

Cluster glavobolja

Bezić-Sinjicki, Nada; Šepić-Grahovac, Dubravka; Sepčić, Juraj

Source / Izvornik: **Acta Facultatis Medicae Fluminensis, 1988, 13, 31 - 39**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljeni verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:552461>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International/Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



CLUSTER GLAVOBOLJA

CLUSTER HEADACHE

NADA BEZIĆ-SINJICKI, DUBRAVKA ŠEPIĆ-GRAHOVAC, JURAJ SEPČIĆ

Klinika za neurologiju
Klinički bolnički centar
Medicinski fakultet
51000 Rijeka

Pregledni članak

Review

Ključne riječi: cluster glavobolja; patofiziologija; liječenje

Key words: cluster headache; pathophysiology; treatment

Sažetak

Cluster glavobolja je oblik snažne, intermitentne glavobolje isključivo hemikranične lokalizacije, karakterizirane razdobljima sva-kodnevnih višekratnog javljanja bola i prateće homolateralne autonome simptomatologije što se izmjenjuju s asimptomatskim intervalima neodređena trajanja. U nomenklaturi postoji mnoštvo sinonima od kojih se najčešće koristi naziv cluster headache. Patofiziologija cluster glavobolje predmet je mnogih istraživanja. U posljednje vrijeme veća pažnja pridaje se teoriji o ulozi supstancije P u patogenezi cluster glavobolje, no točan patofiziološki mehanizam još nije definiran. Na osnovi karakteristične simptomatologije dijagnoza se postavlja relativno lako. Najčešće je potrebno diferencijalno-dijagnostički razlikovati klasičnu i običnu migrenu, neuralgiju trigeminusa i kroničnu paroksizmalnu hemikraniju. Provodenje dopunskih pretraga opravdano je u atipičnoj kliničkoj slici ili modificiranoj simptomatologiji cluster glavobolje. Jasna klinička slika ne zahtijeva dopunska obradu. Medicamentozna terapija cluster glavobolje je podijeljena na simptomatičku i profilaktičku. Neurokirurški tretman se provodi jedino u slučaju kad prethodna medicamentozna terapija nije dovela do poboljšanja. Djelotvorne terapijske sheme nema, pa je tretman potrebno prilagoditi epizodnom, odnosno kroničnom obliku bolesti.

Summary

Cluster headache is a strong, intermittent headache of hemicranial localisation. It is characterised by periods of daily reiterated occurrence and accompanying homolateral symptomatology, which interchanges with asymptomatic intervals of indefinite duration. In nomenclature there are many synonyms of which the most frequent is cluster headache. The pathophysiology of cluster headache is the subject of many studies. In recent times greater significance is given to the theory about the role which substance P has in the pathogenesis of cluster headache, but the exact pathophysiological mechanism has not yet been defined. Cluster headache is relatively easily diagnosed due to its characteristic symptomatology. Differentially-diagnostically it is most frequently necessary to distinguish between classic and ordinary migraine, trigeminal neuralgia and chronic paroxysmal hemicrania. Additional tests are justified with an atypical clinical picture or with modified symptomatology of cluster headache. A clear clinical picture does not demand additional tests. The medicamentous therapy of cluster headache is divided into symptomatic and prophylactic. Neurosurgical treatment remains the last resort in cases where previous medicamentous therapy gave no improvement. An effective therapeutic scheme does not exist, so the treatment should be adjusted to either episodic or chronic form of the disease.

Primljeno

1987 - 10 - 28

Received

NOMENKLATURA CLUSTER GLAVOBOLJE

U proteklih šezdeset godina nomenklatura cluster glavobolje mijenjala se paralelno s aktualnim patofiziološkim istraživanjima posvećenim toj vrsti glavobolje. Kliničke karakteristike cluster glavobolje prvi je opisao Harris 1926. godine pod nazivom migrainous neuralgia ili periodic migrainous neuralgia. Deset godina kasnije prvobitni naziv

zamjenjuje nazivom neuralgia ciliare. Godine 1929. Horton toj glavobolji daje naziv eritromelalgija, a kasnije koristi termin cephalalgia hystaminica. Brickner koristi naziv cephalalgia autonoma, Gardner neuralgia petrosa, a u djelima Vaila nailazimo na termin neuralgia Vidiana. Martinetti uvodi termin syndroma neuro-vegetativo-vasco-

lare del capo. Bing tu simptomatologiju opisuje kao erithroprosopalgiju, Pasteur-Valery i Radot kao syndrome de vasodilatation hémicephalique d'origine sympathique. Napoljan 1952. godine Kunkle uvodi termin cluster headache što je i danas najčešće korišteni naziv. U literaturi francuskoga govornog područja taj oblik glavobolje naziva se céphalée en grappe, céphalée en chapelet, a često se koristi i naziv algie vasculaire de la face. Talijanski autori cluster prevode s »grappolo«, pa stoga termin cefalea a grappolo. U Njemačkoj autori koriste naziv cluster-Kopfschmerz. Najčešći termini koji se mogu naći u našoj literaturi su Hortonova glavobolja, histaminska glavobolja, cluster glavobolja i algički vaskularni sindrom lica.

Kasnijim istraživanjima je ustvrđeno da nazivi erithroprosopalgia i neuralgia Vidiana nisu sinonimi za cluster glavobolju, već su posebni klinički entiteti. U daljem tekstu služit će se kraticom CH (cluster headache ili cephalgia Hortonii).

DEFINICIJA

Kako je moguće precizno definirati jedino simptomatologiju, zasada ne postoji općeprihvaćena adekvatna definicija CH. Sintezom pojedinih dijelova različitih definicija dobiva se ovo određenje: »Cluster glavobolje je oblik snažne, intermitentne glavobolje isključivo hemikranične lokalizacije, karakterizirana razdobljima svakodnevna, višekratnog javljanja bolova i prateće autonomne simptomatologije što se izmjenjuju s asimptomatskim intervalima neodređena trajanja.«

AKTUALNA KLASIFIKACIJA I OBLICI CLUSTER GLAVOBOLJE

S obzirom na još nerasvijetljenu patofiziologiju, uz indikacije da bi mogla biti vaskularne prirode, cluster glavobolja se najčešće ubraja u vaskularne glavobolje migrenskog tipa.⁸ Opisuje se i kao migrenoformna varijanta vazomotorne glavobolje ili jednostavno kao varijanta hemikranije.² Prema drugoj klasifikaciji²³ cluster glavobolja se ubraja u kronične rekurirajuće glavobolje. Najnovijom klasifikacijom⁴² se CH i kronična paroksizmalna hemikranija izdvajaju iz grupe migrenoznih glavobolja kao posebni klinički entiteti.

