Glavobolje koje reagiraju na primjenu indometacina

Sitaš, Zvonimir

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:688414

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Zvonimir Sitaš

Glavobolje koje reagiraju na primjenu indometacina

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2016.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za glavobolje i neuropatsku bol Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom mentorice doc. dr. sc. Darije Mahović Lakušić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016.

POPIS KRATICA

PH - paroksizmalna hemikranija

HC – hemicrania continua

ICHD – 3 – Međunarodna klasifikacija glavobolja, 3. izdanje (eng. The international clasification of headache disorders, 3rd edition)

TAC – autonomne trigeminalne cefalalgije

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. non-steroidal anti-inflammatory drugs)

COX – ciklooksigenaza enzim (eng. cyclooxygenase enzyme)

PGE2 – prostaglandin E2

CGRP – kalcitonin genski povezani peptid (eng. calcitonin gene-related peptide)

VIP – vazoaktivni intestinalni peptid

SUNCT – kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje s konjuktivalnom hiperemijom i lakrimacijom (eng. short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing)

PET – pozitronska emisijska tomografija

MRI – snimanje magnetskom rezonancijom (eng. magnetic resonance imaging)

CT – kompjutorizirana tomografija (eng. computerized tomography)

SAH – subarahnoidalno krvarenje (eng. subarachnoid hemorrhage)

NO – dušikov monoksid

SUNA – kratkotrajni unilateralni napadi neuralgiformne glavobolje s kranijalnim autonomnim simptomima (eng. short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms)

SADRŽAJ

1. SAŽETAK

2. SUMMARY

3. UVOD 1

4. PAROKSIZMALNA HEMIKRANIJA 4

4.1. Epidemiologija 5

4.2. Patofiziologija 5

4.3. Klinička slika i dijagnostički kriteriji 6

4.4. Terapijski pristup 7

5. HEMICRANIA CONTINUA 9

5.1. Epidemiologija 10

5.2. Patofiziologija 10

5.3. Klinička slika i dijagnostički kriteriji 11

5.4. Terapijski pristup 13

6. PRIMARNA GLAVOBOLJA POVEZANA S KAŠLJEM 14

6.1. Epidemiologija 14

6.2. Patofiziologija 15

6.3. Klinička slika i dijagnostički kriteriji 15

6.4. Terapijski pristup 17

7. PRIMARNA GLAVOBOLJA POVEZANA S VJEŽBANJEM 18

7.1. Epidemiologija 18

7.2. Patofiziologija 19

7.3. Klinička slika i dijagnostički kriteriji 19

7.4. Terapijski pristup 20

8. PRIMARNA GLAVOBOLJA POVEZANA SA SEKSUALNOM AKTIVNOSTI 22

8.1. Epidemiologija 23

8.2. Patofiziologija 23

8.3. Klinička slika i dijagnostički kriteriji 24

8.4. Terapijski pristup 25

9. PRIMARNA PROBADAJUĆA GLAVOBOLJA 27

9.1. Epidemiologija 27
9.2. Patofiziologija 27
9.3. Klinička slika i dijagnostički kriteriji 28
9.4. Terapijski pristup 29
10. ZAKLJUČAK 31
11. ZAHVALE 32
12. POPIS LITERATURE 33
13. ŽIVOTOPIS 44

1. SAŽETAK

Glavobolje koje reagiraju na primjenu indometacina

Zvonimir Sitaš

Glavobolje koje reagiraju na primjenu indometacina su skupina glavobolja s brzim i često potpunim odgovorom na indometacin – nesteroidni protuupalni lijek. Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja, 3. izdanje (beta verzija) postoje tri grupe primarnih glavobolja koje reagiraju na indometacin: autonomne trigeminalne cefalalgije (paroksizmalna hemikranija i hemicrania continua), glavobolje inducirane mehanizmom Valsalvinog manevra (primarna glavobolja povezana s kašljem, primarna glavobolja povezana s vježbanjem i primarna glavobolja povezana sa seksualnom aktivnosti) te primarna probadajuća glavobolja. Osim ovih „tradicionalnih" glavobolja postoje i prikazi slučajeva drugih primarnih glavobolja, koje isto mogu pozitivno reagirati na primjenu indometacina (hipnička glavobolja, cluster glavobolja, numularna glavobolja itd.) te je stoga nužno definirati dijagnostičke kriterije, kako bi se neka glavobolja kvalificirala kao ona, koja reagira na primjenu indometacina. To može biti jedan od razloga zbog kojega se ove glavobolje često previde ili neadekvatno dijagnosticiraju. Svaka od njih je ipak zaseban entitet i međusobno se razlikuju u kliničkoj slici, odgovoru na indometacin te diferencijalnoj dijagnozi. Zbog malog broja istraživanja patofiziološki mehanizam ovih glavobolja još nije do kraja objašnjen, što onemogućuje i razvoj adekvatne terapije, koja je u ovome trenutku isključivo profilaktička. Kod prvog javljanja bilo koje od ovih glavobolja preporuča se napraviti neuroslikovnu obradu, kako bi se isključile organske lezije, koje mogu oponašati kliničku sliku. Izlaskom nove ICHD-3 došlo je do manjih promjena u dijagnostičkim kriterijima ovih glavobolja te je cilj ovog diplomskog rada dati pregled tradicionalnih glavobolja, koje reagiraju na primjenu indometacina na temelju najnovijih znanstvenih spoznaja.

KLJUČNE RIJEČI

indometacin, glavobolja, hemicrania continua, paroksizmalna hemikranija, Valsalvin manevar, NSAID, ostale primarne glavobolje, primarna probadajuća glavobolja

2. SUMMARY

Indomethacin-responsive headaches

Zvonimir Sitaš

Indomethacin-responsive headaches are group of headaches with prompt and often complete response to indomethacin – non-steroidal anti-inflammatory drug. According to The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) there are three groups of primary headaches that react to indomethacin: trigeminal autonomic cephalalgias (paroxysmal hemicrania and hemicrania continua), Valsalva induced headaches (cough headache, exercise headache and sex headache) and primary stabbing headache. Besides these „traditional" headaches, there are some case reports of other primary headaches that can also respond to indomethacin (hypnic, cluster, nummular etc.), so it is important to define diagnostic criteria to qualify a headache as an indomethacin-responsive. That could be one of the reasons why these headaches are often overlooked or misdiagnosed. They are all distinct entities and differ from each other in the clinical presentation, response to indomethacin and differential diagnosis. Due to small number of studies, pathophysiological mechanism of these headaches is not fully explained, what prevents the development of adequate therapy, which is still purely prophylactic. On first occurrence of headaches with these characteristics neuroimaging is recommended to exclude organic lesions that can mimic the clinical picture. In the new ICHD-3 there were minor changes in the diagnostic criteria of these headaches, so the aim of this thesis is to provide an overview of the traditional headaches that respond to indomethacin, based on the latest scientific knowledge.

KEY WORDS

indomethacin, headache, hemicrania continua, paroxysmal hemicrania, Valsalva maneuver, NSAID, other primary headaches, primary stabbing headache

3. UVOD

Prema posljednjoj Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja, 3. izdanje (beta verzija) iz 2013. godine glavobolje se dijele u dvije velike skupine: primarne ili idiopatske glavobolje, čiji je uzrok odnosno patofiziološki mehanizam nastanka još nedovoljno razjašnjen te predstavljaju bolest i sekundarne, kod kojih je glavobolja samo simptom tj. posljedica nekog drugog patološkog procesa.

Glavobolje koje reagiraju na primjenu indometacina su heterogena skupina primarnih glavobolja koje karakterizira brzi (od nekoliko sekundi do 1 sata) i vrlo često potpuni odgovor na indometacin za razliku od drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova koji se koriste za liječenje ostalih primarnih glavobolja. Prva glavobolja identificirana kao ona, koja reagira na indometacin je kronična paroksizmalna hemikranija (CPH) 1976. g. (1), a osam godina poslije 1984. hemicrania continua (HC) (2). Danas su obje prema ICHD-3 klasificirane kao autonomne trigeminalne glavobolje (TAC) – primarne glavobolje karakterizirane kranijalnim autonomnim simptomima i bolovima u inervacijskom području trigeminalnog živca (3). Od 1965. do 2003. godine je zabilježen sve veći broj publikacija vezanih za ovu temu, da bi se od 2003. godine taj broj gotovo prepolovio i ostao na niskoj razini. Većina radova je vezana uz indometacin i TAC (4). Zbog malog broja istraživanja postavlja se pitanje kriterija da se neka glavobolja definira onom, koja reagira na primjenu indometacina, a još veći problem je objasniti zašto te glavobolje imaju bolji terapijski odgovor na indometacin u odnosu na druge NSAID-e.

Tradicionalno, tu ubrajamo i glavobolje nastale mehanizmom Valsalvinog manevra (primarne glavobolje povezane s kašljem, s vježbanjem te sa seksualnom aktivnosti), primarnu probadajuću glavobolju i prema nekim autorima hipničku glavobolju (5,6). Odgovor na indometacin je prema ICHD-3 obavezni dijagnostički kriterij za CPH i HC, dok se odgovor ostalih glavobolja, ako po svojim dijagnostičkim kriterijima odgovaraju ovim glavoboljama, treba testirati primjenom indometacina te nakon nekog vremena prekinuti terapiju, što u slučaju povratka boli dodatno potvrđuje odgovor na indometacin (5). Testiranje odgovora ovisi o centru u kojemu se provodi. Antonaci i suradnici su razvili tzv. „*Indotest*“ gdje se pacijentima intramuskularno daje 50 mg indometacina što smatraju prikladnim za izazivanje odgovora u skoro svih pacijenata (7). Cittadini i suradnici su opisali standardni oralni test koji se sastoji od primjene 25 mg indometacina tri puta dnevno 5-7 dana postupno povećavajući dozu do 75 mg tri puta dnevno kroz 2 tjedna, ako se ne postigne zadovoljavajući odgovor (8). Novija su

istraživanja pokazala da CPH i HC nemaju apsolutan odgovor na indometacin, kao što se prije smatralo (9, 10). Dapače, opisani su slučajevi CPH i HC bez odgovora na indometacin (11,12). Zato iz kliničke perspektive odgovor na indometacin ne bi trebao biti obligatorni kriterij za dijagnozu HC i CPH. Naime, istraživanja su pokazala da one reagiraju i na niz drugih lijekova poput: dihidroergotamina (13), kortikosteroida (14), lamotrigina (15), gabapentina (16), verapamila (17) itd. te dijagnoza ne bi bila ispravna, ako su prije testiranja uzeti neki od ovih lijekova. Kao drugo i glavobolje poput: cluster glavobolje (18), numularne (19) te oftalmoplegične migrene (20) su pokazale dobar odgovor na indometacin iako ne spadaju u ovu skupinu. U slučaju atipične kliničke slike i kod svih pacijenata s glavoboljom uzrokovanom kašljem ili Valsalvinim mehanizmom treba napraviti neuroradiološku obradu – magnetsku rezonancu mozga (MRI), kako bismo isključili organsku podlogu koja može imitirati TAC i glavobolje inducirane Valsalvom (6). Naime, zabilježeni su slučajevi u kojima kliničku sliku HC mogu imitirati: upalni orbitalni pseudotumor (21), karcinom pluća (22), mezenhimalni tumor (23), disekcija unutranje karotidne arterije (24), a glavobolju induciranu Valsalvom, dilatirana cista u području septum pelluciduma (25).

Indometacin je sintetski nesteroidni protuupalni lijek s učinkovitim antipiretskim, analgetskim i protuupalnim djelovanjem. U liječenju glavobolja počinje se koristiti 70-ih godina 20. st. (26, 27). Lijek izbora je za liječenje CPH, HC, primarne probadajuće glavobolje, primarnih glavobolja povezanih s kašljem i vježbanjem (28), dok je lijek prvog izbora za hipničku glavobolju litij (29). Patofiziološki mehanizam kojim indometacin ostvaruje svoj učinak još nije razjašnjen jer su istraživanja pretežno ograničena na animalne modele, no postoji nekoliko mogućih teorija. Kao i neki drugi NSAID, terapijski učinak, ali i nuspojave indometacina pripisuju se inhibiciji cikloksigenaze (COX), enzima koji je bitan u sintezi prostaglandina iz arahidonske kiseline. Spada u neselektivne NSAID te inhibira i COX-1 te posebno COX-2 izoformu, koja se eksprimira u upali. Prostaglandini su poznati medijatori upale, koji podražuju aferentne neurone, potenciraju aktivnost bradikinina i induciraju bol.

Indometacin u odnosu na naproksen i ibuprofen brže prolazi krvno-moždanu barijeru i može djelovati na SŽS (30). Pichard i MacKenzie su 1973. g. prvi puta opisali cerebrovaskularni učinak indometacina gdje se pokazalo da snižava bazalni cerebralni protok krvi te posljedično tome i intrakranijski tlak (31). Selektivno blokira prostaciklinske receptore u glatkim mišićima cerebralnih krvnih žila te smanjuje vazodilataciju kao odogovor na PGE2, posredovanu preko NO i kontrahira prekapilarne rezistente krvne žile, što dovodi do sniženja cerebrospinalnog tlaka (32, 33). Inhibira i vazodilataciju duralnih meningealnih krvih žila

uzrokovanu dušičnim oksidom, blokirajući trigeminalnu aktivaciju i CGRP (34). Za razliku od naproksena i ibuprofena jedini inhibira vazodilataciju uzrokovanu s NO, što se smatra ključnim mehanizmom u liječenju CPH i HC (35). Indometacin snižava razinu CGRP-a i VIP-a čija se povišena koncentracija zabilježila u jugularnim venama za vrijeme napadaja CPH (36). Bez obzira na cerebralnu vazokonstrikciju i smanjeni protok krvi ne remeti odgovor na arterijsku hipoksiju niti utječe na cerebralni metabolizam (37). No još ostaje za vidjeti koji od ovih mehanizama omogućava specifično djelovanje indometacina.

