

Pregledni članek / Review article

## MIGRENA PRI OTROKU IN MLADOSTNIKU: OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE

### MIGRAINE IN CHILDHOOD AND ADOLESCENCE: CURRENT APPROACH AND TREATMENT

M. Rogač, Z. Rener-Primec, N. Župančič

*Klinični oddelek za otroško, mladostniško in razvojno nevrologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija*

#### IZVLEČEK

Migrena je najpogostejši vzrok akutnega ponavljajočega se glavobola pri otroku s prevalenco od 3 % pri predšolski populaciji do 20 % pri starejših mladostnikih. Značilnosti migrenskih glavobolov so pri otrocih drugačne kot pri odraslih, čeprav so osnovni patofiziološki mehanizmi ne razlikujejo bistveno; pri mladostnikih postane klinična slika migrene podobna kot pri odraslih. S celostno obravnavo migrene pri otroku in mladostniku je mogoče omiliti vpliv te motnje na dnevne in šolske dejavnosti ter izboljšati kakovost življenja otrok in mladih, predvsem pa naj bi učinkovito in zgodnje zdravljenje vplivalo na zmanjševanje pogostosti hudih migren v odrasli dobi.

**Ključne besede: migrena, otrok, mladostnik, zdravljenje, akutno, preventivno.**

#### ABSTRACT

Migraine is the most common cause of acute, episodic headaches in children. The prevalence of migraine is 3 % in preschool children and up to 20 % in older adolescents. The characteristics of migraine headaches are different in children compared to adults, although the basic pathophysiological mechanisms are similar. The clinical picture of migraine in adolescence resembles that in adults. A comprehensive approach to migraine in childhood and adolescence can decrease its influence on daily and school activities and improve the quality of life of children and adolescents. Above all, effective and early treatment of migraine should decrease the prevalence of complicated migraines in adulthood.

**Key words: migraine, child, adolescent, treatment, acute, preventive.**

#### UVOD

Čeprav se epizodični glavoboli pri šolarjih in mladostnikih pojavljajo pogosto, saj o njih poroča kar 75 % otrok v starosti med 7. in 15. letom (1), novejša raziskave kažejo, da je čas do postavitve

diagnoze migrena in s tem ustreznega zdravljenja pogosto predolg. To je pomembno, ker po mnenju raziskovalcev obstajajo utemeljene domneve, da pravočasna prepoznavna migrene pri otroku in mladostniku in s tem povezano zgodnje ustrezno zdravljenje tako akutnega napada kot celostni

preventivni ukrepi najverjetneje učinkovito izboljšajo dolgoročno napoved izida bolezni. Na ta način naj bi se tudi zmanjšali pogostost pojavljanja hudih oblik migrene pri odraslih (2–5). V šolskem obdobju lahko migrena predstavlja pomemben zdravstveni problem, saj zelo vpliva na kakovost življenja posameznika in družine (3, 6).

Prevalenčne raziskave glavobola pri mlajših (predšolskih) otrocih se opirajo na podatke, ki jih podajajo starši, večinoma matere. Pri triletnikih so starši pri 8 % otrok navedli glavobol v zadnjem obdobju, pri petletnikih pa v 5 % ponavljajoče se glavobole (3, 6, 7). Delež migrene se giblje od 3% pri predšolskih in mlajših šolarjih, do 11 % v starosti med 12 in 17 let, pa do 20 % proti koncu druge dekade (2, 8). Pri dečkih je pogostejša do 7 leta, med 7. in 11. letom je incidenca med spoloma enaka, v adolescenci postane migrena do 3-krat pogostejša pri dekletih (8–11).

Pri tretjini otrok z migreno se glavoboli začno pojavljati med 4. in 5. letom. V retrospektivni analizi otrok, obravnavanih zaradi glavobola v nevrološki ambulanti Pediatrične klinike v l. 1999, je imelo migreno 26 % otrok (12).

Postavitev diagnoze migrena pri predšolskem otroku je izziv. Klinična slika migrene je lahko zelo raznolika in vključuje tako otroške periodične sindrome, ki so sedaj že vključeni v novejšo klasifikacijo glavobolov ICHD II, kot tudi t.i. »migrenske ekvivalente«, kot je npr. paroksizmalni tortikolis, ki je zaenkrat naveden v dodatku h klasifikaciji ICHD II. Poleg migrenske etiologije pa seveda v otroškem obdobju obstaja cela vrsta drugih vzrokov, ki se izražajo s podobno akutno simptomatiko, npr. tumorji, določeni epileptični sindromi, žilne bolezni, presnovne in mitohondrijske bolezni, na katere je potrebno pomisliti v diagnostični obravnavi.

## ETIOPATOGENEZA MIGRENE

Znani sta dve teoriji o patofiziologiji migrene, vendar zaenkrat nobena teorija ne more razložiti vseh kliničnih značilnosti migrene. Do l.1980 je bila v ospredju žilna teorija, po kateri naj

bi bil migrenski glavobol posledica reaktivne vazodilatacije, ki povzroči aktiviranje primarnih nociceptivnih nevronov v steni znotraj lobanjskih arterij. Nevrogena teorija pa trdi, da gre primarno za motnjo v delovanju nevronov, saj naj bi bil spremenjen aktivacijski prag skupine nevronov v možganski skorji. To povzroči razširjajočo se kortikalno depresijo, sestavlja pa jo depolarizacijska in repolarizacijska faza. Kot odraz spremenjenega delovanja nevronov sledi sprememba v pretoku možganskega žilja, kar lahko pojasni simptome avre, ki jih je pogosto težko umestiti v eno žilno povirje. Pri bolnikih z migreno brez avre je sprememba v aktivacijskem vzorcu možgansko-debelnih jeder (13). Poleg naštetega pa je v zadnjih letih znano, da se pri družinski hemiplegični migreni (DHM) tipa I pojavlja genska okvara, ki kodira podenoto na enem od kalcijevih kanalčkov; znane so tudi mutacije za drugi dve vrsti DHM. Podrobnosti o patofizioloških procesih migrenskega napada presegajo obseg tega članka.

## KLINIČNA SLIKA IN POT K DIAGNOZI

Ob temeljiti anamnezi sta klinični ter nevrološki pregled dobra osnova, z znanjem podprto tolmačenje kliničnih simptomov pa nam bo pomagalo k diagnozi.

V anamnezi usmerjeno vprašamo o pojavljanju migrene v družini. Pri 50–80 % ima eden od staršev migreno (morda v otroštvu ali v adolescenci, pa je že izzvenela in ostala neprepoznana kot migrena). V družinah otrok z migreno je pogostejša tudi nagnjenost k potovalni oz. morski bolezni. V anamnezi natančno zabeležimo značilnosti migrenskih glavobolov, ki jih navajamo spodaj (pogostost, jakost glavobolov in zaporedje ter trajanje posameznih simptomov) ter proste intervale, ko je otrok ali mladostnik povsem brez težav. Diagnoza migrene je klinična. Pri opredeljevanju diagnostičnih meril nam je v pomoč druga izdaja klasifikacije ICHD II, ki opredeljuje tri primarne skupine migren (14). To so:

- migrena brez avre (prej navadna migrena, angl. *common migraine*);
- migrena z avro (prej klasična migrena);
- otroški periodični sindromi kot prekurzorji migrene.

