Osobitosti kliničke slike migrene u dječjoj dobi

Petrović, Paula

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:152:411743

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Medicine Osijek

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
Studij medicine

Paula Petrović

OSOBITOSTI KLINIČKE SLIKE MIGRENE U DJEČJOJ DOBI

Diplomski rad

Osijek, 2018.

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK
Studij medicine

Paula Petrović

OSOBITOSTI KLINIČKE SLIKE MIGRENE U DJEČJOJ DOBI

Diplomski rad

Osijek, 2018.

Rad je ostvaren na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice Požega.

Mentor rada: doc. dr. sc. Andrea Šimić Klarić, dr. med., specijalistica pedijatrije,

Rad ima 28 listova i 9 tablica.

PREDGOVOR RADU

Velike zahvale mentorici, docentici Andrei Šimić Klarić, dr. med., na stručnom vodstvu, strpljenju i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala mojim dragim prijateljima i kolegama osobito Viktoriji, Dušanu i Luki.

Najviše hvala mojoj mami, tati i bratu na bezuvjetnoj podršci i ljubavi, ovaj rad posvećen je vama.

SADRŽAJ

POPIS KRATICA ..... *II*
1. UVOD *1*
1.1. Migrena u dječjoj dobi 1
1.1. Epidemiologija 1
1.2. Patofiziologija 1
1.3. Klinička slika migrene 2
1.4. Klasifikacija migrena 3
1.5. Dijagnostika 4
1.6. Terapija 5
2. CILJEVI *6*
3. ISPITANICI I METODE *7*
3.1. Ustroj studije 7
3.2. Ispitanici 7
3.3. Metode 7
3.4. Statističke metode 7
4. REZULTATI *8*
5. RASPRAVA *16*
6. ZAKLJUČAK *20*
7. SAŽETAK *21*
8. SUMMARY *22*
9. LITERATURA *23*
10. ŽIVOTOPIS *27*

POPIS KRATICA

ICHD III – međunarodna klasifikacija glavobolja 3. izdanje

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

CGRP – engl. *calcitonin gene-related peptid*

CT/MR – kompjutorizirana tomografija/magnetska rezonancija

EEG – elektroencefalogram

TCD – transkranijski doppler

5-HT1B/1D receptori – 5 hidroksitriptaminski receptori

FDA – Američka uprava za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

1. UVOD

1.1. Migrena u dječjoj dobi

Glavobolja je jedan od najčešćih bolnih neuroloških poremećaja koji se javlja u svim dobnim skupinama pa tako i u dječjoj dobi. Glavobolje u djece mogu biti primaran poremećaj ili se mogu javiti kao posljedica drugih poremećaja. Migrena je osobit oblik paroksizmalnih glavobolja koju prate vegetativni i prolazni neurološki podražajni simptomi i ispadi (1). Migrena je prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (ICHD-III) klasificirana kao primarna glavobolja, te je najčešći uzrok ponavljajućih glavobolja u dječjoj dobi i adolescenciji (2).

1.1. Epidemiologija

Prema SZO-u, migrena zahvaća 15 % opće populacije te predstavlja značajan utjecaj na kvalitetu života pojedinca i društva. Migrenske glavobolje uobičajene su kod djece i postaju sve učestalije tijekom adolescencije (3). Navedena prevalencija raste od 3 % (3 do 7 godina) na 4 do 11 % (11 do 15 godina) s prosječnom starosnom dobi od 7,2 godine za dječake i 10,9 godina za djevojčice (4). Prije puberteta češća je među dječacima, dok u pubertetu prevladava kod djevojčica (5). Migrene u odraslih osoba vrlo često započinju u djetinjstvu. U 50 % odraslih pojavljuju se prije 20-e godine, a u 25 % prije 10-e godine života (6). Veća pojavnost migrene zabilježena je u stanovnika urbanih sredina i to srednjoj i južnoameričkoj regiji u usporedbi s drugim zemljopisnim područjima (7). Migrenske glavobolje javljaju se ponavljano tijekom života s promjenjivom učestalošću i intenzitetom. Kako je prevalencija najveća u školskoj dobi, migrenska glavobolja ima značajan učinak na pohađanje nastave i školski uspjeh (8). Zbog kroničnosti bolesti, oboljeli imaju poremećenu obiteljsku i društvenu dinamiku, te su podložniji drugim bolestima poput anksioznosti i depresije (9).

1.2. Patofiziologija

Mehanizam nastanka migrenske glavobolje pokušava se razotkriti desetljećima, te još uvijek nije u potpunosti razjašnjen. Razvijene su brojne teorije i provedena mnoga istraživanja koja objašnjavaju neke aspekte patofiziologije migrene. Današnja istraživanja udaljila su se od vaskularne teorije aktualne prošlog stoljeća, te je prihvaćena neurovaskularna teorija koja podrazumijeva preosjetljivost živčanog sustava praćenog sekundarnim promjenama perfuzije

mozga (10). Smatra se da je migrenska aura rezultat kortikalne šireće depresije – neurovaskularnog fenomena koji je početni događaj u nastajanju migrenske glavobolje. Kortikalno šireća depresija jest sporo propagirajući val depolarizacije koji se širi cerebralnim korteksom. Pokusi na životinjama pokazali su da se iz trigeminalnih senzornih neurona otpušta tvar P i *calcitonin gene-related peptid* (CGRP) koji uzrokuju neurogenu upalu oko meningealnih krvnih žila te uzrokuju vazodilataciju i ekstravazaciju proteina plazme. Upala i vazodilatacija krvnih žila očituju se pulsirajućom boli. Također je dokazano da kortikalno šireća depresija ujedno aktivira trigeminalne nociceptivne puteve, što također može biti jedan od patogenetskih mehanizama uključenih u nastanak glavobolje u migreni (11).

Istraživanja su potvrdila da je migrena poligenski poremećaj, te da je kombinacija okolišnih i genetskih čimbenika presudna za njezin nastanak. Smatra se da su okolišni čimbenici odgovorni za 70 % nastanka migrene, osim u slučaju obiteljske hemiplegične migrene, gdje se radi o primarno genetskom poremećaju uvjetovanom mutacijama na CACNA1A genu (12).

Novije studije pokazale su da je disfunkcija mitohondrija uzrok nekih tipova migrena. U promijenjenim mitohondrijima dolazi do manjkave oksidativne fosforilacije i prekomjernog stvaranja slobodnih radikala, što u konačnici vodi do gubitka energije u neuronima i pokretanja mehanizama za nastanak migrenskog napadaja (13).

Usprkos tome što su mnogi mehanizmi nastanka migrenskih glavobolja samo teorije, tijekom posljednjih godina mnoga su istraživanja razjasnila složene procese uključene u gotovo sve faze napadaja migrene, te time omogućila kvalitetniji izbor terapije za prevenciju i akutni napadaj (14).