Oko 30-60% pacijenata razvije nuspojave, a 10-20% mora prekinuti terapiju (38). Uglavnom su to nuspojave vezane uz gastrointestinalni sustav poput mučnine i dispepsije u 3-9% slučajeva te proljev, bol u trbuhu i konstipacija u 1-3% (39). Dugotrajna uporaba može dovesti do renalne insuficijencije (40). U 10% pacijenata javlja se glavobolja praćena povraćanjem, tinitusom, ataksijom, vrtoglavicom (41). Druge nuspojave vezane uz kardiovaskularni sustav, hematološke nuspojave, dermatološke itd. su puno rjeđe. Indometacin se od 70-ih godina koristi kao tokolitik. Neka istraživanja su pokazala da nema utjecaja na plod u ranom stadiju trudnoće (42), dok neka upućuju na povećani rizik intraventrikularne hemoragije, nekrotizirajućeg enterokolitisa i periventrikularne leukomalacije (43). Ne preporuča se njegovo uzimanje u zadnjem trimestru jer ima nepovoljan učinak na fetalni renalni, kardiovaskularni i gastrointestinalni sustav (44). Dojenje ne predstavlja problem zbog niskih koncentracija indometacina u majčinu mlijeku (43, 44).

U pacijenata koji razviju nuspojave na primjenu indometacina ili imaju refraktorni oblik glavobolje može se primijeniti jedan od alternativnih lijekova. Gabapentin (45, 46) i melatonin (47, 48) imaju jako dobar učinak u liječenju HC, dok se kao druga linija u PH preporuča verapamil i flunarizin (49, 50). Upotreba selektivnih COX-2 inhibitora (celekoksib) se pokazala učinkovitom u liječenju HC i PH, ali zbog visokog kardiovaskularnog rizika treba biti oprezan (51). Postoji i čitav niz drugih lijekova koji imaju učinak u liječenju ovih glavobolja no većina istraživanja ne doseže razinu kliničkog eksperimentalnog pokusa i zbog toga indometacin i dalje ostaje lijek prvog izbora. Kako bi se postavili bolji dijagnostički kriteriji i kako bi se poboljšao terapijski učinak nužna su daljnja istraživanja.

Ovaj diplomski rad daje pregled tradicionalnih glavobolja koje reagiraju na primjenu indometacina: paroksizmalne hemikranije, hemicranie continue, primarne glavobolje povezane s kašljem, primarne glavobolje povezane s vježbanjem, primarne glavobolje povezane sa seksualnom aktivnosti i primarne probadajuće glavobolje.

4. PAROKSIZMALNA HEMIKRANIJA

Paroksizmalna hemikranija zajedno s cluster glavoboljom, SUNCT-om i HC-om, prema ICHD-3 (beta verzija) spada u treću skupinu primarnih glavobolja – „Autonomne trigeminalne cefalalgije“. Definiraju je napadaji jake, strogo unilateralne boli, orbitalne, supraorbitalne, temporalne ili kombinirane lokalizacije u trajanju od 2-30 minuta, koja se javlja više puta u toku dana. Ovi su napadaji udruženi s ipsilateralnom hiperemijom konjunktiva, suženjem, nazalnom kongestijom, rinorejom, znojenjem čela i lica, miozom, ptozom i/ili edemom vjeđe (3). Kao što je u uvodu navedeno u potpunosti reagira na primjenu indometacina, kao i HC.

Smatra se rijetkom primarnom glavoboljom, što se pokušava objasniti činjenicom da se izolirani slučajevi PH sve manje prijavljuju ili se previde (52). Naime, zabilježeno je da se PH može javiti zajedno s drugim primarnim glavoboljama ili neuralgijama poput: cluster glavobolje (53), migrene (54), trigeminalne neuralgije (CPH-tic sindrom) (55) ili primarne glavobolje uzrokovane kašljem (56) pri čemu ih je bitno dobro diferencirati zbog drukčijeg terapijskog pristupa. Dodatan problem stvaraju slučajevi u kojima se PH može prezentirati atipičnom kliničkom slikom (9), kada treba posumnjati na sekundarnu ili simptomatsku PH, koja se veže uz tumorsku i vaskularnu patologiju. Jedan od najčešćih uzroka PH su pituitarne lezije, što zahtjeva da se pacijentima s atipičnom kliničkom slikom napravi MRI mozga (57). Sekundarnu PH mogu uzrokovati i: arteriovenske malformacije, moždani udar, povišeni intrakranijski tlak, aneurizme Willisovog kruga itd. (58-62).

Prema ICHD-3 postoje dva oblika paroksizmalne hemikranije: epizodična paroksizmalna hemikranija (EPH) i kronična paroksizmalna hemikranija (CPH), koja se javlja u 65-88% slučajeva (63). EPH se definira napadajima boli u periodu od 7 dana do 1 godine s periodima remisije do godinu dana. CPH obilježavaju napadaji glavobolje koji traju više od 1 godine bez remisije ili s periodima remisije do mjesec dana (3). Epizodična forma obično prijeđe u kroničnu, ali moguć je i obratan slijed (64).

4.1. Epidemiologija

Prevalencija PH u općoj populaciji nije poznata jer potpuni odgovor na indometacin, kao obvezni dijagnostički kriterij, otežava epidemiološka istraživanja, pa se prevalencija procjenjuje na temelju prevalencije cluster glavobolje. Uzimajući u obzir prevalenciju cluster glavobolje 1:1000, procjenjuje se da je prevalencija PH 1:5000 (0,02%).

PH se češće javlja u ženskog spola s omjerom 2,36:1 (64) za razliku od cluster glavobolje, koja je češća u muškaraca, dok novija istraživanja sve više pokazuju da je prevalencija u oba spola jednaka (65). Može se pojaviti u bilo kojoj dobi, u rasponu od 1 do 81 godine (64, 66) s medijanom oko 34 godine (64), iako ima naznaka da je srednja dob nešto viša, između 37 i 42 godine (63). Genetska predispozicija još nije utvrđena.

Na pojavu glavobolje opisano je provokativno djelovanje nekoliko čimbenika: alkohola, savijanja i rotacije glave (64, 67), pritiska na korijene C2, C4, C5 ili veliki okcipitalni živac (68), stresa te vježbanja (69).

4.2. Patofiziologija

Smatra se da zbog sličnosti u kliničkoj slici sve trigeminalne autonomne cefalalgije dijele zajednički patofiziološki mehanizam (70), koji još nije u potpunosti razjašnjen. Jedan dio se može objasniti i mehanizmom djelovanja indometacina, što je opisano u uvodnom dijelu.

Istraživanja pokazuju da bol i druge karakteristike PH proizlaze iz hipotalamusa. Naime, jedna PET studija je pokazala aktivaciju posteriornog hipotalamusa, ventralnog mezencefalona i substantie nigre (71), a njegova stimulacija u CPH rezistentnoj na lijekove poboljšava kliničku sliku (72). Autonomni simptomi PH su vjerojatno posljedica centralne dezinhibicije trigeminalnog autonomnog refleksa preko hipotalamusa (73).

U nastanak kliničkih karakteristika PH je uključeno nekoliko sustava: somatostatinergički, serotoninergički, opioidni i oreksinergički, koji ima najvažniji učinak na hipotalamus (70). Pokazalo se također da mogu modulirati nastanak boli i autonomne funkcije (74), ali još ostaje za vidjeti je li hipotalamus generator ovih procesa ili se aktivira preko drugih mehanizama.

4.3. Klinička slika i dijagnostički kriteriji

Prema ICHD-3, bol se u PH javlja strogo jednostrano, jednakom učestalošću i na lijevoj i na desnoj strani, a u 3-15% pacijenata može mijenjati strane (66). Zabilježeno je i nekoliko slučajeva bilateralne PH, gdje u većini slučajeva nisu zabilježeni pridruženi autonomni simptomi (9, 75). Kao što je prije navedeno, bol se najčešće javlja u inervacijskom području prve grane trigeminalnog živca – orbitalno, supraorbitalno te temporalno, iako se u 40% pacijenata može javiti i okcipitalna bol (69, 63), u trećini slučajeva bol u području vrata i ramena (69, 9), a zabilježeni su slučajevi boli u maksili, periaurikularnoj regiji i usnoj šupljini (69).

Bol pacijenti opisuju kao prodornu, probadajuću i u 88-93% vrlo jaku, sličnu cluster glavobolji. Prema istraživanju Cittadine i sur., 65% pacijenata navodi da je to najjača bol koju su doživjeli, do te mjere da su imali suicidalne misli (64). Za razliku od CH i HC, samo se u 63-80% slučajeva uz bol javlja nemir, a interparoksizmalni napadaji su diskontinuirani, blaži i javljaju se u polovice pacijenata (63). Za vrijeme napadaja pacijenti mirno sjede držeći se za glavu ili leže u fetalnom položaju (76). Prema kriterijima, bolovi bi trebali trajati 2-30 minuta, iako su zabilježeni slučajevi trajanja od nekoliko sekundi do 6 h (69, 63) s prosjekom od 13 min te s oko 14 epizoda dnevno (4-38) (77), za razliku od CH, gdje samo 6% glavobolja traje kraće od 30 min, a većina pacijenata ima manje od 3 epizode dnevno (78).

ICHD-3 kriteriji zahtijevaju pojavu najmanje jednog autonomnog simptoma. No, samo će trećina pacijenata razviti ove simptome u većini napadaja (63). U 3-9% glavobolja koje nalikuju na PH takvi će se simptomi rijetko pojaviti (63, 9). Najčešće se javlja suženje (62-87%) te osjećaj punoće u uhu (26%) (79, 63), dok se u dječjoj dobi najčešće javlja znojenje u području lica (80). Vrlo često se uz PH (53-87%) javljaju karakteristike migrene; najčešće fotofobija i fonofobija (24-65%) (69, 9).

Kao što je prije rečeno, PH se može pojaviti u dva oblika – epizodičnom i kroničnom, koji se klinički teško mogu razlikovati. Jedina razlika je pojava faze remisije u EPH, u kojoj se glavobolje ne javljaju i koja može trajati od mjesec dana do 3 godine. Prosječno se jedna trećina napada događa tokom spavanja i veže se s REM fazom spavanja (6).

Iz priloženog se vidi, da klinička slika PH može biti vrlo raznolika, što može dovesti do krive dijagnoze i k tome terapije te je u svim graničnim oblicima, koji odstupaju od kriterija navedenih u Tablici 1. potrebno u diferencijalnu dijagnozu uključiti druge trigeminalne autonomne glavobolje (HC, CH, SUNCT), koje često mogu imati sličnu kliničku sliku.

Tablica 1, Paroksizmalna hemikranija - ICHD-3 dijagnostički kriteriji

A.	Pojava najmanje 20 napadaja koji ispunjavaju kriterije B-E.
B.	Intenzivna, jednostrana, orbitalna, supraorbitalna i/ili temporalna bol u trajanju 2-30 minuta.
C.	Najmanje jedan od sljedećih simptoma ili znakova na strani glavobolje: 1. hiperemija konjunktiva i/ili suženje 2. nazalna kongestija i/ili rinoreja 3. edem vjeđe 4. oznojenost čela i lica 5. crvenilo čela i lica 6. osjećaj punoće u uhu 7. mioza i/ili ptoza
D.	Učestalost napada je više od 5 napada dnevno u više od polovine vremena trajanja glavobolje.
E.	Napade u potpunosti sprječava indometacin u terapijskim dozama.
F.	Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom iz ICHD-3.

4.4. Terapijski pristup

Liječenje paroksizmalne hemikranije bazirano je na primjeni indometacina. Riječ je o profilaktičkoj terapiji, čiji je cilj spriječiti pojavu napada. U većini slučajeva nije ni potrebna terapija jer su napadi kratkog trajanja.

Obično se počinje dozom od 25 mg tri puta dnevno i postupno se podiže do 100 mg tri puta dnevno ili dok bolovi u potpunosti ne nestanu (63, 69). Prema ICHD-3 najmanja dnevna doza bi trebala iznositi 150 mg te ako je potrebno povisiti ju do 225 mg, jer je prema nekim istraživanjima u 20-35% slučajeva potrebno više od 150 mg dnevno (63, 69). Većina pacijenata razvije potpuni odgovor na indometacin unutar 24 h (63). Ako se bol ne smanji unutar 48 h potrebno je povećati dozu do maksimalno 300 mg dnevno što se smatra granicom kojom se definira odgovor na indometacin (6). Nakon što se uspostavi učinkovita doza kroz nekoliko tjedana, treba ju postupno smanjivati (25 mg svaka 3 dana) jer se pokazalo da je u 42% pacijenata terapijski učinak bio ostvaren i pri 56% nižoj dozi od početne (81), sve dok se bolovi ponovo ne jave ili pacijent ne prestane uzimati indometacin, kada se obično unutar 1-2 tjedna napadaji opet pojave (63, 9). Kod pacijenata s EPH, terapija se nastavlja još 2 tjedna nakon očekivanog trajanja faze glavobolje (6).

U slučaju da su pacijenti refraktorni na indometacin, zahtijevaju visoku dozu ili kojima nakon dobrog odgovora na niske doze treba povećavati dozu, treba promisliti o prileżećoj patologiji i razmotriti dijagnozu (82).

Od ostalih NSAID-a učinkovitim su se pokazali i: aspirin, diklofenak, naproksen i ketoprofen (64, 49) te od COX-2 inhibitora celekoksib i rofikoksib (51, 83). Terapijski učinak se u nekim slučajevima pokazao i kod primjene: blokatora kalcijskih kanala (verapamil, flunarizin, nikardipin) (17, 84), acetazolamida (85) te topiramata (63).

U refraktornim oblicima pokazala se učinkovitost i neurokirurških postupaka poput: blokade velikog okcipitalnog živca (86), sfenopalatinalnog ganglija (87) i duboke moždane stimulacije hipotalamusa (72).

