

БЪЛГАРСКО ДРУЖЕСТВО ПО ГЛАВОБОЛИЕ И БОЛКА

CERHALGIA

THE OFFICIAL JOURNAL OF THE BULGARIAN HEADACHE AND PAIN SOCIETY

VOLUME 13

NUMBER 1

JUNE 2011



**BULGARIAN
HEADACHE
AND PAIN
SOCIETY**



CERHALGIA



Гл. редактор: И. Миланов, София

Зам. гл. редактор: Д. Хаджиев, София

Секретар: Й. Докова, София

Редакционна колегия: Г. Бузи, Венафро

Д. Георгиев, София

Д. Гербер, Кил

Д. Напи, Рим

Д. Сандрини, Павиа

П. Стаменова, София

К. Тасорели, Павиа

Л. Чипилски, София

Д. Шоенен, Лиеш

О. Шьостаг, Трондхаим

Ст. Янчева, София

Editor-in-chief: I. Milanov, Sofia

Associate Editors: D. Hadjiev, Sofia

Secretary: Y. Dokova, Sofia

Editorial Board: G. Buzzi, Venafro

D. Georgiev, Sofia

D. Gerber, Kiel

G. Nappi, Roma

G. Sandrini, Pavia

P. Stamenova, Sofia

C. Tassorelli, Pavia

I. Tchipilski, Sofia

J. Schoenen, Liege

O. Sjaastad, Trondheim

St. Yancheva, Sofia

Техн. секретар: Й. Докова, София

Technical secretary: Y. Dokova, Sofia

CERHALGIA

СЪДЪРЖАНИЕ

CONTENTS

ОБЗОРИ

REVIEWS

Н. Чаушев, И. Миланов, И. Райчев

N. Chaushev, I. Milanov, I. Raichev

ВАЛИДИЗАЦИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ
НА ВЪПРОСНИКА ЗА ОЦЕНКА
НА НЕРАБОТОСПОСОБНОСТТА
ПРИ МИГРЕНА - MIDAS 6

VALIDITY AND RELIABILITY OF THE BULGARIAN
VERSION OF THE MIGRAINE DISABILITY
ASSESSMENT (MIDAS) QUESTIONNAIRE..... 6

Н. Чаушев, И. Миланов, И. Велчева

N. Chaushev, I. Milanov, I. Velcheva

ВАЛИДИЗАЦИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ
НА ВЪПРОСНИКА ЗА КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ
ПРИ МИГРЕНА - QVM 11

VALIDITY AND RELIABILITY OF THE BULGARIAN
VERSION OF THE MIGRAINE QUALITY OF LIFE
QUESTIONNAIRE - QVM 11

Н. Чаушев, И. Миланов, И. Велчева, Б. Тодоров

N. Chaushev, I. Milanov, I. Velcheva, B. Todorov

ВАЛИДНОСТ И НАДЕЖДНОСТ
НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ НА СПЕЦИФИЧНИЯ
ВЪПРОСНИК ЗА КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ
ПРИ МИГРЕНА- MSQV2.1 18

VALIDITY AND RELIABILITY OF THE BULGARIAN
VERSION OF THE MIGRAINE-SPECIFIC QUALITY
OF LIFE QUESTIONNAIRE - MSQ VERSION 2.1..... 18

И. Миланов

Iv. Milanov

РЕДКИ ПЪРВИЧНИ ГЛАВОБОЛИЯ 26

RARE PRIMARY HEADACHES 26

В. Грозева, Ив. Миланов

V. Grozeva, Iv. Milanov

ГЕНЕТИКА НА КЛАСТЪРНОТО ГЛАВОБОЛИЕ... 39

GENETICS OF CLUSTER HEADACHE 39

ИНСТРУКЦИИТЕ КЪМ АВТОРИТЕ НА БЪЛГАРСКИ И АНГЛИЙСКИ

Българско дружество по главоболие и болка издава списание "Cephalgia", два броя годишно. В него ще се публикуват оригинални статии, обзори, кратки научни съобщения, нови диагностични методи и новости в терапията, свързани с проблемите на главоболието и болката. Приемат се само непубликувани материали. В списанието ще се помещава актуална информация, рецензии на статии и книги.

Статиите трябва да бъдат отпечатани на компютър на двоен интервал на лист със стандартен размер - А4. Всяка страница трябва да съдържа 30 машинописни реда, с 60 знака на ред.

НАЧИН НА ОФОРМЯНЕ НА СТАТИИТЕ:

Заглавна страница

Пълно заглавие, имената на авторите, институцията, в която работят, означена с цифра зад името им, ако авторите работят на различни места, пълен адрес за кореспонденция.

Резюме

Трябва да е отпечатано на отделна страница, както на български език, така и на английски език и дължина 30 реда. Трябва да съдържа заглавие, имената на авторите, въведение, целите на проучването, контингент, методи и получени резултати, обсъждане. Резюмето завършва с ключови думи, подредени по азбучен ред и адрес за кореспонденция, също на английски.

Оригинални статии и кратки научни съобщения

Те трябва да съдържат: въведение, контингент и методи, резултати, обсъждане и книгопис. Те се разграничават с подзаглавия на всяка една от тези части. Оригиналните статии трябва да бъдат до 8 стандартни страници, а кратките научни съобщения - до 4 страници, включително илюстрации, таблици, резюме и книгопис. На отделна страница се поставя легендата за илюстрациите, включваща заглавията и обяснение на съкращенията. Таблиците и илюстрациите са номерирани с арабски цифри.

Обзорни статии

Те трябва да съдържат резюме и книгопис и да бъдат до 10 страници.

Таблицы и илюстрации

Всяка таблица или илюстрация да се представя на отделен лист. На гърба им да се отбелязват с молив авторите и заглавието на материала, както и вертикалната посока със стрелка. За публикуване на снимки, същите трябва да бъдат ясни и гъвкави черно-бели гладки фотографии. Публикуването на цветни снимки се заплаща от автора.

В текста на ръкописа трябва точно да

бъдат обозначени местата за включване на таблиците и фигурите. Мерителните единици да се представят по SI-система и да се изписват на латиница.

Книгопис

Да не съдържа повече от 20 заглавия за научните съобщения и до 30 за обзорите, като се отпечатват на отделен лист, на двоен интервал. Авторите се подреждат по азбучен ред, като се изписват фамилиите и инициалите на всички автори. В началото се изброяват източниците на кирилица, а след тях - тези на латиница. Заглавията на цитираните статии се представят изцяло, а съкратените названия на списанията - както в Index Medicus. В текста цитираните автори се означават с поредния номер от книгописа.

Пример

Научна статия

Couch, J.R., Zienger, D.K., Hassanein, R.S. Evaluation of the relationship between migraine headache and depression. *Headache*, 1975, 15, 41-50.

Глава от книга

Ferrari, M.D., Haan, J. Drug treatment of migraine attacks. In: *Headache*. Goadsby, P.J., Silberstein, S.D., eds. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997, 117-131.

Книга

Cummings, J.L. and Benson D.F. *Dementia: A Clinical Approach*. Second ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 1992, pp. 348.

Два отпечатани екземпляра от материалите, придружени от текста, записан на 3.5"-дискета, набран на Word for Windows; графики, фигури, илюстрации - всяка отпечатана на отделен лист, да се изпращат на адрес:

Главен редактор: проф. д-р Иван Миланов, дмн
 Университетска специализирана болница
 за активно лечение по неврология
 и психиатрия "Св. Наум"
 ул."Любен Русев" №1, София 1113

INSTRUCTION FOR AUTHORS

"CEPHALGIA" publishes original articles in every aspect of the headache and pain. Manuscripts are considered for publication with the understanding that they have not been published elsewhere except in abstract form. Articles undergo peer review. The journal publishes the following types of articles: reviews, scientific articles, short communications, case reports and letters to the editor. Papers must be written in English. Reviews should not exceed 10 standard type-written pages (30 lines, 60 characters per line). The limit for scientific articles is 8 pages, for short communications and case reports is 4 pages, including the title page, abstract, tables, figures and references; and for letters to the editor is 1 page.

AUTHORS ARE KINDLY ASKED TO PREPARE THE MANUSCRIPTS IN THE FOLLOWING WAY:

Title page:

The title; the name(s) of the author(s); the name(s) of the institution(s) where they work was carried out. If there are more than two authors from different institution, please mark their names with a superscript index. A detailed official mailing address. Second page (not for letters to the editor). A brief abstract (30 lines) arranged under Introduction, Materials and methods, Results, Discussion and Conclusions. Key words (no more than 6) in alphabetic order.

The articles should have the following sections:

Introduction, Materials and Methods, Results, Discussions, Conclusions, References and Legends. The measures should be given according to SI-system. All abbreviations should be explained when appeared for the first time.

Figures All figures should be numbered consecutively throughout and submitted on separate sheets without legends (all legends should be on a separate sheet). All figures should bear the first author's name and the figure number and the top of the figure should be indicated on the back in soft pencil.

Pictures Please, submit only well-contrasted black and white high-quality glossy photographic prints. Colored illustrations will be accepted if the author pays the extra costs.

Tables All tables should be numbered consecutively throughout and submitted on separate sheets including appropriate headers and legends with a minimum explanatory text, if necessary at all.

The place of location for the figures, pictures and tables should be pointed out with a pencil in the text.

References

Citation of works in the text should be by num-

bers in brackets. The list should be numbered in alphabetical order according to the first author's name. Works by 2 or 3 authors should be listed alphabetically according to the second or third author's name. The names of all authors should be included. References may contain up to 30 sources for reviews, up to 20 for articles and no more than 10 for short communications. The journals should be abbreviated according to Index Medicus. References should be styled as follows:

Examples:

Couch, J.R., Zienger, D.K., Hassanein, R.S. Evaluation of the relationship between migraine headache and depression. *Headache*, 1975, 15, 41-50.

Ferrari, M.D., Haan, J. Drug treatment of migraine attacks. In: *Headache*. Goasdsby, P.J., Silbertein, S.D., eds. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997, 117-131.

Cummings, J.L. and Benson D.F. *Dementia: A Clinical Approach*. Second ed. Boston: Buterworth-Heinemann, 1992, p. 348.

Offprints may be purchased, provided the order is received with the corrected proof.

Please submit your manuscript and illustrations in duplicate accompanied by the text on a 3.5" diskette written on Word for Windows. Identify first author's name, file name and program version on the diskette label. Please send the papers to the following address:

Eitor-in-chief: Prof. Ivan Milanov, MD, PhD, DSc.
 Vice Editor-in-chief of "Cephalgia"
 University Hospital "St. Naum"
 Department of Neurology,
 Ljuben Russev 1 Str, IV kilometer,
 1113 Sofia, Bulgaria

ВАЛИДИЗАЦИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ НА ВЪПРОСНИКА ЗА ОЦЕНКА НА НЕРАБОТОСПОСОБНОСТТА ПРИ МИГРЕНА - MIDAS

РЕЗЮМЕ

ВАЛИДИЗАЦИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ
НА ВЪПРОСНИКА ЗА ОЦЕНКА
НА НЕРАБОТОСПОСОБНОСТТА
ПРИ МИГРЕНА - MIDAS

Н. Чаушев, И. Миланов, И. Райчев

СБАЛНП "Св. Наум", гр. София

Цел: Въпросникът Migraine Disability Assessment (MIDAS) е кратък и полезен инструмент за оценка на причинената от мигрената неработоспособност, който се използва по цял свят. Целта на настоящото проучване е да се изследват надеждността и валидността на българската версия на въпросника.

Метод: За оценка на психометричните качества на българската версия бяха изследвани 40 пациента с мигрена на средна възраст $36,1 \pm 9,3$ години лекувани в СБАЛНП "Св. Наум" - гр. София. За оценка на тест-ретест надеждността пациентите попълниха въпросника двукратно в интервал от 2 седмици.

Резултати: Надеждността на MIDAS-Bg е задоволителна с коефициент алфа на Кронбах 0,70. Тест-ретест надеждността на въпросника показва много добри резултати. Коефициентите на Pearson и Spearman от двукратното му попълване са респективно от 0,78 до 0,96 и от 0,87 до 0,97. Въпросникът има и добра критерийна валидност. Коефициентите на корелация на Pearson и Spearman между общия брой дни от MIDAS-Bg и други критерии за тежест на мигрената са респективно от 0,58 до 0,67 ($p < 0,001$) и от 0,69 до 0,76 ($p < 0,001$).

Заключение: Подобно на останалите преводни версии MIDAS-Bg е надежден и валиден инструмент за оценка на тежестта на мигрената и причинената от нея неработоспособност. Той е кратък и лесен за оценяване и е подходящ за ежедневната клиничната практика.

Ключови думи: качество на живот, мигрена, неработоспособност, MIDAS

SUMMARY

VALIDITY AND RELIABILITY OF THE BULGARIAN
VERSION OF THE MIGRAINE DISABILITY
ASSESSMENT (MIDAS) QUESTIONNAIRE

N. Chaushev, I. Milanov, I. Raichev

*University Hospital of Neurology
and Psychiatry "St. Naum", Sofia*

Purpose: Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire is a short and useful tool for assessing migraine-related disability. The goal of this study is to assess the reliability and validity of the Bulgarian version of the questionnaire.

Methods: Forty migraine patients were evaluated at the University Hospital of Neurology and Psychiatry "St. Naum", Sofia. For assessing test-retest reliability patients filled the questionnaire twice in a two-week interval.

Results: MIDAS-Bg demonstrates acceptable internal consistency with Cronbach's alpha coefficient of 0.70, and test-retest reliability with Pearson and Spearman correlation coefficients ranging from 0.78 to 0.96 and from 0.87 to 0.97. The criterion validity of the questionnaire is also acceptable. Pearson and Spearman correlation coefficients between MIDAS total score and other criteria for migraine severity ranged from 0.58 to 0.67 ($p < 0.001$) and from 0.69 to 0.76 ($p < 0.001$).

Conclusion: Like other existing translated versions MIDAS-Bg is also reliable and valid instrument to assess migraine-related disability in clinical practice.

Key words: disability, MIDAS, migraine, quality of life

ВЪВЕДЕНИЕ

Мигрената е едно от най-разпространените неврологични заболявания, което засяга близо 18 % от жените и 6 % от мъжете. Тя води до чести епизоди на временна нетрудоспособност и тъй като засяга предимно млади хора в активна творческа възраст представлява важен социален проблем. Проучванията посочват, че по време на пристъп близо три-четвърти от пациентите имат нарушена работоспособност, а близо половината са "на легло" (7, 10). Световната здравна организация определя мигрената като 19-та по ред причина за временна неработоспособност по света.

В множество научни статии, оценката на причинената от мигрената неработоспособност се посочва като главен показател за тежестта на заболяването и социално-икономическите последици от него. Тя е главен ориентир и в избора на лечение според т.нар. стратифициран подход, където леките пристъпи се лекуват с неспецифични медикаменти, а тежките със специфични (8). Напоследък този подход се налага в литературата, тъй като взема предвид различните нужди на пациента при различните пристъпи (1). Следователно оценката на степента на нарушение на ежедневните дейности в клиничната практика е ключов момент при определяне на терапевтичните нужди на пациентите с мигрена. Съществува наджан инструмент, който може да ни помогне в оценката на това време.

Най-широко използвания в цял свят въпросник за оценка на причинената от мигрената неработоспособност е MIDAS. За пръв път той се посочва в литературата през 1999 година от авторите му Stewart и Lipton, които предлагат новия принципиялен подход в лечението на мигрените пристъпи. В него е заложена оценката

на влиянието на мигрената върху ежедневните дейности (8, 9). Тази инициатива получава названието MIDAS (от Migraine Disability Assessment). От тогава въпросника е преведен и валидиран на много езици и до сега е най-популярния инструмент за оценка на тежестта на мигрената.

