

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Gordana S. Kovačević

**STUDIJA PRAĆENJA KLINIČKIH
KARAKTERISTIKA, TOKA,
ONESPOSOBLJENOSTI, KVALITETA ŽIVOTA I
PSIHOLOŠKIH POTEŠKOĆA KOD DECE I
ADOLESCENATA SA MIGRENOM**

Doktorska disertacija

Beograd, 2018

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY of MEDICINE

Gordana S. Kovačević

**A FOLLOW-UP STUDY OF CLINICAL
CHARACTERISTICS, COURSE OF DISEASE,
DISABILITY, QUALITY OF LIFE AND
PSYCHOLOGICAL DIFFICULTIES IN CHILDREN
AND ADOLESCENTS WITH MIGRAINE**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2018

Mentor: Prof.dr Jasna Jančić, vanredni profesor, Klinika za neurologiju za decu i omladinu, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof.dr Jasna Zidverc Trajković, vanredni profesor, Klinika za neurologiju Kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof.dr Dimitrije Nikolić, vanredni profesor, Univerzitetska dečija klinika, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Dr sci. med. Saša Radovanović, Naučni savetnik u Institutu za medicinska istraživanja u Beogradu.

Izrada ove disertacije je za mene predstavljala dragoceno iskustvo, između ostalog i zbog prilike da bliže upoznam neke izuzetne osobe.

Neizmernu zahvalnost dugujem svom mentoru i nesvakidašnjoj osobi, Prof Dr Jasni Jančić, na nesebičnoj pomoći u svim fazama istraživanja, podršci, savetima, kritikama i sugestijama. Profesorka Jančić je bila ne samo moj mentor, već i iskreni i dragoceni prijatelj. Njen entuzijazam, snaga i vera u mene su predstavljali inspiraciju i motivaciju da istrajem i pređem granice koje je najteže preći - one koje sami sebi postavimo.

Najtoplije se zahvaljujem dragom kolegi, dečjem neuropsihijatru, Dr Dejanu Stevanoviću na pomoći u idejnoj realizaciji i obradi podataka, jezičkoj i kulturološkoj adaptaciji upitnika koji su korišćeni u ovom istraživanju, a pre svega na nepresušnom optimizmu zbog kojeg nijedna prepreka sa kojom smo se susretali tokom istraživanja nije izgledala nepremostiva.

Zahvaljujem se kolegama i saradnicima iz Klinike za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Univerzitetske dečje klinike i Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta u Beogradu na podršci i pomoći u prikupljanju podataka jer bez njih ovo istraživanje ne bi bilo moguće;

Članovima komisije, Prof Dr Jasni Zidverc Trajković, Prof Dr Dimitriju Nikoliću kao i Naučnom savetniku, Dr Sci med, Saši Radovanoviću zahvaljujem na podršci i sugestijama.

Neizmerno sam zahvalna svojim roditeljima i sestrama što su moj temelj i moj najveći oslonac i što mi njihova bezrezervna ljubav i podrška ne dozvoljavaju da zaboravim ko sam i od čega sam sazdana.

Naposletku, beskrajnu zahvalnost dugujem Branku i Lari, jer bez njihove ljubavi, osmeha i zagrljaja ništa ne bi imalo smisla.

STUDIJA PRAĆENJA KLINIČKIH KARAKTERISTIKA, TOKA, ONESPOSOBLJENOSTI, KVALITETA ŽIVOTA I PSIHOLOŠKIH POTEŠKOĆA KOD DECE I ADOLESCENATA SA MIGRENOM

Rezime

Uvod: Migrena je hronično neurološko oboljenje koje se karakteriše ponavljanim, epizodičnim glavoboljama, često udruženim sa mučninom, povraćanjem, foto i/ili fonofobijom. Pokazano je da migrena može značajno uticati na fizičke, emocionalne i socijalne aspekte svakodnevnog funkcionisanja. Procena težine bolesti samo na osnovu učestalosti i intenziteta glavobolja ne pruža dovoljan uvid o uticaju migrene na kvalitet života. Korišćenje specifičnih upitnika daje mogućnost praćenja onesposobljenosti, efekata terapije i kvaliteta života obolelih kako u toku tako i između migrenskih ataka.

Cilj: Cilj rada je utvrđivanje povezanosti relevantnih varijabli bolesti (učestalost glavobolja, težina napada i toka) sa onesposobljenošću i kvalitetom života, kao i utvrđivanje nivoa anksioznih i depresivnih simptoma i poteškoća u ponašanju kod dece sa migrenom.

Metodologija: Multicentričnom studijom praćenja su obuhvaćeni deca i adolescenti sa migrenom koji su dijagnostikovani i lečeni u tri tercijarna centra, koji se bave neurologijom dečjeg i adolescentnog doba na teritoriji Beograda. U studiju je uključeno 52 ispitanika uzrasta 7-17,5 godina, dva ispitanika su izgubljena tokom praćenja. Ispitivanje onesposobljenosti dece sa migrenom je procenjeno PedMIDAS testom (engl. „Pediatric Migraine Disability Assessment“). Kvalitet života bolesnika sa migrenom je procenjen Upitnikom o Zdravlju za decu i mlade ljude KIDSCREEN-27 (engl. “Kidscreen-27 Health Questionnaire for Children and Young People“). Revidirana skala za anksioznost i depresiju dece - (RCADS) je korišćena za procenu nivoa anksioznih i depresivnih simptoma, Nisonger upitnik za procenu ponašanja dece urednog razvoja (engl. NCBRF) je korišćen da bi se procenile poteškoće u ponašanju.

Rezultati: U ovoj studiji je kod oko trećine ispitanika utvrđen umeren do težak stepen onesposobljenosti usled migrene. Uočeno je da PedMIDAS skor visoko korelira sa

brojem glavobolja u poslednjih mesec dana pre procene ($p < 0,01$). U periodu praćenja od šest meseci, PedMIDAS skorovi statistički značajno opadaju ($x;^- (SD)_{\text{početak}} = 22,72 (23,39)$, $x;^- (SD)_{3 \text{ meseci}} = 14,60 (17,63)$, $x;^- (SD)_{6 \text{ meseci}} = 9,58 (12,48)$; $F (df) = 11,81 (1,6)$, $p < 0,01$). U odnosu na uzrast ispitanika, skorovi skala Fizička aktivnosti i Psihološko blagostanje samo procena statistički su značajno niži kod adolescenata nego kod dece u sva tri vremena merenja ($p < 0,051$). Adolescenti sa migrenom su, takođe, imali statistički značajno niže skorove na skali Fizička aktivnost ($p < 0,01$), kao i na skalama Psihološko blagostanje ($p = 0,02$) u odnosu na opštu populaciju istog uzrasta. Oko 27% dece je imalo u barem jednom trenutku praćenja klinički značajne anksiozne, depresivne, simptome poremećaja ponašanja i/ili simptome hiperkinetskog poremećaja. Korelacioni koeficijent RCADS skorova je u rasponu 0,28 – 0,57 sa učestalošću glavobolja u sva tri vremena procene. Profilaksa migrene primenom magnezijuma, sprovedena kod 32 ispitanika, dovela je do statistički značajnog smanjenja učestalosti migrenskih glavobolja ($F (df_r) = 28.99 (1.15)$, $p < 0,01$). U odnosu na prvu procenu, nakon šest meseci praćenja se registruje značajno snižavanje PedMIDAS skorova ($F (df, dferror) = 11.10 (1.63, 50.49)$, $p < 0.001$), kao i anksioznih ($F (df, dferror) = 8.95 (1.64, 9 50.67)$, $p = 0.001$) i depresivnih simptoma ($F (df, dferror) = 8.91 (1.59, 49.29)$, $p = 0.001$). Takođe, procenjeno KIDSCREEN-27 upitnikom, skorovi fizičkog, psihološkog i socijalnog funkcionisanja su bili značajno bolji nakon šest meseci primene magnezijuma u poređenju sa inicijalnom procenom ($p \leq 0.01$).

Zaključak: Učestalost glavobolja je bila jedini konzistentni faktor koji je u značajnoj meri uticao na onesposobljenost usled migrene, kvalitet života kao i na psihološke poteškoće kod naših ispitanika. Adolescenti sa migrenom su imali lošiji kvalitet života ne samo u poređenju sa zdravim vršnjacima već i sa ispitanicima mlađeg uzrasta, što se naročito odnosilo na domen fizičkog i psihološkog funkcionisanja. Profilaktička primena magnezijuma dovela je do smanjenja učestalosti glavobolja, stepena onesposobljenosti i poboljšanja pojedinih domena kvaliteta života, ali je to poboljšanje bilo klinički značajno tek nakon šest meseci lečenja.

Ključnereči: migrena, onesposobljenost, kvalitet života, anksioznost, depresivnost, magnezijum, profilaksa, deca, adolescenti

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Pedijatrija, dečja neurologija

A FOLLOW-UP STUDY OF CLINICAL CHARACTERISTICS, DISEASE COURSE, DISABILITY, QUALITY OF LIFE AND PSYCHOLOGICAL DIFFICULTIES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH MIGRAINE

Abstract

Introduction: Migraine is a chronic neurological condition characterized by recurrent, episodic headaches often associated with nausea, vomiting, photophobia and/or phonophobia. Evidence suggests that migraine attacks significantly limit daily activities and adversely affect quality of life (QOL). The evaluation of the severity of the disease based solely on the frequency and intensity of the headache does not provide sufficient insight into the impacts of migraine on QOL. The use of specific questionnaires provides the ability to monitor the effects of therapy, disability, and QOL of patients during the course and between migraine attacks.

Objective: The aim of the study was to determine the association between the relevant variables of the disease (headache frequency and severity and the course of disease) with disability and QOL, as well as determining levels of anxiety, depressive symptoms and behavioral disorders in children with migraine.

Methods: This was a follow-up study of children and adolescents with migraine, diagnosed and treated at three pediatric/child neurology clinics in Belgrade. Fifty two patients age 7-17,5 years were enrolled and two patients were lost to follow-up. Disability due to migraine was assessed by the Pediatric Migraine Disability Assessment tool – PedMIDAS (Pediatric Migraine Disability Assessment). The KIDSCREEN-27 was used to assess QOL. Depressive and anxiety symptoms were assessed by the Revised Child Anxiety and Depression Scale (RCADS), while the Nisonger questionnaire for assessing the behavior of children with normal development (NCBRF) was used to assess symptoms of behavioral disorders.

Results: In this study, about one-third of respondents identified a moderate to severe disability due to migraine. It was noticed that the PedMIDAS score was highly correlated with the number of headaches in the month before the assessment ($p < 0.01$). In the six-month follow-up period, PedMIDAS scores statistically significant decrease

(\bar{x} ; (SD)_{početak} = 22,72 (23,39), \bar{x} ; (SD)_{3 meseci} = 14,60 (17,63), \bar{x} ; (SD)_{6 meseci} = 9,58 (12,48); F (df) = 11,81 (1,6), p < 0,01).

The scale Physical Activity and Psychological Well-Being self report were statistically significantly lower in adolescents than in children in all three measurement times (p < 0.05). Adolescents with migraine also had statistically significantly lower scores on the Physical Activity scale (p < 0.01), as well as on the scales Psychological well-being (p = 0.02), compared to the general population of the same age. About 27% of children had clinically significant anxiety, depressive and/or symptoms of behavioral disorders. The correlation coefficient for the RCADS ranged from 0.28 to 0.57 with the incidence of headache in all three assessment times. The prophylaxis of migraine by magnesium conducted in 32 subjects led to a statistically significant decrease in the incidence of migraine headaches (F (df) = 28.99 (1.15), p < 0.01). In relation to the first estimate, after six months of monitoring, a significant reduction in PedMIDAS scores (F (df, dferror) = 11.10 (1.63, 50.49), p < 0.001) was registered, as well as anxiety (F, df, dferror) = 8.95 (1.64, 9 50.67), p = 0.001) and depressive symptoms (F (df, dferror) = 11.10 (1.63, 50.49), p < 0.001) F (df, dferror) = 8.91 (1.59, 49.29), p = 0.001. Considering the KIDSCREEN-27, scores for physical and psychological well-being and social support domain significantly increased from baseline to end-point (p ≤ 0.01).

Conclusion: The headache frequency was the only consistent factor that significantly affected the disability due to migraine, quality of life and psychological difficulties of our participants. Adolescents with migraine had poorer quality of life not only compared to healthy peers, but also to children, especially in the domain of physical and psychological functioning. The prophylactic use of magnesium led to a decrease in the headache frequency, degree of disability and improvement in some quality of life domains, but this improvement was clinically significant only after six months of treatment.

Keywords: migraine, disability, quality of life, anxiety, depressive symptoms, magnesium, prophylaxis, children, adolescents

Scientific area: Medicine

Scientific subfield: Pediatrics, child neurology

SADRŽAJ

1	Uvod.....	1
1.1	Epidemiologija	1
1.1.1.	Uzrast	1
1.1.2.	Pol	2
1.1.3.	Rasa	3
1.1.4.	Socio-ekonomski status.....	3
1.2	Etiologija.....	4
1.3	Patogeneza.....	4
1.4	Klasifikacija glavobolja.....	7
1.5	Klinička slika migrene	8
1.5.1	Premonitorna faza	8
1.5.2	Migrena bez aure.....	9
1.5.3	Migrena sa aurom.....	11
1.5.4	Faza rezolucije.....	14
1.6	Provocirajući faktori.....	14
1.7	Migrenske varijante.....	15
1.7.1	Benigni paroksizmalni tortikolis odojčeta.....	16
1.7.2	Benigni paroksizmalni vertigo detinjstva.....	16
1.7.3	Sindrom cikličnog povraćanja.....	16
1.7.4	Abdominalna migrena	17
1.8	Dijagnoza	17
1.8.1	Značaj laboratorijskih, neurofizioloških i neuroradioloških ispitivanja kod dece sa migrenom	18
1.9	Diferencijalna dijagnoza	21
1.9.1	Diferencijalna dijagnoza migrene u odnosu na druge primarne glavobolje	21
1.9.2	Diferencijalna dijagnoza sekundarnih glavobolja	22
1.10	Terapija	24
1.10.1	Akutna terapija	24
1.10.2	Profilaktička terapija	26
1.11	Komplikacije migrene	31
1.12	Tok i prognoza	32
1.12.1	Faktori rizika za lošiji ishod migrene	33
1.13	Komorbidna stanja	34

1.13.1	Ishemijski moždani udar	34
1.13.2	Epilepsija.....	35
1.13.3	Psihopatološki poremećaji.....	36
1.14	Kvalitet života dece i adolescenata sa migrenom.....	39
2	CILJEVI ISTRAŽIVANJA	44
3	METODE ISTRAŽIVANJA	45
3.1	Ispitanici.....	45
3.2	Prikupljanje podataka.....	45
3.3	Upitnici.....	46
3.3.1	Procena onesposobljenosti usled pedijatrijske migrene	46
3.3.2	Procena kvaliteta života kod dece i adolescenata.....	46
3.3.3	Procena anksioznosti i depresivnosti kod dece	47
3.3.4	Procena ponašanja	47
3.4	Procedure.....	48
3.5	Statistička analiza.....	48
3.6	Etičnost istraživanja	50
4	REZULTATI ISTRAŽIVANJA	51
4.1	Osnovni demografski parametri	51
4.2	Osnovne kliničke karakteristike	51
4.3	Rezultati testiranja.....	53
4.3.1	PedMIDAS upitnik– opšte psihometrijske odlike.....	53
4.3.2	Analiza kvaliteta života.....	59
4.4	Procena anksioznih i depresivnih simptoma i poteškoća u ponašanju	73
5	DISKUSIJA.....	83
6	ZAKLJUČCI.....	100
7	LITERATURA.....	102

1 Uvod

Migrena spada u kategoriju primarnih glavobolja i ubraja se među 20 najčešćih uzroka onesposobljenosti u svetu (1). Godišnja prevalencija migrene kreće se od 5 do 17% prema različitim svetskim studijama (2). Smatra se da oko 10% školske dece boluje od migrene i dva puta češće izostaje iz škole u odnosu na zdravu vršnjačku grupu (3). Migrena je čest zdravstveni problem kod dece i adolescenata koji dugo ostane neprepoznat ili nedovoljno lečen (4). Ogroman doprinos ranom prepoznavanju i dijagnozi migrene dalo je Međunarodno udruženje za glavobolje (engl. „International Headache Society – IHS“) definisanjem kriterijuma za glavobolje (5). Migrena je hronično oboljenje koje uzrokuje onesposobljenost sa nepredvidljivim, epizodičnim, intenzivnim glavoboljama praćenim udruženim simptomima. Ove tegobe dovode do značajnog pada u dnevnom funkcionisanju i kvalitetu života (6). Negativan uticaj na kvalitet života dece i adolescenata sa migrenom nastaje i usled udruženih psiholoških poteškoća, prvenstveno anksioznosti i depresivnosti (7,8).

1.1 Epidemiologija

Glavobolja je najčešći uzrok bola u detinjstvu sa rizikom da postane hronična bolest u odraslom životnom dobu (9,10). Prema nedavnom istraživanju sprovedenom kod dece i adolescenata, 18,9% ispitanika je navelo ponavljane glavobolje kao najčešći uzrok hroničnog bola (11). Rezultati istraživanja u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) pokazali su da godišnje više od 3,7 miliona dece uzrasta od četiri do 17 godina ima ponavljane glavobolje (12).

Prema rezultatima epidemioloških studija uzrast i pol bolesnika su najznačajniji faktori koji utiču na incidenciju i prevalenciju glavobolja (13-18).

1.1.1. Uzrast

Prevalencija glavobolja kod dece školskog uzrasta se, prema rezultatima različitih epidemioloških studija, kreće u rasponu od 5,9 do 82%, u zavisnosti od definicije glavobolje, uključujućih kriterijuma za istraživanje i ispitivane grupe dece (9, 19-21). Najveći procenat glavobolja su činile migrena i glavobolja tenzionog tipa (9, 19-21). Iako je glavobolja retka kod dece mlađe od četiri godine, njena prevalencija raste tokom detinjstva i dostiže maksimum oko 13. godine života (18). Procenjena prevalencija

glavobolje kod dece uzrasta tri, pet i sedam godina iznosi 3-8% (22,23), 19,5%, odnosno 37-51,5% (24-28). Prevalencija glavobolja kod dece uzrasta 7-15 godina se kreće u rasponu od 26-82% (25,27,29). Bille i saradnici su utvrdili zbirnu prevalenciju glavobolja u odnosu na uzrast ispitanika: 5,9-37,7% kod dece predškolskog uzrasta, 39% kod dece uzrasta do 6 godina i 70% kod adolescenata životne dobi do 15 godina (30).

Analizom rezultata svih populacionih studija koje su sprovedene u periodu od 1990.g. do 2007.g. zaključeno je da je prosečna prevalencija glavobolje kod dece i adolescenata 58,4% (31). Koristeći kriterijume prve i druge Međunarodne klasifikacije glavobolja (MKG) procenjeno je da je prosečna prevalencija migrene 7,7% (9,7% kod devojčica i 6,0% kod dečaka) (31).

Prema rezultatima Stewarta i saradnika, prevalencija migrene kod dece uzrasta 3-7 godina iznosi 3%, 4-11% u populaciji dece od 7 do 11 godina i 8-23% kod adolescenata uzrasta 11-15 godina (32). Druge epidemiološke studije utvrdile su nešto nižu stopu prevalencije (33,34). U velikoj populacionoj studiji sprovedenoj u Brazilu, utvrđeno je da je prevalencija migrene kod dece uzrasta od pet do 12 godina iznosila 3,76% (33). Slični rezultati dobijeni su i u istraživanju italijanskih autora (34).

Prema podacima Pogančeve, migrena je u našoj populaciji prisutna kod 8,63% dece i adolescenata uzrasta od 3 do 17 godina (35).

1.1.2. Pol

Epidemiološka studije koje su se bazirale na kriterijumima Međunarodnog udruženja za glavobolje su utvrdile da je godišnja prevalencija migrene kod odraslih osoba muškog pola 6-9%, odnosno 15-17% kod osoba ženskog pola (14,32,37-44). Prema rezultatima različitih studija, odnos muškog prema ženskom polu među obolelima je 1:2-3 (13-16).

Tokom nacionalnog istraživanja sprovedenog u Ujedinjenom Kraljevstvu utvrđeno je da se prosečna prevalencija migrene kod dece kretala od 3,7% do 4,9% (45). U grupi dece uzrasta tri do pet i pet do sedam godina utvrđena je prevaga muškog pola. Prevalencija je bila ujednačena kod dece oba pola u uzrastu od 7 do 11 godina dok je u periodu adolescencije utvrđena značajna predominacija devojčica (45).

Kod žena prevalencija raste tokom adolescencije i mlađe životne dobi, sve do kraja četvrte decenije života, od kada se registruje značajan pad (18). Sveukupno, prevalencija migrene je najveća u dobu između 25 i 55 godina života (46). Prevalencija migrene sa aurom se kreće od 1,2 do 3,7% kod osoba muškog i 2,6 do 10,8% kod osoba ženskog pola (14,36,43,47-50).

Incidencija migrene, procenjivana uglavnom retrospektivnim istraživanjima, kreće se u opsegu 1,5-2:1000 kod osoba muškog, odnosno 3-6:1000 kod osoba ženskog pola (51-53). Jedinu prospektivnu studiju sproveli su Breslau i saradnici u populaciji mladih odraslih osoba životne dobi od 21 do 30 godina – utvrđena incidencija migrene kod osoba muškog pola iznosila je oko 5:1000 stanovnika, dok je kod osoba ženskog pola značajno veća, oko 22:1000 (54).

Stewart i saradnici su sproveli studiju u kojoj su na indirektan način procenili incidenciju migrene, koristeći podatke o prevalenciji glavobolje i životnom dobu u kojoj su se tegobe javile (51). U studiju su uključene osobe od 12 do 29 godina. Studija je pokazala da je kod devojčica najveća incidencija migrene sa aurom u uzrastu od 12 do 13 godina (14,1:1000) dok se migrena bez aure češće javlja u kasnijem uzrastu – od 14 do 17 godina (18,9:1000) (51). Kod dečaka je najveća incidencija migrene sa aurom nekoliko godina ranije u odnosu na devojčice - u uzrastu od 5 godina (6,6:1000) (51). Raniji početak migrene kod dečaka može da objasni višu prevalenciju muškog pola u ovoj uzrasnoj grupi. Maksimalna prevalencija migrene bez aure kod dečaka je na uzrastu od 10 do 11 godina i iznosi 10:1000 (51).

1.1.3. Rasa

Prevalencija migrene veća je kod belaca u odnosu na pripadnike drugih rasa (18,42). Populacione studije sprovedene u SAD pokazale su da je prevalencija migrene najveća kod osoba bele rase, srednjih vrednosti kod Afroamerikanaca a najmanja kod Amerikanaca azijskog porekla (18).

1.1.4. Socio-ekonomski status

Prema rezultatima američkih istraživanja, prevalencija migrene je obrnuto proporcionalna socio-ekonomskom statusu (42). Međutim, slična istraživanja sprovedena u Evropi nisu potvrdila ove rezultate (40).

1.2 Etiologija

Iako su od prvih opisa migrenske glavobolje prošli vekovi (55), uzrok migrene još uvek nije utvrđen. Smatra se da je migrena bolest sa složenim poligenim nasleđivanjem u čijem nastanku važnu ulogu imaju faktori rizika iz spoljašnje sredine (56,57). Rezultati populacionih studija pokazali su postojanje značajne porodične predispozicije za migrenu (58-64). Prema ovim istraživanjima, pozitivna porodična anamneza za migrenu je prisutna kod 34-90% obolelih (58-64). Porodična sklonost je izraženija kod migrene sa aurom (65-67). U istraživanju Russella i saradnika (67), pokazano je da su srodnici prve linije osoba sa migrenom bez aure imali oko dva puta veći rizik za migrenu bez aure u poređenju sa opštom populacijom. Sa druge strane, rizik je kod srodnika prve linije osoba sa migrenom sa aurom, bio skoro četiri puta veći (67). Porodična hemiplegična migrena (PHM) je za sada jedini tip migrene za koju je dokazan monogeni način nasleđivanja i utvrđeni odgovorni geni (68-70).

Rezultati studija sa blizancima takođe ukazuju na moguću genetičku osnovu migrene (66,71-74). U velikom nacionalnom istraživanju sprovedenom u Danskoj utvrđeno je da je stopa vezanog oboljevanja za migrenu sa aurom značajno veća kod monozigotnih u poređenju sa dizigotnim blizancima i to 34% prema 12% (66). Ovakvi nalazi potvrđuju značaj genetičkih faktora za razvoj migrene, ali ukazuju i na veliki uticaj faktora rizika iz spoljašnje sredine. Naime, izostanak vezanog oboljevanja kod svih genetički identičnih monozigotnih blizanaca govori u prilog velikog udela sredinskih faktora rizika u patogenezi migrene (66,71-75).

1.3 Patogeneza

Mehanizam nastanka migrenske glavobolje nije sasvim razjašnjen. Vaskularna teorija, iz 1938.godine i radova Grahama i Wolffa, bila je dugo godina prihvaćena kao moguće objašnjenje za nastanak migrene (76). Prema ovoj teoriji, prvu fazu migrene odlikuje vazokonstrikcija cerebralnih krvnih sudova i ona je dogovorna za nastanak aure, dok je faza kompenzatorne vazodilatacije odgovorna za pojavu pulsirajuće glavobolje (76).

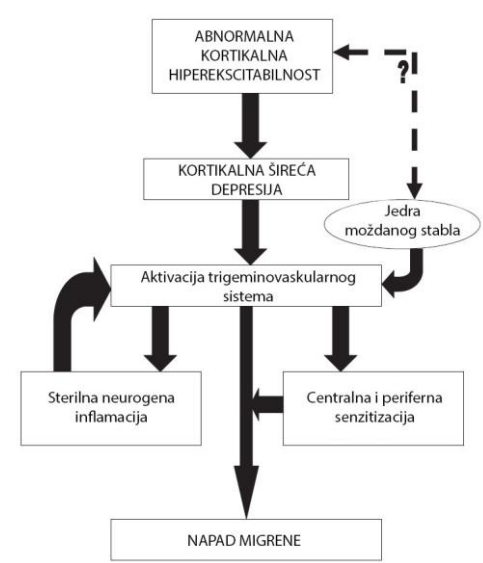
Novija klinička i eksperimentalna istraživanja pokazala su da je patogeneza migrene mnogo složenija i da su, sem vaskularnih, uključeni i neuronalni mehanizmi (77-81). Pretpostavlja se da u osnovi nastanka bola udruženog sa migrenom leži

moždana disfunkcija pokrenuta aktivacijom trigeminovaskularnog sistema – TVS (trigeminalni neuroni i njima inervisane intrakranijalne strukture – proksimalni delovi velikih krvnih sudova mozga, krvni sudovi meke moždanice, veliki venski sinusi i tvrda moždanica)(77,82-84). Različiti genetički uticaji uzrokuju poremećaj neuronalnih jonskih kanala i smanjenje praga nadražljivosti za brojne spoljašnje i unutrašnje okidače koji pokreću proces regionalne neuronske ekscitacije (82,85). Inicijalni događaj koji pokreće aktivaciju nociceptivne kaskade nije sa sigurnošću utvrđen. Aktivacija neurona u moždanom stablu dovodi do oslobađanja vazoaktivnih peptida kao što su peptid srodan calcitoninu (engl. calcitonin gene-related peptid, CGRP), supstanca P i neurokinin A koji uzrokuju vazodilataciju i neurogenu inflamaciju (83,86,87). Vazodilatacija i inflamacija aktiviraju nociceptore u senzitivnim neuronima i iniciraju prenošenje bolnih impulsa vlaknima trigeminalnog i gornja dva cervikalna živca do ganglion, a zatim do moždanog stabla na nivou ponsa i dalje, neuronima drugog reda do ventrolateralnog dela trigeminalnog kaudalnog jedra i dorzalnih rogova gornjih delova cervikalne kičmene moždine (88,89). Aktivnost neurona drugog reda može biti modifikovana stimulusima iz periakveduktalne areje, velikih jedara raphe, locusa coeruleusa ili descendentnom inhibitornom transmisijom iz cerebralnog korteksa (90).

Smatra se da u osnovi migrene sa aurom leži fenomen šireće kortikalne depresije (engl. “cortical spreading depression – CSD”) (91). Utvrđeno je da osobe sa migrenom imaju hiperekscitabilnost, odnosno verovatno genetički uslovljen snižen prag nadražljivosti na određene faktore iz organizma ili iz spoljašnje sredine (82,85,88). Pretpostavlja se da pod dejstvom različitih precipitujućih faktora nastaje talas kratkotrajne depolarizacije (Leao) koji leži u osnovi fenomena kortikalne šireće depresije (91). Talas kortikalne depolarizacije se širi od posteriornih ka anteriornim regionima brzinom 3-4mm/min i praćen je smanjenjem cerebralnog protoka krvi (oligemijom) (92-94). Nakon jednog do nekoliko sati u istim regionima dolazi do hiperemije (93). U CSD, brza faza ekscitacije neurona i astroglije praćena je prolongiranom depresijom nervnih ćelija (95,96). Ovaj proces indukuje izlazak ekscitatornih aminokiselina iz nervnih ćelija, povećan energetskei metabolizam, oslobađanje neurotransmitera, neuromodulatora i inflamatornih medijatora (97-100). Tokom procesa CSD dolazi do aktivacije TVS što rezultuje oslobađanjem brojnih

neuroinflamatornih medijatora kao što su slobodni kiseonični radikali, azotni monoksid i proteaze (99-100).

Evolucija migrene sa čestim, dugotrajnim glavoboljama dovodi do **centralne senzitivacije** (smanjenja praga nadražaja neurona drugog reda u kaudalnom jedru trigeminalnog živca i dorzalnim rogovima kičmene moždine) (101). Centralna senzitivacija se najčešće manifestuje kutanom alodinijom (subjektivni doživljaj bola kao odgovor na stimulse koji uobičajeno ne izazivaju bol) kod oko 79% bolesnika sa migrenom i najčešće zahvata poglavinu, lice i ekstremitete (102). Pretpostavljeni patofiziološki mehanizmi nastanka migrene predstavljani su na Slici 1.



Slika 1. Patofiziologija migrene -preuzeto i modifikovano prema Peitroban i Stressing (79)

Novija istraživanja ukazuju na moguću ulogu mitohondrija u nastanku migrenskih glavobolja (103). Utvrđeno je da abnormalna funkcija mitohondrija dovodi do povećanja intracelularne koncentracije jona kalcijuma, ekscesivne produkcije slobodnih radikala i poremećaja oksidativne fosforilacije (103). Ova dešavanja uzrokuju pad energetske materije u neuronima i astrocitima, mogu da izazovu CSD i posledični migrenski napad (103). Neophodna su dalja istraživanja mehanizama koji leže u osnovi migrenskih napada.

1.4 Klasifikacija glavobolja

Ogroman napredak u definisanju migrenske glavobolje ostvaren je 1988.godine kada je Međunarodno udruženje za glavobolje (engl. “International Headache Society – HIS”) publikovalo Prvu međunarodnu klasifikaciju glavobolja (MKG I) (104). Iako je ova klasifikacija postala “zlatni standard” za dijagnozu migrene, senzitivnost za pedijatrijsku populaciju nije bila zadovoljavajuća (105). Prema revidiranim dijagnostičkim kriterijumima objavljenim 2004.godine, definisane su razlike u trajanju i lokalizaciji migrenskih glavobolja kod dece u poređenju sa odraslim osobama (106).

Poslednja revizija MKG učinjena je 2013.g. (engl. “International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, beta version, ICHD-3 beta”) (MKG-III beta verzija) (5). Novina u odnosu na prethodne verzije jeste definisanje kategorije hroničnih migrenskih glavobolja kao i izdvajanje entiteta epizodičnih sindroma detinjstva (ranije poznati kao periodični sindromi). Prema ovoj klasifikaciji, glavobolje su podeljene u dve osnovne grupe - primarne i sekundarne (5). U kategoriju primarnih glavobolja, sem migrene, spadaju i glavobolje tenzionog tipa, trigeminalne autonomne glavobolje, kao i pojedini, ređi klinički entiteti (primarna probadna, primarna glavobolja uzrokovana kašljem, fizičkim naporom i dr (5). Grupu sekundarnih (simptomatskih) glavobolja predstavljaju glavobolje koje se javljaju kao posledica povreda, infekcija, vaskularnih anomalija, poremećaja i oboljenja struktura glave, lica i vrata (5).

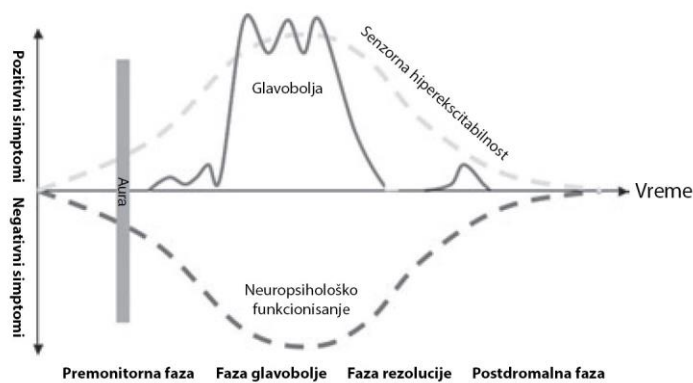
Prema MKG klasifikaciji su izdvojeni su sledeći podtipovi migrene (5):

- 1) Migrena bez aure
- 2) Migrena sa aurom
 - a) Migrena sa tipičnom aurom
 - b) Migrena sa aurom moždanog stabla
 - c) Hemiplegična migrena
 - d) Retinalna migrena
- 3) Hronična migrena
- 4) Komplikacije migrene
 - a) Migrenski status
 - b) Perzistentna aura bez infarkta

- c) Migrenski infarkt
- d) Migrenskom aurom provociran epileptički napad
- 5) Verovatna migrena
 - a) Verovatna migrena bez aure
 - b) Verovatna migrena sa aurom
- 6) Epizodični sindromi koji mogu da budu udruženi sa migrenom
 - a) Rekurentni gastrointestinalni poremećaji
 - i) Sindrom cikličnog povraćanja
 - ii) Abdominalna migrena
 - b) Benigni paroksizmalni vertigo
 - c) Benigni paroksizmalni tortikolis.

1.5 Klinička slika migrene

Migrena bez aure i migrena sa aurom predstavljaju glavne podtipove ove vrste glavobolje, dok se ostale migrenske varijante javljaju znatno ređe (5). U sklopu migrene se mogu javiti i premonitorna faza kao i faza rezolucije (107). Na Slici 2 je prikazani su tok i evolucija migrenskog napada (108).



Slika 2. Tok i evolucija migrenskog napada (preuzeto iz Linde et al, 108)

1.5.1 Premonitorna faza

Premonitorna faza se definiše kao simptomi koji prethode migrenskom ataku 2-48 sati, javljaju se pre aure, kod migrene sa aurom i pre početka glavobolje, kod migrene bez aure (5). Premonitorne tegobe obuhvataju kognitivne simptome i izmene ponašanja (poremećaj pamćenja, koncentracije, hiperaktivnost, hipoaktivnost), ponavljano

zevanje, pojačanu želju za određenom vrstom hrane ili smanjen apetit, retenciju tečnosti, ukočenost i/ili bol u vratu (109-112). Kod pojedinih bolesnika se premonitorni simptomi odnose na subjektivni osećaj zamora (112). Znaci senzorne hiperekscitabilnosti (foto/fonofobija, hiperosmija, kutana alodinja) mogu da se ispolje kao premonitorni simptomi, ali i da se održavaju tokom akutne faze migrene (113). Veoma je važno razlikovati premonitorne simptome, koji predstavljaju karakteristiku preiktalnog stanja, od migrenske aure, koja je sastavni deo migrenskog napada (109).

Procenat premonitornih tegoba se prema rezultatima različitih studija kreće u rasponu od 10% (111) do preko 80% (112,114,115). Prevalencija premonitornih tegoba ispitivana je u studiji Schoonmana i saradnika (114). Istraživanje kojim je obuhvaćeno 374 bolesnika sa migrenom, pokazalo je da je preko 80% obolelih imalo barem jedan od osam specifičnih premonitornih simptoma, među kojima su načešći zamor (47%), fotofobija (36%) i prekomerno zevanje (36%). Prosečan broj premonitornih simptoma je iznosio 3,2, znatno češće kod osoba ženskog pola što se donekle može objasniti preklapanjem simptomatologije premonitornih i premenstrualnih tegoba (114). Tip migrene i učestalost glavobolja, prema rezultatima ove studije, nisu prediktori učestalosti premonitornih simptoma (114).

1.5.2 Migrena bez aure

Migrena bez aure je klinički sindrom koji karakteriše rekurentna glavobolja bez pojave drugih specifičnih simptoma i znakova. Ona je ujedno i najčešći oblik migrene kod dece i adolescenata i čini oko 80% svih migrenskih glavobolja (105,116). Zahvaljujući Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja postalo je jasno da se pojedine karakteristike migrene razlikuju kod dece i adolescenata u poređenju sa odraslom populacijom (5). To se posebno odnosi na obostranu pojavu bola, čeonu lokalizaciju i kraće trajanje migrenskog napada (5). Za razliku od odraslih osoba kod kojih se najčešće registruje jednostrana lokalizacija bola (80-84%), kod dece je glavobolja uglavnom obostrana (5,116). Kriterijumi za migrenu bez aure prikazani su u Tabeli 1.

Tabela 1. Kriterijumi za migrenu bez aure prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja

A. Najmanje pet ataka koji ispunjavaju kriterijume B-D
B. Napadi glavobolje trajanja 4-72 sata (nelečeni ili neuspešno lečeni)
C. Glavobolja ima bar dve od navedene četiri karakteristike: <ol style="list-style-type: none"> 1. jednostrana lokalizacija 2. pulsirajući kvalitet 3. umeren ili jak intenzitet bola 4. pogoršanje pri rutinskim fizičkim aktivnostima ili je uzrok izbegavanja istih (npr. hodanje ili penjanje uz stepenice)
D. Tokom glavobolje bar jedno od navedenog: <ol style="list-style-type: none"> 1. mučnina i/ili povraćanje 2. fotofobija i fonofobija
E. Ne može da se bolje objasni nijednom drugom dijagnozom MKG-3.

Migrenska glavobolja je karakteristično čeono – slepoočne lokalizacije, dok je potiljačna lokalizacija bola kod dece retka i zahteva dijagnostički oprez (5,117). Bol je pulsirajućeg karaktera, umerenog ili jakog intenziteta (117). Glavobolja može da se javi u različito doba dana, sa varijabilnim intenzitetom bola. Bol može biti od početka veoma intenzivan ili se postepeno pojačavati tokom nekoliko časova (108,118). Bolovi se javljaju u napadima trajanja nekoliko sati (ređe par dana)(105), što je kraće u poređenju sa odraslim osobama (4-72h) (5). Pogoršanje tegoba u toku uobičajenih fizičkih aktivnosti se registruje kod oko 78-82% dece (116), dok mirovanje ili spavanje ublažavaju tegobe (116). Foto i/ili fonofobija se javljaju kod većine (93-97%) dece u toku migrenske glavobolje (116). Ove tegobe se mogu ispoljiti i interiktalno, tokom premonitorne faze (111,119,120) ili nakon početka intenzivne glavobolje (118). Kod predškolske dece simptomi migrene mogu biti atipični. Bol nije isključivo pulsirajućeg karaktera, a foto i fonofobija se mogu uočiti na osnovu specifičnog ponašanja deteta (povlačenja u mirnu i zamračenu prostoriju) (5,121). Kod dece se u toku ataka glavobolje mogu uočiti bledilo, periorbitalna diskoloracija, hladni ekstremiteti, kao i simptomi kutane alodije (105,121).

Mučnina i povraćanje su udruženi sa atacima glavobolje kod oko 66–70% obolelih, značajno češće kod osoba ženskog pola (116). Mučnina se uglavnom javlja u

vreme najintenzivnije glavobolje. Sa druge strane, povraćanje se može javiti i satima pre nego što bol dostigne svoj maksimum. Suprotno ranijim verovanjima, povraćanje uglavnom nije praćeno smanjenjem intenziteta bola (108).