Zbog raznolike kliničke slike i različitih terapijskih mogućnosti, teško je reći kako će neka osoba reagirati na primjenu indometacina ili drugih lijekova. U svakom slučaju lijek izbora za paroksizmalnu hemikraniju ostaje indometacin, a kao alternativni lijek najboljim se pokazao flunarizin.

5. HEMICRANIA CONTINUA

Hemicrania continua je u novoj ICHD-3 (beta verzija) reklasificirana iz skupine „Ostale primarne glavobolje“ u skupinu „Autonomne trigeminalne cefalalgije“, gdje se nalazi zajedno s paroksizmalnom hemikranijom, cluster glavoboljom i SUNCT-om. Definira se kao perzistentna, strogo unilateralna glavobolja udružena s ipsilateralnom hiperemijom konjunktiva, suženjem, nazalnom kongestijom, rinorejom, znojenjem lica i čela, miozom, ptozom i/ili edemom vjeđe, i/ili s uznemirenošću ili agitacijom te potpunim odgovorom na indometacin, kao i PH (3).

Medina i Diamond su 1981. g. prvi puta opisali glavobolju koja je imala karakteristike HC i nazvali je „varijantom cluster glavobolje“ (88), a Sjaastad i Spierings dali ime „Hemicrania continua“ na temelju kontinuirane unilateralne boli (2). Od tada je opisano preko stotinjak slučajeva HC, ali novije studije upućuju na to, da nije riječ o tako rijetkoj glavobolji kako se mislilo (89). Marmura i sur. su uspoređujući pacijente, koji su imali pozitivan odgovor na indometacin i one koji nisu, došli do zaključka da nema razlike između demografskih i kliničkih karakteristika, ali je pacijentima bez odgovora često pripisana kriva dijagnoza poput: kronične migrene, nove dnevno prisutne glavobolje, numularne glavobolje itd. (11). Osim odgovora na indometacin, krivoj dijagnozi mogu doprinijeti i migrenozni simptomi (fotofobija, fonofobija), koji su u HC relativno česti (90, 3) te atipični slučajevi (bilateralna glavobolja, bol koja mijenja strane, loš odgovor na indometacin). Opisani su i slučajevi sekundarne HC uzrokovane: traumom (91), mezenhimalnim tumorom (23), HIV-om (92), karcinomom pluća (93, 94), disekcijom unutarnje karotidne arterije (95), pituitarnim adenomom (96) itd. na koje treba posumnjati kod nejasne kliničke slike, odgovora na indometacin u nešto nižim dozama te se preporuča napraviti neuroslikovnu obradu (97).

Na temelju toga se javila potreba revizije kriterija iz ICHD-2 posebno onih restriktivnih. Naime, HC je prema ICHD-2 svrstana u ostale primarne glavobolje zbog autonomnih simptoma koji, iako su česti, nisu tako naglašeni kao kod PH ili cluster glavobolje. No, ipak zbog postojanja autonomnih simptoma, unilateralne boli i odgovora na indometacin poput PH, što upućuje na zajedničku etiologiju (98), te zbog dokaza trigeminalne autonomne aktivacije i aktivacije posteriornog hipotalamusa, svrstana je prema ICHD-3 u TAC (99).

U odnosu na ICHD-2, dodana su četiri dodatna autonomna simptoma/znaka: edem vjeđe, znojenje čela i lica, crvenilo čela i lica, osjećaj punoće u uhu te osjećaj uznemirenosti ili agitacije i pogoršanje boli pokretom.

Postoje dva oblika hemicranie continue: remitirajući oblik u kojemu glavobolja nije svakodnevna ni konstantna te je prekinuta periodima remisije u trajanju od najmanje 1 dana, te neremitirajući oblik u kojemu je glavobolja svakodnevna i kontinuirana najmanje 1 godinu bez perioda remisije. Najveći broj pacijenata ima neremitirajući oblik od početka, ali osim „de novo“ nastanka, može nastati i iz remitirajućeg oblika (3), iako su zabilježeni i slučajevi prelaska neremitirajuće u remitirajuću formu (100).

5.1. Epidemiologija

Incidencija i prevalencija HC, kao ni PH nije u potpunosti definirana. Iako se nekada mislilo da je jako rijetka, sve veći broj slučajeva ukazuje da je bila pogrešno dijagnosticirana i da bi se testiranje s indometacinom trebalo sustavno provoditi kod svih unilateralnih glavobolja (89) te istraživanja provoditi na velikom uzorku u općoj populaciji (90).

Poput PH češće se javlja u ženskog spola u omjeru između 1,6:1 (90) i 2,4:1 (89, 90). Može se javiti u bilo kojoj životnoj dobi; zabilježeni su slučajevi u pacijenata od 10 do 77 g. (89, 90), no većina bolesnika razvije bolest u tridesetim i četrdesetim godinama (10, 90).

Zbog niske učestalosti, nedostaju specifične genetske studije, koje bi dokazale obiteljsku povezanost HC, iako su zabilježeni slučajevi HC unutar članova obitelji (101).

5.2. Patofiziologija

Kao što je prije navedeno, patofiziološki mehanizam HC, kao ni drugih TAC nije u potpunosti razjašnjen. Neki autori smatraju da zbog svog odgovora na indometacin HC dijeli istu etiologiju kao i druge glavobolje, koje reagiraju na primjenu indometacina poput PH (35, 102). Matharu i suradnici su koristeći PET ustanovili pojačanu aktivaciju kontralateralnog posteriornog hipotalamusa tijekom glavobolje u odnosu na stanje bez boli, što odgovara aktivaciji hipotalamusa kod cluster glavobolje i SUNCT-a, a dovodi do dezinhibicije autonomnog trigeminalnog refleksa i pojave autonomnih simptoma HC (99, 103).

Osim posteriornog hipotalamusa, dolazi i do aktivacije ipsilateralnog dorzalnog rostralnog ponsa – poput one u migrene, samo što se kod migrene aktivira kontralateralni pons, ipsilateralnog ventralnog mezencefalona uključujući nucleus ruber i substantiu nigru te pontomedularnog spoja (99).

Čini se da je ključni patofiziološki čvor autonomnih trigeminalnih glavobolja hipotalamus, koji ima čvrste veze s trigeminalnim sustavom i ima veliki utjecaj na modulaciju boli, što je opisano u uvodnom dijelu (104).

5.3. Klinička slika i dijagnostički kriteriji

Iako postoji nekoliko osnovnih kliničkih karakteristika koje glavobolja mora zadovoljiti da prema ICHD-3 ispuni uvjete za HC, od opisa prvog slučaja do danas hemicrania continua se opisivala varijabilnim kliničkim slikama.

Jedna od osnovnih karakteristika je unilateralno javljanje boli (neovisno o strani), iako su zabilježeni slučajevi bilateralnog javljanja boli (105) i boli koja mijenja strane (106), koji se smatraju atipičnim slučajevima. Bol se najčešće javlja temporalno i frontalno (90), a često i orbitalno te retroorbitalno (10). Opisuje se kao oštra, probadajuća bol, umjerenog intenziteta, kontinuiranog trajanja (minimalno 3 mjeseca prema ICHD-3) s egzacerbacijama jake boli, koje mogu trajati od nekoliko minuta do nekoliko tjedana (90, 10). Osim boli, osobito u periodima egzacerbacija se u 75% pacijenata javlja najmanje jedan od navedenih autonomnih simptoma ipsilateralno s boli: hiperemija konjunktiva, lakrimacija, nazalna kongestija, rinoreja, mioza, ptoza, znojenje i crvenilo lica te čela (89). Najčešće se javlja lakrimacija (suženje) (53-80%), nazalna kongestija (51%) i konjunktivalna hiperemija (46%) (10, 90). U nekoliko velikih studija je opisano i javljanje edema lica i obraza te osjećaj stranog tijela u oku, koji nisu uključeni u ICHD-3 beta verziju (14, 107). Neki autori smatraju da je upitna vrijednost pojave autonomnih simptoma jer su puno manje izraženi nego kod nekih drugih TAC i jer postoje slučajevi HC u kojima se oni nisu pojavili (10). Osim autonomnih simptoma, osobito u egzacerbacijama mogu se pojaviti i migrenozni simptomi. Naime, u 43-53% se javlja mučnina, 30-79% fotofobija te 46% pacijenata fonofobija (89, 10), a Peres i sur. su opisali slučajeve HC s vizualnom aurom u egzacerbacijama, pa se postavilo pitanje je li HC podvrsta migrene ili što je vjerojatnije, da je aura karakteristika koja se može pojaviti kod bilo koje primarne glavobolje (108). U 75% slučajeva se osim autonomnih i migrenoznih simptoma, mogu pojaviti i simptomi koji nalikuju na primarnu probadajuću glavobolju koja je opisana u 9. poglavlju. U više od polovice

pacijenata, javljaju se agitacija ili uznemirenost, ali također i pogoršanje boli uslijed pokreta (8) – dva nova kriterija koja su dodana u ICHD-3. Jedna od važnih karakteristika HC je i potpuni odgovor na indometacin. To se može provjeriti kao što je ranije navedeno i „*Indotestom*“, bilo oralno, intramuskularno (aplikacija 50 mg indometacina, čiji se odgovor očekuje unutar 1-2 sata) ili placebo-jednostruko slijepim kontroliranim testom (primjena 100 ili 200 mg indometacina ili placeba), što se smatra zlatnim standardom (90).

Skupina autora je objavila da do dijagnoze HC prođe između 5 i 12 godina, koja se postavi kod svih pacijenata na tercijarnoj razini, a kao glavni razlozi navode se: slabije izraženi autonomni simptomi u odnosu na druge TAC, zlouporaba analgetika posebno opioida, koji mogu poremetiti odgovor na indometacin te atipični klinički slučajevi (109, 110).

Zbog dosta varijabilne kliničke slike, bitno je držati se za sada dogovorenih kriterija sadržanih u ICHD-3 koji su navedeni u Tablici 2., radi diferenciranja drugih autonomnih trigeminalnih glavobolja te kod svake atipične slike napraviti MRI mozga, kako bi isključili sekundarne uzroke.

Tablica 2, Hemicrania continua - ICHD-3 dijagnostički kriteriji

A.	Jednostrana glavobolja koja ispunjava kriterije B-D.
B.	Traje > 3 mjeseca, s egzacerbacijama umjerenog ili jakog intenziteta.
C.	Jedno ili oba od navedenog: 1. najmanje jedan od sljedećih simptoma ili znakova ipsilateralno glavobolji: a) hiperemija konjunktive i/ili suženje b) nazalna kongestija i/ili rinoreja c) edem vjeđe d) znojenje lica i čela e) crvenilo lica i čela f) osjećaj punoće u uhu g) mioza i/ili ptoza 2. osjećaj uznemirenosti ili agitacije, ili pogoršanje boli pokretom
D.	Potpuni odgovor na terapijske doze indometacina.
E.	Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom iz ICHD-3.

U diferencijalnoj dijagnozi TAC najbitniji je omjer trajanja glavobolje i učestalosti glavobolje. Za razliku od cluster glavobolje, bol je kontinuirana, egzacerbacije boli kod HC su blažeg intenziteta, autonomni simptomi su slabije izraženi, bolovi su slabije izraženiji noću –

iako 30% pacijenata ima noćne egzacerbacije, koje se mogu zamijeniti s hipničkom glavoboljom (89), bol ne prestaje na primjenu sumatriptana (111), a zajedničko im je provokativno djelovanje alkohola, kao i kod paroksizmalne hemikranije (112) od koje se razlikuje po također slabije izraženim autonomnim simptomima, bol je jačeg intenziteta i egzacerbacije su dužeg trajanja, ali niske učestalosti (8). Od ostalih unilateralnih glavobolja poput kronične tenzijske glavobolje, nove dnevno prisutne glavobolje i kronične migrene se lako može prepoznati odgovorom na indometacin (100).

5.4. Terapijski pristup

Kao i kod paroksizmalne hemikranije i ovdje je riječ o profilaktičkoj terapiji te je lijek prvog izbora indometacin. Prema preporukama ICHD-3 minimalna početna dnevna doza bi trebala iznositi 150 mg i ako je potrebno povećati ju do 225 mg (3). No, zabilježene su učinkovite dnevne doze od 50-300 mg (2, 102). Započinje se s dozom od 25 mg te ukoliko ne dođe do adekvatnog odgovora treba dozu postupno povećavati. Većina pacijenata osjeti poboljšanje unutar 24 h te se nakon tjedan dana preporuča spuštanje na najnižu učinkovitu dozu. Nakon 3-6 mjeseci trebalo bi smanjiti dozu na 25 mg te ju konačno ukiniti dok se simptomi ponovo ne vrate (113).

Problem nastaje kod dugotrajne primjene indometacina i razvoja nuspojava, prije svega gastrointestinalnih te nastavka liječenja. Upravo iz tog razloga je nužno za cijelo vrijeme primjene indometacina koristiti i gastroprotekciju.

Pokazalo se da će trećina pacijenata razviti nuspojave, a 20% će morati prekiniti uzimanje lijeka (6).

Kao alternativni lijekovi koriste se selektivni COX-2 inhibitori (celekoksib, rofekoksib), iako sve manje zbog ozbiljnih nuspojava kod dugotrajne primjene poput infarkta miokarda ili moždanog udara, premda povišeni kardiovaskularni rizik postoji i kod uzimanja indometacina (114). Korisnim se pokazao i topiramat (115), gabapentin (46), melatonin (48) i drugi. U refraktornim slučajevima se može pokušati s blokadom velikog okcipitalnog živca (86) ili njegovom stimulacijom (116).

6. PRIMARNA GLAVOBOLJA POVEZANA S KAŠLJEM

Primarna glavobolja povezana s kašljem je prema ICHD-3 svrstana u skupinu „Ostale primarne glavobolje“. Definira se kao glavobolja izazvana kašljem ili drugim Valsalvinim manevrom (naprezanjem), ali ne i dužim fizičkim vježbanjem te u odsutnosti bilo kojeg intrakranijskog poremećaja (3).