Glede klinične slike migrene v otroštvu je znano, da prejšnja merila Mednarodne zveze za glavobol niso bila najbolj primerna (enostranske migrenske glavobole ima le približno 35 % otrok in praviloma trajajo krajši čas kot pri odraslih). Tako so v prenovljeni klasifikaciji ICHD v letu 2004 (14) že dodali spremembe, ki so specifične za pediatrično populacijo (Tabela 1). Pa vendar tudi v tej klasifikaciji ni nekaterih, za otroško populacijo specifičnih sindromov kot so sindrom Alice v čudežni deželi, benigni paroksizmalni tortikolis (slednji je naveden v dodatku h klasifikaciji), stanja akutne zmedenosti (angl. *confusional migraine*) in oftalmoplegična migrena (ki je sedaj opredeljena kot nevralgija glede na izsledke MRI) (4).

Tabela 1. Predlagana diagnostična merila za migreno brez avre v pediatričnem obdobju (2).

Table 1. Proposed diagnostic criteria for migraine without aura in the paediatric age group (2).

A. Vsaj 5 napadov, ki ustrezajo merilom B–D.
B. Glavobol, ki traja od 1 do 72 ur (nezdravljen ali neuspešno zdravljen) (pri bolniku, ki med napadom zaspi in se zbudi brez glavobola, čas spanja vštetejemo v skupni čas trajanja glavobola)
C. Glavobol, ki ima vsaj dve izmed naslednjih značilnosti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bifrontalno/ bitemporalno ali enostransko lokalizacijo;</li> <li>• je utripajoč/ pulzirajoč;</li> <li>• je zmerno ali zelo hud (ovira dnevne dejavnosti);</li> <li>• se stopnjuje ob običajni telesni dejavnosti, kar vodi v mirovanje (na to lahko sklepamo z opazovanjem otroka).</li> </ul>
D. Med glavobolom se pojavi vsaj ena od naslednjih značilnosti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• slabost in/ali bruhanje (na slabost lahko sklepamo z opazovanjem otroka);</li> <li>• dva od 5 naštetih simptomov: občutljivost na svetlobo in/ ali zvok, oteženo razmišljanje, občutek prazne glave ali utrujenost).</li> </ul>
E. Odsotnost organskega vzroka.

Tako modificirana diagnostična merila so preverili pri 260 zaporednih otrocih in mladostnikih, ki so že prej imeli klinično postavljeno diagnozo migrene in ugotovili kar 84,4 % občutljivost (2). Kadar pri posameznem bolniku niso izpolnjena prav vsa merila (trajanje bolečine je lahko tudi samo 30 minut), je smiselno, da vendarle postavimo diagnozo verjetne migrene in v skladu s tem pojasnimo naravo te motnje ter ustrezno svetujemo. Celovita obravnava in predvsem temeljit pogovor ob prvem obisku bo preprečil dvome o naravi glavobolov in iskanje drugih rešitev.

## Značilnosti migrene v otroštvu

Migrena pri mlajšem otroku traja pogosto krajši čas kot pri mladostnikih, lahko le pol ure do ene ure. V eni od študij je 47 % otrok imelo glavobol manj kot 2 uri (9), vendar pa večina avtorjev navaja trajanje med 2 urama do 6 urami. Umeščenost glavobola je pri manjših otrocih praviloma obojestranska, frontalna ali v področju oči in okoli njih. Mnogokrat pri otrocih ne dobimo podatka o stopnjevanju glavobola pri hoji po stopnicah (kot navaja merilo v tabeli ICHD), pač pa podatek, da se stopnjuje pri teku, igri ali športnih dejavnostih (15). Pri manjših otrocih o tej značilnosti migrenskega glavobola lahko le domnevamo glede na spremembo vedenja, ko se otrok umiri, odklanja fizično dejavnost ter sili v naročje. Po definiciji je namreč bolečina pri migreni zmerna ali huda. Tak napad traja večinoma od pol ure do dveh ur (izjemoma dlje), nato pa sledi prosti interval, ki lahko traja tudi več tednov ali mesecev, ko je otrok povsem zdrav in aktiven.

Migreno brez avre ima od 60–80 % otrok z migreno in zlasti ob prvi epizodi jo težko prepoznamo. Edina klinična simptoma sta lahko le glavobol in bruhanje. Večinoma otroci, zlasti mlajši, težko umestijo bolečino, o jakosti bolečine pa sklepamo le iz opazovanja otroka (16). Ključna pri postavljanju možne diagnoze je značilnost migrenskih glavobolov, da je otrok videti bolan, da prekine z igro ali drugimi dejavnostmi in želi počivati. Pridruženi so simptomi s strani avtonomnega živčevja – slabost, odklanjanje hrane, moteča svetloba in zvok. Seveda moramo ob akutno prizadetem otroku vedno najprej izključiti organske vzroke.

Bruhanje pogosto, ne pa vedno, pomeni konec napada. Po njem otrok ponavadi zaspi, ko se zbudi, pa glavobol izzveni, otrok se počuti in vede normalno (15).

Avra se največkrat (pri 15 do 30 %) izrazi kot vidni fenomen, podobno kot pri odraslih, in sicer v obliki bleščečih se isker, barvnih črt, lomljenih črt (t.i. fortifikacijski fenomen), slepih peg, meglenega vida, hemianopsije (skotom je najpogostejši med vidnimi avrami), koncentričnega zoženja obrobja vidnega polja in v obliki prehodne slepote. Pri otrocih so pogoste tudi mikropsija in vidne halucinacije; če

so slednje povezane z izgubo občutka za čas in telesno podobo, jih imenujemo sindrom Alice v čudežni deželi (angl. *Alice in Wonderland*) (17, 18), kar pa je dokaj redko. Vidni simptomi se pri tipični avri razvijajo postopoma in trajajo od nekaj minut do 20 minut ter izzvenijo v 1 uri. Nenaden pojav kompleksnih vidnih halucinacij (pojav slik itd.) pa je značilen za okcipitalno epilepsijo.

Tabela 2. Diagnostična merila za migreno z avro (2).

Table 2. Diagnostic criteria for migraine with aura (2).

A. Vsaj 2 napada, ki ustrezata merilom B–D.
B. Avra z vsaj enim merilom izmed naštetih, toda brez izgube grobe mišične moči:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• popolnoma reverzibilni vidni simptomi s pozitivnimi fenomeni (utripajoče lučke, točke, črte) in/ali negativnimi fenomeni (izguba vida);</li> <li>• popolnoma reverzibilni senzorični simptomi s pozitivnimi fenomeni (ostri, zbadajoči občutki) in/ali z negativnimi fenomeni (izguba občutka za dotik);</li> <li>• popolnoma reverzibilne disfazične motnje govora.</li> </ul>
C. Vsaj dve izmed naslednjih meril:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• homonimni vidni simptomi in/ali enostranski senzorični simptomi;</li> <li>• vsaj en simptom avre se razvije postopoma v času <math>\geq 5</math> minut in/ali različni simptomi avre se pojavijo zaporedoma <math>\geq 5</math> minut;</li> <li>• vsak simptom avre traja <math>\geq 5</math> in <math>\leq 60</math> minut.</li> </ul>
D. Glavobol, ki izpolnjuje merila B–D za migreno brez avre, se pojavi med avro ali sledi avri v okviru 60 minut.
E. Odsotnost organskega vzroka.