1.3. Klinička slika migrene

Migrena je ponavljajuća glavobolja koja se očituje pulsirajućom boli. Bol je praćena neurološkim, gastrointestinalnim i autonomnim simptomima (15). U djece je praćena mučninom, abdominalnom boli, povraćanjem, pojačanom osjetljivošću na zvukove (fonofobijom) i svjetlost (fotofobijom) (16). Lokalizacija boli najčešće je u frontalnoj, frontotemporalnoj ili okcipitalnoj regiji. Što je dijete mlađe, pokazuje atipičnije simptome migrene. Djeca predškolske dobi doživljavaju bilateralnu bol, dok se jednostrana bol češće javlja u adolescenciji i ranoj odrasloj dobi (17). Bol je umjerenog ili jakog intenziteta te se može povećati tijekom fizičkog opterećenja. Kakvoća je boli tipično kvalificirana kao pulsirajuća ili stezajuća. Fizički napor, stres, iscrpljenost ili promjene vremenskih

prilika navedeni su kao neki od predisponirajućih čimbenika, dok spavanje kod velike većine dovodi do olakšanja simptoma (10). Migrenska glavobolja u dojenčadi može se očitovati neutješnim plačem, bolovima u trbuhu ili povraćanjem. U mlađe djece kronična bol može dovesti do straha ili poremećaja u hranjenju (6).

Navedeni su simptomi evolutivni i pojavljuju se kroz četiri faze. U predmonitornoj fazi mogu se javiti promjene raspoloženja, razdražljivost, umor, žudnja za određenom hranom i osjetljivost na zvuk i/ili svjetlost (18). Druga je faza aura koja je definirana kao jedan ili više prijelaznih, potpuno reverzibilnih neuroloških deficita od kojih barem jedan treba imati jednostranu lokalizaciju. Aura se može očitovati kao slijepe točke ili linije u vidnom polju, osjećaj utrnulosti ili peckanja na koži ili kao reverzibilni disfazični poremećaj govora. Svaki neurološki simptom u pravilu traje od 5 do 60 minuta ili do pojave treće faze koja je glavobolja. (2). Glavobolja u migreni može biti umjerenog ili jakog intenziteta i trajati od jedan do 72 sata (19). Posljednja je faza postdromalna faza koja se očituje umorom, kognitivnim poteškoćama, gastrointestinalnim smetnjama i slabosti. (20).

1.4. Klasifikacija migrena

Pododbor Međunarodnog društva za glavobolje 2018. godine objavio je novu klasifikaciju migrena prilagođenu svim razvojnim dobima i prikladnu za dijagnostiku migrena u dječjoj dobi (2). Migrene su podijeljene u šest glavnih kategorija od kojih svaka ima nekoliko podtipova. Dvije najvažnije i najučestalije migrene u dječjem dobu jesu migrene bez aure i migrene s aurom. Trećina pacijenata s migrenom doživljava auru – žarišnu neurološku smetnju koja se očituje kao vizualni, osjetilni ili motorički simptom i signalizira pojavu migrene (21).

Osim migrena s tipičnom aurom postoje bazilarne, hemiplegične i retinalne migrene koje također pripadaju toj velikoj skupini. Migrene bez aure nastupaju bez znakova upozorenja i češći su klinički entitet nego migrene s aurom. Komplikacije migrene uključuju migrenski status, perzistentnu auru bez infarkta, migrensku infarkciju i napadaj provociran migrenskom aurom. Periodični sindromi koji se mogu povezati s migrenom česti su u dječjoj dobi i očituju se reverzibilnim i stereotipnim napadajima. Abdominalna migrena očituje se umjerenim do teškim abdominalnim bolovima najčešće lokaliziranim difuzno ili periumbilikalno te je popraćena glavoboljom, bljedilom, mučninom ili povraćanjem (22). Klinička slika cikličkog povraćanja može se opisati naglim epizodama mučnine i povraćanja koja traju 1 – 5 dana, nakon čega slijede asimptomatska razdoblja

(23). Benigni paroksizmalni vertigo kod djece se javlja kao iznenadni napadaj vrtoglavice ili poteškoće u ravnoteži. Vrtoglavicu mogu pratiti autonomni simptomi – mučnina, bljedilo, znoj, fotofobija i fonofobija, koji inače prate migrenozni napadaj. Takva epizoda u pravilu nikad nije praćena gubitkom svijesti. Benigni paroksizmalni tortikolis obično se javlja u dojenčadi te se može prepoznati po ponavljajućim napadajima abnormalnog nagiba ili rotacije glave na jednu stranu koji mogu biti praćeni povraćanjem i ataksijom. Napadaji počnu iznenada, traju nekoliko sati do dana i najčešće spontano nestaju. Djeca koja imaju periodične sindrome povezane s migrenom često imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu za migrenu, te većina njih u adolescenciji ili odrasloj dobi razvije migrenozne glavobolje (17).

Kronična migrena može se dijagnosticirati u djeteta koje je imalo 15 ili više glavobolja mjesečno u 3 uzastopna mjeseca i ako ih je 8 bilo migrenskih glavobolja; dok se dijagnoza vjerojatne migrene postavlja samo ako nedostaje jedan od kriterija za dijagnozu migrena prema navedenoj međunarodnoj klasifikaciji (2).

1.5. Dijagnostika

Migrena je često neprepoznata, pogrešno dijagnosticirana i neadekvatno liječena. Svako dijete s migrenom zahtjeva individualni pristup. Klinička se dijagnoza postavlja na temelju specifičnih anamnestičkih podatka o lokalizaciji, intenzitetu, frekvenciji i kakvoći boli i postojanju pridruženih tegoba. Dnevnik glavobolje koji pacijent vodi najmanje 3 mjeseca može biti iznimno dijagnostički značajan te se tako lakše može odrediti odgovarajuća terapija (24, 25). Neuroradiološke pretrage CT/MR potrebne su samo ako glavobolja traje više od 12 sati, uz pojavu žarišnih simptoma i znakova te ako aura traje dulje od sata. EEG nalaz nije patognomičan za dijagnozu migrene jer se abnormalnosti nalaze u 10 – 75 % djece. Rutinski EEG nije potreban u evaluaciji ako se ne sumnja na epileptični napadaj ili udruženost migrene i epilepsije (25). TCD nije nužan, no može biti koristan u kombinaciji s drugim dijagnostičkim metodama za proučavanje vaskularnih promjena u migrenoznim poremećajima (26).

1.6. Terapija

Liječenje djeteta s migrenom obuhvaća edukaciju pacijenta i roditelja te farmakološke i nefarmakološke postupke. Potrebna je suradnja multidisciplinarnog tima – pedijatrijskog neurologa, pedijatra, psihologa i obitelji (27). Terapija je usmjerena na prekidanje akutnog napadaja i njegovu prevenciju.