Učestalost glavobolja je različita, nekada više puta mesečno, a nekad prođu nedelje i meseci bez tegoba. Migrenske glavobolje se uglavnom ne javljaju češće od 6 do 8 puta mesečno. Ukoliko učestalost glavobolja prelazi 8-10 mesečno, diferencijalno dijagnostički treba razmotriti mogućnost organskih uzroka glavobolja ili evolucije u hroničnu svakodnevnu glavobolju (105).

1.5.3 Migrena sa aurom

Migrena sa aurom se karakteriše pojavom ponavljanih, reverzibilnih, fokalnih neuroloških simptoma koji prethode ili se javljaju u toku glavobolje i udruženih simptoma migrene (5,122). Kriterijumi za migrenu sa aurom su prikazani u Tabeli 2.

Tabela 2. Kriterijumi za migrenu sa aurom prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja⁵

A. Najmanje dva ataka koji ispunjavaju kriterijume B i C
<p>B. Jedan ili više od navedenih potpuno reverzibilnih simptoma aure:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. vizuelni 2. senzitivni 3. govorni i/ili jezički 4. motorni 5. moždanog stabla 6. retinalni
<p>C. Najmanje dve od navedene četiri karakteristike:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. najmanje jedan simptom aure koji se postepeno razvija tokom ≥ 5 minuta, i/ili dva ili više simptoma koji se javljaju jedan za drugim 2. svaki pojedinačni simptom aure traje 5-60 minuta 3. najmanje jedan simptom aure je unilateralan 4. aura je udružena ili praćena, unutar 60 minuta, glavoboljom
D. Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom MKG-3, i isključen je tranzitorni ishemijski atak

Učestalost migrene sa aurom je znatno manja u odnosu na migrenu bez aure i iznosi oko 15-20% (105,116,123). Prema rezultatima populacionih studija, godišnja prevalencija migrene sa aurom u Americi i zapadnoevropskim zemljama iznosi oko 4% (124-128). Migrena sa aurom se češće javlja kod osoba ženskog pola (128). Prema MKG, aura se definiše kao rekurentni atak reverzibilnih fokalnih neuroloških simptoma koji se postepeno ispoljavaju tokom 5-20 minuta i traju manje od 60 minuta (5). Ovo se ne odnosi na motornu auru čije trajanje može biti i znatno duže. Ukoliko osoba ispoljava više tipova aure, njihovo trajanje se sabira (5). Pojedini bolesnici mogu da imaju samo epizode aure bez pridružene glavobolje (tzv acefalgična migrena) (129,130). Takođe, nije neophodno da svaki atak migrene bude praćen aurom. Mnogi bolesnici, pored migrene sa aurom, mogu da imaju i migrene bez aure (131).

Kategoriju migrena sa aurom sačinjavaju: migrena sa tipičnom aurom; migrena sa aurom moždanog stabla; hemiplegična i retinalna migrena (5).

1.5.3.1 Migrena sa tipičnom aurom

Tipična aura može biti vizuelna, senzorna, motorna, jezičko-govorna a većina dece ispoljava više od jednog tipa aure (5).

Vizuelna aura predstavlja najčešći tip aure i javlja se kod skoro 80-90% bolesnika sa migrenom. Može da bude monokularna ili binokularna, izolovana ili da prethodi pojavi drugih tipova aure (5). Najčešće se opisuju skotomi (defekti u vidnom polju), fortifikacioni spektri (cik-cak linije blizu tačke fiksacije koje se šire levo desno), scintilacije, pojave crnih tačkica u vidnom polju, zamagljen ili tubularni vid, mikropsija, makropsija ili metamorfopsija i dr. (5, 122,132,133).

Senzitivna aura je sledeća po učestalosti, a manifestuje se epizodama osećaja bockanja i utrnulosti u predelu lica, jezika, oko usana i duž ekstremiteta (5,129).

Motorna aura se karakteriše naglom pojavom reverzibilne motorne slabosti jedne strane tela (hemipareza ili ređe hemiplegija) trajanja više sati, koja je praćena glavoboljom pretežno u kontralateralnoj polovini glave (5).

Jezičko-govorna aura se odlikuje tranzitornim poremećajem govora u vidu afazije ili disfazije (5).

1.5.3.2 Migrena sa aurom moždanog stabla

Migrena sa aurom moždanog stabla (ranije nazivana bazilarna migrena ili migrena bazilarne arterije) je retka forma migrene (5). Definiše se napadima migrene sa aurom (vizuelnom, senzitivnom, jezičko-govornom, bez motornih slabosti) i pridruženim simptomima moždanog stable u vidu dizatrije, vrtoglavice, zujanja u ušima, hipakuzije, diplopija, ataksije i poremećaja stanja svesti (5). Glavobolja (koja je pretežno potiljačne lokalizacije) se može javiti pre, u toku ili unutar 30 minuta od aure (134). Neki bolesnici sa hemiplegičnom migrenom mogu ispoljiti simptome moždanog stabla (135-137). Kod pojedinih bolesnika sa migrenom sa aurom moždanog stable utvrđeno je postojanje mutacije u CACNA1 ili ATP1A2 genu (138,139) što može ukazivati da su ova dva oblika migrene deo spektruma složenih genetičkih sindroma vezanih za bolesti jonskih kanala (140).

1.5.3.3 Hemiplegična migrena

Hemiplegična migrena se odlikuje napadima migrene sa tipičnom aurom (vizuelnom, senzitivnom ili jezičko-govornom), udruženom sa motornom slabošću jedne strane tela (5,141). Slabost obično počinju u šaci i potom se širi na ekstremitete, različitog je stepena (od blagih slabosti do potpune oduzetosti) i praćena je glavoboljom lokalizovanom u kontralateralnoj polovini glave (142). Hemipareza (hemiplegija) traje do 72h i u potpunosti je reverzibilna (5,142). Hemiplegična migrena se javlja u sporadičnoj ili porodičnoj formi (143). Da bi se postavila dijagnoza porodične hemiplegične migrene (PHM), neophodno je da bar jedan srodnik prvog ili drugog stepena takođe ima HM (5). Do sada su definisana tri podtipa PHM u zavisnosti od utvrđene genske mutacije: PHM1 (mutacija u CACNA1 genu koji kodira kalcijumski kanal); PHM2 (ATP1A2 gen koji kodira K/Na-adenozin trifosfatazu); PHM3 (SCN1gen koji kodira natrijumski kanal) (68-70).

1.5.3.4 Retinalna migrena

Pod retinalnom migrenom podrazumevamo ponavljane epizode monokularnih vizuelnih smetnji, uključujući scintilacije, skotome ili slepilo, koji su udruženi sa migrenom (5).

1.5.4 Faza rezolucije

Prema istraživanju Kelmana i sar., postdromalna faza ili faza rezolucije traje manje od 12 sati kod nešto više od polovine bolesnika sa migrenom, a duže od jednog dana kod oko 12% ispitanika (144). Tokom ove faze mogu da se održavaju simptomi neuralne hiperekscitabilnosti kao što su fotofobija i alodinija (116) mada se pacijenti najčešće žale na osećaj zamora i kognitivne smetnje (145). Nekoliko studija koje su sprovele neuropsihološko testiranje pacijenata sa migrenom (interiktalno, tokom glavobolje ili prodromalne faze) su dokazale postojanje poremećaja pažnje, pamćenja kao i smanjenu produktivnost u odnosu na kontrolnu grupu (146,147). Postavlja se pitanje da li su ovi poremećaji deo kliničkih manifestacija samog ataka migrene ili posledica primenjene terapije (148).

1.6 Provocirajući faktori

Dobro je poznato da pojedini faktori mogu da provociraju napad migrene kod dece i odraslih osoba (149,150). Provocirajući faktori su definisani kao “evidentni endogeni ili egzogeni događaji udruženi sa povećanom verovatnoćom za nastanak migrenskog ataka u relativno kratkom vremenskom periodu od ekspozicije” (151,152). Izdvojene su različite kategorije precipitujućih činilaca - psihološki, fiziološki, infektivni, hormonski, dijetetski i faktori sredine (153). Smatra se da kod osoba sa migrenom postoji izvestan stepen hiperekscitabilnosti i senzitivizacije mozga na određene spoljašnje ili unutrašnje faktore koji dovode do pojave migrenskog ataka (153).

Procenat precipitujućih faktora se, prema rezultatima različitih studija, kreće od 40 do 80% (154,155). Najčešći činioci koji provociraju migrenski atak su napetost, stres, fizički i psihički umor, gladovanje, nedovoljno ili prekomerno spavanje, vremenske prilike (promene barometarskog pritiska, velike temperaturne promene (150,153). Takođe, neprijatni mirisi, duvanski dim, jako svetlo, buka, konzumiranje određenih vrsta namirnica i pića (čokolada, sirevi kačkavaljskog tipa, crno vina mogu da izazovu atak migrenske glavobolje (156). Hormonske promene u toku menstrualnog ciklusa i uzimanje kontraceptivnih pilula su provocirajući činioci kod ženskih osoba sa migrenom (150,153,157). Blaga trauma glave (npr blagi udarac loptom o glavu) može uzrokovati egzacerbaciju migrene koja može trajati danima i nedeljama (158).

Upoređujući različite tipove glavobolja, Kelman i saradnici su utvrdili da osobe koje prijavljuju provocirajuće faktore imaju teže oblike migrene (izraženi simptomi, duže trajanje, udruženost sa poremećajima raspoloženja i spavanja), višegodišnje trajanje bolesti i više članova porodice sa migrenom (154). Prema rezultatima navedene studije, migrena sa aurom i hronična migrena su znatno češće bile udružene sa precipitujućim faktorima u poređenju sa migrenom bez aure (154). Brojne studije su pokazale da su stres i poremećaji spavanja značajno provocirali pojavu migrene sa aurom (154,159-161). Sa druge strane, studije sprovedene u Danskoj pokazuju da je značajno veći broj precipitujućih faktora kod osoba sa migrenom bez aure u poređenju sa migrenom sa aurom (161,162). Kod migrene sa aurom je veći broj precipitujućih faktora bio udružen sa napadima migrene bez aure u odnosu na napade sa aurom (163). Konzistentne razlike u učestalosti precipitujućih faktora sredine takođe nisu potvrđene različitim studijama (154,159). U radu Kelmana i saradnika se navodi da su faktori sredine bili značajno češći kod osoba sa migrenom sa aurom (154), dok su suprotni rezultati prikazani u istraživanju sprovedenom u Turskoj (159). Prepoznavanje i izbegavanje precipitujućih činilaca je od izuzetnog značaja u prevenciji migrenskih glavobolja (153).

1.7 Migrenske varijante

Osobenost dečje migrene predstavljaju epizodični sindromi, ranije nazvani periodični sindromi detinjstva u koje spadaju: rekurentni gastrointestinalni poremećaji (sindrom cikličnog povraćanja i abdominalna migrena), benigni paroksizmalni vertigo kao i benigni paroksizmalni tortikolis (5). Zajedničke karakteristike ove heterogene grupe poremećaja su: periodičan ili paroksizmalan karakter epizoda, normalan neurološki nalaz između napada, kao i pozitivna porodična anamneza za migrenu (65-100%) (164-166). Evolucija epizodičnih sindroma u tipične migrenske glavobolje u periodu adolescencije ili adultnom dobu je utvrđena kod oko četvrtine obolelih (164,165). Dijagnoza ovih poremećaja se zasniva na anamnezi, kliničkom pregledu i isključenju brojnih neuroloških i drugih oboljenja koje se mogu manifestovati sličnim simptomima (167).

1.7.1 Benigni paroksizmalni tortikolis odojčeta

Benigni paroksizmalni tortikolis je retka paroksizmalna diskinezija sa početkom u ranom odojačkom periodu, najčešće između drugog i osmog meseca života (165,168,169). Karakteriše se ponavljanim i stereotipnim atacima tortikolisa uzrokovanim cervikalnom distonijom i često udruženim sa drugim distoničnim fenomenima kao što je tortipelvis (165). Ovi ataci traju satima ili danima, prolaze spontano i mogu biti praćeni bledilom, povraćanjem i ataksijom (165,169). Epizode tortikolisa se na početku javljaju i više puta mesečno, ali se njihova učestalost smanjuje vremenom i spontano prestaje na uzrastu od treće do petogodine života (165,170). U diferencijalnoj dijagnozi treba razmatrati ekspanzivne lezije zadnje lobanjske jame, gastroezofagusni refluks, idiopatsku torzionu distoniju i parcijalne epileptičke napade (170).

1.7.2 Benigni paroksizmalni vertigo detinjstva

Benigni paroksizmalni vertigo detinjstva (BVPD) se odlikuje paroksizmalnim, neepileptičkim, ponavljanim epizodama subjektivnog ili objektivnog osećaja vrtoglavice kod zdravog deteta (170). Epizode vrtoglavice mogu biti praćene strahom, autonomnim simptomima (mučnina, bledilo, foto i fonofobija), povraćanjem i nistagmusom (171). Tegobe prosečno traju jedan do pet minuta i javljaju se sa različitom učestalošću (jednom dnevno do jednom u par meseci) (172-175). Prosečan uzrast javljanja tegoba je između druge i četvrte godine života sa spontanom remisijom između pete i osme godine (175,176). Pozitivnu porodičnu istoriju za migrenu ima 39-100% dece (171,172,175,166). Kod 21-67% dece se u kasnijem uzrastu javljaju migrenske glavobolje (175,176). BVPD predstavlja najčešći uzrok epizodičnog vertiga kod dece uzrasta dve do šest godina (2-55) i javlja se sa prevalencijom od 2-2,6% (172,176). Diferencijalno dijagnostički treba isključiti ekspanzivne lezije zadnje lobanjske jame, traumatske lezije mozga, epileptičke napade, vestibularna i oftalmološka oboljenja (176).

1.7.3 Sindrom cikličnog povraćanja

Sindrom cikličnog povraćanja predstavlja periodičnu pojavu iznenadnih epizoda intenzivne mučnine i povraćanja uz potpunu rezoluciju tegoba između ovih ataka

(170,177). Epizode se najčešće ponavljaju po stereotipnom obrascu u kojem se smenjuju nekoliko faza – prodromalna (mučnina, bledilo, letargija, apatija), faza intenzivnog povraćanja (praćena abdominalnim bolom, gubitkom apetita, nekad glavoboljom, ređe foto i fonofobijom) i faza oporavka (177). Epizode traju u proseku 2-3 dana, a povraćanje je najčešće tokom prvih sati (i do 6 puta/sat) (178-181). Provocirajući faktori za pojavu napada su fizički umor, stres, uzbuđenje, nedovoljno spavanja, infekcije, trauma, pojedine vrste hrane (182-184). Prosečan uzrast javljanja tegoba je između 4. i 7. godine života (185). Prevalencija migrenskih glavobolja kod obolelih se kreće u širokom rasponu od 40 do 75% a 27,8-82% dece sa cikličnim povraćanjem ima migrenu među članovima porodice (181,186,187). Dijagnoza se postavlja isključivanjem drugih uzroka recidivantnog povraćanja (npr. tumori CNSa, gastroenterološki, nefrološki, endokrinološki, metabolički uzroci) (178).

1.7.4 Abdominalna migrena

Abdominalna migrena označava pojavu ponavljanih epizoda umerenog do izraženog bola u truhu koji je praćen disautonomnim simptomima u vidu bledila, gubitka apetita i povraćanja (167). Ove epizode se najčešće javljaju u ranim jutarnjim satima, traju nekoliko sati, ređe i više dana, ponavljaju se više puta godišnje (178,188-190). Tegobe se javljaju najčešće između četvrte i sedme godine života, a kao i ostali epizodični sindromi, mogu da budu rani ekvivalent migrene ili da se jave kod dece koja već imaju migrenske glavobolje (167,188,189,191). Postojanje migrene kod najbližih srodnika utvrđeno je kod 30-90% dece (188-190,192-195). U diferencijalnoj dijagnozi abdominalne migrene neophodno je isključiti organske uzroke bola u truhu (167,178).

1.8 Dijagnoza

Ne postoji specifična dijagnostička procedura koja bi doprinela postavljanju dijagnoze migrene. Subjektivni karakter glavobolja i odsustvo objektivnih pokazatelja bolesti predstavljaju značajan problem u dijagnozi migrene, naročito kod dece mlađeg uzrasta (4). Kriterijumi za migrenu su jasno definisani (5). Dijagnoza se zasniva na detaljnim anamnestičkim podacima o učestalosti, karakteru, trajanju, lokalizaciji glavobolje, udruženim simptomima kao i provocirajućim faktorima za pojavu tegoba (196-198). Od značaja su, takođe, podaci o eventualnom postojanju migrenskih

glavobolja kod bliskih članova porodice (196,197,199). Detaljan neurološki, somatski i oftalmološki pregled su obavezni deo ispitivanja svakog deteta sa glavoboljom (196-198).

1.8.1 Značaj laboratorijskih, neurofizioloških i neuroradioloških ispitivanja kod dece sa migrenom

1.8.1.1 Rutinske biohemijske analize

Dosadašnjim ispitivanjima utvrđeno je da hematološke i biohemijske laboratorijske analize nisu rutinski indikovane u ispitivanju dece sa migrenom, osim u slučaju potrebe za isključivanjem pojedinih sekundarnih uzroka glavobolje (196,197,200,201).

1.8.1.2 Pregled cerebrospinalne tečnosti

Prema preporukama Američke akademije neurologa, lumbalna punkcija ne spada u deo rutinskih ispitivanja dece sa rekurentnim glavoboljama (196). Indikacije za pregled cerebrospinalne tečnosti su postojanje udruženog febrilnog stanja i sumnja na inflamaciju mozga, moždanih ovojnica ili na akutno subarahnoidalno krvarenje (196).

1.8.1.3 Elektroencefalografija

Rezultati istraživanja u pedijatrijskoj populaciji pokazali su da elektroencefalografija (EEG) ima ograničenu ulogu u evaluaciji migrene (196,202). Naime, utvrđeno je da je EEG nalaz kod većine dece između napada glavobolje normalan ili pokazuje samo nespecifične promene (196). U toku ili neposredno nakon napada migrene kod oko 15% dece se registruje intermitentna fokalna ili generalizovana spora aktivnost ili izvesna asimetrija osnovne aktivnosti (203-206). Fokalna spora aktivnost u EEG zapisu se kod dece može održavati i do dve nedelje od prestanka migrenskog napada (207). Duže perzistiranje ovakvog nalaza, iako može da se registruje i kod izolovanih migrenskih glavobolja, treba uvek da pobudi sumnju na postojanje strukturnih lezija mozga (204,208).

Najveća učestalost EEG abnormalnosti utvrđena je kod dece sa hemiplegičnom migrenom kod kojih se iktusno registruje umeren do težak stepen spore delta aktivnosti

kontralateralno u odnosu na hemiplegiju (209). Smatra se da je ovo usporenje osnovne aktivnosti posledica lokalnog moždanog edema nastalog usled vazomotornih reakcija kod migrenske glavobolje i da predstavlja odraz težine i trajanja kliničkih simptoma (208).

Epileptiformne fokalne ili generalizovane EEG abnormalnosti mogu da se registruju kod dece sa migrenom (204,210). Rezultati nekoliko studija nisu pokazali pojavu novonastalih epileptičkih napada kod dece sa migrenom kod kojih su registrovane paroksizmalne EEG promene (204). Okcipitalni šiljci ili šiljak talas kompleksi spadaju među najčešće EEG promene kod dece sa migrenom (210). U studiji Brinciottija i saradnika u koju je uključeno 126 dece sa epilepsijom ili migrenom utvrđeno je da su pojava okcipitalnih šiljaka i epileptiformni fotoparoksizmalni odgovor bili češći kod obolelih sa epilepsijom. Nasuprot tome, kod dece sa migrenom je registrovana pojava bilateralnih okcipitalnih šiljaka u odsustvu fotoparoksizmalnog odgovora (210).

Na osnovu navedenih činjenica, mišljenje eksperata je da EEG nema značaja u rutinskoj dijagnostici glavobolja, kako u diferenciranju pojedinih tipova glavobolja, tako ni u otkrivanju simptomskih uzroka tegoba (196,211,212). Elektroencefalografija je indikovana u slučaju potrebe za diferenciranjem migrene od epilepsije (pojava atipičnih glavobolja - migrena sa produženom aurom i poremećajem stanja svesti (196,197,204,211-213).

1.8.1.4 Evocirani potencijali

Moždani korteks kod migrene pokazuje hiper- ili hipoekscitabilnost u zavisnosti od primenjene stimulacije različitim tehnikama evociranih potencijala, što je dovelo do uvođenja termina "disekscitabilnosti" (214). Različiti fenotipovi migrenske aure su moguća posledica različitih patofizioloških mehanizama. Na osnovu nalaza vizuelnih evociranih potencijala (VEP) je pretpostavljeno da je preaktivaciona kortikalna hiperekscitabilnost viša kod pacijenata sa kompleksnim neurološkim aurama nego kod onih sa običnom vizuelnom aurom ili kod zdravih ispitanika (215). Pacijenti sa migrenom sa aurom u poređenju sa migrenom bez aure pokazuju više VEP amplitude koje korelišu sa mlađim uzrastom i ranijim početkom bolesti, dok je duže trajanje aure

povezano sa produženjem latencija VEP talasa (216). Nalazi evociranih potencijala ne ulaze u dijagnostičke kriterijume za migrenu, te je njihov značaj pretežno naučni.

1.8.1.5 Neuroradiološka spitivanja

Prema mišljenjima eksperata i važećim preporukama, neuroradiološko ispitivanje (kompjuterizovana tomografija–CT i magnetnarezonanca-MR) nije rutinski indikovano kod dece sa hroničnim, rekurentnim migrenskim glavoboljama i urednim neurološkim nalazom (196,197,199).

Neuroradiološko ispitivanje je indikovano kod dece mlađe od 5 godina, kod sumnje na simptomatske glavobolje: deca sa akutnim glavoboljama, fokalnim neurološkim deficitom, znacima povišenog intrakranijumskog pritiska, edemom papile optičkog nerva, poremećajem stanja svesti, izmenom ponašanja ili konvulzijama (199,217). Indikacije za CT ili MR endokranijuma su i promena karaktera i intenziteta glavobolja, akutna glavobolja kod imunokompromitovanih pacijenata, kao i povećanje učestalosti ili težine migrenskih napada (199,217).

Prema publikovanim podacima, stopa učinjenih CT ili MR pregleda mozga kod osoba sa hroničnim glavoboljama se kreće od 35 do 81% (218-221). U studiji Yilmaza i sar., MR endokranijuma je urađena kod 72,2% dece sa migrenom, od kojih je samo kod 18,2% postojala jasna indikacija za snimanje u vidu atipičnih glavobolja uz postojanje neuroloških poremećaja (edem papile optičkog nerva, parestezije) (222). Kod preostalih pacijenata, snimanje je učinjeno na zahtev roditelja ili pacijenata, a u odsustvu abnormalnog neurološkog nalaza ili atipičnih glavobolja (222). U drugoj studiji praćen je ishod bolesti kod dece primljene u odeljenje intenzivne nege sa dijagnozom glavobolje. Kod 150 ispitanika je urađena MR mozga a kod njih devetoro je utvrđena patološka lezija mozga koja je zahtevala neurohirurško lečenje. Autori navode da se kod svih devetoro dece na osnovu ispoljenog neurološkog deficita očekivao patološki neuroradiološki nalaz, dok nijedno dete sa urednim neurološkim nalazom nije imalo tumor mozga (223).

Kod značajnog broja obolelih se dijagnoza migrene postavi tek nekoliko godina od početka tegoba. Kašnjenje sa dijagnozom se pre svega odnosi na pacijente sa migrenom bez aure (4). Bolesnici koji imaju migrenu sa aurom se mnogo ranije javljaju na pregled jer aura predstavlja zabrinjavajući simptom i nameće neophodnost

isključenja ozbiljnih uzroka sekundarne glavobolje (tranzitorni ishemijski atak, akutni moždani udar, neoplazme i dr)(4). Rano postavljanje tačne dijagnoze ima veliki značaj u izbegavanju nepotrebnih dijagnostičkih procedura i smanjuje rizik od nepotrebne primene lekova usled pogrešno postavljenje dijagnoze (4). S obzirom da je migrena hronično i progresivno oboljenje, smatra se da odlaganje adekvatnog lečenja značajno utiče na kvalitet života obolelog, gubi dragoceno vreme za zaustavljanje progresije bolesti, a ubrzava proces razvoja centralne senzitivizacije, kako u toku tako i između migrenskih napada (4, 224).

1.9 Diferencijalna dijagnoza

Simptomi migrene su nespecifični i mogu biti prisutni kod različitih primarnih i sekundarnih glavobolja. U diferencijalnoj dijagnozi migrene, pre svega one sa aurom, treba razmatrati veliki broj različitih oboljenja (Tabela 3) (5).

1.9.1 Diferencijalna dijagnoza migrene u odnosu na druge primarne glavobolje

U diferencijalnoj dijagnozi migrene treba razmatrati druge glavobolje koje pripadaju kategoriji primarnih glavobolja, što se pre svega odnosi na glavobolju tenzionog tipa i klaster glavobolju (4,5).

1.9.1.1 Glavobolja tenzionog tipa

Prema novijim podacima, prevalencija ove vrste glavobolje iznosi od 10 do 24% (225). Kliničke karakteristike tenzione glavobolje se mogu preklapati sa migrenskim što otežava ispravnu dijagnozu, a nije retka ni udruženost ova dva tipa primarnih glavobolja (4).

U studiji Liptona i saradnika, utvrđeno je da je kod 32% bolesnika sa migrenom prethodno pogrešno postavljena dijagnoza tenzione glavobolje (224). Najveće probleme u razlikovanju ove dve vrste glavobolja predstavlja činjenica da oko 10% bolesnika sa migrenom može da ima obostranu lokalizaciju glavobolje, a 80% bol u vratu, što su prvenstveno odlike tenzionih glavobolja (226). Takođe, skoro 84% bolesnika sa migrenom navodi da su stres, napetost i nedovoljno spavanja (inače glavni provocirajući faktori kod tenzionih glavobolja), najčešće povezani sa pojavom glavobolja (226).

Osnovne karakteristike ovog tipa glavobolje su bolovi u vidu stezanja ili pritiska, lokalizovani obostrano, u čitavoj poglavini. Glavobolja je blagog ili umerenog intenziteta, obično ne remeti dnevne aktivnosti i ne pojačava se sa fizičkim aktivnostima. Takođe se registruje bolna osetljivost na palpaciju mišića vrata i leđa (5,225). Za razliku od migrenskih glavobolja, povraćanje se ne javlja kod tenzionog tipa glavobolje, dok su fotofobija ili fonofobija, kao i mučnina, mogući udruženi simptomi, što otežava diferencijalnu dijagnozu (5,225). Trajanje glavobolje je različito (u proseku od 30 minuta do sedam dana) (5). Na osnovu učestalosti glavobolja, tenzione glavobolje su klasifikovane u epizodične i hronične (5).

1.9.1.2 Klaster glavobolje

Klaster glavobolja se javlja najčešće kod odraslih osoba (između 20 i 40 godine života) dok je njena incidencija kod dece značajno manja (227). Spada u grupu trigeminalnih autonomnih cefalalgija i karakteriše se napadima iznenadnog, veoma intenzivnog bola (5). Bol je probadajućeg karaktera, oštar, praćen je simptomima u vidu hiperemije konjunktive, pojačanog suzenja, rinoreje, nazalne kongestije, ptoze kapka, mioze, znojenja lica i čela (5). Epizode bola se javljaju u napadima („klasterima“), obično u isto doba dana ili noći, traju 15 – 180 minuta i ponavljaju se više puta dnevno ili nekoliko puta nedeljno uz periode remisije koji traju mesecima ili godinama (5,227).

1.9.2 Diferencijalna dijagnoza sekundarnih glavobolja

U diferencijalnoj dijagnozi sekundarnih uzroka glavobolja neophodno je razmatrati brojna vaskularna, ekspanzivna, infektivna i druga oboljenja glave, lica i vrata (5,228) (Tabela 3). Pojedini od navedenih kliničkih entiteta predstavljaju akutna, potencijalno letalna oboljenja koja se moraju pravovremeno prepoznati i adekvatno lečiti (228).

Tabela 3. Uzroci sekundarnih glavobolja prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja

Dijagnostičke kategorije	Klinički entiteti
Povrede glave i /ili vrata	Akutna posttraumatska glavobolja
Kranijalni ili cervikalni vaskularni poremećaji	SAH, TIA, AMU, disekcija krvnih sudova, SVT, intrakranijalna krvarenja
Genetske vaskulopatije	CADASIL, MELAS
Nevaskularni intrakranijalni poremećaji	Idiopatska intrakranijumska hipertenzija, neoplazme, sarkoidoza, epilepsija
Infekcije	Encefalitis, meningitis, moždani apsces, sistemske infekcije
Intoksikacije ili obustava lekova	Lekovi, ugljen monoksid, psihoaktivne supstance
Poremećaj homeostaze	Febrilna stanja, hipoksija, hiperkapnija, hipoglikemija, metabolički i endokrinološki poremećaji
Oboljenja struktura glave, lica i vrata	Glaukom, refrakcione anomalije, otitis, sinusitis, mastoiditis, temporomandibularna disfunkcija
Psihijatrijski poremećaji	Somatizacija, psihotični poremećaji

Klinički simptomi koji treba da pobude sumnju da se radi o sekundarnom uzroku glavobolje su (158):

- a) prvi napad glavobolje kod dece i odraslih osoba, naročito ako je praćen fokalnim neurološkim ispadima;
- b) veoma intenzivna glavobolja sa akutnim početkom;
- c) promena karaktera i intenziteta glavobolja;
- d) perzistentna unilateralna glavobolja refrakterni na lekove;
- e) znaci sistemske infekcije (febrilnost, ukočen vrat);
- f) glavobolja nakon traume glave;
- g) glavobolja koja se javlja ili pogoršava u toku fizičkog napora ili kašlja.

Jedan od najvećih problema u slučaju pojave migrene sa aurom predstavlja diferenciranje od tranzitornog ishemičkog ataka (TIA). U prilog TIA govori nagli početak tegoba i stariji uzrast bolesnika (229).

U diferencijalnoj dijagnozi migrene sa aurom moždanog stabla treba razmatrati disekcije vertebralnih arterija, vaskularne anomalije, demijelinizacione bolesti mozga, tumore i kongenitalne malformacije zadnje lobanjske jame (158).

Ukoliko pacijent ispolji simptome hemiplegične migrene, neophodno je isključiti okluzivne cerebrovaskularne bolesti mozga, AV malformacije, intrakranijalna

krvarenja, tumore, vaskulitise, mitohondrijske bolesti (MELAS) i antifosfolipidni sindrom)(105).

1.10 Terapija

Terapijski pristup migreni podrazumeva primenu akutne, profilaktičke i nefarmakološke terapije (198,230,231,232).

1.10.1 Akutna terapija

Cilj akutne terapije je zadovoljavajuća efikasnost uz minimalne neželjene efekte leka (198,231,233). Lek se smatra efikasnim ukoliko u potpunosti ukloni bol u roku od dva sata od primene ili u navedenom periodu dovede do smanjenja intenziteta bola (od teškog ili umerenog do blagog), bez pojave relapsa unutar 24h od primene (198). Lek mora imati konzistentnu efikasnost u dva od tri migrenska napada (198). Osnovni princip akutnog lečenja migrenskog napada je primena leka u odgovarajućoj dozi, najbolje unutar prvih 20-30 minuta od početka glavobolje ili u vreme aure ukoliko je prisutna (105). Pravovremena primena leka sprečava razvoj centralne senzitivizacije, pogoršanje težine i trajanja glavobolje i smanjuje rizik od prekomerne upotrebe analgetika (105).

Za akutno lečenje migrene koriste se nespecifični analgetici, specifični antimigrenski lekovi i antiemetici (230). Stratifikovana terapija, odnosno izbor leka prema težini napada se pokazala superiornijom u odnosu na postepeni, tzv “korak po korak” pristup, prema kojem se, u lečenju migrenskog napada najpre koriste analgetici i antiemetici a potom triptani (230,234).

1.10.1.1 Nespecifični lekovi

U grupu nespecifičnih lekova za akutno lečenje migrene spadaju nesteroidni antiinflamatorni lekovi-NSAIL i acetaminofen (198,230,231,232). Ovi lekovi se uglavnom koriste za lečenje blagih do umerenih napada glavobolje (230,235). Rezultati malog broja randomizovanih studija pokazali su da su ibuprofen i acetaminofen mnogo efikasniji od placeba (236). Takođe, ibuprofen se pokazao tri puta efikasnijim od placeba i dva puta efikasnijim od acetaminofena u akutnom lečenju migrene (236). Utvrđeno je da paracetamol ispoljava brže dejstvo u odnosu na ibuprofen, ali ibuprofen

u većem procentu ispitanika dovodi do kompletne rezolucije simptoma (236). Ibuprofen se daje u dozi od 7,5 do 10mg/kgTM (maksimalno 40mg/kgTM dnevno), dok je pojedinačna doza acetaminofena 15mg/kgTM (max 60mg/kgTM)(235).

Što se tiče ostalih NSAIL, prema preporukama eksperata, terapija naproksenom se (izolovano ili u kombinaciji sa triptanima) može savetovati adolescentima, dok pozitivno dejstvo diklofenaka nije dokazano kod dece (231). Acetilsalicilna kiselina se primenjuje u terapiji akutnih glavobolja kod odraslih, ali se ne preporučuje deci mlađoj od 12 godina zbog potencijalnog rizika od Reyeovog sindroma (237).

Opioidni analgetici se ne preporučuju kod dece zbog rizika od razvoja zavisnosti (237).

Prema preporukama, analgetike ne treba davati češće od dva do tri puta nedeljno zbog rizika od evolucije u glavobolju usled prekomerne upotrebe medikamenata (GPUM) (238).

1.10.1.2 Specifični antimigrenski lekovi

Specifični lekovi kontrolišu migrenski napad i u ovu grupu spadaju triptani i ergotaminski derivati (230,235,238).

Triptani

Triptani deluju kao agonisti serotoninskih receptora (5HT 1b/1d), ispoljavaju snažno vazokonstriktorno dejstvo na cerebralne krvne sudove i uzrokuju neuralnu inhibiciju trigemino-vaskularnog sistema (237,239). Primenjuju se kod umerenih ili teških napada migrene ili u slučaju neefikasnosti lečenja analgeticima (230). S obzirom na izraženo vazokonstriktorno dejstvo, njihova primena je dugo bila kontraindikovana kod hemiplegične migrene i migrene sa austom moždanog stabla (229,237). Rezultati skorašnjih studija ukazuju da se triptani mogu bezbedno koristiti i u ovim indikacijama, bez rizika od vaskularnih komplikacija (240,241). Triptani se mogu imati različite načine primene (peroralno, nazalno, rektalno, supkutano) (230,231). Gorak ili neprijatan ukus u ustima, vrtoglavica i nesvestica, peckanje i stezanje u grudima su njihova najčešća neželjena dejstva (231). Triptani koji su odobreni za akutno lečenje migrene kod dece, njihove doze i način primene su prikazani u Tabeli 4 (231).

Tabela 4. Triptani za akutno lečenje migrene kod dece (231)

Naziv leka	Doza (mg)	Primena	Uzrast (godine)
Sumatriptan	25, 50, 100 10, 20 6	Tablete Nazalni sprej Supkutana injekcija	6-18
Naratriptan	1, 2, 5	Tablete	12-18
Rizatriptan	5, 10	Tablet, lingvalete	6-18
Zolmitriptan	2,5 i 5	Tablet, lingvalete, Nazalni sprej	6-18
Almotriptan	6,25 i 12,5	Tablete	12-18
Eletriptan	20, 40	Tablete	12-18

Ergot preparati

Ergotamin i dihidroergotamin su najčešći ergot preparati koji se koriste kod odraslih (242). Zbog izraženih neželjenih efekata i snažnog vazokonstriktornog dejstva, ne preporučuju se u akutnom lečenju migrene kod dece, već je njihova primena ograničena samo na lečenje migrenskog statusa ili teškog napada migrene u bolničkim uslovima (242,243).

1.10.1.3 Antiemetici

Antiemetici se koriste u slučaju izraženih simptoma mučnine, povraćanja i otežane apsorpcije oralnih lekova. Ovi lekovi pripadaju grupi agonista dopaminskih receptora(244). Kod odraslih se za lečenje migrene u bolničkim uslovima najčešće primenjuju prochlorperazine i metoklopramid (232). Upotreba ovih lekova je kod dece, zbog neželjenih dejstava u vidu ekstrapiramidalnih simptoma, ograničena (198). Domperidon je jedini lek iz ove grupe koji se preporučuje za pedijatrijsku primenu u dozi od 10mg (198).

1.10.2 Profilaktička terapija

U cilju prevencije migrenskih napada primenjuje se farmakološkai nefarmakološka terapija (231,238).

1.10.2.1 Farmakološka profilaksa migrene

Cilj profilaktičke terapije je smanjenje učestalosti, težine i trajanja migrenskih glavobolja, a samim tim i smanjenje onesposobljenosti usled migrene i poboljšanje kvaliteta života obolelog (245). Indikacije za uvođenje profilaktičke terapije su:

1. Česti napadi migrene (više od jednog nedeljno, ili više od tri napada mesečno);
2. Teški napadi koji ometaju svakodnevne aktivnosti i utiču na kvalitet života;
3. Migrena sa dugotrajnom, onesposobljavajućom aurom;
4. Neefikasna akutna terapija ili neželjeni efekti iste;
5. Rizik od prekomerne upotrebe analgetika i evolucije u hroničnu migrenu;
6. Neuspešna nefarmakološka prevencija (230,233,235,238,245).

Procenjuje se da trećina bolesnika sa migrenom zadovoljava kriterijume za uvođenje profilaktičke terapije, ali se ona sprovodi kod svega oko 12% obolelih (246).

Najčešće korišćeni lekovi u profilaksi migrene su: antiepileptici (prvenstveno topiramat, valproat, ređe levetiracetam, zonisamid, gabapentin), triciklični antidepresivi (amitriptilin), antihipertenzivi (beta adrenergički blokatori, blokatori kalcijumskih kanala) i antihistaminici (230,238,245). Najčešći lekovi koji se koriste u profilaksi migrene kod dece i preporučene doze prikazani su u Tabeli 5.

Tabela 5. Lekovi za profilaksu migrene kod dece (230,238,245).

Naziv leka	Dnevna doza (mg)	Broj dnevnih doza
Topiramat	25-200	2
Valproat	125-1500	2
Gabapentin	300-1200	2-3
Amitriptilin	10-100	Jednom uveče
Propranolol	80-240	2-3
Flunarizin	5-10	Jednom uveče
Verapamil	80-240	2-3
Ciproheptadin	2-18	1

Preporuka je da se lek započinje u najmanjoj dozi i postepeno povećava tokom 4 do 12 nedelja. U slučaju neefikasnosti, ili ispoljavanja neželjenih efekata, lek se nakon 2 meseca isključuje i zamenjuje drugim lekom (245). U dostupnoj literaturi nema jasnih preporuka za dužinu trajanja profilakse. Prema Kacperskijevoj, profilaktičku terapiju treba primenjivati najmanje 3-6 meseci (238), dok prema mišljenju drugih autora lečenje treba da traje u proseku 6-12 meseci (244).

Antiepileptici

Antiepileptici predstavljaju široko korišćene lekove u profilaksi migrene kod dece i odraslih osoba (238). Valproat (VPA) i topiramata (TPM) su odobreni za prevenciju migrene kod odraslih osoba dok je topiramata ujedno i prvi lek koji je zvanično odobren za prevenciju migrenskih glavobolja kod dece starije od 12 godina (238).