S obzirom na kliničku sliku razlikujemo *epizodni i kronični oblik CH*. U češće zastupljenu epizodnom obliku CH se ponavlja s karakterističnim periodicitetom. Kronični oblik glavobolje mnogo je rjeđi, a u odnosu na njegov nastanak moguće je diferencirati primaran od sekundarnokroničnog oblika. Primarnokroničan oblik glavobolje nastaje odmah, bez prethodnih periodičnih epizodnih manifestacija.¹¹ Sekundarnokroničan oblik razvija se nakon učestalih salvi epizodne CH, a njegov nagovještaj predstavlja sukcesivno skraćenje razdoblja remisija.

Kriterij kroničnosti je vremenski. Traju li cluster napadaji neprekidno dulje od jedanaest mjeseci⁵¹ smatra se da je bolest prešla u kronicitet. Prema drugim podacima, nastanak kroničnog oblika bolesti karakteriziraju najmanje dva napadaja tjedno u razdoblju duljem od dvije godine.⁶ U određenog broja bolesnika prema postojećim kriterijima oblik CH nije moguće klasificirati, pa se u novijoj literaturi, uz epizodni i kronični oblik spominje i *CH nedeterminiranog periodiciteta*.⁴² Opisani su i tzv. *gornji i donji CH*

sindrom.⁴⁰ Gornji CH sindrom obilježen je bolovima što punktum maksimum dosižu u orbiti ili supraorbitalno s iradijacijom prema čelu i temporalnoj regiji.

U donjem CH sindromu bolovi iradiraju infraorbitalno, a udruženi su s inkompletim Hornerovim sindromom i ipsilateralnom frontalnom hiperhidrozom, bez vidljiva nabrekuća temporalne arterije.

KLINIČKA SLIKA

Napadaj CH započinje naglo, neočekivano, bez prodroma, bolovima što ubrzo dosižu stupanj acme. Lokalizacija je striktno hemikranična i tijekom napadaja se ne mijenja. Maksimum bola je u području orbite, u bulbusu oculi ili oko njega. Često iradiraju u homolateralno fronto-temporalno područje, prema obrazu ili gornjoj vilici. U manjem broju slučajeva šire se čitavom polovinom lica prema uhu i homolateralnim cervicalnim regijama. Karakter bola individualno varira. Obično se opisuju snažni bolovi tipa čupanja, nabijanja ili intenzivna pečenja, rjeđe kao pulsirajući ili lancinirajući, u trajanju od 30 do 180 minuta. Bolovi imaju tendenciju javljanja u fiksne sate s naročitim regularnosti noćnih napadaja što obično počinju nakon nekoliko sati spavanja i bude bolesnika. Noćni su napadaji u odnosu spram dnevnih učestaliji. U početku krize bolesnicima najviše odgovara mirovanje, no kako bolovi ubrzo postaju nepodnošljivi, uznemireno se kreću, pritišću rukama sljepoočnice, pojedini prijete samoubojstvom. Bolovi su praćeni homolateralnom autonomnom simptomatologijom što se može podijeliti na:

okularnu – konjunktivalna injekcija, suzenje, inkompletne Claude-Bernard-Hornerov sindrom (ptoza, mioza),

nazalnu – kongestija, rjeđe rinoreja,

facijalnu – crvenilo odnosno edem polovine lica ili samo kapaka, afekcija arterije temporalis superficialis (vidljivo otečena i izbočena), hiperhidroza polovine lica s eventualnom centralnom frontalnom anhidrozom,

abdominalnu – simptomatologija je izuzetno rijetka; ukoliko je prisutna javlja se obično uz mučninu, izuzetno uz povraćanje.

Kraj napadaja obilježen je istodobnom regresijom prateće autonomne simptomatologije i bola. Iako su napadaji najčešće lokalizirani na istoj strani, u pojedinim slučajevima naredno cluster razdoblje može zahvatiti kontralateralnu stranu.³¹ Uporedo s trajanjem CH, u određenog broja bolesnika primijećeno je suksesivno skraćenje remisija uz manje intenzivnu simptomatologiju svakog narednog napadaja.³² Također je primijećeno da je varijabilnost lokalizacije napadaja tijekom istog razdoblja cluster glavobolje izuzetno rijetka ali ipak moguća.²⁷

PERIODICITET

CH se obično javlja u određeno godišnje doba, jednom ili dva puta godišnje.³¹ Bolesnik je tijekom bolnog razdoblja što najčešće traje od 6 do 8 tjedana svakodnevno suočen s jednom do tri krize, iako su opisani slučajevi i s desetak kriza na dan.⁵¹ One su u istog bolesnika uvijek jednakih karakteristika. Razdoblja kriza odvojena su remisijama od više mjeseci do nekoliko godina. Neurološki status je u 90 posto bolesnika tijekom asimptomatskog intervala bolesti uredan, dok u približno 10 posto bolesnika persistira inkompletan Hornerov sindrom.³⁹



Slika 1 **Cluster glavobolja** (rad akad. slikara M. Solisa)

Picture 1 **Cluster headache** (drawing by M. Solis, artist)

POČETNO DOBA I SPOL

Većina bolesnika navodi da su glavobolje tipa cluster u njih počele između dvadesete i tridesete godine. Javljanje prve epizode nije, međutim, vremenski determinirano.¹² Češće je zahvaćen muški spol mlađe životne dobi. Odnos muških i ženskih bolesnika izražava se sa 5,1:1³¹, 4:1 ili 7:1,^{12,51} izuzev u crne rase gdje je incidencija CH veća u ženskog spola.³¹