Liječenje migrene s aurom ili bez aure učinkovitije je što prije započne. Prema smjernicama Hrvatskog društva za dječju neurologiju terapija prvog izbora migrena jesu analgetici i antiinflamatorni lijekovi i to najčešće paracetamol ili ibuprofen. Analgetici nerijetko mogu biti uzrok glavobolja te se njihova prekomjerna upotreba treba izbjegavati. Terapija su drugog izbora za vrlo intenzivne migrenozne napadaje selektivni agonisti 5-HT$_{1B/1D}$ receptora od kojih se najdjelotvornijim pokazao sumatriptan. Triptani imaju selektivno vazokonstriktivno djelovanje na krvne žile mozga te djeluju na trigeminalne završetke reducirajući neuralno izbijanje i sintezu upalnih tvari (25). Profilaksa je potrebna ako dijete ima više od dva intenzivna napadaja migrene tjedno koji ne reagiraju na primjenu analgetika ili triptana, no treba imati na umu kontraindikacije i nuspojave lijekova. Pri jakom povraćanju mogu se primijeniti antiemetici koji su posebno učinkoviti kod profilakse cikličkog povraćanja. Za preventivnu terapiju migrena u djece najčešće se primjenjuju beta-adrenergični blokatori (propranolol i atenolol) te antagonisti ulaska kalcija (verapamil). Osim navedenih, u profilaksi su korisni triciklički antidepresivi ili antiepileptici koji se propisuju pacijentima s abnormalnostima EEG-a. Najčešće su propisivani topiramat, karbamazepin i lamotrigin, a fenobarbiton u male djece. Topiramat je najbolji izbor za pedijatrijsku populaciju zbog učinkovitosti i rijetkih nuspojava (6). Proučavajući patogenezu migrene, razne studije pokazale se da su riboflavin, koenzim Q10 i magnezij učinkoviti u liječenju migrena, posebno migrena uzrokovanih poremećenom mitohondrijskom funkcijom (13, 25). *Biofeedback* terapija i vježbe opuštanja neke su od učinkovitih nefarmakoloških mjera liječenja migrene, osobito uspješne u smanjenju učestalosti i napadaja migrena.

Prepoznavanje i izbjegavanje okidača napadaja kao i prikladna terapijska strategija mogu oboljelom djetetu omogućiti dobru kvalitetu života. Učinkovitost akutnog liječenja smanjuje vrijeme u kojem je dijete izloženo boli i nelagodi, što ga čini manje osjetljivim na veliku količinu psihičkog stresa tijekom napadaja. (28)

2. CILJEVI

Ciljevi istraživanja su :

- Utvrditi kliničke osobitosti simptomatologije migrene u dječjoj dobi.
- Odrediti lokalizaciju i vrijeme javljanja simptoma migrene u djece.
- Utvrditi fenomene pridružene migreni i odrediti njihovu učestalost.

3. ISPITANICI I METODE

3.1. Ustroj studije

Provedeno istraživanje ustrojeno jest kao presječna studija (29).

3.2. Ispitanici

U istraživanju se koristila medicinska dokumentacija 51 djeteta liječenog na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice (OŽB) Požega od 1. siječnja 2012. do 1. siječnja 2017. godine zbog migrene. Istraživanje je provedeno uz suglasnost voditelja Odjela i odobrenje Etičkog povjerenstva za istraživanja OŽB-a u Požegi.

3.3. Metode

Podatci o ispitanicima prikupljeni su pregledom medicinske dokumentacije pohranjene na Odjelu pedijatrije OŽB-a Požega. Prikupljeni su podatci o dobi, spolu, osobitostima kliničke slike, terapiji, EEG-u, MR-u mozga, transkranijskom doppleru (TCD) i učestalosti napadaja.

3.4. Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Fisherovim egzaktnim testom. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro – Wilkovim testom. Razlike numeričkih varijabli testirane su Mann – Whitneyjevim U testom. Sve su P vrijednosti dvostrane. Razina značajnosti postavljena je na Alpha = 0,05. Za statističku analizu korišteni su statistički programi MedCalc Statistical Software version 18.2.1 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2018) i SPSS Statistics 17.0 Release 17.0.1 (Dec 1, 2008)

4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 51 djetetu od kojeg je 24 (47 %) muškog, a 27 (53 %) ženskog spola. Središnja vrijednost (medijan) dobi ispitanika iznosi 13 godina (interkvartilnog raspona 10 do 15 godina) od 6 do 17 godina. Do 11 godina je 13 (25 %) djece, a s 11 i više od 11 godina njih 38 (75 %). Glavobolja je najčešće locirana difuzno, kod 13 (25,5 %) ispitanika, i frontalno jednostrano kod 10 (19,6 %) ispitanika, bez značajne razlike u odnosu na spol i dobne skupine (Tablica 1. i Tablica 2.).

Tablica 1. Lokalizacija glavobolje u odnosu na spol

	Broj (%) ispitanika			P*
	Muški spol	Ženski spol	Ukupno	
Lokalizacija glavobolje				
temporalno obostrano	2 (8,3)	4 (14,8)	6 (11,8)	
frontalno jednostrano	5 (20,8)	5 (18,5)	10 (19,6)	
temporalno jednostrano	1 (4,2)	3 (11,1)	4 (7,8)	
jednostrano	1 (4,2)	6 (22,2)	7 (13,7)	0,24
difuzno	8 (33,3)	5 (18,5)	13 (25,5)	
frontalno	6 (25)	2 (7,4)	8 (15,7)	
frontotemporalno	1 (4,2)	2 (7,4)	3 (5,9)	
Ukupno	24 (100)	27 (100)	51 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Tablica 2. Lokalizacija glavobolje u odnosu na dobne skupine

	Broj (%) ispitanika u odnosu na dob			P*
	< 13 godina	13 i više	Ukupno	
Lokalizacija glavobolje				
temporalno obostrano	3 (12)	3 (11,5)	6 (11,8)	
frontalno jednostrano	6 (24)	4 (15,4)	10 (19,6)	
temporalno jednostrano	2 (8)	2 (7,7)	4 (7,8)	
jednostrano	2 (8)	5 (19,2)	7 (13,7)	0,62
difuzno	5 (20)	8 (30,8)	13 (25,5)	
frontalno	6 (24)	2 (7,7)	8 (15,7)	
frontotemporalno	1 (4)	2 (7,7)	3 (5,9)	
Ukupno	25 (100)	26 (100)	51 (100)	

*Fisherov egzaktni test

S obzirom na osobitost kliničke slike, povraća 32 (62,7 %) ispitanika, fonofobija je prisutna kod 12 (23,5 %), a fotofobija kod 16 (31,4 %) djece. Pulsirajuća bol nešto je češća u odnosu na stalnu i tupu. S obzirom na vrijeme pojave boli, preko dana se bol javlja kod 39 (76,5 %) ispitanika, a i danju i noću kod 12 (23,5 %) ispitanika. Ispitanice značajnije više bol budi noću, u odnosu na ispitanike (Fisherov egzaktni test, P = 0,02). Parestezije su prisutne kod 10 (19,6 %) ispitanika, vidni simptomi kod 14 (27,5 %) ispitanika, a vrtoglavica kod 4 (7,8 %) ispitanika. Pozitivnu obiteljsku anamnezu ima 25 (49 %) ispitanika (Tablica 3.).