Topiramata

Pozitivan efekat topiramata na smanjenje učestalosti i težine migrenskih napadaka kod dece i odraslih osoba je dokazan u brojnim studijama (247-249). Lewis i saradnici su sprovedli istraživanje učestalosti i težina migrenskih glavobolja kod dece koja su primala placebo ili topiramata u dozi od 50 ili 100mg dnevno (250). Utvrđena je značajna redukcija broja napada samo u grupi dece koja su primala 100mg topiramata, ali ne i u druge dve grupe ispitanika (250). Topiramata se takođe pokazao efikasnijim u poređenju sa propranololom u prevenciji migrenskih glavobolja (251). Međutim, rezultati nedavnog istraživanja Powersa isar. (CHAMP studija), nisu pokazali značajnu razliku u efikasnosti TPM kao ni amitriptilina u smanjenju učestalosti glavobolja i onesposobljenosti usled migrene u poređenju sa placebo (252). Najčešća neželjena dejstva TPM su parestezije, gubitak apetita, gubitak u telesnoj masi i kognitivne promene (245).

Valproati

Valproati se koriste u prevenciji migrenskih glavobolja s tim što se, zbog velikog teratogenog potencijala i uloge u nastanku sindroma policističnih ovarijuma, ženskim osobama u reproduktivnom periodu ne savetuje primena ovog leka (235). U poređenju sa propranololom, istraživanja su pokazala podjednaku efikasnost VPA u vidu redukcije

broja, težine, trajanja migrenskih napada (253). Potencijalni neželjeni efekti VPA su pospanost, dobitak u telesnoj masi, tremor, alopecija, trombocitopenja, porast jetrenih i pankreasnih enzima i hiperamonijemija (245).

Ostali antiepileptički lekovi

Pozitivan efekat levetiracetama, gabapentina i zonisamida u prevenciji migrene kod dece pokazan je u pojedinačnim studijama (254-256).

Antidepresivi

Triciklični antidepresivi (prvenstveno amitriptilin) se koriste ne samo u profilaksi migrene veći i drugih tipova primarnih glavobolja (glavobolja tenzionog tipa i hronična glavobolja (257). Lek se takođe daje i u slučaju postojanja komorbiditeta s adepresijom (257). Prema preporukama, inicijalna doza leka iznosi 0,25mg/kgTM i sporo se povećava tokom 8-12 nedelja, do maksimalno 1mg/kgTM (258). Najčešća neželjena dejstva leka su kserostomija, vrtoglavica, konstipacija, retencija urina, pospanost, dobitak u telesnoj masi, produženje QT intervala (238).

Beta adrenergički blokatori

Propranolol je neselektivni adrenergički beta blokator koji se dugo koristi u prevenciji migrenskih glavobolja kod odraslih (245). Iako je jedan od najčešće primenjivanih lekova u profilaksi migrene kod dece, prva istraživanja procene efikasnosti propranolola u pedijatrijskoj populaciji su dala kontroverzne rezultate (259-261). Naime, iako je u studiji Ludvigssona i sar. utvrđena značajna efikasnost propranolola u poređenju sa placebo (259), ovi rezultati nisu potvrđeni u istraživanjima drugih autora (260,261). Novija istraživanja su opravdala primenu propranolola kod dece i adolescenata sa migrenom (253). Kontraindikacije za primenu leka su astma, hipotenzija i hipoglikemija kod dijabetesa melitusa (245). Potencijalna neželjena dejstva propranolola su smanjena tolerancija zamora, konstipacija, povećan apetit, prirast u telesnoj masi i vrtoglavica (245).

Blokatori kalcijumskih kanala

Najčešće primenjivani lekovi iz ove grupe su flunarizin i verapamil (koji se uglavnom koristi kod odraslih osoba) (198).

Flunarizin je neselektivni blokator kalcijumskih kanala sa selektivnim dejstvom na cerebrovaskularnu cirkulaciju (244). Pozitivan efekat flunarizina na prevenciju migrenskih glavobolja u poređenju sa placebom dokazan je kako kod odraslih osoba (198) tako i u pedijatrijskoj populaciji (262). Lek ima dug poluživot pa se daje u jednoj dnevnoj dozi (5-10 mg), obično u večernjoj dozi (244). Glavna neželjena dejstva leka su pospanost i povećanje telesne mase (244).

Antihistaminici

Ciproheptadin je antihistaminik sa antiserotonergičkim dejstvom koji ispoljava i svojstva kalcijumskih blokatora (238). S obzirom na formulaciju leka u obliku sirupa, povoljan je za primenu i kod najmlađe populacije. Preporučena dnevna doza leka iznosi 0,2 – 0,4 mg/kg TM (238). Moguća neželjena dejstva leka su pospanost i povećanje telesne mase (235).

1.10.2.2 Nefarmakološka profilaksa migrene

Pod nefarmakološkom profilaksom se podrazumeva promena životnih navika, prepoznavanje i izbegavanje provokativnih činilaca za pojavu migrene, primena različitih suplemenata i vitamina kao i kognitivno-bihejvioralna terapija (231).

Upotreba magnezijuma (Mg) u profilaksi migrene bazira se na činjenici da se u poređenju sa zdravim ispitanicima, nedostatak ovog minerala znatno češće registruje kod osoba sa migrenom (263). Magnezijum je esencijalni element koji ima ulogu kofaktora u više od 300 enzimskih reakcija i učestvuje u metabolizmu glukoze, adenozin trifosfata i brojnim drugim procesima u organizmu (264,265). Nedostatak Mg može da dovede do pojačane agregacije trombocita, povećanog oslobađanja serotonina i cerebralnog vazospazma (266,267). Takođe, hipomagnezijemija utiče na osetljivost N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora na glutamat, stvaranje toksičnih količina azotnog oksida i pokretanje kortikalne napredujuće depresije sa posledičnom neuralnom citotoksičnošću (268,269). Nema jasnih preporuka o doziranju Mg kod dece. U

istraživanju Wanga i sar. prosečna doza Mg kod dece iznosila je 9mg/kgTM (270). Najčešće ispoljeno neželjeno dejstvo Mg je dijareja (231).

Istraživanja na malom broju ispitanika su pokazala da riboflavin (200-400mg dnevno), koenzim Q10 (100mg dnevno) kao i vitamin D mogu da budu efikasni u smanjenju učestalosti migrenskih napada (231).

Kognitivno-bihejvioralna terapija (KBT), metode relaksacije i opuštanja pacijenata su takođe od značaja u profilaksi migrene (271).

1.11 Komplikacije migrene

U moguće komplikacije migrene spadaju: migrenski status, perzistentna aura bez infarkta, migrenski infarkt i migrenskom aurom provocirani epileptički napadi (5).

Migrenski status podrazumeva napad migrene koji traje duže od 72h. Glavobolja je kontinuirana, migrenskog karaktera i onesposobljavajuća. Lečenje se sprovodi u bolničkim uslovima (5).

U slučaju da simptomi aure traju duže od jedne nedelje a metodama neuroslikanja se ne registruju znaci moždanog infarkta, zadovoljeni su kriterijumi MKG za **perzistentnu auru bez infarkta** (PMA) (5,272). Izdvojena su dva podtipa ovog poremećaja- PMA sa tipičnom aurom i PMA sa perzistentnim vizuelnim poremećajem (273). Simptomi se češće javljaju kod osoba ženskog pola i mogu da traju mesecima ili godinama (272). Većina lekova koji se koriste u lečenju migrene, izuzev lamotrigina i valproata, se pokazala neefikasnim kod PMA (274).

Migrenski infarkt (MI) je retka komplikacija migrene sa aurom. Incidencija MI se, prema rezultatima različitih istraživanja, kreće u rasponu od 0,8 do 3,36:100.000 individua (275,276) i predstavlja svega 1% uzroka ishemičkog moždanog udara (IMU) (277) (osim kod mlađih muških osoba gde je stepen zastupljenosti MI oko 20% svih IMU) (278). Migrenski infarkt počinje tipičnim atakom migrene sa aurom ali jetrajanje jednog ili više simptoma aure duže od 60 minuta (5). Metodama neuroslikanja se potvrđuju znaci ishemičkog moždanog infarkta u odgovarajućem području mozga (5). Analizom MR nalaza pacijenata sa MI utvrđeno je da većina ima infarkcije u posteriornoj cirkulaciji (279). Migrenski infarkt se češće javlja kod osoba ženskog pola (277). Patogeneza razvoja MI nije sa sigurnošću utvrđena. Smatra se da u osnovi poremećaja leži proces kortikalne šireće depresije koja dovodi do regionalne

ishemije (95,96). U toku CSD talas neuronalne depolarizacije se širi od okcipitalnog regiona anteriorno, uz posledičnu redukciju cerebralnog protoka (95,96). Činjenica da se većina MI javlja u posteriornoj cirkulaciji podržava ovu teoriju (279,280). Ostale teorije mehanizma nastanka MI se odnose na vaskularnu hiperkoagulabilnost vezanu za aktivirani endotelijalni sistem ili neželjeni efekat pojedinih lekova (ergot alkaloidai triptana) koji se koriste u lečenju migrene (281). Kod svakog pacijenta sa MI treba sprovesti detaljno kliničko ispitivanje u cilju isključenja drugih etiologija moždane ishemije (273). Neoophodno je izbegavati lekove za prekid akutnog napada koji mogu dovesti do vazokonstrikcije (277). Kod pacijenata sa MI se preporučuje sekundarna prevencija recidiva primenom antiagregacione terapije (277). Od lekova koji se koriste u prevenciji migrenskih napada, samo je za lamotrigin utvrđeno da smanjuje učestalost migrenskih aura (282). Prognoza MI je najčešće dobra, a prema radu Laurrela i sar. kod većine bolesnika dolazi do kompletnog neurološkog oporavka ili zaostajanja malog rezidualnog deficita (277).

Migrenskom aurom provocirani epileptički napad predstavlja epileptički napad koji nastaje u toku ili unutar jedan sat od početka migrenske aure kod osoba koje inače imaju migrenu sa aurom (5). Najčešće se opisuju generalizovani toničko-klonički napadi (50%), potom složeni ili jednostavni žarišni napadi (212). U istraživanju Verottija i sar. utvrđeno je da kod 28% bolesnika interiktalni EEG pokazuje generalizovane, a kod 34% fokalne promene (212).

1.12 Tok i prognoza

Pojedine kliničke karakteristike i učestalost migrenskih glavobolja se menjaju prelaskom iz detinjstva u odraslo doba (283). Lokalizacija bola, koja je u detinjstvu primarno holocefalgična, vremenom postaje jednostrana, a udruženi simptomi kao što su mučnina, povraćanje, foto i fonofobija se značajno redukuju (283). Trajanje migrenskog napada je kod dece znatno kraće (nekad samo 30 minuta), ali se značajno produžava u adultnom dobu, dok se intenzitet bola najčešće povećava (283). Prevalencija glavobolja se u adolescenciji i odraslom dobu značajno smanjuje kod osoba muškog pola (284). Kod osoba ženskog pola se prevalencija povećava, kao i učestalost i intenzitet migrenskih napada (284). Pogoršanje napada usled fizičke aktivnosti kao i olakšanje tegoba nakon odmora ili spavanja nisu tako izraženi kao u

dečjem dobu (284). Uticaj stresa na pojavu glavobolja se u periodu tranzicije smanjuje, a precipitujući faktori koji postaju značajni u odraslom dobu su pušenje i konzumiranje alkohola (285).

Remisija bolesti se, prema rezultatima populacionih studija, registruje kod 17-34% a perzistiranje migrene kod 20-48% obolelih (286-288). Evolucija epizodične migrene u glavobolju tenzionog tipa i obratno se javlja kod oko četvrtine obolelih (289).

Kod oko 3-4% odraslih osoba i 1-2% dece sa migrenom godišnje dolazi do progresije epizodične u hroničnu migrenu (290,291). Hronična migrena se karakteriše prisustvom glavobolje 15 i više dana mesečno, tokom perioda dužeg od tri meseca. Glavobolja migrenskog tipa mora biti prisutna minimum osam dana mesečno (5).

1.12.1 Faktori rizika za lošiji ishod migrene

Mlađi uzrast u vreme početka migrene je jedan od važnih prediktora perzistiranja tegoba i u adultnom dobu (292). U radu Hernandez-Lattoreove, deca kod kojih je migrena počela pre šeste godine života su imala 4,2 puta veći rizik da imaju migrenu i u odraslom dobu u poređenju sa decom sa početkom migrene između šeste i desete godine života (292). Umeren ili težak intenzitet glavobolje u vreme pojave migrene se navodi kao faktor rizika za lošiju prognozu (293). Tokom osmogodišnjeg praćenja 100 dece sa migrenom, Guidetti i Galli su utvrdili poboljšanje kod 45% i remisiju kod 34% obolelih (286). Prognoza migrene je, prema rezultatima ovog istraživanja, najviše zavisila od pola ispitanika (remisija kod osoba muškog pola iznosila je 52,5% nasuprot 21,7% kod osoba ženskog pola) (286).

Udružena komorbidna stanja (gojaznost, opstruktivna apneja spavanja) kao i psihijatrijski poremećaji, pre svega anksioznost i depresivnost, povećavaju rizik od razvoja hronične migrene (291).

Utvrđeno je da incidencija hronične migrene progresivno raste sa povećanjem učestalosti glavobolja (294). Takođe, rizik za razvoj hronične migrene se značajno povećava kod osobasa migrenom koje svakodnevno ili skoro svakodnevno uzimaju analgetike, prvenstveno triptane i opijate (294,295). Glavobolja prekomerne upotrebe analgetika može da se javi kod osoba koje, zbog učestalih glavobolja (prvenstveno migrene ili glavobolje tenzionog tipa), često uzimaju lekove protiv bolova (295). Procenjeno je da oko 1% svetske populacije pati od ovog oblika hronične

glavobolje, koja remeti kvalitet života obolelog i dovodi do značajne onesposobljenosti (295). Osnovnu meru lečenja predstavlja potpuna obustava primenjivanih analgetika. Lečenje se sprovodi u ambulantnim ili hospitalnim uslovima s obzirom da se kod bolesnika razvija apstinencijalni sindrom, pogoršanje intenziteta glavobolja, nakon obustave analgetika koje su koristili (295). Uvođenje profilaktičke terapije smanjuje rizik od relapsa (295).

1.13 Komorbidna stanja

Komorbidna stanja udružena sa migrenom su brojna – gojaznost, astma, kardiovaskularne i cerebrovaskularne bolesti, epilepsija (294-302). Pojava poremećaja hiperaktivnosti i pažnje, kao i psihopatoloških poremećaja (anksioznosti i depresivnosti) takođe je češća kod osoba sa migrenom u poređenju sa opštom populacijom (303,304).

1.13.1 Ishemijski moždani udar

Udruženost migrene i ishemijskog moždanog udara (IMU) poznata je decenijama (300). Ishemijski moždani udar može da se javi u periodu između epizoda migrene ili tokom samog migrenskog napada sa aurom (migrenski infarkt) (5). Populacione studije su pokazale da je rizik od IMU dvostruko veći kod osoba sa migrenom sa aurom, nezvano za pol (301,305). Ukoliko se radi o ženskim osobama mlađim od 45 godina, taj rizik je tri puta veći (306). Pušenje, uzimanje kontraceptivnih pilula i hipertenzija dodatno višestruko povećavaju rizik od IMU (307). Migrena sa aurom je takođe udružena sa većim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja (uključujući infarkt miokarda) i disekcije cervikalnih arterija (298,308). Osobe sa migrenom pokazuju veću učestalost promena u beloj masi mozga i moždanih infarkcija lakunarnog tipa (309). Ove promene su pretežno lokalizovane u posteriornoj cirkulaciji mozga i njihov nastanak je u direktnoj korelaciji sa učestalošću migrenskih napada (309). U studiji Kruit i saradnika, utvrđeno je da osobe sa migrenom imaju 12 puta veći rizik od nastanka cerebelarnih infarkta i da taj rizik raste sa povećanjem frekvencije napada (310).

Pretpostavlja se da različiti faktori dovode do ishemijskih bolesti srca i miokarda: disfunkcija endotela, poremećena vaskularna reaktivnost (311), disfunkcija trombocita (312), abnormalnosti faktora koagulacije (313) i genetička predispozicija (314).

1.13.2 Epilepsija

Komorbiditet između migrene i epilepsije se navodi u literaturi još od početka prošlog veka (315). Smatra se da u osnovi oba poremećaja leži kortikalna ćelijska hiperekscitabilnost koja pokreće talas kortikalne šireće depresije kod bolesnika sa migrenom, odnosno hipersinhronu aktivnost kod obolelih od epilepsije (316). Drugi pretpostavljeni mehanizmi su poremećaj regulacije jonskih kanala i metabolizma glutamata (212). Smatra se da migrena i epilepsija imaju potencijalnu zajedničku genetičku osnovu čemu govori u prilog činjenica da se mutacije utvrđene kod sva tri oblika PHM mogu registrovati i kod pojedinih tipova epilepsije (317-321). Mutacije u CACN1A2 genu su utvrđene u porodici sa apsansnom epilepsijom i ataksijom (317), a kod pojedinih bolesnika sa parcijalnim napadima registrovane su mutacije u ATP1A2 genu (318,319). Takođe, mutacije u SCN1genu, odgovorne za PHM3 se detektuju i kod bolesnika sa generalizovanom epilepsijom i febrilnim napadima plus sindromom kao i teškom miokloničkom epilepsijom detinjstva -Dravet) (320,321).

Epidemiološke studije su pokazale da je prevalencija epilepsije kod osoba sa migrenom veća nego u opštoj populaciji (5,8% vs 0,5-1%) (322). Epilepsija se češće javlja kod migrene sa aurom u poređenju sa migrenom bez aure (323). Najčešći vidovi epilepsije koji se javljaju kod dece sa migrenom su benigna rolandička epilepsija (324), okcipitalna epilepsija detinjstva sa ranim početkom - Panayiotopoulos-ov sindrom i idiopatska okcipitalna epilepsija detinjstva, Gastaut-ov sindrom (325). Utvrđeno je, takođe, da skoro četvrtina dece sa epilepsijom ima migrenske glavobolje (326). Migrena može da se javi preiktalno, da bude deo epileptičkog napada (migralsepsija, hemicrania epileptica, migrenskom aurom provociran epileptički napad, ili da se ispolji postiktalno (327). Postiktalna glavobolja je, prema pojedinim istraživanjima, utvrđena kod 60-70% bolesnika sa epilepsijom (327).

S obzirom na preklapanje kliničkih karakteristika, nekada je teško razlikovati epileptički napad od pojedinih varijanti migrene sa aurom (acefalgična migrena, akutna konfuziona migrena, retinalna migrena, PHM, migrena sa aurom moždanog stabla) (328,329). Neophodan je, takođe, dijagnostički oprez kod epileptičkih sindroma detinjstva koji se ispoljavaju vizuelnim (Gastoov sindrom) ili autonomnim

poremećajima (Panayiotopoulosov sindrom) sa ili bez pridružene glavobolje (325,328,329).

1.13.3 Psihopatološki poremećaji

Brojne populacione studije su pokazale postojanje udruženosti između migrene i pojedinih psihijatrijskih poremećaja, pre svega anksioznosti i depresivnosti (303,304,330,331). Procenjeno je da je prevalencija navedenih poremećaja dva do pet puta veća kod osoba sa migrenom u odnosu na opštu populaciju (330,332,333). Psihopatološka ispoljavanja značajno povećavaju rizik od hronifikacije, odnosno evolucije epizodične u hroničnu migrenu (303,334). Takođe, navedena komorbidna stanja povećavaju onesposobljenost usled migrene, negativno utiču na kvalitet života obolelih kao i na ishod lečenja (334).

1.13.3.1 Depresija

Postojanje hroničnog bola kod dece i odraslih osoba je udruženo sa ispoljavanjem simptomade depresije (335). Prema rezultatima nekoliko istraživanja osobe sa migrenom su u 2 do 4 puta većem riziku da imaju simptome depresije u odnosu na zdravu populaciju (330,332,332,336). Meta analiza rezultata 12 populacionih studija o povezanosti ova dva oboljenja pokazala je da se incidencija depresije kod odraslih osoba sa migrenom kretala u širokom rasponu od 8,6 do 47,9% (304). U studiji sprovedenoj u Velikoj Britaniji i SAD, postojanje depresivnih simptoma utvrđeno je kod 47% odraslih osoba sa migrenom dok je taj procenat u populaciji zdravih osoba bio značajno manji-17% (336). Slični rezultati su dobijeni i u studiji Bresloua i saradnika (333). Pojava depresije je češća kod osoba samigrenom sa austom i hroničnom migrenom (334). Takođe, stepen depresije je u značajnoj korelaciji sa učestalošću migrenskih napada (337).

Istraživanja udruženosti migrene i depresije kod dece i adolescenata pokazuju oprečne rezultate. Iako većina publikovanih radova ukazuje na postojanje komorbiditeta između migrene i depresije (338-340), ova uzročna povezanost nije potvrđena u drugim pedijatrijskim studijama (341-343). Takođe, rezultati pojedinih studija pokazuju da se stopa depresivnosti kod dece sa migrenom, iako veća u odnosu na zdrave vršnjake, nalazi u opsegu normalnih vrednosti (344).

1.13.3.2 Anksioznost

Populacione studije su pokazale veću prevalenciju anksioznih poremećaja kod osoba sa migrenom u poređenju sa opštom populacijom (345,346). Smatra se da više od polovine bolesnika sa migrenom u nekom periodu života ispolji anksiozne poremećaje (347). Rezultati istraživanja sprovedenog u Švajcarskoj među mlađim odraslim osobama sa i bez migrenskih glavobolja, pokazala su da je rizik od ispoljavanja anksioznosti dvostruko veći kod osoba sa migrenom nego u opštoj populaciji (31,2% vs 14,1%) (345). U radu McWilliamsa i saradnika utvrđena je značajna povezanost migrene i anksioznih poremećaja. Ovi poremećaji su zabeleženi kod 9,1% osoba sa migrenom i samo 2,5% zdravih osoba (348). Prema rezultatima drugih istraživanja, između migrene i anksioznih poremećaja postoji snažnija povezanost u poređenju sa afektivnim poremećajima (345). Prevalencija anksioznosti je veća kod osoba sa hroničnom u poređenju sa epizodičnom migrenom (336). Bolesnici sa anksioznim poremećajima supod većim rizikom za nastanak migrene kao i obratno (348). Studije sprovedene u populaciji dece i adolescenata sa migrenom takođe pokazuju veću učestalost anksioznih poremećaja u poređenju sa zdravim vršnjacima (349,350). Smatra se da anksioznost može predstavljati precipitujući faktor koji povećava rizik za glavobolju (349-351). Pojedini autori navode da deca koja boluju od migrene mogu biti osetljivija na svakodnevne stresogene faktore i imati manje sposobnosti da se izbore sa stresom i anksioznošću što vodi ka povećanju učestalosti i pogoršanju glavobolja (351,352).

Nije neuobičajeno da se anksioznost i depresija javljaju udruženo sa migrenom (345,353). Prema Merikangasu i sar., anksioznost kod dece prethodi migreni, dok migrena ispoljena u detinjstvu vodi ka razvoju depresije u kasnijem životnom dobu (345). Utvrđeno je da značajan broj osoba sa depresijom pati i od anksioznosti, ali anksiozne osobe ne moraju ispoljavati i simptome depresivnosti (354). Breslau i sar. su utvrdili da udružena pojava anksioznosti i migrene povećava rizik za depresiju major. Naime, rizik za pojavu depresije kod osoba sa migrenom je 2,7 puta veći u poređenju sa opštom populacijom, ali se višestruko povećava ukoliko pored migrene postoje i simptomi anksioznih poremećaja (353).

Anksioznost i depresija predstavljaju faktore rizika za evoluciju epizodične u hroničnu migrenu (355). Guidetti i saradnici su pratili postojanje komorbiditeta kod 100 ispitanika sa epizodičnom migrenom ili glavoboljom tenzionog tipa. Pri inicijalnom ispitivanju je anksioznost bila značajno udružena sa epizodičnom migrenom. Osam godina kasnije, anksiozni poremećaji su bili prediktori perzistiranja ili pogoršanja glavobolja kod oko 70% obolelih (355).

Postoji nekoliko hipoteza o mogućim uzrocima komorbiditeta migrene i psihijatrijskih poremećaja (jednosmerni ili dvosmerni model povezanosti, zajednički genetički ili faktori rizika iz sredine kao i određeni neurobiološki mehanizmi) (330, 356,357).

Prema jednosmernom uzročnom modelu jedno oboljenje može uzrokovati pojavu drugog ili obrnuto (356). Međutim, smatra se da je ovo pojednostavljena teorija i da između migrene i depresivnosti postoji dvosmerna veza, u kojoj svako oboljenje ponaosob povećava incidenciju nastanka drugog oboljenja (357,358). Breslau i saradnici su sprovedi istraživanje o međusobnom uticaju migrene ili depresije na novonastalu pojavu drugog oboljenja tokom dvogodišnjeg praćenja ispitanika (330). Rezultati ovog istraživanja su pokazali da je incidencija novonastale depresije u grupi ispitanika sa migrenom iznosila 10,5% u poređenju sa 2% kod zdravih ispitanika. Obratno, utvrđena je veća incidencija migrene u grupi bolesnika sa depresijom (9,3%) u poređenju sa kontrolnom grupom (2.9%) (330).

Dokazano je da članovi porodica osoba sa migrenom imaju dvostruko veći rizik za pojavu migrenskih glavobolja kao i da se sličan rizik registruje i kod srodnika osoba sa anksioznim poremećajima (359). Nasuprot tome, nije utvrđena značajna povezanost između migrene kod probanda i postojanja psihijatrijskih poremećaja kod njihovih srodnika što upućuje na zaključak da između ovih poremećaja postoji tzv. sindromska povezanost (359).

Potencijalni neurobiološki mehanizmi kojima se mogu objasniti udruženost migrene i psihopatoloških stanja su serotonergička i dopaminergička disfunkcija, centralna senzitivizacija, centralna monoaminergička disfunkcija, disregulacija hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine kao i hormonski uticaji (347,360,361).

1.13.3.3 Poremećaji ponašanja i poremećaj pažnje sa ili bez hiperaktivnosti

Migrena i poremećaj ponašanja i poremećaj pažnje sa ili bez hiperaktivnosti (hiperkinetski poremećaj, engl. "Attention deficit/hyperactivity disorder – ADHD") se u dečjem uzrastu javljaju sa prevalencijom od oko 10% pojedinačno (362). Nema mnogo istraživanja vezanih za komorbiditet poremećaja ponašanja, ADHD i migrene (363,364). Fasmer i saradnici su pokazali povećanu prevalenciju ADHD kod osoba sa migrenom u poređenju sa opštom populacijom (365). Takođe, anksioznost i depresivnost su bili češći kod bolesnika sa ADHD i migrenom u poređenju sa onima bez migrene (365). Arruda i saradnici su sprovedli istraživanje na velikom uzorku dece uzrasta od 5 do 12 godina. Utvrđeno je da je prevalencija ADHD iznosila 10,8% kod dece sa migrenom u poređenju sa kontrolnom grupom (2,6%). Rizik za komorbiditet je bio veći kod dece sa hroničnom u poređenju sa epizodičnom migrenom (363). Slična udruženost nije dokazana sa glavoboljom tenzionog tipa. Veća učestalost glavobolja i lošiji uspeh u školi, prema rezultatima ovog istraživanja, gotovo osmostruko povećavaju rizik za hiperkinetski i poremećaje ponašanja (363).

Moguće je da je komorbiditet između ova dva oboljenja posledica poremećaja dopaminergičkog sistema, abnormalnosti hipotalamo-hipofizno-adrenalnog sistema, metabolizma gvožđa u mozgu ili genetičkih faktora (365).

1.14 Kvalitet života dece i adolescenata sa migrenom

Pojam kvaliteta života se u literaturi pominje još od dvadesetih godina prošlog veka (366). Prvenstveno je uveden u ekonomske svrhe i odnosio se na životni standard pojedinca, ali se tokom vremena koncept kvaliteta života preusmerio sa objektivnih na subjektivne pokazatelje zadovoljstva i sreće pojedinca (367). Postojanje brojnih definicija govori u prilog različitom poimanju koncepta kvaliteta života. Prema definiciji Svetske zdravstvene organizacije (SZO), kvalitet života se definiše kao percepcija pojedinca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kome živi, kao i u odnosu na sopstvene ciljeve, očekivanja, standarde i interesovanja (368). To je multidimenzionalni koncept koji čine nekoliko aspekata: fizičko zdravlje, psihološki status, materijalna nezavisnost, samostalnost, socijalni odnosi kao i odnos prema spoljašnjem svetu (368). Pojam kvaliteta života se između ostalog, vezuje za pojam zdravlja. Prema definiciji SZO, zdravlje predstavlja stanje

potpunog fizičkog, socijalnog i psihičkog blagostanja a ne samo odsustvo bolesti (368). Kvalitet života povezan sa zdravljem se definiše kao subjektivni doživljaj bolesnika o uticaju bolesti i primenjene terapije na bolesnika i njegovo funkcionisanje u društvu, obuhvatajući fizičko, psihološko (emocionalno i kognitivno) i socijalno funkcionisanje (369). Smatra se da u proceni efikasnosti neke primenjene terapijske procedure treba razmatrati ne samo dužinu već i kvalitet života bolesnika (370).

Procena kvaliteta života kod bolesnika sa hroničnim bolestima je postao nezaobilazan deo procene težine njihove bolesti (371). Primenom različitih skorova koji se koriste kod obolelih od hroničnih bolesti mogu se blagovremeno uočiti poteškoće koje imaju u svakodnevnom funkcionisanju (372). Kod pacijenata sa migrenom, subjektivni doživljaj glavobolje i odsustvo kliničkih pokazatelja bolesti ostavljaju lekara bez objektivnog standarda za praćenje uticaja glavobolje na život pacijenta. Korišćenje upitnika i skorova daje mogućnost praćenja efekata terapije, funkcionalnog statusa i kvaliteta života obolelih kako u toku tako i između migrenskih ataka (6). Upitnike popunjavaju bolesnici, a postoje i posebno prilagođeni upitnici za roditelje i zakonske staratelje. Upitnici koji se koriste za ispitivanje kvaliteta života mogu biti opšti i specifični za određeno oboljenje (373). Opšti (generički) upitnici izražavaju meru zdravstvenog stanja i oštećenja zdravlja. Ovi upitnici omogućavaju sagledavanje i poređenje kvaliteta života kako obolelih tako i zdravih ljudi, bolesnika koji boluju od iste bolesti kao i između različitih populacija bolesnika (373). Takođe se mogu koristiti za praćenje kvaliteta života bolesnika u odnosu na primenu različitih medicinskih procedura ili terapijskih protokola (373). Upitnici specifični za oboljenje se odnose na sagledavanje funkcionisanja u područjima koja su od važnosti za obolele od određene bolesti. Nedostatak ovih upitnika je u tome što se ne mogu primeniti naopštu populaciju (370). Za sve upitnike neophodna je jezička i kulturološka adaptacija (374).

Najčešće korišćeni **opšti upitnici** kod adultnih bolesnika sa migrenom su *Upitnik SF-36* (engl. Short form - 36) (375) i *WHO-DAS II* (engl. World Health Organisation Disability Assessment Schedule, second version) (376). Kod dece se uglavnom primenjuje Pedijatrijski upitnik o kvalitetu života (PedsQL Quality of Life Scale)(371) i *Upitnik za procenu kvaliteta života kod dece i adolescenata* verzija od 27 pitanja (engl. KIDSCREEN-27) (377). Ovaj upitnik je korišćen i u našem istraživanju a za njega je izvršena jezička i kulturološka adaptacija (378).

Upitnik za procenu onesposobljenosti usled migrene (engl. Migraine Disability Assessment tool – MIDAS)(379) i njegova pedijatrijska verzija (PedMIDAS) (380) spadaju u grupu **specifičnih upitnika** za procenu kvaliteta života osoba sa migrenom.

Prema SZO, onesposobljenost se definiše kao efekat bolesti na radnu sposobnost pojedinca i na funkcionisanje na drugim poljima kao što su kućni poslovi, rekreacija, porodične, društvene i druge aktivnosti (381). Migrena se ubraja među 20 najčešćih uzroka onesposobljenosti u svetu (1). Slično drugim hroničnim bolestima, migrena ima negativan uticaj na svakodnevno funkcionisanje. Iznenadjući su rezultati pojedinih istraživanja prema kojima migrena ima veći negativan uticaj na kvalitet života u poređenju sa drugim hroničnim bolestima kao što su npr. dijabetes i hipertenzija (382). S obzirom da je prevalencija bolesti najveća u najproduktivnijem životnom dobu obolelih (između druge i četvrte decenije života (46), neosporan je ekonomski uticaj migrene na društvo. Direktni troškovi vezani za migrenu se odnose na troškove lečenja (posete lekaru, hitnoj službi, eventualnu hospitalizaciju, troškove akutne i profilaktičke terapije) (231). Prema rezultatima evropskog istraživanja, procenjeno je da ukupni godišnji troškovi lečenja osobe sa migrenom iznose oko 1222 eura, od čega se najveći deonovca odnosi na indirektno troškove uzrokovane odsustvom sa posla i smanjenom produktivnošću za vreme ataka glavobolje (383). Podaci istraživanja ukazuju da su u SAD nešto viši troškovi lečenja obolelih od migrene (oko 1532 dolara godišnje) (384). Prema rezultatima istraživanja Hua i saradnika, godišnji troškovi društva u celini u SAD iznose oko 84 biliona dolara, dok troškovi poslodavaca, zbog smanjene produktivnosti usled migrene iznose 13 biliona dolara (385).

Migrena je hronično oboljenje koje uzrokuje onesposobljenost sa nepredvidljivim, epizodičnim, intenzivnim glavoboljama praćenim udruženim simptomima. Ove tegobe dovode do značajnog pada u dnevnom funkcionisanju i kvalitetu života (6). Pokazano je da umeren napad migrene može u velikoj meri poremetiti normalne dnevne aktivnosti i značajno uticati na fizičke, emocionalne i socijalne aspekte svakodnevnog funkcionisanja (6). Prema rezultatima istraživanja sprovedenih u zapadnoj Americi, Japanu i Evropi, oko tri četvrtine osoba sa migrenom ima smanjenu sposobnost funkcionisanja tokom napada glavobolje, dok oko polovina obolelih ispoljava težu onesposobljenost (386,387). Slični rezultati dobijeni su i kanadskim istraživanjem, prema kojem skoro polovina obolelih u toku migrenskog ataka mora da prekine

uobičajene aktivnosti, dok skoro trećina, zbog težine napada, mora da ostane u krevetu (388). Ukoliko osoba dobije migrenski napad u toku radnog dana, produktivnost opada za više od 50%, dok oko 85% obolelih nije u stanju da obavlja uobičajene kućne aktivnosti (42,389). Oko 70% ispitanika je navelo da ima probleme u interpersonalnim odnosima i porodičnom funkcionisanju, dok su njihove uobičajene dnevne aktivnosti redukovane ili izmenjene tokom 78% migrenskih napada (385). Osobe sa migrenom često imaju osećaj krivice zbog nemogućnosti obavljanja porodičnih dužnosti, a ujedno i strah da će napad migrene uticati na porodične aktivnosti (389). Oko 32% obolelih izbegava planiranje porodičnih aktivnosti kako bi predupredili otkazivanje ili remećenje istih zbog potencijalnog napada migrene (390). U studiji Liptona i saradnika, 50-73% osoba sa migrenom i 20-60% njihovih partnera je navelo da migrena ima negativan uticaj na porodične odnose (389).

Migrena utiče na kvalitet života i između napada (391,392). U poređenju sa osobama koje nemaju migrenu, oboleli pokazuju emocionalnu nestabilnost, gubitak satisfakcije i poremećaje spavanja (8). Oko polovina obolelih navodi da se ne oporavi u potpunosti između napada (393). Strah i zabrinutost zbog nepredvidive prirode i intenziteta glavobolje predstavljaju glavne razloge za interiktalni uticaj migrene (393,394).

Rezultati istraživanja u pedijatrijskoj populaciji su pokazali da migrena ima značajan uticaj na kvalitet života obolelog deteta (395,396). Prema rezultatima studije Powersa i sar. (395) sprovedene u grupi od 572 dece i adolescenata sa migrenom uzrasta od 5 do 18 godina, utvrđeno je da je kvalitet života ove dece u svim domenima bio lošiji u odnosu na zdrave ispitanike. Veoma značajan rezultat ovog istraživanja je zaključak da je uticaj migrene na kvalitet života dece jednak uticaju koji imaju juvenilni reumatski artritis i maligni tumori (395). Migrena nema uticaj samo na obolelo dete, već i na članove njegove porodice. Ovaj negativan uticaj nastaje zbog karakteristika bolesti (bol i nepredvidljivost) i opšte onesposobljenosti u toku akutnog migrenskog ataka (7,8). Učestalost i težina migrenskih glavobolja utiču na različite aspekte svakodnevnog života obolelog deteta, uključujući izostanak sa nastave, smanjeno učestvovanje u porodičnim aktivnostima i lošiju socijalizaciju (396).

Migrena ima onesposobljavajući uticaj na svakodnevno funkcionisanje deteta, na lošije fizičko funkcionisanje, mogućnost učestvovanja u različitim socijalnim

aktivnostima, sportu, druženjima, ali i na psihološko funkcionisanje i blagostanje, ispunjavanje školskih obaveza ili zadovoljstvo svojim životom (396,397).

S druge strane, negativan uticaj nastaje i usled brojnih psihosocijalnih faktora od kojih je najzastupljeniji problem u emocionalnom funkcionisanju, sa značajnom prevalencijom anksioznosti i depresivnosti (7,8,403).

2 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovog istraživanja su:

1. Određivanje učestalosti i distribucije osnovnih demografskih i kliničkih parametara kod dece i adolescenata sa migrenom;
2. Validacija upitnika PedMIDAS na srpskom jeziku za procenu onesposobljenosti usled migrene;
3. Utvrđivanje povezanosti relevantnih varijabli bolesti (učestalost glavobolja, težina napada i toka) sa onesposobljenošću i kvalitetom života;
4. Utvrđivanje nivoa anksioznih i depresivnih simptoma i poteškoća u ponašanju kod dece sa migrenom.

3 METODE ISTRAŽIVANJA

Ovo istraživanje je studija praćenja kliničkih karakteristika, toka i svakodnevnog funkcionisanja dece i adolescenata sa migrenom u periodu od šest meseci.

3.1 Ispitanici

Ispitanici u istraživanju bila su deca i adolescent koji koji imaju dijagnozu migrene, kao i njihovi roditelji. Da bi ispitanik bio uključen u studiju neophodno je da ispunjava kriterijume za pedijatrijsku migrenu prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja, 3.izdanje (beta verzija) (5). Ispitanici su dijagnostikovani iz tri centra u Beogradu: Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „dr Vukan Čupić“, Univerzitetska dečija klinika i Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu. Istraživanje je sprovedeno u periodu od 01.10.2015.godine do 31.09.2017.godine.

Ispitanici su konsektivno uključivani, a osnovni kriterijumiza uključivanje u istraživanje bili su: uzrast od 7 do 18 godina, postavljena dijagnoza migrene i saglasnost deteta i roditelja za učestvovanje. Isključujući kriterijumi za učešće u istraživanju bili su izolovano prisustvo nemigrenske glavobolje, prekomerna upotreba analgetika (više od 15 dana mesečno u prethodna tri meseca) i nespremnost dece ili roditelja za saradnju.

3.2 Prikupljanje podataka

Protokol ispitivanja podrazumevao je prikupljanje osnovnih podataka o bolesniku i karakteristikama bolesti kao i prikupljanje podataka o onesposobljenosti dece sa migrenom, kvalitetu života i psihološkim poteškoćama.

U istraživanju su korišćeni sledeći izvori podataka: medicinska dokumentacija, neurološki pregled i upitnici. Kod svakog ispitanika su pri prvom pregledu uzeti osnovni demografski podaci, kao i podaci o kliničkim karakteristikama bolesti i terapijskom postupku. Za prikupljanje demografskih i kliničkih podataka korišćen je strukturisani upitnik koji je razvijen za ovo istraživanje (Prilog I).

Svi ispitanici su neurološki pregledani na početku istraživanja.