HEREDITET, PSIHIČKE I KONSTITUCIJSKE KARAKTERISTIKE BOLESNIKA S CLUSTER GLAVOBOLJOM

Istraživanja učestalosti glavobolje tipa cluster u obitelji oboljelih pokazala su da obiteljska dispozicija za CH ne postoji ili je zanemariva. Opisani su rijetki slučajevi koegzistencije migrene i cluster glavobolje, a pojedini bolesnici su anamnestički naveli migrenske glavobolje što su prestale davno prije početka prvog CH napadaja.^{12,31} Psihologiska

testiranja pokazala su da se uglavnom radi o vrlo senzibilnim i ambicioznim osobama koje se u želji za uspjehom iscrpljuju što rezultira napadajem CH. Učestaliji napadaju veoma demoraliziraju bolesnike, u njih dolazi do suicidnih ideja ili se panično boje sljedećih napadaja. Stoga ih se može opisati kao izrazito neurotizirane ličnosti.^{2,33} Bolesnici muškog spola obično su atletske građe i »lavlj« lica,^{24,33} dok su u žena vidljive određene karakteristike maskulinizacije. U fiziologiji tih osoba mogu se primijetiti pojedine zajedničke karakteristike, primjerice naglašene bore na čelu, izraženi vertikalni nabori na glabelli, teleangiiekzije, gruba koža lica poput narančine kore, naglašena donja usna i podbradak.¹⁷

PROVOKATIVNI FAKTORI

Jedan od najranije definiranih vazodilatatornih provokativnih faktora je histamin. Uz njega jednak učinak imaju amil-nitrit, nitroglycerin i alkohol u malim količinama.^{1,13,31}

PATOFIZIOLOGIJA

Unatoč mnogim istraživanjima glavobolja tipa cluster je kao patofiziološki fenomen gotovo potpuno nepoznata. Rezultati istraživanja u pojedinim područjima osnova su različitih hipoteza, a navest ćemo samo neke.

Imunološke studije

Istraživanjem učestalosti pojedinih grupa HLA sustava ustvrđena je snižena frekvencija HLA B-14 i HLA BW-21 AG. Prema reakciji na terapiju litijem bolesnike je moguće podijeliti na »responders« grupu koja je povoljno reagirala na terapiju i »non responders« grupu u kojoj litij nije pokazao učinka. U prvoj grupi dokazana je povećana učestalost HLA A-9 i HLA B-18 AG, a u drugoj grupi HLA A-1 AG.¹⁴ Međusobni odnos između T-helper i T-supresor limfocita je normalan, a tijekom krize ustvrđen je značajan porast broja limfocita NK (natural killer). Absolutna mononukleozna zabilježena je tijekom aktivna razdoblja CH.¹⁵ IgA, IgG, IgM i IgE ustvrđeni su u uobičajenim koncentracijama.⁵⁰

Metaboličke abnormalnosti

Koncentracija eritrocitnog holina signifikantno je snižena u odnosu prema njegovoj koncentraciji u kontrolnoj grupi tijekom aktivnog razdoblja i između epizoda CH.⁵ U oba razdoblja ustvrđena je hiperlipidemija i povećane vrijednosti holesterola.⁵

Vazoaktivne supstancije i hormoni

Koncentracija serotonina u krvi značajno je snižena u razdoblju između napadaja.²⁷ Imunoreaktivnost supstancije P u plazmi signifikantno je niža u vrijeme spontanih i histaminom induciranih cluster napadaja. Tijekom histaminom inducirane CH njezina je aktivnost u likvoru nepromjenjena.²⁷ Metabolizam histamina ispitivan je nakon oralne i supkutane aplikacije. U oba slučaja urinarna ekskrecija nije pokazala razliku između rezultata u kontrolnoj grupi i CH bolesnika.⁴⁵

Intrakarotidna i intravenska infuzija histamina ne alteriraju regionalni cerebralni protok krvi.²⁷ Kožnim histaminskim testom u aficiranu području i na kontralateralnoj

strani dobivene su identične klasične reakcije.²⁷ Aplikacijom histamina in vitro pojačava se dilatacija a. temporalis superficialis aficirane strane i to naročito u kroničnom obliku bolesti.²² Razina hormona rasta i prolaktina značajnije ne odstupa od normalnih vrijednosti ni u aktivnom razdoblju ni u razdoblju remisije.⁴ Razina testosterona u plazmi normalna je tijekom remisije, dok je u aktivnom razdoblju CH značajno snižena.²⁵ Tijekom napadaja CH ustvrđena je i snižena razina LH.²⁹ Vrijednosti kortizona u plazmi nešto su niže negoli u kontrolnoj populaciji.²⁷ U razdoblju remisije razina gastrina značajno je niža od uobičajene.²⁶ Noćna sekrecija melatonina znatno je snižena tijekom aktivnog razdoblja CH.²⁷ U ženskih osoba nije uočena sveza između CH i menstrualna razdoblja, ali je evidentiran hipofertilitet.²⁷

Ostala patofiziološka istraživanja

Od bolesti i patoloških stanja što mogu biti udružena s CH najčešće se spominju peptički ulkus, koronarna bolest, migrena (u žena), hipertenzija, herpes simpleks, meningoem, invazivni adenom hipofize, arteriovenske malformacije mozga, egzostoze na bazi lubanje i Meniérev sindrom ili tzv. cluster vertigo. Najzastupljeniji operativni zahvati koje bolesnici navode u anamnezi⁵¹ su: korekcija nosnog septuma, ekstrakcija zuba, ispiranje čeljusnih šupljina, ekstirpacija pterigopalatalnoga ganglia. Ispitivanjem eventualne sveze između pušenja i CH ustvrđeno je da redukcija ili prestanak pušenja znatno ublažju simptome CH.⁴¹

REZULTATI DOPUNSKIH PRETRAGA

Termografijom facialnih regija ustvrđena je povišena temperatura kože tih područja, a u homolateralnoj supraorbitalnoj regiji ustanovljeni su hipotermički otočići, tzv. chail sign.²⁸ Kornealna temperatura je na aficiranoj strani viša a njen senzibilitet normalan.^{9,49} Doppler sonografijom na strani CH dokazana je smanjena brzina protoka. Tonometrijom je registrirano tek malo povišenje intraokularna pritiska na aficiranoj strani.