Tablica 3. Osobitost kliničke slike u odnosu na spol

	Broj (%) ispitanika			P*
	Muški spol	Ženski spol	Ukupno	
Povraća	17 (70,8)	15 (55,6)	32 (62,7)	0,39
Prisutna fonofobija	6 (25)	6 (22,2)	12 (23,5)	> 0,99
Prisutna fotofobija	7 (29,2)	9 (33,3)	16 (31,4)	0,77
Vrsta boli				
pulsirajuća	6/8	2/5	8/13	0,29
tupa i stalna	2/8	3/5	5/13	
Ukupno	8/8	5/5	13/13	
Vrijeme javljanja glavobolje				
dan	20 (83,3)	19 (70,4)	39 (76,5)	0,34
dan i noć	4 (16,7)	8 (29,6)	12 (23,5)	
Bol ih budi noću	0	6 (22,2)	6 (11,8)	0,02
Prisutne parestezije	5 (20,8)	5 (18,5)	10 (19,6)	> 0,99
Prisutni vidni simptomi	5 (20,8)	9 (33,3)	14 (27,5)	0,36
Prisutna vrtoglavica	2 (8,3)	2 (7,4)	4 (7,8)	> 0,99
Pozitivna obiteljska anamneza	11 (45,8)	14 (51,9)	25 (49)	0,78
Ukupno	24 (100)	27 (100)	51 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Ispitanici mlađi od 13 godina značajnije češće povraćaju u odnosu na starije ispitanike (Fisherov egzaktni test, P = 0,02), dok u drugim značajkama nema statistički značajne razlike u odnosu na dobne skupine (Tablica 4.).

Tablica 4. Osobitost kliničke slike u odnosu na dob

	Broj (%) ispitanika			P*
	< 13 godina	13 i više	Ukupno	
Povraća	20 (80)	12 (46,2)	32 (62,7)	0,02
Prisutna fonofobija	7 (28)	5 (19,2)	12 (23,5)	0,52
Prisutna fotofobija	8 (32)	8 (30,8)	16 (31,4)	> 0,99
Vrsta boli				
pulsirajuća	5/7	3/6	8/13	0,59
tupa i stalna	2/7	3/6	5/13	
Ukupno	7/7	6/6	13/13	
Vrijeme javljanja glavobolje				
dan	19 (76)	20 (76,9)	39 (76,5)	> 0,99
dan i noć	6 (24)	6 (23,1)	12 (23,5)	
Bol ih budi noću	3 (12)	3 (11,5)	6 (11,8)	> 0,99
Prisutne parestezije	3 (12)	7 (26,9)	10 (19,6)	0,29
Prisutni vidni simptomi	4 (16)	10 (38,5)	14 (27,5)	0,12
Prisutna vrtoglavica	1 (4)	3 (11,5)	4 (7,8)	0,61
Pozitivna obiteljska anamneza	11 (44)	14 (53,8)	25 (49)	0,58
Ukupno	24 (100)	27 (100)	51 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Središnja vrijednost (medijan) broja napadaja iznosi 2 (interkvartilnog raspona 1 do 3 napadaja) od 1 do 10 napadaja. Ispitanice imaju značajnije više napadaja u odnosu na ispitanike (Mann – Whitneyjev U test, P = 0,005) (Tablica 5.).

Tablica 5. Učestalost napadaja u odnosu na spol i dobne skupine

	Medijan (interkvartilni raspon) broja napadaja	Minimum – maksimum	P*
Spol			
muški	1 (1 – 2)	1 – 4	0,005
ženski	2 (2 – 3)	1 – 10	
Dob			
< 13 godina	2 (1 – 3)	1 – 4	0,45
13 i više godina	2 (1 – 3)	1 – 10	
Ukupno	2 (1 – 3)	1 – 10	

*Mann – Whitneyjev U test

EEG nalaz kod 41 (83,7 %) djeteta u granicama je normale, bez značajne razlike u odnosu na spol i dobne skupine (Tablica 6. i Tablica 7.).

Tablica 6. EEG nalaz u odnosu na spol

EEG nalaz	Broj (%) ispitanika			P*
	Muški spol	Ženski spol	Ukupno	
Nalaz u granicama normale	20 (87)	21 (80,8)	41 (83,7)	
Nalaz dizritmičan – zašiljeni valovi na HV-u i šiljci CP lijevo	0	1 (3,8)	1 (2)	
Nalaz je fokalno dizritmičan – diskretni šiljci iznad desne hemisfere	0	1 (3,8)	1 (2)	
Nalaz dizritmičan – zarezani spori valovi frontalno obostrano 2 – 3 Hz	1 (4,3)	0	1 (2)	
Nalaz asimetričan – više amplitude lijevo	0	1 (3,8)	1 (2)	> 0,99
Nalaz dizritmičan – theta valovi 4 – 5 Hz difuzno uz nešto oštrih valova obostrano	0	1 (3,8)	1 (2)	
Nalaz dizritmičan – u jednom navratu generalizirano šiljci	0	1 (3,8)	1 (2)	
Nalaz je dizritmičan – obostrano straga superponirani srednjevoltažni delta valovi	1 (4,3)	0	1 (2)	
Nalaz suspektno paroksizmalno dizritmičan	1 (4,3)	0	1 (2)	
Ukupno	23 (100)	26 (100)	49 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Tablica 7. EEG nalaz u odnosu na dobne skupine

EEG nalaz	Broj (%) ispitanika			P*
	< 13 godina	13 i više	Ukupno	
Nalaz u granicama normale	20 (87)	21 (80,8)	41 (83,7)	
Nalaz dizritmičan – zašiljeni valovi na HV i šiljci CP lijevo	0	1 (3,8)	1 (2)	
Nalaz je fokalno dizritmičan – diskretni šiljci iznad desne hemisfere	1 (4,3)	0	1 (2)	
Nalaz dizritmičan – zarezani spori valovi frontalno obostrano 2 – 3 Hz	0	1 (3,8)	1 (2)	
Nalaz asimetričan – više amplitude lijevo	0	1 (3,8)	1 (2)	> 0,99
Nalaz dizritmičan – theta valovi 4 – 5 Hz difuzno uz nešto oštrih valova obostrano	0	1 (3,8)	1 (2)	
Nalaz dizritmičan – u jednom navratu generalizirano šiljci	1 (4,3)	0	1 (2)	
Nalaz je dizritmičan – obostrano straga superponirani srednjevoltažni delta valovi	0	1 (3,8)	1 (2)	
Nalaz suspektno paroksizmalno dizritmičan	1 (4,3)	0	1 (2)	
Ukupno	23 (100)	26 (100)	49 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Prema MRI nalazu 42 (85,7 %) djece ima nalaz u granicama normale, po jedno dijete ima diskretno proširene postranične komore u području stražnjih rogova (moguća manja Thornwaldtova cista promjera 5 mm), hiperintenzivnu leziju 12 x 15 mm uz apeks desne piramide i kaudolateralno od njega u STIR-u i T2 sekvencijama, cistu pinealne žlijezde veličine 11 mm, lijevo u cerebelumu hiperintenzivnu leziju u T2 i FLAIR sekvenci promjera 4 – 5 mm i proširen perivaskularni Virchow-Robinov prostor. Dva djeteta (4,1 %) imaju sinuitis.