Druga najpogostejša oblika avre so senzorične motnje: enostranska otrplost in ščemenje v rokah in dlaneh. Na tretjem mestu po pogostosti so motnje govora – disfazija in afazija – zlasti pri mladostnikih. Najbolj redko srečamo avre v obliki žariščnih motoričnih izpadov, večinoma v obliki hemipareze, v tem pa se ne razlikujejo bistveno od avre pri odraslih (4, 15, 19).

Ti izpadi so vedno prehodni, normalna funkcija pa se povrne večinoma v 24 urah, izjemoma kasneje – v 72 urah. Senzorični fenomeni vedno sledijo vidnim in ne obratno (19). Migrenski napad se lahko konča tudi samo z avro brez glavobola.

Počasen in postopen razvoj simptomov avre je diagnostično pomemben za razlikovanje med migreno in ishemičnim dogodkom, pri katerem nastopi primanjkljaj praviloma nenadoma oziroma je najbolj izražen ob začetku. Podaljšano trajanje

avre (prolongirana avra) je zelo redko, traja pa dlje od ene ure, maksimalno do 7 dni (20).

Glavobol se začne med avro oziroma ji sledi v eni uri in je običajno kontralateralen glede na avro, lahko pa je tudi ipsilateralen. Večinoma se glavoboli pojavljajo enkrat mesečno ali še bolj redko, nikoli pa vsak dan. Otroci imajo lahko daljša večmesečna obdobja brez glavobolov, lahko pa imajo obdobja, ko so migrenski glavoboli pogostejši in se pojavljajo tudi 2- do 3-krat na teden.

Na migreno pri malčku posumimo v primerih ponavljajočih se epizod nenadne spremembe vedenja, bledice, inapetence, razdražljivosti, jokavosti in siljenja v naročje, seveda ob izključitvi drugih vzrokov. Pri dojenčku diagnozo postavimo retrogradno, ko se z odraščanjem pri istem otroku začno večkrat pojavljati epizodični glavoboli in bruhanje, sicer pa je v prostih intervalih povsem zdrav. Pri dojenčku in malčku je namreč klinična slika migrene večinoma neznačilna in se lahko kaže le z nenadnimi vedenjskimi spremembami, nemirom, udarjanjem z glavo, bruhanjem in motnjami vida (16).

S stališča patofiziologije primarnih glavobolov je zanimivo, da so pri 30 % otrok v skupini otok z migreno, ki so jih spremljali leto in pol, po tem času simptomi izveneli, pri 20 % pa se je tip glavobola spremenil, in sicer iz migrene v glavobol tenzijskega tipa oziroma obratno (21). V klinični praksi ni tako redko, da se pri posameznikih pojavljata obe vrsti primarnega glavobola, tako tenzijski kot migrena.

**Bazilarna migrena** predstavlja 3 % do 19 % migren v pediatričnem obdobju in se začne v povprečju pri starosti 7 let. Napade predstavljajo značilni simptomi s strani posteriorne cirkulacije, in sicer z epizodo omotice, vrtoglavice, ataksijo, motnjami vida – dvojnimi vidom ter s tinitusom, kar predstavlja avro. Tem simptomom sledi hud zatilni glavobol. (4, 14).

**Stanja akutne zmedenosti** (angl. *confusional migraine*) se pri otrocih z migreno pojavljajo redko. Gre za obdobja akutne zmedenosti in agitiranosti, lahko tudi agresivnosti, ki trajajo od nekaj minut do 20 ur. Opisani so primeri otrok oz. mladostnikov,

starih 5 do 16 let, večinoma dečkov, ki so imeli tovrstne epizode. Pred takšno epizodo je večina imela migrenski glavobol, lahko pa gre za prvo manifestacijo migrene. Znani so tudi bolniki s prehodno globalno amnezijo in stanjem zmedenosti ter agitacije, kar se pojavi v intervalu 15 minut po lažji zaprti poškodbi glave (npr. pri drsanju ali nogometu). Redko je pridružena prehodna ekspresivna ali receptivna afazija; nekateri avtorji stanja zmedenosti uvrščajo med migrenske ekvivalente, čeprav pravzaprav predstavljajo vmesno obliko med bazilarno in hemiplegično migreno.

Tabela 3. Diagnostična merila za bazilarno migreno (ICHD II).  
Table 3. Diagnostic criteria for basilar migraine (ICHD II).

A. Izpolnjuje merila za migreno z avro.
B. Avra z vsaj dvema od naštetih simptomov oz. znakov:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dizartrija,</li> <li>• vertigo,</li> <li>• tinitus,</li> <li>• hipakuzna,</li> <li>• diplopija (dvojni vid),</li> <li>• vidni fenomeni v temporalnem ali nazalnem vidnem polju,</li> <li>• ataksija,</li> <li>• znižana stopnja zavesti,</li> <li>• sočasne obojestranske parestezije.</li> </ul>
C. Vsaj eno izmed naslednjih meril:
<ul style="list-style-type: none"> <li>• vsaj en simptom avre se razvije postopoma v času <math>\geq 5</math> minut in različni simptomi avre se pojavljajo zaporedoma <math>\geq 5</math> minut;</li> <li>• vsak simptom avre traja <math>\geq 5</math> in <math>\leq 60</math> minut.</li> </ul>
D. Glavobol, ki izpolnjuje merilo za migreno brez avre, se pojavi med avro ali sledi avri v okviru 60 minut.

**Hemiplegična migrena** je lahko družinska ali sporadična. Družinska hemiplegična migrena (DHM) tipa I je posledica mutacije gena za podenoto kalcijevega kanalčka  $\alpha 1$  (CACNA1A), gen je na kromosomu 19p13. To je redka avtosomno dominantna oblika migrene z avro. Motorično avro predstavlja reverzibilna akutna hemiplegija, ki traja 30 do 60 min pred glavobolom, redko dlje in pogosteje zajame roko kot nogo. Pridružen je vsaj eden od dodatnih simptomov: bodisi vidna ali govorna ali senzorična motnja (parestezije okoli ust ali v roki). Od simptomov avre mora vsaj eden nastati postopno v obdobju več kot 5 min, glavobol, ki ima značilnosti migrene, pa nastopi med avro ali sledi začetku avre v okviru 60 minut. V času hemiplegije je že prisoten glavobol. Hipoteza o

patofiziološki razlagi motorične avre (hemiplegije) temelji na reverzibilnem vazospazmu in ne, tako kot pri drugih vrstah migrenske avre, na širjenju nevrogene depresije (primarne spremembe v kortikalni funkciji, kar povzroča avro pri migreni) (20). Ob postavljanju klinične diagnoze DHM tipa 1 preverimo, ali ima vsaj eden od sorodnikov v prvem ali drugem kolenu podobne napade, obenem pa moramo izključiti tudi organske vzroke. DHM tipa 2 in DHM tipa 3 sta si klinično podobni; tip 2 je vezan na mutacijo podenote Na-K črpalke  $\alpha 2$  (ATP1A2), tip 3 pa na mutacijo natrijevega kanalčka (SCN1A) (4, 14).

**Oftalmoplegična migrena** ni več zajeta v klasifikaciji migren po ICHD, ampak je uvrščena med nevralgije, saj so nevro-radiološko prikazali mehanizem demielinizacije-remielinizacije. Za prepoznavo te entitete je ključni podatek boleča oftalmopareza. Bolečina je retrookularna ali nespecifična v področju oči, pridružena ji je ptoza. Simptomi motenj okulomotoričnega živca se pojavijo med fazo glavobola, trajajo nekaj dni ali tednov, glavobol pa izzveni hitreje (4).

