spol ispitanika s tenzijskom glavoboljom

tenzijska glavobolja	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	dječaci	djevojčice		
dob (godine) pri uključenju u istraživanje	10 (8 – 14)	13 (10 – 16)	2,1 (0,1 – 4,2)	0,04
dob početka glavobolje (godine)	8 (6 – 12)	11 (8 – 14)	2,0 (0 – 4)	0,06

*Mann Whitney U test

Nema značajne razlike u obiteljskoj anamnezi, prekursorima migrene i komorbiditetima u ispitanika s TTH i pTTH (Tablica 5.13.).

Tablica 5.13. Raspodjela ispitanika prema obiteljskoj anamnezi, prekursorima migrene i komorbiditetima s obzirom na tip tenzijske glavobolje

tenzijska glavobolja (n = 59)	broj (%) ispitanika			P*
	pTTH	TTH	ukupno	
obiteljska anamneza				
negativna	10 (77)	31 (67)	41 (69)	0,89
pozitivna - majka	2 (15)	10 (22)	12 (20)	
pozitivna - otac	1 (8)	5 (11)	6 (10)	
nema	11 (85)	30 (65)	41 (69)	0,50†
prekursor migrene	1 (8)	2 (4)	3 (5)	
komorbiditet	1 (8)	14 (30)	15 (25)	

* χ^2 test; †Fisherov egzaktni test

pTTH – vjerojatna tenzijska glavobolja; TTH – tenzijska glavobolja

5.1.3. Usporedba općih i kliničkih obilježja ispitanika iz skupina primarnih glavobolja

Uspoređuje li se dob početka glavobolje, uočava se da nema značajne razlike u dobi početka glavobolje između skupina s tenzijskom glavoboljom i skupine s migrenom (Tablica 5.14.).

Tablica 5.14. Dob početka glavobolje među skupinama s tenzijskom glavoboljom ili s migrenom

	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	tenzijska glavobolja	migrena		
dob početka glavobolje (godine)	10 (8 – 13)	10 (7 – 13)	-1 (-2 do 0,5)	0,27

*Mann Whitney U test

Iako su djevojčice zastupljenije u obje skupine primarnih glavobolja, ta razlika nije bila statistički značajna kao niti razlika u dobi početka glavobolje ispitanika između skupina tenzijske i migrenske glavobolje i prema tipovima tenzijske i migrenske glavobolje (Tablica 5.15.).

Tablica 5.15. Raspodjela ispitanika prema spolu i dobi početka glavobolje s obzirom na skupine primarnih glavobolja i tipove migrenske i tenzijske glavobolje

broj (%) ispitanika				P*	broj (%) ispitanika						P*
	kontrolna skupina	tenzijska glavobolja ukupno	migrena ukupno		pTTH	TTH	MA	pMO	pMA	MO	
spol											
muški spol	31 (58)	20 (34)	30 (45)	0,03	4(31)	16 (35)	4(33)	3(43)	3(43)	20 (50)	0,72†
ženski spol	22 (42)	39 (66)	36 (55)		9(69)	30 (65)	8(67)	4(57)	4(57)	20 (50)	
dob početka											
do 7	-	12 (20)	18 (27)	0,64†	2(15)	10 (22)	1(8)	1(14)	0	16 (40)	0,10†
7 – 12	-	29 (49)	31 (47)		7(54)	22 (48)	5(42)	4(57)	3(43)	19 (48)	
> 12	-	18 (31)	17 (26)		4(31)	14 (30)	6(50)	2(29)	4(57)	5 (12)	

* χ^2 test; †Fisherov egzaktni test

pTTH- vjerojatna tenzijska glavobolja; TTH- tenzijska glavobolja; MA - migrena s aurom; pMO - vjerojatna migrena bez aure; pMA - vjerojatna migrena s aurom; MO - migrena bez aure

Negativnu obiteljsku anamnezu ima 77 (62 %) ispitanika, a od ispitanika s pozitivnom obiteljskom anamnezom kod njih 28 (22 %) majka ima u anamnezi glavobolju ili migrenu. Nema značajnih razlika u obiteljskoj anamnezi između ispitanika s tenzijskom glavoboljom ili s migrenom (Tablica 5.16.).

Tablica 5.16. Raspodjela ispitanika prema obiteljskoj anamnezi kod ispitanika s tenzijskom i migrenskom glavoboljom

		broj (%) ispitanika			P*
	kontrolna skupina	tenzijska glavobolja	migrena	ukupno	
obiteljska anamneza (n = 125)					
negativna	-	41 (69)	36 (55)	77 (62)	0,15†
pozitivna - majka	-	12 (21)	16 (24)	28 (22)	
pozitivna - otac	-	6 (10)	10 (15)	16 (13)	
pozitivna - majka i otac	-	0	4 (6)	4 (3)	

* χ^2 test; †Fisherov egzaktni test

Nema značajne razlike između dobi početka glavobolje s obzirom na obiteljsku anamnezu ispitanika među skupinama primarnih glavobolja (Tablica 5.17).

Tablica 5.17. Raspodjela ispitanika prema obiteljskoj anamnezi i dobi početka glavobolje među skupinama primarnih glavobolja

	broj (%) ispitanika			P*
	tenzijska glavobolja	migrena	ukupno	
negativna obiteljska anamneza				
< 7 godina	8 (20)	11 (31)	19 (25)	0,55
7 – 12	18 (44)	14 (39)	32 (42)	
> 12	15 (37)	11 (31)	26 (34)	
ukupno	41 (100)	36 (100)	77 (100)	
pozitivna obiteljska anamneza				
< 7 godina	4 (22)	7 (23)	11 (23)	>0,99
7 – 12	11 (61)	17 (57)	28 (58)	
> 12	3 (17)	6 (20)	9 (19)	
ukupno	18 (100)	30 (100)	48 (100)	

*Fisherov egzaktni test

5.1.4. Komorbiditeti i prekursori migrene

Prekursori migrene bilježe se kod 6 (4,8 %) ispitanika, a komorbiditeti kod 26 (21 %) ispitanika, bez značajne razlike u odnosu migrene na tenzijsku glavobolju (Tablica 5.18.).

Tablica 5.18. Raspodjela ispitanika prema prekursorima migrene i komorbiditetima s obzirom na skupine ispitanika s primarnom glavoboljom

		broj (%) ispitanika			P*
		kontrolna skupina	tenzijska glavobolja	migrena ukupno	
nema	-	41 (69)	52 (79)	93 (74)	0,50†
prekursor migrene	-	3 (5)	3 (5)	6 (5)	
komorbiditeti	-	15 (24)	11 (17)	26 (21)	

* χ^2 test; †Fisherov egzaktni test

Značajno je više ispitanika s epilepsijom kao komorbiditetom u skupini ispitanika s tenzijskom glavoboljom u odnosu na ispitanike s migrenom (Fisherov egzaktni test, $P = 0,007$), dok u drugim komorbiditetima nema značajne razlike s obzirom na skupine (Tablica 5.19.).

Tablica 5.19. Raspodjela ispitanika prema komorbiditetima s obzirom na skupine ispitanika s primarnom glavoboljom

komorbiditet	broj / ukupno (%) ispitanika			P*
	tenzijska	migrena	ukupno	
	glavobolja (n = 15)			
organski komorbiditeti	10(67)	8(57)	18(62)	0,71
alergijski rinitis	1(10)	2(25)	3(17)	>0,99
astma	1(10)	3(37)	4(22)	0,59
celijakija	1(10)	1(13)	2(11)	>0,99
hipotireoza	0	2(25)	2(11)	0,48
epilepsija	5(50)	0	5(28)	0,007
tumorske bolesti	2(20)	0	2(11)	0,18
neorganski komorbiditeti	5(33)	6(43)	11(38)	0,71
smetnje učenja	2(20)	2(33)	4(27)	>0,99
usporen razvoj govora	1(40)	2(33)	3(27)	0,55
anksioznost	1(20)	1(17)	2(18)	>0,99
depresija	1(20)	1(17)	2(18)	>0,99

*Fisherov egzaktni test

Iako je SCP najčešći prekursor migrene u obje ispitne skupine, nema značajne razlike u prekursorima migrene među tenzijskom i migrenskom skupinom ispitanika (Tablica 5.20.).

Tablica 5.20. Raspodjela ispitanika prema prekursorima migrene

	broj (%) ispitanika				P*
	kontrolna skupina	tenzijska glavobolja	migrena	ukupno	
nema	-	41 (69)	52 (79)	93 (74)	0,50
prekursor migrene	-	3 (5)	3 (5)	6 (5)	
prekursori migrene (n = 6)					
BPT	-	-	1/3	1/6	> 0,99
SCP	-	3/3	2/3	5/6	

*Fisherov egzaktni test

BPT- benigni paroksizmalni tortikolis; SCP – sindrom cikličkog povraćanja

5.2. Karakteristike primarnih glavobolja

5.2.1. Broj napadaja glavobolje i učestalost glavobolja

U skupini ispitanika s migrenskom glavoboljom, značajno je manje ispitanika koji su imali više od pet glavobolja u skupini s pMO i značajno je manje ispitanika koji su imali više od dvije glavobolje u skupini s pMA (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$). U učestalosti napadaja nema značajnih razlika u raspodjeli prema tipu migrenske glavobolje (Tablica 5.21.).

Tablica 5.21. Učestalost glavobolja s obzirom na tip migrene

	broj (%) ispitanika					P*
	MA	pMA	pMO	MO	ukupno	
	(n = 12)	(n = 7)	(n = 7)	(n = 40)		
broj napadaja MA						
> 2 napadaja	12 (100)	-	-	-	12	< 0,001
< 2 napadaja	0	7(100)	-	-	7	
broj napadaja MO						
> 5 napadaja	-	-	2 (29)	40 (100)	42	
< 5 napadaja	-	-	5 (71)		5	
učestalost						
< 1 x mjesečno	7 (58)	5 (71)	7 (100)	15 (38)	34 (52)	0,06
1 - 5 x mjesečno	5 (42)	2 (29)	0	20 (50)	27 (41)	
> 5 x mjesečno	0	0	0	5 (12)	5 (7)	

*Fisherov egzaktni test

MA - migrena s aurom; pMO - vjerojatna migrena bez aure, pMA - vjerojatna migrena s aurom; MO - migrena bez aure

Značajno je manje ispitanika koji su imali više od 10 glavobolja u skupini s pTTH-om (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$), dok u učestalosti napadaja glavobolje nema značajnih razlika u raspodjeli prema tipu tenzijske glavobolje (Tablica 5.22.).

Tablica 5.22. Broj napadaja glavobolje i učestalost glavobolja s obzirom na tip tenzijske glavobolje

	broj (%) ispitanika			P*
	pTTH (n = 13)	TTH (n = 46)	ukupno (n = 59)	
broj napadaja glavobolje				
više od 10	7 (54)	46 (100)	53 (90)	<0,001
manje od 10	6 (46)	0	6 (10)	
učestalost				
rijetka epizodična glavobolja (< 1 dan mjesečno ili 12 dana godišnje)	5 (38)	6 (13)	11 (19)	0,05
česta epizodična glavobolja (1 - 14 dana mjesečno kroz više od 3 mjeseca)	8 (62)	40 (87)	48 (81)	

*Fisherov egzaktni test

pTTH- vjerojatna tenzijska glavobolja; TTH- tenzijska glavobolja

Rijetke epizodične glavobolje su značajnije zastupljene u skupini migrena, a česte epizodične u skupini ispitanika s tenzijskom glavoboljom (χ^2 test, $P < 0,001$) (Tablica 5.23.).

Tablica 5.23. Učestalost napadaja glavobolje s obzirom na skupine primarnih glavobolja

	Broj (%) ispitanika			P*
	tenzijska glavobolja	migrena	ukupno	
učestalost glavobolje				
rijetka epizodična glavobolja (< 1 dan mjesečno)	11 (19)	34 (52)	45 (36)	< 0,001
česta epizodična glavobolja (1 -14 dana mjesečno)	48 (81)	32 (48)	80 (64)	
ukupno	59 (100)	66 (100)	125 (100)	

* χ^2 test

Nije bilo značajne razlike u učestalosti migrene i tenzijske glavobolje s obzirom na dob ispitanika (Tablica 5.24.).

Tablica 5.24. Učestalost glavobolje ovisno o dobi početka glavobolje među skupinama primarnih glavobolja

učestalost glavobolje	broj (%) ispitanika			P*
	tenzijska glavobolja	migrena	ukupno	
rijetka epizodična glavobolja (< 1 dan mjesečno)				
dob početka				
< 7 godina	1 (9)	6 (18)	7 (16)	0,89
7 – 12	7 (64)	19 (56)	26 (58)	
> 12	3 (27)	9 (26)	12 (27)	
ukupno	11 (100)	34 (100)	45 (100)	
česta epizodična glavobolja (1 -14 dana mjesečno)				
dob početka				
< 7 godina	11 (23)	12 (38)	23 (29)	0,40
7 – 12	22 (46)	12 (38)	34 (43)	
> 12	15 (31,3)	8 (25)	23 (28,8)	
ukupno	48 (100)	32 (100)	80 (100)	
* χ^2 test				

Nije bilo značajne razlike u učestalosti glavobolje u MO i MA ispitanika s obzirom na dob početka glavobolje (Tablica 5.25.).

Tablica 5.25. Učestalost glavobolje s obzirom na dob početka glavobolje kod MA i MO ispitanika

učestalost	broj (%) ispitanika				P*
	< 7 godina	7 – 12 godina	> 12 godina	ukupno	
MA					
< 1 x mjesečno	0	5 (100)	2 (33)	7 (58)	0,08
1 – 5 puta mjesečno	1(100)	0	4 (67)	5 (42)	
ukupno	1(100)	5 (100)	6 (100)	12 (100)	
MO					
< 1 x mjesečno	5 (31)	9 (47)	1 (20)	15 (38)	0,26
1 – 5 puta mjesečno	10 (64)	6 (32)	4 (80)	20 (50)	
> 5 x mjesečno	1 (6)	4 (21)	0	5 (12)	
ukupno	16 (100)	19 (100)	5 (100)	40 (100)	

*Fisherov egzaktni test; MA - migrena s aurom; MO - migrena bez aure

5.2.2. Trajanje tegoba i trajanje napadaja glavobolje

Trajanje je tegoba značajnije dulje u skupini ispitanika s migrenom, u odnosu na tenzijsku glavobolju (medijan 25 mjeseci vs. 12 mjeseci) (Mann Whitney U test, $P = 0,005$), kao što je i trajanje napadaja glavobolje značajnije dulje kod ispitanika s migrenom u odnosu na tenzijsku glavobolju (6 sati vs. 4 sata) (Mann Whitney U test, $P = 0,009$) (Tablica 5.26.).

Tablica 5.26. Trajanje tegoba i trajanje napadaja glavobolje među skupinama primarnih glavobolja

	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	tenzijska glavobolja	migrena		
trajanje tegoba (mjeseci)	12 (6 – 28)	25 (11 – 49)	7 (2 – 16)	0,005
trajanje glavobolje (sati)	4 (2 – 8)	6 (3 – 12)	2 (0 - 3)	0,009

*Mann Whitney U test

Nema značajne razlike u trajanju tegoba i trajanju glavobolje po spolu u skupini tenzijske glavobolje (Tablica 5.27.).

Tablica 5.27. Trajanje tegoba i trajanje glavobolje s obzirom na spol ispitanika s tenzijskom glavoboljom

tenzijska glavobolja	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	dječaci	djevojčice		
trajanje tegoba (mjeseci)	13 (10 – 30)	11 (5 – 28)	-2 (-8 - 3)	0,41
trajanje glavobolje (sati)	3,5 (2 – 6)	4 (1 – 8)	0 (-1,5 - 2)	0,06

*Mann Whitney U test

Nema značajne razlike u trajanju tegoba i trajanju glavobolje po spolu u skupini migrenske glavobolje (Tablica 5.28).

Tablica 5.28. Trajanje tegoba i trajanje glavobolje s obzirom na spol ispitanika s migrenom

migrena	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	dječaci	djevojčice		
trajanje tegoba (mjeseci)	25 (11 – 65)	25 (10 – 36)	-7 (-22 - 2)	0,16
trajanje glavobolje (sati)	6 (4 – 24)	5,5 (2,5 – 10)	0 (-3 - 1)	0,46

*Mann Whitney U test

Nema značajne razlike u trajanju napadaja glavobolje u satima među tipovima migrenske glavobolje (Tablica 5.29.).

Tablica 5.29. Trajanje napadaja glavobolje s obzirom na tip migrenske glavobolje

migrena	medijan (interkvartilni raspon)				P*
	MA	pMO	pMA	MO	
trajanje glavobolje (sati)	6 (3 – 10)	2 (1 – 6)	8 (4 – 10)	6 (4 – 18)	0,24

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

MA - migrena s aurom; pMO - vjerojatna migrena bez aure, pMA - vjerojatna migrena s aurom; MO - migrena bez aure

Nema značajne razlike u trajanju glavobolje u satima među tipovima tenzijske glavobolje (Tablica 5.30.).

Tablica 5.30. Trajanje napadaja glavobolje s obzirom na tip tenzijske glavobolje

tenzijska glavobolja	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % raspon pouzdanosti)	P*
	pTTH	TTH		
trajanje glavobolje (sati)	4 (2 – 6)	3,5 (1 – 8)	0 (-2 - 2)	0,79

*Mann Whitney U test

pTTH - vjerojatna tenzijska glavobolja; TTH - tenzijska glavobolja

Nema značajne razlike u trajanju napadaja glavobolje s obzirom na dob početka glavobolje u skupini s tenzijskom glavoboljom i migrenom. Unutar tenzijske skupine ispitanika značajno kraće trajanje ima glavobolja koja je počela u dobi < 7 godina u usporedbi s početkom glavobolje > 12 godina (Kruskal Wallisov test (post hoc Conover), $P < 0,05$) (Tablica 5.31.).

Tablica 5.31. Trajanje glavobolje s obzirom na dob početka glavobolje ispitanika s tenzijskom glavoboljom i migrenom

	medijan (interkvartilni raspon) trajanja glavobolje (sati) u odnosu na dob početka glavobolje			P*
	< 7 godina	7 – 12 godina	> 12 godina	
tenzijska glavobolja	2 (1 – 8)	4 (1 – 6)	5 (2 – 24)	0,11†
migrena	6 (4 – 24)	4 (2 – 10)	6 (4 – 12)	0,31

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

†na razini P < 0,05 značajno se razlikuju (> 12 godina) vs. (< 7 godina)

5.2.3. Lokalizacija boli, karakter boli, intenzitet boli i pogoršanje boli na fizičku aktivnost

Nema značajnih razlika s obzirom na lokalizaciju, karakter i intenzitet boli te povezanosti s tjelesnom aktivnošću s obzirom na tip migrene (Tablica 5.32.).

Tablica 5.32. Lokalizacija boli, karakter boli, intenzitet boli i povezanost s fizičkom aktivnošću s obzirom na tip migrene

	broj (%) ispitanika					P*
	MA	pMO	pMA	MO	ukupno	
lokalizacija boli						
jednostrana	6 (50)	3 (43)	3 (43)	13 (33)	25 (38)	0,68
obostrana	6 (50)	4 (57)	4 (57)	27 (67)	41 (62)	
karakter boli						
pulzacija	8 (67)	6 (86)	6 (86)	24 (60)	44 (67)	0,45
pritisak, stezanje	4 (33)	1 (14)	1 (14)	16 (40)	22 (33)	
intenzitet boli						
umjerena	0	1 (14)	1 (14)	5 (13)	7 (11)	0,57
jaka	12 (100)	6 (86)	6 (86)	35 (88)	59 (89)	
fizička aktivnost						
pogoršava se pri fizičkoj aktivnosti	12 (100)	6 (86)	7 (100)	37 (93)	62 (94)	0,71
ne pogoršava se pri fizičkoj aktivnosti	0	1 (14)	0	3 (7)	4 (6)	

*Fisherov egzaktni test; MA - migrena s aurom; pMO - vjerojatna migrena bez aure, pMA - vjerojatna migrena s aurom; MO - migrena bez aure

Nema značajnih razlika u lokalizaciji, karakteru i intenzitetu boli te povezanosti s tjelesnom aktivnošću s obzirom na tip tenzijske glavobolje (Tablica 5.33.).

Tablica 5.33. Lokalizacija boli, karakter boli, intenzitet boli i povezanost s fizičkom aktivnošću s obzirom na tip tenzijske glavobolje

	broj (%) ispitanika			P*
	pTTH	TTH	ukupno	
lokalizacija boli				
jednostrana	2 (15)	5 (11)	7 (12)	0,64
obostrana	11 (85)	41 (89)	52 (88)	
karakter boli				
pulzacija	0	10 (22)	10 (17)	0,09
pritisak, stezanje	13 (100)	36 (78)	49 (83)	
jačina boli				
blaga	1 (8)	1 (2)	2 (3)	0,32
umjerena	9 (69)	38 (83)	47 (80)	
jaka	3 (23)	7 (15)	10 (17)	
fizička aktivnost				
pogoršava se pri fizičkoj aktivnosti	2 (15)	8 (17)	10 (17)	> 0,99
ne pogoršava se pri fizičkoj aktivnosti	11 (85)	38 (83)	49 (83)	

*Fisherov egzaktni test

pTTH- vjerojatna tenzijska glavobolja; TTH-tenzijska glavobolja

Od ukupno 93 (74 %) ispitanika s obostranom lokalizacijom boli, značajno je više ispitanika s tenzijskom glavoboljom u odnosu na ispitanike s migrenom, dok se jednostrana bol značajnije više bilježi kod migrena (χ^2 test, $P = 0,001$).

Bol tipa pulsacija je učestalija kod ispitanika s migrenom, a pritisak i stezanje kod ispitanika s tenzijskom glavoboljom (χ^2 test, $P < 0,001$).

S obzirom na intenzitet boli, značajno više ispitanika s migrenom navodi jaku bol, dok je umjerene ili blage boli značajno više kod ispitanika s tenzijskom glavoboljom (χ^2 test, $P < 0,001$). Fizička aktivnost značajno pogoršava glavobolju kod migrena u usporedbi s tenzijskom glavoboljom (χ^2 test, $P < 0,001$) (Tablica 5.34.).

Tablica 5.34. Lokalizacija boli, karakter boli, intenzitet boli i povezanost s fizičkom aktivnošću u odnosu na skupine primarnih glavobolja

	broj (%) ispitanika			P*
	tenzijska glavobolja	migrena	ukupno	
lokalizacija boli				
jednostrana	7 (12)	25 (38)	32 (26)	0,001
obostrana	52 (88)	41 (62)	93 (74)	
karakter boli				
pulzacija	10 (17)	44 (67)	54 (43)	<0,001
pritisak, stezanje	49 (83)	22 (33)	71 (57)	
jačina boli				
blaga	2 (3)	0	2 (2)	<0,001†
umjerena	47 (80)	7 (11)	54 (43)	
jaka	10 (17)	59 (89)	69 (55)	
fizička aktivnost				
pogoršava se pri fizičkoj aktivnosti	10 (17)	62 (94)	72 (58)	<0,001
ne pogoršava se pri fizičkoj aktivnosti	49 (83)	4 (6)	53 (42)	

* χ^2 test; †Fisherov egzaktni test

U skupini ispitanika kojima je glavobolja počela prije sedme godine života, bol tipa pulsacija značajnije se češće nalazi kod migrena, a pritisak i stezanje češći su u skupini s tenzijskom glavoboljom (Fisherov egzaktni test, $P = 0,01$). Nema značajne razlike u lokalizaciji boli kod ispitanika kojima je glavobolja započela u dobi mlađoj od 7 godina s obzirom na tip glavobolje. Umjerena je bol značajno više izražena kod tenzijske, a jaka kod migrenske glavobolje (Fisherov egzaktni test, $P = 0,009$). Fizička aktivnost značajnije više pogoršava glavobolju kod ispitanika s migrenom (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$) (Tablica 5.35.).

Tablica 5.35. Raspodjela ispitanika s dobi početka glavobolje < 7 godina prema lokalizaciji, karakteru i intenzitetu boli te utjecaj fizičke aktivnosti na bol u odnosu na skupine primarnih glavobolja

ispitanici do 7 godina (n = 30)	broj / ukupno (%) ispitanika			P*
	tenzijska (n = 12)	migrena (n = 18)	ukupno (n = 30)	
lokalizacija boli				
jednostrana	1 (8)	4 (22)	5 (17)	0,62
obostrana	11 (92)	14 (78)	25 (83)	
karakter boli				
pulsacija	2 (17)	12 (67)	14 (47)	0,01
pritisak, stezanje	10 (83)	6 (33)	16 (53)	
intenzitet boli				
umjerena	8 (67)	3 (17)	11 (37)	0,009
jaka	4 (33)	15 (83)	19 (63)	
fizička aktivnost				
pogoršava se pri fizičkoj aktivnosti	2 (17)	17 (94)	19 (63)	<0,001
ne pogoršava se pri fizičkoj aktivnosti	10 (83)	1 (6)	11 (37)	

*Fisherov egzaktni test

5.2.4. Popratne tegobe

U skupini ispitanika s migrenom, značajno je više popratnih tegoba u obliku mučnine, povraćanja, fotofobije ili fonofobije u odnosu na ispitanike s tenzijskom glavoboljom (χ^2 test, $P < 0,01$) (Tablica 5.36.).

Tablica 5.36. Učestalost popratnih tegoba u odnosu na skupine primarnih glavobolja

	broj (%) ispitanika			P*
	tenzijska glavobolja	migrena	ukupno	
mučnina	8 (14)	53 (80)	61 (49)	<0,001
povraćanje	2 (3)	42 (64)	44 (35)	<0,001
fotofobija	14 (24)	52 (79)	66 (53)	<0,001
fonofobija	6 (10)	52 (79)	58 (46)	<0,001

* χ^2 test

Mučnina je značajno učestalija kod ispitanika s pTTH u odnosu na ispitanike s TTH (Fisherov egzaktni test, $P < 0,001$), no u ostalim popratnim tegobama nema razlike među tipovima tenzijske glavobolje (Tablica 5.37.).

Tablica 5.37. Učestalost popratnih tegoba u odnosu na tip tenzijske glavobolje

	broj (%) ispitanika			P*
	pTTH (n = 13)	TTH (n = 46)	ukupno (n = 59)	
mučnina	8 (62)	0	8 (14)	< 0,001
povraćanje	2 (15)	0	2 (3)	0,05
fotofobija	1 (8)	13 (28)	14 (24)	0,16
fonofobija	1 (8)	5 (11)	6 (10)	>0,99

*Fisherov egzaktni test

pTTH - vjerojatna tenzijska glavobolja; TTH - tenzijska glavobolja

Nema značajnih razlika u raspodjeli ispitanika prema učestalosti popratnih tegoba u odnosu na tip migrene (Tablica 5.38.).

Tablica 5.38. Učestalost popratnih tegoba u odnosu na tip migrene

	broj (%) ispitanika					P*
	MA	pMO	pMA	MO	ukupno	
mučnina	9 (75)	7 (100)	6 (86)	31 (78)	53 (80)	0,66
povraćanje	7 (58)	6 (86)	4 (57)	25 (63)	42 (64)	0,69
fotofobija	9 (75)	3 (43)	6 (86)	34 (85)	52 (79)	0,09
fonofobija	9 (75)	3 (43)	6 (86)	34 (85)	52 (79)	0,09

*Fisherov egzaktni test

MA - migrena s aurom; pMO - vjerojatna migrena bez aure, pMA - vjerojatna migrena s aurom; MO - migrena bez aure

46 % ispitanika migrenske skupine imalo je sve popratne tegobe, a najrjeđa izolirana popratna tegoba bilo je povraćanje (Tablica 5.39.).

Tablica 5.39. Kombinacije popratnih simptoma u migrenskoj skupini

	broj (%) ispitanika (n = 66)
mučnina	2 (3)
povraćanje	1 (2)
mučnina + povraćanje	9 (14)
fotofobija + fonofobija	9 (14)
sve	31 (46)
mučnina + fotofobija + fonofobija	11 (16)
povraćanje + fotofobija + fonofobija	1 (2)
bez popratnih simptoma	2 (3)

Nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti popratnih tegoba s obzirom na dob početka glavobolje po skupinama primarnih glavobolja (Tablica 5.40.).

Tablica 5.40. Učestalost popratnih tegoba u odnosu na dob početka glavobolje u skupinama ispitanika s primarnim glavoboljama

broj (%) ispitanika					P*
< 7 godina	7 – 12 godina	> 12 godina	ukupno		
tenzijska glavobolja					
mučnina	1(8)	4 (14)	3 (17)	8 (14)	0,89
povraćanje	1 (8)	1 (3)	0	2 (3)	0,46
fotofobija	4 (33)	9 (31)	1 (6)	14 (24)	0,09
fonofobija	1 (8)	4 (14)	1 (6)	6 (10)	0,85
migrena					
mučnina	14 (78)	25 (81)	14 (82)	53 (80)	>0,99
povraćanje	12 (67)	21 (68)	9 (53)	42 (64)	0,57
fotofobija	16 (89)	24 (77)	12 (71)	52 (79)	0,43
fonofobija	16 (89)	24 (77)	12 (71)	52 (79)	0,43

*Fisherov egzaktni test

5.2.5. Aura

Najčešća vrsta aure bila je vidna aura u oba tipa migrene s aurom. U skupini s MA 58 % ispitanika imalo je dvije vrste aure, a u skupini s pMA 29 % (Tablica 5.41).

Tablica 5.41. Vrste aure u MA i pMA

MA	broj (%) ispitanika (n = 12)	pMA	broj (%) ispitanika (n = 7)
vidna + osjetna	4 (33)	vidna	3 (43)
osjetna + govorna	3 (25)	osjetna	1 (14)
vidna	4 (33)	osjetna + govorna	1 (14)
vidna + govorna + moždanog debla	1 (8)	vidna + govorna	1 (14)
		osjetna + govorna+ motorička	1 (14)

MA - migrena s aurom; pMA - vjerojatna migrena s aurom

5.3. Dijagnostičke pretrage u ispitanika s primarnim glavoboljama

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema nalazima EEG-a, TCCD-a i MRI / MRA s obzirom na skupine primarnih glavobolja (Tablica 5.42.).

Tablica 5.42. Nalazi dijagnostičkih pretraga u odnosu na skupine primarnih glavobolja

	broj (%) ispitanika			P*
	tenzijska glavobolja	migrena	ukupno	
EEG				
uredan	48 (81)	57 (86)	105 (84)	0,30
nije uredan	10 (17)	6 (9)	16 (13)	
nije rađen	1 (2)	3 (5)	4 (3)	
TCCD				
uredan	46 (78)	48 (73)	94 (75)	0,82
nije uredan	2 (3)	2 (3)	4 (3)	
nije rađen	11 (19)	16 (24)	27 (22)	
MRI/MRA				
uredan	38 (64)	44 (67)	82 (66)	0,56
nije uredan	13 (22)	17 (26)	30 (24)	
nije rađen	8 (14)	5 (8)	13 (10)	

*Fisherov egzaktni test; EEG – elektroencefalografija; TCCD - transkranijjski kolor dopler; MRI / MRA - magnetska rezonancija/magnetska rezonancija s angiografijom

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema nalazima EEG-a, TCCD-a i MRI / MRA s obzirom na tip tenzijske glavobolje (Tablica 5.43.).

