

# UTJECAJ MIGRENE S I BEZ AURE NA RAZLIKE U DEBLJINI UNUTARNJEG MREŽASTOG SLOJA MREŽNICE IZMJERENE POMOĆU OPTIČKE KOHERENTNE TOMOGRAFIJE

---

**Soldo Koruga, Anamarija**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2024**

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

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-28**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU  
MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**Anamarija Soldo Koruga**

**UTJECAJ MIGRENE S I BEZ AURE NA RAZLIKE U  
DEBLJINI UNUTARNJEG MREŽASTOG SLOJA  
MREŽNICE IZMJERENE POMOĆU OPTIČKE  
KOHERENTNE TOMOGRAFIJE**

**Doktorska disertacija**

**Osijek, 2024. godina**

Mentor rada: prof. dr. sc. Davor Jančuljak, dr. med., redoviti profesor u trajnom izboru, specijalist neurolog, subspecijalist neuroimunologije

Komentor rada: izv. prof. dr. sc. Antonio Kokot, dr. med., specijalist oftalmologije i optometrije, subspecijalist stražnjeg segmenta oka

Rad ima 79 listova, 1 sliku i 41 tablicu.

## **ZAHVALA:**

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Davoru Jančuljaku na pruženoj potpori te stručnom i znanstvenom vođenju tijekom izrade ovog doktorskog rada.

Zahvaljujem komentoru izv. prof. dr. sc. Antoniu Kokotu na uloženom trudu i vremenu te kontinuiranom stručnom i znanstvenom vođenju i pomoći od samoga početka pa do realizacije doktorata.

Zahvaljujem se kolegi i prijatelju dr. Slavenu Balogu te djelatnicima Oftalmološke poliklinike Dr. Balog na velikoj susretljivosti i nesebičnoj pomoći tijekom izrade ovog doktorskog rada.

Također zahvaljujem se i djelatnicima Klinike za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek na pomoći tijekom prikupljanja i obrade podataka.

Velika hvala dragoj prof. dr. sc. Tatjani Pekmezović koja je bezuvjetno, nesebično i uz puno ljubavi, brige i pažnje uvijek za mene odvojila vrijeme te mi pružila kako akademsku tako i prijateljsku podršku tijekom cijelog poslijediplomskog studija i procesa izrade doktorskog rada. Veliki ste mi uzor u akademskom i ljudskom smislu i hvala Vam što nikada niste prestali vjerovati u mene.

Nadam se da ću imati prilike jednom mojim prijateljima, Anđeli, Dariu, Nadi i Zvonimiru uzvratiti s onoliko ljubavi, pažnje, vjere i strpljenja koliko su oni meni pružili tijekom svih ovih godina poslijediplomskog školovanja i rada na izradi ovog doktorskog rada. Velika hvala.

Sve ono što danas jesam, sve vrijedno u mom život, stručnom i znanstvenom radu imam zahvaljujući mojoj majci i ocu, mojoj baki Anki i djedu Milanu, mojoj Evi. Blagoslovljena sam i beskrajno zahvalna što vas imam.

Moj život učinio je dragocjenim, bogatim ljubavlju, pažnjom, razumijevanjem, vjerom u mene i u moj rad. Podijelio je i dijeli sa mnom sve ono lijepo i teško što život stavlja pred nas svakodnevno. Nenade, bez tebe i tvoje nesebične potpore i pomoći bio bi ovo nikada ostvaren san. Hvala ti!

Najvrijednijem i najvažnijem u mom životu, mojim sinovima, Adrianu i Arsenu posvećujem ovaj doktorski rad.

## SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	II
POPIS TABLICA.....	IV
1. UVOD.....	1
1.1. Migrena.....	1
1.1.1. Epidemiologija i socioekonomski aspekti migrene.....	1
1.1.2. Patofiziologija migrene.....	2
1.1.3. Klasifikacija migrene i dijagnostički kriteriji.....	6
1.1.4. Klinička slika migrene.....	9
1.1.5. Liječenje migrene.....	13
1.2. Mrežnica.....	15
1.2.1. Unutarnji mrežasti sloj mrežnice (IPL).....	18
1.3. Optička koherentna tomografija (OCT) i njegova primjena u neurologiji.....	18
2. HIPOTEZA.....	21
3. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	22
4. ISPITANICI I METODE.....	23
4.1. Ustroj studije.....	23
4.2. Ispitanici.....	23
4.3. Metode.....	25
4.4. Statističke metode.....	26
5. REZULTATI.....	28
6. RASPRAVA.....	48
7. ZAKLJUČAK.....	59
8. SAŽETAK.....	60
9. SUMMARY.....	61
10. LITERATURA.....	62
11. ŽIVOTOPIS.....	73
PRILOG.....	80

## POPIS KRATICA

ANOVA	engl. <i>analysis of variance</i> (hrv. analiza varijance)
BIS	hrv. bolnički informatički sustav
C	hrv. centralno
CDR	hrv. cjelokupna debljina retine
CGRP	engl. <i>calcitonin gene-related peptide</i> (hrv. peptid povezan s genom kalcitonina)
CRA	engl. <i>central retinal artery</i> (hrv. središnja mrežnična arterija)
CRV	engl. <i>central retinal vein</i> (hrv. središnja mrežnična vena)
CSD	engl. <i>cortical spreading depression</i> (hrv. kortikalna šireća depresija)
DN	hrv. donje nazalno područje mrežnice
DT	hrv. donje temporalno područje mrežnice
DVP	engl. <i>deep vaskularn plexus</i> (hrv. duboki vaskularni pleksus)
ELM	engl. <i>external limiting membrane</i> (hrv. vanjska granična membrana)
GBD	engl. <i>Global Burden Disease</i>
GCL	engl. <i>ganglion cell layer</i> (hrv. sloj ganglijskih stanica)
GT	hrv. gornje temporalno područje mrežnice
GN	hrv. gornje nazalno područje mrežnice
ICHD	engl. <i>international classification of headache disorders</i> (hrv. međunarodna klasifikacija glavobolja)
ILM	engl. <i>internal limiting membrane</i> (hrv. unutarnja granična membrana)
INL	engl. <i>internal nuclear layer</i> (hrv. unutarnji zrnati sloj)
IPL	engl. <i>inner plexiform layer</i> (unutarnji mrežasti sloj)
M	hrv. aritmetička sredina
MR	hrv. magnetna rezonanca
MRA	hrv. magnetna angiografija
N	hrv. broj slučajeva
OCT	engl. <i>optical coherence tomography</i> (hrv. optička koherenta tomografija)
ONL	engl. <i>outer nuclear layer</i> (hrv. vanjski zrnati sloj)
OPL	engl. <i>outer plexiform layer</i> (hrv. vanjski mrežasti sloj)

PACAP	engl. <i>pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide</i> (hrv. hipofizni adenilat ciklaza-aktivirajući polipeptid)
PPAA	engl. <i>posterior pole asymmetry analysis</i> (hrv. analiza asimetrije stražnjeg pola)
PRRT2	engl. <i>proline-rich transmembrane 2</i>
RNFL	engl. <i>retinal nerve fiber layer</i> (hrv. sloj vlakana vidnog živca)
RPE	engl. <i>retinal pigment epithelium</i> (hrv. mrežnični pigmentni epitel)
RTA	engl. <i>retinal thickness asymmetry</i> (hrv. asimetrija retinalne debljine)
SD	hrv. standardna devijacija
SLC4A4	engl. <i>solute carrier family four member 4</i>
SNAP25	engl. <i>synaptosomal associated protein 25</i> (hrv. protein 25 povezan sa sinaptosomskim živcem)
SVP	engl. <i>superior vascular plexus</i> (hrv. površinski vaskularni pleksus)
TIA	hrv. tranzitorna ishemijska ataka
TVS	hrv. trigeminalni vaskularni sustav
VAS	hrv. vizualno analogna skala hrv. vizualno analogna skala

## POPIS TABLICA

Tablica 1.1. Dijagnostički kriteriji za migrenu bez aure Međunarodnog društva za glavobolje ICHD-3 .....	7
Tablica 1.2. Dijagnostički kriteriji za migrenu s aurom Međunarodnog društva za glavobolje ICHD-3 .....	8
Tablica 1.3. Dijagnostički kriteriji za kroničnu migrenu Međunarodnog društva za glavobolje ICHD-3 .....	9
Tablica 5.1. Karakter boli u ispitanika s migrenom .....	28
Tablica 5.2. Lokalizacija boli u ispitanika s migrenom .....	29
Tablica 5.3. Pojavnost aure po tipu i vrsti .....	29
Tablica 5.4. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za donje temporalno područje desnog oka .....	30
Tablica 5.5. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za donje nazalno područje desnog oka .....	30
Tablica 5.6. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za centralno područje desnog oka .....	31
Tablica 5.7. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za gornje temporalno područje desnog oka .....	31
Tablica 5.8. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za gornje nazalno područje desnog oka .....	32
Tablica 5.9. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za donje temporalno područje lijevog oka .....	32
Tablica 5.10. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za donje nazalno područje lijevog oka .....	33



Tablica 5.11. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za centralno područje lijevog oka .....	33
Tablica 5.12. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za gornje temporalno područje lijevog oka .....	34
Tablica 5.13. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za gornje nazalno područje lijevog oka .....	34
Tablica 5.14. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za donje temporalno područje desnog oka .....	35
Tablica 5.15. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za donje nazalno područje desnog oka .....	35
Tablica 5.16. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za centralno područje desnog oka .....	36
Tablica 5.17. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za gornje temporalno područje desnog oka .....	36
Tablica 5.18. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za gornje nazalno područje desnog oka .....	37
Tablica 5.19. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za donje temporalno područje lijevog oka .....	37
Tablica 5.20. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za donje nazalno područje lijevog oka .....	38
Tablica 5.21. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za centralno područje lijevog oka .....	38

Tablica 5.22. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom gornjeg temporalnog područja lijevog oka .....	39
Tablica 5.23. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom gornjeg nazalnog područja lijevog oka .....	39
Tablica 5.24. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) desnog oka i učestalosti migrene u danima kod bolesnika bez aure.....	40
Tablica 5.25. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) lijevog oka i učestalosti migrene u danima kod bolesnika bez aure .....	40
Tablica 5.26. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) desnog oka i učestalosti migrene u danima kod bolesnika s aurom .....	40
Tablica 5.27. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) lijevog oka i učestalosti migrene u danima kod bolesnika s aurom .....	40
Tablica 5.28. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) desnog oka i trajanja aure u minutama kod bolesnika s aurom .....	41
Tablica 5.29. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) lijevog oka i trajanja aure u minutama kod bolesnika s aurom .....	41
Tablica 5.30. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) desnog oka i dužine bolesti u godinama.....	41
Tablica 5.31. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) lijevog oka i dužine bolesti u godinama.....	41
Tablica 5.32. Analiza dobi početka i dijagnoze migrene u skupinama bolesnika s migrenom s ili bez aure .....	42
Tablica 5.33. Analiza vremenskog intervala u satima od posljednjeg napadaja migrene do OCT snimke i trajanja migrenskog napadaja u satima u skupinama bolesnika s migrenom s i bez aure .....	42
Tablica 5.34. Analiza usporedbe OCT snimanja očnih kvadranta oba oka u skupinama bolesnika s migrenom s i bez vidne aure i skotomima .....	43
Tablica 5.35. Analiza usporedbe OCT snimanja očnih kvadranta oba oka u skupinama bolesnika s migrenom s i bez osjetne aure .....	44
Tablica 5.36. Analiza usporedbe OCT snimanja očnih kvadranta oba oka u skupinama bolesnika s migrenom s ili bez vidne aure s fortifikacijskim spektrom .....	45

Tablica 5.37. Korelacije ispitivanih komponenti ukupnog broja dana s migrenom u mjesecu, broja migrenskih napadaja u mjesecu i trajanja migrenskog napadaja u satima.....	46
Tablica 5.38. Korelacije ispitivanih komponenti dobi početka i dijagnoze migrene i pozitivne obiteljske anamneze .....	47

## **1. UVOD**

### **1.1. Migrena**

Migrena je vrlo kompleksan neurološki poremećaj koji u genetski osjetljivog pojedinca stvara predispoziciju za razvoj heterogenih senzornih, limbičkih i homeostatskih tranzitornih simptoma uz ponavljajuće epizode onesposobljavajuće glavobolje (1). Međusobno izuzetno kompleksna povezanost između neuroanatomskih struktura, sustava neurotransmitera i neuropeptida te brojnih patofizioloških i kemijskih mehanizama u neuralnim i vaskularnim strukturama upućuju na to da je migrena uzrokovana primarno neuralnom disfunkcijom koja dovodi do sekundarnih promjena u cerebralnoj perfuziji, razvoju polimorfnih pratećih simptoma i jake boli. Uvidom u navedeno migrena predstavlja veliki znanstveni izazov za neuroznanstvenike i neurologe, zahtijeva posjedovanje specifičnih znanja iz neuroznanosti, neurologije i farmakologije te razvoj kliničkih i komunikacijskih vještina s obzirom na to da je dijagnoza i liječenje migrene klasificirane u skupini primarnih glavobolja prije svega temeljena na detaljnom razmatranju povijesti bolesti i anamnestičkim podacima osobe s migrenom. S obzirom na to da migrena predstavlja značajan zdravstveno-socioekonomski problem, postoji značajni interes stručne i znanstvene medicinske zajednice za istraživanjem i širenjem spoznaja o temeljenim patofiziološkim mehanizmima samog poremećaja, traženja najboljih terapijskih opcija te biomarkera s pomoću kojih bi se pratio njihov učinak i poboljšanje kvalitete života oboljelih.

#### **1.1.1. Epidemiologija i socioekonomski aspekti migrene**

Migrena je vrlo rašireni neurološki poremećaj koji godišnje pogađa približno 12 % stanovništva, dominantnije žensku populaciju u otprilike 17 % slučajeva te otprilike 6 % muškaraca. U dječjoj populaciji, prije puberteta, incidencija i prevalencija migrene veća je u dječaka nego u djevojčica. Prevalencija migrene najveća je u Sjevernoj Americi, potom slijede Južna Amerika, Srednja Amerika, Europa, Azija i Afrika. Migrena je klasificirana kao drugi vodeći uzrok invaliditeta u svijetu, uz značajnu obiteljsku predispoziciju. Među osobama kod kojih jedan od roditelja ima povijest migrene, postoji relativni rizik od 40 % da i oni razviju migrenu koji se značajno povećava na 75 % ukoliko oba roditelja imaju povijest migrene. Prevalencija migrene dodatno raste od puberteta u oba spola dosežući vrhunac u dobi od 30 -

40 godina života, potom slijedi značajniji pad, osobito nakon menopauze kada se javljaju rjeđe te postupno i nestaju (2 – 6). U pubertetu omjer oboljelih žena i muškaraca je 2,5:1, a do dobi od 40 godina omjer oboljelih se dodatno povećava na 3,5:1. Dosadašnja epidemiološka istraživanja migrene u Republici Hrvatskoj uputila su na učestalost migrene s aurom ili bez aure 7,5 %, uz ukupnu vjerojatnu migrenu u 11,3 %. Na temelju navedenih istraživanja u Republici Hrvatskoj utvrđeno je da je migrena češća u kontinentalnim dijelovima te u gradskim sredinama u odnosu na ruralna područja, istaknutije kod žena više/visoke stručne spreme (7).

Migrena, posebice kronična, karakterizirana velikim brojem napadaja i velikim brojem dana s migrenom u mjesecu, izuzetno je onesposobljavajuća za osobu koja od nje boluje te značajno utječe na kvalitetu i aktivnosti dnevnog života te radnu produktivnost. Glavobolja, kao i čitav niz pratećih premonitornih i postmonitornih simptoma migrene s obzirom na svoju jačinu, učestalost, trajanje te javljanje među mladim i radno aktivnim ljudima, posebno u svojoj kroničnoj formi, dovodi do slabijeg uspjeha u školi i tijekom studiranja, čestog i dugotrajnog izostajanja s obveznih obrazovnih i radnih aktivnosti, izostajanja s radnog mjesta ili pak dovodi do smanjene radne produktivnost, ograničava socijalni kontakt i reducira vrijeme provedeno u druženju s obitelji i prijateljima. Sve navedeno dovodi do povećanja neizravnih troškova koji rastu većim brojem migrenskih dana u mjesecu. Veliki dio izravnih troškova vezanih za zdravstvenu skrb i liječenje osoba s migrenom odnosi se na farmakoterapiju migrene te su tri puta veći u osoba s kroničnom u odnosu na osobe s epizodnim javljanjem migrene (8 – 12).

### **1.1.2. Patofiziologija migrene**

Promatrajući patofiziologiju i fenomen migrene kao kompleksnog moždanog mrežnog poremećaja (13) na anatomskoj i molekularnoj razini, proteklih godina sve više spoznajemo da se patofiziološki radi o primarnom neuralnom poremećaju u predisponiranih osoba, koji posljedično uključivanju više dijelova perifernog i središnjeg živčanog sustava kaskadnim procesima dovodi do razvoja vrlo heterogenih kliničkih simptoma koji mogu prethoditi ili se javiti tijekom trajanja glavobolje koja je najznačajniji klinički simptom migrene. Razumijevanje primarnih i sekundarnih patofizioloških procesa tijekom migrenskog napadaja značajno se mijenja uvođenjem funkcionalne i visoko diferentne neuroradiološke dijagnostike s pomoću koje je verificirano da pulsirajuća priroda migrene nije usklađena sa srčanim pulsom (14) i da se tijekom induciranih i spontanijih migrenskih napadaja na magnetnoj rezonantnoj angiografiji (MRA) ne verificira značajno širenje meningealnih krvnih žila (15 –

16). Navedeno je pružilo dokaze protiv ranije prihvaćene vaskularne teorije o migreni u kojoj je primarni generator razvoja boli tijekom faze glavobolje bila abnormalna vazodilatacija moždanih krvnih žila. Ostaju nerazjašnjeni točni mehanizmi koji utječu na promjene kalibra manjih i terminalnih ogranaka cerebralnih krvnih žila navedenog područja i što točno i kojim redom utječe na poremećaj cerebralne perfuzije i perfuzije unutar intrakranijskih struktura poput oka. Razmatrana je također teorija da je u osnovi patofiziološkog mehanizma migrene primarno neurogena upala koju uzrokuju vazoaktivni neurotransmiteri oslobođeni stimulacijom moždanih ovojnica (17), ali je upitno zašto se u terapijskom smislu, ukoliko je navedena teorija u cijelosti točna, ne postiže odgovarajući terapijski učinak primjenom ne vazokonstriktorskih inhibitora neurogene upale za koje bi se očekivalo da će reducirati ili prevenirati razvoj migrene tijekom njezine boli. S obzirom na to da je i dalje u cijelosti nejasan patofiziološki mehanizam i sam tijek međusobno ovisnih ili pak međusobno neovisnih kaskadnih procesa koji dovode do razvoja pojedinih faza migrene, nijedna od prethodno spomenutih teorija, vaskularna i teorija neurogene upale nisu u cijelosti prihvaćene, no nisu ni u cijelosti odbačene. Trenutačno je najrazmatranija i najprihvaćenija neuralna teorija koja govori u prilog primarnoj aktivaciji središnjih centralnih struktura mozga, prvenstveno struktura moždanog debla (18), koje se aktiviraju na slikovnim neuroradiološkim funkcionalnim snimkama i prije razvoja prvih simptoma migrenskog napadaja i razvoja same boli. Razmatrajući postavku da se premonitorni, tj. prodromalni simptomi migrenskog napadaja mogu javiti 48 sati do 72 sata prije pojave prvih simptoma glavobolje ili par aure u migrene s aurom, provedene su funkcionalne slikovne studije temeljene na promatranju i praćenju regionalnog krvnog protoka pojedinih regija mozga koje su verificirale njegovo povećanje u području hipotalamusa kao potencijalnog ishodišta navedenih prodromalnih simptoma (13). Hiperekscitabilnost neurona u području moždanog debla, prije svega u području *nucleus raphe*, *locus coeruleus* i periakveduktalnoj sivoj tvari koji pripadaju antinocicepcijskom sustavu i imaju ulogu descendentno inhibirati bol, potiče razvoj kortikalne šireće depresije (CSD) u kortikalnim i subkortikalnim strukturama, inducirajući i aktivirajući aferentne ogranke trigeminalnog sustava u krvnim žilama moždanih ovojnica. Abnormalna aktivacija neurona navedenih regija moždanog debla također dovodi do izostanka inhibicije za dolazne signale iz trigeminovaskularnog sustava te facilitira bolne podražaje potičući razvoj boli.

Periferna senzorna aferentna nemijelinizirana C vlakna i mijelinizirana A $\delta$  vlakna iz struktura glave i vrata putem trigeminalnog živca također konvergiraju s nociceptivnim vlaknima iz intrakranijalnih vaskularnih struktura i moždanih ovojnica koje su zbog trigeminalne inervacije izrazito osjetljive na bol. Na temelju navedenog izgledno je da je za

razvoj glavobolje tijekom migrenskog napadaja nužna, uz aktivaciju centralnih nociceptora, aktivacija i perifernih nociceptora, a da se između premonitornih simptoma i razvoja boli, tj. glavobolje pojavljuje centralno-periferni mehanizam perivaskularne senzorne terminalne senzibilizacije.

Aktivacija trigeminalnih aferenata otvaranjem mega kanala neurona paneksina-1 i naknadnom aktivacijom kaspaze-1 dovodi do oslobađanja proupalnih medijatora, aktivacija NF- $\kappa$ B (nuklearni faktor kapa-B) i širenje tog upalnog signala na vlakna trigeminalnog živca oko žila meke mozgovne ovojnice (19). Ta aktivacija uzrokuje kaskadni niz kortikalnih i meningealnih reakcija i reakciju mozgovnog debla, izazivajući upalu u moždanim ovojnicama osjetljivim na bol i rezultirajući glavoboljom kroz središnje i periferne mehanizme (20, 21). Istodobno iz *nucleusa salivatoriusa superior* povratnim refleksom parasimpatička vlakna uzrokuju vazodilataciju meningealnih arterija koja je epifenomen migrenskom napadaju, a ne glavni mehanizam nastanka glavobolje. Navedni aktivacijski put objašnjava kortikalnu šireću depresiju, tj. prolazni val neuralne depolarizacije s posljedičnim razvojem inicijalne hipoperfuzije (oligemije) koja se klinički u osoba s migrenom s aurom prezentira simptomima aure, a kasnije, uslijed produljene aktivacije trigeminalne nocicepcije, dovodi do razvoja boli, tj. glavobolje. Razvoj aure po Leãou i Lauritzenu (13) karakteriziran je propagirajućim valom neuronske i glijalne depolarizacije koji pokreću kaskadu, aktivira trigeminalne aferentne putove i mijenja propusnost hematoencefalne barijere aktiviranjem metaloproteinaza matriksa mozga (22). Kod migrene bez aure postoji pretpostavka širenja kortikalne depresije u subkortikalnim regijama u kojima se depolarizacija ne opaža svjesno kao što je mali mozak (8).