3.3 Upitnici

3.3.1 Procena onesposobljenosti usled pedijatrijske migrene

Upitnik za procenu onesposobljenosti usled pedijatrijske migrene (PedMIDAS). PedMIDAS je upitnik koji ima šest pitanja koje se odnose na nivo onesposobljenosti odnosno nemogućnost učestvovanja u aktivnostima usled pedijatrijske migrene (380,399). Prva tri pitanja procenjuju uticaj glavobolje na školske aktivnosti, odnosno celodnevno izostajanje iz škole, delimično izostajanje iz škole i sniženu sposobnost funkcionisanja u školi. Četvrto pitanje procenjuje uticaj glavobolje na aktivnosti kod kuće i nemogućnost da dete radi domaće zadatke ili obavlja kućne aktivnosti. Peto i šesto pitanje odnose se na nemogućnost učestvovanja u socijalnim aktivnostima, uključujući sport. Odgovor na svako pitanje predstavlja broj dana u poslednja tri meseca potpune ili delimične nemogućnosti učestvovanja u aktivnostima, a zbir svih odgovora je ukupni PedMIDAS skor. Veći ukupni skor ukazuje na veću onesposobljenost usled migrene (380,399). Takođe, PedMIDAS skor je moguće transformisati u nivo onesposobljenosti i to: bez – mala onesposobljenost, skor 0 – 10; blaga onesposobljenost, skor 11 – 30; umerena onesposobljenost, skor 31-50 i teška onesposobljenost, skor >50 (399,400).

U prvom koraku urađen je prevod i kulturološka adaptacija PedMIDAS upitnika. Upitnik je inicijalno preveden sa engleskog na srpski jezik od strane dva nezavisna prevodioca (forward translation). U drugoj fazi je razvijena jedna srpska verzija koja je prevedena na engleski jezik kako bi se proverio kvalitet prevoda (backward translation). U trećoj fazi, prevod je testiran na grupi dece sa migrenom (pilot testiranje) sa ciljem da se proveriti prevod i da se ispita preciznost pitanja, jasnoća i relevantnost. Nakon toga, razvijena je finalna srpska verzija koje je i korišćena u istraživanju.

3.3.2 Procena kvaliteta života kod dece i adolescenata

Upitnik za procenu kvaliteta života kod dece i adolescenata verzija od 27 pitanja (engl. KIDSCREEN-27). KIDSCREEN je grupa upitnika kojom se procenjuje kvalitet života dece i adolescenata (401). Osnovni upitnik ima 52 pitanja u deset domena kvaliteta života, a kraća verzija 27 pitanja u sledećim skalama: Fizička aktivnost (5 pitanja), Psihološko blagostanje (7 pitanja), Nezavisnost i odnos sa roditeljima (7

pitanja), Socijalna podrška i prijatelji (4 pitanja) i Škola (4 pitanja). Skala Fizička aktivnost procenjuje nivo i sposobnost fizičkog funkcionisanja; skala Psihološko blagostanje procenjuje emocije i psihološko funkcionisanje i blagostanje; skala Nezavisnost i odnos sa roditeljima procenjuje nivo samostalnosti, podršku i odnose sa roditeljima; skala Socijalna podrška i prijatelji procenjuje nivo socijalnog funkcionisanja; skala Škola procenjuje nivo funkcionisanja u školi. Postoji verzija upitnika za dete (samoprocena) i za roditelje/staratelje (procena roditelja) sa jednakim brojem pitanja. Sva pitanja na KIDSCREEN domenima imaju isti format odgovora na Likertovoj skali od 1 – nikada do 5 – uvek. Za svaki domen se formira T-skor srednje vrednosti 50 i standardne devijacije 10 (401). Različite psihometrijske studije su pokazale da upitnik daje pouzdana i validna merenja kvaliteta života (375,401,402), a u istraživanju je upotrebljena srpska verzija (378).

3.3.3 Procena anksioznosti i depresivnosti kod dece

Revidirana skala anksioznosti i depresije kod dece (eng. Revised Children's Anxiety and Depression Scale - RCADS) je korišćena da bi se procenili anksiozni i depresivni simptomi kod ispitanika (403,404). RCADS upitnik ima verziju za samoprocenu i procenu roditelja/staratelja. Obe verzije imaju ukupno 47 pitanja koja se odnose na različite anksiozne simptome (37 pitanja) i simptome depresije (10 pitanja). Sva pitanja imaju format odgovora na Likertovoj skali od 0 – nikada do 3 – uvek, a zbir odgovorenih pitanja daje ukupni skor RCADS Anksioznost i RCADS Depresija. Veći skor ukazuje na veće prisustvo anksioznih odnosno depresivnih simptoma. Za potrebe ovog istraživanja izračunati su T-skorovi za obe skale, a T-skor ≥ 70 ukazuje na simptome koji su prisutni u kliničkom opsegu, tj. verovatno prisustvo nekog anksioznog poremećaja i/ili depresije. Psihometrijske studije su pokazale da upitnik daje pouzdana i validna merenja navedenih simptoma (403,404), a u istraživanju je primenjena srpska verzija (405).

3.3.4 Procena ponašanja

Nisonger upitnik za procenu ponašanja dece urednog razvoja (eng. Nisonger Child Behavior Rating Form TIQ version – NCBRF) je korišćen da bi se procenili simptomi poremećaja ponašanja i ADHDa (406). NCBRF je upitnik koju popunjavanju

samo roditelji i ima 64 pitanja koja se odgovaraju na Likertovoj skali od 0 – nikada do 3 – uvek, a zbir odgovorenih pitanja daje ukupni skor. Skale NCBRF Poremećaj ponašanja (23 pitanja) i NCBRF ADHD (11 pitanja) su upotrebljeni u ovom istraživanju, gde veći skor znači veće poteškoće u ponašanju. Za potrebe ovog istraživanja izračunati su T-skorovi za obe skale, a T-skor ≥ 70 i više ukazuje na simptome koji su prisutni u kliničkom opsegu, tj. verovatno prisustvo poremećaja ponašanja i/ili hiperkinetskog poremećaja. Psihometrijske studije su pokazale da upitnik daje pouzdana i validna merenja navedenih simptoma (406), a u istraživanju je primenjena srpska verzija upitnika, čiji je proces validacije u toku (Stevanović, lično saopštenje).

3.4 Procedure

Nakon dobijanja saglasnosti i pristanka da učestvuju, ispitanici su popunjavali setove upitnika na redovnim kontrolama kod ordinirajućeg lekara. U istraživanju su korišćeni posebni upitnici za decu i posebni za roditelje/staraoce. Set upitnika za dete je sadržao KIDSCREEN-27 i RCADS upitnik, a set upitnika za roditelje se sastojao od KIDSCREEN -27, RCADS i NCBRF upitnika. Deca i roditelji su odvojeno popunjavali upitnike. PedsMIDAS upitnik je dat posebno, a deca i roditelji se ga popunjavali zajedno kako bi se smanjila verovatnoća pogrešnog prisećanja dece vezano za izostajanje iz škole i smanjene aktivnosti usled prisutnih migrenskih glavobolja. Deca i roditelji su popunjavali upitnike u tri vremena tokom šesto-mesečnog praćenja; prva procena je bila na samom početku studije, druga nakon tri meseca i treća procena nakon šest meseci od prve.

3.5 Statistička analiza

U ovom istraživanju su analizirani sledeći podaci:

Demografski podaci (*nezavisne varijable*): pol, godine starostii udruženi poremećaji ili hronična bolest;

Klinički podaci (*nezavisne varijable*): tip migrene (migrena sa aurom/migrena bez aure), uzrast na početku bolesti (godine starosti) i dužina trajanja migrene (meseci), broj migrenskih napada u prethodnom mesecu, upotreba analgetika, primena profilakse migrene i rezultati dopunskih ispitivanja (nalaz elektroencefalografije (EEG), vizuelnih

evociranih potencijala (VEP), kompjuterizovane tomografije (CT) ili magnetne rezonance (MR) glave);

Skorovi upitnika (zavisne varijable): PedMIDAS, KIDSCREEN – 27 skale, RCADS Anksioznost, RCADS Depresija, NCBRF Poremećaj ponašanja i NCBRF ADHD. U istraživanje su uključeni samo adekvatno popunjeni upitnici.

Metode deskriptivne i analitičke statistike su upotrebljene za analizu podataka. Metode deskriptivne statistike uključivali su: apsolutne vrednosti, procenete, srednja vrednost (\bar{x}) i mere disperzije (standardna devijacija –SD i standardna greška - SE).

Metode analitičke statistike uključivale su:

- Pirsonov χ^2 test za testiranje razlika u nekontinuiranim varijablama;

- t-test za testiranje razlika kontinuiranih varijabli između dve grupe. Veličina promene je izražavana kroz Kohenov d koeficijent i interpretirana je kao mala za vrednost 0,2, srednja za vrednost 0,5 i visoka 0,8 (407).

- Analiza varijanse ponovljenih merenja (engl. Analysis of Variance (ANOVA) for repeated measures) je korišćena da bi se otkrila veličina promene u skorovima upitnika kod merenja u tri vremena. Bonferroni i Greenhouse-Geisser korelacija su primenjene da bi se analizirali parovi skorova i u slučaju kada se značajno odstupa od normalne distribucije. Veličina promene je izražavana kroz parcijalni η^2 i interpretirana je kao mala za vrednost 0,01 small, srednja za vrednost 0,06 i velike za vrednost 0,14 (408). Ukoliko postoji značajna statistička razlika u skorovima tokom procene, analizirano je kako na veličinu promene utiče pol, uzrast, tip migrene i primena profilakse.

- Friedmanov test, sapost-hoc Wilcoxonovom analizom rangova, je upotrebljen da se analizira veličina promene u tri merenja ukupne onesposobljenosti dobijene na osnovu PedMIDAS skora.

- Pirsonov koeficijent korelacije (r) je korišćen za utvrđivanje povezanosti između kontinuiranih varijabli. Korelacioni koeficijent u rasponu 0,1–0,3 je nizak, u rasponu 0,31–0,5 osrednji, a preko 0,5 je visok (409).

- Za potrebe osnovne psihometrijske analize PedMIDAS upitnika izračunate su korigovane pitanje-skor korelacije (Pirsonov koeficijent korelacije) i Kronbahov alfa koeficijent, što ukazuje na unutrašnju konzistentnost merenja upitnika, a koji treba da bude najmanje 0,7 (409).

Za potrebe uporedne analize KIDSCREEN-27 skorova dece sa migrenom i dece iz opšte populacije upotrebljeni su podaci dostupni u literaturi za srpsku verziju upitnika (405). Dostupni su bili podaci za 235 dece (115 muškog i 120 ženskog pola) uzrasta 8-18 godina, \bar{x} (SD) = 12,92 (2,77).

Sve analize urađene su u programskom paketu Statistical Package for Social Sciences 18 (SPSS 18), a vrednosti $p < 0.05$ uzete su kao statistički značajne.

3.6 Etičnost istraživanja

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog Komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu kao i od Etičkih Komiteta klinika u kojima je sprovedeno ispitivanje. Za sve ispitanike koji su uključeni u istraživanje dobijena je pismena saglasnost roditelja/staratelja/.

4 REZULTATI ISTRAŽIVANJA

4.1 Osnovni demografski parametri

U studiju je uključeno 52 ispitanika. Ukupno je bilo 24 (46,2%) ispitanika muškog i 28 (53,8%) ženskog pola. Prosečan uzrast prilikom uključanja u studiju iznosio je 12,49 godina (SD = 2,68) godina i kretao se u rasponu od 7,5 do 17,5 godina. Četiri (7,7%) ispitanika su imala komorbidno stanje; dve ispitanice su imale epilepsiju, jedna ispitanica tikove, a kod jednog ispitanika je utvrđeno postojanje hipopituitarizma. Pozitivna porodična anamneza o postojanju migrene registrovana je kod 35 ispitanika (67,3%).

4.2 Osnovne kliničke karakteristike

Osnovne kliničke karakteristike migrene kod naših ispitanika prikazane su u Tabeli 1.

Većina ispitanika, 36 (69,3%) su imali migrenu bez aure. Od 16 (30,8%) ispitanika koji su imali migrenu sa austom, polovina je imala izolovanu vizuelnu auru (50%) dok je kod sedmero (43,7%) dece vizuelna aura bila udružena sa senzitivnom, motornom austom ili dizartrijom (jednim ili više drugih tipova aure). Sem vizuelne aure, ni jedan drugi tip se nije javljao izolovano već samo udružen sa drugim tipovima aure. Senzitivna aura je registrovana kod 6 (37,5%), jezičko-govorna kod 5 (31,25%) a motorna kod samo jednog (6,25%) ispitanika.

Tabela 1. Kliničke karakteristike bolesti i terapije kod ispitanika (N = 52)

Tip migrene, n (%)	36 (69,3) migrena bez aure 16 (30,8) migrena sa austom
Uzrast početka migrene, \bar{x} (SD) godina, raspon	10,86 (2,97), 5,5-17
Dužina trajanja migrene, \bar{x} (SD) meseci, raspon	18,94 (21,35), 1-96
Broj glavobolja u poslednjih mesec dana, \bar{x} (SD), raspon	4,81 (3,93), 1-14
Upotreba leka za profilaksu, n (%)	35 (67,3) da 17 (32,7) ne

Ukupno je 35 (67,3%) ispitanika imalo terapiju profilakse migrene, od toga 34 (65,4%) je bilo na profilaksi magnezijumom, a jedan (1,9%) topiramatom. Četvoro ispitanika (7,7%) je pre trenutne profilakse magnezijumom dobijalo propranolol, flunarizin ili valproate. Tokom trajanja studije svi ispitanici su povremeno koristili analgetike. Ispitanici nisu koristili druge lekove.

Elektroencefalografija je urađena kod 24 ispitanika, a kod dvoje (8,3%) je nalaz ukazivao na fokalne specifične promene, u odsustvu epilepsije. Nalaz VEP imalo je 8 ispitanika, a kod 6 (75%) je nalaz bio patološki. Dvanaest ispitanika je imalo urađen CT glave, a 28 MR endokranijumasa ili bez angiografije. Nalaz je u svim slučajevima opisan kao uredan.

U nešto većem broju su deca ženskog pola imala migrenu sa aurom, ali ova razlika u odnosu na muški pol nije bila statistički značajna (Tabela 2).

Tabela 2 Raspodela tipa migrena prema polu

Pol	Tip Migrene	
	Migrena bez aure, n (%)	Migrena sa aurom, n (%)
Muški, n = 24	18 (50)	6 (37,5)
Ženski, n = 28	18 (50)	10 (62,5)
χ^2 (df) = 0,69 (3), p = 0,40		

Prosečna starost dece koja su imala migrenu sa aurom bila je statistički značajno veća nego prosečna starost dece kod migrene bez aure (t (df) = -4,59 (50), $p < 0,01$, $d = 1,48$; Tabela 3). Uzrast početka migrene bez aure bio je u proseku u ranijim godinama života nego kod migrene sa aurom (t (df) = -5,07 (50), $p < 0,01$, $d = 1,58$) i to je klinički veoma značajna razlika. Iako postoji trend da migrena bez aure traje duže od migrene sa aurom kod ispitanika, ova razlika nije statistički značajna (t (df) = 1,06 (50), $p = 0,29$). Broj glavobolja u poslednjih mesec dana nije bio statistički značajno različit kod dece koja su imala migrenu sa ili bez aure (t (df) = 1,85 (50), $p = 0,07$).

Tabela 3 Raspodela tipa migrena prema starosti, početku i dužini trajanja migrene i učestalosti glavobolja

	Tip Migrene	\bar{x} ; (SD)	t test (df), p vrednost
Godine starosti	Migrena bez aure, n = 36	11,52 (2,48)	-4,59 (50), <0,01
	Migrena sa aurom, n = 16	14,65 (1,65)	
Uzrast početka migrene	Migrena bez aure, n = 36	9,72 (2,55)	-5,07 (50), <0,01
	Migrena sa aurom, n = 16	13,43 (2,13)	
Dužina trajanja migrene	Migrena bez aure, n = 36	21,03 (22,63)	1,06 (50), 0,29
	Migrena sa aurom, n = 16	14,25 (17,89)	
Broj glavobolja u poslednjih mesec dana	Migrena bez aure, n = 36	5,47 (3,98)	1,87 (50), 0,07
	Migrena sa aurom, n = 16	3,31 (3,49)	

Tri meseca pre inicijalne procene, deca i adolescenti sa migrenom su u proseku 9,63 (11,23) dana propuštala aktivnosti vezane za školu, kuću i druženje sa vršnjacima, dok su u proseku 3,31 (4,68) dana izostajala iz škole.

4.3 Rezultati testiranja

4.3.1 PedMIDAS upitnik– opšte psihometrijske odlike

Za potrebe psihometrijske analize PedMIDAS upitnika urađena statistika je pokazala sledeće rezultate. Analiza distribucije skorova pojedinačnih PedMIDAS pitanja je ukazala da ispitanici daju najveće skorove na pitanju „Koliko dana u protekla tri meseca nisi mogao/la da obavljaš svoje obaveze u kući (kao npr., sređivanje svojih stvari, domaći zadatak i sl.) zbog glavobolja?“ i pitanju „Koliko dana u protekla tri meseca nisi mogao/la da učestvuješ u ostalim aktivnostima zbog glavobolje (kao npr., igranje, izlaženje, sport i sl.)?“, a najmanje skorove na pitanju „Koliko dana si delimično izostajao/la iz škole zbog glavobolja (ne uključuje potpuno izostajanje iz škole na koje se odnosi prvo pitanje)?“ (Tabela 4). Skorovi svih pitanja odstupaju značajno od normalne distribucije, uz tendenciju ispitanika da daju veće skorove. Korigovane pitanje-skor korelacije su značajne i u rasponu su od 0,35 do 0,67.

Tabela 4. Distribucija skorova pojedinačnih PedMIDAS pitanja (N = 52)

	Min-max skor	Skewness (SE)	Kurtosis (SE)	\bar{x} ; \bar{s} (SD)	Korigovana pitanje-skor korelacija
1. ...izostajao/la iz škole zbog glavobolja?	0-20	1,93 (0,33)	3,36 (0,65)	3,31 (4,68)	0,35
2. ...delimično izostajao/la iz škole zbog glavobolja?	0-12	2,05 (0,33)	4,79 (0,65)	1,94 (2,59)	0,41
3. ...funkcionisao/la u školi upola manje nego što možeš zbog glavobolja?	0-22	1,98 (0,33)	3,11 (0,65)	3,75 (5,61)	0,83
4. ...mogao/la da obavljaš svoje obaveze u kući zbog glavobolja?	0-36	2,79 (0,33)	8,45 (0,65)	4,62 (7,15)	0,67
5. ...mogao/la da učestvuješ u ostalim aktivnostima zbog glavobolje?	0-25	1,71 (0,33)	2,82 (0,65)	5,02 (5,56)	0,60
6. ...učestvovao/la u aktivnostima upola manje snage nego što možeš?	0-30	2,40 (0,33)	7,66 (0,65)	3,90 (5,71)	0,61

U Tabeli 5 data je distribucija ukupnog PedMIDAS skora. Raspon mogućih skorova na PedMIDAS upitniku kod naših ispitanika bio je od 0 do 90. Broj ispitanika sa minimalnim i maksimalnim skorom je ispod 5%. Postoji značajno odstupanje od normalne distribucije (odnos skewness i kurtosis) ukupnog PedMIDAS skora. Kronbahov α koeficijent ukupnog PedMIDAS skora je 0,81, što ukazuje na zadovoljavajuću unutrašnja konzistentnost merenja.

Tabela 5. Distribucija ukupnog PedMIDAS skora (N = 52)

	Raspon skora	% ispitanika sa min. skorom	% ispitanika sa max. skorom	Skewness (SE)/Kurtosis (SE)	\bar{x} ; \bar{s} (SD)	
PedsMIDAS	0-90	3,8	1,9	1,55 (0,33)/ 1,76 (0,65)	22,54 (23,19)	,81

Analizirana je povezanost demografskih i kliničkih parametara sa PedMIDAS skorom (Tabela 6). PedMIDAS skor je statistički značajno korelirao sa brojem glavobolja u poslednjih mesec dana ($r = 0,67$, $p < 0,01$).

Tabela 6. Povezanost demografskih i kliničkih parametara i PedMIDAS skora (N = 52)

	Pol	Godine starosti	Uzrast početka migrene	Dužina trajanja migrene	Tip Migrene	Broj glavobolja u poslednjih mesec dana	Komorbidno stanje	Uspeh u školi
PedsMIDAS	0,14	0,19	0,17	0,01	-0,16	0,67*	-0,08	-0,19
*p < 0,01								

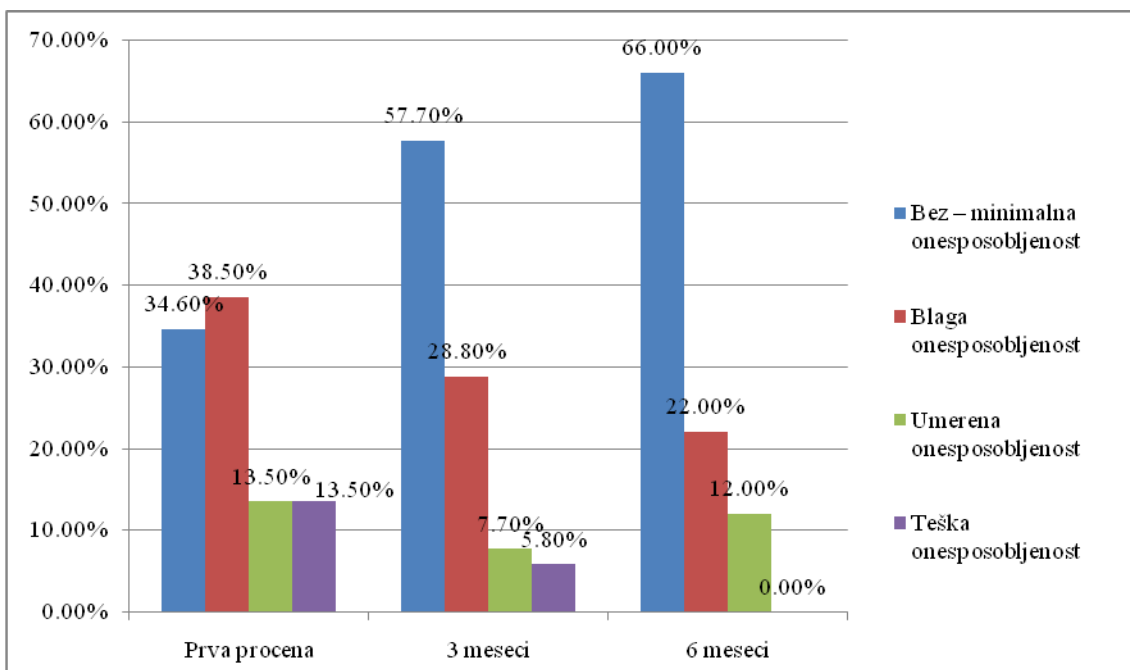
4.3.1.1 Analiza onesposobljenosti usled migrene

Tokom perioda praćenja od šest meseci dvoje ispitanika muškog pola nije došlo na planiranu posetu, te su skorovi PedMIDAS upitnika procenjeni na početku, nakon tri i nakon šest meseci bili dostupni za 50 ispitanika.

Skorovi PedMIDAS ne razlikuju se značajno u odnosu na pol ($t_{\text{početak}}$ (df) = -1,83 (50), t_3 meseca (df) = -0,14 (50), t_6 meseca (df) = 0,43 (48); $p \geq 0,07$), uzrast ($t_{\text{početak}}$ (df) = -1,19 (50), t_3 meseca (df) = -0,45 (50), t_6 meseca (df) = -0,04 (48); $p \geq 0,24$) i tip migrene u ($t_{\text{početak}}$ (df) = 0,76 (50), t_3 meseca (df) = -1,11 (50), t_6 meseca (df) = -0,58 (48); $p \geq 0,27$) kroz tri vremena procene. PedMIDAS skorovi razlikuju se značajno u odnosu na to da li su ispitanici imali profilaksu u početnoj proceni ($t_{\text{početak}}$ (df) = -3,05 (50), $p = 0,004$), dok u ostala dva vremena procene nema razlike (t_3 meseca (df) = -1,83 (50), t_6 meseca (df) = 0,95 (48); $p \geq 0,07$). U periodu praćenja, PedMIDAS skor je visoko korelirao sa brojem glavobolja u poslednjih mesec dana pre procene ($r_{\text{početak}} = 0,65$, r_3 meseci = 0,59, r_6 meseci = 0,81, $p < 0,01$).

U periodu praćenja od šest meseci, PedMIDAS skorovi klinički značajno opadaju ($x;^{-}$ (SD) $_{\text{početak}} = 22,72$ (23,39), $x;^{-}$ (SD) $_3$ meseci = 14,60 (17,63), $x;^{-}$ (SD) $_6$ meseci = 9,58 (12,48); F (df) = 11,81 (1,6), $p < 0,01$, parcijalni $\eta^2 = 0,19$). Primećeno je da su skorovi nakon tri i nakon šest meseci značajno niži od početnih skorova ($p < 0,04$), kao i da su skorovi nakon šest meseci značajno niži od skorova nakon tri meseca ($p = 0,04$).

Kada se analizira ukupni nivo onesposobljenosti dobijen prema PedMIDAS skorovima u periodu praćenja od šest meseci (Grafikon 1), postoji značajno sniženje onesposobljenosti usled migrene (χ^2 (df) = 23,67 (2), $p < 0,01$).



Grafikon 1. Nivo onesposobljenosti usled migrene u periodu praćenja (N = 50)

U periodu praćenja od šest meseci (Tabela 7) ne postoji značajna statistička razlika u veličini promene PedMIDAS skorova posmatrano prema polu ($F(df) = 2,71(1,64), p = 0,07$).

Tabela 7. PedMIDAS skorovi u periodu praćenja u odnosu na pol (N = 50)

Skor	Pol			
	Muški, n = 22		Ženski, n = 28	
	\bar{x}	(SD)	\bar{x}	(SD)
PedMIDAS Procena na početku	16,18	13,44	27,86	28,12
PedMIDAS Procena nakon 3 meseci	14,50	18,29	14,68	17,44
PedMIDAS Procena nakon 6 meseci	8,73	10,62	10,25	13,91

U periodu praćenja od šest meseci (Tabela 8) ne postoji značajna statistička razlika u veličini promene PedMIDAS skorova posmatrano prema uzrastu ($F(df) = 1,01(1,61), p = 0,37$).

Tabela 8. PedMIDAS skorovi u periodu praćenja u odnosu na uzrast (N = 50)

	Uzrast			
	Deca, n = 24		Adolescenti, n = 26	
	x; ⁻	(SD)	x; ⁻	(SD)
PedsMIDAS skor početak	18,79	17,45	26,35	27,64
PedsMIDAS skor 3 meseci	13,67	17,25	15,46	18,27
PedsMIDAS skor 6 meseci	9,50	12,93	9,65	12,30

U periodu praćenja od šest meseci (Tabela 9) ne postoji značajna statistička razlika u veličini promene PedMIDAS skorova posmatrano prema tipu migrene ($F(df) = 1,96(1,59)$, $p = 1,56$).

Tabela 9. PedMIDAS skorovi u periodu praćenja u odnosu na tip migrene (N = 50)

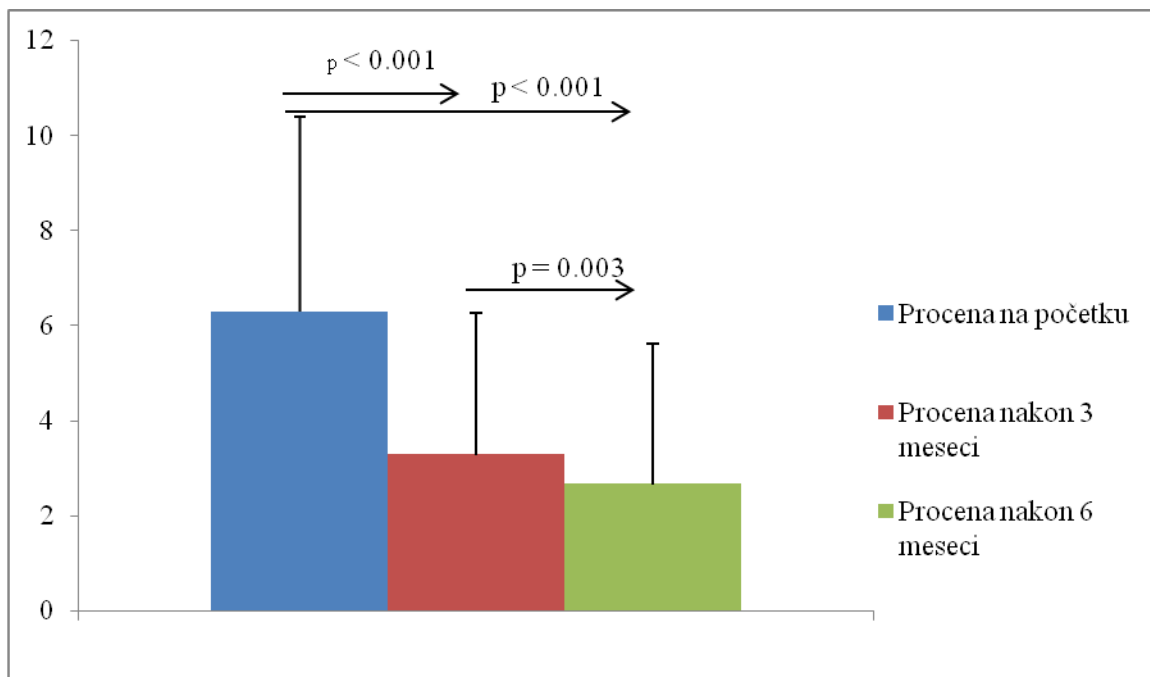
Skor	Tip Migrene			
	Migrena bez aure, n = 34		Migrena sa aurom, n = 16	
	x; ⁻	(SD)	x; ⁻	(SD)
PedMIDAS Procena na početku	24,17	23,30	18,87	23,30
PedMIDAS Procena nakon 3 meseci	12,58	13,88	18,38	23,58
PedMIDAS Procena nakon 6 meseci	10,29	12,69	8,06	12,29

U periodu praćenja od šest meseci (Tabela 10) postoji značajna statistička razlika u veličini promene PedMIDAS skorova posmatrano prema tome da li su ispitanici imali profilaksu ili ne ($F(df) = 4,49(1,59)$, $p = 0,02$, parcijalni $\eta^2 = 0,09$).

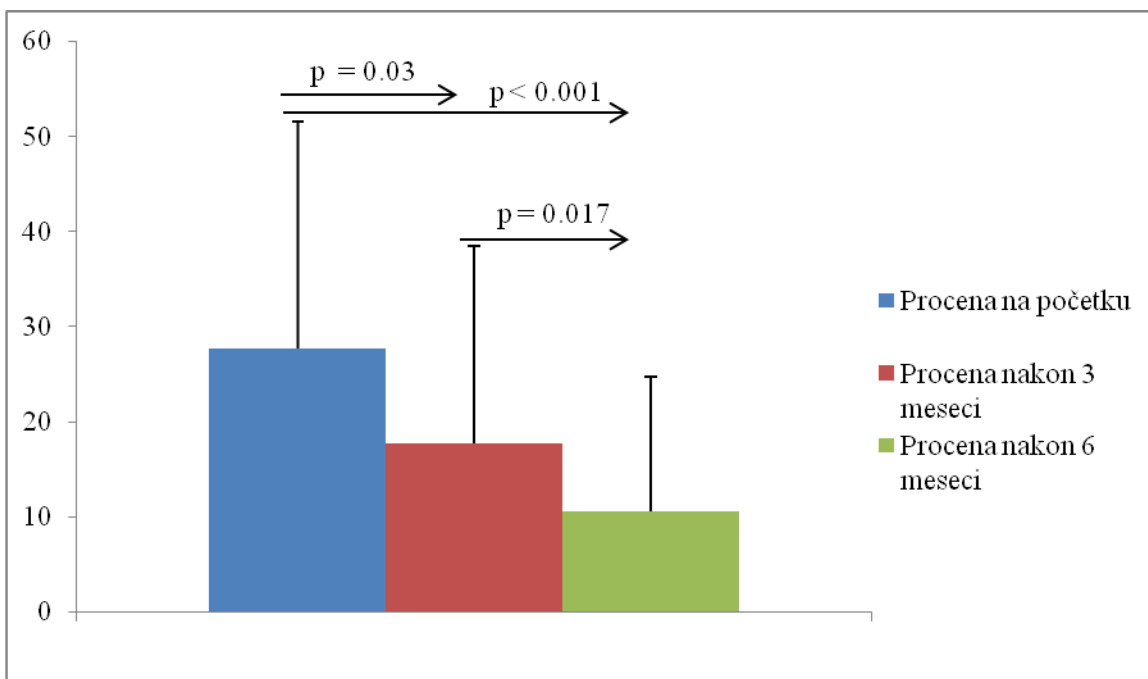
Tabela 10. PedMIDAS skorovi u periodu praćenja u odnosu na profilaksu (N = 50)

Skor	Profilaksa			
	Ne, n = 33		Da, n = 17	
	x; ⁻	(SD)	x; ⁻	(SD)
PedMIDAS Procena na početku	9,47	7,48	28,89	25,58
PedMIDAS Procena nakon 3 meseci	8,18	6,73	17,37	20,12
PedMIDAS Procena nakon 6 meseci	7,24	8,54	10,79	14,06

Posebno je analizirana samo profilaksa migrene primenom magnezijuma kod 32 ispitanika (15 (46,9%) dečaka; starost \bar{x} (SD) = 12.44 (2.54) godina). Magnezijum (oksid ili glicinat) je primenjivan u dozi od 4 do 6mg/kgTM (u rasponu od 75mg do 375mg dnevno). Učestalost migrenskih glavobolja značajno statistički opada do kraja procene (F (df_r) = 28.99 (1.15), p = < 0.001, parcijalni η^2 = 0.48; Grafikon 2). U odnosu na prvu procenu, \bar{x} (SD) = 27.66 (23.86). PedMIDAS skorovi se značajno snižavaju nakon šest meseci profilakse (\bar{x} (SD) = 10.50 (14.18); F (df)= 11,10 (1,63), p < 0.01, parcijalni η^2 = 0.26, Grafikon 3). PedMIDAS skorovi bili su značajno niži nakon šest meseci (p < 0.01), ne i nakon tri meseca \bar{x} (SD) = 17.69 (20.79); p = 0.09), ali između tri i šest meseci se snižavanje skora približavalo statističkoj značajnosti (p = 0.05).



Grafikon 2 Učestalost migrenskih napada u mesecu pre procene (N = 32)



Grafikon 3 PedMIDAS skorovu u tri vremena procene (N = 32)

4.3.2 Analiza kvaliteta života

U Tabelama 11 – 18 date su srednje vrednosti svih KIDSCREEN-27 skorova u svim vremenima procene, a u odnosu na pol, uzrast, tip migrene i profilaksu migrene.

U odnosu na pol, jedino u prvoj proceni su skorovi roditelja skale Fizička aktivnost ($t(df) = 2,33(50)$, $p < 0,05$, $d = 0,65$), Psihološko blagostanje ($t(df) = 2,06(50)$, $p < 0,05$, $d = 0,56$) i Nezavisnost i odnos sa roditeljima ($t(df) = 2,10(50)$, $p < 0,05$, $d = 0,59$) statistički značajno niži kod devojčica nego kod dečaka (Tabela 11 i Tabela 12).

U odnosu na uzrast (Tabela 13 i Tabela 14), skorovi skala Fizička aktivnost i Psihološko blagostanje samoprocena statistički su značajno niži kod adolescenata nego kod dece u sva tri vremena merenja ($p < 0,05$, $d \leq 0,91$), ali i skorovi skale Škola u prvom i trećem merenju ($p < 0,05$, $d \leq 1,04$). Procena roditelja je pokazala da skorovi skala Fizička aktivnost, Nezavisnost i odnos sa roditeljima i Škola statistički značajno niži kod adolescenata nego kod dece u sva tri vremena merenja ($p < 0,05$, $d \leq 1,10$), ali skorovi skale Psihološko blagostanje u prvom i trećem merenju ($p < 0,05$, $d \leq 1,00$).

U odnosu na tip migrene, nema statistički značajnih razlika u KIDSCREEN-27 skorovima (Tabela 15 i Tabela 16).

Tabela 11. KIDSCREEN-27 skorovi samoprocena u odnosu na pol

Skor	Pol			
	Muški		Ženski	
	x; ⁻	(SD)	x; ⁻	(SD)
<i>Procena na početku</i>				
Fizička aktivnost	48,10	8,98	46,24	7,78
Psihološko blagostanje	54,84	11,99	49,20	11,10
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	59,55	11,15	55,56	11,40
Socijalna podrška i prijatelji	52,00	6,26	51,44	9,88
Škola	56,18	9,22	52,77	9,59
<i>Procena nakon 3 meseci</i>				
Fizička aktivnost	48,68	8,10	47,08	8,81
Psihološko blagostanje	54,94	11,94	53,36	11,26
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	58,41	10,19	57,79	11,89
Socijalna podrška i prijatelji	52,21	10,21	55,56	10,97
Škola	55,19	10,24	56,96	9,10
<i>Procena nakon 6 meseci</i>				
Fizička aktivnost	49,93	7,85	48,83	8,82
Psihološko blagostanje	57,13	11,59	54,00	10,64
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	51,88	9,62	54,36	10,28
Socijalna podrška i prijatelji	59,73	11,58	60,39	12,47
Škola	56,02	9,78	57,22	9,87

Tabela 12. KIDSCREEN-27 skorovi procena roditelja u odnosu na pol

Skor	Pol			
	Muški		Ženski	
	x; ⁻	(SD)	x; ⁻	(SD)
<i>Procena na početku</i>				
Fizička aktivnost	48,91	7,74	43,56*	8,68
Psihološko blagostanje	55,17	14,01	48,54*	8,87
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	64,65	12,82	57,47*	11,33
Socijalna podrška i prijatelji	54,79	9,34	51,01	8,44
Škola	58,98	10,82	53,93	8,44
<i>Procena nakon 3 meseci</i>				
Fizička aktivnost	48,62	9,07	45,42	8,80
Psihološko blagostanje	54,87	12,63	53,00	13,34
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	60,45	11,34	59,94	11,39
Socijalna podrška i prijatelji	54,98	10,31	55,20	8,81
Škola	55,10	10,87	55,67	8,70
<i>Procena nakon 6 meseci</i>				
Fizička aktivnost	47,50	8,35	46,34	9,45
Psihološko blagostanje	51,61	10,71	54,83	15,10
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	63,51	12,72	60,79	12,89
Socijalna podrška i prijatelji	55,21	9,38	53,34	9,85
Škola	54,51	10,01	56,37	9,88
* p < 0,01				

Tabela 13. KIDSCREEN-27 skorovi samoprocena u odnosu na uzrast

Skor	Uzrast			
	Deca		Adolescenti	
	x; ⁻	(SD)	x; ⁻	(SD)
<i>Procena na početku</i>				
Fizička aktivnost	50,16	7,82	44,04*	7,79
Psihološko blagostanje	56,56	11,44	47,05*	10,19
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	59,04	11,52	55,76	11,17
Socijalna podrška i prijatelji	51,92	7,34	51,47	9,36
Škola	56,99	8,28	51,69*	10,02
<i>Procena nakon 3 meseci</i>				
Fizička aktivnost	51,43	7,51	44,21*	7,87
Psihološko blagostanje	58,82	10,58	49,36*	10,52
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	60,64	10,74	55,52	10,92
Socijalna podrška i prijatelji	55,48	10,72	52,54	10,60
Škola	57,53	8,82	54,76	10,28
<i>Procena nakon 6 meseci</i>				
Fizička aktivnost	52,15	8,38	46,69*	7,54
Psihološko blagostanje	60,16	11,51	50,96*	8,70
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	52,08	9,45	54,37	10,49
Socijalna podrška i prijatelji	60,71	11,36	59,52	12,75
Škola	61,30	8,52	52,24*	8,85
* p < 0,05				

Tabela 14. KIDSCREEN-27 skorovi procena roditelja u odnosu na uzrast

Skor	Uzrast			
	Deca		Adolescenti	
	x; ⁻	(SD)	x; ⁻	(SD)
<i>Procena na početku</i>				
Fizička aktivnost	49,22	5,73	42,83*	9,85
Psihološko blagostanje	55,27	11,95	47,94*	10,84
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	64,54	12,65	57,03*	11,28
Socijalna podrška i prijatelji	55,03	8,32	50,49	9,20
Škola	59,66	8,83	52,87*	9,79
<i>Procena nakon 3 meseci</i>				
Fizička aktivnost	50,53	7,61	43,26*	8,89
Psihološko blagostanje	57,18	11,82	50,55	13,34
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	63,70	11,61	56,65*	9,90
Socijalna podrška i prijatelji	55,98	8,78	54,21	10,14
Škola	58,14	8,09	52,67*	10,48
<i>Procena nakon 6 meseci</i>				
Fizička aktivnost	50,41	8,89	43,56*	7,71
Psihološko blagostanje	58,59	12,15	48,91*	12,94
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	65,65	10,28	58,60*	14,03
Socijalna podrška i prijatelji	54,61	9,42	53,74	9,92
Škola	60,13	7,90	51,32*	9,76
* p < 0,05				

Tabela 15. KIDSCREEN-27 skorovi samoprocena u odnosu na tip migrene

Skor	Tip migrene			
	Bez aure		Sa aurom	
	x; ⁻	(SD)	x; ⁻	(SD)
<i>Procena na početku</i>				
Fizička aktivnost	47,62	8,43	45,94	8,22
Psihološko blagostanje	52,66	12,13	49,88	11,00
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	56,75	11,43	58,85	11,41
Socijalna podrška i prijatelji	51,71	7,93	51,67	9,45
Škola	55,11	9,11	52,62	10,39
<i>Procena nakon 3 meseci</i>				
Fizička aktivnost	48,75	8,61	45,72	7,92
Psihološko blagostanje	55,77	11,40	50,31	11,13
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	57,93	10,99	58,41	11,49
Socijalna podrška i prijatelji	54,46	10,68	53,00	10,89
Škola	56,78	9,79	54,73	9,25
<i>Procena nakon 6 meseci</i>				
Fizička aktivnost	49,82	8,56	48,24	8,03
Psihološko blagostanje	57,06	10,80	51,80	11,09
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	52,76	9,85	54,35	10,45
Socijalna podrška i prijatelji	59,05	12,25	62,50	11,37
Škola	57,54	9,89	54,73	9,44

Tabela 16. KIDSCREEN-27 skorovi procena roditelja u odnosu na tip migrene

Skor	Tip migrene			
	Bez aure		Sa aurom	
	x; ⁻	(SD)	x; ⁻	(SD)
<i>Procena na početku</i>				
Fizička aktivnost	46,89	8,19	44,07	9,48
Psihološko blagostanje	52,18	12,41	50,29	10,89
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	61,31	12,68	59,61	12,26
Socijalna podrška i prijatelji	53,47	8,99	51,15	9,05
Škola	56,77	10,21	55,13	9,19
<i>Procena nakon 3 meseci</i>				
Fizička aktivnost	48,43	8,98	43,46	8,24
Psihološko blagostanje	54,62	13,98	52,15	10,35
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	60,34	11,11	59,80	11,95
Socijalna podrška i prijatelji	55,86	9,20	53,37	10,04
Škola	56,04	9,62	53,99	9,94
<i>Procena nakon 6 meseci</i>				
Fizička aktivnost	47,16	8,85	46,19	9,29
Psihološko blagostanje	53,70	13,28	52,95	13,97
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	61,00	12,51	64,08	13,42
Socijalna podrška i prijatelji	53,57	9,53	55,41	9,92
Škola	55,70	10,04	55,24	9,84

Analiza skorova skala KIDSCREEN-27 samoprocena u periodu praćenja je pokazala sledeće.