Tablica 5.43. Nalazi dijagnostičkih pretraga u odnosu na tip tenzijske glavobolje

tenzijska glavobolja	broj (%) ispitanika			P*
	pTTH	TTH	Ukupno	
EEG				
uredan	12 (92)	36 (78)	48 (81)	0,56
nije uredan	1 (8)	9 (20)	10 (17)	
nije rađen	0	1 (2)	1 (2)	
TCCD				
uredan	10 (77)	36 (78)	46 (78)	0,65
nije uredan	1 (8)	1 (2)	2 (3)	
nije rađen	2 (15)	9 (20)	11 (19)	
MRI/MRA				
uredan	6 (46)	32 (70)	38 (64)	0,09
nije uredan	6 (46)	7 (15)	13 (22)	
nije rađen	1 (8)	7 (15)	8 (14)	

*Fisherov egzaktni test

pTTH - vjerojatna tenzijska glavobolja; TTH - tenzijska glavobolja

EEG – elektroencefalografija; TCCD - transkranijски kolor dopler; MRI / MRA - magnetska rezonancija/magnetska rezonancija s angiografijom

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema nalazima EEG-a, TCCD-a i MRI / MRA s obzirom na tip migrenske glavobolje (Tablica 5.44.).

Tablica 5.44. Nalazi dijagnostičkih pretraga u odnosu na tip migrene

migrena	broj (%) ispitanika					P*
	MA	pMO	pMA	MO	ukupno	
EEG						
uredan	11 (92)	5 (71)	7 (100)	34 (85)	57 (86)	0,23
nije uredan	1 (8)	0	0	5 (13)	6 (9)	
nije rađen	0	2 (29)	0	1 (2)	3 (5)	
TCCD						
uredan	9 (75)	3 (43)	6 (86)	30 (75)	48 (73)	0,43
nije uredan	0	1 (14)	0	1 (2)	2 (3)	
nije rađen	3 (25)	3 (43)	1 (14)	9 (23)	16 (24)	
MRI / MRA						
uredan	9 (75)	3 (43)	5 (71)	27 (68)	44 (67)	0,08
nije uredan	2 (17)	1 (14)	2 (29)	12 (30)	17 (26)	
nije rađen	1 (8)	3 (43)	0	1 (2)	5 (7)	

*Fisherov egzaktni test

MA - migrena s aurom; pMO - vjerojatna migrena bez aure, pMA - vjerojatna migrena s aurom; MO - migrena bez aure

EEG - elektroencefalografija; TCCD - transkranijски kolor dopler; MRI / MRA - magnetska rezonancija/magnetska rezonancija s angiografijom

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema srednjoj brzini strujanja krvi i RI u moždanim krvnim žilama u odnosu na skupine primarnih glavobolja osim značajne razlike u RI-u lijeve PCA u kojoj je RI u migrenskoj skupini niži (Mann Whitney U test, P 0,03) (Tablica 5.45.).

Tablica 5.45. Srednja brzina strujanja krvi i RI-u u moždanim krvnim žilama u odnosu na skupine primarnih glavobolja

	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % CI)	P*
	tenzijska	migrena		
MCA dex	0,82 (0,76 - 0,90)	0,82 (0,73 - 0,90)	-0,02 (-0,07 - 0,03)	0,43
RI (MCA dex)	0,57 (0,53 - 0,61)	0,56 (0,54 - 0,59)	0 (-0,02 - 0,02)	0,83
MCA sin	0,82 (0,75 - 0,89)	0,81 (0,69 - 0,91)	-0,02 (-0,08 - 0,01)	0,41
RI (MCA sin)	0,55 (0,51 - 0,59)	0,56 (0,52 - 0,59)	0,01 (-0,01 - 0,03)	0,37
ACA dex	0,37 (0,34 - 0,43)	0,39 (0,34 - 0,43)	0,01 (-0,02 - 0,03)	0,68
RI (ACA dex)	0,55 (0,51 - 0,58)	0,54 (0,52 - 0,58)	-0,01 (-0,03 - 0,01)	0,49
ACA sin	0,39 (0,35 - 0,47)	0,39 (0,36 - 0,42)	-0,01 (-0,03 - 0,02)	0,52
RI (ACA sin)	0,55 (0,52 - 0,60)	0,55 (0,53 - 0,58)	-0,01 (-0,03 - 0,02)	0,61
PCA dex	0,45 (0,37 - 0,47)	0,42 (0,37 - 0,47)	-0,02 (-0,04 - 0,01)	0,31
RI (PCA dex)	0,55 (0,52 - 0,60)	0,55 (0,52 - 0,60)	0 (-0,03 - 0,03)	0,97
PCA sin	0,45 (0,38 - 0,50)	0,44 (0,40 - 0,50)	0 (-0,03 - 0,04)	0,93
RI (PCA sin)	0,55 (0,51 - 0,61)	0,53 (0,49 - 0,55)	-0,03 (-0,05 - 0)	0,03
VA dex	0,50 (0,40 - 0,56)	0,46 (0,41 - 0,53)	-0,03 (-0,08 - 0,02)	0,23
RI (VA dex)	0,55 (0,48 - 0,57)	0,53 (0,48 - 0,59)	0 (-0,03 - 0,03)	0,92
VA sin	0,48 (0,40 - 0,57)	0,44 (0,40 - 0,52)	-0,03 (-0,07 - 0,01)	0,14
RI (VA sin)	0,54 (0,50 - 0,59)	0,55 (0,50 - 0,60)	0 (-0,03 - 0,03)	0,95
BA	0,49 (0,45 - 0,55)	0,50 (0,45 - 0,56)	0,01 (-0,03 - 0,05)	0,67
RI (BA)	0,52 (0,49 - 0,57)	0,53 (0,49 - 0,57)	0 (-0,02 - 0,03)	0,87

CI – raspon pouzdanosti (engl. Confidence Interval); *Mann Whitney U test

MCA - a.cerebri media; ACA - a.cerebri anterior; PCA - a. cerebri posterior; VA- a.vertebralis; BA- a. basilaris; RI- indeks otpora

Postoji značajna razlika u srednjoj brzini strujanja krvi u lijevoj MCA i lijevoj ACA među tipovima tenzijskih glavobolja (Mann Whitney U test, P 0,04; P 0,002). Značajna je razlika u RI lijeve ACA među tipovima tenzijskih glavobolja (Mann Whitney U test, P 0,02). Nema značajne razlike u srednjoj brzini strujanja krvi i RI-u u ostalim ispitivanim moždanim krvnim žilama u odnosu na tip tenzijske glavobolje (Tablica 5.46.).

Tablica 5.46. Srednja brzina strujanja krvi i RI u moždanim krvnim žilama u odnosu na tip tenzijske glavobolje

	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % CI)	P*
	tenzijska	tenzijska vjerojatna		
MCA dex	0,90 (0,76 - 0,99)	0,81 (0,76 - 0,88)	-0,07 (-0,17 - 0,02)	0,13
RI (MCA dex)	0,57 (0,53 - 0,61)	0,57 (0,53 - 0,61)	0 (-0,03 - 0,04)	0,84
MCA sin	0,88 (0,81 - 0,99)	0,80 (0,74 - 0,88)	-0,08 (-0,16 - 0)	0,04
RI (MCA sin)	0,55 (0,53 - 0,62)	0,55 (0,50 - 0,58)	-0,03 (-0,07 - 0,03)	0,33
ACA dex	0,37 (0,32 - 0,41)	0,37 (0,35 - 0,44)	0,01 (-0,03 - 0,05)	0,63
RI (ACA dex)	0,55 (0,53 - 0,57)	0,55 (0,51 - 0,59)	0 (-0,04 - 0,04)	0,92
ACA sin	0,34 (0,30 - 0,38)	0,40 (0,37 - 0,48)	0,07 (0,03 - 0,12)	0,002
RI (ACA sin)	0,58 (0,56 - 0,62)	0,54 (0,51 - 0,59)	-0,04 (-0,07 - -0,01)	0,02
PCA dex	0,47 (0,38 - 0,49)	0,44 (0,37 - 0,47)	-0,03 (-0,08 - 0,01)	0,15
RI (PCA dex)	0,60 (0,51 - 0,62)	0,55 (0,52 - 0,59)	-0,02 (-0,06 - 0,01)	0,24
PCA sin	0,47 (0,35 - 0,51)	0,45 (0,41 - 0,50)	-0,01 (-0,06 - 0,07)	0,85
RI (PCA sin)	0,56 (0,51 - 0,61)	0,55 (0,51 - 0,59)	-0,02 (-0,06 - 0,02)	0,39
VA dex	0,51 (0,42 - 0,65)	0,50 (0,38 - 0,55)	-0,05 (-0,13 - 0,05)	0,31
RI (VA dex)	0,51 (0,46 - 0,60)	0,55 (0,49 - 0,57)	0,01 (-0,04 - 0,06)	0,72
VA sin	0,43 (0,33 - 0,58)	0,48 (0,42 - 0,57)	0,04 (-0,05 - 0,14)	0,42
RI (VA sin)	0,58 (0,51 - 0,60)	0,53 (0,50 - 0,59)	-0,03 (-0,07 - 0,02)	0,17
BA	0,53 (0,48 - 0,60)	0,47 (0,43 - 0,53)	-0,06 (-0,13 - 0)	0,06
RI (BA)	0,52 (0,50 - 0,55)	0,52 (0,49 - 0,58)	0 (-0,03 - 0,04)	0,88

CI – raspon pouzdanosti (engl. Confidence Interval); *Mann Whitney U test

MCA - a.cerebri media; ACA - a.cerebri anterior; PCA - a. cerebri posterior; VA- a.vertebralis; BA- a. basilaris; RI - indeks otpora

Nema značajne razlike u raspodjeli ispitanika prema srednjoj brzini strujanja krvi i RI-
u u moždanim krvnim žilama u odnosu na tip migrenske glavobolje (Tablica 5.47.).

Tablica 5.47. Srednja brzina strujanja krvi i RI u moždanim krvnim žilama u odnosu na tip migrene

	medijan (interkvartilni raspon)				P*
	MA	pMO	pMA	MO	
MCA dex	0,86 (0,71 - 0,92)	0,88 (0,82 - 0,92)	0,85 (0,76 - 0,91)	0,76 (0,71 - 0,88)	0,34
RI (MCA dex)	0,58 (0,53 - 0,60)	0,58 (0,56 - 0,60)	0,53 (0,51 - 0,57)	0,56 (0,54 - 0,59)	0,28
MCA sin	0,80 (0,71 - 0,96)	0,87 (0,81 - 0,91)	0,82 (0,79 - 0,93)	0,76 (0,68 - 0,89)	0,41
RI (MCA sin)	0,57 (0,51 - 0,58)	0,60 (0,58 - 0,63)	0,54 (0,53 - 0,61)	0,55 (0,52 - 0,60)	0,32
ACA dex	0,39 (0,34 - 0,42)	0,38 (0,33 - 0,42)	0,41 (0,33 - 0,43)	0,38 (0,33 - 0,44)	0,98
RI (ACA dex)	0,54 (0,52 - 0,58)	0,55 (0,52 - 0,56)	0,52 (0,48 - 0,55)	0,55 (0,52 - 0,58)	0,42
ACA sin	0,37 (0,35 - 0,42)	0,37 (0,35 - 0,39)	0,38 (0,31 - 0,43)	0,39 (0,36 - 0,43)	0,67
RI (ACA sin)	0,53 (0,49 - 0,57)	0,56 (0,54 - 0,58)	0,54 (0,54 - 0,56)	0,57 (0,52 - 0,59)	0,59
PCA dex	0,45 (0,36 - 0,52)	0,45 (0,42 - 0,57)	0,46 (0,37 - 0,48)	0,40 (0,35 - 0,45)	0,26
RI (PCA dex)	0,52 (0,47 - 0,63)	0,54 (0,49 - 0,57)	0,55 (0,55 - 0,58)	0,57 (0,52 - 0,60)	0,80
PCA sin	0,46 (0,39 - 0,57)	0,48 (0,41 - 0,55)	0,48 (0,42 - 0,51)	0,42 (0,40 - 0,48)	0,44
RI (PCA sin)	0,53 (0,45 - 0,55)	0,55 (0,53 - 0,60)	0,53 (0,50 - 0,55)	0,52 (0,48 - 0,55)	0,48
VA dex	0,53 (0,41 - 0,57)	0,44 (0,38 - 0,59)	0,43 (0,39 - 0,46)	0,46 (0,41 - 0,52)	0,46
RI (VA dex)	0,54 (0,48 - 0,57)	0,56 (0,53 - 0,59)	0,50 (0,48 - 0,55)	0,54 (0,49 - 0,60)	0,59
VA sin	0,51 (0,37 - 0,58)	0,42 (0,27 - 0,48)	0,44 (0,34 - 0,48)	0,45 (0,40 - 0,53)	0,51
RI (VA sin)	0,51 (0,46 - 0,58)	0,53 (0,49 - 0,64)	0,56 (0,48 - 0,62)	0,56 (0,52 - 0,59)	0,54
BA	0,51 (0,41 - 0,54)	0,56 (0,53 - 0,58)	0,43 (0,36 - 0,51)	0,50 (0,45 - 0,56)	0,15
RI (BA)	0,51 (0,46 - 0,56)	0,54 (0,53 - 0,56)	0,51 (0,48 - 0,55)	0,55 (0,51 - 0,58)	0,32

*Kruskal Wallisov test (post hoc Convoer)

MCA - a.cerebri media; ACA - a.cerebri anterior; PCA - a. cerebri posterior; VA - a.vertebralis; BA - a. basilaris; RI - indeks otpora

MA - migrena s aurom; pMO - vjerojatna migrena bez aure, pMA - vjerojatna migrena s aurom; MO - migrena bez aure

5.4. Povezanost CGRP-a s migrenskom i tenzijskom glavoboljom

Vrijednosti CGRP-a značajno su više u skupini ispitanika s migrenom, medijana 245,5 (interkvartilnog raspona od 33,5 do 813,4), u odnosu na kontrolnu skupinu i na skupinu ispitanika s tenzijskom glavoboljom (Kruskal Wallisov test, $P < 0,001$) (Tablica 5.48.).

Tablica 5.48. Razlika u vrijednostima CGRP-a s obzirom na ispitne skupine

	medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na skupine			P*
	kontrolna skupina	tenzijska glavobolja	migrena	
CGRP	20,4 (12,9 – 63,9)	17,3 (9,8 – 60,8)	245,5 (33,5 – 813,4)	<0,001†

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

†na razini $P < 0,05$ značajne su razlike između migrena vs. svi ostali

Nema statistički značajne razlike u vrijednostima CGRP-a među tenzijskom i kontrolnom skupinom ispitanika (Tablica 5.49.).

Tablica 5.49. Razlika u vrijednostima CGRP-a među kontrolnom skupinom i skupinom s tenzijskom glavoboljom

	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % CI)	P*
	kontrolna skupina	tenzijska glavobolja		
CGRP	20,4 (12,9 – 63,9)	17,3 (9,8 – 60,8)	-3 (9,8 - 60,8)	0,37

CI – raspon pouzdanosti (engl. Confidence Interval); *Mann Whitney U test

U skupini ispitanika s migrenom značajno su niže vrijednosti CGRP-a kod ispitanika s MA u odnosu na MO i pMO (medijan 23,3 vs. 249,0 vs. 568,3), odnosno ispitanici s pMO imaju značajno više vrijednosti CGRP-a u odnosu na ispitanike s pMA (medijan 568,3 vs. 30,4) (Kruskal Wallisov test, $P = 0,02$) (Tablica 5.50.).

Tablica 5.50. Razlika u vrijednostima CGRP-a s obzirom na tip migrenske glavobolje

	medijan (interkvartilni raspon)				P*
	MA (n = 12)	pMO (n = 7)	pMA (n = 7)	MO (n = 40)	
CGRP	23,3 (11,7 – 271,6)	568,3 (260,9 – 1427,5)	30,4 (12,3 – 497,6)	249,0 (59,8 – 894,9)	0,02†

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

†na razini $P < 0,05$ značajne su razlike među: (MA) vs. (pMO, MO); (pMO) vs. (pMA)

MA - migrena s aurom; pMO - vjerojatna migrena bez aure; pMA - vjerojatna migrena s aurom; MO - migrena bez aure

U skupini ispitanika s migrenom značajno su niže vrijednosti CGRP-a kod ispitanika s MA kojima je glavobolja počela u dobi 7 - 12 godina u usporedbi s ispitanicima s MO (medijan 20,7 vs. 247,6, Mann Whitney U test, $P = 0,002$). Značajno su niže vrijednosti CGRP-a kod ispitanika s pMA kojima je glavobolja počela u dobi 7 - 12 godina u odnosu na ispitanike s pMO (medijan 18,3 vs. 1087,7; Mann Whitney U test, $P = 0,002$). Nema značajne razlike između MA skupine i MO skupine za ispitanike s početkom glavobolje < 7 i > 12 godina. Nema značajne razlike između pMA skupine i pMO skupine za ispitanike s početkom glavobolje > 12 godina (Tablica 5.51.).

Tablica 5.51. Razlika u vrijednostima CGRP-a s obzirom na tip migrenske glavobolje i dobi početka migrenske glavobolje

	medijan (interkvartilni raspon)				P*
	MA (n = 12)	pMO (n = 7)	pMA (n = 7)	MO (n = 40)	
dob početka					
< 7	8 (8 – 8)	458 (458 - 458)	-	261,7 (83,6 – 732,9)	0,33
7 – 12	23,2 (10,8 – 284)	1087,7 (325,8 – 1876,2)	18,3 (12,3 – 59,3)	243,3 (57,1 – 946,2)	0,02†
> 12	144,9 (12,8 – 276,7)	542,0 (195,3 – 888,7)	334,8 (19,6 – 1093,3)	300,7 (71,8 - 1218,6)	0,72

*Kruskal Wallisov test (post hoc Conover)

†na razini $P < 0,05$ značajne su razlike među: (migrena s aurom) vs. (migrena vjerojatna, migrena), (migrena vjerojatna) vs. (migrena s aurom vjerojatna)

MA - migrena s aurom; pMO - vjerojatna migrena bez aure; pMA - vjerojatna migrena s aurom; MO - migrena bez aure

Nema značajne razlike u vrijednostima CGRP-a među kontrolnom skupinom i skupinom ispitanika s MA (Tablica 5.52.).

Tablica 5.52. Razlika u vrijednostima CGRP-a među kontrolnom skupinom i skupinom ispitanika s MA-om

	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % CI)	P*
	kontrolna skupina	MA		
CGRP	20,4 (12,9 – 63,9)	23,2 (11,7 – 271,6)	3,4 (-7,6 do 47,6)	0,57

*Mann Whitney U test

MA - migrena s aurom

5.4.1. Povezanost vrijednosti CGRP-a s demografskim obilježjima ispitanika

Nema značajne razlike u vrijednostima CGRP-a prema spolu ispitanika unutar ispitnih skupina (Tablica 5.53.).

Tablica 5.53. Razlika u vrijednostima CGRP-a prema ispitnim skupinama s obzirom na spol ispitanika

CGRP	medijan (interkvartilni raspon)		razlika (95 % CI)	P*
	dječaci	djevojčice		
kontrolna skupina	20,4 (12,9 – 63,9)	23,3 (11,6 – 274,1)	5 (-4,9 - 39,7)	0,39
migrena	247,8 (56,6 – 686,9)	221,3 (23,3 – 932,5)	-14,9 (-190,1 - 146,2)	0,69
tenzijska	21,05 (9,7 – 71,9)	16,9 (9,8 – 58,1)	-1,2 (-13,6 - 10,6)	0,80

*Mann Whitney U test

Pearsonovim koeficijentom korelacije ispitana je povezanost vrijednosti CGRP-a i dobi ispitanika u svim trima ispitnim skupinama i nije nađena korelacija među dobi ispitanika i vrijednosti CGRP-a niti u jednoj od ispitnih skupina (Tablica 5.54.).

Tablica 5.54. Povezanost vrijednosti CGRP-a s dobi ispitanika po ispitnim skupinama

povezanost s dobi ispitanika	Pearsonov koeficijent korelacije R (P vrijednost)
	CGRP
svi ispitanici	-0,001 (0,99)
kontrolna skupina	0,225 (0,11)
tenzijska glavobolja	0,118 (0,37)
migrena	-0,032 (0,80)

Nema značajne razlike u vrijednostima CGRP-a s obzirom na pozitivnu obiteljsku anamnezu prema tipovima migrenske glavobolje (Tablica 5.55.).

Tablica 5.55. Vrijednost CGRP-a prema tipu migrenske glavobolje s obzirom na obiteljsku anamnezu

CGRP	medijan (interkvartilni raspon) s obzirom na obiteljsku anamnezu		razlika (95 % CI)	P*
	negativna	pozitivna		
migrena	275,1 (59,9 – 777,2)	134,2 (24,8 – 813,4)	-42,4 (-242,4 - 40,5)	0,35
MO	305,6 (103,7 – 910,6)	215,8 (49,2 – 990,5)	-66,1 (-286,8 - 143,9)	0,24
MA	12,8 (10,6 – 548,5)	40,4 (20,8 – 169,7)	8,7 (-566,1 - 61,6)	0,66

*Mann Whitney U test

MA - migrena s aurom; MO - migrena bez aure

5.4.2. Povezanost vrijednosti CGRP-a s karakteristikama glavobolja

Nema značajne povezanosti vrijednosti CGRP-a s učestalosti, trajanjem glavobolje i trajanjem tegoba niti u skupini s tenzijskom niti u skupini s migrenskom glavoboljom (Tablica 5.56.).

Tablica 5.56. Povezanost CGRP-a s učestalosti, trajanjem glavobolje i trajanjem tegoba s obzirom na vrstu primarne glavobolje (Pearsonov koeficijent korelacije)

	Pearsonov koeficijent korelacije R (P vrijednost)	
	CGRP	
	tenzijska glavobolja	migrena
učestalost	0,152 (0,25)	0,136 (0,28)
trajanje glavobolje	-0,071 (0,59)	0,029 (0,81)
trajanje tegoba	0,043 (0,74)	-0,101 (0,42)

Nema značajne povezanosti vrijednosti CGRP-a s učestalosti, trajanjem glavobolje i trajanjem tegoba u MO i MA (Tablica 5.57.).

Tablica 5.57. Povezanost CGRP-a s trajanjem tegoba, učestalosti glavobolje i trajanjem glavobolje u MO i MA (Pearsonov koeficijent korelacije)

	Pearsonov koeficijent korelacije R (P vrijednost)
	CGRP
MO	
trajanje tegoba u mjesecima	-0,272 (0,26)
učestalost glavobolje	0,261 (0,28)
trajanje glavobolje u satima	-0,272 (0,26)
MA	
trajanje tegoba u mjesecima	-0,121 (0,42)
učestalost glavobolje	-0,035 (0,82)
trajanje glavobolje u satima	0,119 (0,42)

MO - migrena bez aure; MA - migrena s aurom

Logističkom regresijom CGRP nije pokazao prediktivnost za učestalost epizodičnih glavobolja (Tablica 5.58.).

Tablica 5.58. Utjecaj CGRP-a na vjerojatnost učestalijih epizodičnih glavobolja (logistička regresija)

	β	OR	95 % CI	P
CGRP	0,001	1,001	0,99 – 1,001	0,27
konstanta	-0,29			0,36

β – regresijski koeficijent; CI – raspon pouzdanosti (eng. Confidence Interval); OR - Odds Ratio

Linearnom regresijom CGRP se nije pokazao kao prediktivan za trajanje migrenskih glavobolja (Tablica 5.59.).

Tablica 5.59. Utjecaj CGRP-a na trajanje migrenskih napadaja u dječjoj dobi

	β	P	95 % CI	model
CGRP	-0,011	0,59	-0,051 - 0,029	R ² = 0,001
konstanta	8,26	< 0,001	4,41 – 12,1	P = 0,81

β – regresijski koeficijent; CI – raspon pouzdanosti (eng. Confidence Interval); OR - Odds Ratio

Nema značajne razlike u vrijednostima CGRP-a prema lokalizaciji, intenzitetu, karakteru boli niti povezanosti boli s fizičkom aktivnosti u skupini ispitanika s migrenom (Tablica 5.60.).

Tablica 5.60. Razlika u vrijednostima CGRP-a s obzirom na lokalizaciju, intenzitet, karakter boli i povezanost s fizičkom aktivnosti u skupini s migrenskom glavoboljom

migrena	medijan (interkvartilni raspon) CGRP-a	razlika	95 % CI	P*
lokalizacija				
jednostrana	199,3 (29,0 – 653,2)	30,9	-44,9 - 220,1	0,57
obostrana	247,6 (56,1 – 978,5)			
intenzitet				
umjerena bol	617,6 (112,1 – 1404,7)	-254,6	-925,9 - 63,5	0,17
jaka bol	232,2 (31,2 – 771,7)			
karakter boli				
pulsacija	247,8 (31,9 – 743,5)	-3,6	-220,1 - 166,8	0,89
pritisak, stezanje	221,3 (49,2 – 984,9)			
pogoršanje na fizičku aktivnost				
da	247,8 (49,2 – 813,4)	-41,6	-	0,47
ne	40,1 (18,1 – 834,2)			

*Mann Whitney U test

Nema značajne razlike u vrijednostima CGRP-a s obzirom na postojanje popratnih tegoba u ispitanika s migrenom (Tablica 5.61.).

Tablica 5.61. Razlika u vrijednostima CGRP-a s obzirom na postojanje popratnih tegoba - mučnine, povraćanja, fotofobije i fonofobije u ispitanika s migrenskom glavoboljom

migrena	medijan (interkvartilni raspon) CGRP-a prema popratnim tegobama		razlika	95 % CI	P*
	da	ne			
mučnina	199,3 (32,7 – 671,0)	300,7 (52,2 – 996,4)	105,4	-57,6 - 570,1	0,34
povraćanje	149,6 (24,8 – 686,9)	288,7 (55,9 – 980,6)	48,9	-41,2 - 281,9	0,35
fotofobija	247,8 (23,3 – 806,7)	141,8 (58,3 – 984,9)	22,3	-193,5 - 176,5	0,65
fonofobija	247,8 (23,3 – 806,7)	141,8 (58,3 – 984,9)	22,3	-193,5 - 176,5	0,65

*Mann Whitney U test

Nema značajne razlike u vrijednostima CGRP-a prema vrsti aure u ispitanika s MA (Tablica 5.62.).

Tablica 5.62. Razlika u vrijednostima CGRP-a prema vrsti aure

	medijan (interkvartilni raspon)		razlika	95 % CI	<i>P</i> *
	CGRP-a prema vrsti aure				
	ne	da			
vidna	61,7 (11,4 – 276,7)	23,2 (11,6 – 359,6)	-23,6	-26,9 - 255,0	0,64
osjetna	23,3 (16,9 – 359,6)	31,2 (9 – 276,7)	-4,5	-255,0 - 253,4	0,60
govorna	20,7 (11,2 – 51,7)	266,4 (21,2 – 548,5)	68,4	-14,5 - 608,7	0,30
motorička	26,9 (12,0 – 276,7)	8,7 (n = 1)	-	-	-

*Mann Whitney U test

5.4.3. Povezanost razine CGRP-a s nalazima dijagnostičkih pretraga

Nema značajne razlike u vrijednostima CGRP-a s obzirom na nalaze EEG-a, TCCD-a i MR mozga u ispitanika s migrenskom glavoboljom (Tablica 5.63.).

Tablica 5.63. Razlika u vrijednostima CGRP-a s obzirom na nalaze EEG-a, TCCD-a i MR mozga u ispitanika s migrenskom glavoboljom

	medijan (interkvartilni raspon) CGRP-a	razlika	95 % CI	P*
EEG				
uredan	56,6 (13,03 – 268,2)	-3,3	-49,7 - 18,9	0,74
nije uredan	35,3 (15,3 – 235,3)			
MRI/MRA				
uredan	58,8 (16,6 – 266,4)	-4,5	-37,7 - 13,7	0,61
nije uredan	41,4 (15,7 – 390,5)			
TCCD				
uredan	237,8 (31,9 – 743,5)	184,5	-	0,35
nije uredan	845,1 (195,3- 1494,8)			

*Mann Whitney U test

EEG – elektroencefalografija; TCCD - transkranijski kolor dopler; MRI / MRA - magnetska rezonancija / magnetska rezonancija s angiografijom

Nema povezanosti vrijednosti CGRP-a s hemodinamskim značajkama ispitanika s migrenom u TCCD-mjerenjima. (Tablica 5.64.)

Tablica 5.64. Korelacija CGRP-a s hemodinamskim značajkama TCCD-mjerenja u ispitanika s migrenom

	Pearsonov koeficijent korelacije R (P vrijednost)
CGRP	
MCA dex	-0,069 (0,86)
RI (MCA dex)	0,216 (0,58)
MCA sin	-0,264 (0,49)
RI (MCA sin)	0,612 (0,08)
ACA dex	-0,184 (0,64)
RI (ACA dex)	-0,113 (0,77)
ACA sin	-0,205 (0,60)
RI (ACA sin)	0,025 (0,95)
PCA dex	0,158 (0,69)
RI (PCA dex)	-0,062 (0,87)
PCA sin	0,246 (0,52)
RI (PCA sin)	-0,085 (0,83)
VA dex	0,038 (0,92)
RI (VA dex)	0,029 (0,94)
VA sin	0,064 (0,87)
RI (VA sin)	-0,551 (0,12)
BA	0,266 (0,49)
RI (BA)	0,034 (0,93)

MCA - a.cerebri media; ACA - a.cerebri anterior; PCA - a. cerebri posterior; VA- a.vertebralis; BA- a. basilaris; RI- indeks otpora

5.4.4. Utjecaj CGRP-a na vjerojatnost pojavnosti migrene (logistička regresija)

Logističkom regresijom ispitalo se utječe li CGRP na vjerojatnost pojavnosti migrene. CGRP je značajan prediktor migrene (OR = 1,01), odnosno ispitanici s višim vrijednostima CGRP-a imaju 1,01 puta veću šansu da će imati migrenu. CGRP u cijelosti objašnjava od 28 % (po Cox&Snell R²) do 39 % (po Negelkerke) varijance migrene i u cijelosti objašnjava 78 % slučajeva (Tablica 5.65.).

Tablica 5.65. Utjecaj neuropeptida CGRP-a na vjerojatnost nastanka migrene (logistička regresija)

	β	OR	95 % CI	P
CGRP	0,006	1,01	1,001 - 1,08	< 0,001
konstanta	-1,45			< 0,001

β – regresijski koeficijent; CI – raspon pouzdanosti (eng. Confidence Interval); OR - Odds Ratio

5.4.5. Uloga CGRP-a u predviđanju tenzijske glavobolje i migrene (ROC - analiza) – dijagnostička vrijednost CGRP-a u migreni i tenzijskoj glavobolji dječje dobi

Uloga CGRP-a u predviđanju tenzijske glavobolje i migrene ispitala se ROC-analizom. Metoda ROC krivulje odabrana je kao jednostavan način procjene razlike pojedinog pokazatelja među skupinama ispitanika s obzirom na postavljene ishode, a određuje se temeljem specifičnosti i senzitivnosti.

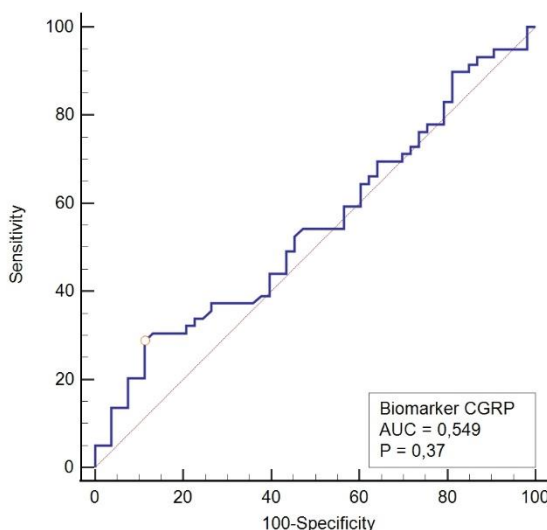
Metodom izračuna ROC krivulje stupnjevito se mijenjaju vrijednosti koje razlučuju ispitanike s tenzijskom glavoboljom nasuprot ispitanicima bez tenzijske glavobolje, ili bez migrene. Mijenjana je točka razlučivanja za pojedinu skupinu bolesnika (engl. cut-off point), kako bi se stvaranjem ROC krivulje moglo objektivno utvrditi koja vrijednost najbolje razlučuje uspoređene skupine.