## OTROŠKI PERIODIČNI SINDROMI – PREKURZORJI MIGRENE

Otroški periodični sindrom je sprejet termin, ki sedaj vključuje tudi nekatere t.i. migrenske ekvivalente (22). Izraz periodični sindrom je v rabi že od l. 1933, ko sta Wyllie in Schlesinger opisala ponavljajoče se motnje s povišano temperaturo, z bruhanjem ter abdominalno bolečino v otroštvu in poročala o vztrajanju simptomov v odrasli dobi v obliki migrene (22).

Otroški periodični sindromi so epizodične motnje v otroštvu, pri katerih domnevajo, da so etiološko povezani z migrenskimi mehanizmi, vendar se pojavljajo brez glavobola. Druga popravljena klasifikacija Mednarodne zveze za glavobol jih dopušča kot predhodnike migrene in tri izmed njih uvršča kot podvrste migrene pod točko 1.3. (14). To so trebušna migrena, sindrom cikličnega bruhanja in benigni paroksizmalni vertigo. Četrti otroški periodični sindrom, benigni paroksizmalni tortikolis, zaenkrat še ni uvrščen v klasifikacijo,



je pa naveden v dodatku prenovljene klasifikacije ICHD (14).

**Benigni paroksizmalni vertigo (BPV)** je nenadna akutna epizoda nestabilnosti pri stoji; otrok potrebuje oporo, lahko ga zanese in tudi pade. Ob tem je pri zavesti, izgleda prestrašen in bled, pove, da se mu vrti in da mu je slabo, lahko tudi bruha. Včasih se iz popolnega normalnega počutja iznenada oprime starša ali predmeta in reče, da se mu vrti. Lahko je prisoten nistagmus. Tak napad vertiga traja od nekaj sekund do 5 minut, redko dlje, in vedno izzveni spontano (4, 22). Pojavlja se od enkrat dnevno do enkrat na 1–3 mesece; včasih se zaporedno pojavlja vsak dan, nato sledi prost interval več mesecev. Sprožilci so lahko telesna dejavnost, kot so npr. vrtenje, nihanje glave ali druge stimulacije labirinta, pa tudi utrujenost ali stres. Benigni paroksizmalni vertigo je značilen za predšolske otroke v starosti 2–4 let, lahko pa se pojavi že pri 5 mesecih do 8 letih; pri obeh spolih je enako pogost. Prevalenca je od 2 do 2,6 %. Pri posameznikih lahko kasneje preide v bazilarno migreno. Diagnoza benignega paroksizmalnega vertiga je klinična; postavimo jo ob značilni anamnezi, normalnem nevrološkem in kliničnem pregledu ter z izključitvijo simptomov in znakov, ki bi nakazovali bolezenske spremembe v področju labirinta, zadnje kotanje ali vratne hrbtenice. Zdravljenje BPV ni potrebno.

**Sindrom cikličnega bruhanja** predstavlja ponavljajoče se stereotipne epizode propulzivnega bruhanja, ki se pojavljajo 4- do 6-krat na uro, in trajajo do 24 ur, redko dlje. Začne se pri v starosti 5 do 7 let in je enako pogost pri obeh spolih (22). Otrok je ob napadu videti prizadet, bled, ohlapen, apatičen, utrujen ter ima foto- in fonofobijo. Ob prvem pojavu cikličnega bruhanja moramo nujno izključiti hiperamoniemijo in druge organske vzroke. Napadi se lahko začnejo zgodaj zjutraj, še v spanju ali ob zbujanju, ali pa dopoldne. Značilen je akuten začetek prav tako hiter konec in po 24 urah, ki mu nato sledi prosto obdobje brez vsakršnih težav. Epizode se ponavljajo včasih dokaj redno, na 4–6 tednov, vzorec pa je vedno enak. Sprožilni dejavniki so čustvene narave (npr. praznovanje rojstnega dne). Diagnozo običajno postavimo po drugi ali tretji tovrstni epizodi in po izključitvi organskih vzrokov. Po 10 letu večina otrok motnjo preraste, nekaj pa jih

ima težave še v adolescenci in tudi v mlajši odrasli dobi (4).

Zdravljenje akutnih napadov je problematično, saj je prodromalna faza, ko otrok še lahko zaužije zdravilo, zelo kratka, že po prvi uri pa otrok ob tako pogostem bruhanju potrebuje intravensko nadomeščanje tekočin in elektrolitov. Med antiemetiki je nekaj izbire:

- ondasteron (Zofran®) 0,3 mg/kg i.v. ali 4–8 mg per os;
- prometazine (Phenergan®) 0,25–0,5 mg/kg i.v. ali per os;
- metoclopramide (Reglan®) 1–2 mg/kg do 10 mg dvakrat dnevno i.v. ali per os;
- prochlorperazine 2,5–5 mg dvakrat dnevno i.v.

Če je otrok zelo nemiren, priporočajo nekateri avtorji med akutnim napadom sedacijo (lorazepam 0,05–0,1 mg /kg, največji odmerek 5 mg).

V primerih, ko so napadi razmeroma pogosti, lahko uvedemo preventivno zdravljenje. Možnosti so naslednje: ciproheptadine (2–4 mg/kg/d), amitriptilin (5–25 mg/d), valproat 10–14 mg/kg/d, topiramate (1–10 mg/kg/d), propranolol ali verapamil (4).

**Abdominalna (trebušna) migrena** predstavlja napade nenadne, akutne in difuzne bolečine v trebuhu okoli popka, spremljajo pa jo bledica, podočnjaki in prizadetost, kar bolnikom onemogoča običajne dnevne dejavnosti (23). Prevalenca je od 2,4 do 4 % otroške populacije, pogostejša pa je pri deklicah. Tako začetek napadov – pojavljati se začne okoli 7. leta z vrhom pri 10 letih – kot tudi konec sta nenadna. Napadi so stereotipni, predhodni simptomi (avra) pa redki, lahko v obliki upočasnjene govora ali vidnih zaznav (bliski). Ključ do diagnoze je, podobno kot pri sindromu cikličnega bruhanja, prepoznavna ponavljajočega se vzorca stereotipnih napadov in izključitev organskega trebušnega vzroka.

Trebušna migrena kot vrsta napadov pri večini izzveni v odrasli dobi, vendar pa v 70 % kasneje preide v tipično migreno (24).

Benigni paroksizmalni tortikolis je redka paroksizmalna diskinezija, za katero so značilne

ponavljajoče se akutne epizode nagiba glave na eno stran (ne vedno na isto), z rahlo rotacijo glave ali brez nje. Traja od nekaj minut do nekaj dni ter izzveni spontano. Pojavlja se v mesečnih intervalih, epizoda pa je vedno enaka in stereotipna. Med napadom je otrok bled, opažamo slabost, lahko razdražljivost, bruhanje ali ataksijo. Pri blagih oblikah je otrok med napadom neprizadet in vidimo le asimetrično držo glave. Prvi napadi se pojavijo pri dojenčku med 2. in 8. mesecem starosti. Patofiziološka razlaga je po mnenju nekaterih, da gre za zgodnjo različico bazilarne migrene. Pred napadom in po njem je nevrološki status otroka normalen, odsotni so tudi drugi vzroki paroksizmalnega tortikolisa (22). Izključiti moramo gastroezofagealni refluks. Zdravljenje ni potrebno.