MIDAS оценява влиянието на мигрената върху работата/училището, домашната работа, семейните задължения и мероприятията през свободното време. Състои се само от 5 въпроса относно броя пропуснати дни и броя на дните със снижена активност (дни с продуктивност 50%) през последните 3 месеца (за удобство може да се води дневник). Крайният резултат от MIDAS е сумата на броя на дните от 5-те въпроса. Отговорите на въпросите А и В не участват в тази сума, но дават ценна допълнителна информация за честотата на главоболието през последните 3 месеца и средната сила на болката по скалата от 0 до 10 (виж Приложение). От крайния резултат на MIDAS се определя степента на тежест на мигрената по следния начин:

I степен: от 0 до 5 (отсъствие или минимално нарушение на ежедневните дейности);

II степен: от 6 до 10 (леко нарушение на ежедневните дейности);

III степен: от 11 до 20 (умерено нарушение на ежедневните дейности);

IV степен: ≥ 21 (тежко нарушение на ежедневните дейности);

Този въпросник не съдържа погскали, но затова е лесен за оценяване и удобен за приложение в ежедневната клинична практика. В много предишни проучвания е демонстрирана добрата надеждност и валидност както на оригиналната английска версия на MIDAS (8, 9), така и на италианската (2, 3), турската (4), тайванската (5) и много други преводни версии. MIDAS улеснява

комуникацията лекар-пациент, избора на подходяща терапевтична програма (стратифициран подход), показва тежестта на мигрената и причинената от нея неработоспособност, регистрира ефекта от лечението (6).

Целта на това проучване е да се изследват надеждността и валидността на българската версия на въпросника.

**Приложение:
MIDAS**

1. Колко дни през последните 3 месеца не сте били на работа или училище поради главоболие? _____ дни

2. Колко дни през последните 3 месеца Вашата продуктивност в работата или училище е била намалена на половина или повече поради главоболие?

(Моля не включвайте дните от въпрос 1, в които не сте били на работа или училище) _____ дни

3. Колко дни през последните 3 месеца, не сте изпълнявали домакинските си задължения поради главоболие? _____ дни

4. Колко дни през последните 3 месеца Вашата продуктивност в домакинската работа е била намалена наполовина или повече поради главоболие?

(Моля не включвайте дните от въпрос 3, в които не сте извършвали домакинска работа) _____ дни

5. Колко дни през последните 3 месеца сте пропуснали семейни, социални или планирани мероприятия през свободното време поради главоболие? _____ дни

А. Колко дни през последните 3 месеца сте имали главоболие?
(ако главоболието е продължило повече от един ден, включете всеки един ден)
_____ дни

Б. По скалата от 0 до 10, посочете средната тежест на главоболието?
(0- няма болка, 10- болката е непоносима) 0-10

МЕТОДИ

Клиничен контингент

Проучването се провежда в СБАЛНП "Св. Наум" - гр. София. Участие взеха 40 пациента със средна възраст 36.1±9.3 години, от които 35 (87%) жени със средна възраст 36.7±9.7 години и 5 (13%) мъже със средна възраст 31,4±4,7 години. Техниите клинични и социално-демографски характеристики са представени на Таблица 1 и 2. Всички пациенти имаха диагноза мигрена. От тях 32 (80%) имаха мигрена без аура, а 8 (20%) имаха мигрена с аура съгласно критериите на международното дружество по главоболие от 2004 година. За изследване на тест-ретест надеждността пациентите попълниха въпросника повторно след две седмици.

Таблица 1. Демографска характеристика на изследваните болни (n=40).

Характеристики	Брой (%)
Образование	
Средно	18 (45)
Висше	22 (55)
Професионален сектор:	
администрация и офис дейности	4 (10)
инженерство	1 (0,9)
полиция	2 (1,7)
право	2 (1,7)
счетоводство и финанси	7 (6)
търговия и продажби	8 (6,9)
образование	6 (5,2)
физически труд	3 (2,6)
здравеопазване	1 (0,9)
безработен	3 (2,6)
учащ	3 (2,6)
Семеен статус	
Семеен	27 (67)
Несемеен	12 (30)
Разведен	1 (3)

Таблица 2. Клиничн характеристика на изследваните болни.

Клинични данни	Средна стойност	Стандартно отклонение
Средна месечна честота на пристъпите	7,5	3,6
Честота на прием на аналгетик месечно	8,3	4,5
Брой взети таблетки за главоболие месечно	15,2	7,7
Индекс на тежестта на мигрената*	20,1	10,4
Средна сила на болката от 0 до 10	8,2	1,7

* индекс на тежестта на мигрената = средна месечна честота X степен на тежест на пристъпите от 1 до 3 (1 - лека, 2 - умерена, 3 - силна)

СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

Използвахме корелационен анализ и коефициенти за корелация на Pearson и Spearman. При местоветите за корелация използвахме ниво на значимост 0,95. За определяне на вътрешната съгласуваност на MIDAS-Bg изследвахме коефициента алфа на Кронбах, който е задоволителен при стойности $\geq 0,70$ и отличен при стойности $\geq 0,80$. За определяне на критеријната валидност корелирахме общия брой дни от MIDAS-Bg с други критерии за тежест на мигрената. При статистическата обработка на данните е използвана програмата SPSS.

РЕЗУЛТАТИ

При изследването на психометричните характеристики на българската версия кореспондирахме с професор Lipton (САЩ), който е един от създателите на оригиналната версия. Преводът на въпросника на български език е извършен по стандартна методология на прав и обратен превод. Коефициентът алфа на Кронбах на българската версия е задоволителен и равен на 0,70 (Таблица 3). Тест-ретест надеждността на MIDAS-Bg е изследвана чрез коефициентите на корелация на Pearson и Spearman от двукратното попълване на въпросника в интервал от две седмици. Получиха се много високи корелации - от 0,78 до 0,96 и респективно от 0,87 до 0,97 (Таблица 4 и 5).

Таблица 3. Кронбах алфа на българската, американската (8) и английската версия (8) на MIDAS

	MIDAS-Bg	MIDAS-US	MIDAS-UK
Кронбах Алфа	0,70	0,76	0,73

Таблица 4. Тест-ретест надеждност на MIDAS-Bg.

MIDAS-Bg	Средна стойност - първи тест n = 40 (SD)	Средна стойност - ретест n = 40 (SD)	Коефициент на корелация на Pearson	Коефициент на корелация на Spearman
Въпрос 1	4,35±7,24	3,65±6,24	0,96**	0,87**
Въпрос 2	14,85±14,2	13,05±12,9	0,95**	0,96**
Въпрос 3	11,32±10,1	10,1±9,9	0,78**	0,90**
Въпрос 4	15,05±10,6	13,5±9,67	0,91**	0,94**
Въпрос 5	5,7±7,8	4,7±6,7	0,96**	0,91**
Общо дни	51,2±34,8	45,05±31,4	0,94**	0,97**

** p < 0,01

Таблица 5. Сравнение на корелационните коефициенти на Pearson и Spearman при изследване на тест-ретест надеждността на MIDAS в настоящото проучване, САЩ (8) и Англия (8)

MIDAS	Spearman Bg	Pearson Bg	Spearman US	Pearson US	Spearman UK	Pearson UK
Въпрос 1	0,87**	0,96**	0.69	0.68*	0.56	0.66
Въпрос 2	0,96**	0,95**	0.65	0.54	0.65	0.71
Въпрос 3	0,90**	0,78**	0.63	0.60	0.58	0.82
Въпрос 4	0,94**	0,91**	0.59	0.64	0.56	0.60
Въпрос 5	0,91**	0,96**	0.71	0.62	0.46	0.52
MIDAS общо дни	0,97**	0,94**	0.7	0.80	0.77	0.83

** p < 0,01 * p < 0,05

Критеријна валидност

Тъй като MIDAS е инструмент за изследване на тежестта на мигрената изследвахме критеријната валидност на MIDAS-Bg като корелирахме общия брой на дните от въпросника с други критерии, които също характеризират тежестта на мигрената. За такива критерии използвахме въпроса А от MIDAS-Bg (общ брой дни с главоболие през последните 3 месеца), средна месечна честота на пристъпите, индекс на тежестта на мигрената (= месечна честота X сила на пристъпите от 1 до 3) и честота на

прием на медикаменти за главоболие месечно. Получиха се високи и статистически значими корелации (Таблица 6).

Таблица 6. Коефициенти на корелация на Pearson и Spearman между общия брой дни от MIDAS-Bg и други показатели за тежест на мигрената

MIDAS - общо дни	Брой дни с главоболие през последните 3 месеца	Средна месечна честота на пристъпите	Индекс на тежестта на мигрената	Честота на прием на аналгетик месечно
Pearson	0.58**	0.66**	0.67**	0.65**
Spearman	0.69**	0.76**	0.76**	0.76**

** p < 0,01

ОБСЪЖДАНЕ

Мигрената причинява съществена неработоспособност по време на пристъпите. Повечето болни не могат да осъществяват ежедневните си дейности през няколко дни от месеца, което нарушава качеството им на живот. Въпросникът MIDAS е известен и широко използван инструмент за оценка на неработоспособността на пациентите с мигрена. В настоящото проучване изследвахме надеждността и валидността на българската версия на въпросника. Авторите на оригиналната английска версия, както и тези валидирани преводните версии на въпросника посочват коефициенти на корелация на Pearson или Spearman от 0,68 до 0,84 и коефициент алфа на Кронбах между 0,70 и 0,84 (3, 4, 5, 8, 9). Нашите резултати са съпоставими с тези, посочени в другите проучвания.

Изследвахме критерийната валидност на въпросника подобно на авторите на другите преводни версии. MIDAS-Bg корелира във висока степен с други критерии за тежест на мигрената с коефициенти на корелация на Pearson от 0,58 до 0,67 (p < 0,001) и на Spearman от 0,69 до 0,76 (p < 0,001), което означава добра критерийна валидност.

В заключение резултатите от настоящото проучване показват, че българската версия на MIDAS е надежден и валиден инструмент за оценка на неработоспособността на пациентите с мигрена в ежедневната клинична практика.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Нино Чаушев,
УСБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

Address for correspondence:

Nino Chaushev, M.D.
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
1 Luben Russev Str.,
1113 Sofia, Bulgaria
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА:

1. Миланов, И. Болка в неврологичната практика. Медицина и физкултура, София, 2009, 367 стр.
2. D'Amico, D., Bussone, G. Disability and migraine: recent outcomes using an Italian version of MIDAS. Journal of Headache and Pain, 2003, 4, S42-S46.
3. D'Amico, D., Mosconi, P., Genco, S., et al. The Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire: translation and reliability of the Italian version. Cephalalgia, 2001, 21, 947-952.
4. Ertas, M., Siva, A., Dalkara, T., et al. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. Headache, 2004, 44, 786-793.
5. Hung, P-H., Fuh, J-L., Wang, S-J. Validity, reliability and application of the Taiwan version of the Migraine Disability Assessment Questionnaire. J. Formos. Med. Assoc., 2006, 105, 7, 563-568.
6. Lipton, R., Stewart, W., Stone, A., Lainez, M., Sawyer, J. Stratified care vs step care strategies for migraine: the Disability in Strategies of Care (DISC) study: a randomized trial. J. Am. Med. Assoc., 2000, 284, 599-605.
7. Michel, P., Dartigues, J., Lindousli, A., et al. Loss of productivity and quality of life in migraine sufferers among french workers: results from the GAZEL cohort. Headache, 1997, 37, 71-78.
8. Stewart, W., Lipton, R., Dowson, A., Sawyer, J. Development and testing of the Migraine disability Assessment (MIDAS) Questionnaire to assess headache-related disability. Neurology, 2001, 56, Suppl. 1, S20-S28.
9. Stewart, W., Lipton, R., Kolodner, K., Liberman, J., Sawyer, J. Reliability of the migraine disability assessment score in a population sample of migraine sufferers. Cephalalgia, 1999, 19, 107-114.
10. Stewart, W., Lipton, R., Simon, D. Work-related disability: results from the American Migraine Study. Cephalalgia, 1996, 16, 231-238.

ВАЛИДИЗАЦИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ НА ВЪПРОСНИКА ЗА КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ МИГРЕНА - QVM

РЕЗЮМЕ

ВАЛИДИЗАЦИЯ НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ НА ВЪПРОСНИКА ЗА КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ МИГРЕНА - QVM

Н. Чаушев, И. Миланов, И. Велчева

СБАЛНП "Св. Наум", гр. София

Цел: Да се изследват надеждността и валидността на българската версия на специфичния въпросник за оценка на качеството на живот при пациенти с мигрена QVM. Той се състои от 20 въроса групирани в 4 индекса, от които може да се изчисли един общ индекс за качество на живот.

Методи: Изследвахме 40 пациента с мигрена със средна възраст $36,1 \pm 9,3$ години, лекувани в СБАЛНП "Св. Наум" - гр. София. За оценка на тест-ретест надеждността, пациентите попълниха въпросника двукратно в интервал от 2 седмици.

Резултати: QVM-Bg показва, че е надежден и валиден инструмент. Кронбах алфа надвишава 0,70 за всичките му субскали с изключение на една. Коэффициента на корелация на Pearson от двукратното му попълване е над 0,70 за всички субскали с обхват от 0,86 до 0,97. QVM-Bg демонстрира добра конвергентна валидност - корелира във висока степен с аналогични субскали от SF-36v2 и дискриминативна валидност - разграничава различните групи болни.

Заключение: QVM-Bg е надежден и валиден инструмент. Той е интересен, бързо се попълва и лесно се изчисляват резултатите, поради което е подходящ за оценка на качеството на живот на мигренозно болните в ежедневната клинична практика.

Ключови думи: качество на живот, мигрена, QVM, SF-36v2

SUMMARY

VALIDITY AND RELIABILITY OF THE BULGARIAN VERSION OF THE MIGRAINE QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE - QVM

N. Chaushev, I. Milanov, I. Velcheva

*University Hospital of Neurology
and Psychiatry "St. Naum", Sofia*

Objective: To assess the reliability and validity of the Bulgarian version of the migraine-specific quality of life questionnaire - QVM.

Methods: To assess the psychometric properties of the questionnaire we examined 40 migraine patients who visited the University Hospital of Neurology and Psychiatry „St. Naum“, Sofia. To assess the test-retest reliability patients filled the questionnaire twice in a two-week interval.

Results: Cronbach's alpha coefficient exceeds 0.70 except for one subscale. Pearson test-retest reliability coefficient ranged from 0.86 to 0.97 for all subscales. The questionnaire demonstrates good convergent validity with significant correlations between similar subscales from SF-36v2, and discriminant validity showing possibility to differentiate between different patient groups.

Conclusion: QVM-Bg is a reliable and valid tool that is easy to complete and score, and is appropriate for everyday use in clinical practice to assess quality of life of migraine patients.