Nema značajne razlike u MRI nalazu u odnosu na spol i na dobne skupine ispitanika (Tablica 8. i Tablica 9.).

Tablica 8. MRI nalaz u odnosu na spol

MRI nalaz	Broj (%) ispitanika			P*
	Muški spol	Ženski spol	Ukupno	
Nalaz u granicama normale	20 (87)	22 (84,6)	42 (85,7)	0,91
Diskretno proširene postranične komore u području stražnjih rogova. Moguća manja Thornwaldtova cista promjera 5 mm	0	1 (3,8)	1 (2)	
Hiperintenzivna lezija 12 x 15 mm uz apeks desne piramide i kaudolateralno od njega u STIR-u i T2 sekvencijama	1 (4,3)	0	1 (2)	
Cista pinealne žlijezde veličine 11 mm	0	1 (3,8)	1 (2)	
Sinuitis	1 (4,3)	1 (3,8)	2 (4,1)	
Lijevo u cerebelumu hiperintenzivna lezija u T2 i FLAIR sekvenci promjera 4 –5 mm	1 (4,3)	0	1 (2)	
Proširen perivaskularni Virchow-Robinov prostor	0	1 (3,8)	1 (2)	
Ukupno	23 (100)	26 (100)	49 (100)	

*Fisherov egzaktni test

Tablica 9. MRI nalaz u odnosu na dob

MRI nalaz	Broj (%) ispitanika			P*
	< 13 godina	13 i više	Ukupno	
Nalaz u granicama normale	19 (79,2)	23 (92)	42 (85,7)	0,59
Diskretno proširene postranične komore u području stražnjih rogova. Moguća manja Thornwaldtova cista promjera 5 mm	1 (4,2)	0	1 (2)	
Hiperintenzivna lezija 12 x 15 mm uz apeks desne piramide i kaudolateralno od njega u STIR-u i T2 sekvencijama	1 (4,2)	0	1 (2)	
Cista pinealne žlijezde veličine 11 mm	0	1 (4)	1 (2)	
Sinusitis	1 (4,2)	1 (4)	2 (4,1)	
Lijevo u cerebelumu hiperintenzivna lezija u T2 i FLAIR sekvenci promjera 4 –5 mm	1 (4,2)	0	1 (2)	
Proširen perivaskularni Virchow-Robinov prostor	1 (4,2)	0	1 (2)	
Ukupno	24 (100)	25 (100)	49 (100)	

TCD je uredan kod 38 (75 %) ispitanika.

Osim analgetika, koji su dobila sva djeca, po 2 (3,9 %) djeteta dobila su topiramat ili sumatriptan, a troje (5,9 %) djece diazepam.

5. RASPRAVA

Poremećaji glavobolje velik su teret zdravstvenog sustava i individualca. Zbog svoje učestalosti uzrokuju značajne osobne patnje, financijske troškove i oštećuju kvalitetu života (30). U istraživanju *Global burden of disease* ažuriranom 2015. migrena je proglašena trećim uzrokom onesposobljenosti u populaciji mlađoj od 50 godina (31). Migrene u dječjoj dobi imaju specifična obilježja koja se znatno razlikuju od onih u odraslih osoba. Klinička obilježja, čimbenici rizika i etiologija imaju snažan psiho-socijalni temelj kod djece i adolescenata, po čemu se najviše razlikuju od migrena u odrasloj dobi (32). Svrha ovog istraživanja bila je uputiti na najčešće simptome migrene, fenomene pridružene migreni i najkorisnije pretrage za njezinu dijagnozu kako bi se izbjegle nepotrebne dijagnostičke pretrage.

Istraživanje je provedeno na 51 ispitaniku s migrenom od 6 do 17 godina. Sva djeca liječena su na Odjelu pedijatrije Opće županijske bolnice Požega od 1. siječnja 2012. do 1. siječnja 2017. godine.

Srednja dob pojave puberteta u djevojčica jest 10 godina, a u dječaka 12 godina (19). U provedenom istraživanju migrena se češće javlja u pubertetu (djece starije od 10 godina) i to kod 75 % ispitanika. To se poklapa s rezultatima drugih istraživanja, gdje se navodi da se migrena javlja u 3 % do 10 % djece, te se njena učestalost povećava s godinama i to s najvećom prevalencijom u pubertetu (33). Naše istraživanje pokazalo je da se migrene javljaju u obama spolovima podjednako s malenom prevlasti ženskog spola. Istraživanje Wilcoxa i suradnika iz 2018. godine pokazuje slične rezultate – omjer spolova 1 : 1 u mlađe djece te 2 : 1 u korist djevojaka u adolescenciji (34).

U ovom ispitivanju djeca su se žalila na glavobolju na 7 različitih lokalizacija, no najčešće je ona bila locirana difuzno i to u 25 % ispitanika te frontalno jednostrano kod 19,6 % ispitanika. Lokalizacija boli nije imala značajne razlike u odnosu na dob ili spol djeteta. U trogodišnjem kliničkom istraživanju provedenom u Sarajevu bolesnici su u podjednakim postotcima imali unilateralnu i bilateralnu lokalizaciju boli, što se slaže s dobivenim rezultatima, iako neki autori navode da je u migrenska glavobolja u dječjoj dobi češće obostrana, po čemu se razlikuje od migrene u odrasloj dobi, gdje postaje jednostrana (10).

Kakvoća boli nije dokumentirana u anamnezi svih ispitanika u ovom istraživanju. Kod djece kod koje je zabilježena, češće je opisana kao pulsirajuću bol u odnosu na tupu i stalnu, što odgovara dijagnostičkim kriterijima migrene Međunarodnog društva za glavobolje. Bol u djece ne mora biti glavni simptom migrene, po čemu se znatno razlikuje od kliničke slike migrene u odraslih.

U provedenom istraživanju od pratećih simptoma najčešće se javilo povraćanje i to u 62,7 % djece. Lainez i suradnici su u istraživanju provedenom 2013. objavili da se mučnina i povraćanje javljaju kod najmanje 60 % pacijenta koji pate od migrenskih glavobolja (35). Od 32 ispitanika koji su povraćali, 20 ih je bilo mlađih od 13 godina. Većina objavljenih istraživanja spominje kako su mučnina i povraćanje češći u pretpubertetskom razdoblju te kako su u dojenačkoj dobi ta dva simptoma uz neutješan plač nerijetko jedini znak migrene.