Tabela 4. Merila ICHD-II za abdominalno migreno (22).

Table 4. IC HD-II criteria for abdominal migraine (22).

A. Vsaj 5 napadov, ki ustrezajo merilom B–D.
B. Napadi trebušne bolečine, ki trajajo od 1–72 ur (nezdravljena ali neuspešno zdravljena).
C. Trebušna bolečina ima vse naslednje značilnosti: <ul style="list-style-type: none"> <li>• umeščenost v srednji črti, periumbilikalno ali nedoločeno;</li> <li>• bolečina je topa;</li> <li>• bolečina je zmerna ali huda (ovira dnevne dejavnosti).</li> </ul>
D. Med trebušno bolečino se pojavi vsaj dvoje od naštetega: <ul style="list-style-type: none"> <li>• anoreksija,</li> <li>• slabost,</li> <li>• bruhanje,</li> <li>• bledica.</li> </ul>
E. Odsotnost organskega vzroka.

## PREISKAVE

Če diagnozo migrene lahko postavimo na podlagi družinske anamneze, klinične slike in nevrološkega pregleda, nadaljnje diagnostične preiskave niso potrebne. Če pa smo pri diagnozi negotovi ter v primeru akutnega glavobola, kroničnega napredujočega glavobola, netipične anamneze glavobola, preteklega epileptičnega napada ali kakršnih koli žariščnih nevroloških simptomov ali znakov, še posebno v kombinaciji z bruhanjem, slabostjo, papiledemom ali z vedenjskimi spremembami ter pri otrocih, mlajših od 5 let, pa se odločimo za slikovno diagnostiko glave (25-27). Po smernicah pri otroku z migreno brez spremembe v vzorcu glavobolov, brez anamneze epileptičnih

napadov in brez karkšnih koli žariščnih simptomov ali znakov rutinska uporaba slikovne diagnostike ni indicirana (27). Računalniška tomografija (CT) glave ima kot preiskava mesto le v primeru takojšnjega izključevanja suma na sekundarno, organsko naravo glavobola, sicer pa se zaradi večje informativnosti in odsotnosti ionizirajočega sevanja večkrat odločimo za magnetno resonančno slikanje glave (MRI). Študija uporabnosti slikovne diagnostike pri neakutnih glavobolih pri otrocih je pokazala, da je od 107 otrok z migreno imelo 42 (39,3 %) CT izvid glave, od katerih sta bila 2 (4,8 %) izvida »nenormalna«. Pri enem je šlo za arahnoidno cisto, pri drugem pa za razširjene Robin-Virchowove prostore. Pri 12 (11,2 %) otrocih so opravili MRI glave; 2 (16,7 %) izvida sta bila nenormalna, obakrat je šlo za Arnold-Chiarijevo malformacijo tipa 1 (26). Pri netipični anamnezi migrene z avro se večkrat odločimo tudi za MR-angiografijo možganskega žilja zaradi izključevanja žilnih bolezni.

Rutinska uporaba elektroencefalografije (EEG) pri diagnostiki migrene ni potrebna. Edini razlog za uporabo EEG je sum na okcipitalno epilepsijo. Izvidi rutinskih laboratorijskih preiskav niso povezani z migrenskimi glavoboli. Priporočajo pregled pri okulistu, še posebno pri otrocih, ki imajo avro.

## ZDRAVLJENJE

S postavitvijo diagnoze, da gre za migreno, smo šele na pol poti. Zelo pomembno je, da otroku in staršem najprej natančno pojasnimo naravo (etiologijo) migrenskih glavobolov in jih tako razbremenimo strahu pred drugo resno boleznijo. Otroku se pogosto bolj boji avre kot glavobola. Razložimo jim periodičnost migrenskih glavobolov, možne sprožilne dejavnike in okoliščine ter jih tako dejavno usmerimo k možnim preventivnim ukrepom. Strategije obravnave in cilji zdravljenja naj temeljijo na opredelitvi stopnje oviranosti, ki jo predstavljajo akutni migrenski napadi pri posameznem bolniku, kar lahko opredelimo z vprašalnikom pedMIDAS (2).

Posamezne ukrepe otroku oz. mladostniku in družini natančno predstavimo ob prvi specialistični

obravnavi, nato pa jih ob kontrolnem pregledu preverimo in morda izbremo ustrežnejše. Dosedanje raziskave namreč kažejo, da le približno 30 % otrok dobi ustrezen odmerek ibuprofena in le 26 % dovolj zgodaj, s priporočili in znanji o drugih ukrepih za zmanjševanje migrenskih napadov pa je seznanjenih manj kot 15 % preiskovancev (4).

Celovit pristop k zdravljenju migrene pri otroku in mladostniku naj bo vedno prilagojen posamezniku. Zdravljenje naj temelji na poučevanju bolnika in staršev: natančno pojasnimo možnosti zdravljenja, farmakološke ukrepe ob akutnem napadu ter preventivne ukrepe, tj. prepoznavanje in izogibanje okoliščin ter sprožilnih dejavnikov migrenskih napadov (vodenje dnevnika) in svetovanje, kako najučinkoviteje obvladovati migreno v vsakodnevem življenju. Skupaj postavimo cilje: zmanjšati pogostost, trajanje in jakost migrenskih glavobolov, čim bolj zmanjšati oviranost zaradi migrenskih glavobolov (odsotnost od pouka, športnih treningov, glasbene šole itd.) in tako izboljšati kakovost življenja. Poučitev bolnika in staršev o bolezni vključuje tudi opozorilo pred pretirano rabo zdravil in osveščanje o možnih pridruženih motnjah (komorbidnost).

Zdravljenje obsega farmakološke in nefarmakološke ukrepe ter ga razdelimo na zdravljenje akutnega migrenskega napada in preventivno zdravljenje.

### **Zdravljenje akutnega migrenskega napada**

Cilj zdravljenja akutnega migrenskega napada je čim prejšnja prekinitev bolečine in drugih simptomov ter ponovna vključitev otroka v normalne dejavnosti.

Zdravilo prve izbire pri otrocih so nesteroidni antirevmatiki (NSA; ibuprofen, naproksen) ali analgetiki, kot je paracetamol. Najučinkovitejši je ibuprofen ob upoštevanju pravičnega odmerjanja 7,5–10 mg/kg TT (2, 4) in pravočasnega zaužitja zdravila (čim prej oz. v prvih 30 min) (28). Mlajši kot je otrok (pod 12 let), bolj učinkovito je zdravljenje s paracetamolom (10 mg/kg), saj so pri mlajših otrocih migrene praviloma blažje. Zato je pomembno, da je zdravilo vedno pri roki, o tem pa seznanimo vzgojitelje v VVZ in učitelje

v šoli. Pomembno pa je opozoriti, da se moramo izogibati prekomerni uporabi zdravil, kar pomeni dajanje ne več kot dvakrat tedensko, kar velja le za krajše časovno obdobje. Če ima otrok ali mladostnik pogostejše migrenske glavobole (3–4 na mesec), moramo poleg drugih ukrepov razmisliti o uvedbi preventivnega zdravljenja migrene.