Rezultati dobiveni korištenjem midriatika tijekom i izvan napadaja CH, pokazali su da je sposobnost dilatacije pupile na aficiranoj strani smanjena. Karotidna angiografija u većini slučajeva dala je uredni nalaz. Samo izuzetno mogu se zapaziti minimalna suženja ekstraduralnog dijela a. karotis interne i dilatacija oftalmične arterije u vrijeme krize.²⁷ EEG i CT nalazi su uredni. EKG-om je u vrijeme aktivnog razdoblja glavobolje ustvrđena bradikardija.^{20,27} Kožnom biopsijom na strani glavobolje ustvrđen je povećan broj mastocita, naročito oko slobodnih živčanih završetaka.³⁷

VASKULARNA TEORIJA

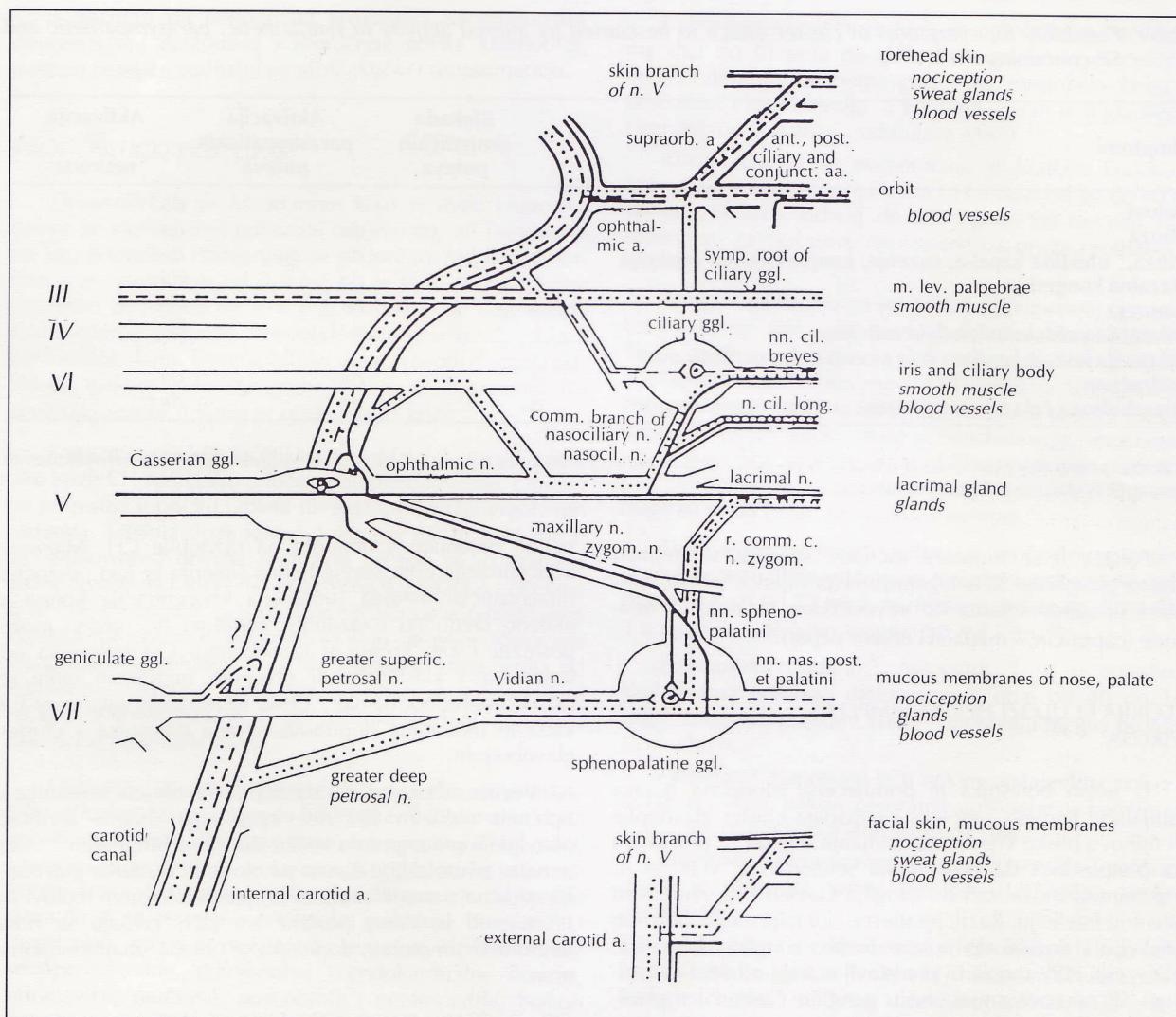
Rezultati većine navedenih istraživanja upućuju na pretpostavku da je patofiziološki mehanizam CH vaskularne naravi. Opće je mišljenje da je većinu simptoma moguće objasniti iznenadnom hiperekscitabilnošću parasympatičkog ili hipoaktivnošću simpatičkog nervnog sustava, ali se može raditi i o tranzitornoj udruženosti obaju fenomena.² Hipotonus okulosimpatičkih vlakana mogao bi biti posljedica refleksa što nastaje kao odgovor na vazodilataciju a. karotis interne i njom uzrokovana istezanja unutrašnjeg karotidnog pleksusa.² Novija istraživanja u području

jezgri n. trigeminusa i n. facialis pokazala su postojanje dvostrukog vazodilatatornog sustava lica.⁶ Prvi je sustav vazodilatatornih vlakana što napuštaju moždano deblo u sastavu n. facialis da bi putem n. petrosus majora stigla do ganglija Gasseri. Njihova dalja distribucija uključuje sve tri graha petog moždanog živca. Drugi sustav predstavlja manji broj vazodilatatornih vlakana što su od početka uključena u sastav n. trigeminusa. Oba sustava su, smatra se, uključena u patogenezu CH i debalans između parasympatičkog i simpatičkog nervnog sustava može uzrokovati konjunktivalnu injekciju, miozu, ptotu, suzenje, rinoreju i isticanje a. temporalis superficialis tijekom napadaja. Inteživne bolove mogla bi prouzročiti vazodilataciju u području a. karotis interne ili a. karotis eksterne (ali i u oba područja istodobno) i njome uzrokovana kompresija nociceptora smještenih u distendiranoj stijenci krvne žile.

U prilog vaskularnoj teoriji govore povoljni učinci ergotamina u terapiji, poboljšanje nakon inhalacija kisika i vazodilatatori provokativni faktori.