Key words: migraine, quality of life, QVM, SF-36

ВЪВЕДЕНИЕ

През последните години сме свидетели на неподправен интерес към измерване на неклиничните аспекти като качеството на живот на пациента. Причината за това е, че наред с развитието на медицината на доказателствата (evidence-based medicine), голяма популярност придобиха и т.нар. медицина в сътрудничество с пациента (patient-based medicine). Това придобива голямо значение на категорията качество на живот (7). Под това понятие се разбира субективното възприятие на индивида за неговото физическо, психическо и социалното благополучие, а също така и способността му да участва в обществения живот и в пълна степен да изпитва удоволствие от ролята си на гражданин с независим социален статус (7). Изследването на качеството на живот се извършва с помощта на въпросници, които се попълват от самите пациенти. Така се получава по-добра представа за въздействието на заболяването и ефекта от лечението, което не винаги може да се постигне с обективните методи (7). Затова различните въпросници за качество на живот заемат все по-важно място не само в клиничните изследвания, но и в ежедневната клиничната практика.

Мигрената е широко разпространено заболяване, което сериозно нарушава качеството на живот на пациента както по време на пристъпите, така и извън тях. Тя причинява временна, но често повтаряща се неработоспособност и създава редица психологически проблеми на болните. В България подобно на другите страни мигрената е сред най-често срещаните неврологични заболявания (5,6) и това налага необходимостта от наличие на адаптиран на български език надежден и валиден инструмент, който да е същевременно удобен за прилагане в ежедневната клинична практика като QVM. Това е и целта на настоящото проучване.

МЕТОДИ

Клиничен контингент

Проучването се провежда в СБАЛНП "Св. Наум" - гр. София. Участие взеха 40 пациента, чиято клинична и демографска характеристика е представена на Таблица 1. Пациентите попълниха българските версии на QVM и SF-36v2. Всички пациенти бяха с уточнена диагноза епизодична мигрена (с или без аура) или хронична мигрена съгласно критериите на международното дружество по главоболие от 2004 година. За изследване на тест-ретест надеждността пациентите попълниха QVM-Bg отново след две седмици. За определяне на дискриминативната валидност разделихме болните на три групи (Таблица 5): група 1 - с епизодична мигрена с ниска месечна честота (≤ 9 дни с главоболие месечно), група 2 - с епизодична мигрена с висока месечна честота (10-14 дни с главоболие месечно) и група 3 - с хронична мигрена (≥ 15 дни с главоболие месечно).

Таблица 1.

Характеристики	Брой (%)
Жени	35 (87)
Мъже	5 (13)
Възраст	36.1 \pm 9,3
- жени	36,7 \pm 9,7
- мъже	31,4 \pm 4,7
Епизодична мигрена с ниска месечна честота	23 (58)
Епизодична мигрена с висока месечна честота	9 (22)
Хронична мигрена	8 (20)

Въпросник *Qualitu de Vie et Migraine* - QVM

Въпросникът QVM е специфичен инструмент за изследване на качеството на живот при пациенти с мигрена. Оригиналният вариант на въпросника е на френски език (11), но за по-широката му достъпност е публикувана и английска версия на въпросника (9,10). QVM е удобен за клиничната практика, бързо се попълва (за около 7 минути) и включва разнообразни сфери от живо-

та. Състои се от 20 въпроса, които изследват специфичното влияние на мигрената по 4 индекса: психологичен, функционален, социален, и медицински, от които може да се изчисли един общ индекс. Всеки въпрос може да има отговор от 1 до 5 (1 = никак, 2 = малко, 3 = умерено, 4 = много, 5 = изключително много). За намиране на стойността на общия индекс за качество на живот е необходимо да се извади от 100 сумата на отговорите от 20-те въпроса. Така по-високия резултат означава по-високо качество на живот. Останалите субскали се изчисляват по следния начин (10):

Психологичен индекс = $100 - 3.3 \times$ (сумата от въпроси 8-13)

Функционален индекс = $100 - 2.5 \times$ (сумата от въпроси 1-4, 6, 17-19)

Социален индекс = $100 - 5 \times$ (сумата от въпроси 14-16, 20)

Медицински индекс = $100 - 10 \times$ (сумата от въпроси 5 и 7)

**Приложение:
QVM-Vg**

През последните 3 месеца до каква степен е бил засегнат начинът Ви на живот:

1. поради това, че мигренните Ви пристъпи са били болезнени ?
2. поради това, че мигренните Ви пристъпи са били продължителни ?
3. поради това, че мигренните Ви пристъпи са били чести
4. поради това, че сте бил обезпокоен от други прояви на мигренните Ви пристъпи (гразнене от светлина или шум, гадене, повръщане и др.) ?
5. поради това, че е трябвало да се консултирате с лекар за вашата мигрена ?
6. поради това, че е трябвало да избягвате определени неща или дейности заради вашата мигрена (например употреба на алкохол, тютю-

нопушене, задушена среда, прием на определени храни, късно лягане или ставане от сън, пътуване, спорт...)?

7. от лечението на вашата мигрена ?
8. от тревогата, че ще получите пристъп на мигрена ?
9. от чувството, че сте различен от другите поради вашата мигрена ?
10. от чувството, че сте неразбран от другите поради вашата мигрена ?
11. от чувството, че сте тъжен поради вашата мигрена ?
12. от чувството, че сте разгразнен поради вашата мигрена ?
13. от липсата на енергия или умората вследствие на вашата мигрена ?

През последните 3 месеца в каква степен вашата мигрена е повлияла:

14. работата Ви ?
15. ежедневните Ви дейности ?
16. взаимоотношенията Ви със семейството, близките и приятелите ?
17. сексуалният Ви живот ?
18. сънят Ви ?
19. начинът Ви на хранене ?
20. заниманията през свободното Ви време ?

Възможните отговори са :

- 1 = никак
- 2 = малко
- 3 = умерено
- 4 = много
- 5 = изключително много

**Общ въпросник за качество на живот
Medical Outcomes Study Short Form Health Survey
- SF-36v2**

SF-36 е най-често използвания общ въпросник за изследване на качеството на живот по света. Той може да се използва при всякакви категории

пациенти и позволява данните от международните проучвания директно да се сравняват. Съществува и валидирана българска версия (SF-36v2, Standard, Bulgarian, © 1996, 2004 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Inc.), която е създадена по време на международния проект за измерване на качеството на живот (IQOLA project). Целта на този проект наистина е постигната, тъй като до 2006 година SF-36 е преведен на повече от 50 езика и са публикувани над 500 статии с английската или някоя от преводните версии (12). В нашата страна също не са малко публикациите с българската версия (1,2,3,4).

SF-36 версия 2 се състои от 36 въпроса и съдържа 8 субскали, от които могат да се изчислят два обобщени показателя за физическо и психическо здраве. Резултатите могат да бъдат трансформирани в скала от 0 до 100, като по-високият резултат показва по-добро качество на живот или да се преобразуват спрямо нормата за общата популация, която е 50 (Norm Based Scores). Така ако резултатът при индивидуално изследване е под 40 или средният резултат при групово изследване е под 47, се приема, че е налице нарушение в съответната сфера. Инструкциите за изчисляване на резултатите са подробно описани в "Наръчник за употреба на SF-36v2" (12).

СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

Статистическата обработка на данните беше извършена с програмата SPSS. Използвахме корелационен анализ, като изчислихме коефициента на корелация на Pearson при ниво на значимост 0,95. За проверка на разлика в средни величини използвахме ANOVA анализ и post Hoc тестове.

РЕЗУЛТАТИ

Превод и адаптация

Адаптацията на един инструмент за качество на живот е многофазов процес, при който адаптираната версия освен че трябва да бъде съобразена с етно-лингвистичните особености на съответната страна, трябва да е и концептуално еквивалентна на оригинала. Това се постига с прав и обратен превод с последващи пилотни тестове, по време на които пациентите биват интервюирани относно мнението им за яснотата и формулировката на въпросите. Адаптацията на QVM на български език е извършена съобразно тази регламентирана методология. В правия превод участваха трима лекари с много добри познания по английски език и опит в адаптирането на тестове и скали. При превода нямаше специфични думи, които да са нехарактерни за българската култура. След обсъждане на резултатите е избран най-подходящия вариант, който е преведен обратно на английски език от независим преводач без достъп до оригинала. След като резултатите бяха отново обсъдени и нямаше концептуална разлика с оригиналния английски вариант избрахме крайната българска версия, която е означена като QVM-Bg.

Надежност

За определяне на надежността на QVM-Bg изследвахме коефициента алфа на Кронбах, който е над 0,70 за всички субскали с изключение на една (Таблица 2). За определяне на тест-ретест надежността на QVM-Bg изследвахме коефициента на корелация на Pearson между резултатите от двукратното му попълване от същите пациенти в интервал от две седмици (Таблица 3). Получените стойности за всички субскали на въпросника задоволяват изискванията за над 0,70 и са с обхват от 0,86 до 0,97.

Таблица 2. Кронбах алфа на 4-те субскали на QVM-Bg.

QVM-Bg	α -Cronbach
Функционален индекс	0,80
Медицински индекс	0,02
Психологически индекс	0,82
Социален индекс	0,87

Таблица 3. Тест-ретест надеждност. Коефициент на корелация на Пирсън от двукратното попълване на QVM-Bg в интервал от две седмици

QVM-Bg	Коефициент на Пирсън
Функционален индекс	0,96**
Медицински индекс	0,86**
Психологичен индекс	0,96**
Социален индекс	0,96**
Обобщен индекс	0,97**
Обхват	0,86 - 0,97

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

Валидност

QVM-Bg има добра възприемчивост. Въпросникът беше отчетен от пациентите като интересен, а въпросите като ясно и точно формулирани. Изследвахме конвергентната валидност на въпросника чрез корелиране на субскалите на QVM-Bg със субскали на SF-36v2 изследващи сходни области (Таблица 4). Получиха се високи и статистически значими корелации между 0,55 и 0,61 ($p < 0,001$).

Таблица 4. Конвергентна валидност. Коефициент на корелация на Пирсън между аналогични субскали от QVM-Bg и SF-36v2

Субскали	QVM функционален индекс	QVM психологичен индекс	QVM социален индекс	QVM глобален индекс
SF-36-физическо функциониране	0,58**			
SF-36-психично здраве		0,53**		
SF-36-социален живот			0,50**	
SF-36-обобщен показател за физическо функциониране	0,59**			0,61**
SF-36-обобщен показател за психическо функциониране		0,54**		0,55**

** $p < 0,01$; * $p < 0,05$

От предишни проучвания знаем, че с нарастване честотата на мигренното главоболие, качеството на живот на болните се влошава. Пациентите с хронична мигрена имат по-лошо качество на живот от тези с епизодична мигрена (8). Дискриминативната валидност на QVM-Bg изследвахме чрез сравняване на качеството на живот на болните от т.нар. "известни групи" (known groups comparison), за които се знае, че съществува разлика (Таблица 5). Това са: група 1 - болни с епизодична мигрена с ниска месечна честота (≥ 9 дни с главоболие месечно), група 2 - болни с епизодична мигрена с висока месечна честота (10-14 дни с главоболие месечно) и група 3 - болни с хронична мигрена (≥ 15 дни с главоболие месечно).

Таблица 5. Средни стойности и дискриминантна валидност на отделните субскали на QVM-Bg

Група	1) ≤ 9 дни/м	2) 10-14 дни/месечно	3) ≥ 15 дни/м	p^*
Брой болни	23	9	8	
Функционален индекс	60,6	48,3	46,8	$<0,05$
Медицински индекс	53,9	51,1	48,7	$>0,05$
Психологически индекс	52,0	33,7	35,3	$<0,05$
Социален индекс	76,7	62,2	65,6	$<0,05$
Общ индекс	50,9	34,1	34,6	$<0,05$

* Емпирични нива на статистическа значимост от проверка за разлика в средни величини (ANOVA analysis)

ОБСЪЖДАНЕ

Изследването на качеството на живот е една все по-популярна за медицината тема. За това ясно говорят хилядите публикувани статии съдържащи ключовите думи "качество на живот" в заглавието си. Подобни статии се срещат все

по-често и в нашата страна, което е напълно в съответствие с новия подход, възприемащ пациента като цялостна личност. Сред останалите въпросници за оценка на качеството на живот при мигренозно болни, QVM се отличава с това, че е лесен за попълване и изчисляване на резултатите. Въпросите са зададени кратко и ясно. Областите, които се изследват са интересни и разнообразни. Въпросникът дава възможност за бързо изчисляване на един глобален индекс, който дава обобщена представа за качеството на живот на пациента. Поради това QVM е удобен за ежедневната клинична практика.

Получените в настоящото проучване резултати за вътрешна съгласуваност и тест-ретест надеждност на българската версия са съпоставими с тези получени от авторите на оригиналната френска версия на въпросника с изключение само на медицинския индекс. Изследването на конвергентната валидност показва, че QVM-Vg е валиден инструмент и суб-скалите му изследват това, за което са предназначени, тъй като корелират във висока степен със субскали от SF-36v2 изследващи аналогични области. Изследването на дискриминативната валидност по метода "сравнение на познати групи" показва, че QVM-Vg може да разграничава отделните групи болни, различаващи се по качеството си на живот (само за медицинския индекс разликата нямаше статистическа значимост $p > 0,05$).

В заключение можем да кажем, че QVM-Vg е надежден и валиден инструмент и може да се използва за изследване на качеството на живот на мигренозно болните в клиничната практика.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Нино Чаушев,
УСБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

Address for correspondence:

Nino Chaushev, M.D.
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
1 Luben Russev Str.,
1113 Sofia, Bulgaria
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванев, П., Габровски, Н., Велинов, Н., Масларов, Д., Габровски, С. Измерване на качеството на живот при болни с неврохирургични заболявания. Българска неврология, 5, 2008, 37-42.
2. Любенова, Д., Титянова, Е. Ефект на кинезитерапията върху качеството на живот при болни с диабетна полиневропатия. Невросонография и мозъчна хемодинамика, 2006, 2, 2, 85-89.
3. Петкова, Д., Банова, Б., Ушева, Н., Йотова, Й. Качество на живот при пациенти с дихателни нарушения по време на сън. Торакална медицина, 2009, 1, 1, 27-32.
4. Стоилов, Р., Иванова, М. Най-често използваните генерични и специфични въпросници за изследване на здравето състояние и качеството на живот при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит. В: Рашков, Р., Шейтанов, Й. ред. Актуални проблеми в ревматологията. Централна медицинска библиотека, Медицински университет - София, 2006, стр.231
5. Хаджиев, Д., Чипилски, Л., Велчева, И., и др. Епидемиологично проучване на мигрената. Мозъчно-съдови заболявания, 1994, 2, 7-10.
6. Чипилски, Л., Миланов, И., Божинова, В. Наръчник за диагноза и лечение на първичните типове

- главоблоие. 1999, стр. 144.
7. Шестаков, В., Старукова, Н. Адаптация русской версии опросника QVM для исследования качества жизни при мигрени. Боль“ 2009, 1.
 8. Bigal, M., Serrano, D., Reed, M., Lipton, R. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis and satisfaction with treatment. *Neurology*, 2008, 71, 8, 559-566.
 9. Duru, G., Auray, J., Gaudin, A., Dartigues, J., Henry, P., et al. Impact of headache on quality of life in a general population survey in France (GRIM 2000 Study). *Headache*, 2004, 44, 571-580,
 10. El Hasnaoui, A., Vray, M., Blin, P., Nachit-Ouinekh, F., Boureau, F., and the HEMISHERE study group. Assessment of migraine severity using the MIGSEV scale: relationship to migraine features and quality of life. *Cephalalgia*, 2004, 24, 262-270.
 11. Richard, A., Henry, P., Chazot, G., et al. Qualité de vie et migraine. Validation du questionnaire QVM en consultation hospitalière et en médecine générale. *Thérapie*, 1993, 48, 2, 89-96 (abstract).
 12. Ware, J.E., Jr., Kosinski, M., Bjorner, J.B., Turner-Bowker, D.M., Gandek, B., Maruish, M.E. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (2nd ed.), 2007, Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated.