Fotofobija, kao jedan od pratećih simptoma boli tijekom migrenskog napadaja, predstavlja također veliki istraživački izazov s obzirom na to da je njezino javljanje vjerojatno uvjetovano s više patofizioloških mehanizama koji prije svega uključuju mozgovne strukture i strukture mrežnice. Kako je ranije spomenuto, CSD koja se širi i duž okcipitalnog korteksa, koji je zadužen za završno procesuiranje vizualnih podražaja, dovodi do povećane osjetljivosti na svjetlosni podražaj. Razvoj centralne senzitivacije uz povećanu osjetljivost za bol također dovodi i do pojačane osjetljivosti na druge podražaje kao što su svjetlo, zvuk i drugi osjetni stimulusi. S obzirom na to da se fotofobija javlja u vrlo velikom postotku i kod osoba s migrenom bez aure kao i kod osoba s migrenom s aurom, možemo naslutiti da je dominantniji patofiziološki mehanizam za njezin razvoj uz aktivaciju moždanog debla, kortikalnih struktura i patofiziološki proces koji obuhvaća mrežnične neuralne i vaskularne strukture. Rezultati istraživanja Bursteina i sur. upućuju na to da retinalni putevi, prije svega patofiziološki procesi u čunjićima, mogu biti izvor fotofobije u oboljelih od migrene (23).

Prisutna migrenska bolnost glave dominantno čeonno objašnjava se anatomski zbog inervacijske regije oftalmičkog živca kao prvog ogranka trigeminalnog živca. Uvriježena anteriorno-posteriorna distribucija migrenskih boli objašnjava se konvergencijom vlakana gornjih cervikalnih korijena, a koja potječu od neurona trigeminalnog živca putem trigeminalnog ganglija i trigeminalnog živca u trigeminalnom *nucleus caudalisu* odakle se vlakna penju na talamus i osjetilni korteks (9).

Na temelju vazodilatacije, edema i ekstravazacije proteina plazme, neurogena upala rezultat je aktivacije nociceptora trigeminalnog sustava; oslobađanje supstance P, peptida povezanog s genom kalcitonina i neurokinina A, tj. svih vazoaktivnih neuropeptida koji se oslobađaju stimulacijom trigeminalnog ganglija (10). Povišene razine tih neuropeptida pronađene su u cerebrospinalnoj tekućini pacijenata s kroničnom migrenom (11, 24). Neurogena upala može dovesti do senzibilizacije u kojoj neuroni teže bolje reagirati na stimulaciju te tako objasniti neke kliničke simptome boli i razvoj migrene iz epizodne u kroničnu (25).

Vjeruje se da sljedeći neuropeptidi igraju ulogu u patogenezi:

1) Serotonin, koji se oslobađa iz serotonergičkih jezgri moždanog debla, može igrati ulogu u migreni; točan mehanizama nije u cijelosti jasan – niska razina serotonina između faze migrenskih napadaja, tj. manjak u serotoninskom sustavu za inhibiciju boli pomaže aktivaciju trigeminalnog sustava. Pretpostavljeni mehanizam je izravnim posredstvom preko kranijalnih žila u središnjim nocicepcijskim putevima ili kortikalnim projekcijama serotonergičkih jezgri moždanog debla (26, 27).

2) Peptid povezan s genom kalcitonina (CGRP) nalazi se u neuronima trigeminalnog ganglija te se oslobađa iz perifernih i središnjih živčanih završetaka i izlučuje unutar trigeminalnog ganglija. Kada se oslobodi iz perifernih završetaka, inicira povećanu sintezu dušikovog oksida i kasniju senzibilizaciju trigeminalnih živaca (28, 29). Snažan je vazodilatator krvnih žila mozga i tvrde mozgovne ovojnice, tj. medijator je neurogene upale, a posreduje i u trigeminalnom prijenosu boli prema središnjem živčanom sustavu.

3) Hipofizni adenilat ciklaza-aktivirajući polipeptid (PACAP) također može igrati važnu ulogu u posredovanju napadaja migrene budući da je njegova koncentracija povišena tijekom napadaja, a njegova infuzija može izazvati migrenu kod predisponiranih pacijenata.

Važan je mehanizam i utjecaj migrene na homeostazu kalcija; promijenjena je distribucija različitih iona između unutarstaničnih i izvanstaničnih odjeljaka – povećani izvanstanični  $K^+$  i smanjeni  $Na^+$  potiču CSD (30). Pretpostavka je da mutacije gena koji kodiraju podjedinice kanala ili proteine koji moduliraju funkciju kanala dovode do ionskih



poremećaja u sinapsama, čime se povećava osjetljivost na CSD i migrene (31-33) – kanalopatije uzrokuju tri primarna tipa. Mutacije u genu PRRT2 (eng. *Proline-Rich transmembrane 2*) prepoznate su kao mogući uzrok (34). Gen PRRT2 kodira protein koji je u međusobnoj interakciji sa SNAP25 (protein 25 povezan sa sinaptosomskim živcem) – uloga u regulaciji membranskih kalcijevih kanala (35).

Mutacije gena SLC4A4 (eng. *solute carrier family four member 4*) također su povezane s obiteljskim oblicima migrene (36). Prema opisanim genskim mutacijama u migrena je izražena genetska komponenta, pri čemu je relativni rizik za razvoj migrene kod prvog srodnika veći do čak 4 puta u usporedbi s općom populacijom. Rizik je relativno veći za rođake slučajeva s višim intenzitetom boli i učestalošću napadaja, ranom dobi početka i migrenom s aurom, ali unatoč tome nije identificiran obrazac nasljeđivanja. Genetska je osnova migrene složena i nepoznati su lokusi i geni uključeni u patogenezu; utjecaj više od jednog genetskog izvora na različitim genomskim lokacijama koji djeluju zajedno s okolišnim čimbenicima kako bi pridonijeli osjetljivosti i karakteristikama migrenskih tegoba kod takvih pojedinaca (37). Identificiranje tih gena kod pojedinca s migrenama moglo bi predvidjeti ciljano profilaktičko liječenje.

Nejasno još uvijek ostaje kako patofiziološki objasniti simptome koji se u osoba s migrenom javljaju u zadnjoj fazi migrenskog napadaja, tj. koje su strukture i koji patofiziološki mehanizmi uključeni u postdromalnu fazu. Moguće je da se radi o kontinuirano aktivnim patofiziološkim procesima i simptomima premonitorne, prodromalne faze koji perzistiraju cijelo vrijeme trajanja migrenskog napadaja, a klinički su dominantni kada dođe do regresije jake boli.

Migrena se trenutno smatra jednim primarnim zjedničkim neuralnim poremećajem u svih oboljelih koji se klinički manifestira različitim podtipovima. Velika klinička heteogenost simptoma i raznolikost terapijskog odgovora na akutnu i profilaktičku terapiju daje naslutiti da se možda u osoba s migrenom radi o spektru različitih moždanih poremećaja koji aktivacijom različitih neuroanatomskih dijelova intrakranijski i ekstrakranijski te djelovanjem različitih neurokemijskih procesa mogu biti dominantniji kod nekih pojedinaca u odnosu na druge s istim poremećajem.

### **1.1.3. Klasifikacija migrene i dijagnostički kriteriji**

Međunarodno društvo za glavobolje objavilo je 2018. godine revidirano treće izdanje međunarodne klasifikacije glavobolja (ICHD-3) u kojoj su jasno definirani dijagnostički kriteriji svih primarnih i sekundarnih glavobolja te kranijalnih neuropatija i bolnih stanja. Navedena međunarodna klasifikacija definirala je dijagnostičke kriterije za tri klinička entiteta

migrene te je dala jasan uvid u dijagnostičke kriterije komplikacija migrene, vjerojatne migrene i epizodičnih sindroma koji mogu biti povezani s migrenom (38).

Na temelju međunarodne klasifikacije razlikujemo tri klinička entiteta migrene, a to su migrena bez aure, migrena s aurom i kronična migrena.

Migrena bez aure definirana je kao recidivirajući napadaji glavobolje u trajanju od 4 do 72 sata tijekom kojih se glavobolja tipično javlja u vidu jednostrane lokalizacije, pulsirajućeg je karaktera, umjerenog do jakog intenziteta boli, pogoršava se tijekom rutinske fizičke aktivnosti te je povezana s pratećom fotofobijom, fonofobijom i/ili mučninom (tablica 1.1.) (38, 39).

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

A. Najmanje pet napadaja koji ispunjavaju kriterije B – C.
B. Napadaji glavobolje u trajanju od 4 do 72 sata (neliječeni ili neuspješno liječeni).
C. Glavobolja ima bar dvije od navedene četiri karakteristike: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. jednostrana lokalizacija</li> <li>2. pulsirajući karakter</li> <li>3. umjeren ili jaki intenzitet boli</li> <li>4. pogoršava se prilikom rutinskih fizičkih aktivnosti (npr. hodanje ili penjanje stubama).</li> </ol>
D. Tijekom glavobolje javlja se barem jedno od navedenoga: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. mučnina i/ili povraćanje</li> <li>2. fotofobija i fonofobija.</li> </ol>
E. Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom prema ICHD-3 kriterijima.

Kako je navedeno u tablici 1., da bi se mogla po važećoj klasifikaciji postaviti dijagnoza migrene bez aure, nužno je imati detaljan uvid u barem pet napadaja traženih karakteristika i trajanja jer na temelju jednog ili pak više napadaja nije moguće jasno razlikovati i razjasniti radi li se o simptomatskim napadajima ili pak migreni bez aure. Kod osoba u kojih glavobolje zadovoljavaju važeće kriterije za migrenu s aurom, a nisu imale do sada pet napadaja navedenih karakteristika i trajanja, definiramo da je riječ o vjerojatnoj migreni bez aure koja se klasificira kao zaseban entitet unutar klasifikacije migrena. Dodatak klasifikaciji u dijelu vezanom za migrene bez aure daje kratak osvrt na specifičnosti migrena djece i adolescenata (38, 39).

Migrena s aurom definirana je kao ponavljajući, u cijelosti reverzibilni napadaji unilateralnih neuroloških simptoma, u trajanju od nekoliko minuta do 60 minuta nakon kojih slijedi javljanje glavobolje i drugim simptomima migrene (tablica 1.2.). Migrena s aurom, na temelju međunarodne klasifikacije ICHD-3, podijeljena je u nekoliko podtipova: migrena s tipičnom aurom, migrena s aurom moždanog debla, hemiplegična migrena i retinalna migrena (38, 39).

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

A. Najmanje dva napadaja koji ispunjavaju kriterije B i C.
<p>B. Jedan ili više od navedenih potpuno reverzibilnih simptoma aure:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. vidni</li> <li>2. osjetilni</li> <li>3. govorni i/ili jezični</li> <li>4. motorički</li> <li>5. simptomi moždanog debla</li> <li>6. retinalni simptomi.</li> </ol>
<p>C. Najmanje tri od sljedećih šest obilježja:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. najmanje jedan simptom aure koji se postupno širi tijekom <math>\geq 5</math> minuta</li> <li>2. dva ili više simptoma koji se javljaju jedan za drugim</li> <li>3. svaki pojedinačni simptom aure traje od 5 do 60 minuta</li> <li>4. najmanje jedan simptom aure je jednostran</li> <li>5. najmanje jedan simptom aure je pozitivan (scintilacije, bockanje)</li> <li>6. aura je praćena glavoboljom ili se glavobolja javlja unutar 60 minuta.</li> </ol>
D. Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom prema ICHD-3 kriterijima.

Kronična migrena definirana je kao recidivirajući napadaj glavobolje koja se javlja 15 i/ili više dana mjesečno tijekom više od 3 mjeseca (tablica 1.3.). S obzirom na to da osobe koje imaju kroničnu migrenu tijekom navedenog perioda ne moraju imati sve glavobolje migrenskog tipa i da se mogu javljati i drugi oblici primarnih nemigrenskih glavobolja te da osobe s kroničnom migrenom ne mogu uvijek jasno odijeliti pojedine napadaje prema važećoj ICHD-3 klasifikaciji, taj klinički entitet migrene odvojen je od epizodnih migrenskih glavobolja. U dodatku ICHD-2 klasifikacije kronična migrena dijeli se u dva podtipa: kronična migrena s razdobljima bez boli i kronična migrena s kontinuiranom boli (38, 39).

Međunarodno društvo za glavobolje u ICHD-3 definiralo je i klasificiralo komplikacije migrene, izdvajajući kao posebne kliničke entitete migrenski status, perzistentnu auru bez moždanog infarkta, migrenski infarkt, epileptički napadaj izazvan migrenskom aurom.

Tablica 1.3. Dijagnostički kriteriji za kroničnu migrenu Međunarodnog društva za glavobolje ICHD-3 (38, 39)

A. Glavobolja (kliničkih karakteritiska sličnih migreni ili glavobolji tenzijskog tipa) koja se javlja $\geq 15$ dana u mjesecu tijekom $> 3$ mjeseca i koja ispunjava kriterije B i C.
B. Javlja se u bolesnika koji je imao najmanje pet napadaja koji ispunjavaju kriterije B – D za postavljanje dijagnoze migrene bez aure i/ili kriterije B i C za postavljanje dijagnoze migrene s aurom .
C. Tijekom $\geq 8$ dana mjesečno u razdoblju od $> 3$ mjeseca ispunjava bilo što od navedenoga: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. kriterije C i D za ispunjavanje dijagnoze migrene bez aure</li> <li>2. kriterije B i C za postavljanje dijagnoze migrene s aurom</li> <li>3. bolesnik vjeruje da se radilo o migreni na početku napadaja i bol se olakšava primjenom triptana ili derivatom ergota.</li> </ol>
D. Ne može se bolje objasniti nijednom drugom dijagnozom prema ICHD-3 kriterijima.

#### 1.1.4. Klinička slika migrene

Migrena predstavlja veliki izazov u kliničkom radu s osobama koje od nje boluju jer je postavljanje točne dijagnoze migrene i definiranje točnog kliničkog entiteta moguće samo kada postoji dobra suradnja i komunikacija između neurologa i oboljelog od migrene. Jasan uvid u detaljnije karakteritike migrenskog napadaja, njihovu pojavnost i trajanje, posebno kada govorimo o kroničnoj migreni, moguć je samo detaljnim unošenjem podataka u dnevnik glavobolja te njegovom kasnijom detaljnom analizom. Migrena je, kako je više puta spomenuto, simptomatski heterogeni poremećaj mozga koji se osim glavobolje kao dominantnog simptoma može manifestirati s nekoliko drugih, klinički šarolikih simptoma, od kojih neki mogu započeti prije glavobolje, javiti se tijekom njegovog trajanja, ali i u njezinoj odsutnosti. Na temelju kliničkih karakteristika, kliničkog tijeka i do sada poznatih patofizioloških korelata, tijekom migrenskog napadaja identificirane su četiri faze (40). Nužno je znati kako migrenski napadaji kod iste osobe mogu pokazivati različite karakteristike te kako

tijekom svakog napadaja u iste osobe ne moraju biti jasno prisutne i prepoznate sve četiri faze migrenskog napadaja. Tijekom svakog napadaja kod iste osobe nije nužno da se javljaju linearnim slijedom, već mogu varirati u svom trajanju i pojavnosti.

Prvom fazom migrenskog napadaja smatra se faza prodroma koja se, kako je prethodno u tekstu navedeno, javlja aktivacijom hipotalamusa (dopamin). Približno 77 % pacijenata pati od prodromalnih simptoma koji se javljaju 24 do 48 sati, a u pojedinim osoba i do 72 sati prije javljanja prvih simptoma aure ili razvoja glavobolje. Češće se javlja kod žena (81 %) nego kod muškaraca (64 %). Međunarodna klasifikacija glavobolja, kako je prethodno prikazano, za postavljanje dijagnoze migrene bez aure ili s aurom zahtijeva prisutnost drugih simptoma osim glavobolje kao što su fotofobija i fonofobija i/ili mučnina. Međutim, uzevši u obzir maločas spomenuti podatak da se prodromali simptomi javljaju u preko dvije trećine osoba s migrenom, smatra se da igraju značajnu ulogu u fenotipu migrene, no da su nedovoljno prepoznati i priznati kao važan dio kliničke slike. Prema kliničkoj slici i pretpostavljenom patofiziološkom tumačenju mogu se razvrstati u skupine limbičkih simptoma (npr. kognitivne promjene i promjene raspoloženja), simptome povezane s migrenom (npr. fotofobija, fonofobija, osjetljivost na pokrete, nelagoda u vratu) i homeostatske simptome (npr. žeđ, glad, zijevanje, žudnja, učestalost mokrenja) (41, 42, 1). Navedni prodromalni simptomi vrlo su često oskudno opisani u dnevnicima glavobolja koje vode osobe s migrenom jer je uvriježeno da nisu presudni za odluku o daljnjoj terapiji i liječenju, a ni sama osoba koja ima migrenske napadaje nedovoljno ih prepoznaje zbog velikog i šarolikog raspona kliničkih simptoma.

U gotovo kod trećine oboljenih od migrene nakon prve faze prodroma dolazi do razvoja aure koja se smatra, ukoliko je prisutan linearni tijek, drugom fazom migrenskog napadaja. Aura može prethoditi glavobolji, može se nastaviti i tijekom faze glavobolje ili se može javiti istodobno s javljanjem glavobolje. Najčešće tijekom javljanja migrene s aurom imamo pojavu samo jednog simptoma aure koji se razvija postupno i traje 5 do 60 minuta, no ukoliko se tijekom jednog napadaja migrene s aurom jave tri različita simptoma aure, tada je prihvatljivo da aura može trajati do 180 minuta (odnosno da svaki simptom aure, ukoliko se javljaju slijedom jedan za drugim, može trajati do 60 minuta). Najčešća je (više u 90 % slučajeva) vidna aura koja se manifestira nizom pozitivnih i negativnih (ukazuju na nedostatak ili gubitak funkcije) vidnih simptoma. Pozitivni vidni simptomi opisani su kao tzv. fortifikacijski spektri ili scintilirajući skotom i najčešće su prisutni te su u kliničkoj praksi smatrani gotovo patognomoničnim, a negativnim vidnim simptomima aure smatraju se ispadi u vidnom polju u

obliku skotoma, homonimne hemianopsije ili kvadrantopsije ili potpunog ispada u vidnom polju. U tipičnoj vidnoj auri simptomi su binokularni dok je migrena karakterizirana monookularnim ispadima vida, prije svega u smislu zamagljivanja (sivih mrlja ili zamračenja) što odvodi do djelomične ili potpune prolazne sljepoće. Kako je navedeno u ranijem tekstu, osim vidne aura može biti osjetna, govorna i/ili jezična, motorna, u vidu simptoma moždanog debla te retinalna. U slučaju javljanja osjetne aure, koja je nakon vidne druga po učestalosti u oko 40 % oboljelih, pozitivni simptomi javljaju se u vidu najčešće unilateralnih parestezija, a negativni u vidu osjećaja unilateralne utrnulosti pojedinih dijelova tijela, najčešće lica. Govorno/jezične aure nisu česte, a najčešće se manifestiraju kao prolazne disfazije i klinički ih je diferencijalno dijagnostički ponekad teško razlučiti od akutnog cerebrovaskularnog incidenta u vidu tranzitorne ishemijske atake (TIA). Ukoliko se aura očituje u vidu govornih i jezičnih smetnji, tada se afazija uvijek smatra jednostranim simptomom dok je drukčije tumačenje u slučaju javljanja dizatrije kao simptoma aure. Motoričke su aure rijetke, kao i govorno/jezične, mogu navesti kliničara, posebno kada se jave u osobe prvi puta, na trag da se radi o TIA ili cerebrovaskularnom inzultu, posebice ako se manifestiraju potpunom ili djelomičnom hemiplegijom koja zahvaća udove i lice (38, 43, 44). Iako je navedeno da se simptomima aure smatraju prolazni neurološki simptomi u trajanju do 60 min, u slučaju javljanja motoričkih simptoma aure, oni mogu trajati značajno duže, prema recentnoj literaturi i do 72 sata.

Temeljeni klinički i nužno potrebni, dominantni simptom migrene je recidivirajuća glavobolja. Kako je prethodno navedeno u migreni bez aura, razvija se nakon prodromalne faze, a u slučaju migrene s aurom najčešće se javlja po prestanku aure, no isto može varirati od osobe do osobe kao i između pojedinih napadaja kod iste osobe. Patofiziološke promjene u više moždanih, međusobno povezanih struktra moždanog debla, talamusa, hipotalamusa, korteksa te neuralne i sekundarne vaskularne promjene koje koreliraju s aktivnošću trigeminovaskularnog sustava koje dovode do razvoja boli, manifestiraju se klinički u vidu tipičnih jednostranih glavobolja pulsirajućeg karaktera, srednje jakog do jakog intenziteta i rastućim intenzitetom unutar prvih sati. Među nekim bolesnicima ona može biti bilateralna, a dio bolesnika (oko 50 %) navodi bolnost tupog karaktera. Bolovi među većim brojem oboljelih započinju u području cervikalne ili okcipitalne regije, a zatim se projiciraju najčešće frontotemporalno ili retroorbitalno, no može se javiti u vidu atipičnih lokalizacija kao što je korijen nosa. Intenzitet glavobolje može biti povezan s mučninom, povraćanjem, fotofobijom, fonofobijom i nizom drugih pratećih simptoma migrene. Fotofobija se javlja u gotovo 90 % napadaja, a u pojavnosti je slijedi fonofobija. Fotofobija je izraz koji se upotrebljava za

opisivanje stanja u kojem osoba osjeća abnormalnu osjetljivost ili nelagodu kao odgovor na svjetlo. Osobe s fotofobijom često smatraju da je jaka svjetlost, bilo iz prirodnih izvora poput Sunca ili umjetnih izvora poput žarulja, bolna ili iznimno neugodna. Vremenski neliječena može trajati od 4 do 72 sata, trajanje može varirati od napadaja do napadaja, a ovisi i o primjenjenoj akutnoj terapiji te njezinom učinku.

Postdrom kao posljednja faza migrene naziva se još i migrenozni mamurluk, a manifestira se osjećajem iscrpljenosti, vrtoglavicom, umorom, bolovima, ukočenim vratom, poteškoćom u koncentraciji, probavnim tegobama, osjećajem gladi, žeđi i euforije. Iako opisan, postdromalni sindrom nije prospektivno dokumentiran i nije definiran u Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (ICHD) u njezinom trećem izdanju. Smatra se da nije moguće jasno razlučiti je li postdrom faza tijekom migrenskog napadaja koja je potencirana sama za sebe određenim patofiziološkim procesima koji slijede nakon smanjivanja ili prolaska faze boli ili je riječ o kontinuirano prisutnim simptomima prodroma (1, 45, 46).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi vrijedno je spoznati koji su to okidači (eng. *triggers*) u razvoju migrene, neovisno je li riječ o migreni s aurom ili bez aure. Utjecaji vanjskih čimbenika znani su u razvoju migrenskih glavobolja, a u dosadašnjim je istraživanjima gotovo 80 % pacijenata prijavilo okidače, od čega su najvjerojatniji čimbenici stres u 80 % slučajeva, hormonalne promjene tijekom menstruacije, ovulacije i trudnoće u 65 %, preskočeni obroci u 57 %, promjene vremena u 53 %, izloženost svjetlu i konzumacija alkohola (najčešće vino) u 38 % slučajeva. Od ostalih mogućih i nedovoljno dokazanih čimbenika izdvajaju se: pretjerano ili nedovoljno sna u 50 %, bol u vratu u 38 %, pušenje u 36 %, kasni počinak u 32 %, hrana u 27 % (aspartam kao mogući čimbenik, tiramin i čokolada kao nedokazani čimbenici), vježbanje u 22 % te seksualna aktivnost u 5 % slučajeva (45).

U prethodnom poglavlju gdje je dan kratki pregled i osvrt na kliničku klasifikaciju i dijagnozu migrene s aurom ili bez aure spomenute su u trećoj reviziji Međunarodnog društva za glavobolje i komplikacije migrene.