TEORIJE O ULOZI SUPSTANCIJE P U PATOGENEZI CLUSTER GLAVOBOLJE

Distribucija supstancije P u perivaskularnim nervnim vlaknima aficirana područja u biti ne odstupa od vaskularne teorije, ali sugerira ulogu neuronalna mehanizma.⁶ Ranije je ustvrđeno da su sve strukture uključene u patofiziologiju CH napadaja ili inervirane ili sadržavaju SP vlakna (slika 2) što uz senzornu funkciju (prenošenje nociceptivnih stimulusa s periferije) imaju i motornu funkciju (sposobnost dilatacije krvnih žila, konstrikcije glatkih mišićnih stanica, ekscitacije stanica autonomih ganglija, mogućnost degranulacije mastocita, indukcije žlijedne sekrecije i ekstravazacije proteina).²⁰ Zbog svojih bipolarnih aksona SP neuroni predstavljaju jedini primjer otpuštanja transmitema na centralnom i perifernom nervnom završetku, pa teorijski postoji mogućnost stimulacije neurona na oba kraja.²⁰ Aktivacijom ipsilateralnih neurona u inervacijskom području n. ksilarisa i n. oftalmikusa i njihovih sveza s



Slika 2 Simpatički, parasympatički i SP-putevi uključeni u patogenezu cluster glavobolje (... simpatički; — parasympatički; — SP-putevi)

Picture 2 Sympathetic, parasympathetic and SP-containing neuronal pathways of relevance for the present discussion on symptoms in cluster headache

pterigopalatalnim ganglijem i karotidnim sifonom mogu se objasniti gotovo svi simptomi CH i to na dva načina:²⁰

1. direktnom inervacijom struktura uključenih u CH;
2. indirektno, aktivacijom postganglijskih parasimpatičkih vlakana ganglia pterigopalatinuma, odnosno inaktivacijom perivaskularnih simpatičkih vlakana oko a. karotis interne u karotidnu kanalu (edematozna stijenka krvne žile pritišće pleksus karotikus internus o koštani zid karotidna kanala).

Prepostavlja se da bi uzrok aktivacije SP neurona uz periferne, zasad nepoznate stimuluse, mogao predstavljati prestanak centralne presinaptičke inhibicije kojom serotonergički neuroni smješteni u mezencefalonu djeluju na SP vlakna podrijetlom iz nucleus tractus spinalis n. trigemini.²⁰ Na tablici su prikazani učinci debalansa između parasympatičkog i simpatičkog nerva sustava u usporedbi s učincima aktivacije SP neurona.

Tablica Moguća simptomatologija cluster glavobolje uzrokovana debalansom između simpatičkog i parasympatičkog sustava u usporedbi s učincima aktivacije SP-neurona²⁰

Table Possibility for symptoms of cluster attack to be caused by altered activity in sympathetic, parasympathetic and SP-containing nerves²⁰

Simptomi	Blokada simpatičkih puteva	Aktivacija parasympatičkih puteva	Aktivacija SP neurona
Bolovi	ne	?	da
Mioza	da	da	da
Ptoza,¹ oteklična kapaka, suzenje, konjunktivalna injekcija	ne?	da	da?
Nazalna kongestija	ne	da	da
Rinoreja	ne	da	da
Dilatacija većih kranijalnih krvnih žila	?	da?	da
Dilatacija kožnih kapilara čela s centralnim nedilatiranim područjem	?	da?	da ¹
Hiperhidroza čela s eventualnom centralnom anhidrozom	da	ne	da?

¹ Ptoza – centralna hladna zona u toplijem području čela, centralna anhidroza čela – jedino indirektno preko oštećenja perivaskularnih simpatičkih vlakana u karotidnu kanalu

Pokaže li se hipoteza točnom, sugerira se tretman cluster glavobolje SP antagonistima (primjerice somatostatinom) ili supstancijama što ireverzibilno razaraju SP neurone (capsaicin – mađarski crveni papar).²⁰

TEORIJA O ULOZI HERPES SIMPLEKS VIRUSA

U nekim bolesnika je primijećena istodobna pojava labijalnog herpesa simpleks i napadaja cluster glavobolje ili njihovo blisko vremensko javljanje. Hipoteza se zasniva na pretpostavci da HSV preko senzornih C vlakana n. trigeminusa može stići do ganglia Gassera i tu uzrokovati latentnu infekciju. Različite stresne situacije mogu aktivirati infekciju i dovesti do pojave herpes simpleks labijalisa. Aktivacija HSV mogla bi predstavljati trigger faktor i ekscitirati SP neurone smještene u gangliju Gassera i trigeminalnusna vlakna što sadržavaju SP kao transmpter. Neurogena upala²⁰ nastala aktivacijom SP neurona mogla bi rezultirati kliničkom pojavom CH. U prilog teoriji govori učinak antivirusnih sredstava što su nakon dva dana medikacije dovela do prekida napadaja CH.^{21,38}

Uz navedene, postoje brojne teorije o mogućoj patoge-

nezi CH. Na osnovi nalaza kožne biopsije aficirana područja i na osnovi pozitivnih učinaka ketotifena u terapiji kronične CH, postavljeno je pitanje nije li cluster glavobolja ustvari lokalna mastocitna dijateza.^{37,43} U posljednje vrijeme u tijeku su istraživanja o eventualno poremećaju hipofiza-hipotalamus sustava i ulozi encefalina, odnosno opijatnih receptora u patogenezi CH.^{18,24,48}

DIJAGNOSTIKA I DOPUNSKA OBRADA

Dijagnozu je u većini slučajeva lako postaviti. Radi li se o tipičnoj kliničkoj slici CH, za utvrđivanje dijagnoze je uz nalaz općeg i neurološkog statusa obično dovoljna pažljivo uzeta anamneza. Provokativni testovi nemaju dijagnostički pouzdane i ujednačene rezultate; oni se

naime mijenjaju s obzirom na razdoblje CH. Mjerenje koncentracije eritrocitnog holina sugerira se kao pomoćna dijagnostička metoda (smanjena koncentracija holina u aktivnu razdoblju i razdoblju remisije) što ujedno može poslužiti i kao kriterij u razlikovanju CH bolesnika od bolesnika s klasičnom ili običnom migrenom (gdje je razina holina normalna).⁵ Često se postavlja pitanje je li i kada je indicirana dopunska obrada bolesnika s cluster glavoboljom.