Prvi put je opisana 1932. g. (117) i do 1956. g. se zajedno s glavoboljom povezanom s fizičkim naporom smatrala ozbiljnim simptomom nekog drugog patološkog stanja, kada su Symonds i Rooke prvi put opisali benignu tj. primarnu formu ove glavobolje (118, 119). Od tada do danas je opisano preko 400 slučajeva primarne i 300 slučajeva sekundarne glavobolje povezane s kašljem (120).

Do razvitka modernih neuroslikovnih pretraga, nije se mogla klinički diferencirati od primarne glavobolje povezane s vježbanjem i one povezane sa seksualnom aktivnosti (121). Ono što im je zajedničko je brzi početak, odsutnost strukturnih promjena mozga, precipitirajući faktori koji oponašaju Valsalvin manevar, odgovor na indometacin te patofiziološki mehanizam, koji još nije u potpunosti razjašnjen pa se često viđaju slučajevi, gdje postoje kriteriji za dijagnozu sva tri stanja u odnosu na izolirane slučajeve (6, 122).

Prema ICHD-3 kriterijima za dijagnozu primarne glavobolje povezane s kašljem, potrebno je isključiti strukturne poremećaje (MRI mozga) jer je u oko 40% slučajeva riječ o sekundarnoj tj. simptomatskoj glavobolji, najčešće uzrokovanoj Arnold-Chiarijevom malformacijom tip I (6, 123).

6.1. Epidemiologija

Primarna glavobolja povezana s kašljem se smatra rijetkom glavoboljom. Cjeloživotna prevalencija se procjenjuje oko 1% (12), tj. 0,4-1,2% u pacijenata s glavoboljom koji se jave u neurološku kliniku (121, 124). Češće se javlja u muškog spola s početkom iza 40. godine života, u prosjeku sa 67 g. (123, 124). Sekundarna tj. simptomatska glavobolja se javlja učestalije i ranije od primarne i to češće u bijele rase u odnosu na žutu, što se smatra posljedicom niske prevalencije Arnold-Chiari malformacije u Azijata (6, 124).

6.2. Patofiziologija

Etiologija tj. patofiziologija primarne glavobolje povezane s kašljem još nije u potpunosti razjašnjena te postoji nekoliko hipoteza koje pokušavaju objasniti mehanizam nastanka ove glavobolje.

Kao najprihvaćenija hipoteza smatra se prolazni porast intrakranijalnog tlaka uslijed Valsalvinog manevra i vjerojatno je riječ o mehanizmu kojega dijele i primarna glavobolja povezana s vježbanjem te primarna glavobolja povezana sa seksualnom aktivnosti (125). Naime, prilikom kašljanja dolazi do porasta intraabdominalnog i intratorakalnog tlaka koji otežava venski povrat u desni atrij i dovodi do porasta centralnog venskog tlaka. Zbog izostanka valvula u jugularnom i epiduralnom venskom sustavu dolazi do brzog porasta intrakranijskog tlaka i posljedično glavobolje (126). No, neki autori navode da moraju postojati dodatni faktori rizika za razvoj ove glavobolje poput: hipersenzitivnosti nekih receptora unutar venskog sustava na porast intrakranijskog tlaka, sniženog praga boli, cerebrospinalne hipervolemije te „pretrpanosti“ stražnje lubanjske jame, koja može dovesti do relativne opstrukcije venskog odtoka tj. protoka cerebrospinalne tekućine, što je posebno izraženo kod sekundarne glavobolje uzrokovane Arnold-Chiari malformacijom (126, 127).

Kod Arnold-Chiari malformacije, ali i kod nekih pacijenata s primarnom glavoboljom povezanom s kašljem pokazalo se da postoji razlika tlaka između ventrikula i lumbalnog subarahnoidalnog područja (kraniospinalna disocijacija tlaka) uslijed izvođenja Valsalvinog manevra tj. kašljanja, što dovodi do kompresije krvnih žila te struktura unutar arahnoidalnog prostora u foramen magnumu i u konačnici do pojave boli (128).

6.3. Klinička slika i dijagnostički kriteriji

Primarna glavobolja povezana s kašljem se javlja kao bilateralna bol (ponekad unilateralna), koja se javlja odmah nakon precipitirajućeg faktora, u prvom redu kašljanja i traje od nekoliko sekundi do nekoliko minuta (u prosjeku 30 sekundi), iako su zabilježeni slučajevi blage do umjerene glavobolje u trajanju od 2 sata. Bol je umjerenog do jakog intenziteta, u početku eksplozivnog ili tupog karaktera, ali može ponekad biti i pulsirajuća, probadajuća te oštra s maksimumom u okcipitalnoj, frontalnoj, temporalnoj regiji te u području verteksa. Osim kašlja, kao precipitirajući faktori navode se i: saginjanje, naprezanje kod defekacije, dizanje teškog tereta, smijanje, kihanje, plakanje, ali nikada fizičko vježbanje. Za razliku od nekih

drugih primarnih glavobolja (migrene, TAC), simptomi poput mučnine, povraćanja, fotofobije, fonofobije, rinoreje itd. nisu karakteristični, iako se prema ICHD-3 u dvije trećine pacijenata s primarnom glavoboljom mogu javiti vrtoglavica, mučnina i poremećaj sna (3, 5, 123, 124, 129). Dijagnostički kriteriji za primarnu glavobolju povezanu s kašljem, navedeni su u Tablici 3.

Primarna glavobolja povezana s kašljem se može dijagnosticirati tek nakon što se uz pomoć neuroslikovnih pretraga (MRI mozga, CT ili MR angiografija) isključe sekundarni uzroci.

Tablica 3, Primarna glavobolja povezana s kašljem – ICHD-3 dijagnostički kriteriji

A.	Najmanje dvije epizode glavobolje koja ispunjava kriterije B-D.
B.	Provocirana i javlja se samo uz kašljanje, naprezanje i/ili uz drugi Valsalvin manevar.
C.	Iznenadni početak.
D.	U trajanju između 1 sekunde i 2 sata.
E.	Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom iz ICHD-3.

U slučaju postojanja pridruženih simptoma, početka glavobolje u ranijoj životnoj dobi, duljeg trajanja glavobolje i veće učestalosti, okcipitalno lokalizirane boli te simptoma stražnje lubanjske jame (nestabilnost, vrtoglavica, sinkopa...), treba posumnjati na simptomatsku glavobolju povezanu s kašljem (129, 130). U 65% slučajeva je riječ o Arnold-Chiari malformaciji tip I, u 15% slučajeva o lezijama stražnje lubanjske jame, a u 20% slučajeva nalazimo opstruktivni hidrocefalus, intrakranijsku hipotenziju, okluziju karotidne arterije itd. (120). U pedijatrijskoj populaciji se glavobolja izazvana kašljem smatra simptomatskom dok se ne dokaže suprotno jer su za više od 50% intrakranijskih lezija odgovorni subtentorijalni tumori (3).

Osim primarne i sekundarne glavobolje povezane s kašljem, kašalj može biti okidač i za neke druge glavobolje ili im može pogoršati kliničku sliku. To su već prije spomenute migrena i cluster glavobolja uz koje za razliku od glavobolje uzrokovane kašljem nalazimo pridružene autonomne simptome, tenzijska glavobolja koju poput cluster i glavobolje povezane s kašljem ne precipitira fizičko vježbanje, post-iktalna glavobolja nakon epileptičkog napada, glavobolja koja se javlja na visinama iznad 2500 m te idiopatska intrakranijska hipertenzija uz koju nalazimo i oftalmološku simptomatologiju (120, 131, 132).

6.4. Terapijski pristup

Kod liječenja primarne glavobolje povezane s kašljem je riječ o profilaktičkom liječenju, iako je jednako važno prevenirati nastanak glavobolje izbjegavanjem precipitirajućih čimbenika te liječiti eventualne respiratorne bolesti koje mogu biti uzrokom kroničnog kašlja.

Zbog svog kratkog trajanja obično nema potrebe za liječenjem i kod većine pacijenata dolazi do spontane remisije između 6 mjeseci i 2 godine (124). Zbog malog broja randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja terapijski pristup ovom tipu glavobolje je postignut konsenzusom. Naime, dogovoreno je da će lijek prvog izbora biti indometacin, koji se primjenjuje u dnevnim dozama od 25-150 mg, iako su u nekim slučajevima bile potrebne i više doze (124, 129, 133).

Smatra se da je ključni mehanizam djelovanja indometacina sniženje intrakranijskog tlaka, što se pokušalo objasniti i djelovanjem acetazolamida (134) i lumbalne punkcije (124), koji imaju jednaki učinak. Pri dugotrajnoj primjeni indometacina, potrebna je i gastroprotekcija zbog ozbiljnih gastrointestinalnih nuspojava.

Kod pacijenata s intolerancijom na indometacin učinkovitim su se u pojedinačnim slučajevima pokazali i topiramat (135), naproksen (56), propranolol (137), metisergid (138) i metoklopramid (139).

U slučaju neuspjeha medikamentne terapije može se pokušati s drenažom cerebrospinalne tekućine (140). Kod simptomatske glavobolje povezane s kašljem može biti prisutan odgovor na indometacin, ali se u pravilu pristupa operativnom zahvatu poput subokcipitalne kraniotomije kod Arnold-Chiari malformacije tip I, koja dovodi do poboljšanja kod većine pacijenata (123, 129).

7. PRIMARNA GLAVOBOLJA POVEZANA S VJEŽBANJEM

Primarna glavobolja povezana s vježbanjem pripada kao i primarna glavobolja povezana s kašljem prema ICHD-3 (beta verzija) u skupinu „Ostale primarne glavobolje“. Definira se kao glavobolja provocirana bilo kojim oblikom fizičkog vježbanja u odsutnosti intrakranijskog poremećaja (3). Glavobolja pripisana fizičkoj aktivnosti je prvi puta opisana 1932. g. (117) te 1968. g. nazvana benignom glavoboljom naprezanja (119). Za razliku od primarne glavobolje povezane s kašljem, kao precipitirajući faktor navodi se jedino dugotrajno naporno fizičko vježbanje (140) te je zbog toga naziv primarna glavobolja naprezanja iz ICHD-2 zamijenjen ovim kojeg danas koristimo.

Opisani su i neki podtipovi ove glavobolje poput glavobolje dizača utega, ali nisu uključeni u službenu klasifikaciju (3).

Kod prvog javljanja glavobolje povezane s vježbanjem potrebno je isključiti strukturne intrakranijske poremećaje jer su neka istraživanja pokazala da je u 20-43% slučajeva riječ o sekundarnoj glavobolji (123, 141).

7.1. Epidemiologija

Primarna glavobolja povezana s vježbanjem se smatrala relativno rijetkom glavoboljom. Prvotne studije su pokazivale prevalenciju ove glavobolje oko 1% (12), no novija istraživanja upućuju na suprotno. U Vågå studiji prevalencija je u odraslih iznosila 12,3% (142), dok su Chen i sur. u populaciji studenata između 13-15 g. zabilježili prevalenciju od 30,4% (143). Iako se prethodno mislilo da je češća u muškog spola (119, 123), novije studije to opovrgavaju (142, 143). Riječ je dakle o juvenilnoj glavobolji, koja se javlja obično prije 30. godine života (u prosjeku s 24 g.), što se pokušava objasniti slabijom fizičkom aktivnošću u starijoj životnoj dobi (142).

Poput primarne glavobolje povezane s kašljem, pokazalo se da je prevalencija veća u osoba s pozitivnom osobnom ili obiteljskom anamnezom migrene (123).

Osobe pod rizikom su svakako sportaši jer su izloženi ekstremnom naporu, smanjenom unosu tekućine i toplom vremenu što može pogodovati razvoju ove glavobolje (144).

7.2. Patofiziologija

Mehanizam nastanka ove glavobolje kao ni većine primarnih glavobolja nije do kraja objašnjen. Jednim dijelom može se objasniti i načinom na koji nastaje primarna glavobolja povezana s kašljem (pogledati Poglavlje 6.2.). Novija istraživanja ukazuju na to, da osobe s primarnom glavoboljom povezanom s vježbanjem imaju značajno veću prevalenciju insuficijencije zalistaka unutarnje jugularne vene u odnosu na kontrolnu skupinu (70% : 20%), koja dovodi do prolaznog porasta intrakranijskog tlaka; štoviše insuficijencija je uvijek bila prisutna ili bilateralno ili na strani dominantne venske drenaže. Budući nisu svi ispitanici imali glavobolju i da ona ima tendenciju povlačenja, a insuficijencija zalistaka je i dalje prisutna, vjerojatno postoje dodatni faktori rizika poput poremećene metaboličke i miogene cerebrovaskularne autoregulacije (145, 146).

Stoga većina autora smatra da je glavobolja vaskularnog porijekla, iako se nikako ne može isključiti neurogeni patofiziološki mehanizam, pretpostavljajući da venska ili arterijska distenzija prilikom fizičkog vježbanja dovodi do pojave boli, ali svakako su nužna daljnja istraživanja kako bi se ovaj patofiziološki mehanizam dodatno objasnio.

7.3. Klinička slika i dijagnostički kriteriji

Glavna karakteristika ove glavobolje je bilateralna pulsirajuća bol, iznenadnog početka, koja traje između 5 minuta i 48 sati (3). No, prema studiji Chena i sur. se pokazalo da samo 59% adolescenata ima glavobolju pulsirajućeg karaktera, a u njih 46% je trajala kraće od 5 minuta (143). U Vågå studiji 46% pacijenata je imalo i migrenu pa nije rijetkost da se u takvih pacijenata jave i migrenozni simptomi (142). Dijagnostički kriteriji prema ICHD-3 navedeni su u Tablici 4.