Triptani so zdravilo izbire pri mladostnikih, če NSA ob ustrezni in pravočasni rabi niso dovolj učinkoviti in jih običajno uporabljamo pri težje potekajoči obliki migren. Večina raziskav o rabi triptanov pri mladostnikih poroča o dobri učinkovitosti in prenosljivosti triptanov; visok pa je delež placeba – kar 38 do 53 % bolnikov, ki so prejeli placebo, je navedlo zmanjšanje, do 26 % pa tudi popolno prenehanje bolečine (2, 4, 29). Raziskav o učinkovitosti triptanov je veliko (2, 4, 29–31). Raziskava o učinkovitosti rizatriptana pri otrocih, starejših od 6 let, ter mladostnikih, mlajših do 17 let, navaja značilno zmanjšanje bolečine po 2 urah pri 74 % preiskovancev po prvem odmerku učinkovine in le 36 % po odmerku placeba (29).

Pri mladostnikih so registrirana zdravila le almotriptan v ZDA in sumatriptan v Evropi ter zolmitriptan s strani EMEA. Ti imajo dokazano učinkovitost in varno prenosljivostjo pri mladostnikih, starejših od 12 let (32). Da bi preprečili pretirano rabo triptanov, priporočamo omejitev uporabe na manj kot 6-krat mesečno.

V primerih migrenskega statusa pri otrocih in mladostnikih je učinkovito intravensko zdravljenje z dihidroergotaminskimi pripravki (4, 33).

V primeru akutnega migrenskega napada naj se otrok umakne v tih, miren in zatemnjen prostor ter naj skuša zaspiti. Spanec blažilno vpliva na akutni migrenski glavobol. V večini primerov po takem spancu glavobol preneha.

### **Preventivno zdravljenje**

Za preventivno zdravljenje se odločimo, če je pogostost migren več kot 3–4 krat v mesecu ali če so napadi tako hudi, da močno ovirajo normalne življenjske dejavnosti otroka in mladostnika. Če



bolnik po vprašalniku PedMIDAS (2, 32) zbere več kot 30 točk od 51, je oviranost zmerna do huda, zato je smotno, da čim prej začnemo s preventivnim zdravljenjem. Cilj je doseči izboljšanje v obdobju najmanj 6 mesecev z znižanjem frekvence migren na manj kot 1 do 2 mesečno in doseči manj kot 10 točk na vprašalniku PedMIDAS.

Pri izbiri vrste preventivnega zdravila upoštevamo morebitne pridružene motnje ali stanja (učne težave, depresijo, anoreksijo, hipertenzijo ipd.). Podatki o učinkovitosti preventivnega zdravljenja v otroškem obdobju so znani za flunarizine (4), ki ga na slovenskem trgu ni. O protiepileptičnih zdravilih za preventivno zdravljenje migren pri otrocih in mladostnikih je pokazalo prepričljive rezultate kar nekaj novejših prospektivnih, dvojno slepih raziskav o dolgotrajni učinkovitosti. Učinkovitost topiramata (TPM) pri 162 otrocih med 6. in 15. letom je bila pri 32 % preiskovancev veliko, in sicer 75-odstotno znižanje pogostosti migren ob topiramatu v primerjavi s 14-odstotnim znižanjem ob uporabi placeba (32). Druga raziskava je pri 44 otrocih s pogostimi napadi pokazala značilno znižanje pogostosti migren s 16 dni mesečno na 4 dni ob odmerku 100 mg TPM dnevno (33). Priporočeni odmerki TPM so 2 x 50 mg/dan oz. 2–3 mg/kg TT/dan, a ne več kot 2 x 100 mg dnevno. Objave potrjujejo učinkovitost TPM tudi pri bazilarni migreni (34).

Številne raziskave so primerjale učinkovitost preventivnega zdravljenja migren z valproatom, s flunarizinom, propranololom, topiramatom in z botulin toksinom A pri odraslih (35). Bolniki so v aktivnih skupinah poročali o več kot 50-odstotnem zmanjšanju pogostosti migren, značilnih razlik pa med posameznimi aktivnimi snovmi ni bilo.

V pediatrični populaciji je utemeljenih kliničnih raziskav precej manj. V primerjalni študiji o učinkovitosti VPA in propranolola je 120 otrok, starih 3–15 let, navedlo več kot 50-odstotno zmanjšanje pogostosti migren in izrazito skrajšanje trajanja in jakosti glavobola (36). V drugi raziskavi je 78 % od 42 otrok, vključenih v raziskavo, starih med 7 in 16 let, poročalo o 50-odstotnem zmanjšanju pogostosti migren po 4 mesecih zdravljenja z VPA v odmerkih od 15 do 45 mg/kgTT/dan (35).

Od novejših protiepileptičnih zdravil v vlogi preventivnega zdravljenja v pediatrični populaciji obetata zdravili levetiracetam z dobro prenosljivostjo in učinkovitostjo (zmanjšanje migren s 6 migrenskih napadov mesečno na 1,7 ob odmerku 125 oz. 250 mg dvakrat dnevno) (30, 37) in zonisamid. V manjši opazovalni raziskavi sta dve tretjini otrok z mešano vrsto glavobolov (pri polovici migrena), starih od 10 do 17 let, navedli več kot 50-odstotno zmanjšanje pogostosti ob zdravljenju z zonisamidom v odmerku 6 mg/kg TT dnevno (37).

Preventivno zdravljenje je učinkovito in naj traja najmanj 6 mesecev, pri čemer ga lahko podaljšamo na 12 mesecev pri nekaterih bolnikih (30, 35, 37).

### **Akupunktura**

Akupunktura je alternativna metoda zdravljenja, stara več kot 3.000 let. Pri bolnikih z migreno je v zadnjem desetletju vsaj 12 študij potrdilo dobrobit preventivnega zdravljenja z akupunkturo, ki je vsaj tako učinkovito, če ne celo bolj, od preventivnega zdravljenja z zdravili (40). Večina avtorjev poudarja, da je najbolje, če preventivno zdravljenje z akupunkturo izvajamo 2-krat tedensko, dvakrat po deset tednov, z enim tednom premora po prvih 10 tednih. Zdravljenje naj traja vsaj 30 minut ob uporabi 20 igel. Zdravljenje naj traja vsaj 10 tednov; krajši protokoli so se izkazali kot neučinkoviti (40).

### **Nefarmakološki ukrepi**

Nefarmakološki ukrepi, metoda biofeedback in druge komplementarne načine zdravljenja v našem prostoru slabše poznamo. Predvsem je malo kontroliranih kliničnih raziskav pri otrocih in mladostnikih. Vendar je za otroke in mladostnike z migreno in njihove starše značilno, da imajo – za razliko od otrok s kroničnimi tenzijskimi glavoboli – odklonilen odnos do farmakološkega zdravljenja, še posebno do preventivnega. Zato ima morda poudarek na nefarmakoloških ukrepih ob ambulantnem pregledu posebno mesto. Tovrstne ukrepe je zaradi velikega učinka placeba pri otroških migrenah še težje objektivno in znanstveno vrednotimo (41).