ВАЛИДНОСТ И НАДЕЖДНОСТ НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ НА СПЕЦИФИЧНИЯ ВЪПРОСНИК ЗА КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ ПРИ МИГРЕНА- MSQV2.1

РЕЗЮМЕ

ВАЛИДНОСТ И НАДЕЖДНОСТ
НА БЪЛГАРСКАТА ВЕРСИЯ НА СПЕЦИФИЧНИЯ
ВЪПРОСНИК ЗА КАЧЕСТВО НА ЖИВОТ
ПРИ МИГРЕНА- MSQV2.1

Н. Чаушев¹, И. Миланов¹, И. Велчева¹, Б. Тодоров²

¹СБАЛНП "Св. Наум", гр. София

²Факултет по психология,
Университет Охайо, САЩ

Цел: Да се изследват надеждността и валидността на българската версия на специфичния въпросник за оценка на качеството на живот при пациенти с мигрена - MSQv2.1 (©1992, 1996, 1998 Glaxo Wellcome Inc.)

Метод: Изследвани са 40 пациента с мигрена на средна възраст 36,1±9,3 години лекувани в СБАЛНП "Св. Наум" - гр. София. За оценка на тест-ретест надеждността пациентите попълниха въпросника двукратно в интервал от 2 седмици.

Резултати: Кронбах алфа на трите субскали на българската версия на въпросника е с обхват от 0,73 до 0,93. Коефициентът на корелация на Pearson от двукратното попълване е с обхват от 0,92 до 0,95. MSQv2.1-Bg има добра конвергентна валидност - корелира в значителна степен с аналогични субскали от SF-36v2 (© 1996, 2004 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Inc.) и дискриминативна валидност - разграничава различните групи болни.

Заключение: Подобно на оригиналната версия MSQv2.1-Bg е надежден и валиден инструмент за оценка на качеството на живот при пациенти с мигрена. Съществува валидирана на български език версия на общия въпросник за качество на живот SF-36v2, която също може да се използва при пациенти с мигрена.

Ключови думи: качество на живот, мигрена, MSQv2.1, SF-36v2.

SUMMARY

VALIDITY AND RELIABILITY OF THE BULGARIAN
VERSION OF THE MIGRAINE-SPECIFIC QUALITY
OF LIFE QUESTIONNAIRE - MSQ VERSION 2.1

N. Chaushev¹, I. Milanov¹, I. Velcheva¹, B. Todorov²

¹University Hospital of Neurology and Psychiatry
"St. Naum", Sofia

²Department of Psychology, Ohio University, USA

Objective: To assess the scaling properties, reliability, and validity of the Bulgarian version of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire - MSQv2.1 (© 1992, 1996, 1998 Glaxo Wellcome Inc.).

Methods: To assess the psychometric properties of the questionnaire we examined 40 migraine patients who visited the University Hospital „St. Naum“, Sofia. To assess the test-retest reliability patients filled the questionnaire twice in a two-week interval.

Results: Cronbach's alpha coefficient for the three subscales of the Bulgarian version ranged from 0.73 to 0.93 and the Pearson test-retest reliability coefficient ranged from 0.92 to 0.95. The questionnaire demonstrates good convergent validity with significant correlations with similar subscales from SF-36v2 (© 1996, 2004 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Inc.), and discriminant validity showing possibility to differentiate between different patient groups - with episodic and chronic migraine.

Conclusion: Similar to the original, the Bulgarian version MSQv2.1-Bg is a reliable and valid tool to assess quality of life of migraine patients. There is validated Bulgarian version of the general questionnaire SF-36v2, which also can be used to assess quality of life of migraine patients.

Key words: migraine, quality of life, MSQv2.1, SF-36v2

ВЪВЕДЕНИЕ

През изминалата декада се утвърди тенденция към преход от оценка осъществявана от лекаря към методи базирани на тезата, че болния може по-добре да изрази здравните си проблеми (2). В опита да се обхванат повече аспекти от въздействието на болестта сега оценката на качеството на живот чрез въпросници попълвани от пациента се използва все повече в клиничната практика. Това е един израз на загрижеността на лекаря към здравните проблеми на пациента (2).

Мигрената е хронично неврологично заболяване характеризиращо се с пристъпи на силно инвалидизиращо главоболие често придружено от гадене и повръщане, и гразнене от сензорни стимули като шум и светлина. Това сериозно влошава качеството на живот на страдащите (10, 11). От друга страна поради страх от провокация на нов пристъп, пациентите често налагат ограничения в начина си на живот и извън пристъпите. В сравнение с останалите хора тези пациенти изпитват повече емоционален дистрес, имат понижен жизнен тонус и нарушен сън дори когато нямат главоболие. Очевидно при липсата на обективни показатели за оценка на реалното бреме на мигрената, изследването на качеството на живот при тези пациенти няма друга алтернатива (7).

В България подобно на другите страни мигрената е често срещано заболяване, но доколкото ни е известно досега няма валидирани въпросници за изследване на качеството на живот специално при пациенти с мигрена. Затова целта ни е да валидираме български версии на такива инструменти, с които да можем да изследваме качеството на живот на мигренозно болните и в нашата страна.

МЕТОДИ

Оценката на качеството на живот се извършва с помощта на въпросници или скали, които биват общи (използват се за всички категории пациенти и са подходящи за сравнение между различни заболявания и популации) и специфични (изследват качеството на живот при конкретно заболяване). Включването на тестовете за качество на живот в клиничната практика изисква те да са свойствени за пациента, да са лесни за разбиране, да не съдържат сложни думи или неясна терминология. Ако оригиналният вариант на въпросника е на чужд език, той трябва да бъде адаптиран по стандартна методология, включваща прав и обратен превод, която гарантира, че преводната версия е не само съобразена с етно-лингвистичните особености на съответната страна, но и концептуално еквивалентна на оригинала.

Качеството на живот на индивида е многокомпонентно и не може да бъде измерено директно, но чрез подходящо подбрани въпроси (айтеми) може да се направи индиректна оценка(1). Въпросите най-често са групирани в субскали, според областите които изследват. Например субскала за физическо здраве, субскала за психическо здраве, субскала за социално функциониране и др. Чрез обединяване на няколко субскали изследващи различни области се създават въпросници, които представляват своеобразни инструменти за измерване на качеството на живот (1). Общоприето правило е преди да започне рутинната им употреба в клиничната практика, да преминат през утвърдени психометрични тестове или с други думи да се валидират. Основните тестове, които се използват широко са: надеждност и валидност.

Надеждността на един въпросник е показател за неговата вътрешна съгласуваност и

възпроизводимост. Вътрешната съгласуваност (internal consistency) показва до каква степен въпросите от една субскала в действителност изследват един единствен фактор. Нарича се още коефициент алфа на Кронбах. Той се изчислява по формула и може да бъде от 0 до 1. По-високите стойности показват по-висока степен на корелация и е прието стойността на този коефициент да е по-голяма или равна на 0,70.

Тест-ретест надеждността (test-retest reliability) се състои в това при г-вукратно измерване при еднакви условия да се получат еднакви или много близки резултати. Резултатите от първото изследване на анкетирания трябва да корелират в голяма степен с тези при повторното му изследване след интервал от време, през който не е настъпила промяна в състоянието му (например 1-2 седмици). Определя се коефициента на корелация r на Pearson между резултатите от двете попълвания, които трябва да е $\geq 0,70$.

Валидността отчита доколко даден тест измерва теоретичния модел, за който е създаден. Това е т.нар. конструктивна валидност (construct validity) и тя най-често се изследва. В основата ѝ стоят дискриминативната и конвергентната валидност (12). Конвергентната валидност (convergent validity) на един въпросник може да се изследва чрез измерване на корелацията (коефициент r на Pearson) с друг вече валидиран, и прилаган инструмент (external validator), който изследва аналогични сфери. Ако съществува статистически значима степен на корелация между аналогичните им субскали значи изследвания въпросник също е психометрично валиден. Като външен валидатор може да се използва и скала измерваща сходен критерий например тежест на заболяването, сила на болката, честота и други (criterion validity). Дискримина-

тивната валидност (discriminant validity) отразява способността на инструмента да разграничава различните групи пациенти при различни състояния нарича се още «сравнение на познати групи» (known groups comparison). Например между болни с физически и психически нарушения, между мъже и жени, между възрастни и млади, между болни и здрави, между пациенти с епизодична и хронична мигрена, между пациенти в начален и напреднал стадии на дадено заболяване и др. При т.нар. смислова валидност (face validity) се оценява как се приема инструментът от анкетираните и дали е ясна формулировката на въпросите (1, 12).

На "айтъмно" ниво (intraclass correlations) някои автори изследват и т.нар. item-internal consistency (когато е комбиниран с item discriminant validity този показател се превръща в item convergent validity). Тя показва до каква степен подточките, съставлящи една субскала на въпросника (за да няма припокриване стойността на изследваната точка се изважда) корелират с общата стойност на субскалата, към която принадлежат. Поне 80 % от корелациите между субскалата и съставлящите я подточки трябва да са по-големи или равни на 0,40. Ако тя е по-голяма от степента на корелация с останалите субскали на въпросника (с поне две стандартни грешки) тогава сме доказали т.нар. item-discriminant validity. Това означава, че подточката разграничава субскалата към която принадлежи (изследват едно и също нещо) от останалите субскали на въпросника (изследват различни неща). Изследва се и степента на корелация между различните субскали на въпросника (interscale correlations), като поради същите причини тя трябва да е по-ниска от собствения коефициент алфа на Кронбах на изследваната субскала (5, 12).

Общ въпросник за изследване на качеството на живот - Medical Outcomes Study Short Form Health Survey - SF-36v2

През 1991 година започва кампания за разширяване употребата на въпросници за здравния статус по целия свят. Целта на тази инициатива, известна още като международен проект за измерване на качеството на живот - International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project е да се създадат по унифицирана методология преводи на един общ въпросник, с който данните от международните проучвания могат директно да се сравняват. За такъв е избран SF-36. До 2006 година той е преведен и адаптиран на повече от 50 езика включително и на български език (SF-36v2, Standard, Bulgarian, © 1996, 2004 Medical Outcomes Trust and QualityMetric Inc.). Преводите на SF-36 на различните езици са извършени съобразно единна методология гарантираща, че преводните версии са не само семантично близки за езика и културата на съответната страна, но и концептуално еквивалентни на американския оригинален вариант (3,6,12). Досега са публикувани над 500 статии, в които е използвана английската или някоя от преводните версии (включително и българската) на въпросника, а психометричните му характеристики са преминали през задълбочено тестване в редица ситуации (1,2,8). След поискване, получихме уверение от директора на проекта IQOLA - Barbara Gandek, че българския вариант на SF-36 е получен по стандартната методология включваща няколко превода от независими консултанти от България, обединяване на получените версии в една окончателна форма, обратен превод на английски език за проверка на концептуалната еквивалентност и последващи малки пилотни тестове.

SF-36 версия 2 се състои от 36 въпроса и съдържа 8 субскали: физическа функция, сома-

тична болка, ограничения във функциите, дължащи се на физически проблеми; ограничения във функциите, дължащи се на емоционални проблеми; психично здраве; социален живот; жизненост и общо възприятие за здравето. От тях могат да се изчислят и два обобщени показателя за физическо и психическо здраве. Резултатите могат да бъдат трансформирани в скала от 0 до 100, като по-високия резултат показва по-добро качество на живот. За втората подобрена версия на въпросника авторите предлагат и друг начин за оценка на резултатите. Те въвеждат стойности за норма (Norm Based Scores), получени на базата на мащабно проучване на общата популация. По този начин всяка субскала на въпросника има средна стойност 50 и стандартно отклонение 10. Така всеки получен резултат е всъщност над или под средното за общата популация. Клинично значима е разлика по-голяма от 5 (12). Инструкциите за изчисляване на резултатите са подробно описани в "Наръчник за употреба на SF-36v2" (12). В него са показани и стойностите при различните заболявания, както и при здрави лица в различните възрастови периоди.

Специфичен въпросник за оценка на качеството на живот при мигрена: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Version 2.1 - MSQ v2.1

Специфичният въпросник MSQ (©1992, 1996, 1998 Glaxo Wellcome Inc.) е създаден през 1992 година с цел изследване на дългосрочните промени в качеството на живот на пациентите под въздействие на мигрената. Въпросника изследва аспектите от живота, които най-често се засягат от мигрената: ограничение на функциите, спиране на функциите и въздействие върху емоционалното състояние.

Финалната ревизирана версия на въпросника

- MSQ версия 2.1 (© Glaxo Wellcome Inc.) се състои от 14 въпроса групирани в три субскали. Първата субскала "ограничение на функциите" се състои от 7 въпроса и изследва до каква степен мигрената ограничава ежедневните дейности. Втората субскала "спиране на функциите" се състои от 4 въпроса и показва до каква степен мигрената възпрепятства ежедневните дейности. Третата субскала "емоционално състояние" се състои от 3 въпроса, отразяващи въздействието на мигрената върху емоционалното състояние.

Всеки отговор на 14-те въпроса на MSQv2.1 може да има стойност от 1 до 6 по стандартна 6-степенна скала на Ликерт. Крайния резултат на всяка една субскала се изчислява като първичните резултати се трансформират по формула в резултати от 0 до 100 като по-високия резултат означава по-високо качество на живот.

Клиничен контингент

Проучването се проведе в СБАЛНП "Св. Наум" - гр. София. Участие взеха 40 пациента, чиято клинична и демографска характеристика е представена на Таблица 1. Пациентите попълниха българските версии на MSQv2.1 и SF-36v2. Всички пациенти бяха с уточнена диагноза епизодична мигрена (с или без аура) или хронична мигрена съгласно критериите на международното дружество по главоболие от 2004 година. За изследване на тест-ретест надеждността на MSQ v2.1-Bg пациентите попълниха въпросника отново след 2 седмици. За изследване на дискриминантната валидност на MSQv2.1-Bg разделихме болните на три групи (Таблица 5): група 1 - с епизодична мигрена с ниска месечна честота (≥ 9 дни с главоболие месечно), група 2 - с епизодична мигрена с висока месечна честота (10-14 дни с главоболие месечно) и група 3 - с хронична мигрена (≥ 15 дни с главоболие месечно).

Таблица 1. Клинични и демографски характеристики на болните (n=40)

Характеристики	Брой (%)
Жени	35 (87)
Мъже	5 (13)
Възраст	36.1 \pm 9,3
- жени	36,7 \pm 9,7
- мъже	31,4 \pm 4,77
Епизодична мигрена с ниска месечна честота	23 (58)
Епизодична мигрена с висока месечна честота	9 (22)
Хронична мигрена	8 (20)

СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

Използвахме корелационен анализ, като изследвахме коефициента на корелация на Pearson при ниво на значимост 0,95. Стойността на корелационния коефициент е израз на връзката между две променливи. При изследване на дискриминантната валидност за сравнение на средните величини при различните групи болни използвахме ANOVA анализ и Post Hoc тестове.