Glavobolja se javlja isključivo tijekom i nakon fizičke aktivnosti i to puno češće pri toplijem vremenu i na višim nadmorskim visinama (3).

Tablica 4, Primarna glavobolja povezana s vježbanjem – ICHD-3 dijagnostički kriteriji

A.	Najmanje dvije epizode glavobolje koja ispunjava kriterije B-D.
B.	Provocirana je i javlja se samo tijekom ili nakon napornog fizičkog vježbanja.
C.	Traje < 48 sati.
D.	Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom iz ICHD-3.

U dijagnostičkom postupku je jako bitno uzeti detaljnu anamnezu vezanu uz pojavu glavobolje te napraviti iscrpan neurološki pregled kako bismo isključili primarnu glavobolju poput udara groma (147) i primarnu glavobolju povezanu s kašljem, koje najčešće diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir. Primarna glavobolja poput udara groma uglavnom traje do 5 minuta s maksimumom u prvoj minuti i često se može prezentirati poput glavobolja induciranih Valsalvinim manevrom (3). Primarna glavobolja povezana s kašljem se za razliku od primarne glavobolje povezane s vježbanjem javlja u starijoj životnoj dobi, brže nastaje i kraće traje, uglavnom je bol oštrog i probadajućeg karaktera i ima puno više precipitirajućih faktora (123).

Kao što je prije navedeno, kod prve pojave glavobolje povezane s vježbanjem potrebno je isključiti moguće sekundarne uzroke. To obično zahtjeva CT glave ili MR mozga, CT ili MR angiografiju te lumbalnu punkciju. Sekundarne glavobolje počinju nešto kasnije u životu (u četrdesetim godinama), traju dulje (do 2 mjeseca) te su često prisutni povraćanje, dvoslike i ukočenost vrata (123, 148, 149).

Najčešće je riječ o subarahnoidalnom krvarenju (pojava samo jedne intenzivne glavobolje), arterijskoj disekciji i sindromu reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije (3). Kod starijih ljudi zanimljiva je pojava tzv. kardijalne cefalalgije, kao posljedica ishemije miokarda, koja se može prezentirati kliničkom slikom glavobolje povezane s vježbanjem, što zahtjeva i detaljniju kardiološku obradu (150).

7.4. Terapijski pristup

Budući je riječ o glavobolji koja spontano prođe te je umjerenog intenziteta, terapija obično nije ni potrebna. Pacijentima se savjetuje izbjegavanje precipitirajućih faktora poput prestanka vježbanja - dok se ne isključe organske lezije te postupnog zagrijavanja prije vježbanja, smanjenje krvnog tlaka, smanjenje tjelesne težine i relaksacijska terapija, a ako to nije moguće preporuča se profilaktičko uzimanje indometacina (125). Ne postoji standardni terapijski protokol, no obično se indometacin uzima tri puta dnevno u dozama od 25-150 mg 2-8 tjedana. U slučaju povremenog javljanja glavobolje, indometacin se može uzeti po potrebi 25-50 mg prije vježbanja. Kod dugotrajnog uzimanja indometacina potrebno je radi gastroprotekcije koristiti i H2 blokatore ili inhibitore protonske pumpe (125, 151).

Kao lijek drugog izbora koristi se propranolol ili nadolol u dozi od 40-200 mg 2-8 tjedana (123, 136). Kod pacijenata s migrenoznim simptomima učinkovitim su se pokazali i triptani (140). U profilaksi primarne glavobolje povezane s vježbanjem u pojedinačnim slučajevima zabilježeno je i djelovanje ergotamina, flunarizina (123, 141) i metisergida (136).

Iako glavobolja prođe sama od sebe, karakteristična je epizodična pojava boli, pa neki bolesnici mogu imati glavobolju koja može potrajati i nekoliko godina (119).

8. PRIMARNA GLAVOBOLJA POVEZANA SA SEKSUALNOM AKTIVNOSTI

Primarna glavobolja povezana sa seksualnom aktivnosti poput primarne glavobolje povezane s kašljem i primarne glavobolje povezane s vježbanjem prema posljednjoj ICHD-3 pripada u skupinu „Ostale primarne glavobolje“. Prvi put je formalno definirana 1970. g. (152), dok je prvu studiju objavio Lance 1976. g. (153). U prvom izdanju ICHD-2 1988. g. je bila podijeljena u tri podtipa na temelju karakteristike boli i patofiziološkog mehanizma: „tupi“, „eksplozivni“ i „posturalni“. U drugom izdanju ICHD-2 2004. g. je prvi put klasificirana kao oblik primarne glavobolje i premještena iz skupine „Razne glavobolje nepovezane sa strukturnim lezijama“ u četvrtu skupinu „Ostale primarne glavobolje“. „Tupi“ i „eksplozivni“ tip su zamijenjeni „predorgazmičkim“ i „orgazmičkim“ s obzirom na odnos početka glavobolje i seksualne aktivnosti. „Posturalni“ tip je premješten u skupinu sekundarnih glavobolja pod nazivom „Glavobolja spontane intrakranijske hipotenzije“ jer je najvjerojatnije posljedica curenja cerebrospinalne tekućine (3, 122).

U međuvremenu kliničke studije nisu mogle razlikovati predorgazmičku i orgazmičku glavobolju te u novoj ICHD-3 govorimo o jednom entitetu s varijabilnom kliničkom slikom – primarnoj glavobolji povezanoj sa seksualnom aktivnosti. Do tada su korišteni različiti nazivi poput: benigne seksualne glavobolje, benigne vaskularne seksualne glavobolje, koitalne cefalalgije, koitalne glavobolje, glavobolje spolnog odnosa, orgazmičke cefalalgije, orgazmičke glavobolje te seksualne glavobolje (3).

Definira se kao glavobolja provocirana seksualnom aktivnosti, koja obično počinje kao tupa bilateralna bol s porastom seksualnog uzbuđenja i koja iznenada postaje intenzivna prilikom orgazma u odsustvu intrakranijalnog poremećaja (3).

Kod prve pojave glavobolje povezane sa seksualnom aktivnosti potrebno je napraviti neuroslikovnu obradu te u nekim slučajevima i lumbalnu punkciju, kako bismo isključili sekundarne uzroke, koji mogu biti i fatalni. Naime, pokazalo se da je u do 60% pacijenata riječ o sekundarnoj tj. simptomatskoj glavobolji najčešće uzrokovanoj subarahnoidalnim krvarenjem, arterijskom disekcijom i sindromom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije (3, 154).

8.1. Epidemiologija

Prevalencija primarne glavobolje povezane sa seksualnom aktivnosti se procjenjuje na oko 1% u općoj populaciji (12), iako se smatra da je glavobolja nedovoljno dijagnosticirana jer je pacijentima često neugodno govoriti o svojem spolnom životu (122). Češće se javlja u muškog spola i to u omjeru 1,2-3:1. Obično se javlja u tridesetim godinama, ali se može javiti bilo kada u seksualno akivnom periodu života (3, 155, 156). Zabilježeno je nekoliko slučajeva glavobolje kod adolescenata. Najmlađi pacijent je imao 12 godina, kod kojega se glavobolja pojavila 2 tjedna nakon prvog orgazma (157). Zabilježena je i familijarna predispozicija (158).

Glavobolja se češće javlja tijekom seksualne aktivnosti s uobičajenim partnerom/partnericom (94%) ili tijekom masturbiranja (35%) (156). U 10-40% slučajeva se javlja zajedno s primarnom glavoboljom povezanom s vježbanjem (123, 159), u 25-47% s migrenom i puno rjeđe s primarnom glavoboljom povezanom s kašljem (123, 156).

8.2. Patofiziologija

Etiologija primarne glavobolje povezane sa seksualnom aktivnosti još nije u potpunosti jasna i predloženi patofiziološki mehanizmi su još uvijek dvojbeni.

Zbog niske prevalencije i varijabilne kliničke slike teško ju je proučavati pa stoga postoji nekoliko predloženih teorija o nastanku ove glavobolje. Jednim dijelom se može objasniti i načinom nastanka primarne glavobolje povezane s kašljem i primarne glavobolje povezane s vježbanjem (pogledati Poglavlja 6.2. i 7.2.), a djelomično i mehanizmom djelovanja indometacina (pogledati Uvod).

Lance je predložio da prekomjerna kontrakcija kranijalnih mišića i mišića vrata tijekom seksualne aktivnosti dovodi do pojave predorgazmičke glavobolje i da bi ju se moglo prevenirati relaksacijom tih mišića tijekom odnosa, za razliku od orgazmičke koja nastaje zbog porasta krvnog tlaka (40-100 mmHg sistolički, 20-50 mmHg dijastolički) i srčane frekvencije tijekom orgazma. Osim toga, orgazmička glavobolja bi mogla biti prouzrokovana i poremećenom metaboličkom cerebrovaskularnom autoregulacijom te prolaznom cerebralnom vazokonstrikcijom (125, 136, 153).

Budući se ova glavobolja u velikom broju slučajeva javlja istovremeno s nekim drugim primarnim glavoboljama i zbog preklapanja u kliničkoj slici, teško ju je proučavati kao izoliranu glavobolju, čemu ide u prilog mali broj istraživanja, posebno nakon nove ICHD-3, koja

predorgazmički i orgazmički tip klasificira kao jedan entitet, a zajednički patofiziološki mehanizam još nije predložen. Zbog navedenih razloga su nužna daljnja istraživanja.

8.3. Klinička slika i dijagnostički kriteriji

Primarna glavobolja povezana sa seksualnom aktivnosti se kao što je prije navedeno prezentira varijabilnom kliničkom slikom u smislu početka glavobolje, kvalitete i intenziteta boli te trajanja. U dvije trećine pacijenata je glavobolja bilateralnog karaktera obično smještena okcipitalno u trajanju od 1 minute do 24 sata ukoliko je jakog intenziteta ili do 72 sata, ako je blagog intenziteta (3, 156). Dijagnostički kriteriji navedeni su u Tablici 5. Tradicionalno je glavobolja povezana sa seksualnom aktivnosti bila podijeljena kako je u uvodnom dijelu rečeno na predorgazmičku glavobolju – karakteriziranu tupom, biokcipitalnom boli, čiji intenzitet raste do seksualnog vrhunca, praćenu kontrakcijama u vratu i kranijalnim mišićima u trajanju od otprilike 30 minuta i orgazmičku glavobolju - karakteriziranu iznenadnom, „eksplozivnom“, intenzivnom boli neposredno prije orgazma, koja se može proširiti na cijelu glavu (153). No, jedina komparativna studija koja je napravljena nije pokazala nikakve značajne razlike između ova dva tipa, osim početka glavobolje te se stoga smatraju varijantama jedne te iste glavobolje (155, 156).

U slučaju primarne glavobolje nisu karakteristični pridruženi autonomni simptomi, osim u slučaju komorbiditeta s drugim primarnim glavoboljama poput migrene, tenzijske glavobolje ili primarne glavobolje povezane s vježbanjem (156, 159).

Tablica 5, Primarna glavobolja povezana sa seksualnom aktivnosti – ICHD-3 dijagnostički kriteriji

A.	Najmanje dvije epizode boli u glavi i/ili vratu koja ispunjava kriterije B-D.
B.	Provocirana je i javlja se samo tijekom seksualne aktivnosti.
C.	Bilo koje ili oba navedena: 1. Intenzitet se pojačava s porastom seksualnog uzbuđenja. 2. Iznenadni eksplozivni intenzitet neposredno prije ili tijekom orgazma.
D.	Trajanje od 1 minute do 24 sata ukoliko je jakog intenziteta i/ili do 72 sata, ako je blagog intenziteta.
E.	Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom iz ICHD-3.

Osim seksualnim odnosom i orgazmom mogu biti uzrokovane masturbiranjem te polucijom (160), iako se ne moraju javiti kod svakog odnosa. Kao faktori rizika navode se i: hipertenzija, debljina, stres, pozitivna anamneza na druge glavobolje, okluzivne arterijske bolesti te slabije fizičko zdravlje (161).

Glavobolja je nepredvidljivog karaktera i može biti kroničnog tijeka (u 40% slučajeva) ili se češće javiti u epizodama od nekoliko tjedana i mjeseci, koje spontano prođu bez terapije (3, 159). Epizodični tip je definiran nastupom najmanje 2 napada u više od polovice spolnih odnosa s periodima remisije koji traju dulje od 4 tjedna, a kronični napadima koji se javljaju kroz 12 mjeseci bez perioda remisije. Pacijentima se s epizodičnim oblikom, glavobolja ranije očituje i češće se javlja zajedno s primarnom glavoboljom povezanom s vježbanjem (155).

U slučaju pojave povraćanja, poremećaja svijesti, fokalnih neuroloških defekata te meningizma treba posumnjati na sekudarnu tj. simptomatsku glavobolju (159). Zato se kod prve pojave ove glavobolje mora napraviti CT glave i lumbalnu punkciju, ako se pacijent javio unutar nekoliko sati od početka glavobolje ili MRI mozga, ako je prošlo dulje vrijeme, kako bismo isključili subarahnoidalno krvarenje (3, 125). Naime, 4-12% pacijenata, koji su se prezentirali kliničkom slikom SAH-a uslijed rupture aneurizme, je navelo spolni odnos kao precipitirajući faktor, a orgazmička glavobolja može jako nalikovati glavobolji prouzrokovanoj ovim krvarenjem (162). Kako bismo isključili aneurizme ili disekcije preporuča se napraviti i CT ili MR angiografija kad god je to moguće. U slučaju multiplih „eksplozivnih“ glavobolja tijekom spolne aktivnosti preporuča se napraviti transkranijalni dopler ultrazvuk zbog sumnje na sindrom reverzibilne cerebralne vazokonstrikcije uzrokovan segmentalnim arterijskim suženjem (125).

Neophodno je dakle, nastaviti s istraživanjima kako bi se što bolje objasnio patofiziološki mehanizam te kliničke karakteristike ove glavobolje radi točnije dijagnoze i adekvatnijeg terapijskog pristupa.