Migrenski status kao jedan od prvih spomenutih komplikacija iscrpljujući je napadaj migrene s ili bez aure, a koji traje više od 72 sata. Glavobolja ima iste simptome kao i tipični napadaj migrene (pulsirajuća bol, mučnina, osjetljivost na svjetlo i zvukove), no simptomatologija i priroda glavobolje čini je znatno težom za terapijski pristup. Tijekom migrenskog statusa, uobičajeno liječenje migrene može biti neučinkovito, tj. znatno manje

učinkovito, a simptomi regrediraju nekoliko sati nakon uzimanja lijeka. U težih slučajeva jedina mogućnost terapijskog pristupa jest hospitalizacija i klinički nadzor bolesnika.

U slučaju trajne aure bez mozgovnog infarkta kod osoba s migrenom simptomi aure osjećaju se kontinuirano više od tjedan dana. Simptomi aure mogu biti vizualni, osjetilni, govorni, prezentirati se hemiplegičnom migrenom ili povezani s funkcijom moždanog debla. Tipično za tu vrstu komplikacija migrene uredan je neuroradiološki intrakranijski status uz adekvatno održanu mozgovnu cirkulaciju.

Migrenski infarkt definira se kao aura koja traje dulje od 60 minuta, odnosno opisuje se kao moždani udar izazvan migrenom uslijed slabijeg mozgovnog protoka. Napadaj izazvan austom migrene opisan je kao napadaj koji se javlja tijekom ili u satu nakon napadaja migrene. Smatra se da se napadaj javlja zbog električnih promjena u mozgu povezanih sa simptomima aure (47).

Od ostalih entiteta izdvajaju se tzv. vjerojatna migrena kao simptomatski napadaj migrene koji nema jednu od značajki potrebnih za ispunjavanje kriterija za jedno od gore navedenih i ne ispunjava kriterije za drugu vrstu glavobolje, epizodni sindromi koji mogu biti povezani s migrenom, ponavljajući gastrointestinalni poremećaji su ponavljajući napadaji boli i nelagode u trbuhu, mučnina i povraćanje koji mogu biti povezani s migrenama (38, 45).

### **1.1.5. Liječenje migrene**

Kod osobe s migrenom, neovisno je li riječ o epizodnim napadajima ili pak o kroničnoj migreni, postavljanjem točne dijagnoze određenog kliničkog entiteta migrene važno je steći jasan i točan uvid u frekventnost javljanja i trajanje migrenskih napadaja, prateće simptome te njihovu izraženost i jačinu boli tijekom faze glavobolje da bi se mogla donijeti valjana odluka o daljnjem liječenju. Nužno je istaknuti da je liječenje migrene isključivo individualno i u cijelosti prilagođeno potrebama bolesnika, uzimajući u obzir njegov psihosomatski status i eventualnu prisutnost komorbiditeta. Najvredniji izvor navedenih informacija dobro je vođen dnevnik glavobolja u koji se uvidom, osim ranije spomenutih detalja, može steći jasan uvid u učinkovitost ranije i trenutno primjenjivane terapije kao i je li riječ o bolesniku i udruženoj ovisnosti o prekomjernom uzimanju analgetika. Pri odabiru lijeka za svakog bolesnika treba odabrati lijek dobre učinkovitosti u reduciranju i zaustavljanju glavobolje i popratnih simptoma, lijek dobre podnošljivost kako bi se postigla što bolja adherencija tijekom liječenja te lijek koji neće utjecati na prisutne komorbiditete kod oboljelog. Zbog poznatog i više puta spomenutog utjecaja migrene na onesposobljenje u životnim i radnim



okolnosti te smanjenje kvalitete života, nužno je čim prije po postavljanju dijagnoze započeti s farmakološim liječenjem migrene abortivnom akutnom ili pak profilaktičkom terapijom (48). U Republici Hrvatskoj 2022. godine izdane su Preporuke za liječenje primarnih glavobolja Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za prevenciju boli, Referentnog centra za glavobolju te Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje boli Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske te Sekcije za glavobolju Hrvatskog neurološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora. U slučaju da je kod oboljelog od migrene riječ o napadajima migrene koji se rijetko javljaju, blažeg su kliničkog oblika i ne utječu u značajnoj mjeri na aktivnosti dnevnog života, potrebno je uvesti samo abortivnu akutnu terapiju. U navedenom slučaju prvi lijek izbora može biti nesteroidni antireumatik, jednostavni ili kombinirani analgetik u odgovarajućoj dozi. Ukoliko migrenski napadaj dovodi do značajnijeg onesposobljenja, uputno je indicirati liječenje specifičnom analgetskom terapijom iz razreda triptana koji se također daju u drugoj liniji liječenja ako ranije navedeni iz prve linije ne poluču željeni terapijski učinak. Ako se oboljelom od migrene verificira velika frekvencija epizodnih migrenskih napadaja mjesečno ili je pak riječ o kroničnoj migreni, potrebno je započeti profilaktičko liječenje migrene (49). Uz europske smjernice stručna skupina Sekcije za glavobolju Hrvatskog neurološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora izdala je i Hrvatske smjernice za specifično profilaktičko liječenje migrene monoklonskim antitijelima na peptid povezan s kalcitoninskim genom – CGRP (eptinezumab, fremanezumab i galkanezumab) i na CGRP receptor (erenumab) te Smjernice za profilaktičko liječenje botulinskim toksinom tipa A u bolesnika s kroničnom migrenom. Ako će se profilaktičko liječenje započeti s nespecifičnim profilakticima, u prvoj liniji liječenja tada prednost imaju betablokatori (propranolol i metoprolol) kao i antiepileptici (topiramet), a u drugoj liniji triciklički antidepressivi poput amitriptilina. Indikacija za uvođenje profilaktičke terapije migrene monoklonskim protutijelima na CGRP/CGRP receptor postojanje je epizodne ili kronične migrene u odraslih osoba koji migrenu imaju najmanje četiri dana u mjesecu tijekom perioda intenzivnog praćenja od dva do tri mjeseca prije početka liječenja (50). Ako osoba s migrenom nema kontraindikacije za primjenu navedene profilaktičke terapije, monoklonska protutijela na CGRP/CGRP receptor mogu se propisati kao prvi lijek izbora u profilaksi migrene. Naravno, navedenu terapiju indicirano je propisati u drugoj liniji profilaktičkog liječenja ako prethodno profilaktičko liječenje migrene nespecifičnim oralnim profilaktikom nije bilo uspješno ili u trećoj liniji u profilaksi kronične migrene nakon neuspješnog liječenja oralnim nespecifičnim profilakticima i botulinskim toksinom tipa A (50). Važno je istaknuti da je u slučaju profilaktičkog liječenja radi procjene učinkovitosti terapije nužno redovito i prema uputama

voditi dnevnik glavobolja jer je on jedini način kako steći uvid ne samo u učinkovitost već i u sigurnosni profil i podnošljivost terapije.

## 1.2. Mrežnica

Mrežnica je tanak nježan sloj koji se tijekom embrionalnog razvoja razvija iz optičke vezikule, tj. optičkog vrča, a čini unutarnji sloj očne jabučice i anatomski je smještena između žilnice i staklastog tijela. Unatoč svom perifernom položaju čini neuralni dio oka i mnogi je u literaturi smatraju dijelom središnjeg živčanog sustava. Funkcija je mrežnice pretvaranje vizualnih podražaja iz vanjskog okruženja u živčane impulse koji se putem vidnoga puta prenose u moždanu koru radi daljnje obrade. Mrežnica se sastoji od pet osnovnih vrsta neurona: fotoreceptori (štapići i čunjići), bipolarne stanice, ganglijske stanice, horizontalne stanice i amakrine stanice. Građena je u deset slojeva od kojih prvih devet slojeva pripada unutarnjoj neurosenzornoj mrežnici (unutrašnja granična membrana – ILM, sloj živčanih niti – RNFL, sloj ganglijskih stanica – GCL, unutarnji mrežasti sloj – IPL, unutarnji zrnati sloj – INL, vanjski mrežasti sloj – OPL, vanjski zrnati sloj – ONL, vanjska granična membrana, sloj štapića i čunjića) dok deseti sloj čini vanjski pigmentni sloj mrežnice (RPE) čija je uloga apsorpcija svjetlosti koja prolazi kroz mrežnicu i sprječavanje njezine refleksije na neurosenzorni sloj. Svaki od navedenih slojeva ima važnu ulogu u vidnom putu, no RNFL i GCL jedni su od najistraživanijih slojeva mrežnice s pomoću optičke koherentne tomografije (OCT), kako u drugim neurološkim bolestima tako i u migreni. RNFL sloj tvore aksoni trećeg neurona vidnog puta koji konvergiraju i formiraju vidni živac te prenose vizualne signale od mrežnice do mozga. GCL sloj sadrži stanična tijela mrežničnih ganglijskih stanica, tj. trećeg neurona vidnog puta i prikuplja vizualne informacije iz bipolarnih stanica i šalje ih u mozak putem optičkog živca.

S obzirom na embrionalni razvoj mozga i mrežnice, tj. nemijelinizirane aksone mrežnice i manjak glija stanica, mrežnica služi kao marker neurodegeneracije i neuroprotekcije (51-54).

Mrežnica je zbog svoje vrlo kompleksne višeslojne strukture, velike površinu od 1000 mm<sup>2</sup>, debljine od samo 200-300 μm te obavljanja visokometaboličnih funkcija jedno od tkiva u ljudskom organizmu s najvećom utrošnjom energetske tvari, glukoze i kisika. Da bi se omogućio neometan rad takvog energetske vrlo zahtjevnog sustava, nužno je osigurati kontinuiranu zadovoljavajuću krvnu opskrbu putem retinale i koroidalnih krvnih žila.

Fotoreceptori, tj. vanjski dio mrežnice avaskularni su, a unutarju mrežnicu opskrbljuje središnja retinalna arterija (CRA) putem svoja četiri glavna para ogranaka: gornjim nazalnim,

donjim nazalnim, gornjim temporalnim i donjim temporalnim, a drenira središnja retinalna vena (CRV) također putem četiri istoimena ogranka. Manje arteriole granaju se od ove četiri glavne arterije, a prema perifernoj mrežnici račvaju se njihovi terminalni vaskularni ogranci. Putem navedenih vaskularnih struktura iznimno je zahtjevno održati dobru vaskularnu opskrbu u mikrokrvnim žilama da bi se omogućio neometan rad energetski vrlo zahtjevnih neurona mrežnice. Cilioretinalne arterije mogu opskrbljivati pojedine dijelove mrežnice, no navedeno je prisutno u manje od 15 % populacije. Optimiziran pristup rezultira heterogenom kapilarnom perfuzijom. Unutar mrežnice, uz nuklearne slojeve, nalaze se tri intraretinalna kapilarna sloja koji opskrbljuju stanična tijela. Površinski vaskularni pleksus (SVP) nalazi se unutar slojeva ganglijskih stanica retine, a dva dublja pleksusa nalaze se ispod SVP-a: duboki vaskularni pleksus (DVP) koji se nalazi prema dnu unutarnjeg jezgrinog sloja, i intermedijarni vaskularni pleksus koji se nalazi prema vrhu unutarnjeg jezgrinog sloja. Ta slojevitost ovisi o cijeloj debljini mrežnice, a periferno gdje su slojevi mrežnice tanji, nalazi se jedan kapilarni pleksus. Svrha je svakog kapilarnog pleksusa poduprijeti slojeve retine s najvećim metaboličkim zahtjevima. Ganglijske stanice i živčana vlakna koja čine unutarnji vaskularni pleksus razdvojeni su u slojeve. Na sjecištu INL-a i OPL-a neke od ovih kapilara tvore vanjski ili duboki pleksus, prodirući u unutarnji pleksiformni sloj (IPL) i unutarnji nuklearni sloj (INL). Četvrti pleksus radijalnih peripapilarnih kapilara ide paralelno sa snopovima aksona ganglijskih stanica da bi zadovoljio visoke metaboličke potrebe nemijeliniziranih aksona. Koriokapilaris, gusta mreža kapilara sa širokim lumenom i labavim vezama duž RPE-a, te najveće žile koje su smještene duboko unutar žilnice čine koroidalnu cirkulaciju koja je bitno drugačije uređena (55, 56).

Smanjenje mrežničnog protoka krvi, zbog prolaznog cerebralnog vazospazma koji se javlja prije ili tijekom razvoja aure i/ili boli, često je ograničeno na stražnje područje jedne hemisfere, što dovodi do cerebralne hipoperfuzije (57). Izmjenične epizode hiperperfuzije i hipoperfuzije tijekom migrene mogu biti ograničene ili mogu započeti u drugim regijama mozga ili čak izvan mozga, primjerice u mrežnici i žilnici. Iako je konstrikcija cerebralnih i retrobulbarnih arterija prolazan događaj, kronični tijek s ponavljajućim napadajima može dovesti do trajnog oštećenja mozga i mrežnice (58); mrežnična ishemija kao posljedica okluzije retinalne arterije opisana je u osoba s migrenom (58). Rotterdamska studija, koja je na velikom broju ispitanika proučavala povezanost mikrovaskularne patologije u mrežnici osoba s migrenom, nije pokazala značajnije rezultate koji bi potvrdili da je migrena jasan uzrok retinopatije i promjena mrežnične mikrocirkulacije u navedenoj skupini ispitanika. U studiji nisu sudjelovali ispitanici s težim i dugotrajnijim migrenskim napadima kao ni velik broj ispitanika s kroničnom migrenom te je

tijekom studije rađena samo procjena putem fundusnih snimaka samo makule što je moglo utjecati na konačne rezultate. Navedenim se istraživanjem također verificira manji kalibar arteriola i venula u oboljelih od migrene s aurom dok su ostala istraživanja upućivala na isti rezultat samo u skupini migrena bez aure (59).

Najnovija tehnološka dostignuća omogućila su procjenu ugroženosti mrežnice pacijenata s migrenom korištenjem OCT-a za mjerenje RNFL-a. Smanjena debljina RNFL-a odražava smanjeni broj aksona tih bolesnika (60). Međutim, rezultati nisu dosljedni te su neki autori primijetili da je srednja debljina peripapilarnog RNFL-a tanja kod ispitanika s migrenom nego kod zdravih kontrolnih osoba, drugi su izvijestili samo o tanjem RNFL-u u određenom kvadrantu (61 – 63). Ta selektivna zahvaćenost RNFL-a mogla bi biti povezana s razlikama u ranjivosti retinalnih aksona na ishemiju i žarišnim promjenama perimetrije. Što se tiče debljine GCL-a između podskupina migrene s ili bez aure, u više studija dokazana je statistički značajna razlika u debljini GCL-a koja se pokazala tanja kod bolesnika s migrenom s aurom nego kod bolesnika bez aure (10, 11, 24 – 26). U takvim slučajevima vaskularnog deficita koji utječe na cilijarne i retinalne arterije, unutarnji slojevi mrežnice, osobito unutarnji mrežasti sloj i sloj ganglijskih stanica, obično su prvi pogođeni zbog svoje povezanosti s krvožilnim sustavom mrežnice. Ti su slojevi bliži opskrbi krvlju koju osiguravaju retinalne arterije. Kada postoji nedostatak ili poremećaj u protoku krvi, ti su slojevi među prvima kod kojih će se manifestirati smanjena opskrba kisikom i hranjivim tvarima (27). Ganglijske stanice odgovorne su za prijenos vizualnih informacija s mrežnice dok je unutarnji mrežasti sloj uključen u obradu i integraciju tih vizualnih signala. Zbog njihove vitalne uloge u vidu i njihove blizine krvne opskrbe, oni su osjetljiviji na oštećenja kada je protok krvi kompromitiran.

Patofiziologija promjena mrežnice kod migrena nije u potpunosti razjašnjena, no na temelju rezultata dosadašnjih istraživanja predloženo je nekoliko teorija između kojih i ta da su tijekom migrenskih napada prisutne promjene, tj. fluktuacije u protoku krvi u mrežnici što dovodi do privremenih promjena u retinalnoj perfuziji. Smanjeni protok krvi može uzrokovati hipoksiju retine te također pridonijeti i razvoju poremećaja vida u slučaju prolaznog ili trajnog oštećenja (28). Sukladno prethodno navedenom te uvidom u dosadašnja istraživanja frekvencije migrenskih napadaja, migrena s dugim trajanjem bolesti, većom učestalošću napadaja ili teškim napadima može uzrokovati više oštećenja RNFL-a i debljine GCL-a (29, 30).

### 1.2.1. Unutarnji mrežasti sloj mrežnice (IPL)

Unutarnji mrežasti sloj mrežnice (IPL) nalazi se između GCL i INL slojeva mrežnice i sadrži dendrite bipolarnih stanica, koje primaju podatke od fotoreceptorskih stanica (štapići i čunjići), i aksone amakrinskih stanica koje pomažu u integraciji i obradi vizualnih informacija unutar mrežnice. Horizontalne stanice također doprinose vezama u unutarnjem mrežastom sloju. Odgovoran je za obradu i prijenos vizualnih informacija od fotoreceptorskih stanica do ganglijskih stanica. Predstavlja važan dio u početnoj obradi vizualnih podražaja u oku, pridonoseći zadatcima kao što su prostorna integracija i poboljšanje kontrasta koji su ključni za oblikovanje vizualnih signala koji se šalju mozgu na daljnju interpretaciju (51 – 54, 63).

Unutarnji mrežasti sloj mrežnice nema vlastitu namjensku vaskularizaciju, on se oslanja na opskrbu krvlju koju osiguravaju:

- središnja mrežnična arterija (CRA), nalazi se u dijelu gdje se preklapa površinski i duboki kompleks navedene arterije (osigurava kisik i hranjive tvari ganglijskim stanicama, bipolarnim stanicama i drugim stanicama mrežnice koje su uključene u neuralnu signalizaciju koja se javlja u IPL-u)
- žilnica (opskrbljuje krvlju vanjske slojeve mrežnice, uključujući fotoreceptorske stanice (štapiće i čunjiće) te neizravno podupire opskrbu stanica susjednih slojeva koje se spajaju u IPL-u, opskrbljujući ih kisikom i hranjivim tvarima).

### 1.3. Optička koherentna tomografija (OCT) i njegova primjena u neurologiji

Optička koherentna tomografija (OCT) optička je metoda koja služi za snimanje presjeka tkiva s histopatološkom rezolucijom u dubini prodora od svega 5 do 10 mikrona. OCT se koristi interferometrijom za mjerenje reflektirane svjetlosti uzorka, posebice prikaza prozirnih tkiva, tj. prednjeg segmenta oka i mrežnice. Evolucija OCT-a uvelike je revolucionirala neinvazivnu dijagnostiku tkiva prednjeg i stražnjeg segmenta oka i objektivnog strukturalnog prikaza. Nekoliko struktura oka može se kvantitativno procijeniti s pomoću te tehnologije, uključujući rožnicu, iridokornealni kut, šarenicu, mrežnicu i vidni živac (64).

Optička koherentna tomografija (OCT) nezamjenjiv je optički modalitet snimanja koji može pružiti neinvazivno trodimenzionalno snimanje *in vivo* velikom brzinom i visokom osjetljivošću. OCT radi na temelju interferometrijske tehnike koja upotrebljava koherentnu detekciju povratno raspršene svjetlosti iz uzorka i referentnih krakova s pomoću širokopojasnog

izvora svjetlosti. Razlika u optičkoj duljini svakog kraka kodirana je u frekvencijskoj domeni detektiranog signala smetnje, stoga se dubinski profil uzorka, koji se obično naziva A-sken, obično dobiva primjenom Fourierove transformacije na izmjereni interferencijski signal. Laserska se zraka zatim skenira bočno da bi se dobila dvodimenzionalna OCT slika poprečnog presjeka s bočnom osi dubine koja se obično naziva B-sken. Na temelju tih načela OCT s mikroskopskom prostornom rezolucijom naširoko se upotrebljava kao dijagnostički alat u raznim medicinskim područjima kao što su oftalmologija i kardiologija (65, 66). Upotrebljava se za analizu retinalne arhitekture, tj. za dijagnosticiranje i praćenje bolesti mrežnice s posebnim naglaskom na točnost mjerenja debljine mrežnice. Unatoč većim mogućnostima novijih uređaja, s pomoću OCT uređaja moguće je snimanje i mjerenje sedam slojeva mrežnice: sloja živčanih niti (RNFL), sloja ganglijskih stanica (GCL), unutarnjeg mrežastog sloja (IPL), unutarnjeg zrnatog sloja (INL), vanjskog mrežastog sloja (OPL), vanjskog zrnatog sloja (ONL) i pigmentnog sloja (RPE) dok su ostali slojevi mrežnice pretanki da bi se mogli analizirati tom dijagnostičkom metodom (19).

Primjena u neurologiji temelji se na sigurnoj i reproducibilnoj dijagnostičkoj tehnici OCT-a koja se koristi infracrvenim valnim duljinama i ima osjetljivost 8 do 10  $\mu\text{m}$ . Može se upotrebljavati za mjerenje stanjivanja sloja živčanih vlakana retine (RNFL). Primjena OCT-a kod oboljelih od migrene temeljena je na patološkom mehanizmu migrene i odnosa između rekurentne konstrikcije cerebralnih i retrobulbarnih žila i ishemijskog oštećenja vidnog živca, mrežnice i žilnice (67). Analiza asimetrije stražnjeg pola (PPAA) kao dodatnog prikaza navedenih struktura stražnjeg segmenta uvedena je za potrebe ranog otkrivanja oštećenja urokovanih glaukomom. Zbog zadovoljavajuće dijagnostičke sposobnosti da učinkovitije i detaljnije prikaže strukture stražnjeg pola oka, sve se više uvodi i eksperimentalno primjenjuje i kod drugih bolesti oka i neuroloških poremećaja (68).

Smanjena debljina sloja živčanih vlakana mrežnice (RNFL) zabilježena je u nekoliko neuroloških poremećaja kao što su multipla skleroza, Alzheimerova bolest i Parkinsonova bolest (69 – 71).

Kako je uloga neurovaskularnog mehanizma prisutna u razvoju migrene dominantno preko trigeminalnog vaskularnog sustava (TVS), u istom je uključena intrakranijska i ekstrakranijska mreža meningealnih i okularnih krvnih žila čime se regulira vaskularni tonus i prijenos signala boli. Bolna komponenta razvija se aktivnošću TVS-a, tj. oslobađanjem neurotransmitera s perifernih završetaka trigeminalnog živca, uzrokujući vaskularne i upalne promjene koje se manifestiraju bolnošću (72, 73).

Vaskularne promjene koje dovode do razvoja migrene manifestiraju se u promjeni kalibra cerebralnih krvnih žila, tj. mozgovne hipoperfuzije (74). Izmjenične epizode hiperperfuzije i hipoperfuzije tijekom migrene evidentiraju se u različitim mozgovnim regijama te u mrežnici i žilnici. Iako je konstrikcija mozgovnih i retrobulbarnih arterija prolazan događaj, kronični tijek s ponavljajućim napadajima mogu dovesti do trajnijeg oštećenja mozga i mrežnice (75). Sekundarna retinalna ishemija zbog okluzije retinalne arterije opisana je u bolesnika s migrenom (76,77).

### **2. HIPOTEZA**

Debljina unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice razlikuje se kod ispitanika s migrenom u odnosu na zdrave ispitanike te u odnosu na postojanje aure.



### 3. CILJ ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj istraživanja: ispitati promjene debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice s pomoću optičke koherentne tomografije (OCT) u skupini bolesnika s migrenom u odnosu na zdrave ispitanike.

Sekundarni ciljevi istraživanja:

1. Ispitati promjene unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice s pomoću optičke koherentne tomografije u skupinama bolesnika s aurom i bez aure.
2. Ispitati povezanost učestalosti migrenskih glavobolja s promjenama debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice s pomoću optičke koherentne tomografije u skupini bolesnika s migrenom.