U ovim podacima, CGRP nije značajan dijagnostički pokazatelj tenzijske glavobolje u usporedbi s kontrolom (AUC = 0,549; senzitivnost = 28,8, specifičnost = 88,7, P = 0,37) (Tablica 5.66., Slika 5.1.).

Tablica 5.66. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a u predviđanju tenzijske glavobolje u usporedbi s kontrolom

vrijednosti	AUC	95 % CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,549	0,442- 0,656	28,8	88,7	≤ 9,8	0,175	0,37

AUC – površina ispod krivulje



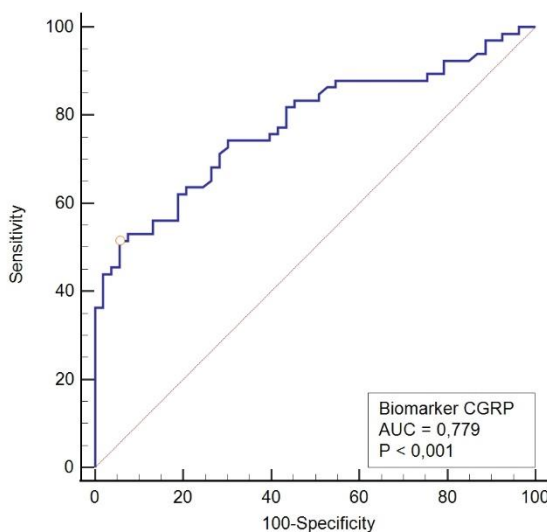
Slika 5.1. CGRP kao dijagnostički pokazatelj tenzijske glavobolje u usporedbi s kontrolom (ROC-analiza)

Uspoređujemo li vjerojatnost migrene u odnosu na kontrolu, CGRP je značajan dijagnostički pokazatelj migrene (AUC = 0,779; senzitivnost = 51,5, specifičnost = 94,3, $P < 0,001$) uz točku razlučivanja $\text{CGRP} > 241,5$ (Tablica 5.67., Slika 5.2.).

Tablica 5.67. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a u predviđanju migrene u usporedbi s kontrolom

vrijednosti	AUC	95 % CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,779	0,696 – 0,861	51,5	94,3	>241,5	0,459	< 0,001

AUC – površina ispod krivulje



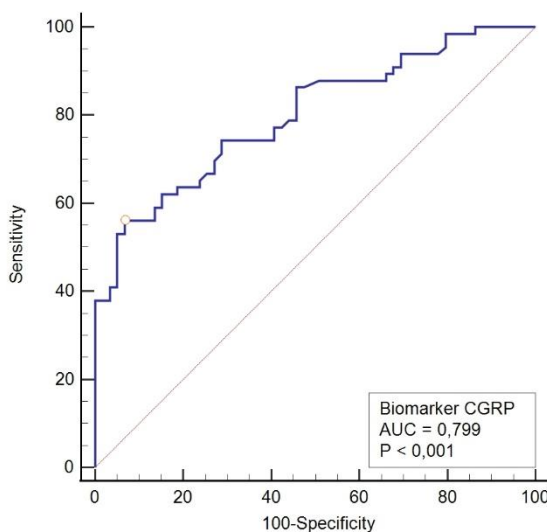
Slika 5.2. CGRP kao dijagnostički pokazatelj migrene u usporedbi s kontrolom (ROC-analiza)

Kod usporedbe tenzijske glavobolje i migrene, CGRP je značajan dijagnostički pokazatelj migrene (AUC = 0,799; senzitivnost = 56,1, specifičnost = 93,2, $P < 0,001$), uz točku razlučivanja CGRP > 187,4 (Tablica 5.68., Slika 5.3.).

Tablica 5.68. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a s obzirom na to imaju li ispitanici migrenu (usporedba tenzijske glavobolje nasuprot migreni)

vrijednosti	AUC	95 % CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,799	0,723 – 0,875	56,1	93,2	> 187,4	0,493	<0,001

AUC – površina ispod krivulje



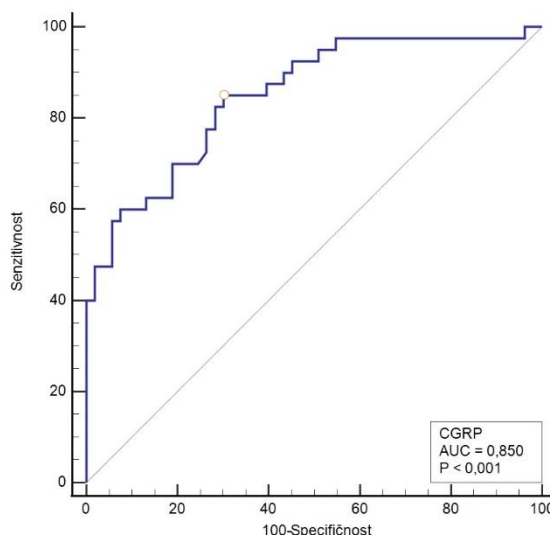
Slika 5.3. CGRP kao dijagnostički pokazatelj migrene u usporedbi s tenzijskom glavoboljom (ROC-analiza)

Uspoređujemo li vjerojatnost MO u odnosu na kontrolu, CGRP je značajan dijagnostički pokazatelj MO (AUC = 0,85; senzitivnost = 85, specifičnost = 69,8, $P < 0,001$) uz točku razlučivanja $\text{CGRP} > 45,9$ (Tablica 5.69., Slika 5.4.).

Tablica 5.69. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a u predviđanju MO (usporedba MO vs. kontrola)

	AUC	95 % CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,850	0,761 – 0,915	85	69,8	> 45,9	0,548	<0,001

AUC – površina ispod krivulje
MO - migrena bez aure



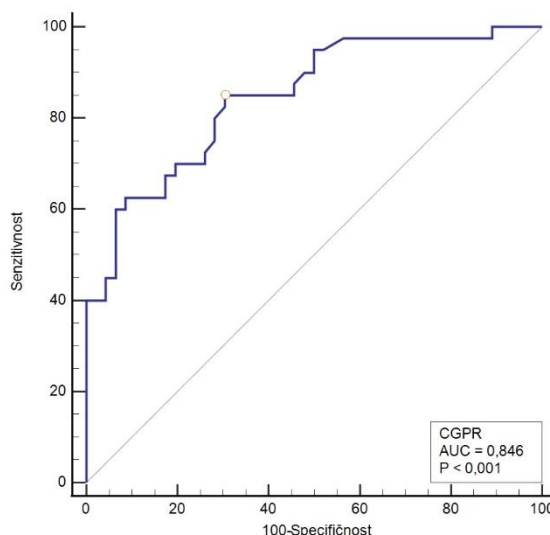
Slika 5.4. ROC analiza CGRP-a kao dijagnostičkog pokazatelja migrene bez aure (u odnosu na kontrolu)

Uspoređujemo li vjerojatnost MO u odnosu na tenzijsku glavobolju, CGRP je značajan dijagnostički pokazatelj MO (AUC = 0,846; senzitivnost = 85, specifičnost = 69,6, $P < 0,001$) uz točku razlučivanja $\text{CGRP} > 48,2$ (Tablica 5.70., Slika 5.5).

Tablica 5.70. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a u predviđanju MO (usporedba MO vs. tenzijska glavobolja)

	AUC	95 % CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,846	0,752 0,915	85	69,6	> 48,2	0,546	<0,001

AUC – površina ispod krivulje
MO - migrena bez aure



Slika 5.5. ROC analiza CGRP-a kao dijagnostičkog pokazatelja migrene bez aure (u odnosu na tenzijsku glavobolju)

Kod usporedbe MA i kontrole, CGRP nije značajan dijagnostički pokazatelj MA (AUC = 0,553; senzitivnost = 33,3, specifičnost = 96,2, P = 0,63) uz točku razlučivanja CGRP > 260,4 (Tablica 5.71.).

Tablica 5.71. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a u predviđanju MA (usporedba MA-a vs. kontrola)

	AUC	95 % CI		senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,553	0,424 0,979	–	33,3	96,2	> 260,4	0,295	0,63

AUC – površina ispod krivulje
MA – migrena s aurom

Uspoređujemo li vjerojatnost MA u odnosu na tenzijsku glavobolju, CGRP nije značajan dijagnostički pokazatelj MA (AUC = 0,572; senzitivnost = 33,3, specifičnost = 93,5, P = 0,47) uz točku razlučivanja CGRP > 222,2 (Tablica 5.72.).

Tablica 5.72. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a u predviđanju MA (usporedba MA vs. tenzijska glavobolja)

	AUC	95 % CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,572	0,435 0,701	– 33,3	93,5	> 222,2	0,268	0,47

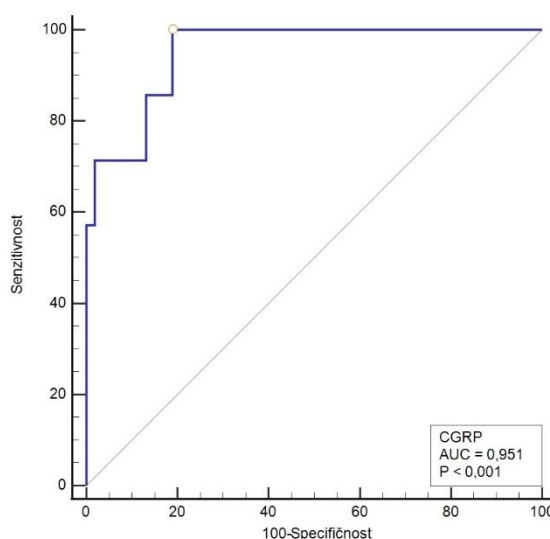
AUC – površina ispod krivulje
MA – migrena s aurom

Kod usporedbe pMO i kontrole, CGRP je značajan dijagnostički pokazatelj pMO (AUC = 0,951; senzitivnost = 100, specifičnost = 81,13, $P < 0,001$) uz točku razlučivanja CGRP > 80,6 (Tablica 5.73., Slika 5.6.).

Tablica 5.73. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a u predviđanju pMO (usporedba pMO vs. kontrola)

	AUC	95 % CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,951	0,863 0,990	– 100	81,13	> 80,6	0,811	<0,001

AUC – površina ispod krivulje
pMO – vjerojatna migrena bez aure



Slika 5.6. ROC analiza CGRP-a kao dijagnostičkog pokazatelja vjerojatne migrene bez aure (u odnosu na kontrolu)

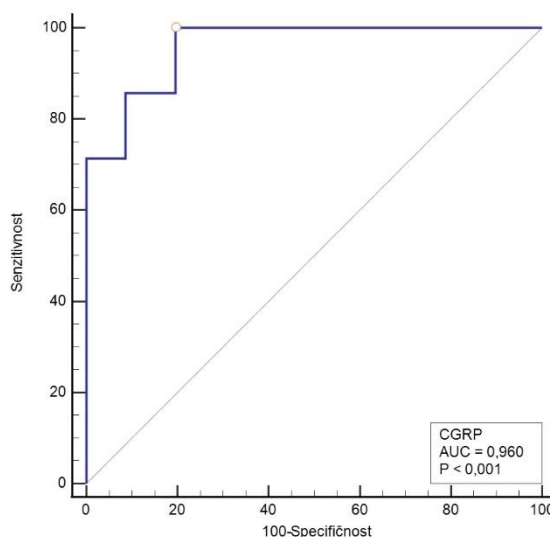
Kod usporedbe pMO i tenzijske glavobolje, CGRP je značajan dijagnostički pokazatelj pMO (AUC = 0,96; senzitivnost = 100, specifičnost = 80, $P < 0,001$) uz točku razlučivanja CGRP > 81,9 (Tablica 5.74., Slika 5.7.).

Tablica 5.74. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a u predviđanju pMO (pMO vs. tenzijska glavobolja)

	AUC	95 % CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,960	0,897 0,986	100	80	> 81,9	0,808	<0,001

AUC – površina ispod krivulje

pMO – vjerojatna migrena bez aure



Slika 5.7. ROC analiza CGRP-a kao dijagnostičkog pokazatelja vjerojatne migrene bez aure (u odnosu na tenzijsku glavobolju)

Kod usporedbe pMA i kontrole, CGRP nije značajan dijagnostički pokazatelj pMA (AUC = 0,588; senzitivnost = 28,6, specifičnost = 100, $P = 0,54$) uz točku razlučivanja CGRP > 540,9 (Tablica 5.75.).

Tablica 5.75. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a u pMA (usporedba pMA vs. kontrola)

	AUC	95 % CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,588	0,453 – 0,713	28,6	100	> 540,9	0,286	0,54

AUC – površina ispod krivulje

pMA – vjerojatna migrena s aurom

Kod usporedbe pMA i tenzijske glavobolje, CGRP nije značajan dijagnostički pokazatelj pMA (AUC = 0,612; senzitivnost = 28,6, specifičnost = 100, P = 0,38) uz točku razlučivanja CGRP > 390,5 (Tablica 5.76.).

Tablica 5.76. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a u predviđanju pMA (usporedba pMA vs. tenzijska glavobolja)

	AUC	95 % CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,612	0,468 – 0,743	28,6	100	> 390,5	0,286	0,38

AUC – površina ispod krivulje

pMA – vjerojatna migrena s aurom

Kod usporedbe pTTH i kontrole, CGRP nije značajan dijagnostički pokazatelj pTTH (AUC = 0,654; senzitivnost = 53,8, specifičnost = 73,6, P = 0,08) uz točku razlučivanja CGRP ≤ 13 (Tablica 5.77.).

Tablica 5.77. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a u predviđanju pTTH (usporedba pTTH vs. kontrola)

	AUC	95 % CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,654	0,524 – 0,767	53,8	73,6	≤ 13	0,274	0,08

AUC – površina ispod krivulje

pTTH – vjerojatna tenzijska glavobolja

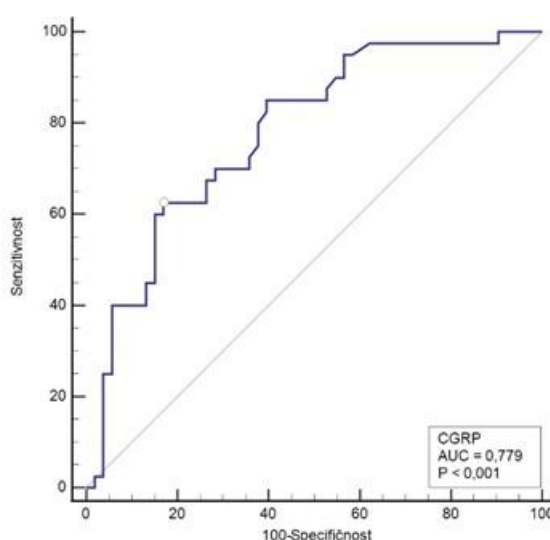
Kod usporedbe pMO i MO, CGRP je značajan dijagnostički pokazatelj MO (AUC = 0,779; senzitivnost = 62,5, specifičnost = 83,02, $P < 0,001$) uz točku razlučivanja CGRP > 195,3 (Tablica 5.78., Slika 5.8.).

Tablica 5.78. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a u predviđanju MO (usporedba pMO vs. MO)

vrijednosti	AUC	95% CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,779	0,682 – 0,859	62,5	83,02	>195,3	0,455	<0,001

AUC – površina ispod krivulje

pMO – vjerojatna migrena bez aure; MO – migrena bez aure



Slika 5.8. ROC analiza CGRP-a kao dijagnostičkog pokazatelja migrene bez aure u odnosu na vjerojatnu migrenu bez aure

Kod usporedbe pMA i MA, CGRP nije značajan dijagnostički pokazatelj MA (Tablica 5.79.).

Tablica 5.79. Vrijednosti ROC krivulje CGRP-a u predviđanju MA (usporedba pMA vs. MA)

vrijednosti	AUC	95 % CI	senzitivnost	specifičnost	cut off	Youden index	P
CGRP	0,536	0,297 – 0,763	58,3	57,1	≤ 23,3	0,155	0,81

AUC – površina ispod krivulje

pMA – vjerojatna migrena s aurom; MA – migrena s aurom

6. RASPRAVA

6.1. Povezanost demografskih i kliničkih obilježja bolesnika s vrstom primarne glavobolje

6.1.1. Spol ispitanika

Prevalencija migrene u odrasloj dobi je dva do tri puta veća u žena nego u muškaraca (240). Taj je omjer dobno specifičan s obzirom na to da je godišnja prevalencija migrene u predpubertetskoj dobi podjednaka u djevojčica i dječaka, no nakon puberteta, prevalencija se izraženije povećava u ženskog spola (240). Prevalencija tenzijske glavobolje također je veća u djevojčica i iznosi 11 %, dok je u dječaka 9 % (8), no taj je omjer značajno manji nego u migrenskoj glavobolji (110). Te osobitosti prevalencije primarnih glavobolja u ženskog spola objašnjavaju se utjecajem spolnih hormona jer se prevalencija migrene u djevojčica povećava ulaskom u pubertet, pri čemu spolni hormoni moduliraju aktivaciju bolnog podražaja preko različitih medijatora boli ili njihovih receptora (241, 242). Podatci o prevalenciji ovisno o tipu migrenske ili tenzijske glavobolje u dječjoj dobi su prema spolu manjkavi, osim što je poznato da se MA češće javlja u djevojčica (243).

U ovom istraživanju u objema ispitivanim skupinama - tenzijskoj i migrenskoj - zastupljenije su djevojčice, no bez statistički značajne razlike među skupinama.

6.1.2. Dob ispitanika

Prevalencija migrene povećava se s dobi djeteta. Do 7. godine prevalencija migrene u dječaka je viša nego u djevojčica, u dobi 7 - 12 godine prevalencija je ista, da bi nakon 12. godine života prevalencija bila viša u djevojčica u omjeru 3 : 1 i takav se omjer nastavlja dalje kroz odraslu dob (243). Srednja dob nastupa migrene u dječaka je 7 godina, u djevojčica 11 godina (15) što je podudarno s rezultatima ovoga istraživanja gdje je medijan dobi početka migrenske glavobolje u dječaka bio 8, a u djevojčica 11 godina. Značajno su stariji bili ispitanici s MA (medijan 12 godina) u usporedbi s ispitanicima s MO (medijan 8 godina).

Nije bilo razlike u dobi početka glavobolje među skupinama s tenzijskom i migrenskom glavoboljom. U skupini ispitanika s tenzijskom glavoboljom značajnije je veća dob početka glavobolje kod ispitanika s pTTH u odnosu na one s TTH (11 godina vs. 4 godine) što je podudarno s dosadašnjim istraživanjima gdje je prevalencija pTTH u odnosu na TTH bila najizraženija u dobnoj skupini od 10 do 19 godina (7).

U 24 % ispitanika glavobolja je započela prije sedme godine života, a najveću skupinu čine ispitanici čija je glavobolja započela sa 7 - 12 godina života, njih 48 %, dok je u preostalih 28 % ispitanika glavobolja počela u dobi iznad 12. godine života.

Dob ispitanika kod prvog pregleda neuropedijatra značajno se razlikovala od dobi početka glavobolje. Razlog tomu je što je istraživanje provedeno u tercijarnoj ustanovi gdje su djeca uključena u studiju nakon pregleda u primarnoj ili sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti, a upućeni su samo oni ispitanici koji su zahtijevali neuropedijatrijski pregled zbog težine simptoma ili učestalosti glavobolje.

6.1.3. Obiteljska anamneza

Iako je migrena multifaktorijski poremećaj, nedvojbeno postoji genetska podloga patofiziologije migrene s identificiranim višestrukim genetičkim varijantama od kojih svaka ima određeni mali učinak (244). Studije GWAS (genome wide-association screening) su dokazale 123 različita lokusa povezana s rizikom od migrene (245). Epidemiološke studije ukazale su na veću pojavnost migrene u djece čiji prvi srodnik također boluje od migrene što je bilo izraženije u MA (13, 246) i raniju dob početka migrene u one djece koja imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu za migrenu (24).

45 % ispitanika s migrenom u ovom istraživanju imalo je pozitivnu obiteljsku anamnezu za migrenu kod srodnika prve linije, od toga je majka bolovala od migrene u 24 % ispitanika, otac u 16 %, a u 6 % je nađena pozitivna anamneza za migrenu i u majke i u oca ispitanika. Ipak, nije nađeno da je pozitivna obiteljska anamneza povezana s mlađom dobi početka glavobolje niti povezanost obiteljske anamneze i MA. Pozitivna obiteljska anamneza u majke ispitanika s tenzijskom glavoboljom prisutna je u 21 % ispitanika, u oca u 10 % ispitanika i nije bilo ispitanika s pozitivnom anamnezom u oba roditelja.

Ovi se rezultati razlikuju od dosadašnjih objavljenih rezultata u kojima je nađena pozitivna obiteljska anamneza za migrenu u više od 50 % ispitanika s migrenskom

glavoboljom (246). Tu razliku možemo tumačiti na način da su oni roditelji koji imaju iskustvo migrene prepoznali isto stanje i kod svoje djece temeljem kliničkih karakteristika, bez daljeg traženja medicinske pomoći osim kod liječnika primarne zdravstvene zaštite, pa ta djeca nisu dospjela u tercijarni centar.

Pozitivna obiteljska anamneza kod ispitanika kojima je migrena počela u dobi mlađoj od 7 godina nađena je u 23 % ispitanika što je manje od rezultata dobivenih za cjelokupnu migrensku skupinu ispitanika. Taj se rezultat razlikuje od podataka dosadašnjih istraživanja po kojima je obiteljska anamneza bila pozitivna u 73 – 90 % djece mlađe od 7 godina (247, 248) zbog čega neki autori navode potrebu da se pozitivna obiteljska anamneza uvrsti u dijagnostičke kriterije migrene za djecu mlađu od 7 godina (249). Ta se razlika može objasniti relativno malim brojem ispitanika u skupini djece mlađe od 7 godina u našem istraživanju.

6.1.4. Komorbiditeti

Komorbiditeti su značajan faktor koji utječe na kvalitetu života djece s glavoboljom. Komorbiditete u djece s primarnim glavoboljama možemo podijeliti u skupinu organskih i neorganskih komorbiditeta (250). U skupinu organskih komorbiditeta spadaju atopijske bolesti, kardiovaskularne bolesti, epilepsija, pretilost, a skupinu neorganskih komorbiditeta čine depresija, anksioznost, poremećaji spavanja, ADHD i Tourettov sindrom (251). Organski komorbiditeti češće su se javljali kod djece s migrenom u odnosu na TTH (54,5 % vs 35,8 %), a neorganski komorbiditeti u bolesnika s TTH (44,3 % vs. 29,5 %) (250), što je suprotno od rezultata u odrasloj populaciji s primarnim glavoboljama (252). U skupini organskih komorbiditeta ističu se atopijske bolesti i astma koje ima 18 – 27 % djece s migrenom i 6 – 11 % djece s TTH (29, 250).

U našem istraživanju 17 % ispitanika s migrenskom glavoboljom imalo je komorbiditete, a u skupini s TTH 24 %, što nije predstavljalo značajnu razliku među skupinama primarnih glavobolja. Epilepsija je češći komorbiditet migrenske nego tenzijske glavobolje (253, 254), no u našoj skupini ispitanika epilepsiju je imalo 8 % djece s TTH i niti jedno dijete s migrenskom glavoboljom. Troje od tih petero djece imalo je dijagnosticiranu epilepsiju prije dijagnoze TTH, a dvoje je pregledano od strane neuropedijatra isprva zbog glavobolje, a potom su razvili i epilepsiju.

6.1.5. Epizodični sindromi koji mogu biti povezani s migrenom (prekursori migrene)

Smatra se da oko 10 % djece s migrenskim glavoboljama ima jedan od epizodičnih sindroma koji mogu biti povezani s migrenom u ranijem životnom razdoblju (81). Klinički fenotip epizodičnih sindroma mijenja se s vremenom i ovisi o fazi razvoja mozga (46). Najčešće se radi o benignom paroksizmalnom vertigu, no u našoj skupini ispitanika najčešći je bio sindrom cikličkog povraćanja (3 %). U dosad objavljenim studijama svega 3 % djece s migrenom prethodno je imalo neki od epizodičnih sindroma (255). U ovom je istraživanju 5 % ispitanika iz svake skupine primarnih glavobolja imalo prekursore migrene.

6.2. Karakteristike pojedinih vrsta primarnih glavobolja

Karakteristike migrene navedene u dijagnostičkim kriterijima ICHD-3 razlikuju se u djece u usporedbi s odraslom populacijom. Razlog je specifičnost mozga u razvoju koji prolazi različite procese maturacije (46). Neke od značajki migrene su jasno dobno specifične (48). Bol je u migrenskoj glavobolji kod djece kraćeg trajanja, ne mora nužno biti pulsirajuća i češće je obostrana - sve te specifičnosti migrenske boli u djece preklapaju se s kriterijima za TTH.

Glavne karakteristike tenzijske glavobolje su blaga do umjerena, obostrana bol karaktera pritiska koja se ne pogoršava u fizičkoj aktivnosti i manjak popratnih simptoma koje nalazimo u migreni (256).

6.2.1. Broj napadaja glavobolje i učestalost glavobolje

Osnovni uvjet da bi primarnu glavobolju proglasili migrenom je broj napadaja pri čemu je za MO potrebno da dijete ima 5 ili više napadaja, a za MA dva ili više napadaja glavobolje. 11 % ispitanika iz skupine MO i 37 % ispitanika iz skupine MA nisu zadovoljili kriterij broja glavobolja (≥ 5 za MO, ≥ 2 za MA) i time su svrstani u skupinu pMO / pMA.

Dijagnostički kriterij za tenzijsku glavobolju je deset ili više napadaja glavobolje uz zadovoljene ostale ICHD – 3 kriterije. Iz skupine tenzijske glavobolje 10 % ispitanika

nije ispunilo uvjet broja glavobolja zbog čega su svrstani u skupinu pTTH.

Učestalost glavobolje označuje broj napadaja mjesečno po ispitaniku. Migrenska glavobolja po učestalosti može biti epizodična ili kronična. Glavobolja koja se javlja 15 ili više dana mjesečno kroz više od 3 mjeseca, a kod koje barem 8 napadaja u mjesecu ima karakteristike migrene je kronična migrena, a ona s manje od 15 napadaja mjesečno je epizodična (23, 257). U ovom istraživanju ispitanici s epizodičnom migrenom razvrstani su u podskupine na rijetku epizodičnu migrenu koja se javlja manje od jednom mjesečno i čestu epizodičnu migrensku glavobolju s pojavnosti od 1 - 14 puta mjesečno. Najveći broj ispitanika imalo je migrensku glavobolju manje od jednom mjesečno bez obzira na tip migrene. Čestu epizodičnu migrenu razvrstali smo u dvije podskupine: prva, u kojoj se migrenska glavobolja javlja 1 - 5 puta mjesečno i druga, kod koje se migrenska glavobolja javlja s učestalošću više od pet puta mjesečno. Kronična migrena bila je isključni kriterij istraživanja. U skupini s više od 5 migrenskih glavobolja mjesečno bilo je 7 % ispitanika i svi su iz MO-skupine. Od ranije je poznato da su visoka učestalost napadaja i mlađa dob početka glavobolje (< 20 godina) povezani s lošim ishodom migrene (258). MA ima rjeđe napadaje glavobolje od MO (12) što smo potvrdili i u ovom istraživanju, iako razlika nije dosegla statističku značajnost.

Tenzijska glavobolja po učestalosti može biti epizodična ili kronična. Epizodična TTH je rijetka ako se javlja manje od jednog dana mjesečno ili manje od 12 dana u godini, a česta ako se javlja 1 - 14 dana mjesečno kroz više od 3 mjeseca. Česta epizodična tenzijska glavobolja može biti udružena sa značajnom onesposobljenosti i može zahtijevati liječenje. Kronična TTH bila je isključni kriterij istraživanja.

U ovom istraživanju u skupini tenzijske glavobolje 81 % ispitanika ima čestu epizodičnu glavobolju, dok je u migrenskoj skupini češća rijetka epizodična glavobolja (52 % ispitanika) što je u skladu s do sada objavljenim podacima po kojima se tenzijska glavobolja javlja s većim brojem napadaja mjesečno od migrenske glavobolje (108).

U migrenskoj skupini ispitanici mlađi od 7 godina najčešće su imali glavobolju 1 - 5 puta mjesečno (61 %), a najrjeđe se bilježi glavobolja koja je češća od 5 puta mjesečno (5 %). U tenzijskoj skupini 92 % ispitanika imalo je čestu epizodičnu glavobolju što je podudarno s rezultatima Battistellea i suradnika (249). U usporedbi sa starijim skupinama djece, u ovom istraživanju učestalost napadaja u mlađih od 7 godina bila

je manja. Manju učestalost napadaja u mlađih ispitanika zabilježili su i drugi istraživači, a tumačena je kao pristranost pri odabiru sudionika u istraživanju jer nastup ponavljajućih glavobolja u malog djeteta izaziva strah u roditelja i brže upućivanje liječniku (259).

6.2.2. Trajanje tegoba i trajanje pojedinog napadaja glavobolje

U ovom je istraživanju trajanje tegoba (glavobolje) izračunato od prvog napadaja glavobolje do uzorkovanja krvi, izraženo u mjesecima. Medijan trajanja tegoba kod ispitanika s migrenom bio je dulji nego u ispitanika s tenzijskom glavoboljom što je posljedica duže i šire dijagnostičke obrade bolesnika s migrenom od strane pedijatra iz primarne ili sekundarne zdravstvene zaštite. Kada se promatra trajanje tegoba po spolu, tada je vidljivo da su dječaci i djevojčice imali jednako trajanje migrenske glavobolje prije uključenja u istraživanje, no kod dječaka s tenzijskom glavoboljom tegobe su trajale duže nego kod djevojčica, iako bez statistički značajne razlike. Duljina trajanja tegoba prije upućivanja u tercijarnu ustanovu prediktor je većeg rizika za razvoj kronične migrene nakon 10-godišnjeg praćenja (34).

Trajanje napadaja glavobolje definirano je kao srednje vrijeme trajanja napadaja po ispitaniku, izračunato od početka do kraja napadaja migrene, uključujući i vrijeme spavanja, ako je ispitanik zaspao tijekom trajanja napadaja glavobolje, izraženo u satima. Trajanje migrenske boli u djece može biti značajno kraće od onoga navedenog u ICHD - 3 kriterijima (260). Unazad 20-ak godina stručnjaci s područja dječjih glavobolja slažu se da bi se kriterij trajanja boli u migreni trebao smanjiti, čime bi se povećao broj djece sa zadovoljenim ICHD kriterijima za dijagnozu migrene (46). Istraživanja trajanja migrenske boli pokazuju da 11 – 81 % djece ima glavobolju trajanja kraćeg od 2 sata, a 8 – 25 % djece ima glavobolju trajanja kraćeg od sat vremena, odnosno izračunata je senzitivnost ICHD - 3 kriterija od 58 %, ako se kao kriterij uzme trajanje glavobolje od najmanje 2 sata, no senzitivnost raste na 94 %, ako se za kriterij uzme trajanje glavobolje ispod 2 sata (7). S obzirom na to da je trajanje glavobolje prema ICHD - 3 dijagnostičkim kriterijima za tenzijsku glavobolju 30 minuta do 7 dana, a za migrenu 2 do 72 sata, smanjenje trajanja boli kao dijagnostičkog kriterija još bi dodatno smanjila razlike između migrene i tenzijske glavobolje.