Skorovi skale Fizička aktivnost rastu u periodu praćenja od šest meseci, ali ne dostižu statističku značajnost ($F(df) = 3,16(1,75), p = 0,05$). Ne postoji značajna statistička razlika u veličini promene posmatrano prema polu ($F(df) = 0,04(1,75), p = 0,95$), uzrastu ($F(df) = 0,35(1,74), p = 0,68$) i tipu migrene ($F(df) = 0,23(1,75), p = 0,79$). Međutim, postoji značajna statistička razlika u veličini promene posmatrano prema profilaksi ($F(df) = 3,87(2), p = 0,02$, parcijalni $\eta^2 = 0,08$) i to da postoji veća promena ako su ispitanici imali profilaksu.

Skorovi skale Psihološko blagostanje klinički značajno rastu u periodu praćenja od šest meseci ($F(df) = 5,28(2)$, $p = 0,007$, parcijalni $\eta^2 = 0,10$). Ne postoji značajna statistička razlika u veličini promene posmatrano prema polu ($F(df) = 1,53(2)$, $p = 0,22$), uzrastu ($F(df) = 0,001(2)$, $p = 0,99$) i tipu migrene ($F(df) = 0,79(2)$, $p = 0,45$). I u ovom slučaju kao i kod skale Fizička aktivnost, postoji značajna statistička razlika u veličini promene posmatrano prema profilaksi ($F(df) = 4,65(2)$, $p = 0,01$, parcijalni $\eta^2 = 0,09$) i to da postoji značajno veća promena ako su ispitanici imali profilaksu, ali tek nakon šest meseci primene.

Skorovi skale Nezavisnost i odnos sa roditeljima klinički značajno rastu u periodu praćenja od šest meseci ($F(df) = 4,44(1,66)$, $p = 0,01$, parcijalni $\eta^2 = 0,08$). Ne postoji značajna statistička razlika u veličini promene posmatrano prema polu ($F(df) = 1,74(1,64)$, $p = 0,19$), uzrastu ($F(df) = 2,56(1,69)$, $p = 0,08$), tipu migrene ($F(df) = 0,10(1,66)$, $p = 0,87$) i primeni profilakse ($F(df) = 0,05(1,66)$, $p = 0,93$).

Skorovi skale Socijalna podrška i prijatelji klinički značajno rastu u periodu praćenja od šest meseci ($F(df) = 15,11(1,71)$, $p < 0,01$, parcijalni $\eta^2 = 0,24$). Ne postoji značajna statistička razlika u veličini promene posmatrano prema polu ($F(df) = 1,43(1,69)$, $p = 0,25$), uzrastu ($F(df) = 0,26(1,71)$, $p = 0,74$), tipu migrene ($F(df) = 1,21(1,73)$, $p = 0,29$) i primeni profilakse ($F(df) = 0,32(1,72)$, $p = 0,69$).

Skorovi skale Školanemanjaju se značajno u periodu praćenja od šest meseci ($F(df) = 2,94(1,74)$, $p = 0,07$).

Analiza skala KIDSCREEN-27 procena roditelja u periodu praćenja je pokazala da se skorovi skala značajno ne menjaju u periodu praćenja: Fizička aktivnost ($F(df) = 0,94(1,79)$, $p = 0,38$); Psihološko blagostanje ($F(df) = 3,02(2)$, $p = 0,053$); Nezavisnost i odnos sa roditeljima ($F(df) = 1,40(2)$, $p = 0,25$); Socijalna podrška i prijatelji ($F(df) = 2,09(2)$, $p = 0,13$) i Škola ($F(df) = 0,34(2)$, $p = 0,71$).

Posebno je analizirana samo profilaksa primenom magnezijuma u periodu od šest meseci kod 32 ispitanika (videti podatke gore). Skorovi KIDSCREEN-27 samoprocena Fizička aktivnost ($F(df) = 5,36(16,9)$, $p = 0,01$, parcijalni $\eta^2 = 0,15$), Psihološko blagostanje ($F(df) = 9,54(2)$, $p < 0,001$, $\eta^2_{\text{partial}} = 0,24$) i Socijalna podrška i prijatelji ($F(df) = 15,17(1,62)$, $p < 0,001$, parcijalni $\eta^2 = 0,33$) klinički se značajno povišavaju u periodu praćenja, ali tek nakon šest meseci. Nakon tri meseca nema statistički značajne razlike u odnosu na početak praćenja ni kod jednog skora. U

skorovima KIDSCREEN-27 procena roditelja nema statistički značajnih promena tokom perioda praćenja.

4.3.2.1 Analiza kvaliteta života u odnosu na opštu populaciju

U studiji su ispitanici sa migrenom imali statistički značajno niže skorovi skale Fizička aktivnost samoprocena ($t(df) = -5,51(285)$, $p < 0,01$, $d = 0,93$) i procena roditelja ($t(df) = -5,31(285)$, $p < 0,01$, $d = 0,87$), ali i skale Socijalna podrška i prijatelji procena roditelja ($t(df) = -2,78(285)$, $p < 0,01$, $d = 0,37$) u odnosu na opštu populaciju (Tabela 17). Kod procene roditelja, ispitanici sa migrenom imali su statistički značajno više skorove na skali Nezavisnost i odnos sa roditeljima ($t(df) = 3,26(285)$, $p < 0,01$, $d = 0,46$).

Tabela 17. KIDSCREEN-27 skorovi kod migrene i i dece iz opšte populacije

Skor	Grupa			
	Migrena, n = 52		Opšta populacija, n = 235	
	\bar{x}	(SD)	\bar{x}	(SD)
<i>Samoprocena</i>				
Fizička aktivnost	47,1*	8,3	56,5	11,7
Psihološko blagostanje	51,8	11,8	52,2	10,3
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	57,4	11,4	55,0	10,7
Socijalna podrška i prijatelji	51,7	8,3	53,8	10,1
Škola	54,3	9,5	54,7	10,8
<i>Procena roditelja</i>				
Fizička aktivnost	46,0*	8,6	54,4	10,7
Psihološko blagostanje	51,6	11,9	54,0	10,6
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	60,8	12,5	55,5*	10,2
Socijalna podrška i prijatelji	52,8*	9,0	56,5	8,7
Škola	56,3	9,8	54,6	10,2
* $p < 0,05$				

Kada se analiziraju KIDSCREEN-27 skorovi dece sa migrenom i dece iz opšte populacije u odnosu na pol (Tabela 18), dečaci sa migrenom imaju statistički značajno niže skorove na skali Fizička aktivnost samoprocena ($t(df) = -4,03(137)$, $p < 0,01$, $d = 0,98$) i procena roditelja ($t(df) = -3,56(137)$, $p < 0,01$, $d = 0,86$), ali statistički značajno

više skorove na skalama Nezavisnost i odnos sa roditeljima samoprocena ($t(df) = 2,14(137)$, $p = 0,03$, $d = 0,46$) i procena roditelja ($t(df) = 4,22(137)$, $p < 0,01$, $d = 0,86$), kao na skorovima skale Škola procena roditelja ($t(df) = 2,18(137)$, $p = 0,03$, $d = 0,48$) u odnosu na dečake iz opšte populacije. Na drugoj strani, primećeno je da devojčice sa migrenom imaju statistički značajno niže skorove na skali Fizička aktivnost samoprocena ($t(df) = -3,72(147)$, $p < 0,01$, $d = 0,88$) i procena roditelja ($t(df) = -3,99(147)$, $p < 0,01$, $d = 0,89$), kao skalama Psihološko blagostanje ($t(df) = -2,04(147)$, $p = 0,04$, $d = 0,52$) i Socijalna podrška i prijatelji ($t(df) = -3,04(147)$, $p < 0,01$, $d = 0,67$) procena roditelja u odnosu na i devojčice iz opšte populacije.

Tabela 18. KIDSCREEN-27 skorovi kod migrene i dece iz opšte populacije, analiza u odnosu na pol

Skor	Grupa							
	Migrena, n = 52				Opšta populacija, n = 235			
	Pol				Pol			
	Muški, n = 24		Ženski, n = 28		Muški, n = 115		Ženski, n = 120	
	\bar{x}	(SD)	\bar{x}	(SD)	\bar{x}	(SD)	\bar{x}	(SD)
<i>Samoprocena</i>								
Fizička aktivnost	48,1*	9,0	46,2*	7,8	58,4	11,8	54,7	11,3
Psihološko blagostanje	54,8	12,0	49,2	11,1	52,7	10,2	51,6	10,5
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	59,5	11,2	55,6	11,4	54,6*	10,2	55,4	11,2
Socijalna podrška i prijatelji	52,0	6,3	51,4	9,9	53,5	9,8	54,1	10,4
Škola	56,2	9,2	52,8	9,6	53,4	10,7	55,9	10,7
<i>Procena roditelja</i>								
Fizička aktivnost	48,9*	7,7	43,6*	8,7	56,6	10,0	52,3	10,8
Psihološko blagostanje	55,2	14,0	48,5*	8,9	54,4	10,8	53,6	10,6
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	64,7	12,8	57,5	11,3	55,0*	9,6	55,9	10,8
Socijalna podrška i prijatelji	54,8	9,3	51,0*	8,4	56,4	9,1	56,6	8,4
Škola	59,0	10,8	53,9	8,4	53,9*	10,4	55,4	10,1
* $p < 0,05$								

Kada se analiziraju KIDSCREEN – 27 skorovi dece sa migrenom i dece iz opšte populacije u odnosu na uzrast (Tabela 19), deca uzrasta 8-12 godina sa migrenom imaju statistički značajno niže skorove na skali Fizička aktivnost samoprocena ($t(df) = -4,03$

(134), $p < 0,01$, $d = 0,97$) i procena roditelja (t (df) = -3,78 (134), $p < 0,01$, $d = 0,93$) u odnosu na decu istog uzrasta iz opšte populacije, ali statistički značajno više skorove na skali Nezavisnost i odnos sa roditeljima procene samih roditelja (t (df) = 4,16 (134), $p < 0,01$, $d = 0,83$). Na drugoj strani, adolescenti uzrasta 13-18 godina sa migrenom imaju statistički značajno niže skorove na skali Fizička aktivnost samoprocena (t (df) = -4,17 (149), $p < 0,01$, $d = 1,00$) i procena roditelja (t (df) = -4,06 (149), $p < 0,01$, $d = 0,92$), kao i na skalama Psihološko blagostanje (t (df) = -2,42 (149), $p = 0,02$, $d = 0,51$) i Socijalna podrška i prijatelji (t (df) = - 3,81 (149), $p < 0,01$, $d = 0,77$) procena roditelja u odnosu na opštu populaciju istog uzrasta.

Tabela19. KIDSCREEN – 27 skorovi kod migrene i dece iz opšte populacije, analiza u odnosu na uzrast

Skor	Grupa							
	Migrena, n = 52				Opšta populacija, n = 235			
	Uzrast				Uzrast			
	Deca, n = 26		Adolescenti, n = 26		Deca, n = 110		Adolescenti, n = 125	
	\bar{x}	(SD)	\bar{x}	(SD)	\bar{x}	(SD)	\bar{x}	(SD)
<i>Samoprocena</i>								
Fizička aktivnost	50,2*	7,8	44,0*	7,8	59,6	11,3	53,8	11,4
Psihološko blagostanje	56,6	11,4	47,0	10,2	55,2	11,0	49,6	9,0
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	59,0	11,5	55,8	11,2	56,3	10,5	53,9	10,8
Socijalna podrška i prijatelji	51,9	7,3	51,5	9,4	54,2	10,0	53,5	10,3
Škola	57,0	8,3	51,7	10,0	59,2	10,8	50,6	9,0
<i>Procena roditelja</i>								
Fizička aktivnost	49,2*	5,7	42,8*	9,9	56,4	9,3	52,7	11,5
Psihološko blagostanje	55,3	11,9	47,9*	10,8	54,9	11,5	53,2	9,9
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	64,5	12,7	57,0	11,3	55,0*	10,0	55,9	10,5
Socijalna podrška i prijatelji	55,0	8,3	50,5*	9,2	55,0	8,3	57,9	8,9
Škola	59,7	8,8	52,9	9,8	56,9	10,2	52,6	9,8
* $p < 0,05$								

Korelacioni koeficijent KIDSCREEN-27 skorova i učestalosti glavobolja u sva tri merenja je u rasponu -0,40 – -0,04, što ukazuje na nisku do osrednju povezanost

(Tabela 20 i Tabela 21). U sva tri merenja, jedino skorovi skale Fizička aktivnost i učestalost glavobolja korelišu preko $-0,32$ ($p < 0,05$), što je osrednji stepen korelacije.

Korelacioni koeficijent KIDSCREEN-27 skorova i skorova PedMIDAS upitnika u sva tri merenja je u rasponu $-0,37$ – $-0,05$, što ukazuje na nisku do osrednju povezanost (Tabela 22 i Tabela 23).

Tabela 20. Povezanost KIDSCREEN-27 skorova samoprocenei učestalost glavobolja

Skor	Učestalost glavobolja		
	Početak	3 meseci	6 meseci
<i>Procena na početku</i>			
Fizička aktivnost	-0,34		
Psihološko blagostanje	-0,23		
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	-0,23		
Socijalna podrška i prijatelji	-0,28		
Škola	-0,30		
<i>Procena nakon 3 meseci</i>			
Fizička aktivnost		-0,39	
Psihološko blagostanje		-0,34	
Nezavisnost i odnos sa roditeljima		-0,19	
Socijalna podrška i prijatelji		-0,34	
Škola		-0,45	
<i>Procena nakon 6 meseci</i>			
Fizička aktivnost			-0,34
Psihološko blagostanje			-0,28
Nezavisnost i odnos sa roditeljima			-0,04
Socijalna podrška i prijatelji			-0,04
Škola			-0,27

Tabela 21. Povezanost KIDSCREEN-27 skorova procena roditelja i učestalosti glavobolja

Skor	Učestalost glavobolja u trenutku procene		
	Početak	3 meseci	6 meseci
<i>Procena na početku</i>			
Fizička aktivnost	-0,32		
Psihološko blagostanje	-0,14		
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	-0,01		
Socijalna podrška i prijatelji	-0,10		
Škola	-0,13		
<i>Procena nakon 3 meseci</i>			
Fizička aktivnost		-0,35	
Psihološko blagostanje		-0,40	
Nezavisnost i odnos sa roditeljima		-0,07	
Socijalna podrška i prijatelji		-0,29	
Škola		-0,26	
<i>Procena nakon 6 meseci</i>			
Fizička aktivnost			-0,43
Psihološko blagostanje			-0,31
Nezavisnost i odnos sa roditeljima			-0,20
Socijalna podrška i prijatelji			-0,21
Škola			-0,30

Tabela 22. Povezanost KIDSCREEN-27 skorova samoprocena i PedMIDAS upitnika

Skor	PedsMIDAS skor početak	PedsMIDAS skor 3 meseci	PedsMIDAS skor 6 meseci
<i>Procena na početku</i>			
Fizička aktivnost	-0,14		
Psihološko blagostanje	-0,24		
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	-0,10		
Socijalna podrška i prijatelji	-0,05		
Škola	-0,26		
<i>Procena nakon 3 meseci</i>			
Fizička aktivnost		-0,34	
Psihološko blagostanje		-0,37	
Nezavisnost i odnos sa roditeljima		-0,01	
Socijalna podrška i prijatelji		-0,37	
Škola		-0,36	
<i>Procena nakon 6 meseci</i>			
Fizička aktivnost			-0,24
Psihološko blagostanje			-0,17
Nezavisnost i odnos sa roditeljima			-0,06
Socijalna podrška i prijatelji			-0,09
Škola			-0,13

Tabela 23. Povezanost KIDSCREEN-27 skorova procena roditelja i PedMIDAS upitnika

Skor	PedsMIDAS skor početak	PedsMIDAS skor 3 meseci	PedsMIDAS skor 6 meseci
<i>Procena na početku</i>			
Fizička aktivnost	-0,12		
Psihološko blagostanje	-0,12		
Nezavisnost i odnos sa roditeljima	-0,06		
Socijalna podrška i prijatelji	-0,04		
Škola	-0,07		
<i>Procena nakon 3 meseci</i>			
Fizička aktivnost		-0,28	
Psihološko blagostanje		-0,32	
Nezavisnost i odnos sa roditeljima		0,02	
Socijalna podrška i prijatelji		-0,24	
Škola		-0,23	
<i>Procena nakon 6 meseci</i>			
Fizička aktivnost			-0,36
Psihološko blagostanje			-0,11
Nezavisnost i odnos sa roditeljima			-0,01
Socijalna podrška i prijatelji			-0,22
Škola			-0,14

4.4 Procena anksioznih i depresivnih simptoma i poteškoća u ponašanju

U Tabelama 25 – 28 date su srednje vrednosti RCADS i NCBRF skorova u svim vremenima procene, a u odnosu na pol, uzrast, tip migrene i profilaksu migrene.

U odnosu na pol, u prvoj i proceni nakon tri meseca su skorovi RCADS Anksioznost procena roditelja ($p < 0,05$, $d \leq 0,81$) statistički značajno viši kod devojčica nego kod dečaka (Tabela 24).

Tabela 24. RCADS i NCBRF skorovi u odnosu na pol

Skor	Pol			
	Muški		Ženski	
	x; ⁻	(SD)	x; ⁻	(SD)
<i>Samoprocena</i>				
RCADS Anksioznost procena na početku	19,04	12,42	27,00	16,41
RCADS Anksioznost procena nakon 3 meseci	16,46	11,62	22,39	13,23
RCADS Anksioznost procena nakon 6 meseci	14,86	11,83	19,79	11,23
RCADS Depresija procena na početku	3,50	2,62	5,82	5,25
RCADS Depresija procena nakon 3 meseci	3,38	2,73	5,00	4,63
RCADS Depresija procena nakon 6 meseci	2,64	2,19	3,89	3,99
<i>Procena roditelja</i>				
RCADS Anksioznost procena na početku	13,29	7,01	20,89*	11,23
RCADS Anksioznost procena nakon 3 meseci	12,08	8,69	19,14*	11,40
RCADS Anksioznost procena nakon 6 meseci	12,27	11,31	17,64	11,21
RCADS Depresija procena na početku	3,21	2,34	4,54	3,64
RCADS Depresija procena nakon 3 meseci	2,62	2,34	3,57	3,81
RCADS Depresija procena nakon 6 meseci	2,41	3,35	3,93	3,80
NCBRF Poremećaj ponašanja procena na početku	8,13	8,97	8,36	6,04
NCBRF Poremećaj ponašanja procena nakon 3 meseci	7,75	8,36	6,82	8,62
NCBRF Poremećaj ponašanja procena nakon 6 meseci	7,82	7,94	6,75	7,76
NCBRF ADHD procena na početku	6,25	6,35	7,07	4,62
NCBRF ADHD procena nakon 3 meseci	6,67	6,66	5,68	4,55
NCBRF ADHD procena nakon 6 meseci	6,14	7,03	5,14	5,26
* p < 0,02				

U odnosu na uzrast, u proceni nakon tri i nakon šest meseci su skorovi RCADS Depresija i samoprocena i procena roditelja ($p < 0,05$, $d \geq 0,65$) statistički značajno viši kod adolescenata uzrasta 13-18 godina nego kod dece uzrasta 8-12 godina (Tabela 25).

Između ispitanika ne postoji značajna statistička razlika ni u jednom RCADS ili NCBRF skor u odnosu na to da li su ispitanici imali ili ne profilaksu (Tabela 27).

Tabela 24. RCADS i NCBRF skorovi u odnosu na uzrast

Skor	Uzrast			
	Deca		Adolescenti	
	x; ⁻	(SD)	x; ⁻	(SD)
<i>Samoprocena</i>				
RCADS Anksioznost procena na početku	24,46	13,47	22,19	16,77
RCADS Anksioznost procena nakon 3 meseci	19,23	10,84	20,08	14,61
RCADS Anksioznost procena nakon 6 meseci	16,96	10,98	18,23	12,41
RCADS Depresija procena na početku	4,15	3,02	5,35	5,39
RCADS Depresija procena nakon 3 meseci	3,04	2,54	5,46*	4,68
RCADS Depresija procena nakon 6 meseci	2,38	2,52	4,23*	3,81
<i>Procena roditelja</i>				
RCADS Anksioznost procena na početku	17,50	8,20	17,27	12,00
RCADS Anksioznost procena nakon 3 meseci	14,88	8,65	16,88	12,61
RCADS Anksioznost procena nakon 6 meseci	13,67	7,63	16,77	14,11
RCADS Depresija procena na početku	3,42	2,44	4,42	3,71
RCADS Depresija procena nakon 3 meseci	2,08	2,08	4,19*	3,82
RCADS Depresija procena nakon 6 meseci	2,08	2,04	4,35*	4,44
NCBRF Poremećaj ponašanja procena na početku	7,69	7,37	8,81	7,65
NCBRF Poremećaj ponašanja procena nakon 3 meseci	7,04	7,17	7,46	9,67
NCBRF Poremećaj ponašanja procena nakon 6 meseci	6,00	5,93	8,35	9,14
NCBRF ADHD procena na početku	5,65	4,44	7,73	6,21
NCBRF ADHD procena nakon 3 meseci	5,27	4,95	7,00	6,13
NCBRF ADHD procena nakon 6 meseci	3,96	4,22	7,08	7,12
* p < 0,05				

Tabela 25. RCADS i NCBRF skorovi u odnosu na tip migrene

Skor	Tip Migrene			
	Migrena bez aure		Migrena sa aure	
	x; ⁻	(SD)	x; ⁻	(SD)
<i>Samoprocena</i>				
RCADS Anksioznost procena na početku	24,89	15,12	19,81	14,94
RCADS Anksioznost procena nakon 3 meseci	20,14	12,72	18,56	13,16
RCADS Anksioznost procena nakon 6 meseci	18,15	11,30	16,50	12,66
RCADS Depresija procena na početku	5,31	4,43	3,50	4,08
RCADS Depresija procena nakon 3 meseci	4,31	4,03	4,13	3,77
RCADS Depresija procena nakon 6 meseci	3,41	3,21	3,19	3,75
<i>Procena roditelja</i>				
RCADS Anksioznost procena na početku	17,53	9,11	17,06	12,58
RCADS Anksioznost procena nakon 3 meseci	15,39	10,44	17,00	11,69
RCADS Anksioznost procena nakon 6 meseci	15,12	10,14	15,63	14,23
RCADS Depresija procena na početku	4,03	2,88	3,69	3,77
RCADS Depresija procena nakon 3 meseci	2,94	3,29	3,56	3,12
RCADS Depresija procena nakon 6 meseci	3,26	3,41	3,25	4,25
NCBRF Poremećaj ponašanja procena na početku	8,31	7,29	8,13	8,07
NCBRF Poremećaj ponašanja procena nakon 3 meseci	8,36	9,75	4,75	3,17
NCBRF Poremećaj ponašanja procena nakon 6 meseci	7,06	7,75	7,56	8,10
NCBRF ADHD procena na početku	6,81	5,47	6,44	5,55
NCBRF ADHD procena nakon 3 meseci	6,81	6,17	4,63	3,70
NCBRF ADHD procena nakon 6 meseci	5,94	6,23	4,81	5,80

Tabela 26. RCADS i NCBRF skorovi u odnosu na profilaksu

Skor	Profilaksa			
	Ne		Da	
	x; ⁻	(SD)	x; ⁻	(SD)
<i>Samoprocena</i>				
RCADS Anksioznost procena na početku	23,35	11,06	23,31	16,87
RCADS Anksioznost procena nakon 3 meseci	19,76	10,65	19,60	13,80
RCADS Anksioznost procena nakon 6 meseci	19,82	11,76	16,48	11,60
RCADS Depresija procena na početku	3,65	3,12	5,29	4,81
RCADS Depresija procena nakon 3 meseci	3,41	2,24	4,66	4,49
RCADS Depresija procena nakon 6 meseci	3,41	3,16	3,30	3,50
<i>Procena roditelja</i>				
RCADS Anksioznost procena na početku	18,59	6,78	16,80	11,51
RCADS Anksioznost procena nakon 3 meseci	13,06	6,28	17,26	12,20
RCADS Anksioznost procena nakon 6 meseci	12,94	7,76	16,48	12,91
RCADS Depresija procena na početku	3,88	2,78	3,94	3,35
RCADS Depresija procena nakon 3 meseci	2,71	2,37	3,34	3,58
RCADS Depresija procena nakon 6 meseci	2,94	1,82	3,42	4,32
NCBRF Poremećaj ponašanja procena na početku	9,71	8,21	7,54	7,08
NCBRF Poremećaj ponašanja procena nakon 3 meseci	7,06	7,08	7,34	9,11
NCBRF Poremećaj ponašanja procena nakon 6 meseci	7,24	6,50	7,21	8,46
NCBRF ADHD procena na početku	8,35	5,79	5,89	5,16
NCBRF ADHD procena nakon 3 meseci	5,94	5,53	6,23	5,69
NCBRF ADHD procena nakon 6 meseci	5,29	5,88	5,73	6,23

RCADS skorovi samoprocene za anksiozne simptome klinični značajno opadaju u periodu praćenja od šest meseci ($F(df) = 11,43(1,76)$, $p < 0,01$, parcijalni $\eta^2 = 0,19$), kao i za depresivne simptome ($F(df) = 7,70(1,72)$, $p < 0,01$, parcijalni $\eta^2 = 0,14$). Ne postoji značajna statistička razlika u veličini promene RCADS skorova samoprocene za anksiozne simptome posmatrano prema polu ($F(df) = 0,38(1,77)$, $p = 0,66$), uzrastu ($F(df) = 1,83(1,79)$, $p = 0,17$), tipu migrene ($F(df) = 1,38(1,78)$, $p = 0,26$) i tome da li su ispitanici imali profilaksu ili ne ($F(df) = 1,52(1,76)$, $p = 0,22$) u periodu praćenja

(Tabela 29). Takođe, ne postoji značajna statistička razlika u veličini promene RCADS skorova samoprocene za depresivne simptome posmatrano prema polu ($F(df) = 0,44(1,72)$, $p = 0,64$), uzrastu ($F(df) = 1,55(1,73)$, $p = 0,22$), tipu migrene ($F(df) = 2,93(1,76)$, $p = 0,07$) ni profilaksi ($F(df) = 3,19(1,37)$, $p = 0,06$) (Tabela 27).

Tabela 27. RCADS i NCBRF skorovi u periodu praćenja (N = 50)

Skor	Početak, \bar{x} ; (SD)	3 meseci, \bar{x} ; (SD)	6 meseci, \bar{x} ; (SD)
<i>Samoprocena</i>			
RCADS Anksioznost	23,98 (15,01)	20,32 (12,54)	17,62 (11,64)
RCADS Depresija	4,94 (4,34)	4,38 (3,93)	3,34 (3,35)
<i>Procena roditelja</i>			
RCADS Anksioznost	17,96 (9,94)	16,50 (10,49)	15,28 (11,45)
RCADS Depresija	4,08 (3,10)	3,24 (3,24)	3,26 (3,65)
NCBRF Poremećaj ponašanja	8,54 (7,45)	7,42 (8,54)	7,22 (7,78)
NCBRF ADHD	6,90 (5,44)	6,30 (5,63)	5,58 (6,05)

RCADS skorovi procene roditelja se ne menjaju značajno tokom perioda praćenja za anksiozne simptome ($F(df) = 2,43(1,69)$, $p = 0,10$) i depresivne simptome ($F(df) = 3,06(1,67)$, $p = 0,06$). Takođe, ne postoji značajna promena u NCBRF skorovima za ADHD simptome ($F(df) = 1,85(2)$, $p = 0,16$), kao ni za simptome poremećaja ponašanja ($F(df) = 0,91(2)$, $p = 0,41$).

U Tabeli 28 dati su procenti ispitanika sa RCADS i NCBRF T-skorovima u kliničkom opsegu tokom perioda praćenja. Ukupno je 14 (26,9%) imalo barem jedan RCADS ili NCBRF skor u kliničkom opsegu. Na osnovu RCADS Anksioznost T-skora i samoprocene i procene roditelja, 8 (15,4%) ispitanika imalo je klinički značajne anksiozne simptome barem u jednoj proceni u periodu praćenja, dok je 4 (7,7%) ispitanika imalo klinički značajne anksiozne simptome u najmanje dve procene. Na osnovu RCADS skorova i samoprocene i procene roditelja, 6 (11,5%) ispitanika imalo je klinički značajne depresivne simptome barem u jednoj proceni u periodu praćenja, dok je 4 (7,7%) ispitanika imalo klinički značajne depresivne simptome u najmanje dve procene. Ukupno je 5 (9,6%) ispitanika imalo i RCADS Anksioznost i Depresija T-skorove u kliničkom opsegu u barem jednoj proceni tokom perioda praćenja.

Na osnovu NCBRF Poremećaj ponašanja T-skora procene roditelja, 8 (15,4%) ispitanika imalo je klinički značajne poteškoće u ponašanju barem u jednoj proceni u periodu praćenja, dok je 2 (3,9%) ispitanika imalo klinički značajne simptome najmanje u dve procene. Na osnovu NCBRF ADHD T-skora procene roditelja, 6 (11,53%) ispitanika imalo je klinički značajne ADHD simptome barem u jednoj proceni u periodu praćenja, dok su 2 (3,9%) ispitanika imala klinički značajne simptome u najmanje dve procene. Ukupno je 4 (7,7%) ispitanika imalo značajne poteškoće u ponašanju i ADHD simptome u periodu praćenja. Ukupno je 4 (7,7%) ispitanika imalo NCBRF poremećaj ponašanja i ADHD T-skorove u kliničkom opsegu u barem jednoj proceni tokom perioda praćenja.

Tabela28. Procenat ispitanika sa RCADS i NCBRF T-skorovima u kliničkom opsegu tokom perioda praćenja

Skor	Početak, n (%)	3 meseci, n (%)	6 meseci, n (%)
<i>Samoprocena</i>			
RCADS Anksioznost	4 (7,7)	2 (3,85)	1 (2)
RCADS Depresija	4 (7,7)	2 (3,85)	3 (6)
<i>Procena roditelja</i>			
RCADS Anksioznost	2 (3,9)	3 (5,8)	3 (6)
RCADS Depresija	3 (5,8)	2 (3,9)	2 (4)
NCBRF Poremećaj ponašanja	4 (7,7)	3 (5,8)	5 (10)
NCBRF ADHD	2 (3,9)	3 (5,8)	3 (6)

RCADS Anksioznost i Depresija skorovi visoko korelišu međusobno u sva tri merenja ($>0,68$) i samoprocena i procena roditelja, kao i skorovi NCBRF Poremećaj ponašanja i ADHD ($>0,67$). Korelacioni koeficijent RCADS i NCBRF skorova u sva tri merenja je u rasponu 0,14 – 0,63 (Tabela 29).

Tabela 29. Povezanost RCADS i NCBRF skorova u tri vremena merenja

	RCADS Anksioznost samoprocena	RCADS Depresija samoprocena	RCADS Anksioznost roditelji	RCADS Depresija roditelji	NCBRF Poremećaj ponašanja
RCADS Anksioznost samoprocena	-				
RCADS Depresija samoprocena	0,68/0,69/0,78	-			
RCADS Anksioznost roditelji	0,67/0,62/0,72	0,58/0,60/0,68	-		
RCADS Depresija roditelji	0,36/0,38/0,55	0,62/0,75/0,69	0,70/0,75/0,85	-	
NCBRF Poremećaj ponašanja	0,36/0,28/0,45	0,27/0,44/0,56	0,46/0,53/0,52	0,38/0,63/0,55	-
NCBRF ADHD	0,14/0,40/0,44	0,15/0,34/0,47	0,41/0,48/0,39	0,43/0,45/0,41	0,72/0,68/0,67

Korelacioni koeficijent RCADS skorova je u rasponu 0,28 – 0,57 sa učestalošću glavobolja u sva tri vremene procene, dok je kod NCBRF skorova u rasponu 0,09 – 0,24 (Tabela 30).

Tabela 30. Povezanost RCADS i NCBRF skorova i učestalost glavobolja

Skor	Učestalost glavobolja		
	Početak	3 meseci	6 meseci
<i>Samoprocena</i>			
RCADS Anksioznost procena na početku	0,31		
RCADS Depresija procena na početku	0,46		
RCADS Anksioznost procena nakon 3 meseci		0,52	
RCADS Depresija procena nakon 3 meseci		0,57	
RCADS Anksioznost procena nakon 6 meseci			0,23
RCADS Depresija procena nakon 6 meseci			0,32
<i>Procena roditelja</i>			
RCADS Anksioznost procena na početku	0,15		
RCADS Depresija procena na početku	0,17		
NCBRF Poremećaj ponašanja procena na početku	0,06		
NCBRF ADHD procena na početku	0,09		
RCADS Anksioznost procena nakon 3 meseci		0,39	
RCADS Depresija procena nakon 3 meseci		0,40	
NCBRF Poremećaj ponašanja procena nakon 3 meseci		0,19	
NCBRF ADHD procena nakon 3 meseci		0,21	
RCADS Anksioznost procena nakon 6 meseci			0,28
RCADS Depresija procena nakon 6 meseci			0,29
NCBRF Poremećaj ponašanja procena nakon 6 meseci			0,24
NCBRF ADHD procena nakon 6 meseci			0,09

Korelacioni koeficijent RCADS Anksioznost i Depresija samoprocena je 0,32 i 0,35 sa PedMIDAS skorom kod procene na početku, a 0,45 i 0,35 kod procene nakon tri meseca. Korelacioni koeficijent RCADS Anksioznost procena roditelja je 0,31 sa PedMIDAS skorom kod procene nakon tri meseca. Svi ostali RCADS i NCBRF skorovi korelišu $< 0,3$ sa PedMIDAS skorom.

Kod procene na početku, korelacioni koeficijent RCADS Anksioznost skora samoprocena je $\leq -0,33$ sa KIDSCREEN-27 skorovima Fizička aktivnost, Psihološko blagostanje, Nezavisnost i odnos sa roditeljima I Socijalna podrška i prijatelji, dok je $\leq -$

0,36 kod RCADS Depresija samoprocena i svih KIDSCREEN-27 skorova. Korelacioni koeficijent RCADS Anksioznost procena roditelja je $\leq -0,31$ sa KIDSCREEN-27 skorovima Fizička aktivnost, Psihološko blagostanje i Nezavisnost i odnos sa roditeljima, dok je $\leq -0,34$ kod RCADS Depresija samoprocena i KIDSCREEN-27 skorova Fizička aktivnost, Psihološko blagostanje, Nezavisnost i odnos sa roditeljima i Socijalna podrška i prijatelji. Korelacioni koeficijent NCBRF skorova je $\leq -0,31$ sa KIDSCREEN-27 skorovima Psihološko blagostanje i Nezavisnost i odnos sa roditeljima.

Kod procene nakon tri meseca, korelacioni koeficijent skorova RCADS Anksioznost samoprocena i procena roditelja je $\leq -0,33$ sa KIDSCREEN-27 skorovima Fizička aktivnost, Psihološko blagostanje, Socijalna podrška i prijatelji i Škola, dok je $\leq -0,37$ kod RCADS Depresija i svih KIDSCREEN-27 skorova. Korelacioni koeficijent NCBRF skorova je $\leq -0,35$ sa KIDSCREEN-27 skorovima Psihološko blagostanje, Nezavisnost i odnos sa roditeljima, Socijalna podrška i prijatelji, Škola.

Kod procene nakon šest meseci, korelacioni koeficijent skorova RCADS Anksioznost samoprocena i procena roditelja je $\leq -0,33$ sa KIDSCREEN-27 skorovima Fizička aktivnost, Psihološko blagostanje i Socijalna podrška i prijatelji, dok je $\leq -0,36$ kod RCADS Depresija i svih KIDSCREEN-27 skorova. Korelacioni koeficijent NCBRF skorova je $\leq -0,31$ sa KIDSCREEN-27 skorovima Psihološko blagostanje, Nezavisnost i odnos sa roditeljima, Socijalna podrška i prijatelji i Škola. Svi ostali RCADS i NCBRF skorovi korelišu $\geq 0,3$ sa KIDSCREEN-27 skorovima.

5 DISKUSIJA

Prosečan uzrast ispitanika ove studije na početku bolesti iznosio je 10,86 godina (SD = 2.97), a kretao se u rasponu od 5,5 do 17,5 godina. Prvi napad migrenske glavobolje javljao se u proseku nešto ranije kod dečaka (oko 10.godine) u odnosu na devojčice (oko 11.godine), što je u skladu sa rezultatima prethodnih epidemioloških studija (45, 51).