Med nefarmakološke ukrepe uvrščamo predvsem skrb za urejeni ritem spanja, redno aerobno fizično dejavnost, dovolj pitja tekočin in redno ter uravnoteženo prehrano z majhno vsebnostjo preprostih ogljikovih hidratov. Pomanjkanje spanja, nespečnost in druge motnje spanja so možni dodatni sporožilci migrenskih glavobolov (42, 43). Motnje spanja so eden možnih dejavnikov, ki lahko povzročijo, da epizodična migrena postane kronična težava (44). Aerobna telesna dejavnost 2–3 krat na teden po 30–45 minut naj bi po nekaterih navedbah avtorjev ugodno vplivala na psihofizično počutje ter zmanjšanje pogostosti in trajanja migrenskih glavobolov (45). Ob aerobni telesni dejavnosti se poveča izločanje endogenih endorfinov (46), čeprav pregledne analize omenjenih raziskav poudarjajo, da objektivnih podatkov in velikih študij primanjkuje in da so potrebni novi dokazi (47). Svetujemo predvsem tek, kolesarjenje, plavanje, hojo in planinarjenje. Premajhen vnos tekočin je lahko dodatni sprožilec migrenskih glavobolov (48). Povečan vnos tekočin, predvsem vode, ugodno vpliva na zmanjšanje trajanja in jakosti migrenskih glavobolov pri odraslih (49). Otrokom svetujemo, da skušajo zjutraj popiti 4–5 del vode, več tekočin tudi čez dan in izdatno hidracijo ob telesnih naporih z zadostnim vnosom soli. Tudi prehrana ima kot sprožilni dejavnik pri migrenah pomembno vlogo. Mladostnikom odsvetujemo uživanje alkohola in kave (50). Pri odraslih bolnikih z migreno so bile napravljene študije z iskanjem potencialnih sprožilcev v prehrani na podlagi izločevalnih diet ali iskanja povišanega titra protiteles IgG na določene prehranske antigene (51). Otrokom posebnih izločevalnih diet ne svetujemo, poudarjamo pa zdravo prehrano z dovolj sadja in zelenjave, rib in belega mesa ter z nizko vsebnostjo preprostih ogljikovih hidratov. Preprosti ogljikovi hidrati so kalorično bogati, vplivajo na porast telesne teže in povzročajo večja dnevna nihanja krvnega sladkorja. Študij o presnovi krvnega sladkorja in vplivu inzulina na migreno je malo, vendar pa podatki pri odraslih kažejo, da imajo osebe z migreno višjo raven inzulina in višji raven glukoze v krvi (52).

Od pripravkov brez recepta največ uporabljajmo riboflavin, koencim Q10 in magnezij. Riboflavin (do 400 mg/d) in magnezij (400–800 mg/d) sta pokazala učinkovitost pri preprečevanju migrene pri

odraslih in sta vključena v priporočila (4). Študij o vlogi riboflavina pri otrocih je malo. Do sedaj zbrani podatki kažejo, da visoki odmerki (do 400 mg/dan) v približno 70 % znižajo pogostost glavobolov za 50 %, stranski učinki pa so redki in blagi. Ni pa bilo značilne razlike v primerjavi s placebom (53, 54). Pri nas smo uporabljali riboflavin v manjših odmerkih (2 x 25 mg), ki so bili prav tako učinkoviti in brez stranskih učinkov. Zanimiva je raziskava vsebnosti koencima Q 10 v plazmi pri 1.550 otrocih s pogostimi glavoboli, kjer so pri tretjini našli znižane vrednosti encima. Ko so uvedli redno jemanje koencima Q 10 v odmerku 1–3 mg/kg TT na dan, so ugotovili znižanje pogostosti akutnih glavobolov z 19 na 12 glavobolov na mesec (4).

## SKLEP

Čeprav patofiziološki procesi pri migreni v otroški dobi še niso natančno poznani, pa novejša raziskave nakazujejo možnost, da zgodnje in učinkovito zdravljenje lahko vpliva na napoved izida bolezni, predvsem v smislu zmanjševanja deleža hudih migren v odrasli dobi. Mnogo odraslih s kronično ali trdovratno migreno namreč dobi prvi migrenski napad v otroštvu ali adolescenci. Morda zdravljenje akutnih napadov v otroštvu ni bilo optimalno, kar je pri nekaterih bolnikih povzročilo, da je bolezen napredovala v kronično obliko. Danes lahko z zdravili učinkovito vplivamo na potek akutnega migrenskega napada, če jih bolnik prejme v prvi uri po nastopu bolečine, saj s tem preprečimo napredovanje trigeminovaskularne kaskade (s sproščanjem vazoaktivnih peptidov, vazodilatacijo in nevrogenim vnetjem). Z učinkovitim aktivnim zdravljenjem in preventivnimi ukrepi bi bilo po mnenju nekaterih mogoče vplivati na dolgoročni potek in izboljšati napoved izida bolezni.

## LITERATURA

1. Forsyth R, Farrell K. Headache in childhood. *Pediatrics in Review* 1999; 20(2): 39-45.
2. Winner P. Pediatric headache. *Curr Opin Neurol* 2008; 21(3): 316-22.
3. Tarranum ML, Merikangas KR, He J, Kalaydjian A, Khoromi S, Knight E, Nelson KB. Headache

- che in a national sample of American children: prevalence and comorbidity. *J Child Neurol* 2009; 24: 536-43.
4. Lewis DW. Pediatric migraine. *Neurol Clin* 2009; 27:481-501.
  5. Hersley AD. Current approaches to the diagnosis and management of paediatric migraine. *Lancet Neurol* 2010; 9: 190-204.
  6. Zuckermann B, Stevenson J, Bailey V. Stomach aches and headaches in a community sample of preschool children. *Pediatrics* 1987; 79: 677-82.
  7. Sillanpää M, Piekkala P, Kero P. Prevalence of headache at preschool age in an unselected child population. *Cephalalgia* 1991; 11: 239-41.
  8. Bille BS. Migraine in school children. *Acta Paed Scand* 1962; 136 Suppl: 1-151.
  9. Lee LH, Olness KN. Clinical and demographic characteristics of migraine in urban children. *Headache* 1997; 37: 269-76.
  10. Fendrich K, Vennemann M, Pfaffenrath V, Evers S, May A, Berger K, Hoffmann W. Headache prevalence among adolescents – the German DMKG headache study. *Cephalalgia* 2007; 27: 347-54.
  11. Ravnik IM, Lonc-Pogačar O, Župančič N. Razvrščanje in epidemiologija glavobolov pri otrocih in mladostnikih v Sloveniji. *Slov Pediatr* 2002; 9 Suppl 1: 26-30.
  12. Krajnc N, Neubauer D, Župančič N. Retrogradna raziskava obravnave otrok in mladostnikov, napotenih zaradi glavobola v nevrološko ambulanto. *Slov Pediatr* 2002; 9 Suppl 1: 77-81.
  13. Cutrer FM, Charles A. The neurogenic basis of migraine. *Headache* 2008; 48: 1411-14.
  14. Headache classification subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2nd ed. *Cephalalgia* 2004; 24(1): 24-37.
  15. Rogač M, Župančič N. Klinične značilnosti migrene v otroškem obdobju. *Slov Pediatr* 2006; 13 (3): 132-8.
  16. Neubauer D, Bidovec M, Župančič N. Migrena pri dojenčku in malčku. *Slov Pediatr* 2002; 9 Suppl 1: 35-7.
  17. Todd J. Syndrome of Alice in Wonderland. *Canad Med Assoc J* 1955; 73: 701-4.
  18. Ravnik IM. Nekateri posebnosti epizodičnih motenj v adolescenci – glavoboli. *Slov Pediatr* 1995; 1-3: 99-102.
  19. Manzoni GC, Farina S, Lanfranchi M, Solari A. Classic migraine – Clinical findings in 164 patients. *Eur Neurol* 1985; 24: 163-9.
  20. Gelfand AA, Fullerton HJ, Goadsby PJ. Child neurology: Migraine with aura in children. *Neurology* 2010; 75(5): e16-9.
  21. Vodušek DB. Patofiziologija glavobola pri otroku. *Slov Pediatr* 2002; 9 Suppl 1: 20-5.
  22. Cuvellier J-C, Lepine A. Childhood periodic syndromes. *Pediatr Neurol* 2010; 42: 1-11.
  23. Russell G, Abu-Arafeh I, Symon DN. Abdominal migraine: evidence for existence and treatment options. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 1-8.
  24. Dignan F, Abu-Arafeh I, Russell G. The prognosis of childhood abdominal migraine. *Arch Dis Child* 2001; 84: 415-8.
  25. Duranović V, Bosnjak VM, Lujčić L, Krakar G. Diagnostic procedures in pediatric migraine. *Acta Med Croatica*. 2008; 62(2): 241-5.
  26. Lewis DW, Dorbad D. The utility of neuroimaging in the evaluation of children with migraine or chronic daily headache who have normal neurological examinations. *Headache* 2000; 40(8): 629-32.
  27. Sandrini G, Friberg L, Jänig W, Jensen R, Russell D, Sanchez del Rio M et al. Neurophysiological tests and neuroimaging procedures in non-acute headache: guidelines and recommendations. *Eur J Neurol* 2004; 11(4): 217-24.
  28. Lewis DW, Kellstein D, Dahl G. Children's ibuprofen suspension for the acute treatment of pediatric migraine. *Headache* 2002; 42: 780-6.
  29. Ahonen K, Hamalainen ML, Eerola M, Hoppu K. A randomized trial of rizatriptan in migraine attacks in children. *Neurology* 2006; 67: 1135-40.
  30. Ueberall MA, Wenzel D. Intranasal sumatriptan for the acute treatment in migraine in children. *Neurology* 1999; 52: 1507-10.
  31. Lewis DW, Winner P, Hersey AD, Wasiewski WW. Efficacy of zolmitriptan nasal spray in adolescent migraine. *Pediatrics* 2007; 120: 390-6.
  32. Papetti L, Spalice A, Nicita F, Paolino MC, Villa MP, Parisi P. Migraine treatment in developmental age: guidelines update. *J Headache*