U ovom istraživanju trajanje glavobolje bio je značajan faktor razlikovanja između migrenske i tenzijske glavobolje. U naših ispitanika napadaj migrene trajao je duže od napadaja tenzijske glavobolje. U skupini tenzijske glavobolje nije bilo značajne razlike u trajanju napadaja između TTH i pTTH i nije bilo statistički značajne razlike po spolu, no kod dječaka je medijan trajanja tenzijske glavobolje bio 30 minuta kraći nego u djevojčica. U skupini migrenske glavobolje nije bilo značajne razlike u trajanju napadaja migrene po tipovima migrenske glavobolje, no glavobolja u pMO trajala je kraće od glavobolje u MO (2 sata vs. 6 sati). Za razliku od skupine tenzijskih glavobolja, u skupini migrenske glavobolje, kod djevojčica su glavobolje trajale 30 minuta kraće nego kod dječaka. Nije bilo značajne razlike u trajanju glavobolje s obzirom na dob početka glavobolje i tip glavobolje niti u migrenskoj niti u tenzijskoj skupini ispitanika, kao niti između skupina tenzijske i migrenske glavobolje.

U skupini djece mlađe od 7 godina, migrenska glavobolja trajala je duže od tenzijske, (6 sati vs. 2 sata) što je suprotno dosad objavljenim istraživanjima (249, 259). Za to odstupanje postoje dva objašnjenja. Prvo, u trajanje napadaja glavobolje u ovom istraživanju uključeno je i vrijeme spavanja ako je dijete tijekom migrenske boli zaspalo, a drugo da je ovo uzorak ispitanika koji je upućen u tercijarni centar što znači da su iz opće populacije probrana ona djeca koja su imala teže simptome, a time i duže trajanje napadaja glavobolje.

U ovom je istraživanju dvoje ispitanika imalo trajanje glavobolje kraće od 2 sata, što čini tek 3 % ispitanika iz migrenske skupine. Ti su ispitanici zbog manjka kriterija trajanja glavobolje svrstani u pMO. Taj rezultat ne odgovara dosad objavljenim rezultatima jer se smatra da oko 20 % djece s ostalim zadovoljenim kriterijima za migrenu ima trajanje boli kraće od 2 sata (261), no u ovo istraživanje uključeni su ispitanici iz tercijarnog centra koji ne čine opću populaciju djece s glavoboljom.

U pogledu primjene ICHD - 3 kriterija i ovo istraživanje potvrđuje da bi smanjenje trajanja migrenske boli povećalo senzitivnost kriterija, no nepovoljno bi utjecalo na razlikovanje tenzijske i migrenske glavobolje po vremenu trajanja napadaja. Uz to, svakako bi trebalo prilagoditi kriterij trajanja glavobolje u odnosu na spol ispitanika.

6.2.3. Karakteristike boli

Lokalizacija boli prema kriterijima ICHD - 3 u migreni mora biti jednostrana, uz napomenu da u djece bol može biti obostrana (23). Migrenska bol u djece najčešće zahvaća cijelu glavu (35 %), potom je obostrana (33 %), a pretežno jednostrana postaje u adolescenciji (47, 48).

74 % ispitanika u ovoj studiji imalo je obostranu glavobolju, od toga 62 % ispitanika iz migrenske i 88 % ispitanika iz tenzijske skupine. Taj rezultat pokazuje da većina djece ima obostranu lokalizaciju boli bez obzira na tip glavobolje, što je još jedan dokaz da ICHD - 3 kriteriji imaju nisku specifičnost i senzitivnost u dječjoj dobi. U ovom istraživanju čak 78 % djece mlađe od 7 godina s migrenskom glavoboljom ima obostranu lokalizaciju boli, što je još jedna od posebnosti mlađe dobne skupine do sada višekratno opisana u literaturi (249, 262).

Bol je karakteristika pulsacija u odraslih, no u djece je češće lupajuća ili tipa stezanja (49). U ovom istraživanju 67 % ispitanika iz skupine migrenske glavobolje ima pulsirajuću bol, za razliku od svega 17 % ispitanika iz skupine tenzijske glavobolje pri čemu se dob mlađa od 7 godina nije pokazala kao faktor koji utječe na karakter boli. Temeljem tih razlika možemo zaključiti da je karakter boli važan faktor razlikovanja primarnih glavobolja.

Intenzitet glavobolje označuje težinu napadaja glavobolje. Kod naših ispitanika je intenzitet boli procijenjen na temelju VAS skale pri čemu 1 - 3 znači blagi intenzitet boli, 4 - 7 umjeren, a 7 - 10 jak intenzitet i primjenjiv je na skupinu djece starije od 7 godina. Migrenu karakterizira jaka bol, a tenzijsku glavobolju blaga do umjerena bol. U ovom istraživanju 89 % ispitanika migrenske skupine iskusilo je jaku bol naspram svega 17 % ispitanika iz skupine tenzijske glavobolje, a ispitanici s MA imali su isključivo jaku bol. Svega 3 % ispitanika je imalo blagu bol u skupini tenzijske glavobolje i niti jedan ispitanik iz skupine migrenske glavobolje.

Djeca s migrenskom glavoboljom imaju pojačanu osjetljivost na bol (kao i njihovi roditelji) i javljaju jači intenzitet boli u usporedbi sa zdravom djecom (263). Dosadašnja istraživanja pokazala su da djeca bol u 67 % slučajeva doživljaju kao jaku (264) pa ovaj rezultat može biti posljedica pristranosti zbog subjektivnog doživljaja boli djece.

Poseban problem je utvrditi intenzitet boli u mlađe djece koja još nemaju verbalne vještine opisivanja boli pa smo kod mlađih intenzitet glavobolje, u suradnji s roditeljima, procjenjivali prema stupnju aktivnosti djeteta. Ako je bol blaga, tada ne interferira sa svakodnevnim aktivnostima, umjerena je ako interferira, a jaka ako je dijete mirno i ne sudjeluje u aktivnostima svakodnevnog života (46). Ti su ispitanici u 83 % slučajeva imali jaku bol u usporedbi s 89 % svih ispitanika iz migrenske skupine, čime je utvrđeno da mlađa dob početka glavobolje (< 7 godina) nije bila faktor koji utječe na jačinu boli u migreni. Blaga bol nije uočena niti u jednog djeteta mlađeg od 7 godina u objema skupinama primarnih glavobolja.

U 94 % ispitanika iz skupine migrenske glavobolje bol se pogoršavala tijekom fizičke aktivnosti, kao i u 17 % ispitanika iz skupine tenzijske glavobolje. Od tih podataka razlikovali su se samo ispitanici u dobi 7 - 12 godina iz skupine tenzijske glavobolje kod kojih se glavobolja u 70 % slučajeva pogoršavala u fizičkoj aktivnosti u usporedbi s 45 % djece u dobi 7 - 12 godina iz migrenske skupine ispitanika. U svih ispitanika s MA i pMA bol se pogoršavala pri fizičkoj aktivnosti.

6.2.4. Popratne tegobe / simptomi

Osim boli, drugi najvažniji dijagnostički kriterij u razlikovanju migrene i TTH je prisutnost popratnih simptoma. Popratni simptomi koji su nužni za dijagnozu migrene su mučnina i / ili povraćanje ili fotofobija i fonofobija. Kod TTH mučnina i povraćanje ne smiju biti prisutni, a bolesnik može imati ili fotofobiju ili fonofobiju (23).

Najčešći popratni simptom u ispitanika migrenske skupine bila je mučnina koja se javila u 80 % ispitanika, a najrjeđe povraćanje. U skupini tenzijske glavobolje najčešća je bila fotofobija u 24 % ispitanika.

Kod ispitanika migrenske skupine su se u 46 % slučajeva javljali svi popratni simptomi, a najrjeđa je bila kombinacija povraćanja, fotofobije i fonofobije. U ovom istraživanju nismo našli značajne razlike u pojavnosti popratnih simptoma u djece s migrenom s obzirom na dobne skupine. Svi ispitanici s pMO imali su mučninu, a najrjeđe su imali fotofobiju i fonofobiju što ih razlikuje od drugih tipova migrene.

Najčešći popratni simptomi koji su se javljali u dobnoj skupini < 7 godina bili su fotofobija i fonofobija za razliku od dosad objavljenih rezultata po kojima je povraćanje

najčešći popratni simptom u mlađe djece (265), što tumačimo provedenim jasnim strukturiranim razgovorom s roditeljima tijekom kojeg im je objašnjeno na koji način mogu procijeniti fotofobiju i fonofobiju temeljem ponašanja djeteta.

6.2.5. Aura

Oko 30 % bolesnika s migrenskom glavoboljom boluje od MA (266). U ovom istraživanju MA je imalo 18 % bolesnika, a ako tomu pridodamo i pMA, tada je ukupan postotak ispitanika s MA bio 29 % što je u skladu s dosad objavljenim istraživanjima prema kojima 1/3 djece s migrenom ima MA (12, 13). MA je češća u adolescenata (2) što je potvrđeno i u ovom istraživanju jer su ispitanici s MA i ispitanici s pMA bili stariji od ispitanika s drugim tipovima migrene. Od svih ispitanika s MA i pMA, djevojčice su bile zastupljene s preko 60 %.

Najčešća od svih aura je vizualna aura koja se javlja u preko 80 % svih MA i to neovisno o dobi - u djece, adolescenata i odraslih osoba (46). Druga po učestalosti je osjetna aura, najčešće u obliku mravinjanja i trnaca, no može se javiti i obamrlost. Rjeđe od prvih dviju vrsta aura, javlja se aura govora / jezika koja se javlja s velikim rasponom simptoma od afazije do nerazgovjetnog govora (46).

U ovome istraživanju od 12 ispitanika s MA samo troje nije imalo vidnu auru, odnosno 75 % ispitanika imalo je izoliranu vidnu auru ili se vidna aura javila uz druge vrste aura. U pMA vidna aura javila se u 57 % bolesnika. Druga po učestalosti bila je osjetna aura u 58 % ispitanika s MA i 43 % ispitanika s pMA.

U ovom je istraživanju glavobolja u MA trajala jednako dugo kao i u MO, iako se smatra da je glavobolja u MA blaža po intenzitetu i kraćeg trajanja od glavobolje u MO (267).

6.2.6. Transformacija vrste glavobolja i prognoza

Primarne glavobolje s početkom u djetinjstvu mijenjaju svoje karakteristike tijekom vremena kako dob djeteta raste. Razlog tomu je različit stupanj razvoja mozga uključujući mijelinizaciju, plastičnost mozga, sinaptogenezu i sinaptičku reorganizaciju (46). TTH u djetinjstvu može prijeći u migrenu tijekom kasnije dobi i obratno. Prijelaz migrene u TTH događa se u 8 – 32 % slučajeva, a iz TTH u migrenu u 4 – 38 % slučajeva, ovisno o vremenu praćenja ispitanika (4, 268). U dječjoj dobi su za razliku od odrasle populacije, karakteristike tenzijske glavobolje i migrene „preklapajuće“ (46). Često imamo i slučaj da dijete samostalno navede da ima dvije različite vrste

glavobolje, što znači da dijete istovremeno može imati tenzijsku glavobolju i migrenu (269).

U ovom istraživanju petero djece prvotno svrstane u skupinu TTH razvilo je MO (7,5 %), a niti jedno dijete iz migrenske skupine nije razvilo TTH. Svih petero ispitanika je kroz dvogodišnje praćenje sukcesivno razvijalo simptome migrenske glavobolje poput jake, pulsirajuće boli koja se tijekom vremena počela pogoršavati u fizičkoj aktivnosti i postala je praćena fotofobijom / fonofobijom i mučninom.

Da se karakteristike glavobolje mijenjaju s dobi djeteta, zaključili smo i po ispitanicima svrstanim u pTTH / pMA / pMO. Trinaest ispitanika imalo je pTTH u početku istraživanja, a kroz dvije godine još je 10 ispitanika zadovoljilo dijagnostičke kriterije za TTH.

U pTTH tip tenzijske glavobolje ispitanici su svrstani temeljem izostanka jednog od potrebnih kriterija za dijagnozu prema ICHD - 3. U 6/13 ispitanika to je bio broj glavobolja u 3 mjeseca manji od 10, u 3/13 ispitanika bol koja je temeljem anamnestičkih ili heteroanamnestičkih podataka klasificirana kao jaka, kod 2/13 bol se pogoršavala na fizičku aktivnost, a 2/13 ispitanika imalo je uz glavobolju i povraćanje. Svih šest ispitanika koji nisu zadovoljili kriterij broja glavobolja na početku istraživanja, taj su kriterij zadovoljili unutar 2 godine. Jedan je ispitanik naknadno naveo da bol više subjektivno ne doživljava kao jaku, dvoje ispitanika nije više imalo povraćanje vezano uz glavobolju, a kod jednog ispitanika roditelji više nisu zamjećivali izbjegavanje fizičke aktivnosti tijekom glavobolje.

U skupini migrenske glavobolje imali smo 7 ispitanika s pMO i 7 ispitanika s pMA. Svi ispitanici s pMA imali su tek jedan napadaj migrene s aurom po uključenju u istraživanje i svih 7 ispitanika hospitalizirano je na Odjelu neuropedijatrije zbog prolaznog neurološkog ispada. Od njih sedmero, četiri ispitanika i dalje je imalo kliničku sliku MA, a kod troje se u praćenju MA više nije ponovila.

Ispitanici su u pMO skupinu svrstani jer ih 5/7 nije zadovoljilo kriterij broja napadaja migrene, a dvoje je opisivalo napadaje trajanja kraćeg od 2 sata. Od tih je ispitanika tijekom praćenja svih petero zadovoljilo kriterij broja napadaja, a preostalo dvoje i dalje je imalo glavobolju trajanja kraćeg od 2 sata.

U istraživanju Kienbachera i suradnika zaključeno je da 20 – 25 % ispitanika tijekom praćenja 5 - 8 godina prelazi iz migrene u tenzijsku glavobolju ili obrnuto, 30 %

ispitanika više nema glavobolju, a 45 – 50 % i dalje ima istu vrstu glavobolje koju su predstavili na početku (35). Istraživanje koje je kroz 40 godina pratilo djecu s migrenom, pokazalo je značajnu varijabilnost migrene, uključujući trajnu remisiju, recidive nakon dugogodišnjeg razdoblja bez glavobolje, kao i nastavak ili pogoršanje prvobitnih simptoma. Tijekom 50-ak godina, polovica je ispitanika još uvijek imala migrenu (270). Prediktor trajanja glavobolje je vrijeme od prvog napadaja do prvog javljanja liječniku što znači da što glavobolja duže traje to je veća vjerojatnost da se nastavi dalje kroz život sugerirajući da bi rana intervencija mogla poboljšati prognozu migrene i TTH u djece i adolescenata (35).

6.3. Dijagnostičke pretrage

6.3.1. Algoritam obrade

Zbog visoke prevalencije, glavobolje su jedan od najčešćih razloga posjeta liječniku bilo da se radi o primarnom pedijatru ili hitnoj pedijatrijskoj službi (271). Najčešće se radi o primarnim glavoboljama ili o sekundarnim glavoboljama koje nisu vezane uz životno ugrožavajuće stanje, nego se javljaju kao opći simptom u sklopu respiratornih infekcija ili nakon blaže traume glave.

Anamneza i klinički pregled glavni su dijagnostički alati koji razlikuju primarnu od sekundarne glavobolje, neovisno o dobi djeteta. Ako je neurološki pregled uredan, a dijete ima zadovoljene kriterije ICHD - 3 za primarnu glavobolju, nije potrebna dodatna dijagnostička obrada. Problem se javlja kod mlađe djece koja ne mogu opisati karakteristike glavobolje ili kod djece kod kojih se glavobolja javlja s febrilitetom, ako se u djeteta mijenjaju karakteristike od ranije prisutne glavobolje, ako se radi o „najjačoj“ glavobolji do sada ili dijete ima podliježeću bolest poput malignog oboljenja. Svakako u obzir treba uzeti i obiteljsku anamnezu za primarne glavobolje, tumore mozga ili vaskulopatije.

Algoritam obrade djece s primarnim glavoboljama u ovom istraživanju, ali i inače u kliničkom radu na Klinici za dječje bolesti Zagreb, oslanja se na Smjernice Hrvatskog društva za dječju neurologiju za dijagnostiku i liječenje glavobolja u djece (272).

Važno je naglasiti individualizirani pristup svakom djetetu ovisno o anamnezi, somatskom i neurološkom statusu te zabrinutosti roditelja jer će se dijagnoza primarne glavobolje teško postaviti već na prvom pregledu. S druge strane, promptno upućivanje na daljnje dijagnostičke pretrage može biti neopravdano i dovesti do dodatne zabrinutosti i djeteta i roditelja s premisom da se radi o teškoj bolesti. S obzirom na to da su anamneza i klinički pregled najvažniji u procjeni bolesnika, redovito praćenje od strane liječnika najbolji je pristup djetetu s glavoboljom.

6.3.2. Elektroencefalografija

EEG nije indiciran u obradi djece s primarnim glavoboljama osim ako postoji sumnja da je dijete imalo epileptični napadaj ili se sumnja na sekundarnu glavobolju uslijed encefalitisa, intrakranijskog krvarenja, ishemije ili tumora (272). Metoda je dostupna, jeftina, nije invazivna i kao takva često se koristi u svakodnevnoj praksi, iako je nalaz, bilo patološki ili uredan, ograničenog značenja u djece s glavoboljom jer ne upućuje na etiologiju tegoba i ne može razlikovati vrstu primarne glavobolje.

EEG abnormalnosti javljaju se u 11 – 52 % djece s glavoboljama (273, 274). Pri tome su EEG abnormalnosti u istraživanju Zieglera i suradnika podijeljene u dvije glavne skupine - paroksizmalno promijenjen nalaz i ostale abnormalnosti. U ostale abnormalnosti svrstane su žarišne promjene, ali i druga odstupanja u EEG zapisu koja danas ne bismo svrstali u patološke promjene i upravo zbog toga je postotak EEG abnormalnosti visok (274). Istraživanje patoloških promjena EEG-a u djece s migrenskom glavoboljom otkrilo je promjene u 11 % ispitanika, od čega su 9 % bile benigne žarišne promjene i niti jedan od tih ispitanika nije imao epilepsiju (273). Učestalost epileptiformnih promjena u zdrave djece iznosi 6,5 %, od čega oko 85 % čine žarišne promjene, a 15 % generalizirane promjene (275).

Iako EEG nije indiciran u evaluaciji glavobolje, učinjena su istraživanja u kojima su se pratile promjene EEG-a ovisno o fazi migrene te su zabilježene određene promjene osnovne aktivnosti ovisno o fazi glavobolje (prodromalna faza, faza aure, faza boli, postiktalna faza), no nalazi EEG-a u interiktalnoj fazi nedosljedni su u usporedbi sa zdravim kontrolama (276).

U ovom je istraživanju EEG rađen interiktalno te je nađeno da 13 % ispitanika s primarnom glavoboljom ima promjene u EEG-u u smislu generaliziranih paroksizmalnih ili žarišnih promjena. Više je ispitanika s tenzijskom glavoboljom imalo

promijenjen EEG u usporedbi s migrenskom skupinom (17 % vs. 6 %) što je suprotno do sada objavljenim istraživanjima. Niti jedan naš ispitanik s migrenom nije imao epilepsiju, no u 5 ispitanika tenzijske skupine epilepsija je navedena kao komorbiditet. Od 10 ispitanika tenzijske skupine koji su imali patološke promjene EEG-a, svega je jedan ispitanik imao generalizirane promjene u sklopu juvenilne apsans epilepsije, dok su ostali ispitanici imali žarišne promjene EEG-a od kojih je četvero imalo i žarišnu epilepsiju.

U migrenskoj je skupini svega jedan ispitanik s MA imao promjene u EEG-u u smislu generaliziranih promjena, a nije bolovao od epilepsije. U literaturi je opisano da je MA češće vezana uz epilepsiju nego MO (277). Preostalih pet ispitanika bilo je iz MO skupine, svi su imali žarišne promjene EEG-a i niti jedan nije bolovao od epilepsije.

6.3.3. Transkranijски kolor dopler u glavobolji

TCCD ima široku upotrebu u pedijatrijskoj neurologiji. Koristi se u dijagnostici i praćenju promjena moždane hemodinamike kod nedonoščadi, novorođenčadi s perinatalnom asfiksijom, kod djece s intrakranijskom hemoragijom, hipoksično-ishemijskom encefalopatijom, sa sumnjom na infekcije središnjeg živčanog sustava, u dijagnostici hidrocefalusa, vaskularnih anomalija te je koristan za ispitivanje intracerebralne vazoreaktivnosti u različitim patološkim stanjima (278). S obzirom na to da se radi o metodi koja omogućuje procjenu moždane hemodinamike u stvarnom vremenu, koristi se za praćenje vazospazma nakon subarahnoidalnog krvarenja, procjenu desno - lijevog šanta kod ishemijskog moždanog udara, procjenu intrakranijskog tlaka, dijagnostiku moždane smrti, praćenju nakon neurokirurških zahvata kao i za testiranje cerebralne autoregulacije (279). U kliničkom radu, TCCD koristimo kao vrijednu metodu za otkrivanje i praćenje hemodinamskih promjena arterio - venskih malformacija u djece s glavoboljom, prije liječenja i nakon njega. Abnormalni nalaz TCCD-a je indikacija za daljnju slikovnu dijagnostiku u djece koja nisu imala druge jasne znakove upozorenja (280).

Osim otkrivanja stenoza i okluzija krvnih žila mozga, TCCD omogućuje proučavanje nepoznatih aspekata patofizioloških vaskularnih mehanizama koji su uključeni u patofiziologiju glavobolje.

TCCD omogućuje neinvazivnu evaluaciju moždane cirkulacije i praćenje cerebralnih brzina protoka krvi u velikim cerebralnim žilama i koristi se u procjeni protoka od vremena kada je dominirala vaskularna teorija patofiziologije migrene.

Istraživači su pokušali TCCD mjerenjima razaznati razliku između migrene i ostalih glavobolja i to mjerenjima tijekom migrenskog napadaja i interiktalno. Ta su istraživanja dala različite rezultate: nije nađena značajna razlika u brzini protoka u ispitanika s MO i MA tijekom napadaja migrene u usporedbi s kontrolnom skupinom ili među skupinama s migrenskom glavoboljom (281), brzina protoka kroz MCA na strani glavobolje smanjena je u usporedbi s brzinom protoka kontralateralne MCA interiktalno (282), nije uočena razlika u brzini protoka u MCA na strani glavobolje niti na kontralateralnoj strani (283). U metaanalizi iz 2021. nađeno je da ispitanici s migrenom imaju višu srednju brzinu protoka krvi interiktalno u prednjoj (ACA, MCA) i stražnjoj cirkulaciji (PCA, VA, BA), a kod MA je registrirana viša srednja brzina protoka u prednjoj moždanoj cirkulaciji (284).

Rijetke su studije uspoređivale brzine protoka u cerebralnim krvnim žilama interiktalno između migrene i tenzijske glavobolje, no istraživanje objavljeno 2022. izvijestilo je o nižoj srednjoj brzini protoka u MCA kod ispitanika s tenzijskom glavoboljom i višoj srednjoj brzini protoka u ACA kod ispitanika s migrenom (285).

S obzirom na to da je posljednjih desetljeća postalo jasno da je migrena neurovaskularni poremećaj u kojem jednu od glavnih uloga u indukciji boli ima CGRP koji je ujedno i potentni vazodilatator krvnih žila, počeo se proučavati utjecaj CGRP-a na moždanu cirkulaciju upotrebom TCCD. Istraživanje koje je koristilo TCCD pokazalo je da egzogeni, intravaskularno primijenjeni CGRP smanjuje srednju brzinu protoka u MCA kod ispitanika s migrenom u interiktalnoj fazi čime je dokazano da CGRP uzrokuje vazodilataciju u MCA (286). Na to se nadovezalo istraživanje koje je dokazalo hipotezu da je vazodilatacija u MCA pod utjecajem egzogenog CGRP-a tek epifenomen podliježeće aktivacije TGVS-a (287).

Kod četiriju naših ispitanika nalaz TCCD-a bio je promijenjen - kod triju ispitanika radilo se o hipoplaziji lijeve VA, a ispitanici su bili iz MO, pMO i pTTH skupine. U jednog ispitanika zabilježena je hipoperfuzija u svim arterijama lijeve hemisfere, a ispitanik je prema kliničkim simptomima bio svrstan u skupinu TTH. Iako statistički neznačajan nalaz u našem istraživanju, hipoplazija VA uočena je prvobitno od strane Lovrenčić-

Huzjan i suradnika kod ispitanika s MA te je postavljena hipoteza da hipoplazija VA može dovesti do hipoperfuzije u stražnjoj cirkulaciji tijekom faze aure (288), što je nadograđeno zapažanjem da hipoperfuzija unutar vertebrobazilarnog sliva može biti značajan faktor u pokretanju ili pojačavanju CSD-a (289), odnosno da vazomotorna regulacija VA može biti i neurogenog porijekla (290). Kara i suradnici objavili su da hemodinamika protoka u lijevoj VA može biti promijenjena iktalno i interiktalno u bolesnika s MO i implicirati autonomnu disfunkciju u bolesnika s migrenom (291).

U naših je ispitanika TCCD rađen interiktalno i u ispitanika migrenske skupine nismo našli razlike u srednjoj brzini protoka niti u indeksu otpora u ispitivanim krvnim žilama Wilisijevog kruga i vertebrobazilarnog sliva (ACA, MCA, PCA, VA, BA) po tipovima migrenske glavobolje. Usporedbom ispitanika s migrenom i ispitanika s tenzijskom glavoboljom nađena je razlika u RI-u lijeve PCA, pri čemu je RI u lijevoj PCA bio niži u migrenskoj skupini, odnosno sistolička brzina protoka u lijevoj PCA bila je viša u ispitanika s tenzijskom glavoboljom interiktalno.

U ispitanika s TTH zabilježena je viša brzina strujanja krvi u lijevoj MCA u usporedbi s pTTH, a u lijevoj je ACA nađena viša brzina strujanja krvi i niži RI u pTTH u usporedbi s TTH. Te rezultate nismo uspjeli povezati s kliničkim karakteristikama glavobolje u naših ispitanika te ih ne shvaćamo kao značajne u pogledu karakteristika moždane cirkulacije u tenzijskoj glavobolji.

6.3.4. Magnetska rezonancija mozga u glavoboljama

MR mozga nije indiciran kao rutinska pretraga kod djece s primarnim glavoboljama (292). Ako se kod djeteta koje dolazi na pregled zbog glavobolje uoče znakovi upozorenja koji su suspekti na povišenje intrakranijskog tlaka ili drugu intrakranijsku patologiju, potrebno je učiniti neuroradiološku obradu. Kompjuterizirana tomografija (CT) ima manju dijagnostičku vrijednost od MR-a zbog slabijeg prikaza diferencijacije sive i bijele tvari mozga i općenito slabijeg prikaza mekog tkiva, a ne smije se zaboraviti i doza zračenja prilikom CT pretrage.

Od sve djece koja se javljaju primarnom pedijatru, tek 1 % ima glavobolju kao simptom životno ugrožavajućeg stanja (293), a istraživanje koje se odnosi na glavobolje u hitnim pedijatrijskim ambulantama našlo je pojavnost životno ugrožavajućih sekundarnih glavobolja s 2 - 3 % (294).

Osim kod znakova upozorenja, preporuka je neuroradiološku obradu učiniti i kod izražene zabrinutosti bolesnika ili roditelja bolesnika s glavoboljom, no potrebno ih je unaprijed upozoriti na slučajan nalaz bez kliničkog značenja koji neće dati informacije o etiologiji glavobolje, a biti će razlog daljnje zabrinutosti. U 20 – 40 % bolesnika koji su upućeni na MR mozga bez da su imali znakove upozorenja ili neurološki ispad, uočen je slučajan nalaz bez kliničkog značenja, najčešće u vidu gliotičnih promjena ili nespecifičnih promjena u bijeloj tvari mozga (295).

66 % naših ispitanika kod kojih je učinjen MRI / MRA imalo je uredan nalaz. Od 24 % ispitanika kod kojih su opisane promjene u MRI / MRA mozga, sve su promjene bile bez kliničkog značenja, a uključivale su 26 % ispitanika iz migrenske skupine i 22 % iz tenzijske skupine ispitanika.

Promjene koje smo zabilježili na MRI / MRA mozga prema učestalosti su: 20 % gliotične promjene, 17 % nespecifične promjene bijele tvari, 17 % hipoplazija VA lijevo, 10 % ageneza stražnje komunikantne arterije lijevo, 10 % ageneza stražnje komunikantne arterije desno, 7 % hipoplastična ACA lijevo, a s manje od 5 % uočeni su Rathkeova cista, cista pinealne žlijezde, ageneza septuma pelluciduma i ageneza korpusa kalozuma.

Niti jedan ispitanik s pozitivnim nalazom MRI / MRA mozga nije zahtijevao neurokiruršku intervenciju.

6.4. CGRP

Povišena vrijednost CGRP-a u plazmi bolesnika s migrenom bio je glavni dokaz da je CGRP značajan sudionik patofiziologije migrene. Od tada je učinjeno mnoštvo istraživanja koja su proučavala razine CGRP-a u plazmi bolesnika iktalno i interiktalno (220, 221, 257, 296 – 298), u epizodičnoj i kroničnoj migreni (220, 221, 257, 299, 300), u MO i MA (220, 296, 301), u spontanim migrenskim napadajima ili jatrogeno izazvanima (223, 287) kao i mjerenjima razine CGRP-a kod bolesnika nakon aplikacije abortivne terapije migrene (302 – 304).

Usprkos brojnim pozitivnim istraživanjima o ulozi CGRP-a u migreni i nastojanju da se dokaže validnost CGRP-a kao biomarkera migrene, objavljeni su i radovi koji

opovrgavaju uzročno - posljedičnu povezanost razine CGRP-a i migrene (305 – 308). Uzrok odstupanjima u rezultatima vjerojatno je multifaktorijalan od metodoloških razloga (233, 309) do odabira ispitnih skupina (232).

Provedene studije povezanosti CGRP-a i migrene u dječjoj dobi ne mogu se uspoređivati s istraživanjima provedenim na odrasloj populaciji, a nije moguća niti korelacija među studijama zbog metodoloških razlika. CGRP je peptid s kratkim vremenom poluraspada od 10 - ak minuta (201) zbog čega je nužno pravilno pripremiti uzorak kako bi ostao stabilan do vremena mjerenja (233).

Isprva je kod mjerenja CGRP-a korištena isključivo RIA metoda, dok se danas koristi ELISA uz pomoć komercijalnih kitova različitih proizvođača koji deklariraju referentne vrijednosti CGRP-a u različitim rasponima. Takva distribucija ne omogućava usporedbu vrijednosti CGRP-a među različitim istraživanjima (309). CGRP se osim u plazmi može određivati u slini, cerebrospinalnom likvoru ili suzama, s obzirom na trigeminalnu inervaciju (21). Činjenica da i oftalmička, maksilarna i mandibularna grana trigeminusa sadrže CGRP (310 – 312), dodatno otežava interpretaciju i usporedivost istraživanja.

U ovom je istraživanju korištena ELISA, svi postupci provedeni su slijedeći upute proizvođača, od strane istog istraživača i koristeći istu opremu.

Iako je poznato puno o ulozi CGRP-a u započinjanju i podržavanju migrenske glavobolje u odraslih, ti su podatci u djece još uvijek vrlo oskudni.

Iz animalnih studija znamo da se CGRP stvara već u fetalnom razdoblju i da su razine značajno više u fetusa, a potom postupno opadaju s dobi (313), čime je dokazana dobno specifična produkcija CGRP-a. Na modelu adolescentnog i adultnog štakora dokazana je dobno specifična razlika u odgovoru TGVS-a na kapsaicin pri čemu je došlo do manje reaktivnosti u adolescentnih štakora. Time je dokazana različita klinička prezentacija bolesti ovisno o dobi uslijed različite reaktivnosti TGVS-a (314). Metodom indirektna imunofluorescencije nađeno je da gotovo 50 % svih primarnih trigeminalnih neurona sadrži CGRP i to najviše u perinatalnom razdoblju, nakon čega se broj tih neurona održava konstantnim, a potom u starijoj dobi opada (315).