РЕЗУЛТАТИ

Българска адаптация на MSQv2.1 - Bg

Превода и валидизацията на MSQv2.1-Bg (© GlaxoWellcome Inc.) на български език се извърши след предварително споразумение с представител на фирмата. В превода на въпросника участва екип от трима лекари с много добри познания по английски език, които са участвали в адаптацията на други тестове и скали, и имат опит в тази област. След обсъждане на различните версии се спряхме на най-подходящия вариант, който бе преведен обратно на английски език от преводач, който нямаше достъп до оригиналната версия. Едва след като резултатите от обратния превод бяха обсъдени и липсваха концептуални различия от оригиналния вариант се стигна до избор на финална провизорна българска версия, която нарекохме MSQv2.1-Bg (© Glaxo Wellcome Inc.). В смислово отношение тя е напълно еквивалентна на оригиналната. По време на

превода не се установиха гуми или терминология, които да се нуждаят от радикална трансформация поради несъвместимост с българския език и култура. При попълването на теста болните не срещнаха проблеми в разбирането на въпросите и ги оцениха като подходящи.

Надежност

За определяне на вътрешната съгласуваност на MSQv2.1-Bg, изследвахме коефициента алфа на Кронбах на трите субскали на въпросника и установихме, че те напълно покриват изискванията за над 0,70 - Таблица 2.

Таблица 2. Кронбах алфа на трите субскали на българската и оригиналната американска версия (9)

Субскали	Кронбах алфа MSQv2.1 българска версия	MSQv2.1 - американска версия - Martin et al., 2000
Ограничение на функциите	0,93	0,96
Спиране на функциите	0,86	0,93
Емоции	0,73	0,86
Обхват	0,73-0,93	0,86-0,96

За определяне на тест-ретест надежността на MSQv2.1-Bg, пациентите попълниха въпросника двукратно в интервал от две седмици. Коефициента на корелация на Pearson между първото и второто попълване на въпросника надвишава 0,70 и за трите субскали с обхват от 0,92 до 0,95 (Таблица 3).

Таблица 3. Резултати от изследването на тест-ретест надежност на MSQv2.1-Bg. В скобите са представени резултатите от валидирането на оригиналната версия на въпросника (9)

Pearson correlation	Ограничение 2	Спиране 2	Емоции 2
Ограничение 1	0,95** (0,62)		
Спиране 1		0,92** (0,63)	
Емоции 1			0,94** (0,65)

** p < 0,01; * p < 0,05

Валидност

Изследвахме конвергентната валидност чрез корелация между субскалите на MSQv2.1-Bg и субскали от SF-36v2, които изследват аналогични сфери. Установява се висока и статистически значима корелация (Таблица 4).

Таблица 4. Конвергентна валидност на MSQv2.1-Bg. Коефициент на корелация на Pearson между сходни субскали от MSQv2.1-Bg и SF-36v2

СУБСКАЛИ	MSQ - ограничение на функциите	MSQ - спиране на функциите	MSQ - емоции
SF-36-ОБОБЩЕН показател за физическо функциониране	0,62**	0,49**	0,39*
SF-36-ОБОБЩЕН показател за психическо функциониране	0,65**	0,58**	0,51**

** p < 0,01; * p < 0,05

В предишни проучвания е установено, че пациентите с хронична мигрена имат по-лошо качество на живот спрямо тези с епизодична мигрена (4). Дискриминативната валидност на MSQv2.1-Bg изследвахме по метода "сравнение на познати групи" (known groups comparison) чрез установяване на статистически значима разлика в средните стойности за качеството на живот на болните от различните групи (Таблица 5). Това са: 1 - болни с епизодична мигрена с ниска месечна честота (≤ 9 дни месечно), 2- болни с епизодична мигрена с висока месечна честота (10-14 дни с главоболие месечно) и 3 - болни с хронична мигрена (≥ 15 дни с главоболие месечно).

Таблица 5. Средни стойности и дискриминантна валидност на трите субскали на MSQv2.1-Bg

Група	1) ≤ 9 дни/м	2) 10-14 дни/м	3) ≥ 15 дни/м	p*
Брой болни	23	9	8	
Ограничение	60,5	34,2	37,5	<0,05
Спиране	72,6	51,6	44,3	<0,05
Емоции	61,3	37,6	44,1	<0,05

* Емпирични нива на статистическа значимост от проверка за разлика в средни величини (ANOVA analysis)

Подобно на авторите изследвали валидността на оригиналната американска версия (9) тестахме надеждността и валидността на MSQ v2.1-Bg на "айтъмно ниво" (intra-class correlations) чрез item-internal consistency и item-discriminant validity (Таблица 6). Първият показател показва степента на корелация (коефициент на Pearson) между въпросите и субскалата към която принадлежат (трябва да са > 0,40) - показано е в "Bold"- шрифт. Вторият показател показва, че въпросите разграничават (дискриминират) субскалата към която принадлежат от останалите субскали на въпросника като корелират в по-ниска степен с тях. Изследвахме MSQv2.1-Bg и на "субскалово ниво" (interscale correlations). Степената на корелация на една субскала с останалите субскали на въпросника измерващи други области е по-ниска от собствения Кронбах алфа на изследваната субскала (Таблица 7).

Таблица 6. Вътрешно постоянство и надеждност на "айтъмно ниво" (item-scale internal consistency и item-scale discriminant validity) на MSQ-v2.1-Bg

Pearson correlations	Ограничение	Спиране	Емоции
Субскала Ограничение	1.00	0.76	0.65
Въпрос 1	0.82**	0.57	0.50
Въпрос 2	0.88**	0.67	0.60
Въпрос 3	0.80**	0.67	0.61
Въпрос 4	0.90**	0.70	0.58
Въпрос 5	0.89**	0.63	0.48
Въпрос 6	0.82**	0.53	0.34
Въпрос 7	0.70**	0.66	0.50
Субскала Спиране	0.76	1.00	0.81
Въпрос 8	0.67	0.89**	0.62
Въпрос 9	0.59	0.76**	0.68
Въпрос 10	0.64	0.86**	0.60
Въпрос 11	0.63	0.86**	0.76
Субскала Емоции	0.65	0.81	1.00
Въпрос 12	0.59	0.64	0.66**
Въпрос 13	0.53	0.64	0.78**
Въпрос 14	0.34	0.62	0.84**

** p < 0,01; * p < 0,05

Таблица 7. Кронбах алфа* и интерскалови корелации на MSQv2.1-Bg

Субскали	Ограничение	Спиране	Емоции
Ограничение	(0,93)		
Спиране	0,75	(0,85)	
Емоции	0,64	0,80	(0,73)

*Кронбах Алфа - по диагонала

ОБСЪЖДАНЕ

През последните години се наблюдава значителен ръст на интереса към концепцията за "качество на живот" и значително увеличаване на броя на изследванията по този въпрос. В продължение на много години различните изследователи дават различно значение на понятието "качество на живот" - "усещане за удовлетвореност от живота", "субективно възприятие на здравето", "интегрирана оценка за физическото, психическото и социалното функциониране на индивида въз основа на неговото субективно мнение".

Оценката на качеството на живот на пациента в ежедневната клиничната практика е все по-актуална напоследък тъй като стана ясно, че традиционните клинични показатели са недостатъчни за оценка на реалното бреме на едно заболяване. Това важи в пълна сила и за мигрената, при която поне за сега липсват обективни биологични индикатори. Това ни подтикна да валидираме българска версия на специфичен инструмент, с който да можем да оценим качеството на живот на пациентите с мигрена и в нашата страна.

Валидирането на въпросника е извършено с изчисляване на неговата надеждност и валидност. За установяване на вътрешната съгласуваност изследвахме коефициента алфа на Кронбах, който е над 0,70 за трите подскали на въпросника. Това потвърждава неговата наде-

жност. Тест-ретест надеждността изследвахме като пациентите попълниха въпросника повторно след две седмици. Получените от нас стойности са съпоставими с тези на авторите валидирани оригиналната версия (9) включително и по отношение на тестовете на "айтъмно" и "субскалово" ниво. MSQv2.1-Bg демонстрира добра конвергентна валидност тъй като субскалите му корелират в значителна степен със сходни субскали от SF-36v2 изследващи аналогични сфери. Дискриминативната валидност на MSQv2.1-Bg е изследвана с метода "познати групи", която показва способността на въпросника да разграничава групите болни с различно качество на живот, като тези с епизодична мигрена (с висока и ниска месечна честота) и хронична мигрена.

В заключение MSQv2.1-Bg, подобно на оригиналния му вариант е надежден и валиден инструмент за оценка на качеството на живот на пациенти с мигрена. В допълнение можем да потвърдим, че българската версия на общия въпросник SF-36v2 също може да се използва за изследване качеството на живот при мигренозно болни.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Нино Чаушев,
УСБАЛНП "Св. Наум"
ул. Любен Русев №1, София 1113, България
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

Address for correspondence:

Nino Chaushev, M.D.
University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
1 Luben Russev Str.,
1113 Sofia, Bulgaria
e-mail: ninochaushev@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Ванев, П., Габровски, Н., Велинов, Н., Масларов, Д., Габровски, С. Измерване на качеството на живот при болни с неврохирургични заболявания. Българска неврология, 5, 2008, 37-42
2. Стоилов, Р., Иванова, М. Оценка на функционалната годност и качеството на живот в ревматологичната практика. В: Рашков, Р., Шейтанов, Й. ред. Актуални проблеми в ревматологията. Централна медицинска библиотека, Медицински университет - София, 2006, стр.231
3. Aaronson, N., Acquardo, C., Alonso, J., Apolone, G., Bucquet, D., Bullinger, M., et al. International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. Quality of Life research, 1992, 1, 349-351
4. Bigal, M., Serrano, D., Reed, M., Lipton, R. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis and satisfaction with treatment. Neurology, 2008, 71, 8, 559-566
5. Brazier, J., Harper, R., Jones, N., et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. BMJ, 1992, 305, 160-4
6. Bullinger, M., Alonso, J., Apolone, G., Leplege, A., Sullivan, M., Wood-Dauphinee, S., et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality. The international Quality of life Assessment Project approach. Journal of Clinical Epidemiology, 1998, 51, 913-923
7. Dahlof, C., Dimeans, E. Migraine patients experience poorer subjective well-being/quality of life even between attacks. Cephalgia, 1995, 15, 31-36
8. Jenkinson, C., Stewart-Brown, S., Petersen, S., Paice, C. Assessment of the SF-36 Version 2 in the United Kingdom. Journal of Epidemiology and Community Health, 1999, 53, 45-50
9. Martin, B., Pathak, D., Sharfman, M., Adelman, J., Taylor, F., Kwong, J., Jhingram, P. Validity and reliability of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ Version 2.1). Headache, 2000, 40, 204-215
10. Osterhaus, J., Townsend, R., Gandek, B., Pharm, D., Ware, J. Measuring the functional status and well-being of patients with migraine headache. Headache, 1994, 34, 337-343
11. Solomon, G., Skobieranda, F., Gragg, L. Quality of life and well being of headache patient: measurement by the medical outcomes study instrument. Headache, 1993, 33, 351-358
12. Ware, J.E., Jr., Kosinski, M., Bjorner, J.B., Turner-Bowker, D.M., Gandek, B., Maruish, M.E. User's manual for the SF-36v2 Health Survey (2nd ed.), 2007, Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated.

РЕДКИ ПЪРВИЧНИ ГЛАВОБОЛИЯ

ГЛАВОБОЛИЯ

РЕЗЮМЕ

РЕДКИ ПЪРВИЧНИ ГЛАВОБОЛИЯ

*И. Миланов**Категора по неврология - МУ, София**СБАЛНП "Св. Наум" - София*

Редките първични главоболия включват hemicrania continua, първичното пробощащо главоболие, първичното главоболие при кашлица, първичното главоболие при физическо усилие, първично главоболие при сексуална активност, първичното гръмотевично главоболие, хипнагогното главоболие и новопоявилото се ежедневно главоболие. Повечето от тези главоболия са ясно дефинирани през последните години и все още не са достатъчно добре проучени. Тези главоболия са сравнително редки и се диагностицират трудно. Някои от тези главоболия наподобяват вторичните и трябва да бъдат внимателно отгиференцирани. Ипсилатерални автономни симптоми, най-често конюнктивална инекция и лакримация се наблюдават при hemicrania continua и първичното пробощащо главоболие. Главоболието при физическо усилие, оргазменото, хипнагогното, новопоявилото се ежедневно и първичното гръмотевично главоболие имат някои от характеристиките на мигрената - загене, повръщане, фотофобия и донякъде фонофобия. Пациентите с първично главоболие при физическо усилие имат по-висока честота на мигрена и оргазмично главоболие, което предполага общи патофизиологични механизми за трите вида главоболие. Hemicrania continua се повлиява от indomethacin за разлика от останалите главоболия.

В заключение познаването на редките първични главоболия дава възможност да се отгиференцират редица вторични главоболия, които понякога са свързани с животозастрашаващи състояния.

SUMMARY

RARE PRIMARY HEADACHES

*Iv. Milanov**University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"*

The rare primary headaches include hemicrania continua, primary stabbing headache, primary cough headache, primary exertion headache, primary sexual headache, primary thunderbird headache, hypnagogic headache and new daily persistent headache. Most of these headaches have been identified during the last years and are still not well investigated. These headaches are relatively uncommon and difficult for diagnosis. Some of them look like secondary headaches and have to be carefully differentiated. The ipsilateral autonomic symptoms, most commonly conjunctival injection and lacrimation are found in patients with hemicrania continua and primary stabbing headache. The exertion headache, the orgasmic, hypnagogic headache, new daily persistent headache and primary thunderbird headache have some common features with migraine - nausea, vomiting, photophobia and some phonophobia. Patients with primary exertion headache suffer often from migraine and orgasmic headache, which supposes common pathophysiological mechanisms for these headaches. Hemicrania continua is influenced by indomethacin in contrast to other rare headaches.

In conclusion the recognition of rare primary headaches is useful for differentiation of various secondary, sometimes life-threatening headaches.

Редките първични главоболия включват различни главоболия, някои от които наподобяват вторичните и трябва да бъдат внимателно диференцирани (6).

Hemicrania continua е описана детайлно и наименована за първи път през 1984 година от Sjaastad и Spierings (15).

Главоболието е рядко, но според някои автори засяга 1% от населението, но трудно се диагностицира (12). Среща се 2 пъти по-често при жени (10).

Класифицира се според своето протичане като ремитентна (12%), вторично хронична (35%) или първично хронична (53%) форма.

Патофизиологията на заболяването не е известна, установени са активация в контралатералния заден хипоталамус и ипсилатералната рострална част на моста (10). Според някои автори заболяването е свързано с мигрената, а според други - с тригеминалните автономни цефалгии (8).

Клинично започва около 34 годишна възраст (между 11 и 58 години). Характеризира се с умерено силно, продължително, ежедневно и флукутиращо главоболие, в повечето случаи без ремисия, което се повлиява от indomethacin (10). Главоболието е тъпо и притискащо, строго едностранно и не сменя страната си поне 3 месеца (8,10). Рядко може да бъде двустранно или да сменя страната си (10). Локализира се в очната, темпоралната или максиларната област (8).

Върху фоновете постоянно, тъпо главоболие се насладват периоди на засилване на болката, обостряния, продължаващи от 1 до 20 минути или до няколко дни (8,10,12,14). Локализират се в предната част на главата, но също и в окципиталната и аурикуларна област или шията (10). По време на обострянията главоболието прилича на мигренозното, с внезапни пробождания или

усещане за чуждо тяло в окото. Силата на болката е лека до умерена (12). При 30% от пациентите периодите на засилване са през нощта и събуждат пациента. При 20 - 40% от пациентите по време на изострянията се появява пробождащо главоболие (10). Нито един от известните фактори, които засилват другите главоболия на повлияват hemicrania continua.