Periodični sindromi koji se mogu povezati s migrenom u prethodnoj su klasifikaciji migrena bili nazvani periodični sindromi djetinjstva koji su obično preteče migrene upravo zbog svoje česte incidencije u djece. Ti se sindromi u pravilu mogu javiti u odraslih, no takvi slučajevi rijetko su zabilježeni. Prema istraživanju provedenom na 1134 djece s migrenom ti ekvivalenti migrene prijavljeni su u čak 70,3 % pacijenata, a abdominalna migrena bila je najučestalija. To istraživanje podupire činjenicu da su gastrointestinalni simptomi najistaknutiji simptomi migrene u dječjoj dobi, što nije slučaj u odraslih pacijenata (36).

Česti fenomeni pridruženi migreni jesu fotofobija i fonofobija koji se mogu očitovati odlaskom djeteta u mračnu i tihu prostoriju (6). U provedenom istraživanju fotofobija bila je prisutna kod 16 (31,4 %), a fonofobija kod 12 (23,5 %) djece. Percepcija glavobolje jedinstveno se pogoršava izlaganjem svjetlosti u većine pacijenata s migrenom. To pogoršanje migrene potaknuto kompleksnim neuralnim mehanizmom dokazano je čak i kod slijepih ispitanika (37). Nosede i suradnici su 2016. godine u svom istraživanju upotrebljavajući elektoretinografiju i psihofizičke procjene bolesnika utvrdili da zelena svjetlost pogoršava migrensku glavobolju značajno manje od bijele, plave ili crvene svjetlosti te da čak može djelovati terapeutski (38). Iako se u našem istraživanju pojavila u samo 23,5 % djece, fonofobija u migrenskim napadajima nije rijetka. U istraživanju koje je koristilo standardiziranu kvalitativnu metodu pokazana je povećana averzija na zvuk kod ispitanika s migrenskim napadajem u usporedbi s kontrolnim grupama. Navedena fonofobija nastavila se i između migrenskih napadaja, što se može povezati s averzijama na druge senzorne podražaje koji se javljaju u ispitanika s migrenom (svjetlost ili dodir) (39).

Vidni simptomi javili su se kod 27,5 % ispitanika i najčešće su bili opisivani kao „bljeskovi i zvjezdice pred očima“, zamagljen vid, „crnjenje pred očima“ ili kratkotrajni gubitak vida. Parestezije u obliku trnjenja, žarenja ili bockanja u koži opisane su kod 10 ispitanika, a vrtoglavica kod samo 4 ispitanika. Ti reverzibilni neurološki simptomi mogu se pripisati migrenskoj auri koja prethodi jednoj trećini migrenskih glavobolja. Analiza različitih istraživanja ukazuje da su simptomi aure vrlo individualni te variraju u trajanju, obliku i složenosti. U šestogodišnjem istraživanju provedenom na tinejdžerima s migrenskom aurom u svakom je napadaju zabilježena aura s vizualnim fenomenima, u 60 % ispitanika somatosenzorna, a u 36,4 % afazična aura. Skotom i zamagljen vid bili su najčešće prijavljeni vizualni simptomi, što se slaže s rezultatima našeg istraživanja (40). Vrtoglavica i sinkopa mogu biti bezopasni simptomi migrenskih glavobolja u djece te se mogu javiti u 30 – 50 % ispitanika, barem povremeno. S druge strane, mogu biti vrijedni klinički podatci za dijagnozu vestibularne migrene ili benignog paroksizmalnog vertiga (41). Neka djeca s benignim paroksizmalnim vertigom prerastu taj poremećaj, dok se u ostalih, u odrasloj dobi, on razvije u klasične migrenozne glavobolje (42).

U provedenom istraživanju glavobolja danju javljala kod 76,5 % ispitanika. Takvi rezultati mogu se objasniti okidačima koji prethode migreni. Djeca su u našem istraživanju u dnevnicima glavobolja kao okidače za akutni napadaj najčešće naveli stres ili nepovoljne vremenske prilike. Dobiven je i zanimljiv podatak da ispitanice ženskog spola bol značajnije više budi noću, u odnosu na ispitanike muškog spola. Također je analiziran broj napadaja migrenoznih glavobolja u jednom mjesecu. Središnja vrijednost broja napadaja bila je 2 napadaja u mjesec dana, dok je najmanji zabilježen broj napadaja bio 1, a najveći 10. Ispitanice imaju značajnije više napadaja migrene u odnosu na ispitanike. Taj rezultat može se objasniti ulogom hormona i njihovim utjecajem na migrenu kao vaskularnu bolest. Menarha, menstruacija te upotreba kontracepcijskih pilula može povećati broj migrenoznih napadaja. Prema istraživanju Sacca i suradnika napadaji migrene u ženskog spola javljaju se češće u danima neposredno prije ili tijekom menstruacije zbog fluktuacije estrogena i njegovog utjecaja na staničnu ekscitabilnost i cerebralnu vaskulaturu (43).

U mnogim istraživanjima dokazano je da različiti genetski čimbenici pridonose razvoju migrena i da su mnogi oblici migrena nasljedni (44). Obiteljska anamneza pozitivna je u 49 % ispitanika u našem istraživanju.

Dijagnostika migrene u djece nije uvijek laka i često je nedovoljno dobro dijagnosticirana. Ako je dijagnosticirana strogo prema ICHD kriterijima, mnoga djeca s migrenom mogu ostati neprepoznata (12). Većina ispitanika u našem istraživanju bili su podvrgnuti EEG-u, MR-u i TCD-u. EEG nalaz je kod 83,7 % djece bio u granicama normale, bez osobitosti, i to bez značajne razlike u odnosu na spol i dob ispitanika. Djeca koja su imala abnormalani EEG, najčešće su pokazivala dizritmičan nalaz. MR je normalnog nalaza u migrenoznog djeteta s normalnim neurološkim statusom (6). Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako je 85,7 % ispitanika imalo MR nalaz u granicama normale, a kod samo dvoje djece primijećen je sinuitis koji je mogao biti uzrok napadaja migrene. TCD je neinvazivna pretraga koja omogućuje neizravnu procjenu moždane cirkulacije mjerenjem brzine moždanog krvotoka. Migrena se smatra vazomotornim poremećajem te TCD, u kombinaciji s drugim pretragama, može biti koristan dijagnostički alat (45). U provedenom istraživanju TCD bio je uredan u ¾ pacijenata.