S obzirom na te dobno specifične razlike u produkciji i odgovoru na CGRP u animalnim studijama, postavlja se pitanje razlika i sličnosti u patofiziologiji migrene u odrasloj i u dječjoj dobi.

U ovom istraživanju uspoređivane su vrijednosti plazmatskog CGRP-a u trima ispitnim skupinama: kontrolnoj skupini, skupini ispitanika s tenzijskom glavoboljom i skupini ispitanika s migrenskom glavoboljom dijagnosticiranim prema kriterijima ICHD - 3.

Nadalje, ispitanici su podijeljeni u četiri tipa migrenske glavobolje - MO, MA, pMO, pMA i dva tipa tenzijske glavobolje - TTH i pTTH. Ta je podjela bila važna zbog toga što često nije moguće već na prvom pregledu postaviti dijagnozu vrste primarne glavobolje jer nisu zadovoljeni svi dijagnostički kriteriji. Ta je podjela ujedno služila i u predviđanju razvoja primarnih glavobolja kombinirajući kliničke karakteristike ispitanika i njihove glavobolje te vrijednosti CGRP-a.

Sljedeća važna razlika od dosadašnjih istraživanja jest da je svaka ispitna skupina podijeljena u podskupine prema specifičnoj dobi početka tegoba: 5 - 7 godina, 7 - 12 godina i 12 - 18 godina.

Vrijednosti CGRP-a određivane su interiktalno jer smo htjeli proučiti može li CGRP biti prediktor migrene i izvan napadaja glavobolje.

Među skupinama nije bilo značajne razlike u dobi ispitanika i nije bilo značajne razlike po spolu među skupinama s tenzijskom i migrenskom glavoboljom.

Kontrolna skupina ispitanika

Iako je CGRP otkriven '80-ih godina prošlog stoljeća i od tada se kontinuirano proučava njegova uloga u patofiziologiji migrene, još uvijek nisu utvrđene referentne vrijednosti CGRP-a u zdravih ispitanika, a niti u ispitanika s migrenom. Kontrolna skupina ispitanika u ovom istraživanju sačinjena je od zdrave djece 5 - 18 godina, bez poznatih anamnestičkih podataka o težim ili kroničnim bolestima i bez anamnestičkih podataka o primarnoj ili sekundarnoj glavobolji. Medijan plazmatske vrijednosti CGRP-a u kontrolnoj skupini iznosio je 20,4 pg/ml (interkvartilni raspon 12,9 – 63,9). Nisu pronađene statistički značajne razlike među podskupinama po specifičnoj dobi, ali se uočio trend porasta CGRP-a s porastom dobi djeteta. Nije bilo značajne razlike u vrijednosti CGRP-a ovisno o spolu ispitanika.

Tenzijska skupina ispitanika

Tenzijsku skupinu ispitanika sačinjavali su ispitanici sa zadovoljenim kriterijima za dijagnozu TTH ili pTTH prema dijagnostičkim kriterijima ICHD - 3. Ispitanici su bili podijeljeni u podskupine s obzirom na dob početka glavobolje: < 7 godina, 7 - 12 godina i > 12 godina. U ovom istraživanju u ispitanika tenzijske skupine nisu nađene povišene vrijednosti CGRP-a u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika (medijan 17,3 vs. 20,4 pg/ml; interkvartilni raspon 9,8 – 60,8 vs. 12,9 – 63,9). Nije bilo razlike u vrijednosti CGRP-a ovisno o dobi početka tenzijske glavobolje niti o spolu ispitanika.

U dosadašnjim istraživanjima, TTH nije bila povezana s povišenim vrijednostima CGRP-a u plazmi ispitanika niti u epizodičnoj niti u kroničnoj TTH, iako se patofiziološki mehanizmi poput centralne senzitivizacije preklapaju u migreni i TTH sugerirajući, barem dijelom, preklapanje patofizioloških mehanizama boli u objema skupinama primarnih glavobolja (316 – 318). Ta istraživanja odnose se isključivo na odraslu populaciju ispitanika jer niti jedno istraživanje odnosa CGRP-a i TTH nije provedeno u djece.

Migrenska skupina ispitanika

Migrensku skupinu sačinjavali su ispitanici sa zadovoljenim kriterijima za dijagnozu MO, MA, pMO ili pMA prema dijagnostičkim kriterijima ICHD - 3. Ispitanici su kao i u tenzijskoj skupini bili podijeljeni u podskupine s obzirom na dob početka glavobolje: < 7 godina, 7 - 12 godina i > 12 godina. Plazmatske vrijednosti CGRP-a u migrenskoj skupini bile su značajno više nego u tenzijskoj i kontrolnoj skupini ispitanika (medijan 245,5 vs. 17,3 vs. 20,4 pg/ml; interkvartilni raspon 33,5 – 813,4 vs. 9,8 – 60,8 vs. 12,9 – 63,9).

Ovo je istraživanje podudarno s istraživanjem Fana i suradnika u kojima su kod ispitanika s migrenom nađene povišene vrijednosti CGRP-a interiktalno u usporedbi sa skupinom ispitanika s ne - migrenskom glavoboljom i kontrolnom skupinom ispitanika (229), kao i s radom Liua i suradnika gdje su interiktalne vrijednosti CGRP-a bile povišene u ispitanika s MO i ispitanika s MA u usporedbi s kontrolnom skupinom (231).

Tri istraživanja provedena na dječjoj populaciji nisu potvrdila povišene vrijednosti CGRP-a u ispitanika s migrenom u usporedbi s kontrolnom skupinom u interiktalnom razdoblju (227, 228, 230). U istraživanju Gallai i suradnika nije bilo razlike u interiktalnoj vrijednosti CGRP-a između kontrolne i migrenske skupine koja je obuhvaćala

ispitanike s MO i MA. Razlika između navedenog istraživanja i ovog istraživanja je u tomu što su migrensku skupinu činili adolescenti $15,4 \pm 2,3$ godine, razina CGRP-a u venskoj krvi određivana je RIA metodom, a trajanje glavobolje bilo je 1 - 4 sata prema tada važećim kriterijima ICHD - 2 (227). U istraživanju Hancija i suradnika, migrensku skupinu sačinjavali su ispitanici s MO u dobi 6 - 18 godina, značajno je više bilo ispitanica, razina CGRP-a u venskoj krvi određivana je ELISA metodom i nije bilo razlike u interiktalnoj vrijednosti CGRP-a između kontrolne skupine ispitanika i ispitanika s MO, ali nije bilo niti razlike u usporedbi s iktalnim vrijednostima CGRP-a. Nije nađena korelacija između razine CGRP-a i trajanja tegoba i učestalosti glavobolje, no druge karakteristike migrene u ispitanika nisu opisane (230). U istraživanju Fana i suradnika uspoređivane su vrijednosti CGRP-a među ispitanicima s migrenom, nemigrenskom glavoboljom i kontrolnom skupinom ispitanika, iktalno i interiktalno. Razlike između interiktalnih vrijednosti migrenske i ne - migrenske skupine nisu bile statistički značajne, no u skupinu ne - migrenske glavobolje svrstani su ispitanici koji nisu zadovoljili kriterije ICHD -2 za dijagnozu migrene te ispitanici koji su imali sekundarnu ili tenzijsku glavobolju (228).

Iz priloženog je jasno da su metodologije istraživanja i karakteristike ispitnih skupina među istraživanjima bile različite pa niti rezultati ne mogu biti usporedivi.

Važnost ovog istraživanja je usporedba vrijednosti CGRP-a kod tenzijske glavobolje i migrene zbog često preklapajućih karakteristika tih dviju vrsta glavobolja, osobito u djece mlađe od 7 godina. Do sada nije provedeno niti jedno istraživanje interiktalnih vrijednosti CGRP-a u ispitanika s migrenskom i tenzijskom glavoboljom u djece. Dva dosadašnja istraživanja uspoređivala su interiktalne vrijednosti plazmatskog CGRP-a u ispitanika s migrenom i ispitanika s ne - migrenskom glavoboljom koja je obuhvaćala tenzijsku glavobolju i sekundarne glavobolje (228, 229).

Budući da su različita istraživanja dosad potvrdila povišene razine CGRP-a tijekom migrenskog napadaja (216, 296, 304, 319), ali i interiktalno (220, 221, 257, 298, 300), postavlja se pitanje jesu li razlozi povišenog interiktalnog CGRP-a u djece isti kao u odraslih, s obzirom na to da je većina potvrdnih istraživanja provedena na ispitanicima s kroničnom migrenom, koja je izuzetno rijetka u dječjoj dobi.

Isprva se mislilo da je razlog interiktalnom povišenju CGRP-a u bolesnika s migrenom posljedica generalizirane abnormalnosti u otpuštanju CGRP-a iz osjetnih živčanih

vlakana i da ta abnormalnost može biti povezana s abnormalnom vaskularnom kontrolom (317). Razlika u vrijednosti CGRP-a u epizodičnoj migreni (EM) u usporedbi s CM navela je istraživače da zaključe da je rjeđa, odnosno epizodična aktivacija TGVS-a uzrok nižim razinama CGRP-a u EM (298). Studije u kojima je CGRP u EM bio povišen interiktalno bile su one koje su provedene u tercijarnim centrima podrazumijevajući time da su uključeni ispitanici s težim oblikom migrene po učestalosti, intenzitetu boli i trajanju tegoba (220,221).

Stalno otpuštanje CGRP-a potaknuto učestalom glavoboljom, kao što je u CM, inducira senzitivizaciju centralnih trigeminalnih neurona, a elektrofiziološki podatci sugeriraju da mozak ostaje hiperekscitabilan i između epizoda migrene i predisponira osobu za daljnje napadaje migrene (320). CGRP na razini kralježnične moždine doprinosi razvoju povećane sinaptičke signalizacije među nociceptorima i spinalnim neuronima u bolnom putu. Promijenjeni signalni putevi aktiviraju potom različite faktore transkripcije. Aktivirani transkripcijski faktori pokreću promjene u ekspresiji gena koji doprinose dugoročnim promjenama u ekscitabilnosti i održavaju hiperalgeziju (321), odnosno putevi za prijenos boli postaju senzitivizirani ponovljenim epizodama trigeminalne aktivacije pri čemu su promjene u hemodinamici moždanih krvnih žila tek epifenomen aktivacije TGVS-a. Dokazano je da su bolesnici s CM osjetljiviji na egzogeni CGRP, što bi sugeriralo da CGRP djeluje i kao modulator nociceptivnog prijenosa u trigeminalnom sustavu (322). Moguće je da je reaktivnost TGVS-a mozga u razvoju drugačija nego u odrasloj dobi i da se poticaj za aktivaciju TGVS-a i senzitivizaciju centralnih trigeminalnih neurona u djece razlikuje.

Migrena bez aure i migrena s aurom

U ovom istraživanju ispitanici s MA imali su značajno niže vrijednosti CGRP-a nego ispitanici s MO (medijan 23,3 interkvartilni raspon (11,7 – 271,6) vs. 249,0 (59,8 – 894,9)), a u usporedbi ispitanika s MA s kontrolnom skupinom nije bilo značajne razlike u interiktalnim vrijednostima CGRP-a (medijan 23,2 vs. 20,4).

S obzirom na dob početka glavobolje, kod ispitanika > 12 godina nije bilo statistički značajne razlike u vrijednosti CGRP-a između MO i MA skupine, no razlika je bila značajna u skupini kod koje je glavobolja počela u dobi 7 - 12 godina. Objavljena istraživanja koja su uspoređivala interiktalne razine CGRP-a u MO i MA u dječjoj dobi, pokazala su da nema razlike u interiktalnim vrijednostima CGRP-a između MO i MA

(227, 231). Niti u jednom od tih istraživanja nije bilo stratifikacije ispitanika po dobnim skupinama, no u prvom su istraživanju sudjelovali isključivo ispitanici adolescentne dobi (227) kod kojih niti u ovom istraživanju nije nađena statistički značajna razlika u vrijednosti CGRP-a između MO i MA. U istraživanju Liua i suradnika, ispitanici s MA bili su stariji od ispitanika s MO, a u usporedbi s našim ispitanicima imali su značajno veći broj napadaja migrene mjesečno (231).

Studija koja je izvijestila o nižim interiktalnim vrijednostima CGRP-a ispitanika s MA u usporedbi s ispitanicima s MO, iako bez statističke značajnosti, studija je Fana i suradnika, no u tom istraživanju nije nađena značajna razlika među interiktalnim CGRP-vrijednostima u ispitanika s migrenom i ispitanika s nemigrenskom glavoboljom (228). Jedino istraživanje koje je dokazalo niže interiktalne vrijednosti ispitanika s MA u odnosu na ispitanike s MO je istraživanje vrijednosti CGRP-a u EM odraslih bolesnika (221).

Kada usporedimo značajke glavobolja u ispitanika s MA i ispitanika s MO u ovom istraživanju, nalazimo da nema razlike u trajanju tegoba niti trajanju napadaja glavobolje, iako ispitanici s MO imaju veću učestalost napadaja glavobolje, no bez statističke značajnosti.

U dvama istraživanjima u dječjoj dobi uspoređivane su iktalne vrijednosti CGRP-a u MA i MO. Rezultati su pokazali da su iktalne vrijednosti CGRP-a u MA više nego interiktalne i da su te vrijednosti više nego iktalne vrijednosti u MO (227, 231) te je zaključeno da CGRP može potaknuti simptome aure uplitanjem u nastanak CSD-a, a potom CSD utječe na dodatnu produkciju endogenog CGRP-a (323).

Suprotno od ovog zaključka, u recentnoj studiji koja je proučavala učinkovitost anti – CGRP - monoklonskih protutijela na MA, nađeno je da ti lijekovi djeluju na senzitivaciju TGVS-a i time smanjuju ili zaustavljaju fazu boli u MA, a istovremeno nemaju utjecaj na pojavnost aure (324) što bi značilo da CGRP nije nužan za pokretanje CSD-a i da je CSD izolirano glavni čimbenik koji dovodi do porasta CGRP-a djelovanjem na TGVS. Slično ovome zaključku, u radu Al-Khazalia i suradnika pokazano je da aura smanjuje vjerojatnost razvoja egzogenim CGRP-om inducirane migrene (325).

Aura bez migrene javlja se u 4 % oboljelih od MA mlađih od 50 godina, a taj postotak raste s porastom dobi oboljelih (326) iz čega se može zaključiti da je pojavnost aure

dobno specifična. U ovom istraživanju u ispitanika s MA razina CGRP-a raste s porastom dobi početka migrene.

S obzirom na pojavnost CSD-a samo u MA, moguće je da se patofiziologija migrene razlikuje ovisno o tipu migrene čemu u prilog govore slikovne pretrage koje su pokazale razliku u debljini korteksa i cerebralnom protoku krvi između bolesnika s MO i bolesnika s MA (327).

Osim toga, poznato je da CGRP ne potiče migrenski napadaj u hemiplegičnoj migreni, jednom od oblika migrene s aurom (328), pa je jasno da nemaju svi oblici MA istu patofiziologiju.

6.4.1. Povezanost razine CGRP-a s demografskim i kliničkim obilježjima ispitanika

Spol ispitanika

U ovom istraživanju sudjelovao je 81 (46 %) ispitanik muškog spola i 97 ispitanica (54 %) ženskog spola. U kontrolnoj skupini značajnije je bio zastupljen muški spol (58 %), a ženski je spol bio zastupljeniji u skupini ispitanika s tenzijskom glavoboljom i migrenom (66 %; 55 %). Nije bilo značajne razlike po spolu između tenzijske skupine i migrenske skupine ispitanika. Vrijednosti CGRP-a nisu se razlikovale ovisno o spolu niti u kontrolnoj niti u migrenskoj skupini ispitanika što je podudarno s rezultatima dobivenim u dosadašnjim istraživanjima u djece, ali i u odraslih ispitanika (221, 229, 230, 329).

Dob ispitanika

U ovom istraživanju ispitanici su stratificirani s obzirom na dob početka glavobolje u tri dobne skupine (5 - 7 godina, 7 - 12 godina, 12 - 18 godina) i nije bilo razlike u dobi početka glavobolje među skupinama s tenzijskom i migrenskom glavoboljom.

Stratifikacija prema dobi nije učinjena niti u jednom do sada objavljenom istraživanju, iako se karakteristike primarnih glavobolja, a osobito migrene, mijenjaju ovisno o dobi djeteta. Za pretpostaviti je da su patofiziološki mehanizmi u podlozi migrene koji dovode do različite ekspresije bolesti u odraslih i djece, dobno ovisni i moguće je da interferiraju s proizvodnjom CGRP-a, reaktivnosti TGVs-a i djelovanjem CGRP-a kao pokretačem migrenske boli mozga u razvoju.

U ovom istraživanju proučen je utjecaj dobi početka migrene na interiktalnu razinu CGRP-a. U ispitanika s MO je vrijednost CGRP-a u istim rasponima neovisno o dobi početka migrene. U ispitanika s MA nađeno je da se porastom dobi početka glavobolje bilježi i porast vrijednosti CGRP-a. Iz navedenoga proizlazi da visina plazmatskog CGRP-a korelira s dobi ispitanika u MA. U istraživanju Perez-Pereda i suradnika nađena je obrnuto proporcionalna korelacija između dobi ispitanika i vrijednosti CGRP-a koja korelira s promjenama u jačini migrenskog napadaja uslijed starenja, a što bi moglo značiti manju aktivaciju TGVS-a tijekom napada migrene i time smanjeno oslobađanje neuropeptida (298). S obzirom na to da se dječja migrena po svojim karakteristikama razlikuje od migrene odraslih, moguće je povući paralelu između kliničkih značajki migrene u djece i migrene u osoba starije dobi jer je poznato da migrena u obje skupine ima slabije izraženu komponentu jednostrane, pulsirajuće boli (330). U istraživanjima na odrasloj populaciji izviješteno je o oprečnim rezultatima – u studiji Cernuda-Morollón i suradnika i Leea i suradnika na vrijednosti CGRP-a nije utjecala dob (257, 306), dok je drugim studijama zabilježen utjecaj dobi (298, 318).

Obiteljska anamneza

U ovom je istraživanju obiteljska anamneza bila pozitivna u 45 % ispitanika migrenske skupine, a koristeći Mann - Whitney U test nismo našli povezanosti vrijednosti CGRP-a s pozitivnom obiteljskom anamnezom u ispitanika s migrenom. Jedini do sada objavljeni podatak za migrenu dječje dobi je iz studije Fana i suradnika gdje je nađena pozitivna korelacija između vrijednosti CGRP-a i pozitivne obiteljske anamneze za migrenu s očeve strane (228).

6.4.2. Povezanost razine CGRP-a s karakteristikama glavobolja

Broj napadaja glavobolje i učestalost glavobolje

Dosadašnja su istraživanja korelacije vrijednosti CGRP-a s učestalosti i dužinom trajanja napadaja migrene u djece oprečna. U istraživanju Hancia i suradnika, razina CGRP-a nije korelirala s učestalosti i trajanjem napadaja migrene (230), dok su Liu i suradnici izvijestili o korelaciji vrijednosti CGRP-a s trajanjem napadaja (> 6 sati) i učestalošću napadaja (< 15 napadaja / mjesečno) migrene (231). Posebno je zanimljiv rezultat istraživanja Gallaia i suradnika gdje je iktalna razina CGRP-a bila u korelaciji s intenzitetom i trajanjem glavobolje, pri čemu su se vrijednosti CGRP-a vratile na bazalnu razinu izlučivanja nakon završetka napadaja migrene, po čemu je zaključeno

da je migrena u djece epizodična bolest (227). Sličan rezultat u odraslih ispitanika podastrijet je u istraživanju Gupta i suradnika, gdje je nađena pozitivna korelacija između iktalne razine CGRP-a i trajanja i učestalosti glavobolje, no nije potvrđena viša interiktalna vrijednost CGRP-a u ispitanika s migrenom u odnosu na kontrolnu i tenzijsku skupinu ispitanika (318). S obzirom na dokazanu činjenicu da je vrijednost CGRP-a viša u ispitanika s CM nego s EM u odraslih (298,331), očekivali smo da učestalije i duže trajanje migrenske glavobolje u dječjoj dobi pokazuje istu korelaciju.

U ovom istraživanju nismo potvrdili hipotezu da je razina CGRP-a pozitivno povezana s učestalošću napadaja migrene i trajanjem napadaja migrene (Pearsonov koeficijent korelacije za učestalost migrene 0,136 ($P = 0,28$); Pearsonov koeficijent korelacije za trajanje migrenskoga napadaja 0,029 ($P = 0,81$)). Taj je rezultat podudaran s istraživanjima EM u odraslih bolesnika u kojima također nije nađena korelacija između učestalosti i trajanja napadaja migrene s razinom CGRP-a (221, 222), kao i s istraživanjem u kojem je incidencija migrenskih napadaja izazvanih egzogenim CGRP-om bila usporediva u EM i CM (325).

Treba svakako uzeti u obzir da je ovo istraživanje provedeno na relativno malom uzorku ispitanika, posebno kada se pogleda raspodjela prema tipovima migrene. Povećanje broja ispitanika moglo bi dovesti do jače korelacije između CGRP-a i trajanja, kao i učestalosti migrenskih glavobolja.

Karakteristike boli

U ovom istraživanju nađena je značajna razlika u lokalizaciji, karakteru, intenzitetu boli i pogoršanju boli na fizičku aktivnost između tenzijske i migrenske skupine ispitanika, no nije nađena korelacija vrijednosti CGRP-a s karakteristikama boli u ispitanika s migrenom.

U dosad objavljenim istraživanjima na dječjoj populaciji nađena je pozitivna korelacija između vrijednosti CGRP-a i obostrane temporalne lokalizacije glavobolje (231); frontalne i okcipitalne lokalizacije glavobolje (228) kao i pozitivna korelacija između vrijednosti CGRP-a i pogoršanja glavobolje na fizičku aktivnost (228).

Popratne tegobe / simptomi

U ovom je istraživanju u skupini ispitanika s migrenom bilo značajno više popratnih tegoba u obliku mučnine, povraćanja, fotofobije ili fonofobije u odnosu na ispitanike s tenzijskom glavoboljom, no nije nađena korelacija između vrijednosti CGRP-a i

popratnih tegoba u ispitanika s migrenom. U istraživanju Liua i suradnika nađena je pozitivna korelacija između vrijednosti CGRP-a i mučnine kao popratnom tegobom migrene što je objašnjeno postojanjem CGRP-a u enteralnom živčanom sustavu (231).

Aura

U ovom istraživanju nije nađena razlika u vrijednosti CGRP-a u odnosu na vrstu aure kod ispitanika s MA što je podudarno s prethodno objavljenim rezultatima gdje također nije nađena razlika u vrijednosti CGRP-a ovisno o vrsti aure (vizualna, senzorička, motorička) (231).

6.4.3. Povezanost razine CGRP-a s dijagnostičkim pretragama

Iako se dijagnoza migrene postavlja klinički, u većine oboljelih učini se dijagnostička obrada u svrhu isključenja sekundarnih glavobolja. Većina naših ispitanika obrađena je prethodno od strane pedijatra u primarnoj ili sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti. U ovom smo istraživanju korelirali vrijednosti CGRP-a s abnormalnim nalazima EEG-a, MRI / MRA mozga i TCCD-a. Nismo našli korelacije između razine CGRP-a i rezultata dijagnostičkih pretraga, a nije nađena niti korelacija između vrijednosti CGRP-a i hemodinamskih značajki ispitanika s migrenom u interiktalnim TCCD mjerenjima.

6.4.4. Uloga CGRP-a u predviđanju tenzijske glavobolje i migrene

Utjecaj CGRP-a na vjerojatnost pojavnosti migrene ispitao se logističkom regresijom pri čemu omjer izgleda (OR) iznosi 1,01 što sugerira da postoji veća vjerojatnost pojave migrene u onih ispitanika s višim vrijednostima CGRP-a, iako je ta vjerojatnost minimalna.

Uloga CGRP-a u predviđanju tenzijske glavobolje i migrene ispitana je ROC analizom. CGRP nije značajan prediktor tenzijske glavobolje u usporedbi s kontrolom (AUC = 0,549; senzitivnost = 28,8, specifičnost = 88,7, $P = 0,37$), no značajan je dijagnostički pokazatelj migrene u usporedbi s kontrolom (AUC = 0,779; senzitivnost = 51,5, specifičnost = 94,3, $P < 0,001$) i u usporedbi s tenzijskom glavoboljom (AUC = 0,799; senzitivnost = 56,1, specifičnost = 93,2, $P < 0,001$).

U istraživanju Liua i suradnika promatran je CGRP kao dijagnostički pokazatelj migrene u usporedbi s kontrolnom skupinom ispitanika. ROC analizom dobivena je

površina ispod krivulje od 0,869 (AUC) uz specifičnost testa od 76,62 % i senzitivnost od 85,53 % i točku razlučivanja iznad vrijednosti CGRP-a od 94,29 pg/ml, no dijagnoza migrene u tome istraživanju nije se temeljila isključivo na ICHD - 3 kriterijima (231). U ovom istraživanju dobivena je viša specifičnost i manja senzitivnost što je posljedica strogih uključnih i isključnih kriterija pri čemu su iz migrenske skupine isključeni ispitanici koji nisu imali zadovoljene sve dijagnostičke kriterije za migrenu prema kriterijima ICHD - 3, dok su ispitanici kojima je manjkao jedan od kriterija svrstani u skupinu vjerojatne migrene bez aure / vjerojatne migrene s aurom.

Ako se promatra izdvojeno MO, tada je CGRP značajan dijagnostički pokazatelj MO u usporedbi s tenzijskom i kontrolnom skupinom ispitanika i to izraženije nego je dokazano za ukupnu migrensku skupinu uz veću površinu ispod krivulje (AUC 0,85 vs. 0,779) i uz veću senzitivnost testa (85 vs. 51,5) što je posljedica izdvajanja MA - podskupine bolesnika koji su interiktalno imali značajno niže vrijednosti CGRP-a od MO - podskupine.

ROC-analiza CGRP-a kao dijagnostičkog pokazatelja MA nije pokazala značaj u usporedbi s kontrolnom niti tenzijskom skupinom ispitanika.

S obzirom na to da smo ukupni broj ispitanika s migrenskom glavoboljom raspodijelili u podskupine MO, MA, pMO i pMA, nije učinjena regresijska analiza za te podskupine zbog male veličine uzorka. Da bi se procijenila dijagnostička vrijednost CGRP-a u slučaju pMO, pMA i pTTH, učinjena je ROC analiza koja je pokazala značajnu dijagnostičku vrijednost CGRP-a u pMO, no nije dokazala dijagnostičku vrijednost tog neuropeptida u pMA i pTTH. Rezultati za pTTH u smislu da CGRP ne pokazuje dijagnostičku vrijednost u tome tipu tenzijske glavobolje kao niti u TTH bili su očekivani.

Usprkos brojnim dokazima da je CGRP jedan od glavnih faktora u genezi migrenske boli i usprkos tome što je proučavanje CGRP-a dovelo do najvažnijeg napretka u terapiji migrene u posljednjih nekoliko desetljeća, i dalje nisu razjašnjeni svi dijelovi patofiziologije migrenske boli. Lijekovi koji inhibiraju CGRP - monoklonska protutijela na CGRP (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) ili CGRP - receptor (erenumab) i antagonisti CGRP - receptora ili gepanti (rimegepant, ubrogepant, atogepant) učinkoviti su u prevenciji migrenskih napadaja i akutnom napadaju migrene (332 – 335), no oko 30 % ispitanika ne odgovara na terapiju tim specifičnim lijekovima. U istraživanju Alpuente i suradnika definirane su dvije skupine migrenskih napadaja

kod ispitanika s epizodičnom migrenom – CGRP - ovisni i CGRP - neovisni. CGRP - ovisni napadaji javljaju se u preko 70 % oboljelih (299) što je dokaz da nije svaki migrenski napadaj ovisan o CGRP-u, čime možemo objasniti i rezultate ovog istraživanja.

U posljednjih nekoliko godina identificirani su novi potencijalni generatori i medijatori migrenske boli osim CGRP-a kao što su PACAP, VIP, amilin, adrenomedulin (336 – 338) što je posljedica daljnjeg traganja za objašnjenjem patofiziologije, a koje bi u konačnici, dovelo do terapijskih implikacija i za one oboljele kod kojih dosadašnja preventivna i abortivna terapija migrene nije učinkovita.

Prevalencija primarnih glavobolja u djece i adolescenata je u porastu (8, 339). Postavljanje točne i rane dijagnoze primarne glavobolje izazovna je zbog nepostojanja specifičnih dijagnostičkih testova i biomarkera kojima bi razlikovali tenzijsku i migrensku glavobolju. Rana dijagnoza preduvjet je za specifičnu terapiju ili sekundarnu prevenciju koje bi dovele do smanjenja konverzije EM u CM, čija se incidencija povećava s trajanjem glavobolje noseći sa sobom i veću vjerojatnost pratećih komorbiditeta koji značajno narušavaju kvalitetu života oboljelih.

Glavna snaga ove studije je prospektivni dizajn i izbor ispitanika prema strogim uključnim i isključnim kriterijima omogućujući time rezultate koji se odnose isključivo na migrenu i tenzijsku glavobolju prema ICHD - 3 kriterijima za razliku od prethodnih studija koje su uključivale ispitanike na temelju kliničkih kriterija za dijagnozu migrene i tenzijske glavobolje što je dovelo do nehomogenosti skupina ispitanika.

Nekomparabilnost među studijama osim zbog nehomogenosti skupina ispitanika posljedica je i različite metodologije mjerenja plazmatskog CGRP-a pri čemu smo u ovoj studiji poštivali preporuke za standardizaciju studijskih protokola, a svi su uzorci obrađeni u istom laboratoriju i od strane istog istraživača.

Klinička važnost ovog istraživanja je usporedba interiktalnih vrijednosti CGRP-a u ispitanika s tenzijskom glavoboljom i migrenom u dječjoj dobi što do sada nikada nije učinjeno. Sljedeća važnost je da smo ispitanike stratificirali prema dobi početka glavobolje što je izuzetno važno za ispitanike čija je dob početka tegoba bila prije 7. godine života s obzirom na to da se karakteristike glavobolje u toj životnoj dobi razlikuju od karakteristika u ostalim dobnim skupinama.

Nedostatci studije

Ograničenje ovog istraživanja je veličina uzorka koja je bila mala s obzirom na prevalenciju primarnih glavobolja zbog čega bi za veću pouzdanost i dijagnostičku snagu bilo dobro nastaviti istraživanje na većem broju ispitanika. Iako smo prilagodili preliminarne izračune veličine uzorka, sadašnju veličinu uzorka treba povećati kako bismo mogli provesti višestruke usporedbe podskupina ispitanika i stratificirane analize. Osim broja ispitanika, potencijalni učinak na ukupne rezultate istraživanja ima i činjenica da je ovo istraživanje monocentrično. Populacija u studiji sastojala se od bolesnika upućenih u tercijarni centar što je moglo rezultirati pristranim uzorkom koji ne predstavlja prosječno dijete s glavoboljom. Iz tog razloga, možda su propuštene kliničke značajke primarnih glavobolja prisutne u općoj populaciji, a koje nisu vidljive u ovom uzorku ispitanika. Podatci koji su prikupljeni (učestalost migrene, trajanje glavobolje, popratne tegobe, itd.) ovisili su o sjećanju ispitanika i / ili roditelja što je moglo rezultirati u pristranosti prikupljenih podataka.

Imajući na umu ta ograničenja, čini se da su interiktalne razine CGRP-a donekle specifične i osjetljive za migrenu u djece, osobito ako izolirano promatramo migrenu bez aure, no ti rezultati predstavljaju samo pregled presjeka tijekom određenog razdoblja bolesti s obzirom na to da epidemiološke studije govore o migreni kao o cjeloživotnoj bolesti. Stvarna bi vrijednost razine CGRP-a bila moguća samo uz longitudinalne podatke i praćenje bolesnika s migrenom tijekom djetinjstva, adolescencije i odrasle dobi. Svakako su potrebna daljnja istraživanja u djece mlađe dobne skupine s obzirom na manjkave podatke za MA u mlađoj dobnoj skupini, a koja bi uključivala i CGRP u ispitanika s epizodičnim sindromima koji mogu biti povezani s migrenom.

7. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Vrijednosti CGRP-a više su kod ispitanika s migrenom u odnosu na zdrave ispitanike i na ispitanike s tenzijskom glavoboljom.
- Vrijednosti CGRP-a razlikuju se kod ispitanika s migrenom bez aure i kod ispitanika s migrenom s aurom u predadolescentnoj skupini.
- Vrijednosti CGRP-a kod ispitanika s migrenom s aurom ne razlikuju se od vrijednosti u kontrolnoj skupini ispitanika i u ispitanika s tenzijskom glavoboljom.
- Dijagnostička vrijednost CGRP-a potvrđena je u migreni bez aure i vjerojatnoj migreni bez aure, ali nije potvrđena u migreni s aurom i vjerojatnoj migreni s aurom. Zbog toga, rezultati dobiveni u ovom istraživanju ne dopuštaju konačan zaključak da temeljem vrijednosti CGRP-a možemo predvidjeti razvoj migrene nakon prvog napadaja migrene u djece.
- Provedena studija prema postavljenoj hipotezi i dobivenim rezultatima nije potvrdila postojanje statistički značajne pozitivne povezanosti između razine CGRP-a i učestalosti i trajanja napadaja migrene u djece.
- Nije se našla povezanost razine CGRP-a i srednjih brzina strujanja krvi mjereno transkranijalnim kolor doplerom u arterijama Wilisijevog kruga i vertebrobazilarnog sliva.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Glavni cilj istraživanja bio je usporediti interiktalne vrijednosti serumskog CGRP-a među trima skupinama ispitanika dječje dobi: ispitanika s migrenskom glavoboljom, ispitanika s tenzijskom glavoboljom i kontrolnom skupinom ispitanika. Specifični ciljevi bili su ispitati utjecaj CGRP-a kao prediktivnog čimbenika na učestalost i trajanje migrenskih napadaja u dječjoj dobi i razvoj migrene nakon prvog napadaja glavobolje. Drugi specifični cilj bio je odrediti povezanost između dobivenih vrijednosti CGRP-a i srednjih brzina strujanja krvi mjereno transkranijalnim kolor doplerom u arterijama Wilisijevog kruga i vertebrobazilarnog sliva.

Nacrt studije: Istraživanje je ustrojeno kao prospektivno opservacijsko istraživanje.

Ispitanici i metode: Istraživanje je provedeno na 178 ispitanika od kojih je 53 ispitanika kontrolne skupine, 59 ispitanika s tenzijskom glavoboljom i 66 ispitanika s migrenskom glavoboljom. Ispitanike smo stratificirali prema dobi početka glavobolje i podtipu glavobolje. Određivanje CGRP-a učinjeno je ELISA metodom. Srednje brzine strujanja krvi u cerebralnoj cirkulaciji mjerene su transkranijalnim kolor doplerom.

Rezultati: Nađene su značajno više interiktalne vrijednosti CGRP-a u ispitanika migrenske skupine od ispitanika s tenzijskom glavoboljom i kontrolne skupine ispitanika bez značajne razlike među dvjema potonjim skupinama. Vrijednosti CGRP-a bile su više u ispitanika s MO nego u ispitanika s MA, najizraženije u predadolescentnoj skupini ispitanika. Nije potvrđena pozitivna povezanost između razine CGRP-a i učestalosti i trajanja napadaja migrene u djece. Nije nađena povezanost razine CGRP-a i srednjih brzina strujanja krvi mjereno transkranijalnim kolor doplerom u cerebralnim krvnim žilama.

Zaključak: Povišena vrijednost CGRP-a indikativna je za pedijatrijsku migrenu s varijacijama temeljenim na tipu migrene i dobi početka glavobolje.

Ključne riječi: dječja dob; glavobolja; migrena; peptid povezan s kalcitoninskim genom; tenzijska glavobolja

9. SUMMARY

Predictive value of calcitonin gene-related peptide in childhood migraine

Objectives: The main aim of the study was to compare interictal CGRP levels among three groups of child participants: participants with migraine headaches, participants with tension-type headaches, and a control group of participants. The specific objectives were to investigate the influence of CGRP as a predictive factor on the frequency and duration of migraine attacks in childhood and the development of migraine after the first headache attack. Another specific objective was to determine the correlation between the obtained CGRP values and mean blood flow velocities measured by transcranial color Doppler in the arteries of the Circle of Willis and the vertebrobasilar system.

Study design: The study was designed as a prospective observational study.

Participants and methods: The study was conducted on 178 participants, including 53 participants from the control group, 59 participants with tension-type headache, and 66 participants with migraine headache. Participants were stratified by age of headache onset and headache subtype. CGRP was determined using the ELISA method. Mean blood flow velocities in cerebral circulation were measured by transcranial color Doppler.

Results: Significantly higher interictal CGRP values were found in participants in the migraine group compared to participants with tension-type headaches and the control group, with no significant difference between the latter two groups. CGRP levels were higher in MO than in MA participants, most pronounced in the pre-adolescent group. A positive correlation between CGRP levels and the frequency and duration of migraine attacks in children was not confirmed. No correlation was found between CGRP levels and mean blood flow velocities measured by transcranial color Doppler in cerebral blood vessels.

Conclusion: Elevated CGRP levels are indicative of pediatric migraine with variations based on the type of migraine and age of headache onset.

Keywords: calcitonin gene-related peptide; childhood; headache; migraine; tension-type headache

10. LITERATURA

1. Philipp J, Zeiler M, Wöber C, Wagner G, Karwautz AFK, Steiner TJ, et al. Prevalence and burden of headache in children and adolescents in Austria – a nationwide study in a representative sample of pupils aged 10–18 years. *J Headache Pain*. 2019 Nov 6;20(1):101.
2. Arruda MA, Bigal ME. Behavioral and emotional symptoms and primary headaches in children: a population-based study. *Cephalalgia*. 2012 Nov;32(15):1093–100.
3. Onofri A, Olivieri L, Silva P, Bernassola M, Tozzi E. Correlation between primary headaches and learning disabilities in children and adolescents. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2022 Feb;74(1):1–6.
4. Guidetti V, Galli F. Evolution of headache in childhood and adolescence: an 8-year follow-up. *Cephalalgia*. 1998 Sep;18(7):449–54.
5. Law EF, Blume H, Palermo TM. Longitudinal Impact of Parent Factors in Adolescents With Migraine and Tension-Type Headache. *Headache*. 2020 Sep;60(8):1722–33.
6. Abu-Arafeh I, Gelfand AA. The childhood migraine syndrome. *Nat Rev Neurol*. 2021 Jul;17(7):449–58.
7. Stovner LJ, Hagen K, Linde M, Steiner TJ. The global prevalence of headache: an update, with analysis of the influences of methodological factors on prevalence estimates. *J Headache Pain*. 2022 Apr 12;23(1):34.
8. Onofri A, Pensato U, Rosignoli C, Wells-Gatnik W, Stanyer E, Ornello R, et al. Primary headache epidemiology in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023 Feb 14;24(1):8.
9. Al-Twaijri WA, Shevell MI. Pediatric migraine equivalents: occurrence and clinical features in practice. *Pediatr Neurol*. 2002 May;26(5):365–8.
10. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population-based studies. *Dev Med Child Neurol*. 2010 Dec;52(12):1088–97.
11. Victor TW, Hu X, Campbell JC, Buse DC, Lipton RB. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia*. 2010 Sep;30(9):1065–72.
12. Tarasco V, Grasso G, Versace A, Castagno E, Ricceri F, Urbino A, et al. Epidemiological and clinical features of migraine in the pediatric population of Northern Italy. *Cephalalgia*. 2016 May;36(6):510–7.
13. Genizi J, Khourieh Matar A, Zelnik N, Schertz M, Srugo I. Frequency of pediatric migraine with aura in a clinic-based sample. *Headache*. 2016 Jan;56(1):113–7.

14. Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine. *Int J Epidemiol*. 1995 Jun;24(3):612–8.
15. Genizi J, Srugo I, Kerem NC. The cross- ethnic variations in the prevalence of headache and other somatic complaints among adolescents in Northern Israel. *J Headache Pain*. 2013 Mar 4;14(1):21.
16. Sedlic M, Mahovic D, Kruzliak P. Epidemiology of Primary Headaches Among 1,876 Adolescents: A Cross-Sectional Survey. *Pain Med*. 2016 Feb;17(2):353–9.
17. Lipton RB, Manack A, Ricci JA, Chee E, Turkel CC, Winner P. Prevalence and burden of chronic migraine in adolescents: results of the chronic daily headache in adolescents study (C-dAS). *Headache*. 2011 May;51(5):693–706.
18. Bigal ME, Lipton RB, Stewart WF. The epidemiology and impact of migraine. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2004 Mar;4(2):98–104.
19. Sillanpää M. Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache*. 1983 Jan;23(1):15–9.
20. Wöber-Bingöl C. Epidemiology of migraine and headache in children and adolescents. *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Jun;17(6):341.
21. Straube A, Andreou A. Primary headaches during lifespan. *J Headache Pain*. 2019 Apr 8;20(1):35.
22. Russell MB, Levi N, Saltyte-Benth J, Fenger K. Tension-type headache in adolescents and adults: a population based study of 33,764 twins. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(2):153–60.
23. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1–211.
24. Eidlitz-Markus T, Zeharia A. Younger Age of Migraine Onset in Children Than Their Parents: A Retrospective Cohort Study. *J Child Neurol*. 2018 Jan;33(1):92–7.
25. Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y, Zeharia A. Association of age at onset of migraine with family history of migraine in children attending a pediatric headache clinic: a retrospective cohort study. *Cephalalgia*. 2015 Jul;35(8):722–7.
26. Mansuri F, Nash MC, Bakour C, Kip K. Adverse Childhood Experiences (ACEs) and Headaches Among Children: A Cross-Sectional Analysis. *Headache*. 2020 Apr;60(4):735–44.
27. Hershey AD, Powers SW, Nelson TD, Kabbouche MA, Winner P, Yonker M, et al. Obesity in the pediatric headache population: a multicenter study. *Headache*. 2009 Feb;49(2):170–7.

28. Oakley CB, Kossoff EH. Pediatric Headache and Seizures. *Semin Pediatr Neurol*. 2017 Nov;24(4):310–9.
29. Özge A, Öksüz N, Ayta S, Uluduz D, Yıldırım V, Toros F, et al. Atopic disorders are more common in childhood migraine and correlated headache phenotype. *Pediatr Int*. 2014 Dec;56(6):868–72.
30. Salem H, Vivas D, Cao F, Kazimi IF, Teixeira AL, Zeni CP. ADHD is associated with migraine: a systematic review and meta-analysis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2018 Mar;27(3):267–77.
31. Yang CP, Hsieh ML, Chiang JH, Chang HY, Hsieh VCR. Migraine and risk of narcolepsy in children: A nationwide longitudinal study. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189231.
32. Hernandez-Latorre MA, Roig M. Natural history of migraine in childhood. *Cephalalgia*. 2000 Jul;20(6):573–9.
33. Dooley J, Bagnell A. The prognosis and treatment of headaches in children--a ten year follow-up. *Can J Neurol Sci*. 1995 Feb;22(1):47–9.
34. Galinski M, Sidhoum S, Cimerman P, Perrin O, Annequin D, Tourniaire B. Early Diagnosis of Migraine Necessary in Children: 10-Year Follow-Up. *Pediatr Neurol*. 2015 Oct;53(4):319–23.
35. Kienbacher C, Wöber C, Zesch HE, Hafferl-Gattermayer A, Posch M, Karwautz A, et al. Clinical features, classification and prognosis of migraine and tension-type headache in children and adolescents: a long-term follow-up study. *Cephalalgia*. 2006 Jul;26(7):820–30.
36. Abu-Arefeh I, Russell G. Prevalence of headache and migraine in schoolchildren. *BMJ*. 1994 Sep 24;309(6957):765–9.
37. Lewis DW. Pediatric migraine. *Neurol Clin*. 2009 May;27(2):481–501.
38. Ozge A, Sasmaz T, Cakmak SE, Kaleagasi H, Siva A. Epidemiological-based childhood headache natural history study: after an interval of six years. *Cephalalgia*. 2010 Jun;30(6):703–12.
39. Wöber-Bingöl C, Wöber C, Karwautz A, Auterith A, Serim M, Zebenholzer K, et al. Clinical features of migraine: a cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. *Cephalalgia*. 2004 Jan;24(1):12–7.
40. Ozge A, Bügdayci R, Saşmaz T, Kaleğasi H, Kurt O, Karakelle A, et al. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in Mersin. *Cephalalgia*. 2003 Mar;23(2):138–45.
41. Eidlitz-Markus T, Goralı O, Haimi-Cohen Y, Zeharia A. Symptoms of migraine in the paediatric population by age group. *Cephalalgia*. 2008 Dec;28(12):1259–63.

42. Maytal J, Young M, Shechter A, Lipton RB. Pediatric migraine and the International Headache Society (IHS) criteria. *Neurology*. 1997 Mar;48(3):602–7.
43. Metsähonkala L, Sillanpää M. Migraine in children--an evaluation of the IHS criteria. *Cephalalgia*. 1994 Aug;14(4):285–90.
44. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Childhood migraine in general practice: clinical features and characteristics. *Cephalalgia*. 1992 Aug;12(4):238–43; discussion 186.
45. Hershey AD, Winner P, Kabbouche MA, Gladstein J, Yonker M, Lewis D, et al. Use of the ICHD-II Criteria in the Diagnosis of Pediatric Migraine. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005 Nov 1;45(10):1288–97.
46. Özge A, Faedda N, Abu-Arafeh I, Gelfand AA, Goadsby PJ, Cuvellier JC, et al. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents. *J Headache Pain*. 2017 Nov 23;18(1):109.
47. Chakravarty A, Mukherjee A, Roy D. Migraine pain location at onset and during established headaches in children and adolescents: a clinic-based study from eastern India. *Cephalalgia*. 2007 Oct;27(10):1109–14.
48. Chakravarty A, Mukherjee A, Roy D. Migraine pain location: how do children differ from adults? *J Headache Pain*. 2008 Dec;9(6):375–9.
49. Powers SW, Hershey AD, Coffey CS, Chamberlin LA, Ecklund DJ, Sullivan S, et al. The Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP) Study: A Report on Baseline Characteristics of Participants. *Headache*. 2016 May;56(5):859–70.
50. Abu-Saad H. Assessing children's responses to pain. *Pain*. 1984 Jun;19(2):163–71.
51. McGrath PA. An assessment of children's pain: a review of behavioral, physiological and direct scaling techniques. *Pain*. 1987 Nov;31(2):147–76.
52. Abu-Arafeh I, Howells R. Primary headaches in children under the age of 7 years. *Curr Pain Headache Rep*. 2014 Mar;18(3):401.
53. Greene K, Irwin SL, Gelfand AA. Pediatric Migraine. *Neurologic Clinics*. 2019 Nov;37(4):815–33.
54. Gelfand AA, Reider AC, Goadsby PJ. Cranial autonomic symptoms in pediatric migraine are the rule, not the exception. *Neurology*. 2013 Jul 30;81(5):431–6.
55. Kelman L. The Premonitory Symptoms (Prodrome): A Tertiary Care Study of 893 Migraineurs. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2004 Oct;44(9):865–72.
56. Karsan N, Prabhakar P, Goadsby PJ. Premonitory Symptoms of Migraine in Childhood and Adolescence. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21(7):34.

57. Cuvelier JC, Mars A, Vallée L. The prevalence of premonitory symptoms in paediatric migraine: a questionnaire study in 103 children and adolescents. *Cephalalgia*. 2009 Nov;29(11):1197–201.
58. Cuvelier JC. Pediatric vs. Adult Prodrome and Postdrome: A Window on Migraine Pathophysiology? *Front Neurol*. 2019;10:199.
59. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Häggström J, Linde M, et al. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia*. 2016 Sep;36(10):951–9.
60. Mamouri O, Cuvelier JC, Duhamel A, Vallée L, Nguyen The Tich S. Postdrome symptoms in pediatric migraine: A questionnaire retrospective study by phone in 100 patients. *Cephalalgia*. 2018 Apr;38(5):943–8.
61. Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, et al. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology*. 2012 Nov 13;79(20):2044–9.
62. Shapiro HFJ, Lebel A. Pediatric Episodic Migraine with Aura: A Unique Entity? *Children (Basel)*. 2021 Mar 17;8(3):228.
63. Ahmed M, Boyd C, Vavilikolanu R, Rafique B. Visual symptoms and childhood migraine: Qualitative analysis of duration, location, spread, mobility, colour and pattern. *Cephalalgia*. 2018 Dec;38(14):2017–25.
64. Friedman DI, Evans RW. Are Blurred Vision and Short-Duration Visual Phenomena Migraine Aura Symptoms? *Headache*. 2017 Apr;57(4):643–7.
65. Viana M, Sances G, Linde M, Nappi G, Khaliq F, Goadsby PJ, et al. Prolonged migraine aura: new insights from a prospective diary-aided study. *J Headache Pain*. 2018 Aug 31;19(1):77.
66. Pye S, Ahmed M. Duration of migraine aura. *Cephalalgia*. 2014 Mar;34(3):236.
67. Balestri M, Papetti L, Maiorani D, Capuano A, Tarantino S, Battan B, et al. Features of aura in paediatric migraine diagnosed using the ICHD 3 beta criteria. *Cephalalgia*. 2018 Oct;38(11):1742–7.
68. Viana M, Linde M, Sances G, Ghiotto N, Guaschino E, Allena M, et al. Migraine aura symptoms: Duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia*. 2016 Apr;36(5):413–21.
69. Petrusic I, Pavlovski V, Vucinic D, Jancic J. Features of migraine aura in teenagers. *J Headache Pain*. 2014 Dec 12;15(1):87.
70. Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. Basilar-type migraine: clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology*. 2006 Mar 28;66(6):880–6.
71. Yamanaka G, Go S, Morichi S, Takeshita M, Morishita N, Suzuki S, et al. Clinical Features and Burden Scores in Japanese Pediatric Migraines With Brainstem

- Aura, Hemiplegic Migraine, and Retinal Migraine. *J Child Neurol*. 2020 Sep;35(10):667–73.
72. Toldo I, Brunello F, Morao V, Perissinotto E, Valeriani M, Pruna D, et al. First Attack and Clinical Presentation of Hemiplegic Migraine in Pediatric Age: A Multicenter Retrospective Study and Literature Review. *Front Neurol*. 2019;10:1079.
 73. Pacheva IH, Ivanov IS. Migraine variants--occurrence in pediatric neurology practice. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Sep;115(9):1775–83.
 74. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009 Oct 27;339:b3914.
 75. Kuo CY, Yen MF, Chen LS, Fann CY, Chiu YH, Chen HH, et al. Increased risk of hemorrhagic stroke in patients with migraine: a population-based cohort study. *PLoS One*. 2013;8(1):e55253.
 76. Gelfand AA, Fullerton HJ, Jacobson A, Sidney S, Goadsby PJ, Kurth T, et al. Is migraine a risk factor for pediatric stroke? *Cephalalgia*. 2015 Dec;35(14):1252–60.
 77. Powers SW, Gilman DK, Hershey AD. Headache and psychological functioning in children and adolescents. *Headache*. 2006 Oct;46(9):1404–15.
 78. Kashikar-Zuck S, Zafar M, Barnett KA, Aylward BS, Strotman D, Slater SK, et al. Quality of life and emotional functioning in youth with chronic migraine and juvenile fibromyalgia. *Clin J Pain*. 2013 Dec;29(12):1066–72.
 79. Larsson B, Sigurdson JF, Sund AM. Long-term follow-up of a community sample of adolescents with frequent headaches. *J Headache Pain*. 2018 Sep 4;19(1):79.
 80. Papetti L, Salfa I, Battan B, Moavero R, Termine C, Bartoli B, et al. Features of Primary Chronic Headache in Children and Adolescents and Validity of Icdh 3 Criteria. *Front Neurol*. 2019;10:92.
 81. Rothner AD, Parikh S. Migraine Variants or Episodic Syndromes That May Be Associated With Migraine and Other Unusual Pediatric Headache Syndromes. *Headache*. 2016 Jan;56(1):206–14.
 82. Abu-Arafeh I, Russell G. Cyclical vomiting syndrome in children: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995 Nov;21(4):454–8.
 83. Ertekin V, Selimoğlu MA, Altınkaynak S. Prevalence of cyclic vomiting syndrome in a sample of Turkish school children in an urban area. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(10):896–8.
 84. Drumm BR, Bourke B, Drummond J, McNicholas F, Quinn S, Broderick A, et al. Cyclical vomiting syndrome in children: a prospective study. *Neurogastroenterol Motil*. 2012 Oct;24(10):922–7.

85. Kovacic K, Sood M, Venkatesan T. Cyclic Vomiting Syndrome in Children and Adults: What Is New in 2018? *Curr Gastroenterol Rep*. 2018 Aug 29;20(10):46.
86. Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Rowland M. Outcome for children with cyclical vomiting syndrome. *Arch Dis Child*. 2007 Nov;92(11):1001–4.
87. Dignan F, Symon DN, AbuArafeh I, Russell G. The prognosis of cyclical vomiting syndrome. *Arch Dis Child*. 2001 Jan;84(1):55–7.
88. Symon DN, Russell G. Abdominal migraine: a childhood syndrome defined. *Cephalalgia*. 1986 Dec;6(4):223–8.
89. Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache. *Arch Dis Child*. 1995 May;72(5):413–7.
90. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Clinical epidemiology of childhood abdominal migraine in an urban general practice. *Dev Med Child Neurol*. 1993 Mar;35(3):243–8.
91. Dignan F, Abu-Arafeh I, Russell G. The prognosis of childhood abdominal migraine. *Arch Dis Child*. 2001 May;84(5):415–8.
92. d’Onofrio F, Cologno D, Buzzzi MG, Petretta V, Caltagirone C, Casucci G, et al. Adult abdominal migraine: a new syndrome or sporadic feature of migraine headache? A case report. *Eur J Neurol*. 2006 Jan;13(1):85–8.
93. Krams B, Echenne B, Leydet J, Rivier F, Roubertie A. Benign paroxysmal vertigo of childhood: long-term outcome. *Cephalalgia*. 2011 Mar;31(4):439–43.
94. Batuecas-Caletrío A, Martín-Sánchez V, Cordero-Civantos C, Guardado-Sánchez L, Marcos MR, Fabián AH, et al. Is benign paroxysmal vertigo of childhood a migraine precursor? *Eur J Paediatr Neurol*. 2013 Jul;17(4):397–400.
95. Lindskog U, Odkvist L, Noaksson L, Wallquist J. Benign paroxysmal vertigo in childhood: a long-term follow-up. *Headache*. 1999 Jan;39(1):33–7.
96. Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, Paolini J. The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy: report of 10 new cases and review of the literature. *J Child Neurol*. 2009 Feb;24(2):155–60.
97. Gelfand AA. Episodic syndromes of childhood associated with migraine. *Curr Opin Neurol*. 2018 Jun;31(3):281–5.
98. Hadjipanayis A, Efsthathiou E, Neubauer D. Benign paroxysmal torticollis of infancy: An underdiagnosed condition. *J Paediatr Child Health*. 2015 Jul;51(7):674–8.
99. Danielsson A, Anderlid BM, Stöddberg T, Lagerstedt-Robinson K, Klackenberg Arrhenius E, Tedroff K. Benign paroxysmal torticollis of infancy does not lead to neurological sequelae. *Dev Med Child Neurol*. 2018 Dec;60(12):1251–5.

100. Brodsky J, Kaur K, Shoshany T, Lipson S, Zhou G. Benign paroxysmal migraine variants of infancy and childhood: Transitions and clinical features. *Eur J Paediatr Neurol*. 2018 Jul;22(4):667–73.
101. Moavero R, Papetti L, Bernucci MC, Cenci C, Ferilli MAN, Sforza G, et al. Cyclic vomiting syndrome and benign paroxysmal torticollis are associated with a high risk of developing primary headache: A longitudinal study. *Cephalalgia*. 2019 Sep;39(10):1236–40.
102. Greene KA, Lu V, Luciano MS, Qubty W, Irwin SL, Grimes B, et al. Benign paroxysmal torticollis: phenotype, natural history, and quality of life. *Pediatr Res*. 2021 Nov;90(5):1044–51.
103. Deuschl G, Beghi E, Fazekas F, Varga T, Christoforidi KA, Sipido E, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Public Health*. 2020 Oct 1;5(10):e551–67.
104. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):954–76.
105. GBD 2017 US Neurological Disorders Collaborators, Feigin VL, Vos T, Alahdab F, Amit AML, Bärnighausen TW, et al. Burden of Neurological Disorders Across the US From 1990-2017: A Global Burden of Disease Study. *JAMA Neurol*. 2021 Feb 1;78(2):165–76.
106. Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007 Mar;27(3):193–210.
107. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):193–7.
108. Baglioni V, Orecchio S, Esposito D, Faedda N, Natalucci G, Guidetti V. Tension-Type Headache in Children and Adolescents. *Life (Basel)*. 2023 Mar 18;13(3):825.
109. Antonaci F, Voiticovschi-Iosob C, Di Stefano AL, Galli F, Ozge A, Balottin U. The evolution of headache from childhood to adulthood: a review of the literature. *The Journal of Headache and Pain*. 2014 Mar 18;15(1):15.
110. Ashina S, Mitsikostas DD, Lee MJ, Yamani N, Wang SJ, Messina R, et al. Tension-type headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Mar 25;7(1):24.
111. Jensen RH. Tension-Type Headache - The Normal and Most Prevalent Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2018 Feb;58(2):339–45.
112. Ashina S, Bendtsen L, Buse DC, Lyngberg AC, Lipton RB, Jensen R. Neuroticism, depression and pain perception in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand*. 2017 Nov;136(5):470–6.

113. Ødegård SS, Sand T, Engstrøm M, Zwart JA, Hagen K. The impact of headache and chronic musculoskeletal complaints on the risk of insomnia: longitudinal data from the Nord-Trøndelag health study. *J Headache Pain*. 2013 Mar 12;14(1):24.
114. Song TJ, Cho SJ, Kim WJ, Yang KI, Yun CH, Chu MK. Anxiety and Depression in Tension-Type Headache: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165316.
115. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD. Outcomes and predictors of chronic daily headache in adolescents: a 2-year longitudinal study. *Neurology*. 2007 Feb 20;68(8):591–6.
116. Jensen R. Peripheral and Central Mechanisms in Tension-Type Headache: an Update. *Cephalalgia*. 2003 May;23(1_suppl):49–52.
117. Langemark M, Olesen J. Pericranial tenderness in tension headache. A blind, controlled study. *Cephalalgia*. 1987 Dec;7(4):249–55.
118. Jensen R, Rasmussen BK, Pedersen B, Olesen J. Muscle tenderness and pressure pain thresholds in headache. A population study. *Pain*. 1993 Feb;52(2):193–9.
119. Fernández-de-Las-Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Ge HY, Pareja JA. Increased pericranial tenderness, decreased pressure pain threshold, and headache clinical parameters in chronic tension-type headache patients. *Clin J Pain*. 2007 May;23(4):346–52.
120. Bendtsen L, Fernández-de-la-Peñas C. The role of muscles in tension-type headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2011 Dec;15(6):451–8.
121. Ashina S, Lipton RB, Bendtsen L, Hajiyeveva N, Buse DC, Lyngberg AC, et al. Increased pain sensitivity in migraine and tension-type headache coexistent with low back pain: A cross-sectional population study. *Eur J Pain*. 2018 May;22(5):904–14.
122. Ashina S, Bendtsen L, Ashina M, Magerl W, Jensen R. Generalized hyperalgesia in patients with chronic tension-type headache. *Cephalalgia*. 2006 Aug;26(8):940–8.
123. Palacios-Ceña M, Wang K, Castaldo M, Guillem-Mesado A, Ordás-Bandera C, Arendt-Nielsen L, et al. Trigger points are associated with widespread pressure pain sensitivity in people with tension-type headache. *Cephalalgia*. 2018 Feb;38(2):237–45.
124. Buchgreitz L, Lyngberg AC, Bendtsen L, Jensen R. Frequency of headache is related to sensitization: a population study. *Pain*. 2006 Jul;123(1–2):19–27.
125. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache--possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000 Jun;20(5):486–508.

126. Chen WT, Hsiao FJ, Ko YC, Liu HY, Wang PN, Fuh JL, et al. Comparison of somatosensory cortex excitability between migraine and “strict-criteria” tension-type headache: a magnetoencephalographic study. *Pain*. 2018 Apr;159(4):793–803.
127. Wolff's Headache and Other Head Pain [Internet]. [cited 2024 Aug 16]. Available from: <https://global.oup.com/academic/product/wolffs-headache-and-other-head-pain-9780195326567>
128. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology*. 1944 Nov;7(6):359–90.
129. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018 May;58 Suppl 1:4–16.
130. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine: An electronic diary study. *Neurology*. 2003 Mar 25;60(6):935–40.
131. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015 Apr 29;35(17):6619–29.
132. Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: a prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia*. 2006 Sep;26(9):1051–60.
133. Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: multiple processes, complex pathophysiology. *J Neurosci*. 2015 Apr 29;35(17):6619–29.
134. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin CJ, Goadsby PJ. The premonitory phase of migraine--what can we learn from it? *Headache*. 2015 May;55(5):609–20.
135. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016 Jul;139(Pt 7):1987–93.
136. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014 Jan;137(Pt 1):232–41.
137. Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, Goadsby PJ. The origin of nausea in migraine-a PET study. *J Headache Pain*. 2014 Dec 3;15(1):84.
138. Shechter A, Stewart WF, Silberstein SD, Lipton RB. Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study. *Neurology*. 2002 Feb 12;58(3):422–7.
139. Nosedá R, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Neurochemical pathways that converge on thalamic trigeminovascular neurons: potential substrate for modulation of migraine by sleep, food intake, stress and anxiety. *PLoS One*. 2014;9(8):e103929.

140. Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The Migraine Premonitory Phase. *Continuum* (Minneapolis Minn). 2018 Aug;24(4, Headache):996–1008.
141. Sugaya E, Takato M, Noda Y. Neuronal and glial activity during spreading depression in cerebral cortex of cat. *J Neurophysiol*. 1975 Jul;38(4):822–41.
142. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Apr 10;98(8):4687–92.
143. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura: The spreading depression theory. *Brain*. 1994;117(1):199–210.
144. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CLH. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2006 Nov;81(4):457–81.
145. Grafstein B. Mechanism of spreading cortical depression. *J Neurophysiol*. 1956 Mar;19(2):154–71.
146. Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci*. 2010 Jun 30;30(26):8807–14.
147. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002 Feb;8(2):136–42.
148. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain*. 2013 Dec;154 Suppl 1:S44–53.
149. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:365–91.
150. Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. Activation of central trigeminovascular neurons by cortical spreading depression. *Ann Neurol*. 2011 May;69(5):855–65.
151. Lambert GA, Truong L, Zagami AS. Effect of cortical spreading depression on basal and evoked traffic in the trigeminovascular sensory system. *Cephalalgia*. 2011 Oct;31(14):1439–51.
152. Bolay H, Vurali D, Goadsby PJ. Aura and Head pain: relationship and gaps in the translational models. *J Headache Pain*. 2019 Sep 3;20(1):94.
153. Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas DD, Ostergaard L, et al. Perfusion weighted imaging during migraine: spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia*. 1999 Oct;19(8):701–7.
154. Goadsby PJ, Holland PR. An Update: Pathophysiology of Migraine. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):651–71.