Болката по време на обострянията може да се придружава от едностранни ипсилатерални автономни симптоми, най-често конюнктивална инекция и лакримация (10). Могат да се добавят назална конгестия, ринорея, птоза и миоза (12). При 75% от пациентите има поне един автономен симптом (14). Автономните симптоми не са толкова силно изразени, както при кластерното главоболие и пароксизмалната хемикрания (10). По време на пристъпите често има фотофобия, фонофобия, гагене и повръщане. При някои от пациентите преди изострянето на главоболието има усещане за пясък в очите, което е специфично за заболяването (14).

Диагнозата се поставя въз основа на критериите на HIS, при главоболие продължаващо над 3 месеца, което отговаря на характеристиките: - едностранно, не сменя страната си, - ежедневно и продължително, без ремисии, умерено силно, с изостряния до силно. По време на изострянията, на страната на главоболието трябва да има поне един от автономните симптоми: конюнктивална инекция и/или лакримация, назална конгестия и/или ринорея, птоза и/или миоза. Главоболието трябва да се повлиява напълно от терапевтични дози indomethacin и да не се свързва с друго заболяване (12).

Прилага се диагностичен тест от 50 - 100 mg indomethacin интрамускулно, който повлиява главоболието напълно до 2 часа (12). Може да се приложи и три пъти дневно по 75 mg indomethacin

за 3 дни. При липса на ефект се прилагат по 50 mg за още 3 дни (10). Характерно е повлияването на главоболието от indomethacin до 24 часа след започване на лечението (12).

Диференциалната диагноза се прави с хроничните едностранни главоболия (хронична мигрена, ново ежедневно и цервикогенно главоболие) и едностранните краткотрайни главоболия с очно-лицеви автономни симптоми (тригеминалните автономни цефалгии). За разлика от хроничната мигрена, цервикогенното и новото ежедневно главоболие, hemicrania continua се повлиява от indomethacin (10). Пароксизмалната хемикрания също се повлиява от indomethacin, но пристъпите са по-краткотрайни и с по-силно изразени автономни симптоми.

Трябва да се от диференцира и вторичната hemicrania continua вследствие на мозъчен тумор, HIV инфекция и груги (8).

Прогнозата на заболяването не е много благоприятна предвид неговия хроничен характер (10). При повечето пациенти с времето могат да се намалят наполовина дневните терапевтични дози на indomethacin.

Първичното пробождащо главоболие е описано за първи път от Lansche през 1964 година, който го нарича ophthalmodynia periodica (8). По-късно са му давани наименования, като "никелно", остро, краткотрайно главоболие, синдром на мушкане и разтърсване и идиопатично промушващо главоболие (8). Касае се за преходни и локализирани промушващи (пробождащи) болки в главата, които се появяват спонтанно при липса на органично заболяване на подлежащите структури или краниалните нерви (2).

Главоболието е рядко, засяга 1-2% от популацията (2). Може да възникне самостоятелно или едновременно с други първични главоболия, като мигрена (40%), кластърно, цервикогенно и тен-

зионно главоболие, пароксизмална хемикрания, hemicrania continua или гигантоклетъчен артериит (79). Среща се по-често при пациенти с мигрена и тензионен-тип главоболие. Засяга около 2 пъти по-често жените (2).

Клинично се проявява около 47 годишна възраст (12-70 години). Протича със спонтанна пароксизмална болка, продължаваща от 2 до 10 секунди (8). При 75% от пациентите пристъпите са ултракъси - само 1 секунда (2). Пристъпите може да следват един след друг на групи, през нерегулярни интервали или да бъдат редки (8). Честотата на пристъпите варира от един годишно до 50 дневно (2). Получават се дневно и вечерно време. Болката е унифокална и засяга максимално областта инервирана от офталмичния клон на тригеминалния нерв (орбиталната област) или е мултифокална, като бързо си сменя локализацията. По-рядко може да се локализира и в лицето, окципиталната, ретроаурикуларната, темпоралната или париетална област. Пристъпите са внезапни, с умерена до силна пробождаща болка. Болката е едностранна, по-рядко двустранна, остра и пробождаща (8). Пристъпите настъпват спонтанно, без провокация, предимно през деня. Тригерни фактори могат да бъдат ярка светлина, емоционален стрес и постурални промени.

Придружаващи симптоми, като лакримация, ринорея, конюнктивална инекция, гадене или фотофобия се наблюдават рядко (2). Описани са случаи на конюнктивален кръвоизлив и монокулярна загуба на зрението по време на пристъп.

Диагнозата се поставя въз основа на критерите на IHS, които изискват: - появата на болка като единични или серия от пробождания в главата, локализирани изключително или предимно в областта инервирана от първия клон на тригеминалния нерв (орбиталната, слепоочната и

париеталната област); - пробожданията продължават няколко секунди и се появяват отново в неравномерна честота от веднъж, до много пъти дневно; - няма други придружаващи симптоми; - симптомите не могат да се свържат с друго заболяване.

Диференциалната диагноза включва основно SUNCT, главоболието при кашлица, при физическо усилие, при сексуална активност, при заспиване и тригеминалната невралгия (8). Основната разлика се състои в по-кратките пристъпи, липсата на тригерни фактори, тригерни зони и на придружаващи автономни симптоми при пробождащото главоболие (2).

Тригеминалната невралгия се отличава по наличието на тригерни точки, по-дългите пристъпи и засягането на зоните инервирани от втори трети клон на тригеминалния нерв (2).

Вторично (симптоматично) главоболие може да се получи при повишено вътреочно налягане и интракраниални структурни лезии като менингеоми, тумори на хипофизата, мозъчносъдови заболявания, темпорален артериит, травма и herpes zoster. Това налага изключване на органични причини чрез подходящи изследвания (2).

Първичното главоболие при кашлица е описано първоначално от Tinetti през 1932 година (5). Главоболието се появява след кашлица или напъване, при липса на интракраниални увреждания (2).

Болестността е 1% от населението, което показва, че заболяването е рядко (2). Боледуват предимно (80%) мъже, но при симптоматичната форма няма разлика между половете.

Пограделта се на първично и вторично (50%), вследствие на структурно интракраниално заболяване, най-често в областта на foramen magnum (2). Най-честата структурна лезия е деформация на Chiari I тип. При 30% от тези

пациенти главоболието се засилва при маньовъра на Valsalva. При 20% от пациентите с малформация главоболието е единственият симптом в продължение на години. След време пациентите развиват и други симптоми на увреждане на задната черепна ямка, като вертиго, замаяване, нестабилност и синкопи. Може да се получи при десцендиране на малкомозъчните тонзили и други заемащи пространство лезии в задната черепна ямка и областта на foramen magnum (2). Може да възникне при пациенти с мозъчен тумор (малигнен или бенигнен), като менингеом или акустичен неврином, мозъчни аневризми, каротидна или вертебробазиларна недостатъчност (8).

Патофизиологията на вторичното главоболие е свързана с временно заклещване на малкомозъчните тонзили под foramen magnum (2). При кашлица се получава разлика в налягането във вентрикулите и лумбалното субарахноидно пространство, което води до изместване на тонзилите към foramen magnum. Това преместване предизвиква селективна обструкция на ликворния ток от краниалните към спиналните кухини (2). Амплитудата на тонзиларните пулсации и стесняването на арахноидното пространство корелират с тежестта на главоболието. Болката възниква вследствие на гразненето на чувствителните към болка дурална обвивка и структурите около foramen magnum, инервирани от горните цервикални нервни коренчета (2). След декомпресивна краниектомия главоболието изчезва.

Патофизиологията на първичното главоболие не е ясна (2). Предполага се че е свързано с внезапно повишаване на интракраниалното венозно налягане с последваща тракция на чувствителните към болка структури, поради изместването наголу на малкомозъчните тонзили

(8). Настъпва при пациенти със свръхчувствителност на пресорните рецептори, локализирана върху венозните съдове. Възможно е да настъпва преходна сензитизация на тези рецептори вследствие на прекарана или латентна инфекция. Според някои автори при тези пациенти има намаление на обема на задната черепна ямка.

Клиничното протичане е характерно, с начало на заболяването около 67 годишна възраст (между 44 и 81 години). При 25% от пациентите главоболието започва при респираторна инфекция (5). Заболяването е епизодично, продължаващо между 2 месеца и 2 години (2). Болката започва веднага или секунди след причината, която я предизвиква - кашлица, кихане, издихване на носа, смях, плач, пеење, вдигане на тежест, напъване при ходене по голяма нужда и навеждане. Провокира се и от маньовъра на Valsalva (8). Продължителните физически усилия не предизвикват главоболие.

Болката е умерена до силна, остра, пробождаща, режеща и двустранна (2). Най-силна е в областта на вертекса, окципиталната, фронталната или темпорална област. Продължава от няколко секунди до 30 минути. През това време пациентът често не може да наведе главата си или да легне (5). След като премине, може да се последва от тъпа болка в продължение на няколко часа. Няма гадене и повръщане (2).

Симптоматичната форма започва в по-ранна възраст (средно 30 години по-рано) и не се повлиява от indomethacin (5). Главоболието освен от кашлица се провокира и при смях, вдигане на тежести и постурални промени (5). Установява се при малформация на Chiari, платибазия, интракраниална хипотензия, менингеоми в средната и задна черепна ямка, кисти в средния мозък, базиларна импресия, акустичен неврином, нерупту-

рирала аневризма на задната комуницираща артерия и други мозъчни тумори.

Диагнозата се поставя на базата на диагностичните критерии на IHS, които изискват главоболието да бъде с внезапно начало и да продължава от 1 до 30 секунди, да възниква във връзка с кашляне, напъване или маньовъра на Valsalva (2).

Необходимо е чрез невроизобразяващи методи (МРТ) да се изключат малформация на Chiari I тип или други структурни лезии (2). Обикновено не се налага магнитно резонансна ангиография за изключване на мозъчни аневризми, каротидна стеноза или вертебробазиларна недостатъчност. При пациентите с първично главоболие при МРТ в задна черепна ямка се установява понисък стоеж на малкомозъчните тонзили и покъс clivus, което обяснява предразположението към такова главоболие (5).

Диференциалната диагноза включва мигрена, кластерно, постпункционно, първично гръмотевично, главоболие при физическа или сексуална активност и идиопатична интракраниална хипертензия (5). Тези главоболия само се засилват, но не се предизвикват от кашлица (2).

Първичното главоболие при физическо усилие се предизвиква от всякакъв вид физическо усилие (2).

Наблюдава се при 10% от населението (8). Преобладава при мъже и момчета (2). Повечето пациенти боледуват от мигрена или имат фамилна анамнеза за мигрена.

Патофизиологията на главоболието не е изяснена. Предполага се че е свързано с артериална дилатация. Острото начало на главоболието при напъване и задържане на дишането (маньовър на Valsalva), както при главоболието при щангисти, предполага остро венозно разширение, както при главоболието при кашлица. Тези пациенти имат по-висока честота на миг-

рена и оргазмично главоболие, което предполага общи патофизиологични механизми за трите вида главоболие (2). Венозното и артериално разтягане след физическо натоварване, особено в топла околна среда, води до освобождаване на вазоактивни пептиди и невrogenно възпаление (8).

Клинично се проявява в млада възраст, около 40 години (10 - 48 години), за разлика от първичното главоболие при кашлица (2,5). Проявява се както при тренирани спортисти, така и при хора, които нямат физическа тренировка. Прегрязаващи фактори са топлина, влажност, барометрични промени, голяма надморска височина, кофеин, хипогликемия и алкохол. Провокира се от всякакви продължителни физически усилия или от такива, които са достатъчни да удвоят пулсът в покой за повече от 10 секунди, обикновено минути и часове. Най-чести провокатори са плуването, вдигането на тежести, напъването и навеждането (8).

Главоболието възниква внезапно по време на пика на физическата активност и изчезва след нейното спиране (2). Средната продължителност на главоболието е 5 минути, но понякога може да продължи до 2 дни след физическата активност (8). Продължителността е по-дълга, отколкото на главоболието при кашлица (272). Може да бъде двустранно (60%) или едностранно (2). Главоболието е пулсиращо и има много от характеристиките на мигрената - гадене, повръщане, фотофобия и донякъде фонофобия (8).

Вторичното (симптоматично) главоболие при физически усилия за разлика от първичното е с експлозивно начало, силно и двустранно (5). Започва в по-късна възраст и пристъпа е с по-голяма продължителност (24 часа до седмици). Възниква при пациенти със субарахноиден и субдурален кръвоизлив, мозъчни тумори, малформация на Chiari, платибазия, травма, краниотомия,

феохромоцитомата и синусит.

Диагнозата се поставя въз основа на критериите на IHS, които изискват пулсиращо главоболие, продължаващо от 5 минути до 48 часа, което се появява само при физическо усилие (2).

Дори и при типична клинична картина, при мъже на средна възраст, без неврологични симптоми, диагнозата не може да се постави без задълбочени изследвания (2). Необходимо е да се проведат МРТ и магнитно резонансна ангиография, в някои случаи и лумбална пункция. Съдовите главоболия (при физическо усилие и без него) могат да бъдат симптом на сърдечна исхемия (кардиална цефалгия), което налага изследване на ензими и ЕКГ (2).

Диференциалната диагноза налага да се изключи вторично главоболие вследствие интракраниални заемащи пространството процеси (бенигни и малигни неоплазми) и кръвоизливи от съдови малформации. Много рядко главоболието може да бъде симптом на дисекция на средната мозъчна артерия или феохромоцитомата. Други причини за вторичното главоболие са малформации на Chiari, субдурален хематом и платибазия (8). Вторичното главоболие може да бъде едностранно и по-продължително и да започва в по-късна възраст (8).

Прогнозата на първичното главоболие е добра, защото то е преходно и обикновено продължава по-малко от три месеца, рядко повече от 6 месеца (2).

Първично главоболие при сексуална активност е описано за първи път от Hippocrates. През 1963 година Wolff го нарича бенигнено главоболие при сексуална активност (4). Нарича се още бенигнено оргазмично, сексуално, съдово сексуално, оргазмично главоболие и койтална цефалгия (4,8). Сега се нарича главоболие при сексуална активност, защото възниква не само

при полов акт, но и при мастурбация и нощни полюции (8). Касае се за главоболие предизвикано от сексуална активност, което започва като тъпо и двустранно и със засилването на сексуалната възбуда се засилва, като внезапно става силно при получаването на оргазъм. Няма данни за интракраниално заболяване.

Болестността е около 1% от населението (4). Представлява 1,3% от всички главоболия. Мъжете боледуват 3-4 пъти по-често. Повечето от пациентите (75%) имат и други видове главоболие, като епизодично (35%) или хронично (10%) тензионен тип, мигрена (25%) или първично главоболие при физическа активност (35%). Коморбидността с мигрена и главоболие при физическо усилие е по-честа при тип 2.

Класифицира се като два типа главоболие (4). Тип 1 (преоргазмено главоболие) е тъпо главоболие с болки в шията, което нараства със засилването на сексуалната възбуда. Тип 2 (оргазмено главоболие) е остро настъпило силно главоболие (експлозивно) настъпващо по време на оргазма. Тип 1 засяга 22%, а тип 2 - 78% от пациентите с първично главоболие при сексуална активност. Пациентите с единия тип главоболие не получават другия вид.

Патофизиологията на заболяването не е известна (4). Тип 1 е свързано с физическото напрежение при полов акт (1) и наподобява тензионният тип главоболие (4). Според някои автори оргазмичното главоболие е подобно на това при физическа активност и възниква вследствие на преходно нарастване на интракраниалното налягане при маньовъра на Valsalva по време на койтус. При тип 2 се предполага освобождаването на вазоактивни субстанции, като неврокинини, серотонин и катехоламини (4). Възможно е тип 2 главоболие да има общи патофизиологични механизми с мигрената, защото повечето паци-

енти с това главоболие боледуват от мигрена (8). Възможно е тези пациенти да имат нарушена метаболитна цереброваскуларна авторегулация. Не е сигурно че двата типа главоболие имат различни патофизиологични механизми, възможно е те да са различни прояви на едно и също заболяване.