## 4. ISPITANICI I METODE

### 4.1. Ustroj studije

Prema epidemiološkom tipu ovo je istraživanje provedeno kao studija slučajeva i kontrola.

### 4.2. Ispitanici

U istraživanju su sudjelovale dvije skupine ispitanika – skupina slučajeva i kontrolna skupina. Svim ispitanicima uključenima u ovo istraživanje objašnjena je njegova svrha, i to preko upute za ispitanike i informiranog pristanka te na usmeni način objašnjenjem istraživača. Objašnjeni su i svi detalji vezani za protokol istraživanja. Ispitanici su bili detaljno upućeni o anamnestičkim podacima koji će se upotrebljavati tijekom istraživanja, podacima koji će se preuzeti iz njihovih dosadašnjih povijesti bolesti, upitnicima koje će dobiti na ispunjavanje kao i oftalmološkoj pretrazi (OCT) na koju će biti upućeni tijekom istraživanja. Istaknuto je da im je zajamčena anonimnost i zaštita osobnih podataka tijekom sudjelovanja u istraživanju te da u bilo kojem trenutku mogu odustati od istraživanja jer je ono dobrovoljno i njihova odluka o odustajanju neće ni koji način utjecati na njihovo daljnje liječenje i medicinsku skrb. Svaki je ispitanik nakon provedenog razgovora s istraživačem dobrovoljno i vlastoručno potpisao informirani pristanak i suglasnost za njegovo provođenje i prikupljanje podataka. Prije početka istraživanja dobiveno je odobrenje i suglasnost Etičkog povjerenstva Kliničkog bolničkog centra Osijek i Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Osijek (KLASA: 602-04/23-08/03; UR. BROJ: 2158-61-46-23-109, izdano u Osijeku dana 27. lipnja 2023.) za njegovo provođenje.

Skupinu slučajeva činili su ispitanici s migrenama s i bez aure, a kontrolnu skupinu činili su zdravi ispitanici. U skupini slučajeva sudjelovali su ispitanici kojima je po neurologu postavljena dijagnoza migrene s aurom ili bez aure, a koji su kontrolirani i liječeni u Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Uključni su sljedeći kriteriji za skupinu slučajeva, tj. ispitanika s migrenom:

- dob starija od 18 godina, potpisan informirani pristanak
- na temelju važećih stručnih kriterija i važeće klasifikacije glavobolja (ICHD-3) postavljena dijagnoza migrene s ili bez aure
- uredan nalaz neuroradiološke obrade – nativne ili postkontrastne magnetne rezonance (MR) mozga

- uredan neurološki status tijekom zadnjeg kontrolnog neurološkog pregleda (ne stariji od 6 mjeseci).

Isključni su kriteriji za skupinu slučajeva, tj. ispitanika s migrenama:

- dob mlađa od 18 godina života
- nemogućnost suradnje s bolesnikom zbog prisutnosti kognitivnih ili psihijatrijskih poremećaja
- odbijanje sudjelovanja u istraživanju
- postavljena sumnja ili potvrđena neurodegenerativna ili demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava, trauma glave, neurološkim pregledom verificirani nistagmus, intrakranijski operativni zahvati
- bolesti oka (dijabetička makulopatija, dijabetička retinopatija, epiretinalna membrana, vitreomakularna trakcija, bilo koja druga patologija stražnjeg pola oka, posttraumatska zbivanja oka, infekcije oka)
- smetnje provodljivosti vidnog živca verificirane vidnim evociranim potencijalima
- sistemske bolesti s utjecajem na mozak, očni živac i oko
- u slučaju postojanja refrakcijskih grešaka prihvatljiva je dioptriya od + 2.00 do - 2.00.

U istraživanju su kao kontrolna skupina sudjelovali zdravi ispitanici.

Uključni su kriteriji za kontrolnu skupinu, tj. zdrave ispitanike:

- dob starija od 18 godine, potpisan informirani pristanak.

Isključni su kriteriji za kontrolnu skupinu, tj. zdrave ispitanike:

- dob mlađa od 18 godina života
- nemogućnost suradnje s bolesnikom zbog prisutnosti kognitivnih ili psihijatrijskih poremećaja
- odbijanje sudjelovanja u istraživanju
- anamnestički podatak o glavoboljama
- postavljena sumnja ili potvrđena neurodegenerativna ili demijelinizacijska bolest središnjeg živčanog sustava, trauma glave, intrakranijski operativni zahvati

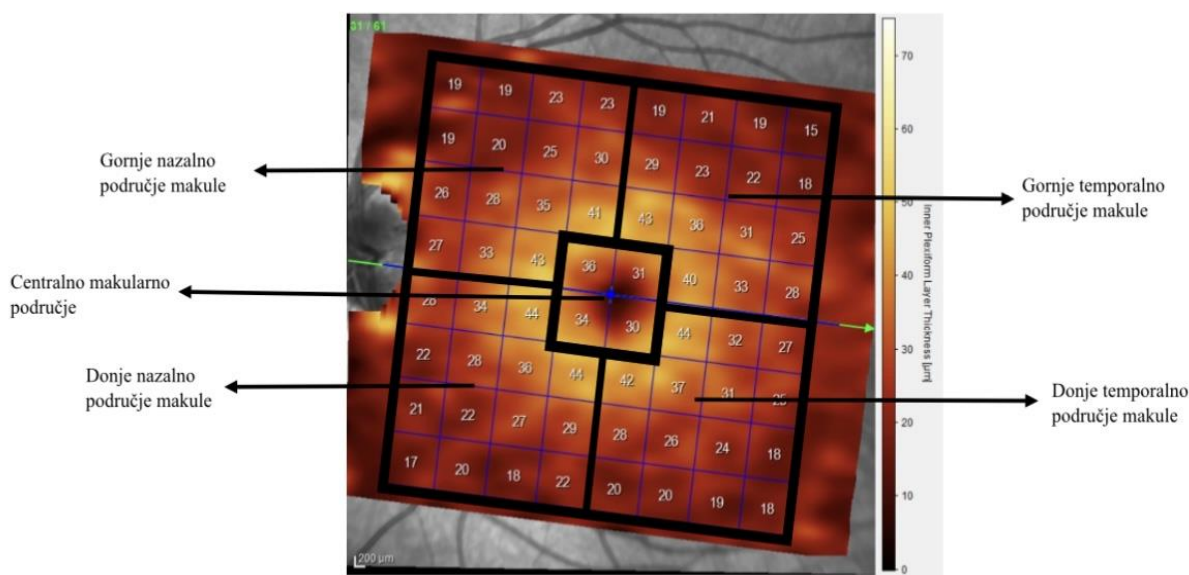
- bolesti oka (dijabetička makulopatija, dijabetička retinopatija, epiretinalna membrana, vitreomakularna trakcija, bilo koja druga patologija stražnjeg pola oka, posttraumatska zbivanja oka, infekcije oka)
- sistemske bolesti s utjecajem na mozak, očni živac i oko
- u slučaju postojanja refrakcijskih grešaka prihvatljiva je dioptriya od + 2.00 do - 2.00.

### 4.3. Metode

Za potrebe ovog istraživanja dizajniran je demografski upitnik te upitnik o migrenskim glavoboljama preko kojih su se prikupili osnovni demografski podaci o ispitanicima, dosadašnje preboljele bolesti, komorbiditeti s posebnim osvrtom na neurološke bolesti, oftalmološke te metaboličke i sistemske bolesti koje su mogle predstavljati kontraindikaciju za uključivanje ispitanika u navedeno istraživanje, navike, karakteristike migrenskih glavobolja, njihovo trajanje, intenzitet, učestalost, dosadašnja i trenutna medikamentozna terapija. Skupina slučajeva, tj. ispitanika s migrenama tijekom sudjelovanja u istraživanju ispunila je oba upitnika (demografski upitnik i upitnik o migrenskim glavoboljama), a zdravi ispitanici u kontrolnoj skupini ispunili su samo demografski upitnik. Podatci navedeni u upitnicima i podaci o učinjenoj prethodnoj neuroradiološkoj dijagnostičkoj obradi te neurološki status preuzeti su iz dosadašnje medicinske dokumentacije Klinike za neurologiju, odnosno bolničkog informatičkog sustava (BIS) te dobiveni anamnestički osobno od ispitanika. Svi ispitanici koji boluju od migrenskih glavobolja također su ispunjavali dnevnik glavobolja radi praćenja frekvencije, trajanja i jačine migrenskih napada kao i primjene akutne i profilaktičke terapije. Tijekom ispunjavanja dnevnika glavobolja za potrebe određivanja jačine boli tijekom glavobolja korištena je vizualno-analogni skala boli (VAS). Navedena skala primjenjuje se kao dio redovne kliničke prakse te za nju nije bilo potrebno ishoditi posebno odobrenje za korištenje.

Svim ispitanicima uključenima u ovo istraživanje učinjena je optička koherentna tomografija (OCT) u Oftalmološkoj poliklinici dr. Balog na uređaju Spectralis HRA+OCT (*Heidelberg Engineering*, Heidelberg, Njemačka). S pomoću navedenog OCT uređaja kod svih je bolesnika tijekom trajanja istraživanja učinjeno jedno mjerenje unutrašnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) oba oka koje je slikovno prikazano i obrađeno te prezentirano s pomoću matrične metode analiza asimetrije stražnjeg pola (PPAA). Podatci mjerenja debljine neurosenzorne mrežnice izraženi su u mikronima ( $\mu\text{m}$ ). Sve OCT slike dobivene su

modalitetom snimanja velikom brzinom s aksijalnom i bočnom rezolucijom od  $3,87 \times 10,77 \mu\text{m}$  i s kvalitetom signala od najmanje 24 dB. Skupovi podataka o volumenu svih sudionika dodatno su obrađeni korištenjem softvera specifičnog za uređaj (*Heidelberg Eye Explorer*, HEYEX verzija 6.13.3.0) za izvođenje segmentacije retinalnog sloja. Naposljetku, po sudioniku i po sloju retine dobivene su prosječne vrijednosti debljine IPL-a za sva ispitivana polja. PPAA matrični prikaz sastoji se od kvadratne mreže od 64 kvadratna područja koja obuhvaćaju centralnih  $24^\circ \times 24^\circ$  retine sa središtem na foveoli. Pri očitavanju PPAA prikaza dobije se uvid u debljinu svake od 64 kvadratnih područja kao i uvid u asimetriju debljine retine (RTA) između gornjih i donjih odgovarajućih kvadratnih područja.



Slika 4.1. Matrična metoda prikaza asimetrije stražnjeg pola oka (PPAA) i podjela po odabranim segmentima oka (objavljeno s odobrenjem *Heidelberg Engineering-a*).

#### 4.4. Statističke metode

Obrada podataka napravljena je u statističkom programu PSPP v.3. Statistička metoda koja je korištena da bi se odgovorilo na hipoteze rada jest Studentov t-test te Pearsonov i Spearmanov koeficijent korelacije. Definirana razina značajnosti jest  $p < 0,05$ . Normalnost raspodjele rezultata optičke koherentne tomografije (OCT) provjerena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Deskriptivni podatci prikazani su tablično, a korištena mjera raspršenja

rezultata je aritmetička sredina i standardna devijacija (78). U statističkoj analizi značajnost razlike između kontinuiranih varijabli testirana je analizom varijance (ANOVA). Odnos između različitih varijabli ispitan je parametrijskom i neparametrijskom korelacijskom analizom (78).

Za izračunavanje uzorka potrebnog za otkrivanje mogućih razlika između nezavisnih grupa (ispitanika s migrenom i kontrolne skupine zdravih ispitanika) u odnosu na razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice korišten je statistički program G\*Power 3.1. Pod pretpostavkom da je odnos slučajeva i kontrola 1:1, uz očekivanje srednje razlike ili veličine efekta od 0,38 između slučajeva i kontrola, istraživanje je bilo potrebno provesti na 87 ispitanika s migrenom kao i 87 zdravih ispitanika u kontrolnoj skupini da bi se dobila razina pouzdanosti od 95 %, alfa pogreška od 0,05, statistička snaga od 80 % i beta pogreška od 0,20.

## 5. REZULTATI

Obrada podataka napravljena je u statističkom programu PSPP v.3. Statistička metoda koja je korištena da bi se odgovorilo na hipoteze rada jest Studentov t-test i Pearsonov koeficijent korelacije. Definirana razina značajnosti je  $p < 0,05$ . Normalnost distribucija rezultata optičke koherentne tomografije (OCT) provjerena je Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Deskriptivni podatci prikazani su tablično, a korištena mjera raspršenja rezultata je aritmetička sredina i standardna devijacija.

U istraživanju je sudjelovalo 175 ispitanika, njih 146 (84 %) ženskog spola s prosjekom godina  $38 \pm 11$  i 29 (16 %) muškog spola s prosjekom godina  $36 \pm 9$ . Ukupno 88 (50,3 %) ispitanika imalo je dijagnozu migrene, a 87 (49,7 %) ih je bilo zdravo.

Kod ispitanika s dijagnozom njih 49 (56 %) ima migrenu bez aure, a 39 (44 %) ima migrenu s aurom.

Pozitivnu obiteljsku anamnezu migrene ispitanika s dijagnozom ima njih 31 (35 %), od kojih je kod 26 (85 %) migrena prisutna kod roditelja, a kod 5 (16 %) kod braće ili sestara. Detaljnijom analizom saznajemo da je pojavnost obiteljske anamneze kod bolesnika s aurom u 11 (28 %) slučajeva dok je kod bolesnika bez aure ta pojavnost u 20 (41 %) slučajeva.

Kada uzorak gledamo na temelju kliničkog entiteta migrene, njih 83 (94 %) ima epizodičku migrenu (migrenu s aurom ili migrenu bez aure) dok ih 5 (6 %) ima kroničnu migrenu. Karakter boli i lokalizacija migrene vidljivi su u tablicama 5.1. i 5.2.

Tablica 5.1. Karakter boli ispitanika s migrenom

Karakter boli	n	%
Pulsirajući	77	87,5
Pritisak	1	1,1
Tupi	2	2,3
Sijevajući/Probadajući	8	9,1

n – broj slučajeva, % - postotak u promatranom uzorku

Tablica 5.2. Lokalizacija boli ispitanika s migrenom

Lokalizacija	n	%
Lijevostrana hemikranija	25	28,4
Desnostrana hemikranija	32	36,4
Obostrana difuzna glavobolja	31	35,2

n - broj slučajeva, % - postotak u promatranom uzorku

Tablica 5.3. Pojavnost aure po tipu i vrsti

Vrsta aure	Da	Ne
Vidna – scintilirajući skotomi	20 (51 %)	19 (49 %)
Vidna – ispadi vidnog polja	15 (39 %)	24 (61 %)
Vidna – fortifikacijski spektar	11 (28 %)	28 (72 %)
Osjetna	7 (18 %)	32 (82 %)
Govorna	0 (0 %)	39 (100 %)
Motorička	0 (0 %)	39 (100 %)
Retinalna	0 (0 %)	39 (100 %)
Aura moždanog debla	0 (0 %)	39 (100 %)

Da bi se provjerilo postojanje razlike u promjeni debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) optičke koherentne tomografije između zdravih ispitanika i ispitanika dijagnosticiranih s migrenom, napravljen je Studentov t-test za nezavisne uzorke za svako oko zasebno. Rezultati desnog i lijevog oka ne pokazuju statistički značajnu razliku između zdravih ispitanika i ispitanika s dijagnozom migrene. Detalji rezultata desnog oka vidljivi su u tablicama od tablice 5.4. do tablice 5.8. dok su detalji lijevog oka vidljivi u tablicama od tablice 5.9. do tablice 5.13.



Tablica 5.4. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za donje temporalno područje desnog oka.

Skupina	n	OCT desno oko donje temporalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Ispitanici s migrenom	88	26,01 (2,19)	0,13	-0,64	0,67	>0,05
Zdravi ispitanici	87	26,00 (2,21)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.5. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za donje nazalno područje desnog oka.

Skupina	n	OCT desno oko donje nazalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Ispitanici s migrenom	88	24,69 (2,25)	0,01	-0,64	0,66	>0,05
Zdravi ispitanici	87	24,68 (2,14)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.6. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za centralno područje desnog oka.

Skupina	n	OCT desno oko centralno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Ispitanici s migrenom	88	35,55 (3,47)	-0,66	-1,04	0,91	>0,05
Zdravi ispitanici	87	35,61 (3,07)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.7. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za gornje temporalno područje desnog oka.

Skupina	n	OCT desno oko gornje temporalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Ispitanici s migrenom	88	27,41 (2,25)	-0,18	-0,85	0,50	>0,05
Zdravi ispitanici	87	27,59 (2,24)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.8. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za gornje nazalno područje desnog oka.

Skupina	n	OCT desno oko gornje nazalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Ispitanici s migrenom	88	25,50 (2,42)	-0,01	-0,69	0,67	>0,05
Zdravi ispitanici	87	25,51 (2,14)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.9. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za donje temporalno područje lijevog oka.

Skupina	n	OCT lijevo oko donje temporalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Ispitanici s migrenom	88	26,14 (2,30)	0,20	-0,48	0,88	>0,05
Zdravi ispitanici	87	25,94 (2,25)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.10. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za donje nazalno područje lijevog oka.

Skupina	n	OCT lijevo oko donje nazalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Ispitanici s migrenom	88	24,85 (2,24)	-0,16	-0,83	0,51	>0,05
Zdravi ispitanici	87	25,01 (2,23)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.11. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za centralno područje lijevog oka

Skupina	n	OCT lijevo oko centralno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Ispitanici s migrenom	88	35,19 (3,44)	-0,37	-1,32	0,57	>0,05
Zdravi ispitanici	87	35,56 (2,89)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.12. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za gornje temporalno područje lijevog oka.

Skupina	n	OCT lijevo oko gornje temporalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Ispitanici s migrenom	88	27,49 (2,30)	0,21	-0,47	0,90	>0,05
Zdravi ispitanici	87	27,28 (2,31)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.13. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom i zdravih ispitanika za gornje nazalno područje lijevog oka.

Skupina	n	OCT lijevo oko gornje nazalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Ispitanici s migrenom	88	25,68 (2,40)	-0,13	-0,83	0,57	>0,05
Zdravi ispitanici	87	25,81 (2,25)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Da bismo provjerili postojanje razlike u promjeni debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) optičke koherentne tomografije između ispitanika migrene s aurom i ispitanika migrene bez aure, napravili smo Studentov t-test za nezavisne uzorke za svako oko zasebno. Rezultati desnog i lijevog oka ne pokazuju statistički značajnu razliku između ispitanika s migrenom s aurom i ispitanika s migrenom bez aure. Detalji rezultata desnog oka vidljivi su u tablicama od tablice 5.14. do tablice 5.18. dok su detalji lijevog oka vidljivi u tablicama od tablice 5.19. do tablice 5.23.

Tablica 5.14. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za donje temporalno područje desnog oka.

Skupina	n	OCT desno oko donje temporalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Bez aure	49	25,86 (2,03)	-0,34	-1,28	0,59	>0,05
S aurom	39	26,20 (2,38)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.15. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za donje nazalno područje desnog oka.

Skupina	n	OCT desno oko donje nazalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Bez aure	49	24,45 (2,10)	0,54	-1,50	0,42	>0,05
S aurom	39	24,99 (2,42)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.16. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za centralno područje desnog oka.

Skupina	n	OCT desno oko centralno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Bez aure	49	35,26 (2,93)	-0,65	-2,14	0,82	>0,05
S aurom	39	35,91 (4,05)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.17. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za gornje temporalno područje desnog oka.

Skupina	n	OCT desno oko gornje temporalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Bez aure	49	27,19 (2,05)	-0,51	-1,47	0,45	>0,05
S aurom	39	27,69 (2,49)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.18. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za gornje nazalno područje desnog oka.

Skupina	n	OCT desno oko gornje nazalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Bez aure	49	25,30 (2,24)	-0,45	-1,49	0,58	>0,05
S aurom	39	25,76 (2,62)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.19. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za donje temporalno područje lijevog oka.

Skupina	n	OCT lijevo oko donje temporalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Bez aure	49	26,04 (2,18)	-0,23	-1,21	0,76	>0,05
S aurom	39	26,27 (2,47)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test



Tablica 5.20. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za donje nazalno područje lijevog oka.

Skupina	n	OCT lijevo oko donje nazalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Bez aure	49	24,72 (2,06)	-0,29	-1,25	0,67	>0,05
S aurom	39	25,01 (2,47)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.21. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom za centralno područje lijevog oka.

Skupina	n	OCT lijevo oko centralno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Bez aure	49	34,71 (2,98)	-1,08	-2,54	0,38	>0,05
S aurom	39	35,79 (3,90)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.22. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom gornjeg temporalnog područja lijevog oka.

Skupina	n	OCT lijevo oko gornje temporalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Bez aure	49	27,29 (2,16)	-0,44	-1,43	0,54	>0,05
S aurom	39	27,75 (2,46)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Tablica 5.23. Razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) izmjerene s pomoću OCT-a između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom gornjeg nazalnog područja lijevog oka.

Skupina	n	OCT lijevo oko gornje nazalno područje				p*
		Aritmetička sredina (SD)	Razlika	95 % raspon pouzdanosti		
				Od	Do	
Bez aure	49	25,53 (2,32)	-0,34	-1,37	0,69	>0,05
S aurom	39	25,87 (2,52)				

n – broj slučajeva, SD – standardna devijacija, \*Studentov t-test

Da bismo provjerili povezanost učestalosti migrenskih glavobolja s promjenama debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) s pomoću optičke koherentne tomografije (OCT) kod ispitanika s migrenom, napravili smo dva odvojena Pearsonova koeficijenta korelacije. Jedan za skupinu bolesnika s migrenom bez aure i jedan za skupinu bolesnika s migrenom s aurom. Za prvu skupinu rezultati ne pokazuju značajnu statističku povezanost. Kod druge skupine postoji statistički značajna umjerena negativna korelacija na svim dijelovima oba oka osim centralnog područja. Taj rezultat upućuje na odnos gdje se smanjenjem broja dana migrene povećava debljina promatranog sloja i obrnuto. Treba naglasiti da kod korelacije ne

govorimo o uzročno-posljedičnim vezama pa bi se razlog takvim rezultatima trebao dodatno istražiti. Detaljni prikaz rezultata vidljiv je u tablicama od tablice 5.24. do tablice 5.27.