155. Moskowitz MA, Reinhard JF, Romero J, Melamed E, Pettibone DJ. Neurotransmitters and the fifth cranial nerve: is there a relation to the headache phase of migraine? *Lancet*. 1979 Oct 27;2(8148):883–5.
156. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018 May;58 Suppl 1:4–16.
157. Mayberg MR, Zervas NT, Moskowitz MA. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *J Comp Neurol*. 1984 Feb 10;223(1):46–56.
158. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):679–90.
159. Edvinsson L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches. *Cephalalgia*. 2011 Apr;31(6):737–47.
160. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett*. 1985 Nov 20;62(1):131–6.
161. Liu Y, Broman J, Edvinsson L. Central projections of sensory innervation of the rat superior sagittal sinus. *Neuroscience*. 2004;129(2):431–7.
162. May A, Goadsby PJ. The trigeminovascular system in humans: pathophysiologic implications for primary headache syndromes of the neural influences on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999 Feb;19(2):115–27.
163. Burstein R, Yamamura H, Malick A, Strassman AM. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol*. 1998 Feb;79(2):964–82.
164. Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Oct;7(5):371–6.
165. Angus-Leppan H, Lambert GA, Boers P, Zagami AS, Olausson B. Craniovascular nociceptive pathways relay in the upper cervical spinal cord in the cat. *Neurosci Lett*. 1992 Mar 30;137(2):203–6.
166. Piovesan EJ, Kowacs PA, Tatsui CE, Lange MC, Ribas LC, Werneck LC. Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of convergence of cervical afferences on trigeminal nuclei. *Cephalalgia*. 2001 Mar;21(2):107–9.
167. Malick A, Strassman RM, Burstein R. Trigeminohypothalamic and reticulohypothalamic tract neurons in the upper cervical spinal cord and caudal medulla of the rat. *J Neurophysiol*. 2000 Oct;84(4):2078–112.
168. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borsook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for

- migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci*. 2011 Oct 5;31(40):14204–17.
169. Levy D. Migraine pain, meningeal inflammation, and mast cells. *Curr Pain Headache Rep*. 2009 Jun;13(3):237–40.
 170. Levy D. Migraine pain and nociceptor activation--where do we stand? *Headache*. 2010 May;50(5):909–16.
 171. Schankin CJ, Straube A. Secondary headaches: secondary or still primary? *J Headache Pain*. 2012 Jun;13(4):263–70.
 172. Levy D, Moskowitz MA, Noseda R, Burstein R. Activation of the migraine pain pathway by cortical spreading depression: do we need more evidence? *Cephalalgia*. 2012 May;32(7):581–2.
 173. Theoharides TC, Donelan J, Kandere-Grzybowska K, Konstantinidou A. The role of mast cells in migraine pathophysiology. *Brain Res Brain Res Rev*. 2005 Jul;49(1):65–76.
 174. Ramachandran R. Neurogenic inflammation and its role in migraine. *Semin Immunopathol*. 2018 May;40(3):301–14.
 175. Edvinsson L, Hara H, Uddman R. Retrograde tracing of nerve fibers to the rat middle cerebral artery with true blue: colocalization with different peptides. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1989 Apr;9(2):212–8.
 176. Edvinsson L. The Trigeminovascular Pathway: Role of CGRP and CGRP Receptors in Migraine. *Headache*. 2017 May;57 Suppl 2:47–55.
 177. Messlinger K, Hanesch U, Baumgärtel M, Trost B, Schmidt RF. Innervation of the dura mater encephali of cat and rat: ultrastructure and calcitonin gene-related peptide-like and substance P-like immunoreactivity. *Anat Embryol (Berl)*. 1993 Sep;188(3):219–37.
 178. Messlinger K, Fischer MJM, Lennerz JK. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J Med*. 2011;60(3):82–9.
 179. Amin FM, Hougaard A, Schytz HW, Asghar MS, Lundholm E, Parvaiz AI, et al. Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38. *Brain*. 2014 Mar;137(Pt 3):779–94.
 180. Edvinsson JCA, Viganò A, Alekseeva A, Alieva E, Arruda R, De Luca C, et al. The fifth cranial nerve in headaches. *J Headache Pain*. 2020 Jun 5;21(1):65.
 181. Burstein R, Jakubowski M, Rauch SD. The science of migraine. *J Vestib Res*. 2011;21(6):305–14.
 182. Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1993;5(3):159–77.

183. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*. 1993 Jun;43(6 Suppl 3):S16-20.
184. Iyengar S, Ossipov MH, Johnson KW. The role of calcitonin gene-related peptide in peripheral and central pain mechanisms including migraine. *Pain*. 2017 Apr;158(4):543–59.
185. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol*. 2000 May;47(5):614–24.
186. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Silberstein S, Reed ML, et al. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*. 2008 Feb;63(2):148–58.
187. Louter MA, Bosker JE, van Oosterhout WPJ, van Zwet EW, Zitman FG, Ferrari MD, et al. Cutaneous allodynia as a predictor of migraine chronification. *Brain*. 2013 Nov;136(Pt 11):3489–96.
188. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology*. 2016 Jul 19;87(3):309–13.
189. Bose P, Goadsby PJ. The migraine postdrome. *Current Opinion in Neurology*. 2016 Jun;29(3):299–301.
190. Kelman L. The Postdrome of the Acute Migraine Attack. *Cephalalgia*. 2006 Feb;26(2):214–20.
191. Bose P, Karsan N, Goadsby PJ. The Migraine Postdrome. *Continuum (Minneapolis)*. 2018 Aug;24(4, Headache):1023–31.
192. Lovati C, D'Amico D, Bertora P, Rosa S, Suardelli M, Mailland E, et al. Acute and interictal allodynia in patients with different headache forms: an Italian pilot study. *Headache*. 2008 Feb;48(2):272–7.
193. Ashkenazi A, Mushtaq A, Yang I, Oshinsky ML. Ictal and interictal phonophobia in migraine—a quantitative controlled study. *Cephalalgia*. 2009 Oct;29(10):1042–8.
194. Gossrau G, Frost M, Klimova A, Koch T, Sabatowski R, Mignot C, et al. Interictal osmophobia is associated with longer migraine disease duration. *J Headache Pain*. 2022 Jul 15;23(1):81.
195. Carvalho GF, Mehnert J, Basedau H, Luedtke K, May A. Brain Processing of Visual Self-Motion Stimuli in Patients With Migraine: An fMRI Study. *Neurology*. 2021 Sep 7;97(10):e996–1006.
196. Cuomo-Granston A, Drummond PD. Migraine and motion sickness: what is the link? *Prog Neurobiol*. 2010 Aug;91(4):300–12.

197. Vincent M, Viktrup L, Nicholson RA, Ossipov MH, Vargas BB. The not so hidden impact of interictal burden in migraine: A narrative review. *Front Neurol*. 2022;13:1032103.
198. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature*. 1982 Jul 15;298(5871):240–4.
199. Hay DL, Garelja ML, Poyner DR, Walker CS. Update on the pharmacology of calcitonin/CGRP family of peptides: IUPHAR Review 25. *Br J Pharmacol*. 2018 Jan;175(1):3–17.
200. Mulderry PK, Ghatei MA, Spokes RA, Jones PM, Pierson AM, Hamid QA, et al. Differential expression of alpha-CGRP and beta-CGRP by primary sensory neurons and enteric autonomic neurons of the rat. *Neuroscience*. 1988 Apr;25(1):195–205.
201. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014 Oct;94(4):1099–142.
202. Lou H, Gagel RF. Alternative RNA processing--its role in regulating expression of calcitonin/calcitonin gene-related peptide. *J Endocrinol*. 1998 Mar;156(3):401–5.
203. Hay DL, Walker CS. CGRP and its receptors. *Headache*. 2017 Apr;57(4):625–36.
204. Walker CS, Hay DL. CGRP in the trigeminovascular system: a role for CGRP, adrenomedullin and amylin receptors? *Br J Pharmacol*. 2013 Dec;170(7):1293–307.
205. Edvinsson L, Ekman R, Jansen I, McCulloch J, Uddman R. Calcitonin gene-related peptide and cerebral blood vessels: distribution and vasomotor effects. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1987 Dec;7(6):720–8.
206. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience*. 2010 Aug 25;169(2):683–96.
207. Edvinsson L, Eftekhari S, Salvatore CA, Warfvinge K. Cerebellar distribution of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and its receptor components calcitonin receptor-like receptor (CLR) and receptor activity modifying protein 1 (RAMP1) in rat. *Mol Cell Neurosci*. 2011 Jan;46(1):333–9.
208. Messlinger K. The big CGRP flood - sources, sinks and signalling sites in the trigeminovascular system. *J Headache Pain*. 2018 Mar 12;19(1):22.
209. Edvinsson L, Fredholm BB, Hamel E, Jansen I, Verrecchia C. Perivascular peptides relax cerebral arteries concomitant with stimulation of cyclic adenosine monophosphate accumulation or release of an endothelium-derived relaxing factor in the cat. *Neurosci Lett*. 1985 Jul 31;58(2):213–7.

210. Brain SD, Williams TJ, Tippins JR, Morris HR, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator. *Nature*. 1985 Jan 3;313(5997):54–6.
211. Hanko J, Hardebo JE, Kåhrström J, Owman C, Sundler F. Calcitonin gene-related peptide is present in mammalian cerebrovascular nerve fibres and dilates pial and peripheral arteries. *Neurosci Lett*. 1985 Jun 4;57(1):91–5.
212. Holman JJ, Craig RK, Marshall I. Human alpha- and beta-CGRP and rat alpha-CGRP are coronary vasodilators in the rat. *Peptides*. 1986;7(2):231–5.
213. Nakamura-Craig M, Gill BK. Effect of neurokinin A, substance P and calcitonin gene related peptide in peripheral hyperalgesia in the rat paw. *Neurosci Lett*. 1991 Mar 11;124(1):49–51.
214. Zhang Z, Winborn CS, Marquez de Prado B, Russo AF. Sensitization of calcitonin gene-related peptide receptors by receptor activity-modifying protein-1 in the trigeminal ganglion. *J Neurosci*. 2007 Mar 7;27(10):2693–703.
215. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988 Feb;23(2):193–6.
216. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol*. 1993 Jan;33(1):48–56.
217. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988 Feb;23(2):193–6.
218. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990 Aug;28(2):183–7.
219. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia*. 2000 Dec;20(10):907–18.
220. Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, Nakaso K, Nakashima K. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods. *Pain*. 2007 Apr;128(3):209–14.
221. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain*. 2000 May;86(1–2):133–8.
222. Rodríguez-Osorio X, Sobrino T, Brea D, Martínez F, Castillo J, Leira R. Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology*. 2012 Jul 31;79(5):474–9.

223. Lassen LH, Haderslev PA, Jacobsen VB, Iversen HK, Sperling B, Olesen J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*. 2002 Feb;22(1):54–61.
224. Edvinsson L, Linde M. New drugs in migraine treatment and prophylaxis: telcagepant and topiramate. *Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):645–55.
225. Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. 2014 Feb;34(2):114–25.
226. Voss T, Lipton RB, Dodick DW, Dupre N, Ge JY, Bachman R, et al. A phase IIb randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ubrogepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia*. 2016 Aug;36(9):887–98.
227. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia*. 1995 Oct;15(5):384–90.
228. Fan PC, Kuo PH, Chang SH, Lee WT, Wu RM, Chiou LC. Plasma Calcitonin Gene-Related Peptide in Diagnosing and Predicting Paediatric Migraine. *Cephalalgia*. 2009 Aug;29(8):883–90.
229. Fan PC, Kuo PH, Lee MT, Chang SH, Chiou LC. Plasma Calcitonin Gene-Related Peptide: A Potential Biomarker for Diagnosis and Therapeutic Responses in Pediatric Migraine. *Front Neurol*. 2019;10:10.
230. Hanci F, Kilinc YB, Kilinc E, Turay S, Dilek M, Kabakus N. Plasma levels of vasoactive neuropeptides in pediatric patients with migraine during attack and attack-free periods. *Cephalalgia*. 2021 Feb;41(2):166–75.
231. Liu J, Wang G, Dan Y, Liu X. CGRP and PACAP-38 play an important role in diagnosing pediatric migraine. *J Headache Pain*. 2022 Jun 13;23(1):68.
232. Kamm K. CGRP and Migraine: What Have We Learned From Measuring CGRP in Migraine Patients So Far? *Front Neurol*. 2022;13:930383.
233. Messlinger K, Vogler B, Kuhn A, Sertel-Nakajima J, Frank F, Broessner G. CGRP measurements in human plasma - a methodological study. *Cephalalgia*. 2021 Nov;41(13):1359–73.
234. Bertin Bioreagent CGRP (human) ELISA kit. Available at: <http://content.bertin-bioreagent.com/spibio/docs/pdf/A05481.pdf> . Accessed on October 14, 2024.
235. Bathala L, Mehndiratta MM, Sharma VK. Transcranial doppler: Technique and common findings (Part 1). *Ann Indian Acad Neurol*. 2013;16(2):174–9.
236. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. Statistical Methods in Medical Research [Internet]. 4th ed. Wiley-Blackwell; 2013 [cited 2024 Jul 29]. Available from: https://www.perlego.com/book/1009731/statistical-methods-in-medical-research-pdf?utm_source=google&utm_medium=cpc&campaignid=20933451054&adgrou

pid=162926082892&gad_source=1&gclid=CjwKCAjw2Je1BhAgEiwAp3KY713cVvXncS4uGhemlB3z0LNDFDdsfmzpAQKijVcK1qsAZXs2a-LEMBocUQAQAvD_BwE

237. Wiley.com [Internet]. [cited 2024 Jul 29]. Biostatistics: A Foundation for Analysis in the Health Sciences, 11th Edition | Wiley. Available from: <https://www.wiley.com/en-us/Biostatistics%3A+A+Foundation+for+Analysis+in+the+Health+Sciences%2C+11th+Edition-p-9781119496571>
238. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 3: receiver operating characteristic plots. *BMJ*. 1994 Jul 16;309(6948):188.
239. EQUATOR Network | Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research [Internet]. [cited 2024 Jul 29]. Available from: <https://www.equator-network.org/>
240. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain*. 2016 Dec;17(1):104.
241. Ursitti F, Valeriani M. Migraine in childhood: Gender differences. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2023 Jan;42:122–5.
242. Gupta S, Mehrotra S, Villalón CM, Perusquía M, Saxena PR, MaassenVanDenBrink A. Potential role of female sex hormones in the pathophysiology of migraine. *Pharmacol Ther*. 2007 Feb;113(2):321–40.
243. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol*. 1991 Nov 15;134(10):1111–20.
244. Nyholt DR, van den Maagdenberg AMJM. Genome-wide association studies in migraine: current state and route to follow. *Curr Opin Neurol*. 2016 Jun;29(3):302–8.
245. Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, Bjornsdottir G, Harder AVE, Kogelman LJA, et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. *Nat Genet*. 2022 Feb;54(2):152–60.
246. Pelzer N, Louter MA, van Zwet EW, Nyholt DR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM, et al. Linking migraine frequency with family history of migraine. *Cephalalgia*. 2019 Feb;39(2):229–36.
247. Cuvellier JC, Donnet A, Guégan-Massardier E, Nachit-Ouinekh F, Parain D, Vallée L, et al. Clinical features of primary headache in children: a multicentre hospital-based study in France. *Cephalalgia*. 2008 Nov;28(11):1145–53.
248. Cavestro C, Montrucchio F, Benci P, Pompilio D, Mandrino S, Cencio PG, et al. Headache prevalence and related symptoms, family history, and treatment habits in a representative population of children in Alba, Italy. *Pediatr Neurol*. 2014 Sep;51(3):348–53.

249. Battistella PA, Fiumana E, Binelli M, Bertossi E, Battista P, Perakis E, et al. Primary headaches in preschool age children: clinical study and follow-up in 163 patients. *Cephalalgia*. 2006 Feb;26(2):162–71.
250. Eidlitz-Markus T, Zolden S, Haimi-Cohen Y, Zeharia A. Comparison of comorbidities of migraine and tension headache in a pediatric headache clinic. *Cephalalgia*. 2017 Oct;37(12):1135–44.
251. Bellini B, Arruda M, Cescut A, Saulle C, Persico A, Carotenuto M, et al. Headache and comorbidity in children and adolescents. *J Headache Pain*. 2013;14(1):79.
252. Lampl C, Thomas H, Tassorelli C, Katsarava Z, Laínez JM, Lantéri-Minet M, et al. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2016;17:59.
253. Wu X, Zhuang J. Association between migraine and epilepsy: a meta-analysis. *Front Neurol*. 2024 Jan 5;14:1276663.
254. Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, Boniver C, Sartori S, Salviati L, et al. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain*. 2010 Jun;11(3):235–40.
255. Albers L, Von Kries R, Straube A, Heinen F, Obermeier V, Landgraf MN. Do pre-school episodic syndromes predict migraine in primary school children? A retrospective cohort study on health care data. *Cephalalgia*. 2019 Apr;39(4):497–503.
256. Pacheva IH, Milanov IG, Ivanov IS, Stefanov RS. Diagnostic value of combinations of symptoms of migraine and tension-type headache included in the diagnostic criteria for children and adolescents in the International Classification of Headache Disorders 2nd Edition. *Folia Med (Plovdiv)*. 2013;55(3–4):46–55.
257. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology*. 2013 Oct 1;81(14):1191–6.
258. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Prognosis of migraine and tension-type headache: a population-based follow-up study. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):580–5.
259. Raieli V, Pitino R, Giordano G, Spitalieri C, Consolo F, Puma D, et al. Migraine in a pediatric population: a clinical study in children younger than 7 years of age. *Dev Med Child Neurol*. 2015 Jun;57(6):585–8.
260. Torriero R, Capuano A, Mariani R, Frusciante R, Tarantino S, Papetti L, et al. Diagnosis of primary headache in children younger than 6 years: A clinical challenge. *Cephalalgia*. 2017 Sep;37(10):947–54.

261. Wöber-Bingöl C, Wöber C, Karwautz A, Vesely C, Wagner-Ennsgraber C, Amminger GP, et al. Diagnosis of headache in childhood and adolescence: a study in 437 patients. *Cephalalgia*. 1995 Feb;15(1):13–21; discussion 4.
262. Virtanen R, Aromaa M, Rautava P, Metsähonkala L, Anttila P, Helenius H, et al. Changing headache from preschool age to puberty. A controlled study. *Cephalalgia*. 2007 Apr;27(4):294–303.
263. Aromaa M, Sillanpää M, Rautava P, Helenius H. Pain Experience of Children With Headache and Their Families: A Controlled Study. *Pediatrics*. 2000 Aug 1;106(2):270–5.
264. Galinski M, Picco N, Hennequin B, Raphael V, Ayachi A, Beruben A, et al. Out-of-hospital emergency medicine in pediatric patients: prevalence and management of pain. *Am J Emerg Med*. 2011 Nov;29(9):1062–6.
265. Eidlitz-Markus T, Haimi-Cohen Y, Zeharia A. Vomiting and migraine-related clinical parameters in pediatric migraine. *Headache*. 2017 Jun;57(6):899–907.
266. Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*. 2021 Apr 17;397(10283):1485–95.
267. Russell MB, Iversen HK, Olesen J. Improved description of the migraine aura by a diagnostic aura diary. *Cephalalgia*. 1994 Apr;14(2):107–17.
268. Wang SJ, Fuh JL, Juang KD, Lu SR, Hsu LC, Chen WT, et al. Evolution of migraine diagnoses in adolescents: a 3-year annual survey. *Cephalalgia*. 2005 May;25(5):333–8.
269. Blankenburg M, Schroth M, Braun S. [Chronic Headache in Children and Adolescents]. *Klin Padiatr*. 2019 Jan;231(1):14–20.
270. Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia*. 1997 Jun;17(4):488–91; discussion 487.
271. Conicella E, Raucci U, Vanacore N, Vigeveno F, Reale A, Pirozzi N, et al. The child with headache in a pediatric emergency department. *Headache*. 2008 Jul;48(7):1005–11.
272. Barišić N, Prpić I, Lehman I, Grđan Petra RB. Smjernice Hrvatskog društva za dječju neurologiju za dijagnostiku i liječenje glavobolja u djece. *Paediatrica Croatica*. 2012;56:147–55.
273. Kinast M, Lueders H, Rothner AD, Erenberg G. Benign focal epileptiform discharges in childhood migraine (BFEDC). *Neurology*. 1982 Nov;32(11):1309–11.
274. Ziegler DK, Wong G. Migraine in children: clinical and electroencephalographic study of families. The possible relation to epilepsy. *Epilepsia*. 1967 Sep;8(3):171–87.

275. Borusiak P, Zilbauer M, Jenke ACW. Prevalence of epileptiform discharges in healthy children—New data from a prospective study using digital EEG. *Epilepsia*. 2010;51(7):1185–8.
276. van den Hoek TC, van de Ruit M, Terwindt GM, Tolner EA. EEG Changes in Migraine-Can EEG Help to Monitor Attack Susceptibility? *Brain Sci*. 2024 May 17;14(5):508.
277. Ludvigsson P, Hesdorffer D, Olafsson E, Kjartansson O, Hauser WA. Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. *Ann Neurol*. 2006 Jan;59(1):210–3.
278. Đuranović V. Mogućnosti transkranijuskog obojenog doplera u djece. In 2011 [cited 2024 Jul 28]. Available from: <https://www.croris.hr/crosbi/publikacija/prilog-skup/580800>
279. Rasulo FA, De Peri E, Lavinio A. Transcranial Doppler ultrasonography in intensive care. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2008;42:167–73.
280. Duranovic V, Vulin K, Dakovic I, Lenicek Krleza J, Delin S, Galinovic I, et al. The characteristics of transcranial color-coded duplex sonography in children with cerebral arteriovenous malformation presenting with headache. *Childs Nerv Syst*. 2018 Feb;34(2):199–203.
281. Karacay Ozkalayci S, Nazliel B, Batur Caglayan HZ, Irkeç C. Cerebral blood flow velocity in migraine and chronic tension-type headache patients. *J Pain Res*. 2018;11:661–6.
282. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, Sperling B. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet*. 1991 Jul 6;338(8758):13–7.
283. Zwetsloot CP, Caekebeke JF, Ferrari MD. Lack of asymmetry of middle cerebral artery blood velocity in unilateral migraine. *Stroke*. 1993 Sep;24(9):1335–8.
284. Dzator JS, Howe PR, Wong RH. Profiling cerebrovascular function in migraine: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2021 May;41(5):919–44.
285. Khedr EM, Abbas MA, Gamea A, Sadek MA, Zaki AF. Cerebrovascular function in tension-type headache and migraine with or without aura: Transcranial Doppler study. *Sci Rep*. 2022 Aug 18;12(1):14098.
286. Lassen LH, Jacobsen VB, Haderslev PA, Sperling B, Iversen HK, Olesen J, et al. Involvement of calcitonin gene-related peptide in migraine: regional cerebral blood flow and blood flow velocity in migraine patients. *J Headache Pain*. 2008 Jun;9(3):151–7.
287. Zupan M, Zaletel M, Visočnik D, Žvan B. The Influence of Calcitonin Gene-Related Peptide on Cerebral Hemodynamics in Nonmigraine Subjects with Calcitonin Gene-Related Peptide-Induced Headaches. *Biomed Res Int*. 2021;2021:5540254.

288. Lovrenčić-Huzjan A, Demarin V, Rundek T, Vuković V. Role of vertebral artery hypoplasia in migraine. *Cephalalgia*. 1998 Dec;18(10):684–6.
289. Solomon S. Role of vertebral arteries hypoplasia in migraine. *Cephalalgia*. 1998 Dec;18(10):657.
290. Chuang YM, Hwang YC, Lin CP, Liu CY. Toward a further elucidation: role of vertebral artery hypoplasia in migraine with aura. *Eur Neurol*. 2008;59(3–4):148–51.
291. Kara SA, Erdemoğlu AK, Karadeniz MY, Altinok D. Color Doppler sonography of orbital and vertebral arteries in migraineurs without aura. *J Clin Ultrasound*. 2003;31(6):308–14.
292. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prensky A, et al. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):490–8.
293. Kernick D, Stapley S, Campbell J, Hamilton W. What happens to new-onset headache in children that present to primary care? A case-cohort study using electronic primary care records. *Cephalalgia*. 2009 Dec;29(12):1311–6.
294. Schobitz E, Qureshi F, Lewis D. Pediatric headaches in the emergency department. *Curr Pain Headache Rep*. 2006 Oct;10(5):391–6.
295. Streibert PF, Piroth W, Mansour M, Haage P, Langer T, Borusiak P. Magnetic resonance imaging of the brain in children with headache: the clinical relevance with modern acquisition techniques. *Clin Pediatr (Phila)*. 2011 Dec;50(12):1134–9.
296. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990 Aug;28(2):183–7.
297. Kamm K, Straube A, Ruscheweyh R. Calcitonin gene-related peptide levels in tear fluid are elevated in migraine patients compared to healthy controls. *Cephalalgia*. 2019 Oct;39(12):1535–43.
298. Pérez-Pereda S, Toriello-Suárez M, Ocejó-Vinyals G, Guiral-Foz S, Castillo-Obeso J, Montes-Gómez S, et al. Serum CGRP, VIP, and PACAP usefulness in migraine: a case-control study in chronic migraine patients in real clinical practice. *Mol Biol Rep*. 2020 Sep;47(9):7125–38.
299. Alpuente A, Gallardo VJ, Asskour L, Caronna E, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. Salivary CGRP can monitor the different migraine phases: CGRP (in)dependent attacks. *Cephalalgia*. 2022 Mar;42(3):186–96.
300. Jang MU, Park JW, Kho HS, Chung SC, Chung JW. Plasma and saliva levels of nerve growth factor and neuropeptides in chronic migraine patients. *Oral Dis*. 2011 Mar;17(2):187–93.

301. Han D. Association of Serum Levels of Calcitonin Gene-related Peptide and Cytokines during Migraine Attacks. *Ann Indian Acad Neurol.* 2019;22(3):277–81.
302. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Martínez-Camblor P, Serrano-Pertierra E, Larrosa D, Pascual J. OnabotulinumtoxinA decreases interictal CGRP plasma levels in patients with chronic migraine. *Pain.* 2015 May;156(5):820–4.
303. Cernuda-Morollón E, Martínez-Camblor P, Ramón C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache.* 2014 Jun;54(6):987–95.
304. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia.* 2005 Mar;25(3):179–83.
305. Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M, Iversen HK, Schifter S, Olesen J. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann Neurol.* 2005 Oct;58(4):561–8.
306. Lee MJ, Lee SY, Cho S, Kang ES, Chung CS. Feasibility of serum CGRP measurement as a biomarker of chronic migraine: a critical reappraisal. *J Headache Pain.* 2018 Jul 13;19(1):53.
307. Latif R, Rafique N, Al Asoom L, Alsunni AA, Salem AM, AlNoaimi DA, et al. Diagnostic Accuracy of Serum Calcitonin Gene-Related Peptide and Apolipoprotein E in Migraine: A Preliminary Study. *Int J Gen Med.* 2021;14:851–6.
308. Neyal A, Ekmekyapar Fırat Y, Çekmen MB, Kılıçparlar Cengiz E, Koç Ada S, Neyal AM. Calcitonin Gene-Related Peptide and Adrenomedullin Levels During Ictal and Interictal Periods in Patients With Migraine. *Cureus.* 2023 Apr;15(4):e37843.
309. Gárate G, Pascual J, Pascual-Mato M, Madera J, Martín MMS, González-Quintanilla V. Untangling the mess of CGRP levels as a migraine biomarker: an in-depth literature review and analysis of our experimental experience. *J Headache Pain.* 2024 Apr 29;25(1):69.
310. Jasim H, Carlsson A, Hedenberg-Magnusson B, Ghafouri B, Ernberg M. Saliva as a medium to detect and measure biomarkers related to pain. *Sci Rep.* 2018 Feb 19;8(1):3220.
311. Golebiowski B, Chao C, Stapleton F, Jalbert I. Corneal Nerve Morphology, Sensitivity, and Tear Neuropeptides in Contact Lens Wear. *Optom Vis Sci.* 2017 Apr;94(4):534–42.
312. Hauser-Kronberger C, Albegger K, Saria A, Hacker GW. Neuropeptides in human salivary (submandibular and parotid) glands. *Acta Otolaryngol.* 1992;112(2):343–8.

313. Dhall U, Cowen T, Haven AJ, Burnstock G. Perivascular noradrenergic and peptide-containing nerves show different patterns of changes during development and ageing in the guinea-pig. *J Auton Nerv Syst.* 1986 Jun;16(2):109–26.
314. Fan PC, Kuo PH, Hu JW, Chang SH, Hsieh ST, Chiou LC. Different trigemino-vascular responsiveness between adolescent and adult rats in a migraine model. *Cephalalgia.* 2012 Oct;32(13):979–90.
315. Quartu M, Diaz G, Floris A, Lai ML, Priestley JV, Del Fiacco M. Calcitonin gene-related peptide in the human trigeminal sensory system at developmental and adult life stages: immunohistochemistry, neuronal morphometry and coexistence with substance P. *J Chem Neuroanat.* 1992;5(2):143–57.
316. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Calcitonin gene-related peptide levels during nitric oxide-induced headache in patients with chronic tension-type headache. *Eur J Neurol.* 2001 Mar;8(2):173–8.
317. Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Jansen-Olesen I, Olesen J. Plasma levels of calcitonin gene-related peptide in chronic tension-type headache. *Neurology.* 2000 Nov 14;55(9):1335–40.
318. Gupta R, Ahmed T, Banerjee B, Bhatia M. Plasma calcitonin gene-related peptide concentration is comparable to control group among migraineurs and tension type headache subjects during inter-ictal period. *J Headache Pain.* 2009 Jun;10(3):161–6.
319. Sarchielli P, Pini LA, Zanchin G, Alberti A, Maggioni F, Rossi C, et al. Clinical-biochemical correlates of migraine attacks in rizatriptan responders and non-responders. *Cephalalgia.* 2006 Mar;26(3):257–65.
320. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia.* 2007 Dec;27(12):1427–39.
321. Seybold VS. The role of peptides in central sensitization. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(194):451–91.
322. Iljazi A, Ashina H, Zhuang ZA, Lopez Lopez C, Snellman J, Ashina M, et al. Hypersensitivity to calcitonin gene-related peptide in chronic migraine. *Cephalalgia.* 2021 May;41(6):701–10.
323. Colonna DM, Meng W, Deal DD, Busija DW. Calcitonin gene-related peptide promotes cerebrovascular dilation during cortical spreading depression in rabbits. *Am J Physiol.* 1994 Mar;266(3 Pt 2):H1095–1102.
324. Cresta E, Bellotti A, Rinaldi G, Corbelli I, Sarchielli P. Effect of anti-CGRP-targeted therapy on migraine aura: Results of an observational case series study. *CNS Neurosci Ther.* 2024 Feb;30(2):e14595.
325. Al-Khazali HM, Ashina H, Christensen RH, Wiggers A, Rose K, Iljazi A, et al. An exploratory analysis of clinical and sociodemographic factors in CGRP-induced

- migraine attacks: A REFORM study. *Cephalalgia*. 2023 Oct;43(10):3331024231206375.
326. Shah DR, Dilwali S, Friedman DI. Current Aura Without Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2018 Nov;22(11):77.
 327. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Iversen HK, Lassen NA, Andersen AR, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol*. 1990 Dec;28(6):791–8.
 328. Hansen JM, Thomsen LL, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide does not cause migraine attacks in patients with familial hemiplegic migraine. *Headache*. 2011 Apr;51(4):544–53.
 329. Schifter S. Circulating concentrations of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in normal man determined with a new, highly sensitive radioimmunoassay. *Peptides*. 1991;12(2):365–9.
 330. Kelman L. Migraine Changes with Age: IMPACT on Migraine Classification. *Headache*. 2006 Jul;46(7):1161–71.
 331. Domínguez C, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, Sobrino T, Rodríguez-Osorio X, López A, et al. CGRP and PTX3 as Predictors of Efficacy of Onabotulinumtoxin Type A in Chronic Migraine: An Observational Study. *Headache*. 2018 Jan;58(1):78–87.
 332. Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Aug 31;394(10200):737–45.
 333. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018 Jul;38(8):1442–54.
 334. Dodick DW, Goadsby PJ, Schwedt TJ, Lipton RB, Liu C, Lu K, et al. Ubrogepant for the treatment of migraine attacks during the prodrome: a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial in the USA. *Lancet*. 2023 Dec 16;402(10419):2307–16.
 335. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Sep 2;402(10404):775–85.
 336. Guo S, Jansen-Olesen I, Olesen J, Christensen SL. Role of PACAP in migraine: An alternative to CGRP? *Neurobiol Dis*. 2023 Jan;176:105946.
 337. Pellesi L, Al-Karagholi MAM, De Icco R, Coskun H, Elbahi FA, Lopez-Lopez C, et al. Effect of Vasoactive Intestinal Polypeptide on Development of Migraine

- Headaches: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2021 Aug 2;4(8):e2118543.
338. Ghanizada H, Al-Karaghali MAM, Walker CS, Arnglim N, Rees T, Petersen J, et al. Amylin Analog Pramlintide Induces Migraine-like Attacks in Patients. Ann Neurol. 2021 Jun;89(6):1157–71.
339. Wilkes MJ, Mendis MD, Bisset L, Leung FT, Sexton CT, Hides JA. The prevalence and burden of recurrent headache in Australian adolescents: findings from the longitudinal study of Australian children. J Headache Pain. 2021 Jun 1;22(1):49.