Kako postoje razlike između kliničkih osobitosti migrene u djece i odraslih, tako postoje i u njezinom liječenju. Američka uprava za hranu i lijekove (FDA) jasno navodi kako lijek za migrene koji djeluje kod odraslih ne mora biti učinkovit u djece, pa se tako njenom liječenju treba pristupiti individualno (46). Migrena kod djece često je neadekvatno liječena. Kada se koriste, analgetici se često daju u neodgovarajućim dozama. Svim ispitanicima ovog istraživanja propisani su analgetici paracetamol ili ibuprofen. Prema smjernica Hrvatskog društva za dječju neurologiju analgetici i antiinflamatorni lijekovi prvi su izbor u liječenju glavobolja kod djece (25). Samo su 2 djeteta dobila topiramat ili sumatriptan. Triptani u tabletama ili nazalnom spreju preporučuju se kao prvi izbor za liječenje akutnog napadaja migrene umjerene ili jake boli (47). Rezultati istraživanju provedenog u Kini 2017. godine pokazali su kako topiramat ne može dovoljno učinkovito prevenirati migrenu u usporedbi s placebom u pacijenata mlađih od 18 godina, a dovodi do više nuspojava (48). U ovom istraživanju analgetici su se pokazali kao najučinkovitija terapija te nisu pokazali nikakvo štetno djelovanje u ispitanika.

6. ZAKLJUČAK

Na temelju rezultata dobivenih u provedenom istraživanju mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Migrenske glavobolje znatno se češće javljaju u djece starije od 10 godina te podjednako u ispitanicima obaju spolova.
- Glavobolja je najčešće bila lokalizirana difuzno, a kakvoća boli pulsirajućeg je tipa.
- Djeca mlađa od 13 godina češće su uz migrenu povraćala.
- Od pratećih fenomena, osim povraćanja, najčešće se javljala fotofobija i vidni simptomi.
- Migrenozni napadaji najučestaliji su danju, a ispitanice je najčešće budila noću.
- Medijan napadaja u mjesec dana je 2, a ispitanice imaju značajnije više napadaja migrene nego ispitanici.
- EEG, MR i TCD bili su urednog nalaza u većini ispitanika.
- U liječenju migrena najčešće se koriste paracetamol i ibuprofen.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Cilj ovog istraživanja bio je odrediti osobitosti kliničke simptomatologije migrene u dječjoj dobi te lokalizaciju i vrijeme javljanja migrenskih glavobolja. Također, jedan od ciljeva bio je odrediti fenomene pridružene migreni i njihovu učestalost.

USTROJ STUDIJE: Studija je ustrojena kao retrospektivna presječna studija.

ISPITANICI I METODE: Studijom je obuhvaćeno 51 dijete s migrenom pregledano u periodu od 2012.-2017. godine na Odjelu za pedijatriju u Općoj županijskoj bolnici Požega. U istraživanju se koristila medicinska dokumentacija iz koje su analizirani podatci o dobi, spolu, osobitosti kliničke slike, terapije, EEG-a, MR mozga, TCD i učestalosti napadaja. Podatci su obrađeni statističkim programom MedCalc Statistical Software version 17.8.2.

REZULTATI: Središnja vrijednost dobi ispitanika s migrenom iznosi 13 godina u rasponu od 6 do 17 godina, a oba su spola podjednako obolijevala. Glavobolja je najčešće bila pulsirajućeg karaktera i locirana difuzno. Migrena se javljala danju u 76,5 % ispitanika. Djeca mlađa od 13 godina češće su uz migrenu povraćala, a od ostalih fenomena najčešće su se javljali fotofobija (31,4 %) i vidni simptomi (27,5 %). Medijan napadaja u jednom mjesecu iznosi 2, a ženska djeca imaju značajno veći broj napadaja.

ZAKLJUČAK: Migrene se učestalije javljaju u djece starije od 10 godina te podjednako u obama spolovima. Glavobolja je locirana difuzno i pulsirajućeg je tipa, a uz glavobolju najčešći je simptom povraćanje. Migrenozni se napadaji u prosjeku javljaju 2 puta mjesečno, no mnogo češće u ženskog spola. napadaji su učestaliji danju, a ispitanice ženskoga spola češće se bude noću.

KLJUČNE RIJEČI: dječja dob, klinička slika, migrena

8. SUMMARY

CHARACTERISTICS OF CLINICAL SIGNS OF MIGRAINE IN CHILDREN

OBJECTIVE: The aim of this study was to determine the characteristics of clinical symptoms of migraine in children as well as the localization and time of appearance. Furthermore, the aim was to determine the associated migraine phenomena and their frequency.

STUDY DESIGN: The study is structured as a retrospective cross-sectional study.

PARTICIPANTS AND METHODS: The study included 51 children with migraine, examined from 2012 to 2017 at the Department of Pediatrics at Požega General Hospital. The data analyzed were taken from the medical records including: age, gender, clinical status, therapy, EEG, brain MRI, TCD, and frequency. The data were processed in the statistical program MedCalc Statistical Software version 17.8.2.

RESULTS: The mean age of subjects with migraine is 13 ranging from 6 to 17, with both sexes approximately equally represented. The headache was usually pulsating and located diffusely. In 76.5% subjects migraine attack happened during the day. Children under the age of 13 more frequently vomited, and other most common phenomena were photophobia (31.4%) and visual symptoms (27.5%). Median of the attacks in one month is 2, while female children have significantly more frequent attacks.

CONCLUSION: Migraines occur more frequently in children older than 10 years of age, and in both sexes. The headache is located diffusely and has a pulsating character. Vomiting is the most common symptom associated with the headache. Migraine attacks occur on average twice a month, but more frequently in females. Attacks are more frequent during the daytime, and female subjects are more likely to have an attack which wakes them up during the night.

Key words: childhood, clinical signs, migraine

9. LITERATURA

1. Poeck K. Neurologija. 2. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2000.
2. Vincent M, Wang S. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1–211.
3. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prensky A, et al. Practice parameter: Evaluation of children and adolescents with recurrent headaches. Neurology. 2002;59(4):490-498.
4. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S. Practice Parameter: Pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents. Neurology. 2004;63(12):2215-2224.
5. Deubner, D C. An Epidemiologic Study of Migraine and Headache in 10–20 Year Olds. Headache: Headache J Head Face Pain.1977;17(4):173-180.
6. Barišić, N. Pedijatrijska neurologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
7. Woldeamanuel Y, Cowan R. Worldwide Migraine Epidemiology: Systematic Review and Meta-Analysis of 302 Community-Based Studies Involving 6,216,995 Participants (P6.100). Neurology. 2016;86(16).
8. Kashikar-Zuck S, Zafar M, Barnett KA, Aylward S, Strotman D, Slater SK, et al. Quality of Life and Emotional Functioning in Youth with Chronic Migraine and Juvenile Fibromyalgia. Clin J Pain. 2013;29(12):1066-1072.
9. Solomon GD, Santanello N. Imapact of migraine and migraine therapy on productivity and quality of life. Neurology. 2000;55(9): 29-35.
10. Zubčević S, Tanović S, Ćatibušič F, Užičanin S, Smajić, L. Klinički aspekti migrenskih glavobolja kod školske djece. Paediatr Croat. 2011;55(2):121-125.
11. Cui Y, Kataoka Y, Watanabe Y. Role of cortical spreading depression in the pathophysiology of migraine. Neurosci Bull. 2014;30(5):812–22.
12. Demarin V, Vuković V. Migrena- patogeneza, dijagnostika, klinička slika. Medix 2015;11(59):52-57.
13. Yorns Jr WR, Hardison HH. Mitochondrial Dysfunction in Migraine. Semin Pediatr Neurol. 2013 Sep 1;20(3):188–93.

14. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. Headache J Head Face Pain. 58(S1):4–16.
15. Chenwang J, Kai Y, Limei Z, Ling Z, Dahua Y, M. DK, et al. Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. NMR Biomed. 26(1):58–64.
16. Antonaci F, Voiticovschi-Iosob C, Di Stefano AL, Galli F, Ozge A, Balottin U. The evolution of headache from childhood to adulthood: a review of the literature. J Headache Pain. 2014;15(1):15.
17. Spiri D, Rinaldi VE, Titomanlio L. Pediatric migraine and episodic syndromes that may be associated with migraine. Ital J Pediatr. 2014;40(1):1–11.
18. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine. Neurology. 2003;60(6):935-940.
19. Mardešić, D. Pedijatrija.8 izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016.
20. Kelman L. The Postdrome of the Acute Migraine Attack. Cephalalgia. 2006;26(2):214–220.
21. Sarrouilhe D, Dejean C, Mesnil M. Involvement of gap junction channels in the pathophysiology of migraine with aura. Front Physiol. 2014;5:1–11.
22. Mani J, Madani S. Pediatric abdominal migraine: current perspectives on a lesser known entity. Pediatric Health Med Ther. 2018;9:47-58.
23. Hayes WJ, VanGlider D, Berendse J, Lemon MD, Kappes JA. Cyclic vomiting syndrome: diagnostic approach and current managment strategies. Clin Exp Gastroenterol 2018;11:77-84.
24. Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M i sur. Bol uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
25. Barišić N, Prpić I, Lehman I, Grđan P, Rešić B. Smjernice Hrvatskog društva za dječju neurologiju za dijagnostiku i liječenje glavobolja u djece. Paediatr Croat. 2012;56(2): 147-154.
26. Andreas T, Agnes F, Klaus S, Klaus K. Transcranial Doppler Evaluation of Common and Classic Migraine. Part II. Ultrasonic Features During Attacks. Headache J Head Face Pain. 30(4):209–215.

27. Teleanu RI, Vladacenco O, Teleanu DM, Epure DA. Treatment of Pediatric Migraine: a Review. Maedica. 2016;11(2):136-143.
28. Brinar V i sur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
29. Marušić M. Uvod u znanstveni rad. 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2008.
30. World Health Organization. Headache [Internet]. Geneva: World Health Organization; Dostupno na adresi:http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders. Datum pristupa: 28.6.2018.
31. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. J Headache Pain. 2016;17(1):104.
32. Özge A, Faedda N, Abu-Arafeh I, Gelfand AA, Goadsby PJ, Cuvellier JC, et al. Experts' opinion about the primary headache diagnostic criteria of the ICHD-3rd edition beta in children and adolescents. J Headache Pain. 2017;18(1):109.
33. Barnes NP. Migraine headache in children. BMJ Clin Evid. 2015;2015:0318.
34. Wilcox SL, Ludwick AM, Lebel A, Borsook D. Age- and sex-related differences in the presentation of paediatric migraine: A retrospective cohort study. Cephalalgia. 2018;38(6):1107–18.
35. Láinez MJ, García-Casado A, Gascón F. Optimal management of severe nausea and vomiting in migraine: improving patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2013;4:61-73.
36. Tarantino S, De Ranieri C, Dionisi C, et al. Migraine equivalents and related symptoms, psychological profile and headache features: which relationship? J Headache Pain. 2015;16:54.
37. Noseda R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. Nat neurosci. 2010;13(2):239-245.
38. Noseda R, Bernstein CA, Nir R-R, et al. Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways. Brain. 2016;139(7):1971-1986.
39. Ashkenazi A, Mushtaq A, Yang I, Oshinsky M. Ictal and interictal phonophobia in migraine—a quantitative controlled study. Cephalalgia. 2009;29(10):1042-1048.
40. Petrusic I, Pavlovski V, Vucinic D, Jancic J. Features of migraine aura in teenagers. J Headache Pain. 2014;15(1):87.

41. Langhagen T, Lehrer N, Borggraefe I, Heinen F, Jahn K. Vestibular Migraine in Children and Adolescents: Clinical Findings and Laboratory Tests. Front Neurol. 2014;5:292.
42. Gelfand AA. Episodic Syndromes that may be associated with migraine: a.k.a. "the childhood periodic syndromes." Headache. 2015;55(10):1358-1364.
43. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. J Headache Pain. 2012;13(3):177-189.
44. Schürks M. Genetics of migraine in the age of genome-wide association studies. Journal Headache Pain. 2012;13(1):1-9.
45. Nowak A, Kaciński M. Transkranial Doppler evaluation in migraineurs. Neurol Neurochir Pol. 2009;43(2):162-72.
46. Kroon Van Diest AM, Ernst MM, Slater S, Powers SW. Similarities and Differences between Migraine in Children and Adults: Presentation, Disability, and Response to Treatment. Curr Pain Headache Rep. 2017;21(12):48.
47. Treatment Society G. Treatment guidelines for acute migraine attacks. Acta Neurol Taiwan. 2007;16(4):251.
48. Le K, Yu D, Wang J, Ali AI, Guo Y. Is topiramate effective for migraine prevention in patients less than 18 years of age? A meta-analysis of randomized controlled trials. J Headache Pain. 2017;18(1):69.

10.ŽIVOTOPIS

OPĆI PODATCI

Paula Petrović, studentica 6. godine
Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Medicinski fakultet Osijek
Studij medicine
Cara Hadrijana 10E
tel. +38531512800

Datum i mjesto rođenja:
30. rujna 1993.,Osijek
Kućna adresa:
Sutlanska 1 3100 Osijek
tel. +385915051117
e-mail: petrovicpaula@gmail.com

OBRAZOVANJE

2000. – 2008. – Osnovna škola Dobriša Cesarić u Osijeku
2006. – 2008. – Glazbena škola Franjo Kuhač, Osijek
2008. – 2012. – III gimnazija Osijek
2012. – 2016. – Medicinski fakultet Novi Sad, studij medicine na engleskom jeziku
2016. – sada – Medicinski fakultet u Osijeku, studij medicine

ZNANJA I VJEŠTINE
Strani jezici: engleski jezik (aktivno u razumijevanju, pisanju i govoru), talijanski jezik (poznavanje)
Vozačka dozvola B kategorije

OSTALE AKTIVNOSTI

2012. – 2017. – član Europske medicinske studentske asocijacije EMSA

2012. – 2014. – Bolnica za medvjediće, EMSA

2016. – sada – član Međunarodne udruge studenata medicine CroMSIC

2017. – sada – član Hrvatskog Crvenog križa