Većina autora smatra da dopunska obrada bolesnika s tipičnim oblikom CH nije opravdana; naime rezultati obavljenih pretraga su u većini slučajeva bili uredni.³¹ Ako je nalaz neurološkog statusa patološki ili je cluster glavobolja atipična, s modificiranom simptomatologijom (bolesti su promijenili karakter, postaju sve jači, javljaju se novi neurološki simptomi), dopunska se obrada smatra indiciranim.³⁵

Diferencijalno-dijagnostički dolaze u obzir:

1. kronična paroksizmálna hemikranija (CPH) s napadajima što su po distribuciji bolova i pratećoj autonomnoj simptomatologiji identični napadajima CH, a razlikuju se po kraćem trajanju i većoj učestalosti u ženskog spola. Još se ne zna je li CPH varijanta CH ili je poseban entitet;

2. migrena s aurom⁴² (ranije: klasična migrena);
 3. migrena bez aure⁴² (ranije: obična migrena);
 4. lažne, atipične ili tzv. facijalne migrane;
 5. trigeminus neuralgija;
 6. cluster-tic sindrom;⁴⁶
 7. bolni sindromi lica
 - a) idiopatske neuralgije facijalisa
 - b) simptomatski bolni sindromi lica (procesi u ORL ili stomatološkoj regiji, glaukom)
 - c) atipični bolni sindromi lica.
- Rjeđe je potrebno diferencijalno dijagnosticirati:
1. arteritis temporalis,
 2. Readerov paratrigeminalni sindrom,
 3. Sluderov sindrom (neuralgia sphenopalatina),
 4. neuralgiu Vidiana,
 5. eritroprosopalgiju.

PREGLED TERAPIJE CLUSTER GLAVOBOLJE

S obzirom na periodicitet javljanja i na mogućnost diferenciranja epizodnog i kroničnog oblika glavobolje, tretman se može podijeliti na profilaktički i simptomatički.

PROFILAKTIČKI POSTUPAK

Desenzibilizacija histaminom koju je uveo Horton u nekim se slučajevima pokazala uspješnom, ali nije naišla na širu primjenu. Primjenjuje se diklorirani hidrirani histamin u početnoj dozi od 0,5 mg što se tijekom 2–3 tjedna postupno povećava na 4–6 mg. Histamin se daje sporo i razrijeden u 250 ccm fiziološke otopine u kombinaciji s antihistaminikom. Desenzibilizacija se provodi dvaputa godišnje tijekom nekoliko godina, i to u mjesecima što prethode sezoni u kojoj se očekuju CH krize.²

Ergotamin predstavlja efikasan profilaktički medikament ako krize CH nastupaju u točno određeno vrijeme. Obično se propisuje u obliku tableta ili, rjeđe, injekcija ergotamina tartarata. Srednja doza iznosi 2 mg per os, ili 0,25 mg i. m. Djelotvorna dnevna profilaksa postiže se uzimanjem jedne tablete dva sata prije očekivana napadaja ili, očekuje li se noćni napadaj, preporučuje se uzimanje tablete prije odlaska na spavanje. Injekcije se daju sat prije očekivana napadaja, maksimalno do 2 ili 3 dnevno zbog rizika od ergotizma. Oprez u doziranju potreban je u istodobnoj terapiji antibioticima iz grupe makrolida zbog uzajamne potencirajućeg djelovanja.³⁹

Metisergid (Deseril[®], Desernil[®], Sansert[®]) ima profilaktički učinak u 60 do 80 posto bolesnika.³⁹ Optimalna doza je 6–8 mg dnevno, iako se u epizodnom obliku CH²⁷ može povećati pokaže li se potrebno. Krajem prvog mjeseca kontinuirana tretmana preporučuje se pauza od tjedan dana da bi se ustanovio eventualni prestanak bolova.³⁹ U dugotrajnoj primjeni metisergida povećan je rizik pojave retroperitonealne, pulmonalne i endokardijalne fibroze, vrtoglavice, mučnine, povraćanja i neutropenije. Nakon kontinuirana uzimanja lijeka tijekom tri mjeseca preporučuje se pauza u terapiji od mjesec dana. Zajedničke kontraindikacije za ergotamin i metisergid su: trudnoća, hipertenzija, koronarna insuficijencija i bolesti perifernih krvnih žila.^{10,23,39} Postoje li kontraindikacije, profilaktički učinak može se postići:

Pizotifenom što se može naći pod nazivom Sanmigran[®], Sandomigran[®] i ranije BC 105. Svojim antiserotoninskim i antihistaminskim djelovanjem u 57 posto bolesnika postiže povoljan preventivni učinak. Srednja djelotvorna doza je 2–3 mg na dan tijekom pet tjedana. Od nuspojava moguće je porast tjelesne težine i somnolencija.^{10,34} Kontraindikacije su glaukom i adenom prostate.³⁹

Litij se danas smatra jednim od najuspješnijih profilaktičkih sredstava, naročito u terapiji kroničnog oblika CH. Koristi se litij-karbonat što se propisuje u količini od 600 do 1200 mg na dan (obično u tri doze od 300 mg).¹⁴ Poželjno je tijekom tretmana održavati litiemiju između 0,7 i 1 meq/l.³⁹ Ako napadaji regrediraju, doza se postupno smanjuje sve dok se ne postigne minimalna djelotvorna doza. Litiemija iznad 2 meq/l može rezultirati toksičnom reakcijom što se pokazuje kao anoreksija i tremor ruku, a traje li dulje, može doći do hipotireoze.⁵¹ Kombinacija litija i ergotamina u navedenim dozama preporučuje se ako se u ranije spomenutoj profilaksi noćnih napadaja ergotaminom dogodi obrat noćnih napadaja u dnevne.²⁷

Cyproheptadine (Periactin[®]) se propisuje u dozi od 4 mg dva do tri puta na dan. Primjenjuje se najčešće u kontraindikacijama metisergida. Od nuspojava česta je pospanost i kserostomija, a kontraindiciran je u glaukomu i paralelnom korištenju inhibitora MAO.²³

Kortikosteroidi se preporučuju u kratkim kurama u kroničnom i epizodnom obliku CH u dozi od 20 do 40 mg na dan tijekom jednog do tri tjedna. Taj tretman valja rezervirati za slučajeve rezistentne na druga profilaktička sredstva.