Клинично се проявява около 35 годишна възраст (4). Първият пик на заболяването е на 20 - 24 годишна възраст, а вторият - на 35 - 44 години. Не е ясно дали тези пикове се дължат на промяна в сексуалната активност или на други ендогенни причини. Началото на заболяването е в по-късна възраст в сравнение с главоболието при физическа активност и в по-ранна - в сравнение с това при кашлица (5). Главоболието при 94% от пациентите настъпва при сексуална активност с обичайния партньор, 30% получават главоболие не само при полов акт, но и при мастурбация и много рядко някои пациенти го получават само при мастурбация. Главоболието не нараства при смяна на партньора или обстановката (4). Много рядко главоболието може да се прояви и при сексуални сънища с полюция. При спиране на сексуалната активност главоболието спира при 40% от пациентите, а при възприемане на по-пасивна роля по време на половия акт, главоболието намалява при 51% от пациентите.

Пристъпите от главоболие се получават на периоди при 75% от пациентите. Периодите се дефинират като поне 2 пристъпа, проявяващи се при поне 50% от сексуалните контакти, последвани от липса на пристъпи в продължение на поне две седмици, независимо от продължаващата сексуална активност. Средната продължителност на периодите е 3 месеца (от 2 дни до 18 месеца). Броят на пристъпите през един период е от 2 до 50 (4). Средният период на ремисия е 22 месеца.

При 25% от пациентите главоболието протича без периоди на ремисия (4). Средната продължителност на заболяването е 7 години. При 20% от главоболието се получава при всеки оргазъм, а останалите пациенти имат редки пристъпи - при 20% от сексуалните контакти. При 30% от пациентите има главоболие и при друга физическа активност (5).

Преоргазмичното главоболие (тип 1) започва с началото на сексуалната възбуда и може да се прекрати при съзнателна мускулна релаксация (8). Напобоява тензионното и протича с дифузна и тъпа двустранна болка в главата и шията (8). Болката нараства със сексуалната възбуда (5). Някои пациенти имат стегнатост в челюстта и шията. Болката е локализирана в окципиталната област, в перикраниалните мускули (49%) или е дифузна при 76% от пациентите, двустранна при 67% и едностранна при 33% (4). Болката е тъпа, пулсираща (47%) или пробождаща (45%). Главоболието е с различна продължителност, средно 30 минути (от 1 минута до 24 часа). Повечето пациенти (86%) имат силна болка за по-малко от 4 часа и никога за повече от 24 часа. По-дълготрайна умерена болка, която средно продължава 4 часа имат 82% от пациентите (4). Много рядко могат да се добавят гадене и замаяност.

Оргазменното главоболие (тип 2) започва внезапно, експлозивно, по време на оргазма (8). Главоболието е силно и пулсиращо. Локализира се фронтално или окципитално, или е дифузно. Главоболието продължава от 1 минута до 3 часа (средно 30 минути) и може да бъде придружено от гадене и повръщане.

Между тип 1 и тип 2 главоболие не съществуват други различия, освен времето на започване спрямо оргазма, тип 1 започва 150 s преди, а тип 2 - до 5 s преди или по време на оргазма (4).

Вторичното главоболие при сексуална активност обикновено е свързано със субарахноиден кръвоизлив, артериална дисекация или тумори в задната черепна ямка (5).

Диагнозата се поставя въз основа на критериите на IHS (4).

Преоргазмичното главоболие е тъпо, обхваща и шията, придружено е от усещане за контракция на мускулите на шията и долната челюст. Проявява се по време на сексуална активност и се засилва със сексуалната възбуда. Не може да се свърже с друго заболяване.

Оргазмичното главоболие е внезапно и силно (експлозивно), проявява се по време на оргазъм и не може да се свърже с друго заболяване.

"Червените знамена" показващи необходимостта от сериозни изследвания включват повръщане, нарушено съзнание, менингизъм, двигателни, сетивни или зрителни нарушения, както и силно главоболие персистиращо повече от 24 часа (4).

За поставяне на диагнозата е необходим неврологичен преглед, невросонография, магнитно резонансна ангиография, КТ на глава и лумбална пункция при необходимост (4).

Диференциалната диагноза е основно с главоболието при субарахноиден кръвоизлив, инсулт, миокарден инфаркт (отразена болка) или артериална дисекация, което може да настъпи също при физическото напрежение на половият акт (12%), но пациентите нямат други неврологични симптоми и артериална хипертония (1).

Прогнозата е добра, защото при повечето пациенти се появява на периоди и изчезва без лечение. При някои пациенти може да персистира с години (4).

Първичното гръмотевично главоболие е описано от Day и Raskin през 1986 година (8). Представлява силно и внезапно появило се ост-

ро главоболие, което прилича на това, което се получава при руптурирала мозъчна аневризма (2).

Епидемиологията не е добре проучена, защото то е отделено наскоро като първично главоболие (2).

Патофизиологията не е изяснена (2). Получава се при липса на интракраниална патология. Предполага се, че е свързано с ексцесивна симпатикова активност или абнормен съдов отговор към циркулиращите катехоламини. Нарушеният централен симпатиков неврогенен рефлекс вероятно участва в патофизиологията. Симпатиковият тонус и чувствителността на симпатиковите рецептори са донякъде отговорни за калибъра на кръвоносните съдове и за вазомоторния тонус. Симпатиковите нерви съдържат невропептид У, който в зависимост от своята концентрация предизвиква констрикция на интрацеребралните артерии (2). Острото начало на главоболието и вазоспазъм предполаган неврогенен, а не механичен или биохимичен механизъм. Тази теория се базира на наблюденията, че такова главоболие настъпва при физическа активност, при пациенти с феохромоцитома, с остра хипертензивна криза, при пациенти приемащи симпатомиметични медикаменти (амфетамин, кокаин) или приемащи храна съдържащи тирамин и едновременно с това MAO инхибитори (2).

Клинично започва внезапно, достига бързо своя максимален интензитет (обикновено след 30 s), продължава няколко часа, след което за няколко седмици може да персистира по-слабо главоболие (2). Главоболието най-често е окципитално, но може да бъде и дифузно. През следващите 7 - 14 дни могат да се получат повтарящи се пристъпи от гръмотевично главоболие, спонтанно или провокирано от физически усилия (2). При 30% от пациентите главоболието се повта-

ря след месеци или години. Тези главоболия възникват спонтанно, в покой, при лека физическа активност или се провокират от физическо усилие (вдигане на тежести), упражнения, къпане с топла вода, хипервентилация или сексуална активност (2).

Едновременно с главоболието или малко след неговото начало могат да се получат фотофобия, фонофобия, стегнатост във врата, гагене, повтарящо се повръщане и прострация (8).

Диагнозата се поставя въз основа на критериите на IHS, изискващи наличието на силно главоболие, започнало внезапно и достигащо своята максимална интензивност за по-малко от 1 минута (17). Болката трябва да продължава от 1 час до 10 дни. Главоболието може да се повтори през първата седмица след началото, но не се повтаря регулярно през следващите седмици и месеци. Главоболието не може да се свърже с друго заболяване, ликворното и МРТ изследванията не показват патология.

Диференциалната диагноза не може да се направи само въз основа на клиничната характеристика на главоболието (2). Диагнозата се поставя чрез изключване на всички възможни причини (3). На първо място трябва да се отдиференцира от вторичното гръмотевично главоболие при субарахноиден или мозъчен кръвоизлив, тромбоза на венозния синус, артериална дисекация, апоплексия на хипофизата, спонтанна интракраниална хипотензия, хипертензивна енцефалопатия, задна левкоенцефалопатия, синдром на Call-Fleming, хематом, бенигна ангиопатия на централната нервна система и при други съдови заболявания. От друга страна трябва да се отдиференцира от първични главоболия със сходна характеристика, каквито са главоболието при кашлица, при физическо усилие и при полов акт (2). При всички случаи са необходими задълбочени

изследвания за установяване на някаква подляща причина. Първичното гръмотевично главоболие е диагноза на изключване. Загължителни са КТ и изследване на ликвор (8). При нужда се провежда МРТ, МР ангиография и МР венография.

Прогнозата е добра, заболяването е бенигнено и самоограничаващо се (2).

Хипнагогното главоболие е описано през 1988 година от Raskin. Представлява първично главоболие, което се проявява по време на сън (7).

Среща се рядко - при 0,1% от пациентите с главоболие, по-често (65%) при жени (7,9).

Класифицира се като епизодична (при наличие на ремисия над 1 месец) и хронична форма (при липса на ремисия в продължение поне на 1 година). Описани са и симптоматични форми при интракраниални лезии - мозъчни тумори (менингеом), обструктивна сънна апнея, исхемичен инсулт, артериална хипертония и злоупотреба с ерготаминови деривати.

Патофизиологичните механизми не са ясни (7). Предполага се, че е хронобиологично заболяване, свързано с нарушението на серотониновата и мелатонинова медиация или нарушение на REM съня, по време на който възникват пристъпите от главоболие (9). Основната мозъчна структура, свързана с ендогенния циркаден ритъм е супрахиазмалното ядро на хипоталамуса. Ядрото дава аферентни и еферентни проекции към периакведукталното сиво и към аминергичните ядра, които са основните стволови структури, свързани с модулация на болката (7). Тези пътища се намират под серотонинергична модулация (9). С напредването на възрастта функцията на хипоталамо-хипофизарната ос и особено на супрахиазмалното ядро намалява. Мелатонинът се синтезира от епифизата и регулира много невробиологични функции, като мозъчния съдов тонус, невротрансмисията на

серотонин и потискането на синтеза на простагландин E₂. Мелатониновата секреция намалява или спира след 60 годишна възраст. През REM фазата на съня нивата на серотонина спадат, нараства мозъчния кръвен ток и граматично намалява активността на невроните в locus ceruleus и nucleus dorsalis raphe (9). Това създава предпоставки за възникване на главоболие. Във възникването на главоболието участват няколко патофизиологични механизма (7).

Клинично започва след 50 годишна възраст, средно 63 г. (между 38 и 84 години). Протича с пристъпи от бързо настъпващо тъпо главоболие, които събуждат пациента от сън през нощта (9). При 20% от пациентите главоболието е силно (7). Болката е притискаща или пулсираща, най-често (70%) започва 2 - 4 часа след заспиването (9). В повечето случаи (65%) се проявява винаги по едно и също време през нощта (обикновено между 1 и 3 часа). Поради тази причина е наричано "главоболие - будилник" (9). Рядко (10%) може да възникне по време на дневната грямка. При 75% от пациентите възниква по време на REM фазата на съня (16). Главоболието е двустранно и само при 30% от пациентите е едностранно. Локализира се в предната или латералната част на главата, по-рядко окципитално и ирадира към раменете или е дифузно (9). Пристъпите са с различна продължителност, дори и при един и същ пациент. Продължават от 15 до 180 минути, рядко повече - до 10 часа (9). Пристъпите са чести, при 70% от пациентите са повече от 4 седмично и при повечето пациенти са ежедневни, дори до 6 за нощ. По време на пристъп пациентите сягат в леглото или стават от него, но много малко съобщават, че изправеното положение облекчава главоболието им (9). Не са известни тригерни фактори за главоболието.

Само при 8% от пациентите са налице придружаващи автономни симптоми или по-рядко гадене, фотофобия или фонофобия (7).

Голяма част от пациентите боледуват от друго първично главоболие - мигрена или тензионен тип (16).

Диагнозата се поставя трудно, средно 5 години след началото на заболяването (9). Поставя се въз основа на критерии на IHS, които изискват наличието на тъпо главоболие, което се проявява само по време на сън и събужда пациента, отговарящо поне на два от критериите: -появява се повече от 15 пъти месечно, - продължава над 15 минути след събуждането, появява се за първи път след 50 годишна възраст (9). Главоболието не трябва да се придружава от автономни симптоми и може да има само един от симптомите гадене, фотофобия или фонофобия. За да се постави диагнозата главоболието не трябва да е свързано с друго заболяване (7).

Диференциалната диагноза изисква отхвърляне на различни интракраниални заболявания, мигрена, тригеминални автономни цефалгии и кластерно главоболие (7).

Новопоявилото се ежедневно главоболие е описано през 1986 година от Vanast, като бенигна форма на хронично ежедневно главоболие, което преминава без лечение (18).

Касае се за главоболие, което започва внезапно и става непрекъснато (хронично) до третия ден от своята поява (11,12). При част от пациентите (30%) изчезва след 2 години, при други персистира в продължение на години и може да стане рефрактерно на лечение.

Включва се в групата на хроничните главоболия, заедно с още три продължителни - хронична мигрена, хронично тензионен-тип главоболие и *hemigrania continua*.

Болестността е от 0,03 до 0,1%. Вероятно

истинската болестност, която не е добре проучена, достига до 4 - 5% от населението (13). То е по-често при юноши, отколкото при възрастни хора и в юношеска възраст е по-често от хроничното тензионно главоболие (11). Два пъти по-често се среща при жени и при тях започва в по-ранна възраст (13).

Етиологията не е известна, при 30% от пациентите започва във връзка с инфекция или простудно заболяване, при 12% - във връзка с хирургична операция и при 12% - във връзка с остър стрес (11). При 38% от пациентите има анамнеза за мигрена, тензионен-тип или друго главоболие (13). Предполага се инфекциозна етиология (вероятно активирани на латентен Epstein-Barr вирус). По-често започва през пролетта или есента, което вероятно е свързано с определена инфекция на централната нервна система, тригерираща аутоимунно неврогенно възпаление и сензитизация на ноцицептивните пътища (13). От друга страна в ликвора е намерено повишено ниво на проинфламаторния цитокин тумор некротизиращ фактор- α , който не се свързва с инфекция (11). При 29% от пациентите има анамнестични данни за фамилност (13). Обсъжда се ролята на стреса, хипермобилност на цервикалните стави и нарушен венозен дренаж на вътрешната югуларна вена.

Клинично главоболието започва внезапно между 20 и 30 годишна възраст при жени и около 50 годишна възраст при мъже (13). Може да започне между 12 и 78 годишна възраст (13). Поради внезапното начало 82% от пациентите могат да посочат точния ден и дори час на началото.

Главоболието е ежедневно, двустранно (64%), притискащо, стягащо (54%) или пулсиращо (55%), с умерена (61%) до силна (21%) интензивност (12). Локализира се в темпоралната или в темпоралната и други области на главата,

ретроорбитално (44%) и по-рядко (18%) обхваща цялата глава (13). При 79% от пациентите главоболието е през целия ден.

При повечето пациенти се добавят фотофобия (34%), фонофобия (37%), осмофобия (23%), гадене (55%), повръщане (12%), вертиго (11%) и болки в шията (8). При малко пациенти (9%) има симптоми на аура - зрителни фотопсии и зигзаговидни линии (13).

Заболяването протича в две форми - самоограничаваща се, която преминава без терапия до няколко месеца и рефрактерна на лечение (13).