Tablica 5.24. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) desnog oka i učestalosti migrene u danima kod bolesnika bez aure

Desno oko	DT <sup>†</sup>	DN <sup>‡</sup>	C <sup>§</sup>	GT <sup>¶</sup>	GN <sup>††</sup>
Učestalost migrena u danima	-0,011	-0,067	0,088	-0,102	-0,147

Pearsonov koeficijent korelacije

<sup>†</sup>donje temporalno, <sup>‡</sup> donje nazalno, <sup>§</sup> centralno, <sup>¶</sup> gornje temporalno, <sup>††</sup>gornje nazalno

Tablica 5.25. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) lijevog oka i učestalosti migrene u danima kod bolesnika bez aure

Lijevo oko	DT <sup>†</sup>	DN <sup>‡</sup>	C <sup>§</sup>	GT <sup>¶</sup>	GN <sup>††</sup>
Učestalost migrena u danima	0,016	0,074	0,145	-0,071	-0,134

Pearsonov koeficijent korelacije

<sup>†</sup>donje temporalno, <sup>‡</sup> donje nazalno, <sup>§</sup> centralno, <sup>¶</sup> gornje temporalno, <sup>††</sup>gornje nazalno

Tablica 5.26. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) desnog oka i učestalosti migrene u danima kod bolesnika s aurom

Desno oko	DT <sup>†</sup>	DN <sup>‡</sup>	C <sup>§</sup>	GT <sup>¶</sup>	GN <sup>††</sup>
Učestalost migrena u danima	-0,417 (p<0,01)	-0,516 (p<0,01)	-0,182	-0,408 (p<0,01)	-0,428 (p<0,01)

Pearsonov koeficijent korelacije

<sup>†</sup>donje temporalno, <sup>‡</sup> donje nazalno, <sup>§</sup> centralno, <sup>¶</sup> gornje temporalno, <sup>††</sup>gornje nazalno

Tablica 5.27. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) lijevog oka i učestalosti migrene u danima kod bolesnika s aurom

Lijevo oko	DT <sup>†</sup>	DN <sup>‡</sup>	C <sup>§</sup>	GT <sup>¶</sup>	GN <sup>††</sup>
Učestalost migrena u danima	-0,488 (p<0,01)	-0,383 (p<0,05)	-0,194	-0,413 (p<0,01)	-0,487 (p<0,01)

Pearsonov koeficijent korelacije

<sup>†</sup>donje temporalno, <sup>‡</sup> donje nazalno, <sup>§</sup> centralno, <sup>¶</sup> gornje temporalno, <sup>††</sup>gornje nazalno

Provjerili smo dodatne povezanosti između debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) sloja oba oka mjereno s pomoću optičke koherentne tomografije (OCT) i trajanja aure u minutama i dužinom trajanja bolesti u godinama. U oba slučaja nije uočena statistički značajna povezanost. Detaljniji rezultati za trajanje aure u minutama vidljivi su u tablici 28. i tablici 29., a za dužinu trajanja bolesti u godinama u tablici 30. i tablici 31.

Tablica 5.28. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) desnog oka i trajanja aure u minutama kod bolesnika s migrenom s aurom

Desno oko	DT †	DN ‡	C §	GT ¶	GN ††
Trajanje aure u minutama	-0,110	-0,212	0,014	0,006	-0,087

Pearsonov koeficijent korelacije

†donje temporalno, ‡ donje nazalno, § centralno, ¶ gornje temporalno, ††gornje nazalno

Tablica 5.29. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) lijevog oka i trajanja aure u minutama kod bolesnika migrenom s aurom

Lijevo oko	DT †	DN ‡	C §	GT ¶	GN ††
Trajanje aure u minutama	-0,145	-0,128	0,018	-0,086	-0,103

Pearsonov koeficijent korelacije

†donje temporalno, ‡ donje nazalno, § centralno, ¶ gornje temporalno, ††gornje nazalno

Tablica 5.30. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) desnog oka i dužine bolesti u godinama

Desno oko	DT †	DN ‡	C §	GT ¶	GN ††
Dužina bolesti u godinama	-0,007	-0,005	0,066	0,102	0,035

Pearsonov koeficijent korelacije

†donje temporalno, ‡ donje nazalno, § centralno, ¶ gornje temporalno, ††gornje nazalno

Tablica 5.31. Korelacija debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice (IPL) lijevog oka i dužine bolesti u godinama

Lijevo oko	DT †	DN ‡	C §	GT ¶	GN ††
Dužina bolesti u godinama	-0,005	0,061	0,078	-0,029	0,084

Pearsonov koeficijent korelacije

†donje temporalno, ‡ donje nazalno, § centralno, ¶ gornje temporalno, ††gornje nazalno

Jednosmjerna analiza varijance ANOVA upućuje na statističku značajnost p vrijednosti za promatranu skupinu životne dobi bolesnika s dijagnosticiranom migrenom s aurom, pri čemu je statistički značajnija skupina životne dobi pri dijagnozi migrene u usporedbi sa skupinom početnih migrenskih simptoma u kojoj su bolesnici mlađe životne dobi. Potonje je statistički rezultat granične statističke vrijednosti.

Tablica 5.32. Analiza dobi početka i dijagnoze migrene u skupinama bolesnika s migrenom s ili bez aure

Varijabla	Migrena s aurom	Migrena bez aure	p*
	Aritmetička sredina (SD)		
Dob početka migrene (godine)	20,0 (7,3)	22,9 (7,8)	0,070
Dob dijagnoze migrene (godine)	23,4 (7,1)	27,8 (8,8)	0,011

\*ANOVA – statistička analiza varijance, SD – standardna devijacija

Tablica 5.33. Analiza vremenskog intervala u satima od posljednjeg napadaja migrene do OCT snimke i trajanja migrenskog napadaja u satima u skupinama bolesnika s migrenom s i bez aure

Varijabla	Migrena s aurom	Migrena bez aure	p*
	Aritmetička sredina (SD)		
Sati od završetka migrenskog napada do OCT snimanja	113,0 (77,9)	165,7 (171,7)	0,058
Trajanje migrenskog napada u satima	34,9 (15,6)	34,3 (14,3)	0,853

\*ANOVA – statistička analiza varijance, SD – standardna devijacija

Jednosmjerna analiza varijance ANOVA upućuje na graničnu statističku značajnost p vrijednosti za promatrane skupine bolesnika s migrenom s aurom kod kojih je u obzir uzet interval od posljednjeg migrenskog napadaja do snimanja OCT-a te sati od posljednje akutne terapije do snimanja OCT-a. Granični rezultat tumači se relativno manjim brojem ispitanika.

Tablica 5.34. Analiza usporedbe OCT snimanja očnih kvadranta oba oka u skupinama bolesnika s migrenom s i bez vidne aure i skotomima

OCT	Migrena s vidnom aurom i skotomima	Migrena bez vidne aure i skotoma	p*
	Aritmetička sredina (SD)		
Desni donji temporalni	25,7 (2,1)	26,6 (2,6)	0,267
Desni donji nazalni	24,1 (1,9)	25,8 (2,6)	0,027
Desni centralni	34,9 (4,0)	36,9 (4,0)	0,143
Desni gornji temporalni	27,1 (2,1)	28,2 (2,8)	0,178
Desni gornji nazalni	24,7 ± 1,9	26,7 (2,8)	0,015
Lijevo donji temporalni	25,6 (2,3)	26,9 (2,5)	0,107
Lijevo donji nazalni	24,5 (2,1)	25,5 (2,7)	0,181
Lijevo centralni	34,7 (3,8)	36,8 (3,8)	0,087
Lijevo gornji temporalni	27,3 (2,5)	28,2 (2,4)	0,294
Lijevo gornji nazalni	25,1 (2,1)	26,6 (2,7)	0,077

\*ANOVA – statistička analiza varijance, SD – standardna devijacija

Jednosmjerna analiza varijance ANOVA upućuje na statistički značajne vrijednosti promjena u ispitivanom sloju u desnom donjem i gornjem nazalnom kvadrantu, tj. u medijalnoj očnoj hemisferi u promatranoj skupini bolesnika s migrenom s vidnom aurom i skotomima.

Tablica 5.35. Analiza usporedbe OCT snimanja očnih kvadranta oba oka u skupinama bolesnika s migrenom s i bez osjetne aure

OCT	Migrena s osjetnom aurom	Migrena bez osjetne aure	p*
	Aritmetička sredina (SD)		
Desni donji temporalni	26,4 (2,4)	25,3 (1,9)	0,253
Desni donji nazalni	25,2 (2,4)	23,9 (2,1)	0,176
Desni centralni	36,1 (3,7)	35,0 (5,7)	0,517
Desni gornji temporalni	28,0 (2,5)	26,2 (1,9)	0,086
Desni gornji nazalni	26,1 (2,6)	24,2 (2,4)	0,092
Lijevi donji temporalni	26,5 (2,4)	25,0 (2,3)	0,141
Lijevi donji nazalni	25,3 (2,6)	23,9 (1,8)	0,186
Lijevi centralni	35,9 (3,5)	35,2 (2,7)	0,651
Lijevi gornji temporalni	27,9 (2,5)	26,8 (2,3)	0,278
Lijevi gornji nazalni	26,3 (2,4)	23,8 (1,9)	0,012

\*ANOVA – statistička analiza varijance, SD – standardna devijacija

Jednosmjerna analiza varijance ANOVA upućuje na statistički značajnu vrijednost promjena u ispitivanom sloju u lijevom gornjem nazalnom kvadrantu bolesnika s migrenom s osjetnom aurom.

Tablica 5.36. Analiza usporedbe OCT snimanja očnih kvadranta oba oka u skupinama bolesnika s migrenom s ili bez vidne aure s fortifikacijskim spektrom

OCT	Migrena s vidnom aurom s fortifikacijskim spektrom	Migrena s vidnom aurom bez fortifikacijskog spektra	p*
	Aritmetička sredina (SD)		
Desni donji temporalni	26,1 (2,0)	26,6 (3,3)	0,548
Desni donji nazalni	24,5 (2,0)	26,1 (3,0)	0,062
Desni centralni	35,3 (4,3)	37,5 (3,1)	0,123
Desni gornji temporalni	27,2 (2,2)	28,9 (3,0)	0,064
Desni gornji nazalni	25,2 (2,1)	27,3 (3,3)	0,022
Lijevi donji temporalni	29,0 (2,2)	27,2 (3,0)	0,153
Lijevi donji nazalni	24,7 (2,1)	25,7 (3,2)	0,264
Lijevi centralni	35,1 (4,0)	37,5 (3,3)	0,087
Lijevi gornji temporalni	27,3 (2,2)	28,9 (2,8)	0,073
Lijevi gornji nazalni	25,4 (2,2)	27,0 (3,0)	0,094

\*ANOVA – statistička analiza varijance, SD – standardna devijacija

Jednosmjerna analiza varijance ANOVA upućuje na statistički značajnu vrijednost promjena u ispitivanom sloju u desnom gornjem nazalnom kvadrantu bolesnika s migrenom s vidnom aurom fortifikacijskog spektra. Granične su statističke vrijednosti vidljive za desni donji nazalni i desni gornji temporalni kvadrant.



Tablica 5.37. Korelacije ispitivanih komponenti ukupnog broja dana s migrenom u mjesecu, broja migrenskih napadaja u mjesecu i trajanja migrenskog napadaja u satima

Kvadrant/migrena	Ukupan broj dana s migrenom u mjesecu	Broj migrenskih napadaja u mjesecu	Trajanje migrenskog napadaja u satima
Desni donji temporalni		$\sigma = -0,286$ $p < 0,007$	
Desni donji nazalni	$\sigma = -0,240$ $p < 0,025$	$\sigma = -0,225$ $p < 0,036$	
Desni gornji temporalni	$\sigma = -0,2$ $p < 0,027$	$\sigma = -0,304$ $p < 0,004$	
Desni gornji nazalni	$\sigma = -0,261$ $p < 0,014$	$\sigma = -0,294$ $p < 0,006$	
Lijevo donji temporalni	$\sigma = -0,228$ $p < 0,032$	$\sigma = -0,296$ $p < 0,005$	
Lijevo gornji temporalni		$\sigma = -0,346$ $p < 0,001$	
Lijevo gornji nazalni	$\sigma = -0,299$ $p < 0,005$	$\sigma = -0,314$ $p < 0,003$	
Ukupan broj dana s migrenom u mjesecu		$\sigma = 0,674$ $p < 0,001$	$\sigma = 0,358$ $p < 0,001$
Broj migrenskih napadaja u mjesecu			$\sigma = -0,337$ $p < 0,001$

Spearmanov koeficijent korelacije

Tablica 5.38. Korelacije ispitivanih komponenti dobi početka, dijagnoze migrene i pozitivne obiteljske anamneze

Kvadrant/migrena	Dob dijagnoze migrene	Pozitivna obiteljska anamneza
Lijevi donji nazalni	$\sigma = -0,298$ $p < 0,005$	
Dob početka migrene		$\sigma = -0,333$ $p < 0,002$
Dob dijagnoze migrene		$\sigma = -0,351$ $p < 0,001$

Spearmanov koeficijent korelacije

## 6. RASPRAVA

Migrena je jedna od najčešćih neuroloških poremećaja koja je karakterizirana ponavljajućim napadima glavobolje (67 – 71). Tijek migrene obično je epizodni ili kronični, s ili bez aure, uz prisutne prolazne motoričke i somatosenzorne smetnje koje su česte u tom stanju (67). Migrena se definira kao jaka pulsirajuća jednostrana glavobolja povezana s mučninom, fotofobijom, fonofobijom i povraćanjem (71). Pojam migrena grčkog je podrijetla i dolazi od riječi *hemicranias*, što znači *polovica glave* što je najupečatljivija karakteristika bolesti s obzirom na to da većina pojedinaca osjeća bol u jednoj polovici glave. Međutim, bilateralna pojava boli također je česta i javlja se dominantno čeno i okcipitalno. Priroda boli je pulsirajuća koja se pogoršava s naporom ili pokretom, a intenziteti napadaja migrene obično su umjereni ili teški. Unatoč mnogobrojnim teorijama, dosadašnja istraživanja kao temeljni mehanizam migrene predlažu aktivaciju struktura moždanog debla i trigeminovaskularnog sustava kao glavnog čimbenika, uz genetske i okolišne čimbenike koji igraju značajnu ulogu u razvoju migrene (68). Prema važećoj klasifikaciji Međunarodnog društva za glavobolje ICHD-3 iz 2018. godine razlikujemo tri klinička entiteta: migrenu bez aure, migrenu s aurom i kroničnu migrenu (38).

Epidemiološki, prevalencija migrene u svijetu procjenjuje se na oko 12 %, otprilike 44,5 milijuna odraslih u SAD-u doživjeli su napadaj migrene, pri čemu je postotak žena bio tri puta veći u odnosu na muškarce (72). Analiza studija iz 2016. uključivala je podatke iz 132 zemlje, pri čemu je procijenjeno da u svijetu 1,04 milijarde ljudi boluje od migrene što odgovara ukupnoj prevalenciji od 14,4 %, 18,9 % kod žena i 9,8 % kod muškaraca (73). Prema recentnim anglosaksonskim studijama migrenu i tešku glavobolju opisalo je 15,3 % osoba, od čega stanovnici SAD-a 9,7 % muškaraca i 20,7 % žena, čime je evidentirana migrena značajno češća u ženskoj populaciji (74). Mnoge epidemiološke studije dokumentirale su visoku prevalenciju i golem socioekonomski utjecaj (75). Prema istraživanju *Global Burden Disease* iz 2015. (GBD 2015) migrena je klasificirana kao treći uzrok invaliditeta muškaraca i žena ispod 50 godina u svijetu (76).

Migrene su povezane s mnoštvom komorbiditeta i kliničkih poremećaja poput metaboličkog sindroma. Točnije, postoji povezanost između kronične migrene i pretilosti, abnormalnosti krvnog tlaka i sistoličke hipertenzije (77 – 79). Iako nije jasno kako kronična migrena i metabolički sindrom međusobno djeluju, postoji konsenzus da preventivni tretmani i dobre navike kao što su gubitak tjelesne težine, dobra higijena spavanja i tjelesna aktivnost

moгу pomoći u sprječavanju razvoja metaboličkog sindroma, stoga mogu biti korisni osobama s kroničnom migrenom.

Mehanizmi koji doprinose osjetljivosti osobe na epizode migrene nisu u potpunosti shvaćeni. Prethodne studije slažu se da postoji autosomno dominantan obrazac nasljeđivanja u čak 98 % slučajeva. Iako se češće javlja kod žena nego kod muškaraca, uključeni su brojni geni, a samim time i različita simptomatologija oboljelih (80).

U patofiziologiji migrene, aktivacija i senzibilizacija javlja se epizodično u strukturama moždanog debla i u trigeminalnom vaskularnom sustavu koji se također nalazi u ekstrakranijalnim strukturama kao što su mrežnica i žilnica (81). Njegova aktivacija uzrokuje upalu, osim što uzrokuje vazodilataciju i naknadnu vazokonstrukciju u obje strukture. Poznato je da je to vaskularno suženje i nedostatak opskrbe krvlju privremen i prolazan, kako na mozgovnoj tako i na očnoj razini, ali kronična priroda migrene može biti uzrok trajnih strukturnih i funkcionalnih promjena (82). Sve te promjene mrežnice mogu se mjeriti optičkom koherentnom tomografijom (OCT).

U farmakoterapiji migrene razlikujemo abortivnu akutnu terapiju i profilaktičku terapiju koja može biti nespecifična i specifična. Republika Hrvatska, na temelju donesenih važećih smjerica za farmakoterapiju migrene, trenutačno je jedna među zemljama Europe s najvišim standardom liječenja migrene.

Optička koherentna tomografija (OCT) neinvazivna je transpupilarna dijagnostička tehnika snimanja koja se temelji na načelu niske svjetlosne interferometrijske koherencije. Ta tehnika *in vivo* mjerenja visoke razlučivosti koristi se refleksijom infracrvenog svjetla za dobivanje tomografskih slika mikrometarskih razmjera i služi za analizu bioloških struktura tkiva. Svjetlo reflektirano od tkiva daje slike poprečnog presjeka s aksijalnom rezolucijom od 5 do 10 mikrona. U slučaju mrežnice OCT pruža relevantne informacije za dijagnozu i proučavanje patogeneze širokog spektra stanja povezanih s degeneracijom mrežničkog tkiva, stoga je moguće dobiti točna i ponovljiva mjerenja mrežničnih živčanih vlakana, volumena makule i sloja ganglijskih stanica (88).

OCT predstavlja jednostavan neinvazivni postupak koji se pokazao značajnim za procjenu morfoloških promjena u strukturi vidnog živca i mrežnice. OCT promjene mogu označiti retrogradnu transsinaptičku neuronsku degeneraciju (RTND) mrežničnih ganglijskih stanica (RGS) što je korisna mjera za procjenu neurodegenerativnog procesa u različitim neurološkim poremećajima, uključujući migrenu. Na promjene u debljini mrežničnih živčanih vlakana bolesnika s migrenom može utjecati trajanje bolesti, težina bolesti, zahvaćenost različitih kvadranta mrežnice i učestalost napadaja (89). Smanjena debljina sloja živčanih

vlakana mrežnice zabilježena je u nekoliko neuroloških poremećaja kao što su multipla skleroza, Alzheimerova bolest i Parkinsonova bolest (90). Debljina sloja ganglijskih stanica (GCL) mogla bi postati prikladniji morfološki biomarker oštećenja aksona nego RNFL kod specifičnih optičkih neuropatija. Debljina sloja živčanih vlakana mrežnice (RNFL) općenito je jedan od najbolje evaluiranih slojeva mjerenih OCT-om u procjeni glaukoma i makulopatija. Smanjena debljina RNFL također je dokazana OCT-om kod određenih neuroloških poremećaja, a u posljednjih nekoliko godina više se autora koristilo OCT-om da bi dokazali uključenost mrežnice i žilnice bolesnika s migrenom kroz analizu navedenih slojeva kao i makularnih i koroidalnih promjena (91).

OCT sve više služi za proučavanje prednjeg segmenta i papile u glaukomu iako je evaluacija mrežnice, a posebno promjene makule, i dalje glavni cilj primjene. Dobivene tomografske slike omogućuju dijagnosticanje patoloških promjena koje je teško oftalmološki identificirati. Nadalje, mogućnost skeniranja pojedinih regija mrežnice u različitim vremenskim odmacima omogućuje bolju evaluaciju promjena mrežnice (92,93).

Budući da je produžetak središnjeg živčanog sustava, mrežnica je privukla interes neuroznanstvenika jer djeluje kao mogući prozor u patološke procese mozga. OCT je korišten tijekom posljednjih nekoliko godina u više studija koje su pokazale znanstvene dokaze stanjivanja RNFL-a i promjena GCL-a u raznim neurološkim bolestima gdje se najdominantnije javljaju promjene mrežnice kao dijela živčanog sustava. Rezultati tih studija pokazuju da postoji korelacija između debljine RNFL-a, atrofije mozga i klinički vizualne disfunkcije, čime se omogućuje da oko bude model za proučavanje neurodegenerativnih bolesti kao što su Parkinsonova bolest, Alzheimerova bolest i multipla skleroza. Dokazi su također pronađeni u drugim bolestima kao što je epilepsija i poremećaji vezani za zlouporabu supstanci kao što je ovisnost o alkoholu (94 – 96). Godine 2008. Martínez i suradnici objavili su prvu studiju o smanjenju debljine RNFL-a kod ispitanika s migrenom (97). Debljina sloja ganglijskih stanica (GCL) mogla bi postati prikladniji morfološki biomarker oštećenja aksona nego RNFL kod specifičnih optičkih neuropatija (98, 99).

*Uloga trigeminalnog vaskularnog sustava u razvoju migrene* – prethodne studije pokazale su da je hipoperfuzija mozga česta kod migrena s aurom (101), vjerojatno zbog hiperkoagulabilnosti i promijenjenih endotelnih i vaskularnih glatkih mišića (102). Iako temeljni patofiziološki mehanizmi migrene nisu u potpunosti shvaćeni i predložene su razne hipoteze (101, 103, 104), raniji dokazi i teorije upućivali su na neurovaskularni sustav u ulozi razvoja migrene (105, 106). Napadaji migrene utječu na trigeminalni vaskularni sustav (TVS),

uključujući mrežu intrakranijalnih i ekstrakranijalnih meningealnih krvnih žila i očnih struktura te reguliraju vaskularni tonus i prijenos signala boli (107). Nakon aktivacije TVS-a, vazoaktivni neurotransmiteri se oslobađaju iz perifernih završetaka trigeminalnog živca, uzrokujući vaskularne i upalne promjene koje rezultiraju boli, tj. migrena se obično javlja kod promjena kalibra mozgovnih krvnih žila (108). Smanjenje protoka krvi – zbog prolaznog cerebralnog vazospazma koji se javlja prije ili tijekom boli – često je ograničeno na stražnje područje jedne hemisfere što dovodi do cerebralne hipoperfuzije (108). Izmjenične epizode hiperperfuzije i hipoperfuzije tijekom migrene mogu biti ograničene ili započeti u drugim regijama mozga, pa i izvan mozga, primjerice u mrežnici ili žilnici. Iako je konstrikcija cerebralnih i retrobulbarnih arterija prolazan događaj, kronični tijek s ponavljajućim napadajima može dovesti do trajnog oštećenja mozga i mrežnice (109); mrežnična ishemija kao posljedica okluzije retinalne arterije opisana je u osoba s migrenom (109).

Noviji dijagnostičko-tehnološki pristup omogućio je bolju procjenu ugroženosti mrežnice u pacijenata s migrenom korištenjem OCT-a za mjerenje slojeva mrežnice. Smanjena debljina slojeva odražava smanjeni broj aksona tih bolesnika (110). Međutim, rezultati nisu dosljedni te su neki autori primijetili da je srednja debljina peripapilarnog mrežničnog sloja tanja u ispitanika s migrenom nego u zdravih kontrolnih osoba dok su drugi izvijestili samo o tanjim slojevima u određenom kvadrantu (111 – 113). Ta selektivna zahvaćenost mrežničnih slojeva mogla bi biti povezana s razlikama u ranjivosti retinalnih aksona na ishemiju i žarišnim promjenama perimetrije. Sumnja na oštećenje aksona zahtijeva praćenje debljine tih slojeva i testiranje vidnog polja bolesnika s migrenom (114, 115).

Ekinci i suradnici promatrali su podskupine ispitanika s migrenom s ili bez aure kod kojih su evidentirani tanji mrežnični slojevi u svim sektorima u ispitanika s migrenom s aurom, ali bez značajnih razlika sa skupinom bez aure. Stražnje područje jedne hemisfere mozga obično pokazuje mozgovnu hipoperfuziju tijekom napadaja (116).