Antagonisti kalcija (sa selektivnim djelovanjem na cerebralne krvne žile – Nimodipine[®]). Peroralno uzimanje lijeka u dozi od 120 mg na dan, nakon četiri tjedna značajno je snizilo frekvenciju CH napadaja. U grupi kalcij antagonista Nimodipin najrjeđe uzrokuje nuspojave, od kojih se mogu javiti malgije, dismenoreja, mučnina i iritabilnost. Izuzev epizodnog oblika, uspjeh je evidentan i u profilaksi napadaja kroničnog oblika CH što nije reagirao ni na jedan primijenjen tretman.⁴⁷

Testosteron se koristi jedino u profilaksi epizodnog oblika bolesti. Preporučuje se terapija testosteron-propionatom u dozi od 25 mg i. m. tijekom sedam do deset dana i u nastavku još neko vrijeme 10 mg i. m.²⁴

Propranolol (Inderal[®], Avlocardyl[®]) se u pojedinim slučajevima pokazao djelotvoran u dozi od 40 do 100 mg,²³ međutim pojedini autori osporavaju njegov profilaktički učinak.

Klonidin (Catapresan) je u nekim slučajevima pokazao dobre rezultate nakon peroralne aplikacije u količini od 0,125 mg podijeljenoj u tri doze na dan.²

Kombinacija kortikosteroidea, methysergida i sandomigrana je pokazala dobre rezultate (J. Sepčić; usmeno priopćenje).

Uz navedene medikamente radi profilakse bilo je pokušaja korištenja blokatora H₁ i H₂ histaminskih receptora i karbamazepina, međutim očekivani učinak nije postignut.²⁷

Većina autora se slaže u konstataciji da bi djelotvoran preventivni tretman valjalo provoditi tijekom razdoblja u kom se očekuje da bi CH mogla trajati, naročito ako simptomatska terapija nije pomogla ili su napadaji češći tj. javljaju se više od dva puta na dan.²⁷

SIMPTOMATIČKI POSTUPAK

Zbog relativno kratkog vremena od početka napadaja do njegove manifestacije u punom intenzitetu, potrebno je započeti simptomatičkom terapijom u samom početku napadaja i izabrati oblik u kom će lijek najbrže djelovati.

Ergotamin je i ovdje sredstvo izbora i to u obliku supozitorija i inhalacija nazalnog spreja (Ergotamin-Medihaler^R). Preporučena je simptomatička terapija dnevnih napadaja CH u obliku dvije do maksimalno šest inhalacija na dan u samom početku napadaja, ili pomoću supozitorija sa 2 mg ergotamina, također u početku napadaja.²⁷ Liječenje frekventnijih CH napadaja, naročito u duljem razdoblju, predstavlja rizik od pojave ergotizma.

Kisik je u tom slučaju alternativna simptomatska terapija. U kupiranju noćnih napadaja pokazale su se djelotvorne inhalacije čistog kisika.

Preporučuje se inhalacija tijekom 15 minuta (svake minute udahnuti do 7 l kisika).

Narkotici i analgetici najčešće su bez učinka.²⁷ U nekim slučajevima codein u dozi od 30 do 60 mg per os svaka tri do četiri sata može dovesti do nestanka bolova.²³ Iako su pokušaji pronaalaženja uspješnog liječenja zaista mnogobrojni a napredak u odnosu prema početnim terapijskim metodama razvidan (topli i hladni oblozi, analgetici), djelotvorne terapijske sheme nema. Rezultati tretmana su individualni, često različiti i kad se radi o jednakom terapijskom sredstvu. Uz navedenu terapiju preporučuju se reserpin,² ketotifen ili lokalni anestetici, međutim bez značajnije podrške. U eksperimentalnoj fazi su Acyclovir^R,²¹ somatostatin²⁰ i capsaicin.²⁰

Acyclovir^R sporečava replikaciju virusa i mogao bi se pokazati djelotvornim dokaze li se sveza između herpesa simpleks i pojave CH. Rezultati jednog istraživanja pokazali su da je u dvojice bolesnika tretiranih s 200 mg Acyclovira pet puta na dan tijekom pet dana, drugog dana prestala CH.²¹

Capsaicin je mađarski crveni papar s dokazanom sposobnošću ireverzibilnog razaranja SP neurona. Pokaže li se hipoteza o ulozi supstancije P u patogenezi cluster glavobolje točnom, valja očekivati da injekcija capsaicina u ganglij Gasseri ili pterigopalatalni ganglij, ili tretman sa SP antagonistima poput somatostatina može biti koristan u terapiji te vrste glavobolje.²⁰

AKUPUNKTURA U TERAPIJI CLUSTER GLAVOBOLJE

Na Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka u osmoru bolesnika proveden je tretman akupunkturom. Učinci su bili zadovoljavajući. Kliničko poboljšanje simptomatologije postignuto je u šestoru bolesnika (75 posto), nepromijenjeno stanje ostalo je u jednog (12,5 posto) i nepoznat učinak u jednog (12,5 posto) bolesnika (B. Pancić; usmeno priopćenje).

KIRURŠKI POSTUPAK

Uz medikamentoznu terapiju, zadnjih pedeset godina pokušavao se različitim kirurškim zahvatima riješiti problem cluster glavobolje. Indikaciju za kirurški tretman predstavlja kronični oblik CH, refrakteran na sve terapijske pokušaje. Najčešće su se koristile ove metode: resekcija n.

petrosus majora,²⁰ ektomija ganglija pterigopalatinuma²⁰ ili njegova blokada alkoholom, mikrovaskularna dekomprezija n. facialis,⁴⁶ resekcija n. intermedijusa,⁴⁶ blokade ganglija Gasseri alkoholom,⁶ retrogasperalna senzorna rizotomija i perkutana termokoagulacija ganglija Gasseri.⁶

Rezultati kirurškog tretmana pokazali su znatnu varijabilnost, a negativna strana kirurške terapije uključuje mogućnost oštećenja susjednih, dotada intaktnih struktura i pojavu novih simptoma.