U našoj grupi ispitanika uzrasta do 11 godina, odnos muškog prema ženskom polu iznosio je 1,3:1 što je u skladu sa publikovanim podacima da je tokom detinjstva prevalencija migrene gotovo podjednaka kod dece oba pola (45). U grupi dece starije od 11 godina, odnos devojčica prema dečacima je iznosio 1,6:1. Slične rezultate publikovali su Hernandez-Latorre i saradnici - u grupi dece sa početkom migrene nakon desete godine života, registrovana je izvesna prevaga devojčica (62,3%)(292). Rezultati nekoliko populacionih studija sprovedenih u zapadnim zemljama pokazali su da je kod dece sa migrenom starije od 12 godina odnos muškog prema ženskom polu 1:2–3 (13-16).

Većina naših ispitanika imala je migrenu bez aure, njih 36 (69,3%), što takođe korelira sa rezultatima iz literature (116). Od 16 (30,8%) ispitanika koji su imali migrenu sa aurom, polovina je imala izolovanu vizuelnu auru (50%) dok je kod sedmero dece (43,7%) vizuelna aura bila udružena sa senzitivnom, motornom aurom ili dizartrijom(jednim ili više drugih tipova aure). Sem vizuelne aure, ni jedan drugi tip se nije javljao izolovano već samo udružen sa drugim tipovima aure. Senzitivna aura je registrovana kod 6 (37,5%), jezičko-govorna kod 5 (31,25%), a motorna kod samo jednog (6,25%) ispitanika. Naši rezultati su u skladu sa publikovanim podacima prema kojima vizuelna aura predstavlja najčešći tip migrenske aure (116). U studiji Russela i saradnika, vizuelna aura je bila prisutna kod čak 99% ispitanika (410). Senzorna aura je druga po učestalosti i javlja se kod oko 30-54% osoba sa migrenom (411), dok je učestalost jezičko-govorne aure nešto manja (31%) (411). Motorna aura je najređa iprema podacima iz literature, registruje se kod oko 6-10% obolelih (410). Petrušić i saradnici suu svom istraživanju dali detaljne nozografske opise simptoma aure kod adolescenata koji imaju migrenu sa aurom (412). Slično drugim autorima, vizuelna aura

je bila prisutna kod svih ispitanika, najčešće u formi jednostavne aure (scintilantni skotomi-94%). Kod 37,5% ispitanika je registrovana izolovana vizuelna aura, a kod preostalih je bila udružena sa drugim vrstama aure. Senzitivnu auru je imalo 60%, adisfaziju 36,4%. Akutna konfuziona migrena (inače karakteristična za ovu životnu dob) se manifestovala simptomima viših kortikalnih disfunkcija kod 55% obolelih (sliven, usporen govor, disleksija, fenomen „već viđeno“ – deja vu, kolorna disgnozija i dispraksija) (412).

U našoj studiji je uočeno da su deca ženskog pola u nešto većem broju imala migrenu sa aurom, ali ova razlika u odnosu na muški pol nije bila statistički značajna.

Prosečna starost dece koja su imala migrenu sa aurom bila je statistički značajno veća u poređenju sa prosečnim uzrastom dece sa migrenom bez aure. Prosečan uzrast početka migrene bez aure bio je manji nego kod migrene sa aurom i to je klinički veoma značajna razlika. Ovaj rezultat nije u skladu sa navodima drugih autora (413). Prema rezultatima Stewarta i sar., migrena sa aurom se kod dece javlja oko tri do pet godina ranije u odnosu na migrenu bez aure (413). Queiroz i saradnici su pokazali sa je aura kod 39% ispitanika udružena sa prvim migrenskim napadom, ali da tokom vremena ne mora biti prisutna u svakoj epizodi glavobolje. Naime, samo 19% ispitanika sa migrenom sa aurom je imalo auru tokom svakog migrenskog napada (414).

Iako postoji trend da migrena bez aure traje duže od migrene sa aurom, u našoj grupi ispitanika ova razlika nije statistički značajna. Broj glavobolja u poslednjih mesec dana nije bio statistički značajno različit kod dece koja su imala migrenu sa ili bez aure.

U studiji je svega četvoro (7,7%) ispitanika imalo komorbidno stanje; dve ispitanice epilepsiju (3,85%), jedna ispitanica tikove i jedan ispitanik hipopituitarizam. Obe ispitanice su imale benignu parcijalnu epilepsiju sa centro-temporalnim šiljcima što, prema navodima drugih autora, predstavlja jedan od nekoliko najčešćih tipova epilepsije koji se dijagnostikuje kod osoba sa migrenom (324). Skorašnja studija Tolda i sar.pokazala je rezultate koji su slični našim. Naime, u velikoj seriji dece sa glavoboljom, njih 56 (3,1%) je imalo idiopatsku epilepsiju ili neprovocirane napade (415).

Ukupno 35 (67,3%) ispitanika je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu za migrenu što korelira sa nalazima iz literature (63,64).

Svi ispitanici su imali uredan neurološki nalaz što je bio očekivan nalaz.

EEG pregled je bio urađen kod 24 ispitanika, a kod dvoje (8,3%) je nalaz ukazivao na fokalne specifične promene, u odsustvu epilepsije. Epileptiformne EEG abnormalnosti (uključujući fokalna ili generalizovana pražnjenja u miru ili tokom aktivacionih procedura) se, prema podacima iz literature, registruju kod 0,4%-20% osoba sa migrenom (209). U studiji Pavonea i sar. (200), EEG je rađen kod 300 dece i adolescenata sa migrenom, a epileptiformne abnormalnosti su registrovane samo kod njih šestoro (1%), pri čemu nijedno dete nije imalo epilepsiju. Nalaz VEP imalo je 8 ispitanika, a kod 6 (75%) je bio patološki u smislu povišenih amplitude izazvanih odgovora što je u skladu sa literaturnim podacima (216).

Kod dvanaest ispitanika je urađen CT, a MR endokranijuma sa ili bez angiografije kod 28, i u svim slučajevima je nalaz opisan kao uredan. Ni kod jednog od naših ispitanika nije zabeležen abnormalan oftalmološki nalaz. U radu Yilmaza i saradnika, od 324 dece sa glavoboljom, nijedno dete sa normalnim neurološkim nalazom nije imalo patološki nalaz na MR endokranijuma. Jedino dete kod kojeg je MR pregledom utvrđeno postojanje malignog tumora mozga imalo je pri pregledu znake cerebelarne simpromatologije (222). Naši podaci su u skladu sa rezultatima drugih autora (197,223) da se kod dece sa migrenom i urednim neurološkim nalazom ne očekuje patološki MR nalaz endokranijuma koji zahteva hirurško lečenje.

Tokom trajanja studije svi ispitanici su povremeno koristili analgetike (uglavnom acetaminofen i ibuprofen). Prema važećim preporukama, analgetici predstavljaju lekove prve linije izbora u lečenju migrene (198,230). Profilaktičko lečenje je sprovedeno kod ukupno 35 (67,3%) ispitanika, od kojih je 34 (65,4%) bilo na profilaksi magnezijumom, a jedan (1,9%) topiramatom. Četvoro ispitanika (7,7%) je pre trenutne profilakse magnezijumom dobijalo propranolol, flunarizin ili valproat. Pozitivni efekti magnezijuma na redukciju učestalosti i težine migrenskih napada dokazani su u različitim studijama sprovedenim u populaciji dece i odraslih osoba sa migrenom (270,416-420). Iako ne spada u prvu liniju izbora, magnezijum je, prema preporukama Američkog udruženja neurologa, ocenjen kao verovatno koristan u profilaksi migrene (230). U našem istraživanju smo koristili formulacije magnezijum oksida ili glicinata jer su dostupne na našem tržištu, a opseg doza leka se kretao od 75mg do 375mg dnevno. Ni jedan od naših ispitanika nije ispoljio neželjena dejstva leka. Razlozi zbog kojih je Mg imao prioritet u našem izboru u odnosu na druge lekove koji se koriste u profilaksi

migrene jesu laka dostupnost, prihvatljiva cena, davanje u jednoj dnevnoj dozi bez prethodne dugotrajne titracije i zanemarljivi neželjeni efekti.

Tokom prevoda PedMIDAS upitnika, uočeno je da ni jedno pitanje ne odstupa od predviđenog koncepta merenja i da su sva pitanja relevantna za procenu onesposobljenosti, što ukazuje na zadovoljavajuću sadržajnu validnost PedMIDAS skale na srpskom jeziku. Na dalje, izvodljivo je primeniti upitnik tako da ga popunjavaju i deca i roditelji zajedno, sa namerom da se smanji na minimum greška u prisećanju dece vezano za broj glavobolja, neučestvovanje u aktivnosti i nepohađanje nastave. Sama analiza PedMIDAS pitanja i ukupnog skora pokazala je da postoji značajno odstupanje od normalne distribucije pri odgovaranju, uz tendencu da deca sa migrenom daju veće skorove, odnosno da procenjuju onesposobljenost usled migrene kao težu. Naročito su problematična u ovom smislu pitanja „*Koliko dana u protekla tri meseca nisi mogao/la da obavljaš svoje obaveze u kući (kao npr., sređivanje svojih stvari, domaći zadatak i sl.) zbog glavobolja?*“ i „*Koliko dana u protekla tri meseca nisi mogao/la da učestvuješ u ostalim aktivnostima zbog glavobolje (kao npr., igranje, izlaženje, sport i sl.)?*“. Međutim, korigovane pitanje-skor korelacije su visoko značajne, što znači da sva pitanja imaju odgovarajuću konvergentnost ka merenju nameravanog koncepta i doprinose ukupnom skor, odnosno ukupnoj proceni onesposobljenosti usled pedijatrijske migrene. Na dalje, utvrđena je zadovoljavajuća unutrašnja konzistentnost merenja, tj. homogenost među pitanjima, jer je Kronbahov α koeficijent ukupnog PedMIDAS skora 0,81. Procenat ispitanika sa minimalnim i maksimalnim skorom je ispod 5% za ukupni skor, što je značajno niže od predviđenih 15% (407), a što ukazuje da PedMIDAS upitnik može da otkrije razliku kod dece sa migrenom sa niskim i visokim skorovima.

Rezultati analize povezanost demografskih i kliničkih parametara sa PedMIDAS skorom pokazali su da skor ne korelira sa polom, godinama starosti, uspehom u školi, uzrastom početka migrene, dužinom trajanja migrene, tipom migrene, kao ni komorbidnim stanjem, što znači da je sam skor nezavistan od ovih varijabli i poželjna je karakteristika merenja. PedMIDAS skor korelira značajno samo sa brojem glavobolja u poslednjih mesec dana i ova povezanost je visoka i klinički značajna, a ukazuje da je skor veći ukoliko su učestalije glavobolje i obrnuto, što ukazuje na adekvatnu konvergentnu validnost merenja.

Uzimajući u obzir sve navedeno, ovi psihometrijski rezultati ukazuju da je PedMIDAS na srpskom jeziku jednostavan upitnik, koji ima zadovoljavajuću pouzdanost merenja i kliničku validnost, ali je moguće da će deca procenjivati onesposobljenost usled migrene kao težu, pre nego umerenu ili blagu. Rezultati naše analize slažu se sa rezultatima originalne psihometrijske studije u kojoj je upitnik i razvijen (380), kao i sa rezultatima studije koja je ispitivala originalnu verziju među sportistima (421) i studije koje je analizirala brazilsku verziju upitnika (422). U sve tri studije je unutrašnja konzistentnost upitnika bila preko 0,75, a pokazano je da upitnik ima i dobru stabilnost merenja (421), validnost (12, 421-423), da je senzitivan i da može da se koristi i u analizi uticaja lečenja (424), kao i analizi profilakse pedijatrijske migrene (425). S obzirom da su u ovoj studiji analizirani podaci od samo 52 dece sa migrenom, potrebne su dalje psihometrijske analize, na primer test-retest stabilnost i strukturalna validnost, kako bi se upitnik standardizovao kao zlatni standard u proceni onesposobljenosti u kliničkim uslovima.

Analiza onesposobljenosti usled migrene, merena PedMIDAS upitnikom, pokazala je da pri inicijalnoj proceni oko 60% dece nije imalo onesposobljenost ili je ona bila blagog ili lakog stepena. Kod preostalih, po 13,5% dece i adolescenata odvojeno, registrovana je umerena odnosno teška onesposobljenost. Prethodna istraživanja su takođe pokazala da deca uglavnom imaju uglavnom blagu onesposobljenost usled migrene (398,426,427). Međutim, u studiji Laranjeira i sar., samo je 14% dece imalo težu onesposobljenost usled migrene (427). Značajno veća učestalost teže onesposobljenosti kod naših ispitanika se može objasniti činjenicom da je ispitivanje sprovedeno u ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u koje se upućuju najteži bolesnici, koji su često refraktorni na terapiju.

Tri meseca pre inicijalne procene, deca i adolescenti sa migrenom su u proseku 9,63 (11,23) dana propuštala aktivnosti vezane za školu, kuću i druženje sa vršnjacima, dok su u proseku 3,31 (4,68) dana izostajala iz škole.

U našoj studiji, tokom tri meseca pre inicijalne procene, deca i adolescenti sa migrenom su u proseku 9 dana propuštala aktivnosti vezane za školu, kuću i druženje sa vršnjacima. Manje vrednosti su zabeležene u studiji Kroner-Herwiga i sar (8,2dana)(428) i Hersheya i sar. (9,5-11,7) (398) dok je u studiji Ferraccinijeve i sar.

registrovan značajno veći broj dana u kojima su deca propuštala dnevne aktivnosti (23,9) (426).

Potpuni ili delimični izostanak sa nastave usled napada glavobolje je značajan činiac koji utiče na kvalitet života dece sa migrenom (426). Dokazano je da deca sa migrenom dvostruko češće izostaju iz škole u poređenju sa decom koja imaju druge tipove primarne glavobolje ili neki drugi uzrok hroničnog bola (429).

U našoj studiji, u inicijalnoj proceni je utvrđeno da su deca, tokom tri prethodna meseca, izostajala iz škole u proseku tri dana što je u skladu sa rezultatima drugih autora (428).

Na dalje, rezultati su pokazali da se onesposobljenost usled migrene u periodu praćenja nije značajno razlikovala u odnosu na pol, uzrast, ni tip migrene, kao ni da se sama promena u onesposobljenosti tokom vremena nije značajno menjala u zavisnosti od ova tri parametra. Ovaj rezultat može da ukazuje da pol, uzrast i tip migrene nisu povezani sa nivoom onesposobljenosti usled migrene tokom vremena.

Sa druge strane, rezultati su pokazali da je onesposobljenost usled migrene značajno klinički korelirala sa brojem glavobolja u poslednjih mesec dana pre procene i to što je veći broj glavobolja veća je onesposobljenost i obrnuto.

Rezultati analize onesposobljenosti usled migrene, mereno PedMIDAS upitnikom, pokazali su da se u periodu praćenja od šest meseci nivo onesposobljenosti klinički značajno snižavao kod naših ispitanika. U periodu praćenja je oko jedna trećina dece dodatno prijavila da imaju minimalan nivo onesposobljenosti u odnosu na početak, i da niko nije imao težak nivo onesposobljenosti. Potencijalno objašnjenje za ovo poboljšanje leži u činjenici da su naši ispitanici praćeni tokom šest meseci od strane pedijatrijskih ili dečjih neurologa u referentnim ustanovama u Beogradu. Tokom navedenog perioda ispitanici i njihovi roditelji su imali tri posete lekaru u toku kojih su mogli da dobiju sve neophodne informacije vezane za migrenu, prepoznavanje i izbegavanje provocirajućih faktora kao i adekvatnu i pravovremenu akutnu terapiju. Kod određenog broja bolesnika je uvedena profilaktička terapija što je takođe imalo pozitivan efekat na onesposobljenost usled migrene.

U jedinoj do sada publikovanoj longitudinalnoj opservacionoj studiji vezanoj za migrenu, Raggi i saradnici su tokom tri meseca pratili evoluciju toka, onesposobljenosti i kvaliteta života kod 85 odraslih bolesnika sa migrenom. U studiji su korišćeni

specifični (MIDAS) (379) i generički upitnici (WHO-DAS II i SF-36) (375,376) a u cilju ispitivanja udruženosti između promena u pacijentovoj proceni lečenja, učestalosti i težine glavobolja kao i primenjenog lečenja. Rezultati ovog istraživanja su ukazali da promene u učestalosti i težini glavobolja tokom navedenog perioda iako manifestne, nisu bile statistički značajne. Sa druge strane, utvrđeno je poboljšanje onesposobljenosti, ali je ono bilo statistički značajno samo procenjivano WHO-DAS II upitnikom (430). Ovo poboljšanje onesposobljenosti je bilo u toj meri značajno da su se skorovi Razumevanje i komunikacija, Briga o sebi i Zbirni skor izjednačile skorovima u opštoj populaciji. Prema rezultatima ove studije, redukcija bola, a ne učestalosti glavobolja je dovela do smanjenja poteškoća u komunikaciji kao i poboljšanja onesposobljenosti uopšte. I prema ovim autorima, kontinuirano praćenje i edukacija bolesnika su imali pozitivan uticaj na zdravstveno stanje i funkcionisanje i predstavljali moguće glavne činioce poboljšanja onesposobljenosti usled migrene (430).

Takođe, rezultati su pokazali da su deca sa migrenom koja su imala profilaksu u početnoj proceni imala i klinički značajno veći nivo onesposobljenosti u odnosu na onu bez profilakse. Međutim, ta razlika nakon tri i nakon šest meseci praćenja nije bila evidentna, a deca koja su dobila profilaksu su, u poređenju sa decom bez profilakse, imala klinički značajno niži nivo onesposobljenosti. Ukupno posmatrano, rezultati ukazuju da profilaksa značajno snižava nivo onesposobljenosti.

Rezultati više studija pokazali su da profilaktička terapija poboljšava kvalitet života i onesposobljenost kod bolesnika sa migrenom (372,431). D'Amico i saradnici su pratili efekat profilaktičke terapije kod adultnih bolesnika sa migrenom sa aurom koristeći italijansku verziju MIDAS upitnika i SF-36 upitnik. Nakon dvomesečnog inicijalnog praćenja, primenjena je profilaktička terapija tokom naredna tri meseca. Rezultati ove studije pokazali su značajan pozitivan uticaj lečenja na učestalost glavobolja, smanjenje broja primenjenih lekova za akutni napad migrene kao i poboljšanje MIDAS skora i šest skala SF-36 upitnika (sem domena fizičkog stanja i opšteg zdravlja) (431). Brojne studije su pokazale pozitivan efekat terapije topiramatom na smanjenje učestalosti migrenskih glavobolja, smanjenje onesposobljenosti i poboljšanje kvaliteta života obolelih (247,372,431-433). U studiji Hersheya i saradnika utvrđeno je da topiramat u dozi od 1,4-1,7mg/kgTM dovodi do značajne redukcije broja i težine migrenskih napada kod dece kao i smanjenja onesposobljenosti usled

migrene mereno PEDMIDAS upitnikom (433). Unalp i saradnici su, poređenjem efekata vaproata i topiramata kod dece, utvrdili njihovu podjednaku efikasnost u smanjenju učestalosti, težine napada i onesposobljenosti usled migrene (434).

U našem istraživanju je posebno analizirana samo profilaksa migrene primenom magnezijuma kod 32 ispitanika što do sada nije publikovana analiza. Profilaktička primena magnezijuma dovela je do značajnog smanjenja učestalosti migrenskih napada što je u skladu sa rezultatima drugih autora (268, 416-420). U otvorenoj studiji praćenja koja je obuhvatila 40 dece sa migrenom i različitim epizodičnim sindromima utvrđeno je da je profilaktička primena magnezijuma dovela do značajne redukcije intenziteta bola kao i učestalosti migrenskih glavobolja (419). Wang i saradnici su sprovedili randomizovanu, dvostruko-slepu kontrolisanu studiju praćenja efekata magnezijum oksida kod 86 dece uzrasta od tri do 17 godina sa umerenom do teškom migrenskom glavoboljom. Rezultati studije su pokazali značajnu redukciju učestalosti glavobolja kod dece lečene magnezijumom (268). Poslednja studija sprovedena je na uzorku od 160 dece sa migrenom uzrasta od pet do 16 godina koja su lečena paracetamolom ili ibuprofenom sa ili bez profilaktičke primene magnezijuma (420). Rezultati ove, kao i prethodnih studija, pokazali su da je primena magnezijuma imala značajan pozitivan efekat na smanjenje intenziteta bola i učestalosti migrenskih glavobolja (420).

U našem istraživanju smo u subgrupi bolesnika koji su dobijali profilaktičku terapiju magnezijumom posebno uradili i analizu onesposobljenosti. U odnosu na prvu procenu, nivo onesposobljenosti i PedMIDAS skorovi su bili niži već nakon tri meseca, međutim, klinički značajno sniženje ovih parametara registrovano je tek nakon šest meseci profilakse.

U literaturi nema jasnih preporuka vezanih za dužinu trajanja profilaktičke terapije migrene kod dece i odraslih osoba. Pojedini autori preporučuju sporo povećanje doze profilaktičkog leka tokom nekoliko nedelja a potom nastavak terapije u trajanju od četiri do šest meseci (244). Prema preporukama koje je navela Kacpersky, profilaktičku terapiju treba primenjivati tokom dva do šest meseci (237). Rezultati našeg istraživanja upućuju da bi optimalna dužina primene profilaktičke terapije magnezijumom trebalo da bude najmanje šest meseci.

U ovom istraživanju procenu kvaliteta života vršili smo analizom skorova na KIDSCREEN upitniku koji su dobijeni samo-procenom i procenom roditelja. Rezultati našeg istraživanja su pokazali da su tokom perioda praćenja, prema proceni roditelja (ali ne i samo-proceni) devojčice sa migrenom imale nešto niže fizičko i psihološko funkcionisanje, uz niži nivo samostalnosti, podrške i odnosa sa roditeljima od dečaka ali viši nivo socijalnog funkcionisanja i funkcionisanja u školi. Međutim, razlika je klinički bila značajna samo u prvoj proceni koju su dali roditelji za KIDSCREEN-27 skale Fizička aktivnost, Psihološko blagostanje i Nezavisnost i odnos sa roditeljima. Zbog toga, razlike prema polu u kvalitetu života ispitivanih domena u istraživanju ne mogu se smatrati klinički relevantnim kod naših ispitanika tokom perioda praćenja od šest meseci. Suprotno našim rezultatima, pojedini autori ukazuju na postojanje razlika u proceni kvaliteta života u zavisnosti od pola ispitanika (426,435). Naime, u navedenim studijama utvrđeno je da, prema samoproceni, devojčice imaju lošiji kvalitet života u odnosu na dečake, pre svega u domenima emocionalnog blagostanja i funkcionisanja u školi (426,435).

U odnosu na uzrast, naša studija ukazala je da adolescenti imaju lošiji kvalitet života u odnosu na decu mlađeg uzrasta. Naime, primećeno je da su tokom praćenja adolescent sa migrenom uzrasta 13-18 godina imali niže skorove u oblasti fizičkog, psihološkog i školskog funkcionisanja, uz niži nivo samostalnosti, podrške i odnosa sa roditeljima, u odnosu na decu uzrasta 8-12 godina i kada se gleda samoprocena i procena roditelja. Adolescenti su imali i niže socijalno funkcionisanje, ali razlika u odnosu na decu nije klinički relevantna. Ovi rezultati ukazuju da tokom perioda praćenja od šest meseci postoji klinički relevantna razlika u kvalitetu života između dece i adolescenata sa migrenom, i to najviše u domenima fizičko, psihološko i školsko funkcionisanje, kao i nezavisnost od porodice i odnosi sa roditeljima. Poređenjem kvaliteta života dece i adolescenata, Powers i saradnici su utvrdili da su adolescenti imali značajno narušenje u domenu školskog funkcionisanja u odnosu na decu (8-12 godina) i mlađu decu (5-7). Ovaj nalaz odgovara i proceni od strane roditelja (396). Adolescencija, sama po sebi, predstavlja specifično i vulnerabilno životno doba sa svim pratećim problemima i izazovima odrastanja. Edukacija adolescenata o svim aspektima vezanim za njihovu bolest, blagovremenoj primeni terapije za prekid migrenskog

napada kao i podrška i razumevanje od strane porodice, vršnjaka i nastavnika su u ovom životnom periodu od ogromnog značaja (396).

U odnosu na tip migrene, rezultati su pokazali da su deca i adolescenti koji imaju migrenu sa aurom imali niži nivo kvaliteta života mereno kroz KIDSCREEN-27 domene u odnosu na decu sa migrenom bez aure, ali razlika nema kliničku značajnost. Analiza povezanosti KIDSCREEN-27 skorova i učestalosti glavobolja pokazala je da je jedino domen Fizička aktivnost korelirao klinički relevantno sa učestalošću glavobolja, dok povezanost sa ostalim domenima varira u vremenu. Ovaj rezultat govori u prilog tome da što su učestalije glavobolje lošije fizičko funkcionisanje i to je moguće konstantna povezanost tokom vremena. Ficher i Larsson ukazuju, takođe, da su adolescenti sa učestalijim glavoboljama imali veći stepen funkcionalne onesposobljenosti u poređenju sa vršnjacima sa retkim glavoboljama (436). Ovi rezultati upućuju da, iako migrena sama po sebi ne spada u grupu hroničnih bolesti koje vremenom dovode do fizičke onesposobljenosti, učestalost i težina migrenskih glavobolja predstavljaju značajan faktor koji utiče na fizičku aktivnost obolelih.

Rezultati analize skorova skala KIDSCREEN-27 samoprocena u periodu praćenja pokazali su da psihološko i socijalno funkcionisanje, kao i nivo samostalnosti, podrške i odnosa sa roditeljima klinički značajno rastu u periodu praćenja od šest meseci, ali najviše domen koji se odnosi na socijalno funkcionisanje. Takođe raste i nivo fizičke aktivnosti, ali ne klinički značajno. Slični rezultati dobijeni su i u studiji Raggiya i saradnika u kojoj je, nakon tromesečnog longitudinalnog praćenja kvaliteta života mereno upitnikom SF-36, registrovano statistički značajno poboljšanje domena Socijalnog funkcionisanja. Poboljšanje domena mentalnog zdravlja i fizičkog funkcionisanja, iako evidentno, nije bilo statistički značajno (430). Ovom studijom je utvrđeno da je smanjenje intenziteta bola bio najznačajniji faktor koji je uticao na povećanje sposobnosti bolesnika da obavlja fizičke aktivnosti bez poteškoća, učestvuje u socijalnim aktivnostima i ima bolji emocionalni status. Mogućnost edukacije bolesnika i dobijanje adekvatnih informacija vezanih za bolest, akutnu i profilaktičku terapiju, predstavljaju glavne faktore kojim se objašnjava poboljšanje kvaliteta života bolesnika sa migrenom u toku kontinuiranog, longitudinalnog praćenja (430).

Rezultati našeg istraživanja ukazuju da pol, uzrast i tip migrene verovatno sami po sebi nisu dovoljni da dovedu do promene u kvalitetu života kod migrene tokom

vremena, odnosno da će se kvalitet života menjati nezavisno od ovih parametara. Međutim, rezultati su pokazali da su deca sa migrenom koja su imala profilaksu uočila klinički značajno veće poboljšanje u domenu fizičkog i psihološkog funkcionisanja nego deca bez profilakse u periodu praćenja.

Na dalje, posebno je analizirana samo profilaksa migrene primenom magnezijuma kod 32 ispitanika. U odnosu na prvu procenu, kvalitet života u domenima fizičko, psihološko i socijalno funkcionisanje se klinički značajno poboljšavao tek nakon šest meseci profilakse, dok nakon tri meseca promena nema kliničku relevantnost. Rezultati našeg istraživanja ukazuju da profilaksa migrene može da poboljša nivo fizičkog i psihološkog funkcionisanja tokom vremena, s tim da je optimalno trajanje profilakse najmanje šest meseci.

Rezultati našeg istraživanja ukazali su da postoje izvesne razlike u samo-proceni i proceni kvaliteta života od strane roditelja. Za razliku od samo-procene dece i adolescenata, koji primećuju promene u pojedinim domenima kvaliteta života, na primer fizičko, psihološko i socijalno funkcionisanje, analiza procene kvaliteta života od strane roditelja u periodu praćenja je pokazala da se funkcionisanje u istim domenima značajno ne menja. Ovaj rezultat nije neočekivan s obzirom da su u literaturi dobro dokumentovani podaci da se procena roditelja može razlikovati od samo-procene koju daju deca sa migrenom (426,438,439). Roditelji dece sa migrenom imaju različitu percepciju kvaliteta života u poređenju sa obolelim detetom i smatraju da njihovo dete ima lošiji fizički, psihosocijalni i opšti kvalitet života (426). Epidemiološke studije u populaciji zdrave dece (440) kao i studije koje su obuhvatile decu i adolescente sa hroničnim bolestima (437-439) pokazuju različit stepen slaganja samo-procene i procene roditelja.

Analizom povezanosti KIDSCREEN-27 i PedMIDAS skorova u našoj studiji utvrđeno je da povezanost domena kvaliteta života i onesposobljenosti varira tokom vremena i da donekle može biti jedino klinički relevantna za fizičko i školsko funkcionisanje. Zbog toga, bez obzira koliko je visok nivo onesposobljenosti usled migrene, kvalitet života ne mora biti značajno pogođen i obrnuto. Ovaj rezultat ukazuje da kvalitet života i onesposobljenost ne koreliraju klinički visoko i da se mogu posmatrati kao odvojeni aspekti pri ishodu lečenja migrene. Naši rezultati su u skladu sa rezultatima Ferracini i saradnika (428). Sa druge strane, Kernick i saradnici su u

populaciji adolescenata uzrasta 12 do 15 godina utvrdili da je onesposobljenost usled migrene (merena izostancima iz škole, nemogućnošću obavljanja kućnih aktivnosti i dr.) imala negativan uticaj na kvalitet života povezan sa zdravljem (441). Moguće objašnjenje za ovakve rezultate leži u različitoj uzrasnoj grupi ispitanika u pomenutim studijama.

Na kraju, rezultati našeg istraživanja su pokazali da su deca sa migrenom imala lošiji kvalitet života u odnosu na vršnjake iz opšte populacije. Ovaj nalaz je u korelaciji sa rezultatima drugih studija (395,396). Powers i saradnici su ispitivali kvalitet života u grupi od 686 dece i adolescenata sa migrenom primenom PedsQL upitnika i uporedili ih sa grupom zdravih vršnjaka. Zaključeno je da je kvalitet života ove dece u svim domenima bio lošiji u odnosu na zdrave ispitanike (396). Slični rezultati dobijeni su i u drugim studijama koje su pokazale da deca i adolescenti sa migrenom imaju narušen domen fizičkog, socijalnog, emocionalnog i školskog funkcionisanju u odnosu na populaciju zdravih vršnjaka (442,443). Takođe, ovi nalazi su u korelaciji sa rezultatima studije Hershey i saradnika koji su primenom PedMIDAS upitnika utvrdili da deca i adolescenti sa migrenom mogu ispoljiti umeren do težak nivo onesposobljenosti vezan za funkcionisanje u školi, porodici i druženju sa vršnjacima (380). Epizodičan karakter i nepredvidljivost novih ataka migrenskih glavobolja, kao i sam intenzitet i trajanje bola predstavljaju glavne činioce koji remete normalno funkcionisanje dece. Navedeni faktori mogu da dovedu po ponavljanih izostanaka sa nastave i lošijeg funkcionisanja u školi, manjeg zadovoljstva sobom i sopstvenim postignućima i da imaju negativan uticaj na odnose i socijalizaciju sa vršnjacima (395,444).

Posmatrano prema uzrastu, naša studija ukazuje da je kvalitet života bio značajno lošiji kod adolescenata nego dece mlađeg uzrasta u poređenju sa vršnjacima iz opšte populacije. Naime, kod dece sa migrenom registrovano je postojanje značajnih teškoća samo u fizičkim aktivnostima, ali uz značajno viši nivo samostalnosti, podrške i odnosa sa roditeljima u odnosu na decu istog uzrasta iz opšte populacije. Nasuprot tome, kod adolescenata sa migrenom utvrđena je narušenost više domena kvaliteta života u odnosu na opštu populaciju istog uzrasta, pre svega domen fizičkog, psihološkog i socijalnog funkcionisanja.

Pless i saradnici su, poredeći različite uzrasne grupe, utvrdili da adolescenti sa hroničnim bolestima (uključujući i migrenu) imaju više emocionalnih i psiholoških

poteškoća kao i problema u školskom i socijalnom funkcionisanju u odnosu na zdrave vršnjake (445). Smatra se da migrenske glavobolje kod adolescenata mogu da dovedu do problema sa koncentracijom, pamćenjem, lošijeg uspeha u školi, problema u odnosima sa vršnjacima. (446). Langeveld i sar. su utvrdili da adolescenti sa glavoboljom imaju lošiji funkcionalni status i psihološko funkcionisanje i da su manje zadovoljni sopstvenim životom u odnosu na vršnjake (446).

Sa druge strane, naši ispitanici pokazuju značajno viši nivo samostalnosti, a i veću podršku i bolje odnose sa roditeljima u poređenju sa zdravim vršnjacima. Ovaj rezultat može da ukazuje da roditelji dece sa migrenom uspostavljaju prisnije odnose sa svojom decom i pružaju veći stepen podrške nego što se očekuje, sa jedne strane, ali sa druge strane uspevaju vaspitnim stavovima da značajno povećaju samostalnost, što sve može da bude vid "borbe" sa migrenom i razvoj adekvatnih mehanizama adaptacije.

Prema našem istraživanju, oko 27% dece je imalo u barem jednom trenutku praćenja klinički značajne anksiozne, depresivne, simptome poremećaja ponašanja i/ili simptome hiperkinetskog poremećaja odnosno ADHDa. Gledano pojedinačno po simptomima: oko 15% ispitanika imalo je klinički značajne anksiozne simptome, oko 11% klinički značajne depresivne simptome, oko 15% klinički značajne poteškoće u ponašanju, a oko 11% klinički značajne simptome hiperkinetskog poremećaja. Međutim, ako se analizira raspodela u periodu praćenja i pojava klinički značajnih simptoma u barem dva vremena, samo je oko 8% ispitanika je imalo klinički značajne anksiozne simptome i isto toliko depresivne simptome, a oko 4% značajne poteškoće u ponašanju ili simptome hiperkinetskog poremećaja. Ovaj poslednji rezultat se može uzeti kao relevantan pokazatelj prevalentnosti ispitivanih psihopatoloških simptoma kod dece sa migrenom u našoj sredini, ali je za pravilne procene je neophodna i klinička evaluacija.

Prevalencija anksioznosti se kod odraslih osoba kreće u rasponu od 5,6-19,3% (447) a depresije 3,6-8,8% (448). Slični rezultati su dobijeni i u populacionim studijama sprovedenim kod dece i adolescenata gde je procenjena prevalencija anksioznosti 6,6-17,5%, depresije 2-8% (449,450). Istraživanja sprovedena u Srbiji, u populaciji zdravih adolescenata, pokazala su prisustvo anksioznih simptoma kod oko 10% (451), a simptoma depresivnosti kod 6,8-8,6% ispitanika (452). Brojne studije su pokazale

značajno veću učestalost psihijatrijskih poremećaja kod odraslih osoba sa migrenom u poređenju sa opštom populacijom (126,127).

U našoj studiji su psihopatološka ispoljavanja bila nešto češća kod devojčica kao i kod adolescenata uzrasta 13-18 godina, ali ovaj nalaz nije konzistentan kroz sva merenja.

Simptomi anksioznosti i depresivnosti kao i simptomi poremećaja ponašanja i hiperkinetskog poremećaja bili su značajno klinički povezani, što je inače karakteristika koje se srećene samo kod migrene (126,127) već i kod zdrave populacije i drugih poremećaja (453). U našoj grupi ispitanika je ukupno 10% dece imalo udružene simptome od najmanje dva poremećaja, što je slično rezultatima drugih autora (454). U studiji Bresloua i saradnika, registrovano je da je čak 30% odraslih osoba sa migrenom imalo udružene simptome anksioznosti i depresivnosti (455). Dokazano je da postojanje udruženosti i komorbiditeta različitih psihopatoloških stanja u značajnoj meri pogoršava kvalitet života i utiče na onesposobljenost usled migrene (456).

Anksiozni i/ili depresivni simptomi bili su izraženiji u slučaju učestalijih glavobolja i obrnuto, što je predstavljalo klinički relevantan nalaz i u skladu je sa istraživanjima drugih autora(457,458). Prema rezultatima pojedinih istraživanja, anksiozni i depresivni simptomi su bili znatno češće registrovani kod osoba sa migrenom sa aurom (459).I rezultati nedavno objavljenog rada Chua i saradnika podržavaju hipotezu o uzročnoj povezanosti između učestalosti migrenskih napada i stepena anksioznosti i depresivnosti, s tim da nije uočena razlika uzavisnosti od tipa migrene; migrena sa aurom ili bez aure (458). Suprotno nalazima Arrude i saradnika (345), u našoj studiji nije utvđena povezanost učestalosti glavobolja simptoma poremećaja ponašanja i hiperkinetskog poremećaja.

Anksiozni i depresivni simptomi, ali ne i simptomi poremećaja ponašanja i hiperkinetskog poremećaja, korelišu pozitivno sa nivoom onesposobljenosti, ali nivo povezanosti ima slabu kliničku relevantnost. Ovo ukazuje da eventualno prisustvo psihopatoloških simptoma i onesposobljenost usled migrene nisu uzajamno dovoljno povezani da bi se razmatrali zajedno.

U našoj studiji nije uočeno da postoje razlike u psihopatološkim simptomima u odnosu na tip migrene i primenu profilakse.

Analize skorova dobijene samoprocenom dece i procenom roditelja se razlikuju, odnosno deca prijavljuju anksiozne i depresivne simptome u značajno većem stepenu nego što to primećuju roditelji. Takođe, deca prijavljuju klinički značajno niže prisutne anksiozne i depresivne simptome nakon šest meseci praćenja, ali veličina promena se nije značajno menjala u odnosu na pol, uzrasti tip migrene, kao ni profilaksu. Smanjenje stepena anksioznosti i depresivnosti kod naših ispitanika tokom perioda praćenja se možda može objasniti boljom edukacijom, prepoznavanjem i izbegavanjem provocirajućih faktora, smanjenjem učestalosti glavobolja i poboljšanjem kvaliteta života. Takođe se ne može isključiti efekat praćenja ispitanika pa su potencijalno davali socijalno prihvatljive i poželjne odgovore. Sa druge strane, roditelji nisu primetili značajne promene u bilo kojim simptomima tokom perioda praćenja. Ovi rezultati zapravo odražavaju nizak nivo slaganja samo-procena i procena roditelja vezano za emocionalno funkcionisanje dece što se može objasniti subjektivnom prirodom tegoba. Takođe, neosporna je činjenica da simptomi depresije, bezvoljnosti, promene raspoloženja, iako za decu mogu biti uznemiravajući i onesposobljavajući, ne moraju biti tako vidljivi i očigledni za njihove roditelje (460). Slični rezultati su dokumentovani i kod nekih drugih hroničnih bolesti, kao što su, recimo, astma (461) ili epilepsija (462).

Deca i adolescenti sa anksioznim i depresivnim simptomima su prema našim rezultatima, imala lošiji kvalitet života u poređenju sa grupom dece koja nisu ispoljila ove poremećaje. Povezanost između ovih simptoma i domena kvaliteta života je srednjeg stepena i slična između svih domena, veća je ako je u pitanju samoprocena nego procena roditelja i održava se tokom praćenja. Smatra se da nepredvidljivost i intenzitet bola mogu značajno da utiču na emocionalno funkcionisanje dece sa migrenom, a negativan uticaj na kvalitet života je prisutan i između napada. Deca i adolescenti mogu bit zabrinuti zbog iščekivanja početka glavobolje, osećati strah zbog mogućeg nerazumevanja od strane vršnjaka, ili pak, biti frustrirani, besni, imati osećaj gubitka kontrole i sl. Ograničenje u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, pohađanju nastave, učestvovanju u sportskim aktivnostima imaju značajan negativan efekat na psihološko funkcionisanje dece i adolescenata sa migrenom (351). Negativan uticaj anksioznosti i depresivnosti na kvalitet života kod migrene dokumentovan je i u publikovanim studijama (457,458). U studiji Engrstroma i sar. pokazano je da su deca

sa glavoboljom ispoljavala više somatskih tegoba, lošije zadovoljstvo sobom, bila anksioznija i manje komunikativna u poređenju sa zdravim vršnjacima (445).