Kako oboljeli od migrene imaju glavobolju gotovo uvijek na istoj strani, nekoliko je autora proučavalo jednostranu pojavnost. U svom istraživanju povezanosti između lateralnosti migrene i debljine mrežničnih slojeva kod jednostrane glavobolje, Gunes i suradnici (115) izvijestili su o tanjim slojevima ispitanika s migrenom u usporedbi sa zdravim kontrolama i otkrili da, iako je stanjivanje slojeva relevantnije na istoj strani glavobolje, asimetrija nije bila statistički značajna. Mogućnost relevantnijeg stanjivanja mrežničnih slojeva na strani glavobolje mogla bi biti sekundarna pojava jednostranim trajnim kortikalnim promjenama što upućuje da je hemisfera na strani boli jače izmijenjena. Smanjenje krvnoga protoka također je dokazan u mozgu na zahvaćenoj strani tijekom napadaja (114). Štoviše, Hougaard i sur.

istraživali su jednostrane glavobolje i vezu između migrena s aurom i trajnih anomalija sive tvari (117). Koristeći magnetsku rezonanciju, Simsek je uočio da su kod pacijenata s migrenom i lezijama bijele mozgovne tvari mrežnični slojevi bili tanji nego u kontrolnoj skupini ispitanika i ispitanika s migrenom bez istih lezija. Daljnja istraživanja trebala bi stoga analizirati odnos između lezija bijele mozgovne tvari i posljedičnih promjena mrežnice da bi se razjasnilo postoji li zajednički patološki mehanizam (114).

Što se tiče učestalosti migrene, neki autori (118) nisu pronašli korelaciju s debljinama mrežničnih slojeva dok drugi navode obrnutu korelaciju između njihove debljine i ukupnog broja mjesečnih napadaja migrene (119). Mjerenja debljine peripapilarne RNFL također mogu biti povezana s duljinom povijesti migrene. Dok neki autori nisu pronašli korelaciju između debljine mrežničnih slojeva i duljine povijesti migrene, Feng i sur. prijavili su njihove značajne promjene na temelju duljine povijesti migrene; srednja debljina mrežničnih slojeva bila je smanjena kada je anamneza migrene bila dulja od 15 godina (120). Ta ranija vaskularna teorija povezuje se s promjenama promjera mozgovnih i retrobulbarnih arterija u kojih se tijekom napadaja migrene, vazospazam i smanjena perfuzija krvi obično manifestiraju u jednoj hemisferi iako druge mozgovne regije, pa i slojevi mrežnice, također mogu biti promijenjeni utjecajem hipoperfuzije (121). Kronična priroda migrene, karakterizirana rekurentnim vazospazmima i žarišnom ishemijom tijekom napadaja, mogla bi objasniti strukturno oštećenje vidnog živca s naknadnim smanjenjem peripapilarne debljine mrežničnih slojeva pri čemu vrijednosti njihove debljine može korelirati s jačinom glavobolje (122). Yülek i suradnici pratili su odnos između srednje debljine mrežničnih slojeva i težine simptoma migrene procijenjene s pomoću vizualne analogne ljestvice, a rezultat nije bio u korelaciji s debljinom mrežničnih slojeva (123, 124). Takav rezultat može se objasniti upotrebom različitih sustava bodovanja te simptomatologiji glavobolje u ispitivanim skupinama (120), razlikama u metodologiji i veličini uzorka, etničkim varijacijama i nedostatku standardiziranih karakteristika migrene, uključujući težinu, duljinu povijesti migrene i učestalost napadaja (119). Kako je prethodno napomenuto, provedena metaanaliza prema Feng i suradnicima (120) prikazala je OCT-om verificirani tanji peripapilarni mrežnični sloj pacijenata s migrenom u usporedbi sa skupinom zdravih ispitanika.

Rezultati ovog istraživanja prema primarno pretpostavljenim ciljevima uključivali su dokazivanje promjena debljine unutarnjeg mrežničnog sloja usporedbom ispitanika s migrenom i bez migrene. Provedenim Studentovim t-testom nisu dobivene statističke značajnosti. Nadalje, kao sekundarni cilj bila je predložena usporedba promjena IPL sloja ispitanika s ili bez aure korištenjem OCT uređaja u kojem također Studentovim t-testom, a snimanjem pet kvadranta lijevog i desnog oka, nismo dobili značajne rezultate. Kao drugi dio sekundarnih ciljeva od

značaja je bio prikaz eventualnih promjena, uspoređujući učestalost migrenskih napadaja i pretpostavljenih promjena IPL sloja ispitanika s migrenom. Ovdje su provedena dva odvojena Pearsonova koeficijenta korelacije za ispitanike s migrenom, jedan za skupinu bolesnika s migrenom bez aure, a drugi za skupinu bolesnika s migrenom s aurom. Za prvu skupinu rezultati ne pokazuju značajnu statističku povezanost dok kod druge skupine postoji statistički značajna umjerena negativna korelacija na svim dijelovima oba oka osim centralnog područja. Taj rezultat upućuje na izravan odnos vremenskog trajanja migrene i promjene debljine promatranog mrežničnog sloja uz opasku da se kod korelacije ne uzimaju u obzir uzročno-posljedične veze.

Ovo je istraživanje provedeno da bi pronašla potencijalne promjene mrežničnog sloja u specifičnom sloju IPL-a koji se sastoji od sinaptičkih veza između aksona bipolarnih stanica i dendrita ganglijskih stanica, odnosno sadrži sinapsu između drugog i trećeg neurona vidnog puta. Zbog uloge toga sloja u vidnom putu i potencijalne praznine u evaluaciji bolesnika s migrenom u tom sloju mrežnice, fokus istraživanja bila je usporedba mrežničnih promjena IPL-a migrena. Kako migrene najviše pogađaju žensku populaciju (13), isto je vidljivo i na uzorku ispitanika uključenih u ovo istraživanje – udio žena u uzorku bio je 84 %. Početak migrene može se pojaviti u bilo kojoj životnoj dobi, ali prva značajnija kriza obično se javlja tijekom adolescencije s vrhuncem između 30. i 50. godine života. Migrena obično postaje znatno manje intenzivna i učestala tijekom sljedećih desetljeća. Ovo istraživanje je potvrdilo te tvrdnje jer je prosječna dob pacijenata u istraživanju bila  $38 \pm 11$  godina, a pritom je prisutnost muškog spola bila zanemariva.

Osim predominacije ženskih pacijenata među ispitanicima u ovom istraživanju, migrena bez aure nađena je kod njih 56 %, a migrena s aurom kod 44 % bolesnika. Poznato nasljeđe migrena s aurom nađeno je kod 85 % ispitanika, a kronična migrena nađena je kod samo 6 % ispitanika. Pregledano je 175 ispitanika, odnosno 350 očiju, a rezultati OCT skeniranja IPL-a lijevog i desnog oka nisu pokazali značajne razlike između prethodno definiranih skupina ispitanika.

Uspoređujući skupine pacijenata s i bez aure, OCT analiza također nije otkrila značajne razlike između te dvije skupine. Povezanost učestalosti migrene i debljine IPL-a među skupinama ispitanika s migrenama s i bez aure prema Pearsonovu testu nije otkrila nikakve statistički značajne razlike u skupini ispitanika s migrenom bez aure. Ipak, kod ispitanika s migrenom s aurom nađena je statistički značajna umjerena negativna korelacija u svim kvadrantima oba oka, osim središnjeg područja. Bez obzira na rezultate ovog istraživanja, tek nedavno su u 2023. godini Liinamaa i suradnici objavili najveću kohortnu studiju o neuralnim tkivima retine i vaskularnim promjenama (22). Među 375 pacijenata s migrenom nisu pronašli nikakve



statistički značajne razlike između zdravih kontrolnih osoba i migrenskih bolesnika u prosječnom RNFL-u. Naglasili su također da migrena nije imala nikakav utjecaj na druga podpolja slojeva mrežnice. To je istraživanje relevantno zbog ukupnog broja ispitanika s migrenom i zdravih kontrola. Rezultati ovog istraživanja su u skladu s prethodno spomenutom studijom iako su u nju bile uključene znatno manje skupine bolesnika s migrenom i zdrave kontrole. Druge su studije izvijestile o manjoj debljini mrežničnih slojeva bolesnika s migrenom u usporedbi sa zdravim kontrolama, a neke od njih primijetile su tanje mrežnične slojeve u određenim kvadrantima. Raga-Martinez i suradnici izvijestili su u 2023. o manjoj debljini gornjeg kvadranta peripapilarnog sloja RNFL-a, a ista je studija također izvijestila o smanjenoj srednjoj debljini GCL-IPL-a bolesnika s kroničnom migrenom (12). Slično rezultatima ovog istraživanja, Tak i suradnici u 2018. nisu otkrili značajne razlike u IPL-u među ispitivanim skupinama (23). Jie i suradnici objavili su 2023. metaanalizu šesnaest identificiranih studija u kojima su otkrili smanjenje RNFL-a ispitanika s migrenom s i bez aure. Ispitanicima s migrenom s aurom također su pronađena mrežnična mikrovaskularna oštećenja (5).

Mogu zaključiti da su rezultati ovog istraživanja pokazali sličan ishod s gore spomenutom metaanalizom. Mogu također naglasiti da je broj očiju pregledanih u ovoj studiji bio značajno veći u usporedbi s bilo kojom pojedinačnom studijom uključenom u prethodno spomenutu metaanalizu. Prema daljnjoj statističkoj obradi jednosmjerne varijance između dviju skupina naših pacijenata, oboljelih od migrene s ili bez aure s kontrolnom, odnosno zdravom skupinom, prikazana je statistička značajnost izraženija za dobnu skupinu na početku postavljanja dijagnoze migrene u odnosu na ispitivanu skupinu s početnim simptomima migrene, a koja je bila mlađe životne dobi i s graničnim značajnim statističkim vrijednostima. Statistički granične vrijednosti jednosmjerne varijance odnosile su se i na promatrane skupine bolesnika s migrenom s aurom kod kojih je u obzir uzet interval od posljednjeg migrenskog napadaja do snimanja OCT-a te sati od posljednje terapije do snimanja OCT-a. Granični rezultat tumači se relativno manjim brojem ispitanika u oba slučaja.

Migrena kao česta neurološka bolest ozbiljno utječe na kvalitetu života i svakodnevne aktivnosti bolesnika. Iako je kod migrene izražen prolazni fenomen cerebralne vazokonstrukcije, pojedinim studijama dokumentirano je da ponovljeni napadaji migrene mogu dovesti do strukturalne abnormalnosti mrežnice. Kako sam ranije navela, provedenim studijama nije dokazana dosljednost rezultata promjena mrežnice OCT dijagnostikom bolesnika s migrenom te zdravih kontrolnih ispitanika.

Unatoč relativnom manjku takvih studija s nekonzistentnim rezultatima, mogu istaknuti da je u ovoj studiji ukupan broj pregledanih pacijenata, tj. ukupan broj očiju bio među značajno većima, uspoređujući s ostalim studijama od komercijalizacije OCT pretrage 1996. godine te prvih prijavljenih promjena mrežničnoga sloja prema Martinezu i suradnicima iz 2008.

Prema statističkoj Spearmanovoj korelaciji koeficijenata, značajni statistički rezultati dobiveni su za lijevi donji nazalni kvadrant gdje je  $\sigma$  vrijednost korelacije iznosila -0,298 i p-vrijednosti manje od 0,005 dobivene prema ispitanoj korelaciji na razini 0,01. Na istoj vrijednosti korelacije također su dobivene i negativne  $\sigma$  vrijednosti u korelaciji komponente dobi početka migrene s pozitivnom obiteljskom anamnezom kao i dobi dijagnoze migrene s pozitivnom obiteljskom anamnezom. Kod sve tri statističke značajne vrijednosti vidljiva je njihova negativna korelacija. Iz rezultata je vidljivo da je tek IPL sloj lijevog donjeg nazalnog kvadranta pokazao promjene koje su bile značajne. Negativna korelacija toga odnosa može se tumačiti starijom životnom dobi dijagnoze migrene zbog već postojeće promjene IPL sloja. U sljedećoj komponenti omjer životne dobi kod početka migrene i pozitivne obiteljske anamneze, odnosno njihove negativne korelacije, govori u prilog značajno ranijem početku simptoma migrene što je i vidljivo iz prethodnih rezultata, tj. očekivanoj pojavi simptoma migrene zbog potvrđene obiteljske anamneze. U posljednjem omjeru negativna korelacija između dobi dijagnoze migrene i pozitivne obiteljske anamneze također pokazuje ovisnost tih dviju komponenti, tj. očekivanu kliničku potvrdu dijagnoze kod migrenskih bolesnika s pozitivnom obiteljskom anamnezom.

U statističku obradu uzet je i spol, no bez potvrđene statističke značajnosti.

Kada su u obzir uzete komponente ukupnog broja dana s migrenom u mjesecu, broja migrenskih napadaja u mjesecu i trajanja migrenskog napadaja u satima, vidljiv je značajan utjecaj migrenskih napadaja na promjene IPL sloja u četiri kvadranta desnoga oka te u tri kvadranta lijevog oka. Može se apostrofirati da su svi spomenuti kvadranti zahvaćeni u bolesnika kod kojih su promjene IPL sloja korelirane s brojem migrenskih napadaja u mjesecu. Kod šest navedenih vidljiva je negativna korelacija na statističkom nivou 0,01, a samo u jednom (desni donji nazalni kvadrant) na nivou 0,05. Negativna korelacija rezultata također je vidljiva u usporedbi pet kvadranta IPL sloja i ukupnog broja dana s migrenom u mjesecu. Svi rezultati pokazuju negativnu korelaciju na razini 0,05, a tek u jednom na nivou 0,01 (lijevi gornji nazalni kvadrant). Pozitivna korelacija omjera ukupnog broja dana s migrenom u mjesecu i broja migrenskih napadaja u mjesecu bilježi se na statističkoj razini 0,01 kao i korelacija omjera ukupnog broja dana s migrenom u mjesecu i trajanja migrenskog napadaja u satima, također na razini 0,01.

Pozitivna korelacija u time trima komponentama dokazuje izravnu vremensku i kumulacijsku (vremensku) ovisnost migrenskih napadaja kod bolesnika. Posljednji omjer broja migrenskih napadaja u mjesecu s trajanjem migrenskih napadaja u satima pokazuje negativnu korelaciju na nivou 0,01.

Usporedbom rezultata tih dviju tablice, tj. statističkom obradom korelacijskih koeficijanata vidljive su promjene sloja IPL-a različitih kvadranta, dakle bez značajne predispozicije, odnosno etabliranog obrasca za kvadrante. Iz usporedbe rezultata vidljive su dominantno negativne korelacije odnosa ispitivanih vrijednosti. Kako je ranije navedeno, takvi rezultati upućuju na odnose u kojima varira broj dana migrene i debljina promatranog sloja. Kako se kod opisa korelacije ne govori o uzročno-posljedičnim vezama, daljnje studije i evaluacije su nužne.

Raščlambom dobivenih rezultata ove studije na uzorku od 88 oboljelih migrenskih pacijenata, kod njih 87,5 % definiran je tip pulsirajućih migrenskih bolova. Što se tiče lateralizacije, nesto izraženija prezentacija hemikranija bila je desnostrano i bilateralno. Treba naglasiti da je u toj skupini tek 39 bolesnika prijavilo auru, a kada su vrste aure u pitanju, zamijećena je podjednaka prezentacija vidnih aura sa scintilirajućim skotomima dok su vidne aure s ispadom vidnog polja zamijećene kod gotovo 40 % oboljelih, a vidne aure s fortifikacijskim spektrom kod njih gotovo 30 %. Osjetna aura zabilježena je tek kod 20 % oboljelih dok ostale vrste aure nisu zabilježene u skupini naših ispitanika. Treba naglasiti da je statistička analiza toga uzorka relativno mala, pogotovo zbog daljnje podjele migrenskih bolesnika na one bez i s aurom. Takva raspodjela dovodi do daljnje disperzije rezultata, a što je vidljivo kroz daljnje rezultate statističke obrade. Ukupan broj od 39 oboljelih migrenskih bolesnika s aurom dalje je međusobno analiziran usporedbom značajki same aure.

Eventualno postojanje razlike u promjeni debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice procijenjeno je optičkom koherentnom tomografijom između zdravih ispitanika i ispitanika dijagnosticiranih s migrenom. Proveden je Studentov t-test za nezavisne uzorke i za svako oko zasebno. Rezultati desnog i lijevog oka nisu pokazivali statistički značajnu razliku između zdravih ispitanika i ispitanika s dijagnozom migrene.

Dva zasebna Pearsonova koeficijenta korelacije učinjena su za provjeru učestalosti migrenskih glavobolja s promjenama debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice s pomoću optičke koherentne tomografije (OCT) kod ispitanika s migrenom, također za oboljele s migrenom s ili bez aure. Kod bolesnika oboljelih od migrene bez aure rezultati nisu pokazivali značajnu statističku povezanost dok je u oboljelih s aurom zamijećena statistički značajna umjerena negativna korelacija na svim dijelovima oba oka osim centralnog područja, a što je vidljivo i u

daljnjoj statističkoj obradi. Takav rezultat ukazuje na izravan korelacijski odnos u kojem je očekivan ishod razmjernan smanjenju broja dana migrene i povećanja debljine promatranog sloja i obrnuto. Nužno je naglasiti da se kod korelacije ne govori o uzročno-posljedičnim vezama te bi se razlog takvim rezultatima trebao dodatno istražiti, posebice što u takvom korelacijskom odnosu nije očekivana klinička promjena u kojoj bi došlo do porasta debljine promatranog sloja, eventualno usporena ili zaustavljena progresija nalaza, tj. stanjenja sloja. Ostali rezultati statističke obrade Pearsonovog koeficijenta korelacije ispitivanog IPL sloja nisu pokazivali značajne statističke ishode.

U jednosmjernoj analizi ANOVA unutar skupine bolesnika s migrenom s aurom njih 39 pokazivalo je statistički značajne rezultate u nekoliko usporednih analiza. Treba ponovno napomenuti da je ta skupina migrenskih bolesnika s aurom imala 39 ispitanika te su, unatoč manjoj skupini, u nekoliko usporednih analiza dobiveni statistički značajni rezultat koji su istaknuti u tablicama.

Kako je glavna prepreka ove studije već napomenuti relativno manji broj ispitanika te kako su rezultati ove studije unatoč tome pokazali značajne rezultate, od daljnjeg je interesa provedba novih studija kojima bi se definitivno dokazao utjecaj migrene na stanjivanje anatomskih slojeva mrežnice. Osim monocentričkih, od interesa su svakako i multicentričke studije ispitanika koji bi bili približne dobi i životnih navika, odnosno od interesa je homogenija skupina ispitanika. Kada se govori o životnim navikama, relativno slične navike geografski s istočnom Hrvatskom dijele južna Mađarska te zapadna Srbija pa bi buduća istraživanja mogla biti koncipirana u suradnji s glavnim kliničkim centrima spomenutih regija, što bi dalo značajno veći uzorak ispitanika i značajno bolje rezultate. Provedba takvih studija također ne zahtijeva veće napore za ispitivače i ispitanike, ekonomski je prihvatljiva te brzo provediva. U toj bi perspektivi mogao biti koncipiran registar oboljelih čime bi daljnje kontrole, odnosno dijagnostički *follow-up* zasigurno bio od interesa, kako terapijskog za oboljele ispitanike, tako i znanstvenog za istraživače i znanstvenu zajednicu.

Mogu zaključiti da iz rezultata ove studije neke od graničnih statističkih vrijednosti vjerojatno koreliraju s ukupnim brojem naših ispitanika, no to nužno ne dokazuje da bi povećani broj ispitanika doveo do statistički važnijih rezultata. Osim toga, kako je rečeno, homogeni probir ispitanika u ovom istraživanju dokazuje relevantniju važnost rezultata provedene studije. Osim broja ispitanika, potencijalni učinak na ukupne rezultate istraživanja ima i činjenica da je ovo istraživanje monocentričko. Uzevši u obzir činjenicu i značajno manju ukupnu populaciju Republike Hrvatske u komparaciji s ranijim studijama provedenima primjerice u Turskoj, jasno je da bi buduće studije takvog tipa u Republici Hrvatskoj trebale uključivati multicentrički

pristup. Takvi bi rezultati raspršili vrijednost jedne definirane skupine bolesnika kao u našoj studiji, no dali bi značajniji uvid u te promjene na razini cijele Hrvatske. Raspršenje rezultata očitovalo bi se u činjenici da pojedine skupine bolesnika kao i zdrave kontrole ne definiraju iste tjelesne karakteristike ili navike koje utječu na razvoj i tegobe vezane za migrenu. Buduća istraživanja trebala bi biti koncipirana s ciljem definiranja jasnijih rezultata promjena mrežničnih slojeva tako da se već u postojećoj skupini bolesnika provode povremena, polugodišnja ili godišnja OCT snimanja, usporedba, tj. analiza dobivenih rezultata kao i praćenje novootkrivenih bolesnika, odnosno uvođenje OCT pretrage kao jedne od osnovnih dijagnostičkih metoda migrenskih bolesnika.

### 7. ZAKLJUČAK

Na temelju provedenog istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Provedena studija slučajeva i kontrola prema postavljenoj hipotezi i dobivenim rezultatima nije potvrdila postojanje statistički značajne razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice desnog i lijevog oka izmjerene s pomoću optičke koherentne tomografije između skupine zdravih ispitanika i ispitanika s dijagnozom migrene.
- Provedena studija prema postavljenoj hipotezi i dobivenim rezultatima nije potvrdila postojanje statistički značajne razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice desnog i lijevog oka izmjerene pomoću optičke koherentne tomografije između skupine ispitanika s migrenom bez aure i ispitanika s migrenom s aurom.
- Provedena studija utvrdila je promjene pojedinih kvadranta ispitivanog unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice bolesnika s migrenom.
- Utvrđene su i statistički značajne promjene unutar grupe oboljelih od migrene s aurom kao sekundarnog cilja istraživanja.

## 8. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Ciljevi studije podijeljeni su na primarni cilj kojem je bila glavna značajka evaluacija promjene debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice s pomoću OCT-a u skupini bolesnika s migrenom u odnosu na zdrave ispitanike. Kao sekundarni ciljevi od interesa je bilo evaluirati promjene unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice s pomoću optičke koherentne tomografije u skupinama bolesnika s aurom i bez aure, a kao tercijarni cilj bila je evaluacija povezanosti učestalosti migrenskih glavobolja s promjenama debljine unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice s pomoću optičke koherentne tomografije u skupini bolesnika s migrenom.

**Nacrt studije:** Studija je osmišljena kao studija slučajeva i kontrola.

**Ispitanici i metode:** Ukupno je evaluirano 175 ispitanika, odnosno 350 očiju, od čega je 88 ispitanika oboljelo od migrene dok je 87 zdravih kontrola. U svih 175 ispitanika učinjena je OCT obrada, a potom statistička obrada dobivenih rezultata.

**Rezultati:** Provedena studija nije potvrdila postojanje statistički značajne razlike u debljini unutarnjeg mrežastog sloja mrežnice oba oka izmjerene s pomoću optičke koherentne tomografije između skupine zdravih ispitanika i ispitanika s dijagnozom migrene. Statistički značajna razlika nije verificirana ni između skupine ispitanika s migrenom bez aure u odnosu na skupini ispitanika s migrenom s aurom. Statistički značajni rezultati dobiveni su koeficijentom korelacije, usporedbom učestalosti migrene u danima u skupini migrenskih bolesnika s aurom gdje su nađene statistički značajne promjene u gotovo svim kvadrantima oba oka osim u centralnima. Daljnjom statističkom obradom jednosmjerne analize varijance dobiveni su statistički značajni rezultati za pojedine ispitivane skupine kao i Spearmanovim koeficijentom korelacije.