LITERATURA

1. Aebeholt-Krabbe A, Olesen J. Headache provocation by continuous intravenous infusion of histamine. Pain 1980;8:253-9.
2. De Amicis E. Le «cefalee a grappolo». U Cefalee e algie craniofaciali di interesse ORL. Pisa-AGPM 1972;57-77.
3. Barton SE, Parkin JM, Goldmeier D. Cluster headache and herpes simplex. Br Med J 1985;291-4.
4. Boiardi A, Bussone E, Martini A, Di Giulio AM, Transini E. Endocrinological responses in cluster headache. J Neurol Neurosurg Psych 1983;46:956-8.
5. De Belleroche J, Clifford FC. Metabolic abnormality in cluster headache. Meadache 1984;24:310-2.
6. Burton M, Onofrio MD. Surgical treatment of chronic cluster headache. Mayo Clin Proc 1986;61:537-44.
7. Bussone' G, Giovanni P. A study of platelet activity MAO in patients with »cluster headache«. Eur Neurol 1977;15:157-62.
8. Dallesio DJ. Wolff headache and other head pain. New York-Oxford, Oxford University Press 1980.
9. Drummond PD, Lance JW. Thermographic changes in cluster headache. Neurology 1984;34:1292-8.
10. Ekbom K. Prophylactic treatment of cluster headache with new serotonin antagonist, BC 105. Acta Neurol Scand 1969;45:601-10.
11. Ekbom K, De Fine Olivarius B. Chronic migrainous neuralgia-diagnostic and therapeutic aspects. Headache 1971;11:97-101.
12. Ekbom K. A clinical comparison of cluster headache and migraine. Acta Neurol Scand 1979;41:7-48.
13. Ekbom K. Nitroglycerine as a provocative agent in cluster headache. Arch Neurol 1968;19:487-93.
14. Giacovazzo M, Marteletti P. Relationship between HLA system in cluster headache and clinical response to lithium therapy. Headache 1985;25:267-70.
15. Giacovazzo M, Marteletti P. A new immunological aspect of cluster headache: increase of monocyte and NK cell populations. Headache 1986;26:134-6.
16. Gilbert GJ. Cluster headache and cluster vertigo. Headache 1970;9:195-200.
17. Graham JR. Cluster headache. Headache 1972;11:175-86.
18. Grossman A, Mouet PJ, Gillard A. The opioid control of LH and FSH release: effects of metenkephalins analogue and naloxone. Clin Endocr 1981;14:41-7.
19. Hanes WJ. Histamine cephalgia resembling tic dououreux. Headache 1969;8:172-6.
20. Hardebo JE. The involvement of trigeminal substance P neurons in cluster headache: an hypothesis. Headache 1984;24:294-304.
21. Hardebo JE. An association between cluster headache and herpes simplex. Headache 1985;25:325-7.
22. Hardebo JE, Aebeholt-Krabbe A, Gjerris F. Enhanced dilatatory response to histamin in large extracranial

- vessels in chronic cluster headache. Headache 1980;20:316-20.
23. Hier D. Headache.U: Manual of neurologic therapeutics. Boston – Little Brown and Co. 1978;13-26.
 24. Klimek A. Use of testosterone in treatment of cluster headache. Eur Neurol 1985;24:53-6.
 25. Klimek A. Plasma testosterone levels in patients with cluster headache. Headache 1982;22:162-4.
 26. Klimek A. Gastrin levels in patients with migraine and cluster headache. Eur Neurol 1982;21:305-8.
 27. Krabbe AA. Cluster headache: a review. Acta Neurol Scand 1986; 74:1-9.
 28. Kudrow L. A distinctive facial thermographic pattern in cluster headache – the »chai« sign. Headache 1985;25:33-6.
 29. Kudrow L. Plasma testosterone and LH levels in cluster headache. Headache 1977;17:91-2.
 30. Kudrow L. Prevalence of migraine, peptic ulcer, coronary heart disease and hypertension in cluster headache. Headache 1976;16:66-9.
 31. Kudrow L. Cluster headache. Mechanisms and management. Oxford: Oxford University Press 1980.
 32. Kudrow L. Natural history of cluster headache–part one. Outcome of drop-out patients. Headache 1982;22:203-6.
 33. Kudrow L. Physical and personality characteristics in cluster headache. Headache 1974;13:197-201.
 34. Ledić P, Antončić N, Sepčić J. BC 105 u profilaksi migrene. Neuropsihijatrija 1973;21:291-6.
 35. Lefevre JP, Simmat G. Algies vasculaires de la face dues à un meningéoma. Le Presse Med 1984;13:2323.
 36. Levine H. The calcium channel blockers in migraine and cluster headache. NMF 1984;50:2-3.
 37. Liberski PP, Prusinski A. Further observations on the mastcells over the painful region in cluster headache patients. Headache 1982;22:115-7.
 38. Joseph R. Cluster headache and herpes simplex: an association? Br Med J 1985;290:1625-6.
 39. Mas JL, Bousser MG. Migraine et algie vasculaire de la face. La Rev Pract 1984;34:695-715.
 40. Mc Kinley A. Cluster headache developing ipsilateral orbital exenteration. Headache 1983;23:305-6.
 41. Millac P. Cigarette smoking and cluster headache. Headache 1985;25:223.
 42. Olesen J. New international headache classification. Neuroepid 1989;8:53-5.
 43. Prusinski A. Is the cluster headache local mastocytic diathesis? Headache 1979;19:197-201.
 44. Sjastaad O, Egge K. Chronic paroxysmal hemicrania: mechanical precipitation of attacks. Headache 1979;19:31-6.
 45. Sjastaad O. Histamine metabolism in cluster headache and migraine. Eur Neurol 1977;216:105-17.
 46. Solomon S, Apfelbaum I. Surgical decompression of the facial nerve in treatment of chronic cluster headache. Arch Neurol 1986;43:479-82.
 47. Stirling JM, Hardenberg J. Clinical effectiveness of calcium channel blockers in prophylactic treatment of migraine and cluster headache. Headache 1983;23:266-77.
 48. Stubbs WA, Jones A. Hormonal and metabolic response to an enkephalin analogue in normal men. Lancet 1978;1225-7.
 49. Vijayan N, Watson C. Corneal sensitivity in cluster headache and migraine. Headache 1985;25:104-6.
 50. Visintini D, Trabatoni G. Immunological studies in cluster headache and migraine. Headache 1986;26:398-402.
 51. Wentges RT. Cluster-Kopfschmerz. HNO 1986;34:291-5.