U našoj studiji je utvrđeno da su adolescenti imali lošiji kvalitet života ne samo u u poređenju sa zdravim vršnjacima već i sa ispitanicima mlađeg uzrasta. Pojava hronične bolesti i nepredvidiv karakter i intenzitet bola u velikoj meri remete različite aspekte svakodnevnog funkcionisanja i negativno utiču na kvalitet života ove osetljive kategorije mladih ljudi.

U našem istraživanju je uočeno da postoji izvesne razlike u stepenu slaganja samo-procene i procene od strane roditelja vezano za pojedine domene kvaliteta života. S toga je preporuka da se kvalitet života kod migrene uvek procenjuje i primenom verzije samo-procene i verzije za roditelje, kako bi se sagledali celokupni aspekti kvaliteta života ove dece.

Tokom šestomesečnog praćenja je utvrđeno poboljšanje onesposobljenosti, kvaliteta života kao i simptoma anksioznosti i depresivnosti. Ovo poboljšanje se delimično može objasniti čestim posetama lekaru, boljoj informisanosti i edukaciji dece i njihovih roditelja o prirodi bolesti, izbegavanju provocirajućih faktora i mogućim modalitetima lečenja.

Učestalost glavobolja je bila jedini konzistentni faktor koji je u značajnoj meri uticao na onesposobljenost, kvalitet života kao i psihološke poteškoće kod naših ispitanika. Profilaktička primena magnezijuma, primenjivana kod određenog broja naših ispitanika, dovela je do smanjenja onesposobljenosti i poboljšanja kvaliteta života ali tek nakon šest meseci lečenja.

Iako je ovo ispitivanje bila multicentrična studija praćenja, homogena u pogledu pola ispitanika, postoje nekoliko ograničenja na koje treba obratiti pažnju. Prvo, ispitanici su selektovani u ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite, u koje se obično upućuju najteži bolesnici, koji su često refraktorni na terapiju. S toga, deca i adolescenti sa ređim glavoboljama moguće da nisu bili uključeni. Drugo, relativno mali broj ispitanika nije dozvoljavao da se podaci samo dece i samo adolescenata analiziraju odvojeno. Treće, kontrolna grupa ispitanika nije postojala u istraživanju kako bi se kvantifikovala veličina promene u odnosu na očekivane promene u opštoj populaciji. Četvrto, efekti drugih farmakoloških i nefarmakoloških profilaktičkih tretmana nisu

analizirani, sem magnezijuma. Peto, zbog malog broja ispitanika nisu analizirani zajedno udruženi faktori rizika i protektivni faktori na kvalitet života.

6 ZAKLJUČCI

Ova studija došla je do sledećih zaključaka:

1. Naši ispitanici su imali od jedne do 14 epizoda migrene mesečno (u proseku oko 5 glavobolja mesečno)
2. Nešto manje od trećine bolesnika je imalo migrenu sa aurom, a od svih tipova aure, vizuelna je bila najzastupljenija.
3. PedMIDAS upitnik za procenu onesposobljenosti usled pedijatrijske migrene na srpskom jeziku je jednostavan upitnik, koji ima zadovoljavajuću pouzdanost merenja i kliničku validnost, ali je moguće da će deca procenjivati onesposobljenost usled migrene kao težu, pre nego umerenu ili blagu.
4. Onesposobljenosti usled migrene, merena PedMIDAS upitnikom, je kod oko 1/3 dece i adolescenata, umerenog-teškog stepena.
5. Onesposobljenost usled migrene je veća kod učestalijih glavobolja.
6. Pol, uzrast i tip migrene nisu povezani sa nivoom onesposobljenosti usled migrene.
7. Kvalitet života adolescenata sa migrenom je bio značajno lošiji u poređenju sa decom, što se posebno odnosi na domene fizičkog, psihološkog i školskog funkcionisanja.
8. Postoje razlike u samo-proceni i proceni kvaliteta života od strane roditelja u domenima koji se odnose na fizičko, psihološko i socijalno funkcionisanje za koje roditelji daju niže skorove u odnosu na decu.

9. Adolescenti sa migrenom su, u odnosu na populaciju zdravih vršnjaka imali značajno narušen domen fizičkog, psihološkog i socijalnog funkcionisanja, dok su mlađa deca, u poređenju sa vršnjacima, imala više problema u fizičkom funkcionisanju.

10. Svako četvrto dete ili adolescent sa migrenom može da ima u jednom momentu značajne anksiozne, depresivne, simptome poremećaja ponašanja i/ili simptome hiperkinetskog poremećaja, ali učestalost navedenih simptoma je ipak niska kada se posmatra u periodu od šest meseci i slična je procentima koji se sreću u opštoj populaciji.

11. Simptomi anksioznosti i depresivnosti, ali ne i simptome poremećaja ponašanja i hiperkinetskog poremećaja, su povezani sa većom učestalošću glavobolja i lošijim kvalitetom života.

12. Deca prijavljuju anksiozne i depresivne simptome u većem stepenu nego što ih roditelji uočavaju.

13. Tokom perioda praćenja registrovano je značajno snižavanje stepena onesposobljenosti, simptoma anksioznosti i depresivnosti, kao i poboljšanje fizičkog, psihološkog i socijalnog funkcionisanja ispitanika, a pol, uzrast i tip migrene nisu uticali na ove promene.

14. Profilaktička primena magnezijuma dovela je do redukcije učestalosti glavobolja, kao i stepena onesposobljenosti i dovela do poboljšanja pojedinih domena kvaliteta života, ali je to poboljšanje bilo klinički značajno tek nakon šest meseci lečenja. Naši rezultati upućuju da primena profilaktičke terapije magnezijumom treba da bude u najkraćem trajanju od šest meseci.

7 LITERATURA

1. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005; 6:429-440.
2. Winner P. Pediatric headache. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:316-22.
3. Brna P, Gordon K, Dooley J. Canadian Adolescents With Migraine: Impaired Health-Related Quality of Life. *J Child Neurol* 2008; 23:39-43.
4. Nissan GR, Diamond ML. Advances in migraine treatment. *J Am Osteopath Assoc*. 2005; 105(4 Suppl 2):9S-15S.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33:629-808.
6. Chausev N, Milanov I. Impact of Migraine and Migraine treatment on patients's capacity to work and quality of life. *J Clin Med* 2009; 2:26-31.
7. Egger HL, Anglod A, Costello EJ. Headaches and psychopathology in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1998; 37:951-8.
8. Just U, Oelkers R, Bender S, Parzer P, Ebinger F, Weisbrod M, et al. Emotional and behavioural problems in children and adolescents with primary headache. *Cephalalgia* 2003; 23:206-13.
9. Bille BS. Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr* 1962; 51 (suppl. 136):1-151.
10. Berg K, Erhver M, Ernehholm M, Gundeval C, Wennberg I, Wettergren L. Self-reported health status and use of medical care by 3500 adolescents in Western Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80:837-843.
11. Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AA, Hunfeld JA, van Suijlekom-Smit LW, Passchier J, et al. Chronic pain among children and adolescents: Physician consultation and medication use. *Clin J Pain* 2000; 16:229-235.

12. Strine TW, Okoro CA, McGuire LC, Balluz LS. The associations among childhood headaches, emotional and behavioral difficulties, and health care use. *Pediatrics* 2006; 117:1728-1735.
13. Rasmussen B, Stewart W. Epidemiology of migraine. In: Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch K, eds. *The headaches*, 2nd edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 227–33.
14. Dahlof C, Linde M. One-year prevalence of migraine in Sweden: a population-based study in adults. *Cephalalgia* 2001; 21:664–71.
15. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache* 2004; 44:8–19.
16. Henry P, Michel P, Brochet B, Dartigues J, Tison S, Salamon R. A nationwide survey of migraine in France: prevalence and clinical features in adults. *Cephalalgia* 1992; 12:229–37.
17. Fearon P, Hotopf M. Relation between headache in childhood and physical and psychiatric symptoms in adulthood: National birth cohort study. *BMJ* 2001; 322:1145.
18. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Migraine and headache: a meta-analytic approach. In: Crombie IK, ed. *Epidemiology of Pain*. Seattle, WA: IASP Press; 1999:159-170.
19. Özge A, Bugdayci R, Sasmaz T, Kalegasi H, Kurt O, Karakelle A, et al. The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5,562 children in Mersin. *Cephalalgia* 2002; 22:791–798.
20. Karli N, Akgoz S, Zarifoglu M, Akis N, Erer S. Clinical characteristics of tension-type headache and migraine in adolescents: a student-based study. *Headache* 2006; 46:399–412.
21. Akyol A, Kiylioglu N, Aydin I, Erturk A, Kaya E, Telli E, et al. Epidemiology and clinical characteristics of migraine among school children in the Menderes region. *Cephalalgia* 2007; 27:781–787.
22. Zuckerman B, Stevenson J, Bailey V. Stomachaches and headaches in community sample of preschool children. *Pediatrics* 1987; 79:677–682.

23. Sillanpää M, Piekkala P, Kero P. Prevalence of headache at preschool age in an unselected child population. *Cephalalgia* 1991; 11:239–242.
24. Sillanpää M. Changes in the prevalence of migraine and other headaches during the first seven school years. *Headache* 1983; 23:15–19 22.
25. Sillanpää M, Piekkala P. Prevalence of migraine and other headaches in early puberty. *Scand J Prim Health Care* 1984; 2:27–32
26. Lipton RB, Maytal J, Winner P. Epidemiology and classification of Headache. In: Winner P, Rothner AD (ed) *Headache in children and adolescents*. BC Decker Inc, Hamilton, 2001, pp 87–115 23.
27. Bugdayci R, Ozge A, Sasmaz T, Kurt AO, Kalegasi H, Karakelle A, et al. Prevalence and factors affecting headache in Turkish school children. *Pediatr Int* 2005; 47:316–322.
28. Guidetti V, Galli F, Termine C. Headache in Children. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab D (ed) *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 97: Nappi G, Moskowitz M. eds. *Headache*. 2011, Elsevier, Amsterdam
29. Carlsson J. Prevalence of headache in school children: relation to family and school factors. *Acta Paediatr* 1996; 85:692–696.
30. Bille B. Migraine and tension-type headache in children and adolescents. *Cephalalgia* 1996; 16:78.
31. Abu-Arafeh I, Razak S, Sivaraman B, Graham C. Prevalence of headache and migraine in children and adolescents: a systematic review of population- based studies. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52:1088–1097.
32. Stewart WF, Lipton RB, Celentano DD, Reed ML. Prevalence of migraine headache in the United States. Relation to age, income, race, and other sociodemographic factors. *JAMA* 1992; 267:64–69.
33. Arruda MA, Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal ME. Primary headaches in childhood – a population-based study. *Cephalalgia* 2010; 30:1056-1064.
34. Raieli V, Raimondo D, Cammalleri R, Camarda R. Migraine headache in adolescents: a student population-based study in Monreale. *Cephalalgia* 1995; 15:5-12.
35. Knežević-Pogančev M. Epidemiology, characteristics and distinctiveness of headaches in children from Vojvodina, Serbia. *Neuroepidemiol* 2008; 31:122-8.

36. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 2001; 44:1147–1157.
37. O'Brien B, Goeree R, Streiner D. Prevalence of migraine headache in Canada: a population-based survey. *Int J Epidemiol* 1994; 23:1020–1026.
38. Van Roijen L, Essink-Bot ML, Koopmanschap MA, Michel BC, Rutten FFH. Social perspective on the burden of migraine in the Netherlands. *Pharmacoeconomics* 1995; 7:170–179.
39. Stewart WF, Lipton RB, Liberman J. Variation in migraine prevalence by race. *Neurology* 1996; 47:52–59.
40. Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. The prevalence and characteristics of migraine in a population-based cohort. The GEM study. *Neurology* 1999; 53:537–542.
41. Mattson P, Svärdsudd K, Lundberg PO, Westenberg CE. The prevalence of migraine in women aged 40–74 years: a population-based study. *Cephalalgia* 2000; 20:893–899.
42. Lipton RB, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II. *Headache* 2001; 41:646–657.
43. Lipton RB, Scher AI, Kolodner K, Liberman J, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine in the United States. Epidemiology and patterns of health care use. *Neurology* 2000; 58:885–894.
44. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, Dartigues JF, Duru G, Lantéri-Minet M, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology* 2002; 59:232–237.
45. Mortimer J, Kay J, Jaron A. Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using ad hoc, Vahlquist and IHS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34:1095–1101.
46. Lipton RB, Bigal ME. Migraine: Epidemiology, Impact, and Risk Factors for Progression. *Headache* 2005; 45 (Suppl 1):S3–S13.
47. Sakai F, Igarashi M. Prevalence of migraine in Japan: a nationwide survey. *Cephalalgia* 1997; 17:15–22.
48. Bank J, Marton S. Hungarian migraine epidemiology. *Headache* 2000; 40:164–169.

49. Zivadinov R, Willheim K, Jurjevic A Sepic-Grahovac D, Bucuk M, Zorzon M. Prevalence of migraine in Croatia: a population-based survey. *Headache* 2001; 41:805–812.
50. Kececi H, Dener S. Epidemiological and clinical characteristics of migraine in Sivas, Turkey. *Headache* 2002; 42:275–280.
51. Stewart WF, Linet M, Celentano D, Van Natta M, Ziegler D. Age-and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991; 134:1111–1120.
52. Rasmussen BK. Epidemiology of headache. *Cephalalgia* 1995; 15:45–68.
53. Stang PE, Yanagihara T, Swanson JW. Incidence of migraine headaches: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1992; 42:1657–1662.
54. Breslau N, Chilcoat HD, Andreski P. Further evidence on the link between migraine and neuroticism. *Neurology* 1996; 47:663–667.
55. Pearce JMS. Historical aspects of migraine. *J Neuro Neurosurg Psych* 1986; 49:1097 -1103.
56. Sandor P, Ambrosini A, Agosti RM, Schoenen J. Genetics of migraine: Possible links to neurophysiological abnormalities. *Headache* 2002; 42:365–377.
57. Hershey AD: Pediatric headache: update on recent research. *Headache* 2012; 52:327–332.
58. Waters WE. Migraine: intelligence, social class, and familial prevalence. *BMJ* 1971; 2:77–81.
59. Steiner TJ, Guha P, Capildeo R, Rose FC. Migraine in patients attending a migraine clinic: an analysis by computer of age, sex and family history. *Headache* 1980; 20:190–95.
60. Baier WK. Genetics of migraine and migraine accompagnee: a study of eighty-one children and their families. *Neuropediatrics* 1985; 16:84–91.
61. Mochi M, Sangiorgi S, Cortelli P, Carelli V, Scapoli C, Crisci M, et al. Testing models for genetic determination in migraine. *Cephalalgia* 1993; 13:389–94.
62. Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17:488–91.

63. Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache* 2013; 53:230-246.
64. Aromaa M, Rautava P, Sillanpaa M, Helenius H, Ojanlatva A. Familial occurrence of headache. *Cephalalgia* 1999; 25:49–52.
65. Gervil M, Ulrich V, Kaprio J, Olesen J, Russell MB. The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology* 1999; 53:995–99.
66. Ulrich V, Gervil M, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Evidence of a genetic factor in migraine with aura: a population-based Danish twin study. *Ann Neurol* 1999; 45:242–46.
67. Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995; 311:541–544.
68. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^v2 channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87:544–52.
69. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33:192–6.
70. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366:371–7.
71. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, Heikkila K, Sillanpaa M, Koskenvuo M. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. *Headache* 1995; 35:70–78.
72. Larsson B, Bille B, Pedersen NL. Genetic influence in headaches: a Swedish twin study. *Headache* 1995; 35:513–19.
73. Ziegler DK, Hur YM, Bouchard TJ Jr, Hassanein RS, Barter R. Migraine in twins raised together and apart. *Headache* 1998; 38:417–22.
74. Gervil M, Ulrich V, Kyvik KO, Olesen J, Russell MB. Migraine without aura: a population-based twin study. *Ann Neurol* 1999; 46:606–11.
75. Svensson DA, Larsson B, Waldenlind E, Pedersen NL. Shared rearing environment in migraine: Results from twins reared apart and twins reared together. *Headache* 2003; 43:235-244

76. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39:737–63.
77. Edvinsson L, Uddman R. Neurobiology in primary headaches. *Brain Res Rev* 2005; 48:438–456.
78. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine-current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002; 346:257–270.
79. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev* 2003; 4:386-98.
80. Ward TN, Levin M. Diagnosis and pathophysiology of migraine. *Exp Rev Neurother* 2004; 4:383-90.
81. Silberstein S. Migraine. *Lancet* 2004; 31:381-91.
82. Messlinger K: Migraine: where and how does the pain originate? *Exp Brain Res* 2009; 196:179–193.
83. Schueler M, Messlinger K, Dux M, Neuhuber WL, De Col R. Extracranial projections of meningeal afferents and their impact on meningeal nociception and headache. *Pain* 2013; 154:1622–1631.
84. Slover R, Kent S. Pediatric Headaches. *Adv Pediatr* 2015; 62:283-93.
85. Tepper SJ, Rapoport A, Sheftell F. The pathophysiology of migraine. *Neurology* 2001; 7:279–86.
86. Moskowitz MA. Pathophysiology of headache – past and present. *Headache* 2007; 47 (Suppl. 1):S58–S63.
87. Villalon CM, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther* 2009; 124:309–23.
88. Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Continuum – Lifelong Learning in Neurology* 2006; 12:52–66.
89. Burch R, Wells R. Pathophysiology of migraine. *J Head Face Pain* 2013; 53:420–2.
90. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12: 570–584.
91. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:359-390.

92. Lauritzen M, Skyhoj Olsen T, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol* 1983; 13:633-641.
93. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9:344-352.
94. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 331:1689–1692.
95. Buzzi MG, Moskowitz MA. The pathophysiology of migraine: Year 2005. *J Headache Pain* 2005; 6:105-111.
96. Ayata C: Cortical spreading depression triggers migraine attack: pro. *Headache* 2010; 50:725–730.
97. Durham PL: Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache* 2006; 46(Suppl 1):S3–S8.
98. Villalon CM, Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacol Ther* 2009; 124:309–23.
99. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009; 161:327-34.
100. Edvinsson L, Villalon CM, MaassenVanDenBrink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol Ther* 2012; 136:319–333.
101. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: Anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain* 2013; 154(Suppl 1):1–21.
102. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh, Ransil BJ, Bajwa ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47:614-624.
103. Yorns WR Jr, Hardison HH. Mitochondrial dysfunction in migraine. *Semin Pediatr Neurol* 2013; 20:188–193.
104. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8:1–96.

105. Lewis DW. Headache in children and adolescents. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007; 37:207-246.
106. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edn. *Cephalalgia* 2004; 24:9–160.
107. Charles A. The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. *Headache* 2013; 53:413–419.
108. Linde M, Mellberg A, Dahlof C. The natural course of migraine attacks. A prospective analysis of untreated attacks compared to treated. *Cephalalgia* 2006; 26:712–21.
109. Blau J. Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *Br Med J* 1980; 281:658–60.
110. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tvedskov JF, Olesen J, et al. Premonitory symptoms in migraine. An electronic diary study. *Neurology* 2003; 60:935–40.
111. Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): A tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* 2004; 44:865-872.
112. Becker WJ. The premonitory phase of migraine and migraine management. *Cephalalgia* 2013; 33:1117–1121.
113. Smith R, Hasse L, Vonder Meulen M. Scalp and forearm tenderness during the different phases of the migraine cycle. *Headache Care* 2005; 2:15–21.
114. Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM, van Dijk JG, Ferrari MD. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: A questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia* 2006; 26:1209-1213.
115. Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: A prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia* 2006; 26:1051-1060.
116. Linde M. Migraine: a review and future directions for treatment. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 71–83.
117. Jacobs H, Gladstein J. Pediatric headache: a clinical review. *Headache* 2012; 52:333–339.

- 118.Olesen J. Some clinical features of the acute migraine attack. An analysis of 750 patients. *Headache* 1978; 18:268–71.
- 119.Vanagaite J, Pareja J, Støren O, White L, Sand T, Stovner L. Light-induced discomfort and pain in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17:733–41.
- 120.Vanagaite Vingen J, Pareja J, Støren O, White L, Stovner L. Phonophobia in migraine. *Cephalalgia* 1998; 18:243–9.
- 121.Gelfand AA: Migraine and childhood periodic syndromes in children and adolescents. *Curr Opin Neurol* 2013; 26:262–268.
- 122.Foroozan R, Cutrer FM. Transient neurologic dysfunction in migraine. *Neurol Clin* 2009; 27:361-378.
- 123.Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. *Handb Clin Neurol* 2010; 97:3-22.
- 124.Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: An epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12:221-228, discussion 186.
- 125.Nikiforow R. Headache in a random sample of 200 persons: A clinical study of a population in northern Finland. *Cephalalgia* 1981; 1:99-107.
- 126.Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47:849-853.
- 127.Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: An epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 1991; 37:11-23.
- 128.Russell MB, Rasmussen BK, Thorvaldsen P, Olesen J. Prevalence and sex-ratio of the subtypes of migraine *Int J Epidemiol* 1995; 24:612-618.
- 129.Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *Neurologist* 2007;13:118-125.
- 130.Hupp SL, Kline LB, Corbett JJ. Visual disturbances of migraine. *Surv Ophthalmol* 1989; 33:221-236.
- 131.Queiroz LP, Rapoport AM, Weeks RE, Sheftell FD, Siegel SE, Baskin SM. Characteristics of migraine visual aura. *Headache* 1997; 37:137-141.
- 132.Evans RW, Rolak LA. The Alice in Wonderland syndrome. *Headache* 2004; 44:624-625.
- 133.Vincent MB, Hadjikhani N. Migraine aura and related phenomena: Beyond scotomata and scintillations. *Cephalalgia* 2007; 27:1368-1377.

134. Kirchmann M, Thomsen LL, Olesen J. Basilar-type migraine: Clinical, epidemiologic, and genetic features. *Neurology* 2006; 66:880-886.
135. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: Pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10:457-470.
136. Schwedt TJ, Zhou J, Dodick DW. Sporadic hemiplegic migraine with permanent neurological deficits. *Headache* 2014; 54:163-166.
137. Dodick D, Roarke M. Familial hemiplegic migraine: Permanent attack-related neurologic deficits. *Headache* 2007; 47:1210-1212.
138. Robbins MS, Lipton RB, Laureta EC, Grosberg BM. CACNA1A nonsense mutation is associated with basilar-type migraine and episodic ataxia type 2. *Headache* 2009; 49:1042-1046.
139. Ambrosini A, D'Onofrio M, Grieco GS, Di Mambro A, Montagna G, Fortini D, et al. Familial basilar migraine associated with a new mutation in the ATP1A2 gene. *Neurology* 2005; 65:1826-1828.
140. Vincent M, Hadjikhani N. The cerebellum and migraine. *Headache* 2007; 47:820-833.
141. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996; 119:355-361.
142. DeLange JM, Cutrer FM. Our evolving understanding of migraine with aura. *Curr Pain Headache Rep* 2014; 18:453.
143. Russell MB, Ducros A. Sporadic and familial hemiplegic migraine: Pathophysiological mechanisms, clinical characteristics, diagnosis, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10:457-470.
144. Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2006; 26:214-220.
145. Blau J. Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia* 1991; 11:229-31.
146. Mulder E, Linssen W, Passchier J, Orlebeke J, de Geus E. Interictal and postictal cognitive changes in migraine. *Cephalalgia* 1999; 19:557-65.
147. Meyer J, Thornby J, Ceawford K, Rauch G. Reversible cognitive decline accompanies migraine and cluster headache. *Headache* 2000; 40:638-46.

148. Evers S, Russenschmidt J, Frese A, Rahmann A, Husstedt I-W. Impact of antimigraine compounds on cognitive processing: a placebo-controlled crossover study. *Headache* 2003; 43:1102–8.
149. Pavlovic JM, Buse DC, Sollars CM, Haut S, Lipton RB. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. *Headache* 2014; 54:1670-9.
150. Lipton RB, Pavlovic JM, Haut SR, Grosberg BM, Buse DC, et al. Methodological issues in studying trigger factors and premonitory features of migraine. *Headache* 2014; 54:1661-1669.
151. Zagami AS, Bahra A. Symptomatology of migraines without aura. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KM (eds) *The headaches*, 3rd edn. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, pp 399–405
152. Martin VT, Behbehani MM. Toward a rational understanding of migraine trigger factors. *Med Clin North Am* 2001; 85:911-941.
153. Solotareff L, Cuvellier JC, Duhamel A, Vallée L, Tich SNT. Trigger factors in childhood migraine: A prospective clinic-based study from North of France. *J Child Neurol*. 2017; 32:754-758.
154. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007; 27:394-402.
155. Quintela E, Castillo J, Muñoz P, Pascual J. Premonitory and resolution symptoms in migraine: A prospective study in 100 unselected patients. *Cephalalgia* 2006; 26:1051-1060.
156. Smetana G. The diagnostic value of historical features in primary headache syndromes. *Arch Intern Med* 2000; 160:2729–37.
157. Linde M, Dahlof C. Menstrual migraine: clinical considerations. *Rev Ser Neurol* 2002; 24:4-8.
158. Ozge A, Termine C, Antonaci F, Natriashvili S, Guidetti V, Wöber-Bingöl C. Overview of diagnosis and management of paediatric headache. Part I: diagnosis. *J Headache Pain*. 2011; 12:13-23.
159. Mollaoglu M. Trigger factors in migraine patients. *J Health Psychol* 2013; 18:984-994.

160. Karli N, Zarifoglu M, Calisir N, Akgoz S. Comparison of pre-headache phases and trigger factors of migraine and episodic tension-type headache: Do they share similar clinical pathophysiology? *Cephalalgia* 2005; 25:444-451.
161. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: An epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12:221-228.
162. Russell MB, Rasmussen BK, Fenger K, Olesen J. Migraine without aura and migraine with aura are distinct clinical entities: A study of four hundred and eighty-four male and female migraineurs from the general population. *Cephalalgia* 1996; 16:239-245.
163. Hauge AW, Kirchmann M, Olesen J. Trigger factors in migraine with aura. *Cephalalgia* 2010; 30:346-353.
164. Teixeira K, Montenegro MA, Guerreiro M. Migraine equivalents in childhood. *J Child Neurol* 2013; 00:1-4.
165. Rosman NP, Douglass LM, Sharif UM, Paolini J. The neurology of benign paroxysmal torticollis of infancy: report of 10 new cases and review of the literature. *J Child Neurol* 2009; 24:155-60.
166. Krams B, Echenne B, Leydet J, Rivier F, Roubertie A. Benign paroxysmal vertigo of childhood: long-term outcome. *Cephalalgia* 2011; 31:439-443.
167. Spiri D, Rinaldi VE, Titomanlio L. Pediatric migraine and episodic syndromes that may be associated with migraine. *Ital J Pediatr* 2014; 40:92.
168. Hanukoglu A, Somekh E, Fried D. Benign paroxysmal torticollis in infancy. *Clin Pediatr* 1984; 23:272.
169. Giffin NJ, Benton S, Goadsby PJ. Benign paroxysmal torticollis of infancy: four new cases and linkage to CACNA1A mutation. *Dev Med Child Neurol* 2002; 44:490-493.
170. Lagman-Bartolome AM, Lay C. Pediatric migraine variants: a review of epidemiology, diagnosis, treatment, and outcome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015; 15:34.
171. Drigo P, Carli G, Laverda AM. Benign paroxysmal vertigo of childhood. *Brain Dev* 2001; 23:38-41.
172. Abu-Arafeh I, Russell G. Paroxysmal vertigo as a migraine equivalent in children: a population-based study. *Cephalalgia* 1995; 15:22-5.

173. Marcelli V, Furia T, Marciano E. Vestibular pathways involvement in children with migraine: a neuro-otological study. *Headache* 2010; 50:71–6.
174. Marcelli V, Russo A, Cristiano E, Tessitore A. Benign paroxysmal vertigo of childhood: a 10-year observational follow-up. *Cephalalgia* 2014; 0:1-7.
175. Lindskog U, Odkvist L, Noaksson L, Wallquist J. Benign paroxysmal vertigo in childhood: a long term follow-up. *Headache* 1999; 39:33–7.
176. Russell G, Abu-Arafeh I. Paroxysmal vertigo in children-an epidemiological study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1999; 49(Suppl1):S105–7.
177. Li BU, Balint JP. Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Adv Pediatr* 2000; 47:117–160.
178. Li BU, Lefevre F, Chelimsky GG, Boles RG, Nelson SP, Lewis DW, et al. NASPGHAN Consensus statement on the diagnosis and management of CVS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47:379–93.
179. Li BU, Fleisher DR. Cyclic vomiting syndrome: features to be explained by a pathophysiologic model. *Dig Dis Sci* 1999; 44:13S-8S.
180. Lin YP, Ni YH, Weng WC, Lee WT. Cyclic vomiting syndrome and migraine in children. *J Formos Med Assoc* 2011; 10:383–7.
181. Lee LYW, Abbott L, Mahlanug B, Moodie SJ, Anderson S. The management of cyclic vomiting syndrome: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 24:1001–6.
182. Lindley KJ, Andrews PL. Pathogenesis and treatment of cyclical vomiting. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41(Suppl1):S38–40.
183. Drumm BR, Bourke B, Drummond L, Mc Nicholas F, Quinn S, Broderick A, et al. Cyclical vomiting syndrome in children: a prospective study. *Neurogastroenterol Motil* 2012; 24:922–7.
184. Withers GD, Silburn SR, Forbes DA. Precipitants and aetiology of cyclical vomiting syndrome. *Acta Pediatr* 1998; 87:272–7.
185. Catto-Smith AG, Ranuh R. Abdominal migraine and cyclical vomiting. *Semin Pediatr Surg* 2003; 12:254–8.
186. Fitzpatrick E, Bourke B, Drumm B, Rowland M. Outcome for children with cyclical vomiting syndrome. *Arch Dis Child* 2007; 92:1001–4.

187. Cuvellier JC, Lepine A. Childhood periodic syndromes. *Pediatr Neurol* 2010; 42:1–11.
188. Symon D, Russell G. The relationship between cyclic vomiting syndrome and abdominal migraine. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21 (Suppl 1):S42–3.
189. Mortimer MJ, Kay J, Jaron A. Clinical epidemiology of childhood abdominal migraine in an urban general practice. *Dev Med Child Neurol* 1993; 35:243–8.
190. Abu-Arafeh I, Russell G. Prevalence and clinical features of abdominal migraine compared with those of migraine headache. *Arch Dis Child* 1995; 72:413–7.
191. Carson L, Lewis D, Tsou M, McGuire E, Surran B, Miller C, et al. Abdominal migraine: an underdiagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache* 2011; 51:707–12.
192. Russell G, Abu-Arafeh I, Symon D. Abdominal migraine: evidence for existence and treatment options. *Pediatr Drugs* 2002; 4:1–8.
193. Bentley D, Kehely A, Al-Bayaty M, Michie CA. Abdominal migraine as a cause of vomiting in children: a clinician view. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; 21 (Suppl 1):S49–51.
194. Tan V, Sahami AR, Peebles R, Shaw RJ. Abdominal migraine and treatment with intravenous valproic acid. *Psychomatics* 2006; 47:353–5.
195. Pacheva IH, Ivanov IS. Migraine variants: occurrence in pediatric neurology practice. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115:1775–83.
196. Lewis DW, Ashwal S, Dahl G, Dorbad D, Hirtz D, Prensky A, et al. Practice parameter: evaluation of children and adolescents with recurrent headaches: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002; 59 :490-8.
197. Hershey AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol* 2010; 9:190-204.
198. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, Sándor PS. EFNS guideline on the drug treatment of migraine - report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13:560-72.
199. Shah UH, Kalra V. Pediatric Migraine. *Int J Pediatr* 2009; 2009.

200. Pavone P, Conti I, Le Pira A, Pavone L, Verrotti A, Ruggieri M. Primary headache: role of investigations in a cohort of young children and adolescents. *Pediatr Int* 2011; 53:964-7.
201. Hershey AD. Recent developments in pediatric headache. *Curr Opin Neurol* 2010; 23:249–53.
202. Gronseth GS, Greenberg MK. The utility of the electroencephalogram in the evaluation of patients presenting with headache: A review of the literature. *Neurology* 1995; 45:263–7.
203. Bazil CW, Herman ST, Pedley TA. Focal electroencephalographic abnormalities. In: Ebersole JS, Pedley TA (eds.), *Current Practice of Clinical Electroencephalography*, 3rd edition Philadelphia, PA; Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 303-347.
204. Sand T: Electroencephalography in migraine: A review with focus on quantitative electroencephalography and the migraine vs. epilepsy relationship. *Cephalalgia* 2003; 23 (suppl 1):5-11.
205. Bille BS: Migraine in school children. A study of the incidence and short-term prognosis, and a clinical, psychological and electroencephalographic comparison between children with migraine and matched controls. *Acta Paediatr* 1961; Suppl 136:1-151.
206. Whitehouse D, Pappas JA, Escala PH, Livingston S. Electroencephalographic changes in children with migraine. *N Engl J Med* 1967; 276:23-27.
207. Gomez MR, Klass DW. Seizures and other paroxysmal disorders in infants and children. I. *Curr Probl Pediatr* 1972; 2:3-37.
208. Camp WA, Wolff HG: Studies on headache. Electroencephalographic abnormalities in patients with vascular headache of the migraine type. *Arch Neurol* 1961; 4:475-485.
209. Sowell MK, Youssef PE. The comorbidity of migraine and epilepsy in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol* 2016; 23:83-91.
210. Brinciotti M¹, Di Sabato ML, Matricardi M, Guidetti V. Electroclinical features in children and adolescents with epilepsy and/or migraine, and occipital epileptiform EEG abnormalities. *Clin Electroencephalogr.* 2000; 31:76-82.

211. Parisi P. Why is migraine rarely, and not usually, the sole ictal epileptic manifestation? *Seizure* 2009; 18:309–12.
212. Verrotti A, Striano P, Belcastro V, Matricardi S, Villa MP, Parisi P. Migralepsy and related conditions: advances in pathophysiology and classification. *Seizure* 2011; 20: 271–5.
213. Hartl E, Angel J, Rémi J, Schankin CJ, Noachtar S. Visual auras in epilepsy and migraine - an analysis of clinical characteristics. *Headache* 2017; 57:908-916.
214. Cosentino G, Fierro B, Brighina F. From different neurophysiological methods to conflicting pathophysiological views in migraine: a critical review of literature. *Clin Neurophysiol* 2014; 125:1721-30.
215. Coppola G, Bracaglia M, Di Lenola D, Di Lorenzo C, Serrao M, Parisi V, et al. Visual evoked potentials in subgroups of migraine with aura patients. *J Headache Pain* 2015; 16:92.
216. Jancic J, Petrusic I, Pavlovski V, Savkovic Z, Vucinic D, Martinovic Z. Pattern-Reversal Visual Evoked Potential Parameters and Migraine in the Teenage Population. *J Child Neurol* 2016; 31:717-21.
217. Aysun S, Yetük M. Clinical experience on headache in children: Analysis of 92 cases. *J Child Neurol* 1998; 13:202–10.
218. Rho YI, Chung HJ, Suh ES, Lee KH, Eun BL, Nam SO, et al. The role of neuroimaging in children and adolescents with recurrent headaches -multicenter study. *Headache* 2011; 51:403-8
219. Alehan FK. Value of neuroimaging in the evaluation of neurologically normal children with recurrent headache. *J Child Neurol* 2002; 17:807-9.
220. Schwedt TJ, Guo Y, Rothner AD. “Benign” imaging abnormalities in children and adolescents with headache. *Headache* 2006; 46:387-98.
221. Bayram E, Topcu Y, Karaoglu P, Yis U, Cakmakci Guleryuz H, Kurul SH. Incidental white matter lesions in children presenting with headache. *Headache* 2013; 53:970-6.
222. Yılmaz Ü, Çeleğen M, Yılmaz TS, Gürçınar M, Ünalp A. Childhood headaches and brain magnetic resonance imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol* 2014; 18:163-70.
223. Lewis DL, Qureshi F. Acute headache in children and adolescents presenting to the emergency department. *Headache* 2000; 40:200-3.

224. Lipton RB, Pan J. Is migraine a progressive brain disease? *JAMA* 2004; 291:493-494.
225. Anttila P. Tension-type headache in childhood and adolescence. *Lancet Neurol* 2006; 5:268-274.
226. Kaniecki RG. Diagnostic challenges in headache: migraine as the wolf disguised in sheep's clothing. Introduction. *Neurology* 2002; 58:S1-S2.
227. Weaver-Agostoni J. Cluster headache. *Am Fam Physician*. 2013; 88:122-8.
228. Evans RW, MD. Migraine Mimics. *Headache* 2015; 55:313-32.
229. Ramzan M. Stroke, migraine, and headache. *Handb Clin Neurol* 2009; 93:841-9.
230. Lewis D, Ashwal S, Hershey A, Hirtz D, Yonker M, Silberstein S; American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee; Practice Committee of the Child Neurology Society. Practice parameter: pharmacological treatment of migraine headache in children and adolescents: report of the American Academy of Neurology Quality Standards Subcommittee and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2004; 63:2215-24.
231. Merison K, Jacobs H. Diagnosis and treatment of childhood migraine. *Curr Treat Options Neurol*. 2016; 18:48.
232. Kabbouche MA, Gilman DK. Management of migraine in adolescents. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2008; 4:535-48.
233. Termine C, Ozge A, Antonaci F, Natriashvili S, Guidetti V, Wöber-Bingöl C. Overview of diagnosis and management of paediatric headache. Part II: therapeutic management. *J Headache Pain* 2011; 12:25-34.
234. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Lainez MJ, Sawyer JP. Disability in Strategies of Care Study Group. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) Study: 4. A randomized trial. *JAMA* 2000; 284:2599-2605.
235. O'Brien HL, Kabbouche MA, Kacperski J, Hershey AD. Treatment of pediatric migraine. *Curr Treat Options Neurol* 2015; 17:326.
236. Hamalainen ML, Hoppu K, Valkeila E, Santavuori P. Ibuprofen or acetaminophen for the acute treatment of migraine in children: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Neurology* 1997; 48:103-107.

237. Hamalainen ML. Management of acute attacks of migraine. In: Abu-Arafeh I, editor. *Childhood headache*, 2nd ed. London: MacKeith Press; 2013. p. 108-113.
238. Kacperski J, Kabbouche MA, O'Brien HL, Weberding JL. The optimal management of headaches in children and adolescents. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016; 9:53-68.
239. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena, P. Triptans in migraine: a comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000; 60:1259–1287.
240. Klapper J, Mathew N, Nett R. Triptans in the treatment of basilar migraine and migraine with prolonged aura. *Headache* 2001; 41:981–4.
241. Mathew PG, Krel R, Buddhdev B, Ansari H, Joshi SG, Spinner WD, et al. A retrospective analysis of triptan and DHE use for basilar and hemiplegic migraine. *Headache* 2016; Epub ahead of print.
242. Kelley NE, Tepper DE. Rescue therapy for acute migraine, part I: triptans, dihydroergotamine, and magnesium. *Headache* 2012; 52:114-128.
243. Bachur RG, Monuteaux MC, Neuman MI. A comparison of acute treatment regimens for migraine in the emergency department. *Pediatrics* 2015; 135:232–38.
244. Abu-Arafeh I. Preventative treatment for migraine and other headache disorders. In: Abu-Arafeh I, editor. *Childhood headache*, 2nd ed. London: MacKeith Press; 2013. p. 114-22.
245. Silberstein SD. Preventive migraine treatment. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21:973–989.
246. Silberstein SD, Diamond S, Loder E. Prevalence of migraine sufferers who are candidates for preventive therapy: results from the American migraine study (AMPP) study. *Headache* 2005; 45:770-771.
247. Brandes J, Saper J, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:965–973.
248. Diener H, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol* 2004; 251:943–950.
249. Mei D, Capuano A, Vollono C, Evangelista M, Ferraro D, Tonali P, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. *Neurol Sci* 2004; 25:245–250.