**Zaključak:** Iz ovog je istraživanja razvidan utjecaj migrenskih napadaja na promjene mrežničnog sloja IPL u skupini pojedinih pretpostavljenih ciljeva. Prema dobivenim rezultatima nužna su daljnja istraživanja utjecaja migrene na promjene mrežničnih slojeva.

**Ključne riječi:** migrena bez aure, migrena s aurom, mrežnica, optička koherentna tomografija, studija slučaja i kontrola

## 9. SUMMARY

### **The impact of migraine with and without aura on differences in the thickness of the inner plexiform layer of the retina measured by optical coherence tomography**

**Objectives:** The objectives of the study were divided into the three objectives. The primary objective was the evaluation of changes in the thickness of the inner reticular layer of the retina using OCT between groups of migraine patients and healthy subjects. The secondary objective was to evaluate the changes in the inner reticular layer of the retina using optical coherence tomography in the groups of patients with and without aura. Finally, the tertiary objective was to evaluate the association between the frequency of migraine headaches and changes in the thickness of the inner reticular layer of the retina using optical coherence tomography in the group patients with migraine.

**Study Design:** The study was designed as a case control study.

**Participants and Methods:** A total of 175 subjects, i.e. 350 eyes, were evaluated, of which 88 were migraine patients and 87 healthy controls. OCT was performed in all 175 subjects, followed by statistical processing of the obtained results.

**Results:** The conducted study did not confirm the existence of a statistically significant difference in the thickness of the inner plexiform layer of the retina of both eyes measured by optical coherence tomography between the group of healthy subjects and subjects diagnosed with migraine. Furthermore, a statistically significant difference was not verified between the group of subjects with migraine without aura compared to the group of subjects with migraine with aura. Next, statistically significant results were found using the correlation coefficient in comparison of impact of the frequency of migraine days in the group of migraine patients with aura, where statistically significant changes were found in almost all quadrants of both eyes except the central ones. Finally, further statistical processing of the one-way analysis of variance yielded statistically significant results for individual examined groups, as well as Spearman's correlation coefficient.

**Conclusion:** This research revealed an evident impact of migraine on the changes of the retinal layer IPL layer among pre-research assigned groups. Considering our results, further research of the impact of migraine on the retinal layers are necessary.

**Keywords:** case-control studies; migraine with aura; migraine without aura; optical coherence tomography; retina



**10. LITERATURA**

1. Continuum (Minneapolis, Minn) 2024;30(2, Headache):325–343.
2. 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 Jul-Aug;41(7):646-57.
3. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF., AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007 Jan 30;68(5):343-9.
4. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017 Jan;16(1):76-87.
5. MacGregor EA. Migraine. *Ann Intern Med*. 2017 Apr 04;166(7): ITC49-ITC64.
6. GBD 2016 Headache Collaborators. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov;17(11):954-976.
7. Vuković V, Plavec D, Pavelin S, Janculjak D, Ivanković M, Demarin V. Prevalence of migraine, probable migraine and tension-type headache in the Croatian population. *Neuroepidemiology*. 2010;35(1):59-65. doi: 10.1159/000310940. Epub 2010 Jun 3. PMID: 20523073.
8. Takano T, Nedergaard M. Deciphering migraine. *J Clin Invest*. 2009 Jan;119(1):16-9.
9. Pritlove-Carson S, Palmer RM, Morgan PR, Floyd PD. Immunohistochemical analysis of cells attached to teflon membranes following guided tissue regeneration. *J Periodontol*. 1992 Dec;63(12):969-73.
10. Matsuda M, Huh Y, Ji RR. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain. *J Anesth*. 2019 Feb;33(1):131-139.
11. Riesco N, Cernuda-Morollón E, Pascual J. Neuropeptides as a Marker for Chronic Headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2017 Apr;21(4):18.
12. Messali A, Sanderson JC, Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Buse DC, Varon SF, Stokes M, Lipton RB. Direct and Indirect Costs of Chronic and Episodic Migraine in the United States: A Web-Based Survey. *Headache*. 2016 Feb;56(2):306-22. doi: 10.1111/head.12755. Epub 2016 Feb 1. PMID: 26833083.
13. *Medicus*, Vol. 30 No 1 Migrena, 2021.: 17-25
14. Ahn AH. On the temporal relationship between throbbing migraine pain and arterial pulse. *Headache* 2010;50(9):1507-1510. doi:10.1111/j.1526- 4610.2010.01765.x

15. Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2013;12(5): 454-461. doi:10.1016/S1474-4422(13)70067-X
16. Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, et al. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation—a3T magnetic resonance angiography study. *Brain J Neurol* 2008;131(Pt 8):2192-2200. doi:10.1093/brain/awn094
17. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci* 1987;7(12):4129-4136. doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-12-04129.1987
18. Schramm S, Börner C, Reichert M, et al. Functional magnetic resonance imaging in migraine: a systematic review. *Cephalalgia Int J Headache* 2023;43(2):3331024221128278. doi: 10.1177/03331024221128278
19. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, Dalkara T. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science*. 2013 Mar 01;339(6123):1092-5.
20. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain*. 2019 Dec 23;20(1):117.
21. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002 Feb;8(2):136-42.
22. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermpohl D, Jin H, Wang X, Rosenberg GA, Lo EH, Moskowitz MA. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. 2004 May;113(10):1447-55.
23. Nosedá R, Bernstein CA, Nir RR, Lee AJ, Fulton AB, Bertisch SM, Hovaguimian A, Cestari DM, Saavedra-Walker R, Borsook D, Doran BL, Buettner C, Burstein R. Migraine photophobia originating in cone-driven retinal pathways. *Brain*. 2016 Jul;139(Pt 7):1971-86. doi: 10.1093/brain/aww119. Epub 2016 May 17. PMID: 27190022; PMCID: PMC4939697.
24. Anapindi KDB, Yang N, Romanova EV, Rubakhin SS, Tipton A, Dripps I, Sheets Z, Sweedler JV, Pradhan AA. PACAP and Other Neuropeptide Targets Link Chronic Migraine and Opioid-induced Hyperalgesia in Mouse Models. *Mol Cell Proteomics*. 2019 Dec;18(12):2447-2458.
25. Su M, Yu S. Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Mol Pain*. 2018 Jan-Dec;14:1744806918767697.

26. Deen M, Christensen CE, Hougaard A, Hansen HD, Knudsen GM, Ashina M. Serotonergic mechanisms in the migraine brain - a systematic review. *Cephalalgia*. 2017 Mar;37(3):251-264.
27. Deen M, Hansen HD, Hougaard A, Nørgaard M, Eiberg H, Lehel S, Ashina M, Knudsen GM. High brain serotonin levels in migraine between attacks: A 5-HT<sub>4</sub> receptor binding PET study. *Neuroimage Clin*. 2018;18:97-102.
28. Iyengar S, Johnson KW, Ossipov MH, Aurora SK. CGRP and the Trigeminal System in Migraine. *Headache*. 2019 May;59(5):659-681.
29. Edvinsson L. Role of CGRP in Migraine. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;255:121-130.
30. Leao A.A.P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol*. 1944;7:359–390. doi: 10.1152/jn.1944.7.6.359.
31. Ducros A., Tournier-Lasserre E., Bousser M.-G. The genetics of migraine. *Lancet Neurol*. 2002;1:285–293. doi: 10.1016/S1474-4422(02)00134-5.
32. Montagna P. Migraine: A genetic disease? *Neurol. Sci*. 2008;29:47–51. doi: 10.1007/s10072-008-0886-5.
33. Mulley J.C., Scheffer I.E., Petrou S., Dibbens L.M., Berkovic S.F., Harkin L.A. SCN1A mutations and epilepsy. *Hum. Mutat*. 2005;25:535–542. doi: 10.1002/humu.20178.
34. Ebrahimi-Fakhari D, Saffari A, Westenberger A, Klein C. The evolving spectrum of PRRT2-associated paroxysmal diseases. *Brain*. 2015 Dec;138(Pt 12):3476-95.
35. Jarvis SE, Zamponi GW. Masters or slaves? Vesicle release machinery and the regulation of presynaptic calcium channels. *Cell Calcium*. 2005 May;37(5):483-8.
36. Suzuki M, Van Paesschen W, Stalmans I, Horita S, Yamada H, Bergmans BA, Legius E, Riant F, De Jonghe P, Li Y, Sekine T, Igarashi T, Fujimoto I, Mikoshiba K, Shimadzu M, Shiohara M, Braverman N, Al-Gazali L, Fujita T, Seki G. Defective membrane expression of the Na(+)-HCO<sub>3</sub>(-) cotransporter NBCe1 is associated with familial migraine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Sep 07;107(36):15963-8.
37. de Vries B, Anttila V, Freilinger T, Wessman M, Kaunisto MA, Kallela M, Artto V, Vijfhuizen LS, Göbel H, Dichgans M, Kubisch C, Ferrari MD, Palotie A, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM., International Headache Genetics Consortium. Systematic re-evaluation of genes from candidate gene association studies in migraine using a large genome-wide association data set. *Cephalalgia*. 2016 Jun;36(7):604-14.
38. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018 Jan;38(1):1-211.

39. Medicus, Vol. 30 No 1 Migrena, 2021.: 39-44
40. Charles A. The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. *Headache*. 2013 Feb;53(2):413-9.
41. Karsan N, Goadsby PJ. Imaging the Premonitory Phase of Migraine. *Front Neurol*. 2020;11:140.
- 42.. Laurell K, Artto V, Bendtsen L, Hagen K, Häggström J, Linde M, Söderström L, Tronvik E, Wessman M, Zwart JA, Kallela M. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. *Cephalalgia*. 2016 Sep;36(10):951-9.
43. Hansen JM, Charles A. Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: lessons from clinical practice and RCTs. *J Headache Pain*. 2019 Sep 06;20(1):96.
44. van Dongen RM, Haan J. Symptoms related to the visual system in migraine. *F1000Res*. 2019;8
45. Pescador Ruschel MA, De Jesus O. Migraine Headache. [Updated 2023 Aug 23]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/>
46. Medicus, Vol. 30 No 1 Migrena, 2021.: 51-56
47. Types of migraine headaches: which type do you have?. (2022). Accessed: July 13, 2022: <https://www.webmd.com/migraines-headaches/migraine-headache-types>.
48. Medicus, Vol. 30 No 1 Migrena, 2021.: 57-66
49. Bašić Kes V, Supanc V, Zadro Matovina L, Grbić N, Zavoreo I, Lisak M I Sur. Preporuke za liječenje primarnih glavobolja Hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje Hrvatskog liječničkog zbora i Hrvatskog društva za prevenciju boli, Referentnog centra za glavobolju te Referentnog centra za dijagnostiku i liječenje boli Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske te Sekcije za glavobolju Hrvatskog neurološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora. *Acta Medica Croatica* [Internet]. 2022 [pristupljeno 06.05.2024.];76(2-3):201-210. dostupno Na: <https://Hrcak.Srce.Hr/294733>
50. Jančuljak D, Petravić D, Lakušić DM, Bačić K, Puretić MB, Hucika Z, i ostali. Hrvatske smjernice za specifično profilaktičko liječenje migrene monoklonskim antitijelima na peptid povezan s kalcitoninskim genom - CGRP (eptinezumab, fremanezumab i galkanezumab) i na CGRP receptor (erenumab). 2023. [pristupljeno 09.07.2023.] Dostupno na: <https://neurohr.org/Content/Documents/Hrvatske%20smjernice%20Mab%20CGRP%20za%20%20HND.pdf>
51. Hefer M, Puljak L, Kostić s. Neuroznanost. Medicinska naklada. Zagreb, 2016.

52. Bales TR, Lopez MJ, Clark J. Embryology, Eye. [Updated 2023 Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538480/>
53. Gupta MP, Herzlich AA, Sauer T, Chan CC. Retinal Anatomy and Pathology. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:7-17. doi: 10.1159/000431128. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26502225.
54. Vujosevic S, Parra MM, Hartnett ME, O'Toole L, Nuzzi A, Limoli C, Villani E, Nucci P. Optical coherence tomography as retinal imaging biomarker of neuroinflammation/neurodegeneration in systemic disorders in adults and children. *Eye (Lond)*. 2023 Feb;37(2):203-219. doi: 10.1038/s41433-022-02056-9. Epub 2022 Apr 15. Erratum in: *Eye (Lond)*. 2022 May 12;: PMID: 35428871; PMCID: PMC9012155.
55. Yu DY, Cringle SJ, Yu PK, Balaratnasingam C, Mehnert A, Sarunic MV, An D, Su EN. Retinal capillary perfusion: Spatial and temporal heterogeneity. *Prog Retin Eye Res*. 2019 May;70:23-54.
56. Burns SA, Elsner AE, Gast TJ. Imaging the Retinal Vasculature. *Annu Rev Vis Sci*. 2021 Sep 15;7:129-153. doi: 10.1146/annurev-vision-093019-113719. Epub 2021 Jun 25
57. Harriott, A.M., Takizawa, T., Chung, D.Y. et al. Spreading depression as a preclinical model of migraine. *J Headache Pain* 20, 45 (2019). <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1001-4>
58. Shibata Y. Migraine Pathophysiology Revisited: Proposal of a New Molecular Theory of Migraine Pathophysiology and Headache Diagnostic Criteria. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 27;23(21):13002. doi: 10.3390/ijms232113002. PMID: 36361791; PMCID: PMC9653875.
59. Wen KX, Mutlu U, Ikram MK, Kavousi M, Klaver CC, Tiemeier H, Franco OH, Ikram MA. The retinal microcirculation in migraine: The Rotterdam Study. *Cephalalgia*. 2018 Apr;38(4):736-743. doi: 10.1177/0333102417708774. Epub 2017 May 10. PMID: 28490188; PMCID: PMC5896692.
60. Chhabra N, Chiang CC, Di Nome MA, Houghton O, Carlin RE, O'Carroll CB, Dodick DW, Dumitrascu OM. Migrainous infarction of the eye: Two cases of monocular ischemic complications associated with retinal migraine. *Cephalalgia*. 2022 May;42(6):553-556. doi: 10.1177/03331024211056286. Epub 2021 Nov 17. PMID: 34786973.
61. Raga-Martínez I, Povedano-Montero FJ, Hernández-Gallego J, López-Muñoz F. Decrease Retinal Thickness in Patients with Chronic Migraine Evaluated by Optical Coherence Tomography. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Dec 20;13(1):5. doi: 10.3390/diagnostics13010005. PMID: 36611297; PMCID: PMC9818823.

62. Yilmaz A, Gok M, Altas H, Yildirim T, Kaygisiz S, Isik HS. Retinal nerve fibre and ganglion cell inner plexiform layer analysis by optical coherence tomography in asymptomatic empty sella patients. *Int J Neurosci*. 2020 Jan;130(1):45-51. doi: 10.1080/00207454.2019.1660328. Epub 2019 Sep 13. PMID: 31462116.
63. Kolb H. Inner Plexiform Layer. 2001 Jan 1 [Updated 2007 Mar 30]. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11536/>
64. Bouma BE, de Boer JF, Huang D, Jang IK, Yonetsu T, Leggett CL, Leitgeb R, Sampson DD, Suter M, Vakoc B, Villiger M, Wojtkowski M. Optical coherence tomography. *Nat Rev Methods Primers*. 2022;2:79. doi: 10.1038/s43586-022-00162-2. Epub 2022 Oct 13. PMID: 36751306; PMCID: PMC9901537.
65. Puliafito, C. A. et al. Imaging of macular diseases with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 102, 217–229 (1995).
66. Kim, S. et al. Intracoronary dual-modal optical coherence tomography-nearinfrared fluorescence structural–molecular imaging with a clinical dose of indocyanine green for the assessment of high-risk plaques and stent-associated inflammation in a beating coronary artery. *Eur. Heart J*. 37, 2833–2844 (2016).
67. Ascaso FJ, Marco S, Mateo J, Martínez M, Esteban O and Grzybowski A (2017) Optical Coherence Tomography in Patients with Chronic Migraine: Literature Review and Update. *Front. Neurol*. 8:684. doi: 10.3389/fneur.2017.00684
68. Zhang Y, Li N, Chen J, Wei H, Jiang SM, Chen XM. A new strategy to interpret OCT posterior pole asymmetry analysis for glaucoma diagnosis. *Int J Ophthalmol*. 2017 Dec 18;10(12):1857-1863. doi: 10.18240/ijo.2017.12.11.
69. Galetta KM, Calabresi PA, Frohman EM, Balcer LJ. Optical coherence tomography (OCT): imaging the visual pathway as a model for neurodegeneration. *Neurotherapeutics* (2011) 8:117–32. doi:10.1007/s13311-010-0005-1
70. Kirbas S, Turkyilmaz K, Anlar O, Tufekci A, Durmus M. Retinal nerve fiber layer thickness in Alzheimer disease. *J Neuroophthalmol* (2013) 33:58–61. Doi:10.1097/WNO.0b013e318267fd5f
71. Monterio ML, Fernandes DB, Apóstolos-Pereira SL, Callegaro D. Quantification of retinal neural loss in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis using Fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* (2012) 53:3959–66. doi:10.1167/iovs.11-9324

72. Friedman DI. The eye and headache. *Continuum* (2015) 21(4 Headache):1109–17. doi:10.1212/CON.0000000000000204
73. Russo A, Tessitore A, Tedeschi G. Migraine and trigeminal system-I can feel it coming. *Curr Pain Headache Rep* (2013) 17:367. doi:10.1007/s11916-013-0367-2
74. Kara SA, Erdemoglu AK, Karadeniz MY, Altinok D. Colour Doppler sonography of orbital and vertebral arteries in migraineurs without aura. *J Clin Ultrasound* (2003) 31:308–14. doi:10.1002/jcu.10181
75. Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol* (2015) 14:81–91. doi:10.1016/S1474-4422(14)70193-0
76. Abdul-Rahman AM, Gilhotra JS, Selva D. Dynamic focal retinal arteriolar vasospasm in migraine. *Indian J Ophthalmol* (2011) 59:51–3. doi:10.4103/0301-4738.73717
77. Agostoni E, Rigamonti A. Migraine and small vessel diseases. *Neurol Sci* (2012) 33:51–4. doi:10.1007/s10072-012-1041-x
78. Petzova statistika: osnovne statističke metode za nematematičare. B Petz, V Kolesarić, D Ivanec, G Milas, A Podlesek, Z Galić. Naklada Slap, 2012.
79. Goadsby PJ. Chapter 422: migraine and other primary headache disorders. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine 20/E (Vol1 & Vol2)*. New York, NY: McGraw-Hill Education; (2018).
80. Sacco S, Braschinsky M, Ducros A, Lampl C, Little P, van den Brink AM, et al. European headache federation consensus on the definition of resistant and refractory migraine. *J Headache Pain*. (2020) 21:76. 10.1186/s10194-020-01130-5
81. Straube A, Andreou A. Primary headaches during lifespan. *J Headache Pain*. (2019) 20:35. 10.1186/s10194-019-0985-0
82. Andreou AP, Edvinsson L. Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition. *J Headache Pain*. (2019) 20:117. 10.1186/s10194-019-1066-0
83. Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life. *J Headache Pain*. (2019) 20:41. 10.1186/s10194-019-0993-0
84. Burch RC, Buse DC, Lipton RB (2019) Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin* 37(4):631–649
85. Burch R, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: figures and trends from government health studies. *Headache* 2018;58(4):496–505.

86. Eltrafi, A., Shrestha, S., Ahmed, A. *et al.* Economic burden of chronic migraine in OECD countries: a systematic review. *Health Econ Rev* 13, 43 (2023).  
<https://doi.org/10.1186/s13561-023-00459-2>
87. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain*. 2016 Dec;17(1):104. doi: 10.1186/s10194-016-0699-5. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27844455; PMCID: PMC5108738.
88. Guldiken B, Guldiken S, Taskiran B, Koc G, Turgut N, Kabayel L, et al. Migraine in metabolic syndrome. *Neurologist*. 2009;15:55–8.
89. 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;81:428–32.
90. Gür-Özmen S, Karahan-Özcan R. Iron Deficiency Anemia Is Associated with Menstrual Migraine: A Case-Control Study. *Pain Med*. 2016;17:596–605.
91. Grangeon L, Lange KS, Waliszewska-Prosół M, Onan D, Marschollek K, Wiels W, Mikulenska P, Farham F, Gollion C, Ducros A; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Genetics of migraine: where are we now? *J Headache Pain*. 2023 Feb 20;24(1):12. doi: 10.1186/s10194-023-01547-8. PMID: 36800925; PMCID: PMC9940421.
92. Podraza K, Bangera N, Feliz A, Charles A. Reduction in retinal microvascular perfusion during migraine attacks. *Headache*. 2024; 64: 16-36. doi:10.1111/head.14654
93. Aumann S, Donner S, Fischer J, et al. Optical Coherence Tomography (OCT): Principle and Technical Realization. 2019 Aug 14. In: Bille JF, editor. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 3. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554044/> doi: 10.1007/978-3-030-16638-0\_3
94. Abdelghaffar, M., Hussein, M., Thabet, N.H. *et al.* The potential impact of migraine headache on retinal nerve fiber layer thickness. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 58, 141 (2022). <https://doi.org/10.1186/s41983-022-00570-x>
95. Maria Satue, Javier Obis, Maria J. Rodrigo, Sofia Otin, Maria I. Fuertes, Elisa Vilades, Hector Gracia, Jose R. Ara, Raquel Alarcia, Vicente Polo, Jose M. Larrosa, Luis E. Pablo, Elena Garcia-Martin, "Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases", *Journal of Ophthalmology*, vol. 2016, Article ID 8503859, 9 pages, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/8503859>



96. Ran A.R., Cheung C.Y., Wang X., Chen H., Luo L.Y., Chan P.P., Wong M.O., Chang R.T., Mannil S.S., Young A.L., et al. Detection of glaucomatous optic neuropathy with spectral-domain optical coherence tomography: A retrospective training and validation deep-learning analysis. *Lancet Digit. Health*. 2019;1:e172–e182. doi: 10.1016/S2589-7500(19)30085-8.
97. Daneshvar R., Yarmohammadi A., Alizadeh R., Henry S., Law S.K., Caprioli J., Nouri-Mahdavi K. Prediction of Glaucoma Progression with Structural Parameters: Comparison of Optical Coherence Tomography and Clinical Disc Parameters. *Am. J. Ophthalmol.* 2019;208:19–29. doi: 10.1016/j.ajo.2019.06.020.
98. Gupta S., Zivadinov R., Ramanathan M., Weinstock-Guttman B. Optical coherence tomography and neurodegeneration: Are eyes the windows to the brain? *Expert Rev. Neurother.* 2016;16:765–775. doi: 10.1080/14737175.2016.1180978.
99. González de la Aleja J., Guerrero-Molina M., Saíz-Díaz R.A., López-Muñoz F., Raga-Martínez I., Hernández-Gallego J., Navarrete-Chamorro P., Povedano-Montero F.J. Peripapillary retinal nerve fibre layer thinning in genetic generalized epilepsy. *Seizure*. 2019;71:201–206. doi: 10.1016/j.seizure.2019.07.022.
100. Álvarez-Sesmero S., Povedano-Montero F.J., Arias-Horcajadas F., Marín-Mayor M., Navarrete-Chamorro P., Raga-Martínez I., Rubio G., López-Muñoz F. Retinal Nerve Fiber Layer in Patients with Alcohol Use Disorder. *Appl. Sci.* 2019;9:5331. doi: 10.3390/app9245331.
101. Cunha LP, Pires LA, Cruzeiro MM, Almeida ALM, Martins LC, Martins PN, Shigaeff N, Vale TC. Optical coherence tomography in neurodegenerative disorders. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022 Feb;80(2):180-191. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2021-0134. PMID: 35352756; PMCID: PMC9648920.
102. den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ, Bouwman FH. Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017 Jan 25;6:162-170. doi: 10.1016/j.dadm.2016.12.014. PMID: 28275698; PMCID: PMC5328759.
103. Sacco S, Ricci S, Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management. *Cephalalgia* (2012) 32:785–95. doi: 10.1177/0333102412451361
104. Larrosa-Campo D, Ramón-Carbajo C, Para-Prieto M, Calleja-Puerta S, Cernuda-Morollón E, Pascual J. Migraine as a vascular risk factor. *Rev Neurol* (2012) 55:349–58.
105. Gonçalves FM, Luizon MR, Speciali JG. Haplotypes in candidate genes related to nitric oxide pathway and vascular permeability associated with migraine and aura. *J Headache Pain* (2012) 13:335–6. doi: 10.1007/s10194-012-0438-5