- Pain 2010; 11: 267-76.
33. Kabbouche MA, Powers SW, Segers A. Inpatient treatment of status migrenosus with dihydroergotamine in children and adolescents. *Headache* 2009; 49: 106-9.
  34. Winner P, Pearlman EM, Linder SI, Jordan DM, Fisher AC, Hulihan J. Topiramate for migraine prevention in children: randomized double blind, placebo controlled trial. *Headache* 2005; 45: 1304-12.
  35. Lakshmi CV, Singhi P, Malhi P, Ray M. Topiramate in the prophylaxis of pediatric migraine: a double blind, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2007; 22: 829-35.
  36. Lewis D, Paradiso E. A double-blind dose comparison study of topiramate for prophylaxis of basilar-type migraine in children: a pilot study. *Headache* 2007; 47: 1409-17.
  37. Vikelis M, Rapoport AM. Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine. *CNS Drugs* 2010; 24: 21-33.
  38. Gendolla A. Early treatment in migraine: how strong is the current evidence? *Cephalalgia* 2008; 28 Suppl 2: 28-35.
  39. Charles JA, Peterlin BL, Rapoport AM, Linder SL, Kabbouche MA, Sheftell FD. Favourable outcome of early treatment of new onset child and adolescent migraine-implications for disease modification. *J Headache Pain* 2009; 10: 227-33.
  40. Linde K, Allais G, Brinkhaus B, Manheimer E, Vickers A, White AR. Acupuncture for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 21 (1): CD001218.
  41. Evers S, Marziniak M, Frese A, Gralow I. Placebo efficacy in childhood and adolescence migraine: an analysis of double-blind and placebo-controlled studies. *Cephalalgia* 2009; 29(4): 436-44.
  42. Lovati C, D'Amico D, Bertora P, Raimondi E, Rosa S, Zardoni M et al. Correlation between presence of allodynia and sleep quality in migraineurs. *Neurol Sci* 2010; 31 Suppl 1: S155-8.
  43. Visudtibhan A, Boonsopa C, Thampratankul L, Nuntnarumit P, Okaschareon C, Khongkhatithum C et al. Headache in junior high school students: types & characteristics in Thai children. *J Med Assoc Thai* 2010; 93(5): 550-7.
  44. Aguggia M, Saracco MG. Pathophysiology of migraine chronification. *Neurol Sci* 2010; 31 Suppl 1: S15-7.
  45. Köseoglu E, Akboyraz A, Soyuer A, Ersoy AO. Aerobic exercise and plasma beta endorphin levels in patients with migrainous headache without aura. *Cephalalgia* 2003; 23(10): 972-6.
  46. Varkey E, Cider A, Carlsson J, Linde M. A study to evaluate the feasibility of an aerobic exercise program in patients with migraine. *Headache* 2009; 49(4): 563-70.
  47. Busch V, Gaul C. Exercise in migraine therapy - is there any evidence for efficacy? A critical review. *Headache* 2008; 48(6): 890-9.
  48. Blau JN. Water deprivation: a new migraine precipitant. *Headache* 2005; 45(6): 757-9.
  49. Spigt MG, Kuijper EC, Schayck CP, Troost J, Knipschild PG, Linssen VM et al. Increasing the daily water intake for the prophylactic treatment of headache: a pilot trial. *Eur J Neurol* 2005; 12(9): 715-8.
  50. Milde-Busch A, Blaschek A, Borggräfe I, Heinen F, Straube A, von Kries R. Associations of diet and lifestyle with headache in high-school students: results from a cross-sectional study. *Headache* 2010; 50(7): 1104-14.
  51. Alpay K, Ertas M, Orhan EK, Ustay DK, Lieners C, Baykan B. Diet restriction in migraine, based on IgG against foods: a clinical double-blind, randomised, cross-over trial. *Cephalalgia* 2010; 30(7): 829-37.
  52. Cavestro C, Rosatello A, Micca G, Ravotto M, Marino MP, Asteggiano G et al. Insulin metabolism is altered in migraineurs: a new pathogenic mechanism for migraine? *Headache* 2007; 47(10): 1436-42.
  53. Condò M, Posar A, Arbizzani A, Parmeggiani A. Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine. *J Headache Pain* 2009; 10(5): 361-5.
  54. MacLennan SC, Wade FM, Forrest KM, Ratanayake PD, Fagan E, Antony J. High-dose riboflavin for migraine prophylaxis in children: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Child Neurol* 2008; 23(11): 1300-4.

**Kontaktna oseba / Contact person:**

Doc. dr. Zvonka Rener Primec, dr. med.  
Klinični oddelek za otroško, mladostniško in  
razvojno nevrologijo  
Pediatrična klinika  
Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Bohoričeva 20  
SI-1000 Ljubljana  
Slovenija

E-naslov: [zvonka.rener@mf.uni-lj.si](mailto:zvonka.rener@mf.uni-lj.si)

Prispelo / Received: 3.1.2011

Sprejeto / Accepted: 9.2.2011