8.4. Terapijski pristup

Do sada nisu rađene meta-analize vezane za terapiju primarne glavobolje povezane sa seksualnom aktivnosti, pa se terapijski pristup temelji na randomiziranim kliničkim pokusima i prikazima slučajeva.

Za akutno liječenje primarne glavobolje preporučuju se triptani, koji su prema jednoj studiji smanjili napadaje za 50% (163). U slučaju intenzivne boli preventivno se može uzeti i indometacin u dozi od 25-225 mg dnevno 30-60 minuta prije odnosa kod predvidive pojave glavobolje (126, 163). Ako je riječ o perzistentnoj glavobolji, kao profilaktička terapija preporučaju se beta-blokatori (propranolol 40-240 mg/d, metoprolol 100-200 mg/d) i diltiazem (180 mg/d), osobito u pacijenata koji su refraktorni ili intolerantni na indometacin (123, 159).

Ako nije riječ o sekundarnoj glavobolji pacijentima treba objasniti da će se glavobolja sponatno povući, ali da trebaju izbjegavati precipitirajuće faktore poput: umora, stresa, uzastopnih spolnih odnosa itd. To je stanje koje svakako može narušiti spolni život pacijenta, ali i njegovog/e partnera/ice pa se pacijentima savjetuje da imaju učestalije odnose, ali manje „naporne“, da mijenjaju pozicije, da je glava položenija niže u odnosu na trup te svakako da smanje tjelesnu težinu. U slučaju bolova i mišićnih kontrakcija u vratu poželjno je raditi relaksacijske vježbe i uopće izbjegavati stresne situacije (153).

Prognoza bolesti je generalno dobra, jer se glavobolja s vremenom povuče, a prognostički je također bolje, ako se dogodio samo jedan napadaj i, ako nije bila prisutna ni jedna druga glavobolja.

9. PRIMARNA PROBADAJUĆA GLAVOBOLJA

Primarna ili idiopatska probadajuća glavobolja je prema posljednjoj Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja, 3. izdanje (beta verzija) iz 2013. godine svrstana u 4. skupinu glavobolja pod nazivom „Ostale primarne glavobolje“. Definira se kao prolazna i lokalizirana bol u glavi, koja se javlja spontano uz odsutnost organske bolesti uključenih struktura ili kranijalnih živaca (3), za razliku od sekundarne probadajuće glavobolje, čiji se nastanak pripisuje alternativnoj patologiji poput meningeoma (164) ili pituitarnog tumora (165), čija je povezanost još uvijek nerazjašnjena.

Prvi puta ju je opisao Lansche 1964. godine kao „ophtalmodynia periodica“ (166) i od tada su korišteni nazivi poput: probadanja i trzanja, sindroma igle u oku, oštre kratkotrajne boli u glavi i bolova poput zabijanja šiljka za led (3).

9.1. Epidemiologija

Prevalencija primarne probadajuće glavobolje u općoj populaciji još nije definirana. Ovisno o vrsti istraživanja procjenjuje se od 2% (167) do 35,2% (168), što se može pripisati različitim populacijama u kojima su provedena istraživanja te činjenici, što se primarna probadajuća glavobolja u više od 63% slučajeva javlja zajedno s migrenom (169), u oko 30% s cluster glavoboljom (170) te s CPH, HC i drugim primarnim glavoboljama, zbog čega ostane klinički neprepoznata ili se pacijenti zbog niske učestalosti bolova niti ne jave liječniku.

Prevalencija je veća u ženskog spola s omjerom 1.49:1.06 (168). Prosječna dob javljanja je također varijabilna i kreće se od 28 (168) do 47 godina (171).

9.2. Patofiziologija

Mehanizam nastanka primarne probadajuće glavobolje do danas nije u potpunosti razjašnjen, što je vjerojatno posljedica malog broja istraživanja vezanih za ovu skupinu glavobolja i što se bol često javlja u isto vrijeme i na istom mjestu kao i bol drugih primarnih glavobolja poput: migrene, tenzijske glavobolje itd.

Neki autori navode da je aktivacija trigemino-vaskularnog sustava jedan od uzroka primarne probadajuće glavobolje, ali i primarne glavobolje povezane sa seksualnom aktivnosti i primarne glavobolje povezane s vježbanjem (140). Predložena je i spontana aktivacija perifernih ogranaka trigeminalnog živca (172), ali kao vjerojatniji mehanizam navodi se povremeni deficit u mehanizmu središnje kontrole boli, koji omogućava spontano pražnjenje neurona, koji primaju impulse iz područja na koje se probadajuća bol odnosi (172, 173).

9.3. Klinička slika i dijagnostički kriteriji

Primarnu probadajuću glavobolju karakterizira prolazna, oštra, iznenadna i probadajuća bol ,koja se može pojaviti kao pojedinačno probadanje ili kao serija umjerenog do jakog probadanja (174). Istraživanja pokazuju da više od 80% napadaja traje kraće od 3 sekunde, rijetko mogu potrajati 10-120 sekundi. Učestalost napadaja je niska, s jednim ili nekoliko napadaja dnevno, a u rijetkim slučajevima je opisan i „ice-pick status“ u kojem su napadaji trajali do 7 dana (3). Jedna studija provedena među djecom je zabilježila trajanje probadajuće boli od 1-15 minuta (175). U ICHD-2 klasifikaciji, kao kriterij je bila navedena distribucija boli predominantno u inervacijskom području prvog ogranka trigeminalnog živca (orbita, temporalno i parijetalno područje).

No, prema ICHD-3 klasifikaciji 70% primarne probadajuće boli uključuje ekstratrigeminalna područja. Bol se može premiještati s jednog mjesta na drugo, unilateralno ili bilateralno, a samo jedna trećina pacijenata ima fiksnu lokalizaciju i tada se moraju isključiti strukturalne promjene toga područja.

Jedna velika novija studija je ustanovila da se bol često lokalizira posteriorno, posebice u okcipitalnoj i nuhalnoj (58%) te parijetalnoj regiji (49%) (173). Lokalizacija boli može biti multifokalna, ali je u 57% osoba unifokalnog karaktera (171). Primarna probadajuća glavobolja se češće javlja u osoba koje imaju migrenu (171, 173) te se kod simultanog javljanja često pojave u istoj regiji, dok kod drugih vrsta glavobolja može jednako tako biti prisutna i na drugim mjestima (171).

Bol ne uključuje dodatne kranijalne autonomne simptome niti objektivne znakove, no u ljudi s migrenom, simptomi aure se mogu pojaviti zajedno s probadajućom boli (126). Takvi pacijenti kao precipitirajuće faktore navode: fizički rad, promjene položaja tijela, prijelaz iz

tame u svijetlo i pokrete glave (170). Dogovoreni dijagnostički kriteriji za primarnu probadajuću glavobolju prema ICHD-3 navedeni su u Tablici 6.

Tablica 6, Primarna probadajuća glavobolja - ICHD-3 dijagnostički kriteriji

A.	Bol u glavi koja se javlja spontano kao pojedinačno probadanje ili serija probadanja i ispunjava kriterije B-D.
B.	Svako probadanje traje do nekoliko sekundi.
C.	Probadanje se ponavlja neredovitom učestalošću, od jednog do mnogo na dan.
D.	Nema kranijalnih autonomnih simptoma.
E.	Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom iz ICHD-3.

Diferencijalna dijagnoza primarne probadajuće glavobolje uključuje SUNCT, SUNA, okcipitalne i druge neuralgije, numularnu glavobolju i traumatske ozljede skalpa u čijem razlikovanju pomažu kriteriji ICHD-3.

9.4. Terapijski pristup

Terapija primarne probadajuće glavobolje u većini slučajeva nije potrebna jer bol ima sklonost spontanoj fluktuaciji i samo je u 14% pacijenata perzistentnog karaktera (172). Nijedan oblik terapije nije evaluiran u kontroliranim kliničkim pokusima. Budući da primarna probadajuća glavobolja spada u glavobolje koje reagiraju na indometacin, neka od istraživanja su potvrdila tu činjenicu.

Nije u potpunosti jasno zašto je indometacin učinkovit, ali sigurno je da ima neka drukčija svojstva od ostalih nesteroidnih protuupalnih lijekova. Ono što je svojstveno upravo indometacinu je sposobnost snižavanja cerebralnog protoka krvi i tlaka u cerebrospinalnom likvorskom sustavu (176). Također djeluje antagonistički u ciklusu stvaranja dušičnog oksida (177). Poput nekih drugih NSAID-a djeluje kao neselektivni inhibitor enzima COX-1 i COX2, koji je ključni enzim u pretvorbi arahidonske kiseline u prostaglandine i tromboksane.

U središnjem živčanom sustavu, COX-2 može imati važnu ulogu u regulaciji cerebralnog protoka krvi, temperature, periferne i centralne percepcije boli i hipotalamičkog odgovora na stres (176). Neke studije su pokazale, da se primjenom indometacina potpuni oporavak javlja u 35% (171) do 51% (173) pacijenata ovisno o dozi i trajanju terapije, dok su druge zabilježile slab klinički odgovor na terapiju (178). Uobičajena doza indometacina je 75-

150 mg dnevno posebno u slučaju „ice-pick“ statusa (173). Više od 35% pacijenata razvije nuspojave, a oko 20% mora prekinuti terapiju (179). Dugotrajna primjena u starijih ljudi može dovesti do krvarenja ili perforacije peptičnog ulkusa, depresije koštane srži, leukemije i renalne insuficijencije (180). Osim indometacina, opisana je i terapijska učinkovitost selektivnih COX-2 inhibitora poput celekoksiba (170) i etorikoksiba (181) te se pokazalo da imaju manje nuspojava od indometacina, ali i kod njihove dugotrajne primjene je povećan rizik infarkta miokarda i moždanog udara (182). Učinkovit odgovor pokazao se i kod primjene paracetamola u djece i adolescenata (175), gabapentina (177) i nifedipina (183).

Alternativa indometacinu u liječenju primarne probadajuće glavobolje je i melatonin, pinealni hormon koji je strukturno sličan indometacinu i pokazalo se da na životinjskim modelima ima antinociceptivna i protuupalna svojstva te pojačava protuupalni učinak indometacina (184). Terapijska doza melatonina je 3 mg navečer i svaki četvrti dan povećavati dozu za 3 mg dok se bol ne smanji s maksimalnom dnevnom dozom od 24 mg (179).

Većim brojem istraživanja bi se zasigurno poboljšala terapijska učinkovitost navedenih lijekova i proizašle bi možda nove terapijske mogućnosti u liječenju primarne probadajuće glavobolje.

10. ZAKLJUČAK

Glavobolje koje reagiraju na primjenu indometacina čine spektar rijetkih glavobolja, koje se međusobno razlikuju u odgovoru na indometacin, kliničkoj slici te diferencijalnoj dijagnozi, što upućuje na to da je riječ o različitim kliničkim entitetima, koji se nerijetko previde zbog često kratkog trajanja i preklapanja u kliničkoj slici s nekim drugim primarnim glavoboljama pa se većina dijagnosticira na tercijarnoj razini.

Tradicionalno se ovdje ubrajaju paroksizmalna hemikranija, hemicrania continua, primarna glavobolja povezana s kašljem, primarna glavobolja povezana s vježbanjem, primarna glavobolja povezana sa seksualnom aktivnosti te primarna probadajuća glavobolja, iako novija istraživanja pokazuju da se i neke druge primarne glavobolje, koje ne pripadaju u skupinu klasičnih glavobolja koje reagiraju na indometacin, mogu također uspješno liječiti njegovom primjenom. Kontroverzni su prikazi slučajeva tradicionalnih glavobolja koje pokazuju određeni stupanj refraktornosti na indometacin.

Iako je za većinu glavobolja indometacin lijek prvog izbora, specifičan mehanizam njegovog djelovanja, kao ni patofiziološka osnova ovih glavobolja nije u potpunosti razjašnjena te su stoga, radi lakšeg diferenciranja ovih glavobolja, učinkovitije dijagnostike i adekvatnije terapije, nužna daljnja istraživanja.

11. ZAHVALE

Želio bih se zahvaliti svojoj mentorici doc.dr.sc. Dariji Mahović Lakušić na ukazanom povjerenju te što mi je svojim vodstvom, uloženim trudom i korisnim savjetima omogućila ostvarenje ovoga rada.

Želim se zahvaliti i svojim prijateljima s kojima sam proveo neke od najljepših trenutaka u životu, posebno na lijepim uspomenama kojih ću se rado prisjećati.

Posebno se želim zahvaliti svojim roditeljima, koji su mi omogućili da studiram ono što volim i koji su uvijek bili uz mene posebno u teškim trenucima, kao i mojim najboljim sestrama na koje sam se uvijek mogao osloniti i zato svoj diplomski rad posvećujem svojoj obitelji.