11. ŽIVOTOPIS

Opći podatci

Ime i prezime: Jadranka Sekelj Fureš

Datum rođenja: 17. 4. 1977.

Mjesto i država rođenja: Koprivnica, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Potočka ulica 58, Križevci

Telefon: 091-531-68-69

Mail: jadranskasekelj@gmail.com

Obrazovanje

2018. – 2025. Poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku

2012. položen subspecijalistički ispit iz pedijatrijske neurologije, Klinika za dječje bolesti Zagreb

2008. položen specijalistički ispit iz pedijatrije, Klinika za dječje bolesti Zagreb

2006. Stručni poslijediplomski studij „Zaštita majke i djeteta“, Klinika za dječje bolesti Zagreb

2001. položen državni ispit za doktora medicine

1995. – 2001. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

1991. – 1995. Opća Gimnazija, Križevci

Radno iskustvo

2022. - danas - voditeljica Odjela neuropedijatrije, Klinika za dječje bolesti Zagreb

2015. - 2022. subspecijalist pedijatrijske neurologije, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Odjel neuropedijatrije

2012. - 2015. subspecijalist pedijatrijske neurologije, Opća bolnica Bjelovar
 2008. - 2015. specijalist pedijatar, Opća bolnica Bjelovar
 2004. - 2008. specijalizant pedijatrije, Opća bolnica Bjelovar
 2003. - 2004. liječnik, Dom zdravlja Križevci
 2002. - 2003. pripravnički staž za doktore medicine, Dom zdravlja Križevci

Članstva

Članica Hrvatskog liječničkog zbora
 Članica Hrvatskog društva za pedijatrijsku neurologiju (Članica Upravnog odbora)
 Članica European Paediatric Neurology Society - EPNS
 Članica Akademije za razvojnu rehabilitaciju (Članica Upravnog odbora)
 Članica Treat- NMD

Klinička istraživanja

Kliničko istraživanje – CBAF312D2301 „A 2-year randomized,3-arm, double-blind, non-inferiority study comparing the efficacy and safety of ofatumumab and siponimod versus fingolimod in pediatric patients with multiple sclerosis followed by an open-label extension“ – Glavni istraživač (PI)

Kliničko istraživanje – 105MS306 „An Open-label, Multicenter, Active-Controlled, Parallel Group Study to evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of BILB017 in Pediatric Subjects Aged 10 to Less Than 18 Years for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with Open-label Extension“ – Glavni istraživač (PI)

Stručne aktivnosti i publikacije

• Objavljeni radovi

1. **Sekelj Fures J**, Duranovic V, Lenicek Krleza J, Katusic Bojanac A, Loncar L, Dakovic I, Pejic-Rosko S, Vulin K, Pilon-Far A, Simic Klaric A. Calcitonin- Gene-Related Peptide in Migraine and Tension-Type Headache in Children During Interictal Period. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Nov 24;14(23):2645. doi: 10.3390/diagnostics14232645. PMID: 39682553; PMCID: PMC11640429.

2. Đaković I, Kostović I, Vulin K, Prvčić I, Tešović G, Krakar G, Gojmerac T, **Sekelj Fureš J**, Mejaški Bošnjak V. Are important predictors of adverse outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection overlooked in clinical settings? J Int Med Res. 2024 Sep;52(9):3000605241274226. doi: 10.1177/03000605241274226. PMID: 39224952; PMCID: PMC11375634.
3. Đuranović, Vlasta; **Sekelj Fureš, Jadranka**; Đaković, Ivana; Pejić Roško, Sanja; Lončar, Lana; Pilon Far, Andrijana; Tripalo Batoš, Ana; Grmoja, Tonći; Roić, Goran; Leniček Krleža, Jasna. Moždani udar u djece: Postupnik zbrinjavanja i perspektive // Liječnički vjesnik : glasilo Hrvatskog liječničkog zbora. Supplement, 145, suppl 1 (2023), 264-275 doi:10.26800/LV-145-supl1-1
4. Matijasic N, Kranjcec I, Jadrijevic-Cvrlje F, Tripalo Batos A, **Sekelj Fures J**, Stepan Giljevic J. Deep Tissue Hematomas-What Are We Forgetting? Clin Pediatr (Phila). 2023 Jan;62(1):59-63. doi: 10.1177/00099228221110116. Epub 2022 Jul 16. PMID: 35848545.
5. Pavić I, Navratil M, Bosanac M, **Fureš JS**, Jureković II, Hojsak I. The Role of Combined Multichannel Intraluminal Impedance-pH Monitoring in Infants with Brief, Resolved, Unexplained Events. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2021 May;24(3):256-264. doi: 10.5223/pghn.2021.24.3.256. Epub 2021 May 4. PMID: 34046328; PMCID: PMC8128782.
6. Selvatici R, Rossi R, Fortunato F, Trabanelli C, Sifi Y, Margutti A, Neri M, Gualandi F, Szabò L, Fekete B, Angelova L, Litvinenko I, Ivanov I, Vildan Y, Iuhaz OA, Vintan M, Burloiu C, Lacramioara B, Visa G, Epure D, Rusu C, Vasile D, Sandu M, Vlodayets D, Mager M, Kyriakides T, Delin S, Lehman I, **Fureš JS**, Bojinova V, Militaru M, Guergueltcheva V, Burnyte B, Molnar MJ, Butoianu N, Bensemmane SD, Makri-Mokrane S, Herczegfalvi A, Panzaru M, Emandi AC, Lusakowska A, Potulska-Chromik A, Kostera-Pruszczyk A, Shatillo A, Khelladi DB, Dendane O, Fang M, Lu Z, Ferlini A. Ethnicity-related DMD Genotype Landscapes in European and Non-European Countries. Neurol Genet. 2020 Dec 24;7(1):e536. doi: 10.1212/NXG.0000000000000536. PMID: 33376799; PMCID: PMC7768913.
7. Đuranović, Vlasta; Kramar Poljak, Tihana; **Sekelj Fureš, Jadranka**; Pejić Roško, Sanja; Lončar, Lana; Đaković, Ivana; Vulin, Katarina; Tripalo Batoš, Ana; Grmoja, Tonći; Dawidowsky, Barbara; Leniček Krleža, Jasna. Glavobolje

- najčešći bolni sindrom u dječjoj dobi: dijagnostički i terapijski algoritam // Paediatrica Croatica. Supplement, 63 (2019), S2; 33-41.
doi:10.13112/PC.2019.20
- 8. Vulin, Katarina; Đaković, Ivana; Grmoja, Tonći; Tripalo Batoš, Ana; Rešić, Arnes; Bašković, Marko; **Sekelj Fureš, Jadranka**. Cervicofacial subcutaneous emphysema after facial cosmetic procedure in an 11-year-old girl // Australasian journal of dermatology, 60 (2019), 1; 64-65 doi:10.1111/ajd.12858
- 9. Lujić, Lucija; Đuranović, Vlasta; **Sekelj Fureš, Jadranka**; Krakar, Goran; Đaković, Ivana. Jeavonsov sindrom // Paediatrica Croatica, 55 (2011), 2; 155-159
- 10. Lui-Peranić, Jadranka; Petković, Iskra; **Sekelj-Fureš, Jadranka**. Trisomy 8: a case report // Acta Clinica Croatica, 45 (2006), Suppl. 1; 73-76
- 11. **Sekelj Fureš, Jadranka**; Đuranović, Vlasta: Multipla skleroza u djece. Medix 2020; 142:102-6.

- **Sudjelovanje na kongresima**

- Međunarodni kongresi**

- 1. Sekelj Fureš, Jadranka; Đuranović, Vlasta. Female Duchenne // European Journal of Paediatric Neurology, Abstracts of EPNS 2017 - 12th European Paediatric Neurology Society Congress, Lyon, France, 20-24 June 2017. Lyon, Francuska, 2017. (poster, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)
- 2. Đuranović, Vlasta; Lujić, Lucija; Sekelj Fureš, Jadranka; Pejić Roško, Sanja; Habek, Mario; Sertić, Jadranka; Vulin, Katarina; Đaković, Ivana. MERRF syndrome // European Journal of Paediatric Neurology, Abstracts of EPNS 2017 - 12th European Paediatric Neurology Society Congress, Lyon, France, 20-24 June 2017. Lyon, Francuska, 2017. (poster, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)
- 3. Đuranović, Vlasta; Mejaški Bošnjak, Vlatka; Lujić, Lucija; Đaković, Ivana; Zobenica, Mira; Marković, Silvana; Petrović, D; Šimić Klarić, Andrea; Sekelj Fureš, Jadranka; Vulin, Katarina. Dravet-Syndrome with Different Fenotype, Genotype and Outcome // Epilepsia, 2018 59(suppl 3). Beč, Austrija, 2018. str. 299-299 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)

4. Sekelj Fureš, Jadranka; Pejić Roško, Sanja; Lončar, Lana; Đuranović, Vlasta; Đaković, Ivana; Vulin, Katarina. VIPN (Vincristine Induced Peripheral Neuropathy) – Neurological complications of Oncology treatment // 13th European Paediatric Neurology Society (EPNS) Congress, 17-21 September 2019, Athens, Greece, Abstract book. Atena, Grčka, 2019. str. 285-285 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
5. Đuranović, Vlasta; Pejić Roško, Sanja; Ereš, Zrinka; Vulin, Katarina; Tripalo Batoš, Ana; Grmoja, Tonči; Đaković, Ivana; Sekelj Fureš, Jadranka; Lončar, Lana. Hemimegalencephaly and Epilepsy. // 13th European Paediatric Neurology Society (EPNS) Congress, 17-21 September 2019, Athens, Greece, Abstract book. Atena, Grčka, 2019. str. 163-163 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
6. Sekelj Fureš, Jadranka; Đuranović, Vlasta; Lončar, Lana; Pejić Roško, Sanja; Đaković, Ivana; Vulin, Katarina. Rare mutation of Congenital Myasthenic Syndrome // Clinical frontiers in pediatric neurology 2019, October 17th–18th, 2019, Ljubljana, Slovenia. Scientific programme and abstract book. Ljubljana, Slovenija, 2019. str. 34-35 (predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)
7. Pejić Roško, Sanja; Đuranović, Vlasta; Sekelj Fureš, Jadranka; Lončar, Lana; Đaković, Ivana; Vulin, Katarina. Opsoclonus-myoclonus Syndrome – a case report. // Clinical frontiers in pediatric neurology 2019, October 17th–18th, 2019, Ljubljana, Slovenia. Scientific programme and abstract book. Ljubljana, Slovenija, 2019. str. 35-36 (predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)
8. Đaković, Ivana; Đuranović, Vlasta; Fatuta Francheschi, Diana; Jednačak, Hrvoje; Grmoja, Tonči; Tripalo Batoš, Ana; Melada, Ante; Sekelj Fureš, Jadranka; Pejić Roško, Sanja; Lončar, Lana; Vulin, Katarina. Idiopathic (benign) intracranial hypertension – is it really a benign condition? // Clinical frontiers in pediatric neurology 2019, October 17th–18th, 2019, Ljubljana, Slovenia. Scientific programme and abstract book. Ljubljana, Slovenija, 2019. str. 33-34 (predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)
9. Sekelj Fureš, Jadranka; Pejić Roško, Sanja; Lončar, Lana; Đuranović, Vlasta; Đaković, Ivana; Vulin, Katarina. VIPN (Vincristine Induced Peripheral Neuropathy) – Neurological complications of Oncology treatment // 13th

- European Paediatric Neurology Society (EPNS) Congress, 17-21 September 2019, Athens, Greece, Abstract book. Atena, Grčka, 2019. str. 285-285 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
10. Pejić Roško, Sanja; Lončar, Lana; Sekelj Fureš, Jadranka; Đaković, Ivana; Đuranović, Vlasta; Vulin, Katarina. Electrical status epilepticus in sleep (ESES): Clinical and EEG characteristics and response to treatments. // Archives of Disease in Childhood Oct 2021, 106 (Suppl 2). Zagreb, Hrvatska: BMJ Journals, 2021. str. A167-A167 doi:10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.399 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)
 11. Đaković, Ivana; Vulin, Katarina; Petrović, Dolores; Bošnjak Nađ, Katarina; Đuranović, Vlasta; Sekelj Fureš, Jadranka; Pejić Roško, Sanja; Lončar, Lana; Mejaški Bošnjak, Vlatka. Postneonatal cerebral palsy – timing and origin // Archives of Disease in Childhood Oct 2021, 106 (Suppl 2). Zagreb, Hrvatska: BMJ Journals, 2021. str. A167-A168 doi:10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.400 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)
 12. Lončar, Lana; Prvčić, Iva; Konjek, Nataša; Sekelj Fureš, Jadranka; Pejić Roško, Sanja; Đuranović, Vlasta; Đaković, Ivana; Vulin, Katarina. Long-term outcome of epileptic seizures and adaptive behavior in patients with West syndrome - experiences from our center // Archives of Disease in Childhood Oct 2021, 106 (Suppl 2). Zagreb, Hrvatska: BMJ Journals, 2021. str. A166-A167 doi:10.1136/archdischild-2021-europaediatrics.398 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)
 13. Delin, Sanja; Sekelj Fureš, Jadranka; Žigman, Tamara; Gotovac Jerčić, Kristina; Lehman, Ivan; Danijela Petković Ramadža; Duranović, Vlasta; Barić, Ivo. An Unusual Cause of Frequent Neurological Symptoms // 14th European Paediatric Neurology Society Congress, Book of abstracts, Glasgow, 2022. str. 454-454 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
 14. Jadranka Sekelj Fureš. Therapeutic effect of MET and HET in Croatian POMS patients- where do we stand?, Clinical Frontiers in Pediatric Neurology , Ljubljana, Slovenia 15 – 16.10.2024.

S međunarodnim sudjelovanjem

1. Sekelj Fureš, Jadranka; Đuranović, Vlasta; Lujčić, Lucija; Đaković, Ivana; Lončar, Lana; Mejaški Bošnjak, Vlatka; Gojmerac, Tomislav; Krakar, Goran; Roić, Goran; Grmoja, Tonći et al. Dijagnostika, obrada i liječenje bolesnika s kompleksom tuberozne skleroze u Klinici za dječje bolesti Zagreb, u razdoblju od 2001. do 2015. godine. // 44. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem "Neurometaboličke bolesti i neurokutani sindromi", Split, 20. i 21. studenoga 2015. - Knjiga sažetaka Split, Hrvatska, 2015. (predavanje, domaća recenzija, sažetak, stručni)
2. Đuranović, Vlasta; Lujčić, Lucija; Mejaški Bošnjak, Vlatka; Sekelj Fureš, Jadranka; Đaković, Ivana; Krakar, Goran; Grmoja, Tonći; Tripalo Batoš, Ana; Leniček Krleža, Jasna; Pleša Premilovac, Zdenka . Metaboličke bolesti – uzrok moždanog udara u djece. // 44. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem "Neurometaboličke bolesti i neurokutani sindromi", Split, 20. i 21. studenoga 2015. - Knjiga sažetaka Split, Hrvatska, 2015. (predavanje, domaća recenzija, sažetak, stručni)
3. Đaković, Ivana; Đuranović, Vlasta; Lujčić, Lucija; Paučić Kirinčić, Ela; Sekelj Fureš, Jadranka; Mejaški Bošnjak, Vlatka .Bloch-Sulzberger sindrom - prikaz bolesnika. // 44. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem "Neurometaboličke bolesti i neurokutani sindromi", Split, 20. i 21. studenoga 2015. - Knjiga sažetaka Split, Hrvatska, 2015. (predavanje, domaća recenzija, sažetak, stručni)
4. Lujčić, Lucija; Đuranović, Vlasta; Barišić, Nina; Tešović, Goran; Tripalo Batoš, Ana; Grmoja, Tonći; Pejić Roško, Sanja; Sekelj Fureš, Jadranka; Vulin, Katarina; Đaković, Ivana et al. Rasmussenov encefalitis. // Neurologia Croatica 2016, Vol. 65, Suppl 3. XII hrvatski kongres o epilepsiji s međunarodnim sudjelovanjem, 20-23.10.2016., Zadar, Petřčane. / Sporiš, Davor ; Prpić, Igor ; Gjergja Juraški, Romana ; Bašić, Silvio (ur.). Zadar, Petřčane, Hrvatska, 2016. (predavanje, domaća recenzija, sažetak, znanstveni)
5. Sekelj Fureš, Jadranka; Đuranović, Vlasta; Pejić Roško, Sanja; Lončar, Lana; Lujčić, Lucija; Đaković, Ivana; Vulin, Katarina. West sindrom. // XIII. hrvatski kongres o epilepsiji s međunarodnim sudjelovanjem, 15.-18.11.2018., Šibenik, Zbornik sažetaka Šibenik, Hrvatska, 2018. str. 17-17 (predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)

6. Vulin, Katarina; Đuranović, Vlasta; Đaković, Ivana; Leniček Krleža, Jasna; Tripalo Batoš, Ana; Sekelj Fureš, Jadranka; Pejić Roško, Sanja; Lončar, Lana. Simptomatske epilepsije u djece s perinatalnim arterijskim ishemijskim moždanim udarom. // XIII. hrvatski kongres o epilepsiji s međunarodnim sudjelovanjem, 15.-18.11.2018., Šibenik, Zbornik sažetaka Šibenik, Hrvatska, 2018. str. 16-16 (predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)
7. Đuranović, Vlasta; Pejić Roško, Sanja; Ereš Hrvaćanin, Zrinka; Lujić, Lucija; Vulin, Katarina; Đaković, Ivana; Sekelj Fureš, Jadranka; Tripalo Batoš, Ana; Grmoja, Tonći; Lončar, Lana. Hemimegalencefalije i epilepsija. // XIII. hrvatski kongres o epilepsiji s međunarodnim sudjelovanjem, 15.-18.11.2018., Šibenik, Zbornik sažetaka Šibenik, Hrvatska, 2018. str. 15-15 (predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)
8. Vlasta Đuranović, Jadranka Sekelj Fureš, Ivana Đaković, Sanja Pejić Roško, Lana Lončar, Andrijana Pilon Far, Ana Tripalo Batoš, Tonći Grmoja, Klara Bosnić, Alojzija Brčić, Jure Jakovljević. Hemoragijske cerebrovaskularne bolesti u djece, 51. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Sinj 25. - 27 studeni 2022.
9. Sanja Pejić Roško, Lana Lončar, Ivana Đaković, Jadranka Sekelj Fureš, Andrijana Pilon Par, Klara Bosnić, Vlasta Đuranović. Pedijatrijski arterijski ishemijski moždani udar nakon dojenačke dobi, 51. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Sinj 25. - 27 studeni 2022.
10. Jadranka Sekelj Fureš, Vlasta Đuranović, Sanja Pejić Roško, Lana Lončar, Ivana Đaković, Andrijana Pilon Far, Ana Tripalo Batoš, Jure Jakovljević, Tonći Grmoja. Kada govorimo o visoko aktivnom obliku multiple skleroze u djece?, 51. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Sinj 25. - 27 studeni 2022.
11. Lana Lončar, Dora Šercar, Jadranka Sekelj Fureš, Sanja Pejić Roško, Andrijana Pilon Far, Ivana Đaković, Vlasta Đuranović. Multipla skleroza u Klinici za dječje bolesti Zagreb – petogodišnje iskustvo, 51. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Sinj 25. - 27 studeni 2022.
12. Monika Kukuruzović, Maša Malenica, Iva Šeparović, Jadranka Sekelj Fureš, Dunja Čokolić-Petrović, Mia Damašek, Martina Kos, Eugenija Marušić, Ivana

- Jelovina, Ivana Kolić, Igor Prpić. Multipla skleroza - gdje smo danas u Hrvatskoj?, 51. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Sinj 25. - 27. studeni 2022.
13. Andrijana Pilon Far, Jadranka Sekelj-Fureš, Sanja Pejić Roško, Lana Lončar, Ivana Đaković, Alojzija Brčić, Vlasta Đuranović. Relapsni oblik demijelinizacije u trogodišnjeg dječaka, 51. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Sinj 25. - 27. studeni 2022.
 14. Jadranka Sekelj Fureš: ADEM in children. 7 th Multiple sclerosis Academy International postgraduate course program IUC Dubrovnik, Dubrovnik – Croatia 12 th – 16 th June 2023
 15. Jadranka Sekelj Fureš: Korelacija genotipa i fenotipa DMD, Poslijediplomski tečaj trajnog medicinskog usavršavanja prve kategorije s međunarodnim sudjelovanjem. Neuromuskularne bolesti u djece – novosti u dijagnostici i liječenju, KBC Zagreb, 27.10.2023.
 16. Jadranka Sekelj Fureš, Sanja Pejić-Roško, Lana Lončar, Ivana Đaković, Andrijana Pilon-Far, Vlasta Đuranović. Optički neuritis u demijelinizacijskim bolestima dječje dobi, 52. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Sv. Martin na Muri, 23.-26.11.2023.
 17. Andrijana Pilon Far, Katarina Vulin, Lana Lončar, Ivana Đaković, Sanja Pejić-Roško, Jadranka Sekelj Fureš, Vlasta Đuranović, Ana Tripalo Batoš. Fenotipska varijabilnost mutacija SPTAN1 gena. 52. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Sv. Martin na Muri, 23.-26.11.2023.
 18. Ivana Đaković, Ana Tripalo Batoš, Tonči Grmoja, Neda Striber, Iva Prvčić, Franka Cegur, Katarina Vulin, Katja Dumić Kubat, Sanja Pejić Roško, Lana Lončar, Andrijana Pilon Far, Jadranka Sekelj Fureš. Septo-optička displazija - spektar bolesnika. 52. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Sv. Martin na Muri, 23.-26.11.2023.
 19. Jadranka Sekelj Fureš: Migrena u dječjoj dobi, 6. nacionalni kongres glavobolje i boli s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, 06. 09. 2024.
 20. Jadranka Sekelj Fureš: Prikaz bolesnika s POMS, MS treatment algorithm, Zagreb, 08.03.2024.

21. Jadranka Sekelj Fureš: MS in children - epidemiology, diagnostic, therapy - is there any news? 8 th Multiple sclerosis Academy International postgraduate course program IUC Dubrovnik, Dubrovnik - Croatia 10 th -14 th June 2024
22. Jadranka Sekelj Fureš: Fenotip nasljednih polineuropatija u djece, Poslijediplomski tečaj trajnog medicinskog usavršavanja prve kategorije s međunarodnim sudjelovanjem. Neuromuskularne bolesti u djece – novosti u dijagnostici i liječenju, KBC Zagreb, 25.10.2024.
23. Jadranka Sekelj Fureš, Sanja Pejić-Roško, Lana Lončar, Ivana Đaković, Andrijana Pilon Far: Stečene demijelinizacije i kognicija – ima li novosti? 52. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Varaždin, 21.-24.11.2023.
24. Lana Lončar, Andrijana Pilon Far, Ivana Đaković, Sanja Pejić Roško, Filip Jadrijević-Cvrlje, Ana Tripalo Batoš, Tonći Grmoja, Jadranka Sekelj Fureš: Cerebelarni mutizam. 52. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Varaždin, 21.-24.11.2023.
25. Sanja Pejić Roško, Lana Lončar, Ivana Đaković, Andrijana Pilon Far, Jadranka Sekelj Fureš. Sadašnje i buduće terapijske mogućnosti u liječenju Lennox Gastaut sindroma. 52. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju s međunarodnim sudjelovanjem, Varaždin, 21.-24.11.2023.

Domaći kongresi

1. Pejić Roško, Sanja; Đuranović, Vlasta; Lujić, Lucija, Sekelj Fureš, Jadranka. Pelizaeus-Merzbacherova bolest - koliko smo blizu genetskom testiranju u Hrvatskoj - prikaz petero bolesnika. // Paediatrica Croatica, Vol. 60, Suppl 3, 12. kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva, Opatija, 13.-16.10.2016. Opatija, Hrvatska, 2016. (poster, međunarodna recenzija, sažetak, znanstveni)
2. Vulin, Katarina; Đuranović, Vlasta; Đaković, Ivana; Mrak, Goran; Grmoja, Tonći; Tripalo Batoš, Ana; Sekelj Fureš, Jadranka; Pejić Roško, Sanja. Seizure freedom after surgical resection in a child with focal cortical dysplasia type IIIB. // 8th Croatian Congress of Pediatric Surgery, Abstract book, Vodice, 3rd - 6th October 2018 Vodice, Hrvatska, 2018. str. 169-169 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)

3. Vulin, Katarina; Đuranović, Vlasta; Đaković, Ivana; Sekelj-Fureš, Jadranka; Pejić Roško, Sanja; Tripalo Batoš, Ana; Leniček Krleža, Jasna; Lončar, Lana. Tromboza venskih sinusa mozga - iskustva Klinike za dječje bolesti Zagreb. // Paediatrica Croatica Vol.62 Suppl 2 ; 13. kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva HLZ-a, Šibenik 2018. Šibenik, Hrvatska, 2018. str. 237-238 (predavanje, međunarodna recenzija, sažetak, ostalo)
4. Sertić Deverić, Lucija; Đuranović, Vlasta; Sekelj- Fureš, Jadranka; Lujić, Lucija; Pejić-Roško, Sanja; Lončar, Lana . Iskustva u liječenju Westovog sindroma u Klinici za dječje bolesti Zagreb. // Paediatrica Croatica Vol.62 Suppl 2 ; 13. kongres Hrvatskog pedijatrijskog društva HLZ-a, Šibenik 2018. Šibenik, Hrvatska, 2018. str. 237-237 (poster, međunarodna recenzija, sažetak, stručni)
5. Đuranović V, Delin S, Vulin K, Đaković I, Sekelj Fureš J, Pejić Roško S, Lončar L, Tripalo A, Grmoja T. Cerebral AVM – presentation of acute migraine headache in five children. 49th Croatian Child Neurology Society Symposium November 27-28th, 2020. Abstract book, p 3.
6. Sekelj Fureš J, Đuranović V, Pejić Roško S, Lončar L, Đaković I, Zrno N. ADEM in relation to other demyelinating encephalopathies. 49th Croatian Child Neurology Society Symposium November 27-28th, 2020. Abstract book, p 21.
7. Pejić Roško S, Lončar L, Sekelj Fureš J, Đaković I, Kranjčec I, Tripalo Batoš A, Grmoja T. PRESS (posterior reversible encephalopathy syndrome) – diagnostic and treatment challenges in pediatric neurology. 49th Croatian Child Neurology Society Symposium November 27-28th, 2020. Abstract book, p 24.
8. Lončar L, Đaković I, Pejić Roško S, Sekelj Fureš J, Tripalo Batoš A, Grmoja T, Đuranović V. Neurological manifestations of rota viral infections. 49th Croatian Child Neurology Society Symposium November 27-28th, 2020. Abstract book, p 18.
9. Đaković I, Đuranović V, Vulin K, Tešović G, Grmoja T, Stepan Giljević J, Gagro A, Prvčić I, Klobučar A, Sekelj Fureš J, Pejić Roško S, Lončar L. Sydenham without Jones. 49th Croatian Child Neurology Society Symposium November 27-28th, 2020. Abstract book, p 20.
10. Vulin K, Đuranović V, Kero M, Jakovljević G, Barić I, Tripalo Batoš A, Sekelj Fureš J, Pejić Roško S, Lončar L, Đaković I. When protruding fontanelle is not

- just hydrocephalus... 49th Croatian Child Neurology Society Symposium
November 27-28th, 2020. Abstract book, p 25
11. Pejić Roško, Sanja; Đuranović, Vlasta; Sekelj Fureš, Jadranka; Lončar, Lana; Đaković, Ivana; Pilon Far, Andrijana: Neurološke komplikacije kod pedijatrijskih onkoloških bolesnika // 50. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju, 26.-28.11.2021. Rijeka, Knjiga sažetaka. Rijeka, Hrvatska, 2021. str. 24-24 (predavanje, domaća recenzija, sažetak, stručni)
 12. Đaković, Ivana; Grmoja, Tonći; Vulin, Katarina; Šikanić Dugić, Nives; Planinić Malbašić, Iva; Tripalo Batoš, Ana; Bosanac, Maja; Leniček Krleža, Jasna; Đuranović, Vlasta; Sekelj Fureš, Jadranka et al. Anosmija u doba korone // 50. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju, 26.-28.11.2021. Rijeka, Knjiga sažetaka, Rijeka, Hrvatska, 2021. str. 31-31 (predavanje, domaća recenzija, sažetak, stručni)
 13. Pilon Far, Andrijana; Sekelj Fureš, Jadranka; Pejić Roško, Sanja; Lončar, Lana; Đaković, Ivana; Đuranović, Vlasta. Ramsay Hunt sindrom – prikaz slučaja // 50. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju, 26.-28.11.2021. Rijeka, Knjiga sažetaka. Rijeka, Hrvatska, 2021. str. 13-13 (predavanje, domaća recenzija, sažetak, stručni)
 14. Lončar, Lana; Pejić Roško, Sanja; Đaković, Ivana; Vulin, Katarina; Sekelj Fureš, Jadranka; Đuranović, Vlasta; Pilon Far, Andrijana; Tripalo Batoš, Ana; Grmoja, Tonći; Borić Krakar, Marta. Kavernozne malformacije mozga // 50. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju, 26.-28.11.2021. Rijeka, Knjiga sažetaka. Rijeka, Hrvatska, 2021. str. 32-32 (predavanje, domaća recenzija, sažetak, stručni)
 15. Pfeifer, Vanesa; Lončar, Lana; Zrno, Nedjeljka; Odak, Ljubica; Močić Pavić, Ana; Pejić Roško, Sanja; Sekelj Fureš, Jadranka; Đaković, Ivana; Pilon Far, Andrijana; Đuranović, Vlasta. Prikaz slučaja - sindrom WOREE // 50. simpozij Hrvatskog društva za dječju neurologiju, 26.-28.11.2021. Rijeka, Knjiga sažetaka. Rijeka, Hrvatska, 2021. str. 11-11 (predavanje, domaća recenzija, sažetak, stručni)
 16. Jadranka Sekelj Fureš: Novosti u epidemiologiji, dijagnostici i liječenju POMS, Program stalnog medicinskog usavršavanja I. Kategorije- Multipla skleroza- jučer, danas, sutra-, Osijek, 05-06.07.2024.