106. Tan FU, Akarsu C, Gullu R. Retinal nerve fiber layer thickness is unaffected in migraine patients. *Acta Neurol Scand* (2005) 112:19–23. 10.1111/j.1600-0404.2005.00423.x
107. Charles A, Hansen JM. Migraine-aura: new ideas about cause, classification and clinical significance. *Curr Opin Neurol* (2015) 28:255–60. 10.1097/WCO.0000000000000193
108. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology* (2007) 68:1563–70. 10.1212/01.wnl.0000260964.28393.ed
109. Abdelghaffar, M., Hussein, M., Thabet, N.H. et al. The potential impact of migraine headache on retinal nerve fiber layer thickness. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 58, 141 (2022). <https://doi.org/10.1186/s41983-022-00570-x>
110. Simsek IB. Retinal nerve fibre layer thickness of migraine patients with or without white matter lesions. *Neuroophthalmology* (2016) 41:7–11. 10.1080/01658107.2016.1243131
111. Gunes A, Demirci S, Tok L, Tok O, Demirci S, Kutluhan S. Is retinal nerve fiber layer thickness change related to headache lateralization in migraine? *Korean J Ophthalmol* (2016) 30:134–9. 10.3341/kjo.2016.30.2.134
112. Ekinçi M, Ceylan E, Cagatay HH, Keles S, Hüseyinoglu N, Tanyildiz B, et al. Retinal nerve fibre layer, ganglion cell layer and choroid thinning in migraine with aura. *BMC Ophthalmol* (2014) 14:75. 10.1186/1471-2415-14-75
113. Hougaard A, Amin FM, Hoffmann MB, Larsson HB, Magon S, Sprenger T, et al. Structural gray matter abnormalities in migraine relate to headache lateralization, but not aura. *Cephalalgia* (2015) 35:3–9. 10.1177/0333102414532378
114. Reggio E, Chisari CG, Ferrigno G, Patti F, Donzuso G, Sciacca G, et al. Migraine causes retinal and choroidal structural changes: evaluation with ocular coherence tomography. *J Neurol* (2017) 264:494–502. 10.1007/s00415-016-8364-0
115. Feng YF, Guo H, Huang JH, Yu JG, Yuan F. Retinal nerve fiber layer thickness changes in migraine: a meta-analysis of case-control studies. *Curr Eye Res* (2016) 41:814–22. doi:10.3109/02713683.2015.1056373
116. Killer HE, Forrer A, Flammer J. Retinal vasospasm during an attack of migraine. *Retina* (2003) 23:253–4. doi:10.1097/00006982-200304000-00023
117. Labib, D.M., Hegazy, M., Esmat, S.M. et al. Retinal nerve fiber layer and ganglion cell layer changes using optical coherence tomography in patients with chronic migraine: a case-control study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* 56, 86 (2020). <https://doi.org/10.1186/s41983-020-00218-8>

118. Yülek F, Dirik EB, Eren Y, Simavlı H, Ugurlu N, Cagil N, et al. Macula and retinal nerve fiber layer in migraine patients: analysis by spectral domain optic coherence tomography. *Semin Ophthalmol* (2015) 30:124–8. doi:10.3109/08820538.2013.833270
119. Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health* (1990) 13:227–36. doi:10.1002/nur.4770130405

## 11. ŽIVOTOPIS

### OSOBNI PODATCI

Ime i prezime: Anamarija Soldo Koruga

Datum i mjesto rođenja: 1. srpnja 1985. godine u Osijeku

Adresa: Hrvatske Republike 11, 31000 Osijek

Tel: 0912030406

E-mail: anamarijasoldo@gmail.com

### RADNO ISKUSTVO

18. svibnja 2021. – danas: specijalist neurolog u Zavodu za neurorehabilitaciju i neuroimunologiju s poliklinikom i dnevnom bolnicom, Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek (Hrvatska)

5. svibnja 2020.– danas: asistent u nepunom radnom vremenu na Katedri za neurologiju i neurokirurgiju, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek (Hrvatska)

18. srpnja 2016.– 4. svibnja 2020.: naslovni asistent na Katedri za neurologiju i neurokirurgiju, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek (Hrvatska)

19. listopada 2012. – 17. svibnja 2021.: liječnik na specijalizaciji iz neurologije, Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek (Hrvatska)

3. listopada 2010. – 4. listopada 2011.: pripravnički staž doktora medicine, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek (Hrvatska)

### OBRAZOVANJE

18. svibanj 2021. – danas: specijalist neurolog u Zavodu za neurorehabilitaciju i neuroimunologiju s poliklinikom i dnevnom bolnicom, Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek (Hrvatska)

listopad 2010. – danas: Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek (Hrvatska)

18. svibnja 2021. – danas: liječnik na specijalizaciji iz neurologije, Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Osijek, Osijek (Hrvatska)

rujan 2004. – lipanj 2010.: doktor medicine, studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku, Osijek (Hrvatska)

rujan 2000. – svibanj 2004.: Prva privatna gimnazija s pravom javnosti u Osijeku Gaudeamus, Osijek (Hrvatska)

### **INOZEMNE EDUKACIJE**

1. Netherlands Institute for Health Science, Erasmus MC, *Erasmus Summer Programme: courses: Principles of Research in Medicine and Epidemiology, Conceptual Foundation of Epidemiologic Study Design, Practice of Epidemiologic Analysis*; Rotterdam, Nizozemska, 5. – 25. kolovoza 2018. – polaznik
2. *Region Europe Preceptorship Program in Multiple Sclerosis: The clinical relevance of brain atrophy Multiple Sclerosis*, Multiple Sclerosis Centre of Catalonia, Hospital Universitaria Vall d'Hebron, Barcelona, Španjolska, 4. – 5. svibnja 2015. – polaznik
3. *Region Europe Preceptorship Program in Multiple Sclerosis: MS patient treatment and management*, Multiple Sclerosis Centre of Catalonia, Hospital Universitaria Vall d'Hebron, Barcelona, Španjolska, 11. – 12. studenog 2019. – polaznik
4. Niemann Pick C Preceptorship, Salford Royal, University Teaching Hospital, The Mark Holland Metabolic Unit, Manchester, UK, 4 – 5. veljače 2016. – polaznik

### **PROJEKTI**

#### **Međunarodni znanstveni i stručni projekti**

1. Procjena opterećenja osoba s multiplom sklerozom komorbiditetnim epileptičkim napadajima/epilepsijom u balkanskoj kohorti bolesnika - multicentrična internacionalna

studija u Balkanskoj regiji u fazi provođenja od 2016. do 2024.: Hrvatska, Bosna i Hercegovina, Srbija, Bugarska, Rumunjska i Crna Gora, voditelji projekta: prof. dr. sc. Jelena Drulović, dr. med. i prof. dr.sc. Dragoslav Sokić, dr, med., Klinika za neurologiju Kliničkog centra Srbije Medicinskog fakulteta u Beogradu, Srbija. Voditelj istraživanja u Kliničkom bolničkom centru Osijek, Osijek, Hrvatsja: prof. dr. sc. Butković Soldo S., suradnik na projektu: Soldo Koruga A.

### **Domaći znanstveni i stručni projekti**

1. Faktor diferencijacije rasta 15 (GDF-15) kao prediktor kliničkog tijeka bolesti i ishoda u bolesnika s COVID-19 (IP17). Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, 2023. – 2024., voditeljica projekta: doc. dr. sc. Lišnjić D., suradni na projektu: Soldo Koruga A.
2. Odnos mikrobioma i aktivnosti bolesti u kroničnim upalnim bolestima crijeva kod djece (IP18). Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, 2022. – 2023., voditeljica: doc. dr. sc. Jakovljević G., suradnik na projektu: Soldo Koruga A.
3. Kliničke značajke i molekularna epidemiologija COVID-19 infekcije na području Osječko-baranjske županije (IP11), Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayera u Osijeku, 2020. Voditeljica projekta prof. dr. sc. Perić Lj., suradnik na projektu: Soldo Koruga A.
4. Utjecaj centralno uzrokovane boli na spoznajna oštećenja u bolesnika s multiplom sklerozom i njihov uzajamni učinak na kvalitetu života, VIF2018-2020, Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayer u Osijeku, 2018. – 2020. Voditelj projekta prof. dr. sc. Jančuljak D., suradnik na projektu: Soldo Koruga A.
5. Neurorehabilitacija – terapija biljkama, VIF 2017-2018, Medicinski fakultet Sveučilišta J.J. Strossmayer u Osijeku, 2018. – 2020. Voditelj projekta prof. dr. sc. Butković Soldo S., suradnik na projektu: Soldo Koruga A.

**OBJAVLJENI ZNANSTVENI I STRUČNI RADOVI**

**Popis indeksiranih radova objavljenih u časopisima koji su zastupljeni u publikaciji Scopus, indeksirani u međunarodnoj indeksnoj publikaciji Science Citation Index Expanded (SCIE) te zastupljeni u bazi podataka Web of Science Core Collection:**

1. Rončević A, Koruga N, **Soldo Koruga A**, et al. Personalized Treatment of Glioblastoma: Current State and Future Perspective. *Biomedicines*. 2023;11(6):1579.
2. Rončević A, Koruga N, **Soldo Koruga A**, et al. MALDI Imaging Mass Spectrometry of High-Grade Gliomas: A Review of Recent Progress and Future Perspective. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(2):838-851.
3. Perković R, Hrvoić L, Mandić I, **Koruga AS**, Soldo SB. Novel mutation for SCA40 with initial presentation as retinitis pigmentosa. *Acta Neurol Belg*. 2022;10.1007
4. Koruga N, Rončević A, **Soldo Koruga A**, Sabadi D, Drenjančević D, Prica A, et al. Aggressive Pyogenic Spondylitis Caused by *S. constellatus*: A Case Report. *Diagn*. 2022;12(11).
5. Koruga N, Pušeljić S, Tomac V, et al. Severe Cranio-Cervical Stenosis in a Child with Saul-Wilson Syndrome: A Case Report. *Children (Basel)*. 2022;9(4):532.
6. Koruga N, Pekmezović T, Tomaš I, **Soldo Koruga A**, Marjanović K, Rajc J et al. Impact of Neurotropic Viruses on Survival of Patients with Surgically Treated Glioblastoma. *Acta Clin Croat*. 2022;61(3):476-81.
7. Koruga N, **Soldo Koruga A**, Rončević R, Turk T, Kopačin V, Kretić D, et al. Telemedicine in Neurosurgical Trauma during the COVID-19 Pandemic: A Single-Center Experience. *Diagn*. 2022;12(9).
8. Koruga N, Pekmezović T, Tomaš I, **Koruga AS**, Soldo SB, Užarević Z, et al. Factors affecting outcome in the treatment of glioblastoma. *Acta Clin Croat*. 2021;60(3):373-8.
9. Koruga N, **Koruga AS**, Hećimović I, Kondža G, Bakran Ž, Zubčić V, et al. Lumbar spondyloptosis after severe polytrauma: A case report. *Acta Clin Croat*. 2020;59(3):555-9.

10. Maslovara S, Butkovic Soldo S, Sestak A, Milinkovic K, Rogic-Namacinski J, **Soldo A**. 25 (OH) D3 levels, incidence and recurrence of different clinical forms of benign paroxysmal positional vertigo. *Brazilian J Otorhinolaryngol*. 2018;84(4):453-9. Q2, SJR 0.540.
11. Koruga N, **Soldo Koruga A**, Butković Soldo S, Kondža G. Posterior penetrating injury of the neck: A case report. *Acta Clin Croat*. 2018;57(4):776-9. Q3, SJR 0.246.
12. Pasic MB, Vidrih B, Sarac H, Pasic H, Vujević L, **Koruga AS**, et al. Clinical trials in developing countries - ethical considerations. *Psychiatr Danub*. 2018;30(3):285-91. Q3, SJR 0.319.
13. Marcinko Budincevic A, Pavlovic T, **Soldo Koruga A**, Budincevic H. Parkinsonism due to Fahr's disease with previous carbon monoxide intoxication. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(4):689-90. Q3, SJR 0.434.
14. Titlić M, Alfifirević S, Kolić K, **Soldo A**, Tripalo AB. Morphological manifestations of the Dandy Walker syndrome in female members of a family. *Coll Antropol*. 2015;39(1):225-8. Q2, SJR 0.338.

#### KNJIGE I POGLAVLJA U KNJIGAMA

1. Butković Soldo S, Paradžiković N, **Soldo Koruga A**, urednici. Biljni antioksidansi kao pomoć kod liječenja neuroloških oboljenja. Osijek: Medicinski fakultet, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku; 2022.
2. Butković Soldo S, urednik. Parkinsonova bolest i bolesti pokreta. Osijek: Medicinski fakultet, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku; 2022.
  - 2.1. Butković Soldo S, **Soldo Koruga A**. Neurorehabilitacija Parkinsonove bolesti. U: Butković Soldo S, urednik. Parkinsonova bolest i bolesti pokreta. Osijek: Medicinski fakultet, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku; 2022. str. 179 – 203.
3. **Soldo Koruga A**. Crijevna mikrobiota i neuromuskularne bolesti. U: Bilić E, urednik. Smjernice za liječenje neuromuskularnih bolesti 2.dio. Zagreb: Medicinska naklada; 2022.



4. Sekelj A, Maslovara S, Butković Soldo S, urednici. Multidisciplinarni pristup vrtoglavicama. Osijek: Medicinski fakultet, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku; 2021.
  - 4.1. Butković Soldo S, **Soldo Koruga A.** Neurološka i vestibularna rehabilitacija. U: Sekelj A, Maslovara S, Butković Soldo S, urednici. Multidisciplinarni pristup vrtoglavicama. Osijek: Medicinski fakultet, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku; 2021. str. 313 – 332.
5. Butković Soldo S, Kušan D, urednici. Neurologija u Osijeku. Osijek: Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku; 2015.
  - 5.1. Butković Soldo S, **Soldo Koruga A.** Klinika za neurologiju u 21. Stoljeću (2002. – 2015.) U: Butković Soldo S, Kušan D, urednici. Neurologija u Osijeku. Osijek: Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku; 2015. str. 105 – 123.
  - 5.2. Butković Soldo S, **Soldo Koruga A,** Parađiković N. Razvoj referentnog centra za neurorehabilitaciju i resturativnu neurologiju. U: Butković Soldo S, Kušan D, urednici. Neurologija u Osijeku. Osijek: Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište J. J. Strossmayera u Osijeku; 2015. str. 127 – 150.
6. Bašić S, Butković Soldo S i sur. Epilepsija i ostali poremećaji svijesti, klasifikacija, dijagnostika i liječenje. Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku; 2015.
  - 6.1. Filipčić I, **Soldo A.** Svijest i poremećaji svijesti u psihijatriji. U: Bašić S, Butković Soldo S i sur. Epilepsija i ostali poremećaji svijesti, klasifikacija, dijagnostika i liječenje. Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku; 2015. str. 49 – 52

#### **ORGANIZACIJE POSLIJEDIPLOMSKIH TEČAJEVA TRAJNE EDUKACIJE**

1. Programa stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije Rijetke bolesti u neurologiji. Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku. Osijek, 23. – 24. 2. 2024. voditelji tečaja: Butković Soldo S, **Soldo Koruga A.**
2. Programa stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije Multipla skleroza jučer,

danas, sutra. Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku. Osijek, 30. 6. – 1. 7. 2023. voditelji tečaja: Butković Soldo S, **Soldo Koruga A.**

3. Programa stalnog medicinskog usavršavanja I. kategorije Rijetke bolesti u neurologiji. Medicinski fakultet Sveučilišta J. J. Strossmayera u Osijeku. Osijek, 26. – 27. 2. 2023. voditelji tečaja: Butković Soldo S, **Soldo Koruga A.**

#### **ORGANIZACIJA SIMPOZIJA I KONGRESA**

1. *5. Hrvatski kongres iz neurorehabilitacije i restauracijskoneurologije s međunarodnim sudjelovanjem*, Osijek, 11. – 14. 11. 2015., član Organizacijskog odbora i tehnički urednih zbornika sažetaka
2. *6. Hrvatski kongres iz neurorehabilitacije i restauracijskoneurologije s međunarodnim sudjelovanjem*, Osijek, 6. – 9. 5. 2018., član Organizacijskog odbora i tehnički urednih zbornika sažetaka
3. *7. Hrvatski kongres iz neurorehabilitacije i restauracijske neurologije s međunarodnim sudjelovanjem*, Osijek, 14. – 17. 5. 2023., tajnik Organizacijskog odbora

**PRILOG**

Prilog 1. Demografski upitnik za osobe s migrenom

**Prilog 1. Demografski upitnik za osobe s migrenom**

1. Redni broj \_\_\_\_\_
2. Ime i prezime \_\_\_\_\_
3. JMBG/OIB /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/
4. Datum rođenja /\_/ /\_/ /\_/\_/
5. Adresa (ulica i broj, mjesto) \_\_\_\_\_
6. Broj telefona /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/ , mobitel: /\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/
7. Spol M Ž
8. Da li je blizanac da ne (jednojjajčani/ dvojajčani)
9. Zanimanje 1-zaposlen, radi izvan kuće, 2-zaposlen, radi od kuće, 3-učenik/student,  
4-nezaposlen, traži posao, 5-nezaposlen, ne traži posao,  
6-umirovljenik\* (podvući: starosna, invalidska, obiteljska mirovina)  
(opis) \_\_\_\_\_
10. Bračno stanje 1-neoženjen/neudana, 2-živi sa partnerom, 3-oženjen/udana,  
4-razveden/razvedena, 5-udovac/udovica
11. Komorbiditet da ne
- Ako da koji \_\_\_\_\_, godina početka \_\_\_\_\_, terapija \_\_\_\_\_
- Ako da koji \_\_\_\_\_, godina početka \_\_\_\_\_, terapija \_\_\_\_\_
- Ako da koji \_\_\_\_\_, godina početka \_\_\_\_\_, terapija \_\_\_\_\_
- Ako da koji \_\_\_\_\_, godina početka \_\_\_\_\_, terapija \_\_\_\_\_
- Ako da koji \_\_\_\_\_, godina početka \_\_\_\_\_, terapija \_\_\_\_\_
- \* Posebnu pažnju tijekom odgovora na postavljeno pitanje obratiti na sljedeće skupine bolesti: neurodegenerativne bolesti, demijelinizacijske bolesti, infarkti a. centralis retine, od ranije poznata atrofija očnog živca, mreene, dijabetička makulopatija i retinopatija, bilo koja patologija mrežnice stražnjeg pola oka, posttraumatska zbivanja oka, sistemske bolesti s utjecajem na oko. Tijekom odgovora obratite se istraživačku ukoliko je potrebno detaljnije objašnjenje.
- Postojanja refrakcijskih grešaka (napisati točnu dioptriju, nosi li korekciju: naočale ili kontaktne leće): \_\_\_\_\_
12. Navike:
- Alkohol: \_\_\_\_\_, droge \_\_\_\_\_, pušenje: \_\_\_\_\_

OSOBNJA ANAMNEZA O MIGRENI (dobiju se anamnestički te uvidom u medicinsku dokumentaciju):

13. Kada se javila prva migrenska glavobolja (godina života): \_\_\_\_\_

14. Kada Vam je dijagnosticirana migrena (godina života) \_\_\_\_\_

15. Neurološki status: \_\_\_\_\_

16. Učinjena prethodna neuroradiološka, neurosonološka i neurofiziološka obrada te rezultati iste: \_\_\_\_\_

17. Pozitivna obiteljska anamneza za migrene:        da        ne

Ukoliko je odgovor da, molim Vas da navedete o kojem se članu obitelji radi:

18. Imate li auru koja prethodi migrenskoj glavobolji:        da        ne

Ukoliko je odgovor da, molim Vas da navedene koje simptome aure imate:

Prosječno trajanje aure izraženo u minutama: \_\_\_\_\_

19. Podaci o migreni

Lokalizacija: \_\_\_\_\_

Kvaliteta/karakter boli: \_\_\_\_\_

Intenzitet (anamnestički i uvidom u VAS skalu i dnevnik glavobolje):

Trajanje napada migrene (zaokružite) :

a) kraće od 4 sata    b) 4-72 sata    c) duže od 72 sata

Učestalost migrenskih napada (zaokružite) :

a) rjeđe od 1 mjesečno    b) 1-2 puta mjesečno    c) 3 i više puta mjesečno\*

\* molim navesti točan broj napada \_\_\_\_\_

Pridruženi simptomi:

a) fotofobija    b) fonofobija    c) mučnina i povraćanje

Simptomi prodroma i njihovo trajanje ukoliko postoje:

Simptomi postdroma i njihovo trajanje ukoliko postoje:

Vrijeme proteklo od završetka zadnjeg migrenskog napada do trenutka OCT snimka-izraženo u satima: \_\_\_\_\_

Vrijeme proteklo od uzimanja zadnje doze akutne terapije za migrenski napada do trenutka OCT snimka-izraženo u satima: \_\_\_\_\_

Invazivne metode liječenja migrene:

\_\_\_\_\_

Alternativne metode liječenje boli: \_\_\_\_\_

20. Akutna terapija za migrenu:

Ako da koja \_\_\_\_\_, vrijeme uzimanja početka (godine) \_\_\_\_\_,  
razlog prestanka \_\_\_\_\_,  
učinkovitost terapije \_\_\_\_\_

Ako da koja \_\_\_\_\_, vrijeme uzimanja početka (godine) \_\_\_\_\_,  
razlog prestanka \_\_\_\_\_,  
učinkovitost terapije \_\_\_\_\_

Ako da koja \_\_\_\_\_, vrijeme uzimanja početka (godine) \_\_\_\_\_,  
razlog prestanka \_\_\_\_\_,  
učinkovitost terapije \_\_\_\_\_

Ako da koja \_\_\_\_\_, vrijeme uzimanja početka (godine) \_\_\_\_\_,  
razlog prestanka \_\_\_\_\_,  
učinkovitost terapije \_\_\_\_\_

21. Profilaktička terapija za migrenu:

Ako da koja \_\_\_\_\_, vrijeme uzimanja početka (godine) \_\_\_\_\_,  
razlog prestanka \_\_\_\_\_,  
učinkovitost terapije \_\_\_\_\_

Ako da koja \_\_\_\_\_, vrijeme uzimanja početka (godine) \_\_\_\_\_,  
razlog prestanka \_\_\_\_\_,  
učinkovitost terapije \_\_\_\_\_

Ako da koja \_\_\_\_\_, vrijeme uzimanja početka (godine) \_\_\_\_\_,  
razlog prestanka \_\_\_\_\_,  
učinkovitost terapije \_\_\_\_\_

Napomena: \_\_\_\_\_

Datum popunjavanja prijave \_\_\_\_\_