12. POPIS LITERATURE

1. Sjaastad O, Dale I. A new (?) clinical headache entitiy: „chronic paroxysmal hemicrania“ II. Acta Neurol Scand. 1976;54:140-59
2. Sjaastad O, Spierings EL. Hemicrania continua: another headache absolutely responsive to indomethacin. Cephalalgia. 1984;4:65-70
3. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edn. Cephalalgia. 2013;33(9):629-808
4. Bordini EC, Bordini CA, Woldeamanuel YW, Rapoport AM. Indomethacin Responsive Headaches: Exhaustive Systematic Review With Pooled Analysis and Critical Appraisal of 81 Published Clinical Studies. Headache. 2016;56(2):422-35
5. VanderPluym J. Indomethacin-responsive headaches. Curr Neurol Neurosci Rep. 2015;15:516
6. Dodick DW. Indomethacin-responsive headache syndromes. Curr Pain Headache Rep. 2004;8:19-26
7. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicranias and hemicrania continua. Parenteral indomethacin: The „Indotest“. Headache. 1998;38:122-128
8. Cittadini E, Goadsby PJ. Update on hemicrania continua. Curr Pain Headache Rep. 2011;15:51-56
9. Boes CJ, Dodick DW. Refining the clinical spectrum of chronic paroxysmal hemicrania: A review of 74 patients. Headache. 2002;42:699-708
10. Prakash S, Golwala P. A proposal for revision of hemicrania continua diagnostic criteria based on critical analysis of 62 patients. Cephalalgia. 2012;32:860-868
11. Marmura MJ, Silberstein SD, Gupta M. Hemicrania continua: who responds to indomethacin? Cephalalgia. 2009;29:300-7
12. Rasmussen BK, Olesen J. Symptomatic and nonsymptomatic headaches in a general population. Neurology. 1992;42:1225-31
13. Young WB, Silberstein SD. Hemicrania continua and symptomatic medication overuse. Headache. 1993;33:485-487
14. Newman LC, Lipton RB, Solomon S. Hemicraia continua: ten new cases and a review of the literature. Neurology. 1994;44:2111-2114
15. Wheeler SD. Lamotrigine efficacy in migraine prevention. Cephalalgia. 2001;21:368-383
16. Mariano HS, Alcantara MC, Bordini CA, Speciali JG. Relief of continuous hemicrania by gabapentin: a case report. Cephalalgia. 2001;21:504-509
17. Coria F, Claveria LE, Jimenez-Jimenez FJ, de Seijas EV. Episodic paroxysmal hemicrania responsive to calcium channel blockers. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:166

18. Prakash S, Shah ND, Chavda BV. Cluster headache responsive to indomethacin: case reports and a critical review of the literature. Cephalalgia. 2010;30(8):975-82
19. Baldacci F, Nuti A, Lucetti C, Borelli P, Bonuccelli U. Nummular headache dramatically responsive to indomethacin. Cephalalgia. 2010;30(9):1151-2
20. Pareja JA, Churruca J, de la Casa Fages B, de Silanes CL, Sanchez C, Barriga FJ. Ophtalmoplegic migraine, two patients with an absolute response to indomethacin. Cephalalgia. 2010;30(6):757-60
21. DeLange JM, Robertson CE, Krecke KN, Garza I. A case report of hemicrania continua-like headache due to ipsilateral inflammatory orbital pseudotumor. Headache. 2014;54:1541-1542
22. Robbins MS, Grosberg BM. Hemicrania continua-like headache from metastatic lung cancer. Headache. 2010;50:1055-1056
23. Antonaci F, Sjaastad O. Hemicrania continua: A possible symptomatic case, due to mesenchymal tumor. Funct Neurol. 1992;7:471-474
24. Ashkenazi A, Abbas MA, Sharma DK, Silberstein SD. Hemicrania continua-like headache associated with internal carotid artery dissection may respond to indomethacin. Headache. 2007;47:127-130
25. Wang KC, Fuh JL, Lirng JF, Huang WC, Wang SJ. Headache profiles in patients with a dilatated cyst of the cavum septi pellucidi. Cephalalgia. 2004;24:867-874
26. Medina J. Cluster headache variant. Arch Neurol. 1981;38:705
27. Sjaastad O. „Hemicrania continua"-new developments. Cephalalgia. 1987;163-6
28. Evers S, Goadsby P, Jensen R, May A, Pascual J, Sixt G. Treatment of miscellaneous idiopathic headache disorders (Group 4 of the IHS classification) – report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2011;18(6):803-12
29. Guido M, Specchio LM. Successful treatment of hypnic headache with topiramate: a case report. Headache. 2006;46(7):1205-6
30. Parepally JM, Mandula H, Smith QR. Brain uptake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: ibuprofen, flurbiprofen, and indomethacin. Pharm Res. 2006;23:873-881
31. Pichard VD, MacKenzie ET. Inhibition of prostaglandin synthesis and the response of baboon cerebral circulation to carbon dioxide. Nat New Biol. 1973;245:187-188
32. Nitter WH, Johnsen LF, Eriksen M. Acute effects of indomethacin on cerebral blood flow in man. Pharmacology. 1995;51:48-55
33. Benders MB, Dorrecaal CA, van de Bor M, van Bel F. Acute effects of indomethacin on cerebral haemodynamics and oxygenation. Biol Neon. 1995;68:91-99
34. Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. The effect of anti-migraine compounds on nitric oxide-induced dilation of dural meningeal vessels. Eur J Pharmacol. 2002;452:223-228

35. Summ O, Andreou AP, Akerman S, Goadsby PJ. A potential nitrergic mechanism of action for indomethacin, but not of other COX inhibitors: Relevance to indomethacin-sensitive headaches. J Headache Pain. 2010;11:477-483
36. Goadsby PJ, Edvinsson L. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania-evidence for trigeminoparasympathetic activation. Cephalalgia. 1996;16:448-450
37. Rasmussen M. Treatment of elevated intracrannial pressure with indomethacin: Friend or foe? Acta Anaesthesiol Scand. 2005;49:341-350
38. Insel P. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Molinoff PB, Ruddon RW, eds. Goodman & Gilman's: The Pharmacologic Basis of Therapeutics, 9th edn. New York: McGraw Hill 1996;617-657
39. IndocinVR (indomethacin) capsules, oral suspension, and suppositories prescribing information. Whitehouse Station, NJ:Merck; 2007
40. Ruilope L, Robles RG, Paya C, et al. Effects of long-term treatment with indomethacin on renal function. Hypertension. 1986;8:677-84
41. Lucas S. The Pharmacology of Indomethacin. Headache. 2016;56(2):436-46
42. Hale TW. Medications and Mother's Milk, 13th edn. Amarillo, Tx: Hale Publishing; 2008. 495-496
43. Lebedevs TH, Wojnar-Horton RE, Yapp P, et al. Excretion of indomethacin in breast milk. Br J Clin Pharmacol. 1992;32:751-754
44. Food and Drug Administration. Analysis and recommendations for agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk 2005. Dostupno na: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/ucm429364.htm. Accessed December 10, 2015.
45. Mariano da Silva H, Alcantara M, Bordini C, Speciali J. Strictly unilateral headache reminiscent of hemicrania continua resistant to indomethacin but responsive to gabapentin. Cephalalgia. 2002;22:409-10
46. Spears R. Is gabapentin an effective treatment choice for hemicrania continua? J Headache Pain. 2009;10(4):271-5
47. Hollingworth M, Young T. Melatonin responsive hemicrania continua in which indomethacin was associated with contralateral headache. Headache. 2013;54:916-9
48. Rozen T. Melatonin responsive hemicrania continua. Headache. 2006;46:1203-4
49. Evers S, Husstedt I. Alternatives in drug treatment of chronic paroxysmal hemicrania. Headache. 1996;36:429–32
50. Coria F, Claveria L, Jimenez-Jimenez F, Seijas E. Episodic paroxysmal hemicrania responsive to calcium channel blockers. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992;55:166
51. Graham D. Memorandum: Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with COX-2 selective and non-selective NSAIDs. Department of Health and

Human Services, Publich Health Service, Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. 2004

52. Boes C, Vincent, Russel M. Paroxysmal hemicrania. 2006 In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA (eds). The headaches, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, pp815-822
53. Shah ND, Parkash S. Coexistence of cluster headache and paroxysmal hemicrania: does it exist? A case report and literature review. J Headache Pain. 2009;10(3):219-23
54. Pareja J, Pareja J. Chronic paroxysmal hemicrania coexisting with migraine. Differential response to pharmacological treatment. Headache. 1992;32:77-8
55. Boes CJ, Matharu MS, Goadsby PJ. The paroxysmal hemicraniatic syndrome. Cephalalgia. 2003;23:24-8
56. Mateo I, Pascual J. Coexistence of chronic paroxysmal hemicrania and benign cough headache. Headache. 1999;39:437-8
57. Cittadini E, Matharu MS. Symptomatic trigeminal autonomic cephalalgias. Neurologist. 2009;15(6):305-12
58. Medina JL. Organic headaches mimicking chronic paroxysmal hemicrania. Headache. 1992;32:73-74
59. Gawel MJ, Rothbart P. Chronic paroxysmal hemicrania which appears to arise from either third ventricle pathology or internal carotid artery pathology. Cephalalgia. 1992;12:327
60. Broeske D, Lenn NJ, Cantos E. Chronic paroxysmal hemicrania in a young child: possible relation to ipsilateral occipital infarction. Cephalalgia. 1993;18:152-156
61. Newman LC, Herskovitz S, Lipton RB et al. Chronic paroxysmal headache: two cases with cerebrovascular disease. Headache. 1992;32:75-76
62. Vijayan N. Symptomatic chronic paroxysmal hemicrania. Cephalalgia. 1992;12:111-113
63. Prakash S, Belani P, Susvirkar A, Trivedi A, Ahuja S, Patel A. Paroxysmal hemicrania: a retrospective study of a consecutive series of 22 patients and a critical analysis of the diagnostic criteria. J Headache Pain. 2013;14(1):26
64. Antonaci F, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania (CPH): a review of the clinical manifestations. Headache. 1989;29:648-56
65. Prakash S, Patell R. Paroxysmal Hemicrania: An Update. Curr Pain Headache Rep. 2014;18:407
66. de Almeida DB, Cunali PA, Santos HL, Brioschi M, Prandini M. Chronic paroxysmal hemicrania in early childhood: case report. Cephalalgia. 2004;24:608-9
67. Sjaastad O, Saunte C, Graham JR. Chronic paroxysmal hemicrania: VII. Mechanical precipitation of attacks: new cases and localization of trigger points. Cephalalgia. 1984;4:113-118

68. Sjaastad O, Russell D, Saunte C. Chronic paroxysmal hemicrania: 6. Precipitation of attacks: further studies on the precipitation mechanism. Cephalalgia. 1982;2:211-214
69. Cittadini E, Matharu MS, Goadsby PJ. Paroxysmal hemicrania: a prospective clinical study of 31 cases. Brain. 2008;131(Pt4):1142-55
70. Prakash S, Hansen JM. Mechanisms of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias. 2011. In: Martelletti P, Timothy J, Steiner TJ (eds) Handbook of headache: practical management, 1st edn. Springer Verlag, pp 330-340
71. Matharu MS, Cohen AS, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic activation in paroxysmal hemicrania. Ann Neurol. 2006;59:535-45
72. Walcott BP, Bamber NI, Anderson DE. Successful treatment of chronic paroxysmal hemicrania with posterior hypothalamic stimulation: technical case report. Neurosurgery. 2009;65(5):E997
73. 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;84(4):2078-112
74. Holland PR, Goadsby PJ. Cluster headache, hypothalamus, and orexin. Curr Pain Headache Rep. 2009;13:147-54
75. Abu Bakar N, Chard D, Matharu MS. Bilateral paroxysmal cephalalgia: a novel indomethacin-responsive primary headache syndrome? Cephalalgia. 2012;32(13):1005-8
76. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic features, including new cases. Brain. 1997;120:193-209
77. Russell D. Chronic paroxysmal hemicrania: severity duration and time of occurrence of attacks. Cephalalgia. 1984;4:53-6
78. Manzoni GC, Terzano MG, Bono G, et al. Cluster headache: clinical findings in 180 patients. Cephalalgia. 1983;3:21-30
79. Zidverc-Trajkovic J, Pavlovic A, Mijajlovic M, Javonovic Z, Sternic N, Kostic V. Cluster headache and paroxysmal hemicrania: differential diagnosis. Cephalalgia. 2005;25:244-8
80. Blankenburg M, Hechler T, Dubbei G, Wamsler C, Zernikow B. Paroxysmal hemicrania in children-symptoms, diagnostic criteria, therapy and outcome. Cephalalgia. 2009;29:873-72
81. Sanchez del Rio M, Caminero AB, Pascual J, et al. Dose and efficacy of long-term indomethacin treatment of chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Cephalalgia. 2001;21:507
82. Sjaastad O, Stovner LJ, Stolt-Nielsen A, et al. CPH and hemicrania continua: requirements of high indomethacin dosages. An ominous sign? Headache. 1995;35:363-367
83. Siow HC. Seasonal episodic paroxysmal hemicrania responding to cyclooxygenase-2 inhibitors. Cephalalgia. 2004;24:414-5

84. Shabbir N, McAbee G. Adolescent chronic paroxysmal hemicrania responsive to verapamil monotherapy. Headache. 1994;34:209-10
85. Warner JS, Wamil AW, McLean MJ. Acetazolamide for the treatment of chronic paroxysmal hemicrania. Headache. 1994;34:597-9
86. Afridi SK, Shields KG, Bhola R, Goadsby PJ. Greater occipital nerve injection in primary headache syndromes-prolonged effects from a single injection. Pain. 2006;122:126-9
87. Morelli N, Mancuso M, Felisati G, Lozza P, Maccari A, Cafforio G, et al. Does sphenopalatine endoscopic ganglion block have an effect in paroxysmal hemicrania? A case report. Cephalalgia. 2010;30(3):365-7
88. Medina JL, Diamond S. Cluster headache variant: spectrum of a new headache syndrome. Arch Neurol. 1981;35:705-9
89. Peres MF, Silberstein SD, Nahmias S, et al. Hemicrania continua is not that rare. Neurology. 2001;57:948-951
90. Cittadini E, Goadsby P. Hemicrania continua: a clinical study of 39 patients with diagnostic implications. Brain. 2010;133:1973-86
91. Lay C, Newmann L. Posttraumatic hemicrania continua. Headache. 1999;39:275-279
92. Brilla R, Evers S, Soros P, Husstedt IW. Hemicrania continua in an HIV-infected outpatient. Cephalalgia. 1998;7:175-177
93. Robbins MS, Grosberg BM. Hemicrania continua-like headache from metastatic lung cancer. Headache. 2010;50(6):1055-6
94. Evans RW. Hemicrania continua-like headache due to nonmetastatic lung cancer – a vagal cephalalgia. Headache. 2007;47(9):1349-51
95. Rogalewski A, Evers S. Symptomatic hemicrania continua after internal carotid artery dissection. Headache. 2005;45(2):167-9
96. Wang SJ, Hung CW, Fuh JL, et al. Cranial autonomic symptoms in patient with pituitary adenoma presenting with headaches. Acta Neurol Taiwan. 2009;18(2):104-12
97. Prakash S, Shah ND, Soni RK. Secondary hemicrania continua: case reports and a literature review. J Neurol Sci. 2009;280(1-2):29-34
98. Robbins M, Grosberg B, Lipton R. Coexisting trigeminal autonomic cephalalgias and hemicrania continua. Headache. 2010;50:489-96
99. Matharu M, Cohen A, McGonigle D, Ward N, Frackowiak R, et al. Posterior hypothalamic and brainstem activation in hemicrania continua. Headache. 2004;44:747-61
100. Peres MF. Hemicrania continua: recent treatment strategies and diagnostic evaluation. Curr Neurol Neurosci Rep. 2002;2(2):108-13
101. Weatherall MW, Bahra A. Familial hemicrania continua. Cephalalgia. 2011;31(2):245-9