250. Lewis D, Winner P, Saper J, Ness S, Polverejan E, Wang S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in pediatric subjects 12 to 17 years of age. *Pediatrics* 2009; 123:924–34.
251. Fallah R, Akhavan Karbasi S, Shajari A, Fromandi M. The efficacy and safety of topiramate for prophylaxis of migraine in children. *Iran J Child Neurol* 2013; 7:7-11.
252. Powers SW, Hershey AD, Coffey CS; CHAMP Study Group. The Childhood and Adolescent Migraine Prevention (CHAMP) Study: "What Do We Do Now?" *Headache* 2017; 57:180-183.
253. Bidabadi E, Mashouf M. A randomized trial of propranolol versus sodium valproate for the prophylaxis of migraine in pediatric patients. *Pediatr Drugs* 2010; 12:269–75.
254. Pakalnis A, Kring D, Meier L. Levetiracetam prophylaxis in pediatric migraine—an open-label study. *Headache* 2007; 43:427–30.
255. Pakalnis A, Kring D. Zonisamide prophylaxis in refractory pediatric headache. *Headache* 2006; 46:804–7.
256. Silberstein S, Goode-Sellers S, Twomey C, Saiers J, Ascher J. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial of gabapentin enacarbil for migraine prophylaxis. *Cephalalgia* 2012; 33:101–11.
257. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 341.
258. Hershey AD, Powers SW, Bentii AL, deGrauw TJ. Effectiveness of amitriptyline in the prophylactic management of childhood headaches. *Headache* 2000; 40:539–549.
259. Ludvigsson J. Propranolol used in prophylaxis of migraine in children. *Acta Neurol* 1974; 50:109–115.
260. Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. Propranolol (Inderal) in the treatment of childhood migraine. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26:737–741.
261. Olness K, MacDonald JT, Uden DL. Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine. *Pediatrics* 1987; 79:593–597.

262. Sorge F, De Simone R, Marano E, Nolano M, Orefice G, Carrieri P. Flunarizine in prophylaxis of childhood migraine. A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Cephalalgia* 1988; 8:1–6.
263. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Deficiency in serum ionized magnesium but not total magnesium in patients with migraines. Possible role of ICa_{2p}/IMg_{2p} ratio. *Headache* 1993; 33:135–138.
264. Ayuk J and Gittoes NJ. Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann Clin Biochem* 2014; 51:179–188.
265. Mauskop A, Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium. *J Neural Transm (Vienna)* 2012; 119:575-9.
266. Baudouin-Legros M, Dard B, Guichency P. Hyperreactivity of platelets from spontaneously hypertensive rats. Role of external magnesium. *Hypertension* 1986; 8:694–699.
267. Altura BT, Altura BM. Withdrawal of magnesium causes vasospasm while elevated magnesium produced relaxation of tone in cerebral arteries. *Neurosci Lett* 1989; 20:323–32.
268. Coan EJ, Collingridge GL. Magnesium ions block an N-methyl D-aspartate receptor-mediated component of synaptic transmission in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1985; 53:21–26.
269. Taylor FR. Nutraceuticals and headache: The biological basis. *Headache* 2011; 51: 484–501.
270. Wang F, Van Den Eeden SK, Ackerson L, Salk SE, Reince RH, Elin RJ. Oral magnesium oxide prophylaxis of frequent migrainous headache in children: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2003; 43:601-610.
271. Kroner JW, Hershey AD, Kashikar-Zuck SM, LeCates SL, Allen JR, Slater SK, et al. Cognitive behavioral therapy plus amitriptyline for children and adolescents with chronic migraine reduces headache days to ≤ 4 per month. *Headache* 2016; 56:711–6.
272. Evans RW, Aurora SK. Migraine with persistent visual aura. *Headache* 2012; 52:494-501.
273. Plato BM. Rare complications of migraine with aura. *Headache Curr* 2016; 56:1373-79.

- 274.Chen WT, Fuh JL, Lu SR, Wang SJ. Persistent migrainous visual phenomena might be responsive to lamotrigine. *Headache* 2001; 41:823-825.
- 275.Sochurkova D, Moreau T, Lemesle M, Menassa M, Giroud M, Dumas R. Migraine history and migraine-induced stroke in the Dijon stroke registry. *Neuroepidemiology* 1999; 18:85-91.
- 276.Henrich JB, Sandercock PAG, Warlow CP, Jones LN. Stroke and migraine in the Oxfordshire Community Stroke Project. *J Neurol* 1986; 233:257–262.
- 277.Laurell K, Lundstrom E. Migrainous infarction: Aspects on risk factors and therapy. *Curr Pain Headache Rep* 2012; 16:255-260.
- 278.Bogousslavsky J, Pierre P. Ischemic stroke in patients under age 45. *Neurol Clin* 1992; 10:113-124.
- 279.Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Kallela M, Meyer EL, et al. Migrainous infarction: A Nordic multicenter study. *Eur J Neurol* 2011; 18:1220-1226.
- 280.Wolf ME, Szabo K, Griebel M, Förster A, Gass A, Hennerici MG, et al. Clinical MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 2011; 76:1911-1917.
- 281.Pezzini A, Del Zotto E, Giossi A, Volonghi I, Grassi M, Padovani A. The migraine-ischemic stroke connection: Potential pathogenic mechanisms. *Curr Mol Med* 2009; 9:215-226.
- 282.Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:1730-1732.
- 283.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; 15:15.
- 284.Wöber-Bingöl C, Wöber C, Karwautz A, Auterith A, Serim M, Zebenholzer K, et al. Clinical features of migraine: a cross-sectional study in patients aged three to sixty-nine. *Cephalalgia* 2004; 24:12–17.
- 285.Kelman L. Migraine changes with age: IMPACT on migraine classification. *Headache* 2006; 46:1161–1171.
- 286.Guidetti V, Galli F. Evolution of headache in childhood and adolescence: an 8-year follow-up. *Cephalalgia* 1988; 18:449–454.

287. Congdon PJ, Forsythe WI. Migraine in childhood: a study of 300 children. *Dev Med Child Neurol* 1979; 21:209-16.
288. Özge A, Sasmaz T, Cakmak SE, Kalegasi H, Siva A. Epidemiological-based childhood headache natural history study: after an interval of six years. *Cephalalgia* 2010;30:703–12.
289. Kienbacher C, Wöber C, Zesch HE, Hafferl-Gattermayer A, Posch M, Karwautz, et al. Clinical features, classification and prognosis of migraine and tension-type headache in children and adolescents: a long-term follow-up study. *Cephalalgia* 2006; 26:820–83.
290. Dodick DW. Clinical practice. Chronic daily headache. *N Engl J Med* 2006; 354:158-165.
291. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003; 106:81-89.
292. Hernandez-Latorre MA, Roig M. Natural history of migraine in childhood. *Cephalalgia* 2000; 20:573–579.
293. Brna P, Dooley J, Gordon K, Dewan T. The prognosis of childhood headache: a 20-year follow-up. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159:1157–1160.
294. Katsarava Z, Schneeweiss S, Kurth T, Kroener U, Fritsche G, Eikermann A, et al. Incidence and predictors for chronicity of headache in patients with episodic migraine. *Neurology* 2004; 62:788-90.
295. Kristoffersen ES, Lundqvist C. Medication-overuse headache: a review. *J Pain Res* 2014; 7:367-78.
296. Lateef TM, Merikangas KR, He J, Kalaydjian A, Khoromi S, Knight E, et al. Headache in a national sample of American children: Prevalence and comorbidity. *J Child Neurol* 2009; 24:536-543.
297. Peng YH., Chen, K F, Kao CH, Chen H.J, Hsia TC, Chen CH., et al. Risk of migraine in patients with asthma: A nationwide cohort study. *Medicine* 2016; 95: e2911.
298. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease: A population-based study. *Neurology* 2010; 74:628-635.

299. Le H, Tfelt-Hansen P, Russell MB, Skytthe A, Kyvik KO, Olesen J. Co-morbidity of migraine with somatic disease in a large population-based study. *Cephalalgia* 2010; 31:43-64.
300. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997; 54:362-368.
301. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330:63-67.
302. Kelley SA, Hartman AL, Kossoff EH. Comorbidity of migraine in children presenting with epilepsy to a tertiary care center. *Neurology* 2012; 79:468-473.
303. Jette N, Patten S, Williams J, Becker W, Wiebe S. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders—a national population-based study. *Headache* 2008; 48:501-516.
304. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain* 2011; 12:115-25.
305. Scher AI, Launer LJ. Migraine: Migraine with aura increases the risk of stroke. *Nat Rev Neurol* 2010; 6:128-129.
306. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999; 318:13-18.
307. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007; 38:2438-45.
308. Artto V, Metso TM, Metso AJ, Putaala J, Haapaniemi E, Wessman M, et al. Migraine with aura is a risk factor for cervical artery dissection: A case-control study. *Cerebrovasc Dis* 2010; 30:36-40.
309. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128:2068-2077.

310. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291: 427–434.
311. Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009; 40:2977-2982.
312. Danese E, Montagnana M, Lippi G. Platelets and migraine. *Thromb Res* 2014; 134:17-22.
313. Martinez-Sanchez P, Martinez-Martinez M, Fuentes B, Cuesta MV, Cuéllar-Gamboa L, Idrovo-Freire L, et al. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke. *Cephalalgia* 2011; 31:1609-1617.
314. Eikermann-Haerter K, Lee JH, Yuzawa I, Liu CH, Zhou Z, Shin HK, et al. Migraine mutations increase stroke vulnerability by facilitating ischemic depolarizations. *Circulation* 2012; 125:335-345.
315. Gowers WR: *The borderland of Epilepsy: Faints, Vagal Attacks, Vertigo, Migraine, Sleep Symptoms, and their treatment.* London, Churchill, 1907.
316. Stafstrom CE. Neurons do the wave (and the spike!) during neocortical seizures. *Epilepsy Curr* 2005; 5:69-71.
317. Zangaladze A, Asadi-Pooya AA, Ashkenazi A, Sperling MR. Sporadic hemiplegic migraine and epilepsy associated with CACNA1A gene mutation. *Epilepsy Behav* 2010; 17:293–295.
318. Gallanti A, Tonelli A, Cardin V. A novel de novo nonsense mutation in ATP1A2 associated with sporadic hemiplegic migraine and epileptic seizures. *J Neurol Sci* 2008; 273:123-126.
319. Costa C, Prontera P, Sarchielli P, Tonelli A, Bassi MT, Cupini LM, et al. A novel ATP1A2 gene mutation in familial hemiplegic migraine and epilepsy. *Cephalalgia* 2014; 34:68-72.
320. Fujiwara T. Clinical spectrum of mutations in SCN1A gene: Severe myoclonic epilepsy in infancy and related epilepsies. *Epilepsy Res* 2006; 70 (suppl 1):S223-S230.
321. Gambardella A, Marini C. Clinical spectrum of SCN1A mutations. *Epilepsia* 2009; 50:20-23.
322. Andermann F. Migraine-epilepsy relationships. *Epilepsy Res* 1987; 1:213-226.

323. Ludvigsson P, Hesdorffer D, Olafsson E, Kjartansson O, Hauser WA. Migraine with aura is a risk factor for unprovoked seizures in children. *Ann Neurol* 2006; 59:210-213.
324. Wirrell EC, Hamiwka LD. Do children with benign rolandic epilepsy have a higher prevalence of migraine than those with other partial epilepsies or nonepilepsy controls? *Epilepsia* 2006; 47:1674-1681.
325. Panayiotopoulos CP: Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: Differentiation from migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 57:1371-1374.
326. Ottman R, Lipton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994; 44:2105-2110.
327. Verrotti A, Coppola G, Spalice A, Di Fonzo A, Bruschi R, Tozzi E, et al. Peri-ictal and inter-ictal headache in children and adolescents with idiopathic epilepsy: A multicenter cross-sectional study. *Childs Nerv Syst* 2011; 27:1419-1423.
328. Kossoff EH, Andermann F. Migraine and epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2010; 17:117-122.
329. Oakley CB, Kossoff EH. Pediatric headache and seizures. *Semin Pediatr Neurol* 2017; 24:310-319.
330. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology* 2003; 60:1308-12.
331. Bellini B, Arruda M, Cescut A, Saulle C, Persico A, Carotenuto M, et al. Headache and comorbidity in children and adolescents. *J Headache Pain* 2013; 14:79.
332. Breslau N, Davis GC, Schultz LR, Peterson EL. Migraine and major depression: A longitudinal study. *Headache* 1994; 34:387-393.
333. Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton RB, Lucia VC, Welch KMA. Headache and major depression: Is the association specific to migraine? *Neurology* 2000; 54:308-313.
334. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention study. Enrico Greppi Award 2012. *J Headache Pain* 2012; 13:615-624.

335. Lerman SF, Rudich Z, Brill S, Shalev H, Shahar G. Longitudinal associations between depression, anxiety, pain, and pain-related disability in chronic pain patients. *Psychosom Med* 2015; 77:333-41.
336. Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology* 2000; 55:629-635.
337. Blumenfeld A, Varon S, Wilcox TK, Buse D, Kawata AK, Manack A, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011; 31:301-315.
338. Amouroux R, Rousseau-Salvador C. Anxiety and depression in children and adolescents with migraine: a review of the literature. *Encephale* 2008; 34:504-510.
339. Margari F, Lucarelli E, Craig F, Petruzzelli MG, Lecce PA, Margari L. Psychopathology in children and adolescents with primary headaches: categorical and dimensional approaches. *Cephalalgia* 2013; Epub ahead of print.
340. Milde-Busch A, Boneberger A, Heinrich S, Thomas S, Kühnlein A, Radon K, et al. Higher prevalence of psychopathological symptoms in adolescents with headache. A population-based cross-sectional study. *Headache* 2010; 50:738-748.
341. Cunningham SJ, McGrath PJ, Ferguson HB, Humphreys P, D'Astous J, Latter J, et al. Personality and behavioural characteristics in pediatric migraine. *Headache* 1987; 27:16-20.
342. Pakalnis A, Gibson J, Colvin A. Comorbidity of psychiatric and behavioral disorders in pediatric migraine. *Headache* 2005; 45:590-596.
343. Huguet A, Tougas ME, Hayden J, McGrath PJ, Chambers CT, Stinson JN, et al. Systematic review of childhood and adolescent risk and prognostic factors for recurrent headaches. *J Pain* 2016; 17:855-73.
344. Andrasik F, Kabela E, Quinn S, Attanasio V, Blanchard EB, Rosenblum EL. Psychological functioning of children who have recurrent migraine. *Pain* 1988; 34:43-52.
345. Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology: Results of the Zurich Cohort Study of Young Adults. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47:849-853.

346. Arruda MA, Bigal ME. Behavioral and emotional symptoms and primary headaches in children: a population-based study. *Cephalalgia* 2012; 32:1093–1100.
347. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:741-9.
348. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: Results from a nationally representative sample. *Pain* 2004; 111:77-83.
349. Mazzone L, Vitiello B, Incorpora G, Mazzone D. Behavioural and temperamental characteristics of children and adolescents suffering from primary headache. *Cephalalgia* 2006; 26:194-201.
350. Carlsson J, Larsson B, Mark A. Psychosocial functioning in schoolchildren with recurrent headaches. *Headache* 1996; 36:77-82.
351. Kowal A, Pritchard D. Psychological characteristics of children who suffer from headache: A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1990; 31:637-649.
352. Powers SW, Gilman DK, Hershey AD. Headache and psychological functioning in children and adolescent. *Headache* 2006; 46:1404-15.
353. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders and suicide attempts: An epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Res* 1991; 37:11-23.
354. Hamelsky SW, Lipton RB. Psychiatric comorbidity of migraine. *Headache* 2006; 46:1327-33.
355. Guidetti V, Galli F, Fabrizi P, Giannantoni AS, Napoli L, Bruni O, Trillo S. Headache and psychiatric comorbidity: clinical aspects and outcome in an 8-year follow-up study. *Cephalalgia* 1988; 18:455–462.
356. Merikangas KR, Stevens DE. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders. *Neurol Clin* 1997; 15:115–123.
357. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:428–432.
358. Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA, Zwart JA, Hagen K, et al. Migraine with and without aura: association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT Study. *Cephalalgia* 2006; 26: 1–6.

359. Merikangas KR, Risch NJ, Merikangas JR, Weissman MM, Kidd KK. Migraine and depression: association and familial transmission. *J Psychiatr Res* 1988; 22:119–129.
360. Barbanti P, Fabbrini G, Ricci A, Pascali MP, Bronzetti E, Amenta F, et al. Migraine patients show an increased density of dopamine D3 and D4 receptors on lymphocytes. *Cephalalgia* 2000; 20:15–19.
361. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007; 27:1293–130.
362. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analysis. *The American Journal of Psychiatry* 2007; 164:942-948.
363. Arruda MA., Guidetti V, Galli F, Albuquerque RC, Bigal M E. Migraine, tension-type headache, and attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood: A population-based study. *Postgrad Med* 2010; 122:18-26.
364. Arruda MA, Arruda R, Guidetti V, Bigal ME. ADHD Is Comorbid to Migraine in Childhood: A Population-Based Study. *J Atten Disord* 2017; 1 –12.
365. Fasmer OB, Riise T, Lund A, et al. Comorbidity of migraine with ADHD. *J Atten Disord* 2012; 16:339-345.
366. Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: From where have we come and where are we going? *J Clin Epidemiol* 1999; 52:355-63.
367. Dolan P. Valuing health-related quality of life. *Pharmacoeconomics* 1998; 15:119-27.
368. World Health Organization. The world health report: Life in 21st century vision for all. Geneva: WHO, 1998.
369. Schipper H. Why measure quality of life? *Can Med Assoc J* 1983; 128:1367–1370.
370. Keszeci AP, Novak M, Streiner DL. Introduction to health measurement scales. *J Psychosom Res* 2010; 68:319-23.
371. Varni JW, Sherman SA, Burwinkle TM, Dickinson PE, Dixon P. The PedsQL™ Family Impact Module: Preliminary reliability and validity. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004; 2:55.
372. Varni JW, Burwinkle TM, Szer IS. The PedsQL Multidimensional Fatigue Scale in pediatric rheumatology: reliability and validity. *J Rheumatol* 2004; 31:2494-500.

373. Bordini CA, Mariano da Silva H, Garbelini HR, Teixeira SO, J.G. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *J Headache Pain* 2005; 6:387–391.
374. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. Principles of good practice for the translation and cultural adaptation process for patient-reported outcomes (PRO) measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005; 8:94-104.
375. Ware Jr JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30:473-83.
376. Ustün TB, Chatterji S, Kostanjsek N. Developing the World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0. *Bull World Health Organ* 2010; 88:815-823.
377. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Rajmil L, Herdman M, Auquier P, Bruil J, et al. Reliability, construct and criterion validity of the KIDSCREEN-10 score: A short measure for children and adolescents' well-being and health-related quality of life. *Qual Life Res* 2010; 19:1487–500.
378. Stevanovic D, Tadic I, Novakovic T, Kistic-Tepavcevic D, Ravens-Sieberer U. Evaluating the Serbian version of the KIDSCREEN quality-of-life questionnaires: reliability, validity, and agreement between children's and parents' ratings. *Qual Life Res* 2013; 22:1729-37.
379. Stewart WF, Lipton RB, Whyte J, Dowson A, Kolodner K, Liberman JN, et al. An international study to assess reliability of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score. *Neurology* 1999; 53:988-994.
380. Hershey AD, Powers, SW, Vockell A, LeCates S, Kabbouche MA, Maynard MK. PedMIDAS development of a questionnaire to assess disability of migraines in children. *Neurology* 2001; 57:2034-9.
381. Ferrari MD. The economic burden of migraine to society. *Pharmacoeconomics* 1998; 13:667-676.
382. Osterhaus JT, Townsend RJ, Gandek B, Ware JE Jr. Measuring the functional status and well-being of patients with migraine headache. *Headache* 1994; 34:337-44.

- 383.Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project. *Eur J Neurol* 2012; 19:703-711.
- 384.Stokes M, Becker WJ, Lipton RB, Sullivan SD, Wilcox TK, Wells L, et al. Cost of health care among patients with chronic and episodic migraine in Canada and the USA: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Headache* 2011; 51:1058-1077.
- 385.Hu XH, Markson LE, Lipton RB, Stewart WF, Berger ML. Burden of migraine in the United States: disability and economic costs. *Arch Intern Med* 1999; 159:813-818.
- 386.Stewart WF, Lipton RB, Simon D. Work-related disability: results from the American Migraine Study. *Cephalalgia* 1996; 16:231-238.
- 387.Michel P, Dartigues JF, Lindousli A, Henry P. Loss of productivity and quality of life in migraine sufferers among French workers: results from the GAZELcohort. *Headache* 1997; 37:71-78.
- 388.Edmeads J, Findlay H, Tugwell P, Pryse-Phillips W, Nelson RF, Murray TJ. Impact of migraine and tension-type headache on life-style, consulting behavior, and medication use: a Canadian population survey. *Can J Neurol Sci* 1993; 20:131-7.
- 389.Lipton RB, Bigal ME, Kolodner K, Stewart WF, Liberman JN, Steiner TJ. The family impact of migraine: Population-based studies in the USA and UK. *Cephalalgia* 2003; 23:429-440.
- 390.Freitag FG. The cycle of migraine: patients' quality of life during and between migraine attacks. *Clin Ther* 2007; 29:939-949.
- 391.Dahlof, CG, Dimenas E. Migraine patients experience poorer subjective well - being/quality of life even between attacks.*Cephalalgia* 1995; 15:31-6.
- 392.Bussone G, Usai S, Grazzi L, Rigamonti A, Solari A, D'Amico D. Disability and quality of life in different primary headaches: results from Italian studies. *Neurol Sci* 2004; 25(Suppl 3):S105–S107.
- 393.Wacogne C, LacosteJP, Guillibert E, Hugues FC, Le Jeune C. Stress, anxiety, depression and migraine. *Cephalalgia* 2003; 23:451-455.
- 394.Asmundson GJ, Norton PJ, Veloso F. Anxiety sensitivity and fear of pain in patients with recurring headaches. *Behav Res Ther* 1999; 37:703-713.

395. Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of life in childhood migraines: clinical impact and comparison to other chronic illnesses. *Pediatrics* 2003; 112:e1-e5.
396. Powers SW, Patton SR, Hommel KA, Hershey AD. Quality of life in pediatric migraines: characterization of age-related effects using PedsQL 4.0. *Cephalalgia* 2004; 24:120–127.
397. Isigkeit AR, Thyen U, Stoven R. Pain among children and adolescents: Restrictions in daily living and triggering factors. *Pediatrics* 2005; 115:e152-e162.
398. Lateef TM, Merikangas KR, He J, Kalaydjian A, Khoromi S, Knight E, et al. Headache in a national sample of American children: Prevalence and comorbidity. *J Child Neurol* 2009; 24:536-43.
399. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, LeCates SL, Segers A, Kabbouche MA. Development of a patient-based grading scale for PedMIDAS. *Cephalalgia* 2004; 24:844-9.
400. Heyer GL, Merison K, Rose SC, Perkins SQ, Lee JM, Stewart WC. PedMIDAS-Based scoring underestimates migraine disability on non-school days. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2014; 54:1048-53.
401. Ravens-Sieberer U. The European KIDSCREEN Group, editor. *The KIDSCREEN questionnaires—quality of life questionnaires for children and adolescents—handbook*. Lengerich: Papst Science Publisher 2006.
402. Robitail S, Siméoni MC, Ravens-Sieberer U, Bruil J, Auquier P, KIDSCREEN Group. Children proxies' quality-of-life agreement depended on the country using the European KIDSCREEN-52 questionnaire. *J Clin Epidemiol* 2007; 60:469-78.
403. Chorpita BF, Yim L, Moffitt C, Umemoto LA, Francis SE. Assessment of symptoms of DSM-IV anxiety and depression in children: A revised child anxiety and depression scale. *Behav Res Ther* 2000; 38:835–55.
404. Chorpita BF, Moffitt CE, Gray J. Psychometric properties of the Revised Child Anxiety and Depression Scale in a clinical sample. *Behav Res Ther* 2005; 43:309 – 22.
405. Stevanovic D, Lalic B, Batinic J, Damjanovic R, Jovic V, Brkic-Cvetkovic S, Jancic J. Children's Negative Cognitive Error Questionnaire-Revised: The factor structure and associations with anxiety and depressive symptoms across age,

- gender, and clinical/community samples. *Cognitive Therapy and Research*. 2016; 40:584-92.
406. Aman M, Leone S, Lecavalier L, Park L, Buican B, Coury D. The Nisonger child behavior rating form: Typical IQ version. *International clinical psychopharmacology* 2008; 23:232-42.
407. Stucki G, Liang MH, Stucki S, Katz JN, Lew RA. Application of statistical graphics to facilitate selection of health status measures for clinical practice and evaluative research. *Clin Rheumatol* 1999; 18:101–5.
408. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol* 2013; 4:863.
409. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates 1988.
410. Russell MB, Olesen J. A nosographic analysis of the migraine aura in a general population. *Brain* 1996; 119:355-361.
411. Eriksen MK, Thomsen LL, Andersen I, Nazim F, Olesen J. Clinical characteristics of 362 patients with familial migraine with aura. *Cephalalgia* 2004; 24:564-575.
412. Petrusic I, Pavlovski V, Vucinic D, Jancic J. Features of migraine aura in teenagers. *J Headache Pain* 2014; 15:87.
413. Stewart WF, Linet MS, Celentano DD, Van Natta M, Ziegler D. Age- and sex-specific incidence rates of migraine with and without visual aura. *Am J Epidemiol* 1991; 134:1111-1120.
414. Queiroz LP, Rapoport AM, Weeks RE, Sheftell FD, Siegel SE, Baskin SM. Characteristics of migraine visual aura. *Headache* 1997; 37:137-141.
415. Toldo I, Perissinotto E, Menegazzo F, Boniver C, Sartori S, Salviati L. Comorbidity between headache and epilepsy in a pediatric headache center. *J Headache Pain* 2010; 11:235-240.
416. Koseoglu E, Talaslioglu A, Gonul AS, Kula M. The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura. *Magnes Res* 2008; 21:101–108.
417. Peikert A, Wilimzig C and Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: Results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16:257–263.

418. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grotemeyer KH, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine a double-blind placebo controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16:436–440.
419. Castelli S, Meossi C, Domenici R, Fontana F, Stefani G. Magnesium in the prophylaxis of primary headache and other periodic disorders in children. *Pediatr Med Chir* 1993; 15:481–488.
420. Gallelli L, Avenoso T, Falcone D, Palleria C, Peltrone F, Esposito M, et al. Effects of acetaminophen and ibuprofen in children with migraine receiving preventive treatment with magnesium. *Headache* 2014; 54:313–324.
421. Piebes SK, Snyder AR, Bay RC, McLeod TC. Measurement properties of headache-specific outcomes scales in adolescent athletes. *J Sport Rehab* 2011; 20:129-42.
422. Sampaio Rocha-Filho PA, Hershey AD. Pediatric Migraine Disability Assessment (PedMIDAS): Translation Into Brazilian Portuguese and Cross-Cultural Adaptation. *Headache* 2017; 57:1409-15.
423. Krogh AB, Larsson B, Linde M. Prevalence and disability of headache among Norwegian adolescents: a cross-sectional school-based study. *Cephalalgia* 2015; 35:1181-91.
424. Kröner-Herwig B, Heinrich M, Vath N. The assessment of disability in children and adolescents with headache: adopting PedMIDAS in an epidemiological study. *Europ J Pain* 2010; 14:951-8.
425. Topcu Y, Hiz Kurul S, Bayram E, Sozmen K, Yis U. The paediatric migraine disability assessment score is a useful tool for evaluating prophylactic migraine treatment. *Acta Paediatrica* 2014; 103(11).
426. Ferracini GN, Dach F, Speciali JG. Quality of life and health-related disability in children with migraine. *Headache* 2014; 54:325-34.
427. Laranjeira CA. O Contexto Organizacional e a experiência de estresse: Uma perspectiva integrativa. *Rev Salud Pública* 2009; 11:123-133.
428. Kröner-Herwig B, Heinrich M, Vath N. The assessment of disability in children and adolescents with headache: Adopting PedMIDAS in an epidemiological study. *Eur J Pain* 2010; 14:951-958.

429. Hunfeld JAM, Passchier J, Perquin CW, Hazebroek-Kampschreur AA, van Suijlekom-Smit LW, van der Wouden JC. Quality of life in adolescents with chronic pain in the head or at other locations. *Cephalalgia* 2001; 21:201-206.
430. Raggi A1, Leonardi M, Bussone G, D'Amico D. A 3-month analysis of disability, quality of life, and disease course in patients with migraine. *Headache* 2013; 53:297-309.
431. D'Amico D, Santoro P, Frediani F, Bernardoni P, Misceo S et al. Changes in disability and in quality of life scores in migraine patients after prophylaxis. *Cephalalgia* 2003; 23:745.
432. Winner, P., Pearlman, E. and Linder, S. Topiramate for migraine prevention in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache* 2005; 45: 1304–1312.
433. Hershey AD, Powers SW, Vockell AL, LeCates S, Kabbouche M. Effectiveness of topiramate in the prevention of childhood headaches. *Headache* 2002; 42:810-8.
434. Unalp A, Uran N, Oztürk A. Comparison of the effectiveness of topiramate and sodium valproate in pediatric migraine. *J Child Neurol* 2008; 23:1377-81.
435. Laaksonen C, Aromaa M, Heinone JO, Koivusilta L, Koski P, Suominen S, et al. Health related quality of life in 10-year-old schoolchildren. *Qual Life Res* 2008; 17:1049-1054.
436. Fichtel A, Larsson B. Psychosocial impact of headache and comorbidity with other pains among Swedish school adolescents. *Headache* 2002; 42:766-775.
437. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. Parent proxy-report of their children's health-related quality of life: an analysis of 13,878 parents' reliability and validity across age subgroups using the PedsQL™ 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:2.
438. Sprangers MAG, Aaronson NK. The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease: A review. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:743-760.
439. Russell KMW, Hudson M, Longe A, Phipps S. Assessment of health-related quality of life in children with cancer. Consistency and agreement between parent and child reports. *Cancer* 2006; 106:2267-2274.

440. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: A comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories//severities utilizing the PedsQL™4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5:1-15.
441. Kernick D, Reinhold D, Campell JL. Impact of headache on young people in a school population. *Br J Gen Pract* 2009; 59:678-681.
442. Nodari E, Battistella PA, Naccarella C, Vidi M. Quality of life in young Italian patients with primary headache. *Headache* 2002; 42:268-74.
443. Bandell-Hoekstra IE, Abu-Saad HH, Passchier J, Frederiks CM, Feron FJ, Knipschild P. Coping and quality of life in relation to headache in Dutch schoolchildren. *Eur J Pain* 2002; 6:315-21.
444. Engstrom I. Mental health and psychological functioning in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a comparison with children having other chronic illnesses and with healthy children. *J Child Psychol Psychiatry* 1992; 33:563-82.
445. Pless I, Nolan T. Revision, replication and neglect-research on maladjustment in chronic illness. *J Child Psychol Psychiatry* 1991; 32:347-365.
446. Langeveld JH, Koot HM, Loonen MC, Hazebroek-Kampschreur AA, Passchier J. A quality of life instrument for adolescents with chronic headache. *Cephalalgia* 1996; 16:183-96; discussion 137.
447. Michael T, Zetsche U, Margraf J: Epidemiology of anxiety disorders. *Psychiatry* 2007; 6:136-142.
448. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder. *JAMA* 2003; 289:3095-3105.
449. Connolly SD, Bernstein GA, Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:267-83.
450. Birmaher B, Brent D, Bernet W, Bukstein O, Walter H, et al. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with depressive disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46:1503-26.

451. Stevanovic D. Childhood depression and anxiety disorders in Serbia: a psychometric study of four screening questionnaires. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2012; 21:111-6.
452. Stevanovic D, Lakic A. Screening for depression in adolescence: Who is positive? *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 2012; 60: S167.
453. McWilliams LA, Goodwin RD, Cox BJ. Depression and anxiety associated with three pain conditions: results from a nationally representative sample. *Pain* 2004; 111:77-83.
454. Oh K1, Cho SJ2, Chung YK3, Kim JM4, Chu MK5. Combination of anxiety and depression is associated with an increased headache frequency in migraineurs: a population-based study. *BMC Neurol* 2014; 14:238.
455. Breslau N, Davis GC, Andreski P. Migraine, psychiatric disorders, and suicide attempts: an epidemiologic study of young adults. *Psychiatry Research* 1991; 37:11-23.
456. Lanteri-Minet M, Radat F, Chautard M-H, Lucas C. Anxiety and depression associated with migraine: Influence on migraine subjects' disability and quality of life, and acute migraine management. *Pain* 2005; 118:319-326.
457. Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Oedegård KJ, Dahl AA, Bovim G, et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health study. *Eur J Neurol* 2003; 10:147-152.
458. Chu HT, Liang CS, Lee JT, Yeh TC, Lee MS, Sung YF, Yang FC. Associations Between Depression/Anxiety and Headache Frequency in Migraineurs: A Cross Sectional Study. *Headache* 2018; 58:407-415.
459. Oedegaard K, Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA, Zwart JA, Hagen K, et al. Migraine with and without aura: Association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT study. *Cephalalgia* 2006; 26:1-6.
460. Hughes EK, Gullone E. Discrepancies between adolescent, mother, and father reports of adolescent internalizing symptom levels and their association with parent symptoms. *J Clin Psychol* 2010; 66:978-95.
461. Rockhill CM, Russo JE, McCauley E, Katon WJ, Richardson LP, Lozano P. Agreement between parents and children regarding anxiety and depression diagnoses in children with asthma. *J Nerv Ment Dis* 2007; 195:897-904.

462.Stevanovic D, Jancic J, Topalovic M, Tadic I. Agreement between children and parents when reporting anxiety and depressive symptoms in pediatric epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012; 25:141-4.

PRILOZI

Prilog I

Identifikacioni broj:

Datum:

Ime i prezime pacijenta:

Datum rođenja:

Pol:

Prebivalište (grad/selo, naziv mesta):

Uzrast u trenutku postavljanja dijagnoze (u vreme pregleda):

Vreme pojave prvih simptoma bolesti (uzrast):

Uspeh u školi u vreme postavljanja dijagnoze:

Tip migrene:

- a) Bez aure
- b) Sa aurom

Lokalizacija bolova:

Čeona	d	1	obostrano
Slepoočna	d	1	obostrano
Temena	d	1	obostrano
Potiljačna	d	1	obostrano

Intenzitet bola (1-10) (prosečno)

1-5

5-10

Udruženi simptomi:

- Mučnina
- Povraćanje

- Foto/fonofobija

Aura

- Smetnje vida
- Senzitivni simptomi
- Motorni simptomi
- Otežan govor

Trajanje tegoba (navesti prosečno trajanje glavobolje)

Učestalost tegoba

Manje od jednom mesečno

Više od jednom mesečno (navesti broj epizoda glavobolje u toku prethodnog meseca)

Provocirajući faktori

- Umor
- Stres, napetost
- Nespavanje, dugotrajno spavanje
- Fizički zamor
- Drugo (navesti druge uzroke)

Komorbiditet

- Epilepsija
- Depresivnost
- Anksioznost
- Drugo (označiti)

Terapija

- Brufen
- Paracetamol, Panadol, Kafetin
- Avamigran
- Drugo (označiti)

Profilaksa

- Magnezijum
- Antiepileptici (Eftil, Topiramet)
- Antidepresivi
- Propranolol
- Drugo (označiti)

Da li neko u porodici ima migrenu

- Ne
- Da

Otac

Majka

Deda

Baba

Brat

Sestra

Rođak

EEG

VEP

CT

MR

MRA

SPISAK SKRAĆENICA

ADHD-hiperkinetski poremećaj (eng. Attention deficit/hyperactivity disorder)

AMU- akutni moždani udar

ATP- adenzin tri-fosfat

BPVD-Benigni paroksizmalni vertigo detinjstva

CADASIL-cerebralna autozomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom

CGRP- peptid srodan kalcitoninu (eng. calcitonin gene-related peptid)

CNS- centralni nervni system

CSD- šireća kortikalna depresija (eng. "cortical spreading depression")

CT-kompjuterizovana tomografija

EEG- elektroencefalografija

ICHD- (eng. International Clasiffication of Headache Disorders)- međunarodna klasifikacija glavobolja

IMU- ishemijski moždani udar

KIDSCREEN-27- Upitnik za procenu kvaliteta života kod dece i adolescenata verzija od 27 pitanja

MKG – međunarodna klasifikacija glavobolja

MELAS-mitohondrijska encefalopatija sa laktičnom acidozom i apoplektiformnim epizodama

MIDAS- Upitnik za procenu onesposobljenosti usled migrene (eng. Migraine Disability Assessment tool)

MI- moždani infarkt

MR – magnetna rezonanca

NCBRF- Nisonger upitnik za procenu ponašanja dece urednog razvoja (eng. Nisonger Child Behavior Rating Form TIQ version)

NMDA- N-metil-D-aspartat

PeDMIDAS- Upitnik za procenu onesposobljenosti usled pedijatrijske migrene

PedsQL- Pedijatrijski upitnik o kvalitetu života (*PedsQL Quality of Life Scale*)

PHM- Porodična hemiplegična migrena

RCADS- Revidirana skala anksioznosti i depresije kod dece (eng. *Revised Children's Anxiety and Depression Scale*)

SAH- subarahnoidalna hemoragija

SVT- sinovenska tromboza

SZO- Svetska zdravstvena organizacija

TIA- tranzitorni ishemijski atak

TPM- topiramet

TVS-trigemino-vaskularni sistem

VEP- vizuelni evocirani potencijali

VPA- valproat

WHO-DAS II- (engl. *World Health Organisation Disability Assessment Schedule, second version*)

BIOGRAFIJA

Gordana Kovačević (Vlahović) je rođena 1968.g. u Beranama. Završila je prirodno-matematički smer gimnazije u Podgorici. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu je završila 1994.g. sa prosečnom ocenom 8,97. Od 1995.g. je zaposlena u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta „Dr Vukan Čupić”. Specijalistički ispit iz pedijatrije je položila 2000. godine sa odličnim uspehom. Od 2001. godine radi u službi za ispitivanje i lečenje neuroloških i neuromišićnih bolesti.

Usmeni magistarski ispit iz oblasti Neurologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je položila 2007.g. sa ocenom 10 a magistarsku tezu pod nazivom“ Kliničko-genetička korelacija obolelih od Fridrajhove ataksije“ odbranila je 2010.g.

Jednogodišnje usavršavanje iz elektromioneurografije i neuromišićnih bolesti završila je tokom 2002/2003.godine u Institutu za neurologiju Kliničkog centra Srbije i Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu.

Učestvovala je u radu Epileptoloških škola sa međunarodnim učešćem (2004.-2009.), kao i u brojnim domaćim i međunarodnim kursevima elektromiografije i neuromišićnih bolesti.

Bila je na jednomesečnom kliničkom usavršavanju u Velikoj Britaniji (General hospital, New Castle) a kao stipendista Evropskog udruženja neurologa (EFNS)provela je tokom 2009.g. dva meseca na odeljenju neurologije Dečje bolnice u Birmingemu.

Aktivni je učesnik brojnih domaćih, evropskih i svetskih pedijatrijskih, neuroloških i neurofizioloških skupova.

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a Jordana Kovarić
broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

Studija praćenja kliničkih karakteristika, toka, onesposobljenosti, kvaliteta života i psiholoških poteškoća kod dece i adolescenata sa migrenom

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.07.2018.g.

Jordana Kovarić

Prilog 2.

Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Gordana Kovačević

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „Studija praćenja kliničkih karakteristika, toka, onesposobljenosti, kvaliteta života i psiholoških poteškoća kod dece i adolescenata sa migrenom”

Mentor Prof Dr Jasna Jančić

Potpisani Gordano Kovačević

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

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

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.07.2018.g.

Gordano Kovačević

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

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

“Studija praćenja kliničkih karakteristika, toka, onesposobljenosti, kvaliteta života i psiholoških poteškoća kod dece i adolescenata sa migrenom”

koja je moje autorsko delo.

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

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

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

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

Potpis doktoranda

U Beogradu, 12.07.2018.g.

Jovana Kovacević

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.