102. Pareja JA, Caminero AB, Franco E, et al. Dose, efficacy, and tolerability of long-term indomethacin treatment for chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua. Cephalalgia. 2001;21:906-10
103. Matharu MS, Goadsby PJ. Functional brain imaging in hemicrania continua: implications for nosology and pathophysiology. Curr Pain Headache Rep. 2005;9(4):281-8
104. Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] Orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. Pain. 2004;109:367-378
105. Pasquier F, Leys D, Petit H. Hemicrania continua: the first bilateral case? Cephalalgia. 1987;7(3):169-70
106. Sjaastad O, Vincent M, Stovner LJ. Side alternation of pain in hemicrania continua. Headache. 1993;33(1):43-5
107. Bordini C, Antonaci F, Stovner LJ, et al. „Hemicrania continua“: a clinical review. Headache. 1991;31(1):20-6
108. Peres MF, Siow HC, Rozen TD. Hemicrania continua with aura. In American Academy of Neurology Meeting; Philadelphia, 2001
109. Rossi P, Faroni J, Tassorelli C, et al. Diagnostic delay and suboptimal management in a referral population with hemicrania continua. Headache. 2009;49(2):227-34
110. Moura LM, Bezerra JM, Fleming NR. Treatment of hemicrania continua: case series and literature review. Rev Bras Anestesiol. 2012;62(2):173-87
111. Antonaci F, Pareja JA, Caminero AB, Sjaastad O. Chronic paroxysmal hemicrania and hemicrania continua: lack of efficacy of sumatriptan. Headache. 1998;38:197-200
112. Casucci G, d'Onofrio F, Torelli P. Rare primary headaches: clinical insights. Neurol Sci. 2004;25(3):77-83
113. Rossi P, Tassorelli C, Allena M, Ferrante E, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy: hemicrania continua and new daily persistent headache. J Headache Pain. 2010;11(3):259-65
114. Peres MF, Silberstein SD. Hemicrania continua responds to cyclooxygenase-2 inhibitors. Headache. 2002;42:530-531
115. Brighina F, Palermo A, Cosentino G, Fierro B. Prophylaxis of hemicrania continua: two new cases effectively treated with topiramate. Headache. 2007;47:441-443
116. Burns B, Watkins L, Goadsby PJ. Treatment of hemicrania continua by occipital nerve stimulation using the novel bion device: long term follow up of six patients. Lancet Neurology. 2008;7:1001-1012
117. Tinel J. La cephalée à l'éffort. Syndrome de distension doloureuse des veines intracraniennes. Medicine (Paris). 1932;13:113-118
118. Symonds C. Cough headache. Brain. 1956;79(4):557-568
119. Rooke ED. Benign exertional headache. Med Clin North America. 1968;52(4)801-808

120. Cordenier A, De Hertogh W, De Keyser J, Versijpt J. Headache associated with cough: a review. The Journal of Headache and Pain. 2013;14(1):42
121. Pascual J. Primary cough headache. Curr Pain Headache Rep. 2005;9(4)272-6
122. Allena M, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy of the Chapter IV headaches provoked by exertional factors: primary cough headache, primary exertional headache and primary headache associated with sexual activity. J Headache Pain. 2010;11(6):525-30
123. Pascual J, Iglesias F, Oterino A et al. Cough, exertional and sexual headaches. An analysis of 72 benign and symptomatic cases. Neurology. 1996;46:1520-1524
124. Chen PK, Fuh JL, Wang SJ. Cough headache: a study of 83 consecutive patients. Cephalalgia. 2009;29(10):1079-1085
125. Queiroz LP. Symptoms and therapies: exertional and sexual headaches. Curr Pain Headache Rep. 2001;5:275-278
126. Raskin NH. Short-lived head pains. Neurol Clin. 1997;15:143-152
127. Chen YY, Lirng JF, Fuh JL, Chang FC, Cheng HC, Wang SJ. Primary cough headache is associated with posterior fossa crowdedness: a morphometric MRI study. Cephalalgia. 2004;24(9)694-699
128. Williams B. Cough headache due to craniospinal pressure dissociation. Arch Neurol. 1980;37(4):226-230
129. Pascual J, González-Mandly A, Martín R, Oterino A. Headaches precipitated by cough, prolonged exercise and sexual activity: a prospective etiological and clinical study. J Headache Pain. 2008;9:259-266
130. Rozen TD. Short-lasting headache syndromes and treatment options. Curr Pain Headache Rep. 2004;8:268-273
131. Loder E, Rizzoli P. Tension-type headache. BMJ Clin Res. 2008;336(7635):88-92
132. McGeeney BE. Valsalva-induced cluster headache. J Headache Pain. 2006;7(6):416-418
133. Raskin NH. The cough headache syndrome: treatment. Neurology. 1995;45(9):1784
134. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR. Benign cough headache is responsive to acetazolamide. Neurology. 2000;55(1):149–150
135. Medrano V, Mallada J, Sempere AP, Fernandez S, Piqueras L. Primary cough headache responsive to topiramate. Cephalalgia. 2005;25(8):627–628
136. Calandre L, Hernandez-Lain A, Lopez-Valdes E. Benign Valsalva's maneuver-related headache: an MRI study of six cases. Headache. 1996;36(4):251–253
137. Bahra A, Goadsby PJ. Cough headache responsive to methysergide. Cephalalgia. 1998;18(7):495–496
138. Gupta VK. Metoclopramide aborts cough-induced headache and ameliorates cough–a pilot study. Int J Clin Pract. 2007;61(2):345–348

139. Keyrouz S, Dhar R, Axelrod Y. Call-Fleming syndrome and orgasmic cephalalgia. Headache. 2008;48:967–971
140. Wang SJ, Fuh JL. The „other“ headaches: primary cough, exertion, sex, and primary stabbing headaches. Curr Pain Headache Rep. 2010;14:41-6
141. Pascual J. Other primary headaches. Neurol Clin. 2009;27:557-1
142. Sjaastad O, Bakketeig LS. Exertional headache I. The Vågå study of headache epidemiology. Cephalalgia. 2002;22:784-790
143. Chen SP, Fuh JL, Lu SR, Wang SJ. Exertional headache: a survey of 1963 adolescents. Cephalalgia. 2009;29:401-407
144. Van der Ende-Kastelijn K, Oerlemans W, Goedegebuure S. An online survey of exercise-related headaches among cyclists. Headache. 2012;52:1566-73
145. Doepp F, Valdueza JM, Schreiber SJ. Incompetence of internal jugular valve in patients with primary exertional headache: a risk factor? Cephalalgia. 2007;28:182-5
146. Heckmann JG, Hilz MJ, Muck-Weymann M, Neundorfer B. Benign exertional headache/benign sexual headache: a disorder of myogenic cerebrovascular autoregulation? Headache. 1997;37:597-8
147. Schwedt TJ, Matharu MS, Dodick DW. Thunderclap headache. Lancet Neurol. 2006;5:621-31
148. Halker RB, Vargas BB. Primary exertional headache: updates in the literature. Curr Pain Headache Rep. 2013;17(6):337
149. Lane JC, Gulevich S. Exertional, cough, and sexual headaches. Curr Treat Options neurol. 2002;4(5):375-381
150. Lipton RB, Lowenkopf T, Bajwa ZH, et al. Cardiac cephalalgia: a treatable form of exertional headache. Neurology. 1997;49:813-816
151. Diamond S. Prolonged benign exertional headache: its clinical characteristics and response to indomethacin. Headache. 1982;22:96-98
152. Kritz K. Coitus as a factor in the pathogenesis of neurological complications. Cesk Neurol Neurochir. 1970;33:162-167
153. Lance J. Headache related to sexual activity. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1976;39:1126-1130
154. Yeh YC, Fuh JL, Chen SP, Wang SJ. Clinical features, imaging findings and outcomes of headache associated with sexual activity. Cephalalgia. 2010;30:1329-35
155. Frese A, Rahmann A, Gregor N, et al. Headache associated with sexual activity: prognosis and treatment options. Cephalalgia. 2007;27:1265-1270
156. Frese A, Eikermann A, Frese K, et al. Headache associated with sexual activity: demography, clinical features and comorbidity. Neurology. 2003;61:796-800
157. Evers S, Peikert A, Frese A. Sexual headache in young adolescence: a case report. Headache. 2009;49(8):1234-1235

158. Johns DR. Benign sexual headache within a family. Arch Neurol. 1986;43:1158-1160
159. Silbert PL, Edis RH, Stewart-Synne EG, Gubbay SS. Benign vascular sexual headache and exertional headache: interrelationships and long term prognosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1991;54:417-21
160. Lance JW. Benign masturbatory cephalalgia. Arch Neurol. 1983;40:393
161. Akpunonu BE, Ahrens J. Sexual headaches: case report, review, and treatment with calcium blocker. Headache. 1991;31:141-145
162. Lundberg P, Ostermann P. The benign and malignant forms of orgasmic cephalgia. Headache. 1974;13:164-165
163. Frese A, Gantenbein A, Marziniak M, et al. Triptans in orgasmic headache. Cephalalgia. 2006;26:1458
164. Mascellino AM, Lay CL, Newman LC. Stabbing headache as the presenting manifestation of intracranial meningioma: A report of two patients. Headache. 2001;41:599-601
165. Levy M, Matharu MS, Meeran K, Powell M, Goadbsy PJ. The clinical characteristics of headache in patients with pituitary tumours. Brain. 2005;128:1921-30
166. Lansche RK. Ophtalmodynia periodica. Headache. 1964;4:247-249
167. Rasmussaen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population: a prevalence study. J Clin Epidemiol. 1991;44:1147-1157
168. Sjaastad O, Pettersen H, Bakketeing LS. The Vågå study; epidemiology of headache I: the prevalence of ultrashort paroxysms. Cephalalgia. 2001;21:207-215
169. Piovesan EJ, Zukerman E, Kowacs PA, Werneck LC. COX-2 inhibitor for the treatment of idiopathic stabbing headache secondary to cerebrovascular diseases. Cephalalgia. 2002;22:197-200
170. Drummond PD, Lance JW. Neurovascular disturbances in headache patients. Clin Exp Neurol. 1984;20:93-9
171. Pareja JA, Ruiz J, de Isla C, al-Sabbah H, Espejo J. Idiopathic stabbing headache (jabs and jolts syndrome). Cephalalgia. 1996;16:93-96
172. Selekler HM, Budak F. Idiopathic stabbing headache and experimental ice cream headache (short-lived headaches). Eur Neurol. 2004;51:6-9
173. Fuh JL, Kuo KH, Wang SJ. Primary stabbing headache in a headache clinic. Cephalalgia. 2007;27:1005-1009
174. Hagler S, Ballaban-Gil K, Robbins MS. Primary stabbing headache in adults and pediatrics: a review. Cur Pain Headache Rep. 2014;18:450

175. Fusco C, Pisani F, Faienza C. Idiopathic stabbing headache: clinical characteristics of children and adolescents. Brain Dev. 2003;25:237-240
176. O'Banion MK. Cyclooxygenase-2: molecular biology, pharmacology, and neurobiology. Crit Rev Neurobio.l 1999;13:45-82
177. Franca MC Jr, Costa AL, Maciel JA Jr. Gabapentin-responsive idiopathic stabbing headache. Cephalalgia. 2004;24:993-996
178. Sjaastad O. Cluster headache syndrome. 1992. W.B. Saunders, London
179. Ferrante E, Rossi P, Tassorelli C, Lisotto C, Nappi G. Focus on therapy of primary stabbing headache. J Headache Pain. 2010;11:157-160
180. Kromann-Andersen H, Pedersen A. Reported adverse reactions to and consumptions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Denmark over a 17-year period. Dan Med Bull. 1988;35:187-192
181. O'Connor MB, Murphy E, Phelan MJ, Regan MJ. Primary stabbing headache can be responsive to etoricoxib, a selective COX-2 inhibitor. Eur J Neurol. 2008;15:e1
182. Lenzer J. FDA advisers warn: COX-2 inhibitors increase risk of hear attack and stroke. BMJ. 2005;330:440
183. Jacome DE. Exploding head syndrome and idiopathic stabbing headache relieved by nifedipine. Cephalalgia. 2001;21:617-618
184. El-Shenawy SM, Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-Batran S, Arbid MS. Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat. Pharmacol Res. 2002;46:235-243

13. ŽIVOTOPIS

Rođen sam 5. kolovoza 1990. godine u Vinkovcima. Osnovnu školu završio sam u Nuštru te nakon toga upisao Opću gimnaziju u Vinkovcima koju sam uspješno završio 2009. godine, kada upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu.

Na trećoj i četvrtoj godini studija radio sam kao demonstrator na katedri za Histologiju i embriologiju.

Tokom studija sam pohađao školu stranih jezika; posebno tečajeve Medicinskog njemačkog te se aktivno služim engleskim i njemačkim jezikom.