Диагнозата се поставя по критериите на IHS, които изискват главоболието да продължава повече от 3 месеца. Главоболието трябва да бъде без ремисии от своята поява, поне през първите 3 дни. То трябва да отговаря поне на 2 от характеристиките: -двустранно, -притискащо или стягащо (но не пулсиращо), -със слаба до умерена интензивност, -да не се засилва от рутинна физическа активност, като ходене и изкачване по стълби (11). Трябва да бъдат налице един от трите симптома - фотофобия, фонофобия или леко гадене. Не бива да са налице умерено или силно гадене и повръщане. Главоболието не бива да бъде свързано с друго заболяване. С тези рестриктивни критерии от диагнозата се изключват пациентите с изразени симптоми на мигрена.

Диференциалната диагноза включва множество вторични главоболия със сходна характеристика, като главоболие при спонтанна интракраниална хипотензия, субарахноиден кръвоизлив, субдурален хематом, неоплазми, след травма, pseudotumor cerebri, дисекция на цервикалните вертебрални или каротидни артерии, мозъчна венозна тромбоза, хипотироидизъм, менингит, малформация на Chiari I тип и темпорален артериит (12). За тази цел е необходимо провеждане

на МРТ, лумбална пункция и изследване на кръв (8).

Прогнозата на заболяването при резистентната форма е неблагоприятна (13). То продължава десетилетия, дори и при агресивно лечение. Повечето пациенти започват да злоупотребяват с аналгетици.

Агрес за кореспонденция:

Проф. Д-р И. Миланов, г. м. н.
МБАЛНП "Св. Наум"

ул. Любен Русев №1, София 1113, България
тел.: 02/97 03 298; факс: 02/97 09 309
e-mail: milanovivan@yahoo.com

Address for correspondence:

I. Milanov, M.D., Ph.D., DSc.

University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"

Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria
tel.: +359 2/97 02 205; fax: +359 2/97 09 309
e-mail: milanovivan@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Diamond, M.L. Differential diagnosis of headache pain. In: Handbook of pain management. Tollison, C.D., Satterthwaite, J.R., Tollison, J.W., eds., Williams & Wilkins, Baltimore, 1994, 239-252.
2. Dodick, D., Pascual, J. Primary stabbing, cough, exertional, and thunderclap headaches. In: The Headaches. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 831-839.
3. Dodick, D.W., Wijdick, E.F.M., Ducros, A. Emergency headache including thunderclap headache. In: Wolf's headache and other head pain. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 747-765.

4. Evers, S., Lance, J.W. Primary headache attributed to sexual activity. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 841-845.
5. Friedman, D., Wall, M., Silberstein, S. Headache associated with abnormalities in intracranial structure or function: High cerebrospinal fluid pressure headache and brain tumor. In: *Wolf's headache and other head pain*. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 489-511.
6. Lipton, R.B., Silberstein, S.D., Dodick, D. Overview of diagnosis and classification. In: *Wolf's headache and other head pain*. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 29-43.
7. Lisotto, C., Rossi, P., Tassorelli, C., Ferrante, E., Nappi, G. Focus on therapy of hypnic headache. *J. Headache Pain*, 2010, 11, 349-354.
8. Newman, L.C., Grosberg, B.M., Dodick, D.W. Other primary headaches. In: *Wolf's headache and other head pain*. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 431-447.
9. Newman, L.C., Mosek, A. Hypnic headaches. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 847-850.
10. Pareja, J.A., Goadsby P.J. Hemicrania continua. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 851-854.
11. Robbins, M.S., Grosberg, B.M., Napchan, U., Crystal, S.C., Lipton, R.B. Clinical and prognostic subforms of new daily-persistent headache. *Neurology*, 2010, 74, 1358-1364.
12. Rossi, P., Tassorelli, C., Allena, M., Ferrante, E., Lisotto, C., Nappi, G. Focus on therapy: hemicrania continua and new daily persistent headache. *J. Headache and Pain*, 2010, 11, 259-265.
13. Rozen, T.D., Jensen, R. New daily persistent headache. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 855-857.
14. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Saper, J.R. Chronic daily headache including transformed migraine, chronic tension-type headache, and medication overuse headache. In: *Wolf's headache and other head pain*. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 315-377.
15. Sjaastad, O., Spierings, E.L., „Hemicrania continua“: another headache absolutely responsive to indomethacin. *Cephalgia*, 1984, 4, 65-70.
16. Swanson, J.W., Capobianco, D.J., Evers, S. Headaches in the elderly. In: *Wolf's headache and other head pain*. VIII edition. Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Dodick, D.W., eds., Oxford University Press, Inc., Oxford, 2008, 711-720.
17. Tfelt-Hansen, P., Rolan, P. b-adrenoreceptor blocking drugs in migraine prophylaxis. In: *The Headaches*. III edition. Olesen, J., Goadsby, P.J., Ramadan, N.M., Tfelt-Hansen, P., Welch, K.M.A., eds., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 519-528.
18. Vanast, W.J. New daily persistent headaches: definition of a benign syndrome. *Headache*, 1986, 26, 317-318.

ГЕНЕТИКА НА КЛАСТЪРНОТО ГЛАВОБОЛИЕ**РЕЗЮМЕ****ГЕНЕТИКА НА КЛАСТЪРНОТО ГЛАВОБОЛИЕ**

В. Грозева, проф. Ив. Миланов

*Катедра по неврология - МУ, София
МБАЛНП "Св. Наум" - София*

Кластерното главоболие (КГ) е било описано още преди 300 години. Резултатите от генетични проучвания предполагат, че генетични фактори имат роля в това заболяване. Положителната фамиленост обаче е несигурна, защото не са изяснени броя на засегнатите, размера на фамилията или връзката с пробанда. Генетичните епидемиологични проучвания показват, че роднините от първа линия са от 5 до 18 пъти, а тези от втора линия - един до три пъти по-прегрзположени да страдат от кластерно главоболие, отколкото общата популация. Унаследяването изглежда е автосомно-доминантно с ниска пенетрантност в някои фамилии, въпреки че е възможно и автосомно-рецесивно и мултифакторно унаследяване - в други. Описани са и конкордантни монозиготни двойки близнаци с КГ. В клинично проучване сред 370 датски пациенти, чрез сложен сегрегационен анализ, е установено, че типът на унаследяване е вероятно автосомно-доминантен, с по-голяма пенетрантност при мъжете. Проведено е проучване върху кохорта Италиански пациенти, страдащи от КГ, за да се установи дали определен алел или генотип на Clock гена би

SUMMARY**GENETICS OF CLUSTER HEADACHE**

V. Grozeva, Iv. Milanov

*University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"*

Cluster headache was first described 300 years ago. Several recent studies have suggested that genetic factors play a role in the disease. The positive family history is uncertain, because it does not specify the number of affected, family size or relation to the proband. Genetic epidemiological surveys indicate that first-degree relatives are five to 18 times, and second-degree relatives, one to three times-more likely to have cluster headache than the general population. Inheritance is likely to be autosomal dominant with low penetrance in some families, although there may also be autosomal recessive or multifactorial inheritance in others. In addition, monozygotic twin pairs with CH were described. In a clinical study among 370 Danish CH patients, it was found that the mode of inheritance was probably autosomal-dominant, with a higher penetrance in males. An association study in a cohort of Italian CH patients was performed to evaluate whether a particular allele or genotype of the Clock gene would modify the occurrence and the clinical features of the disease. An autosomal dominant mode of inheritance (probably with a low penetrance) is more likely than maternal mitochondrial inheritance, as in several families transmission from father to offspring occurs. Studies

могъл да модифицира появата и клиничната характеристика на това заболяване. Автозомно-доминантният тип на унаследяване (вероятно с ниска пенетрантност) е по-вероятен, отколкото майчиното-митохондриалното унаследяване. Проведени проучвания показват, че има малка вероятност CACNA1A генът да влияе върху спорадичното или фамилното КГ. По същия начин, проучвания за асоциирането на КГ с генетични маркери на синтазата на азотен оксид с 3092 T/C clock гените са отрицателни. Има данни, че HCRTR2 генът или свързан с него генетичен локус, значително модулира риска за възникване на КГ. Предполага се, че V308I -замяна на HCRTR2 може да се намесва в димеризацията на рецептора и така да повлиява неговата функционална активност. Данните потвърждават, че G1246A полиморфизмът на HCRTR2 гена може да модулира генетичния риск за развитие на КГ.

В заключение, кластърното главоболие вероятно е комплексно генетично заболяване, с вероятна фенотипна и генотипна хетерогенност, нуждаещо се от повече изследвания за генна идентификация.

Кластърното главоболие (КГ) е било описано още преди повече от 300 години от холандския лекар Nicolaas Tulp (3). По-рано се е наричало хистаминово, главоболие на Horton, мигренозна невралгия на Harris, невралгия на Sludger, невралгия на Vidian, еритропрозопагия на Bing, еритромелалгия на главата, петрозна невралгия на Gardner, сфенопалатинна невралгия и hemisrania periodica neuralgiformis. Наличието на толкова много наименования на заболяването отразява неяснотата относно неговата етиология (1). През последния век познанието за това заболяване се е разширило, както по отношение на клиничното наблюдение, така и по отношение на епидемиологичните данни (3).

investigating the CACNA1A gene indicate that the CACNA1A gene is unlikely to have a large impact on sporadic or familial CH. Likewise, association studies in CH with markers in nitric oxide synthase genes and with the 3092 T/C clock gene were negative. Some data from studies suggests that the HCRTR2 gene or a linked locus significantly modulates the risk for CH. In addition, It was suggested that the V308I substitution of the HCRTR2 may interfere with the dimerization process of the receptor, thereby influencing its functional activity. The data confirm that the G1246A polymorphism of the HCRTR2 gene may modulate the genetic risk for CH.

In conclusion the cluster headache is probably a complex genetic disorder, with possible phenotypic and genetic heterogeneity compounding attempts at gene identification.

КГ е първичен невро-вакуларен цефалгичен синдром и се характеризира с повторяща се, едностранна, краткотрайна атака от нетърпима болка в темпоралната и/или орбиталната област. Болката се счита за една от най-силните, позната при хората (14). Като допълнение към болката и асоциираните унислатерални автономни нарушения, характерни за синдрома, пациентите могат също да изпитат загене, фотофобия, ажитация или безпокойство.

КГ е рядко по честота, настъпва в по-малко от 1% от популацията (4). Скорошни епидемиологични проучвания показват, че честотата на кластърното главоболие е около един индивид на 500 (10).

Етиологията не е известна, има данни за наследственост, по-често при жени (11). Първоначално КГ се смятало за спорадично заболяване (5,6), но от 1990 било описано фамилно разпределение (5). По-нови проучвания потвърждават, че генетични фактори играят роля в етиологията на заболяването (6). Положителната фамилност обаче е несигурна, защото в проучванията не са изяснени броя на засегнатите, размера на фамилията или връзката с пробанда (11). Предполага се, че етиологията е мултифакторна, като участват, както генетични, така и фактори от околната среда (14). Все още няма ясен тип на унаследяване. При фамилните изследвания и изследванията върху двойки близнаци видът на трансмисията варира и количеството на наследственост е неясно (12). Публикувани са фамилии с членове, страдащи от КГ в 3 генерации. Фамилни проучвания са доказали повишения риск от заболяване при роднини от първа и втора линия на пациенти с КГ (5,6,14). Генетичните епидемиологични проучвания показват, че роднините от първа линия са от 5 до 18 пъти, а роднините от втора линия - един до три пъти по-предрасположени да страдат от кластерно главоболие, отколкото общата популация. Унаследяването изглежда е автозомно-доминантно с ниска пенетрантност в някои фамилии, въпреки че е възможно и автозомно-рецесивно и мултифакторно унаследяване - в други (10). Описани са и конкордантни монозиготни двойки близнаци с КГ (5,6). При фамилните случаи се установява антиципация - все по-ранно начало и все по-тежко протичане на заболяването при всяко следващо поколение (11).

В клинично проучване сред 370 датски пациента Russell et al. (5) установява 14 пъти по-висок риск за развитие на КГ при роднините от първа линия на пациенти с това заболяване и двойно по-голям риск при роднините от втора линия. Чрез сложен сегрегационен анализ е установено,

че типът на унаследяване е вероятно автозомно-доминантен, с по-голяма пенетрантност при мъжете. Резултатите обаче не са статистически значими (5).

Повишеното съотношение на мъжете към жените е характерно за този синдром. Вероятно се дължи на тенденции в начина на живот, приет вече и от повечето жени, като тютюнопушенето, алкохолната консумация и работата извън дома. Връзката между КГ и хормоните не е много силна. Хормоналното влияние върху хроничната форма на КГ при жените е обект на изследване (4).

Кандидат-генът за КГ би трябвало да обясни всички клинични характеристики на КГ, включващи стриктно едностранната болка, автономните черти и пароксизмалната поява. Нещо повече, той трябва да е отговорен и за периодичността и циркадния ритъм на атаките, предоминантната поява при мъжете, непълната пенетрантност и асоциацията с тютюнопушенето. Очевидно биха могли да участват голям брой възможни гени, включително clock-гените и гените, свързани с болката.

До момента са проведени само няколко молекулярни генетични проучвания във връзка с КГ (5). Проведено е проучване върху кохорта Италиански пациенти, страдащи от КГ, за да се установи дали определен алел или генотип на Clock гена би могъл да модифицира появата на клиничната характеристика на това заболяване. Резултатите от него предполагат, че 3092 T-->C полиморфизмът на Clock гена не играе важна роля (8).

При пациент с КГ, без данни за фамилност (5) е установена 3243-точкова мутация в тромбозитната tRNALeu(UUR) и митохондриална миопатия, енцефалопатия и инсултноподобни епизоди (MELAS). Установен е пациент с КГ и фамилна хронична прогресивна външна офталмоплегия и мултиплени делеции на митохондриалната ДНК (5). Двата случая предполагат връзка между

митохондриалната ДНК и КГ. Последователни проучвания не можаха да потвърдят тези открития при групи пациенти с КГ (5). Това не е изненадващо, тъй като от публикуваните родословия на пациенти с КГ става ясно, че автозомно-доминантният тип на унаследяване (вероятно с ниска пенетрантност) е по-вероятен, отколкото майчиното-митохондриалното унаследяване, както и настъпилото при няколко фамилии предаване от баща на поколение (5).

CACNA1A генът е изследван в две проучвания за КГ през 2001 година (5). Pinessi L. et al. 2005 съобщават също, че не са намерени мутации в CACNA1A и NOS гените при пациенти с КГ (6). Тези негативни проучвания показват, че CACNA1A генът е малко вероятно да има влияние върху спорадичното или фамиалното кластерно главоболие.

По същия начин, са негативни и проучвания за асоциирането на главоболието с маркери на гените за синтетазата на азотен оксид (5).

Описана е значителна асоциация между 1246 G>A полиморфизма на хипокретин рецептор-2 (HCRTR2) гена и заболяването (5,7). Тази асоциация е потвърдена от голямо проучване в Германия, върху 226 пациента с КГ и 266 контроли. Авторите доказват, че този генотип и алелно разпределение варира значително между пациентите и контролите. Хомозиготните носители на G-алела имат двойно по-голям риск за развитие на КГ (13). Техните данни потвърждават доказаното от предишни проучвания, че полиморфизмът G1246A в гена за хипокретиновия рецептор 2 (HCRTR2) се асоциира с риска за възникване на КГ (13). HCRTR2 генът или свързан с него генетичен локус, значително модулира риска за възникване на КГ. Като допълнение, те предполагат, че V308I - замяна на HCRTR2 може да се намесва в димеризацията на рецептора и така да повлиява неговата функционална активност (7).

Направен е мета-анализ на публикувани изследвания случаи-контроли, изучаващи връзката между полиморфизми на HCRTR2 гена и риска от поява на КГ. Включени са три проучвания, проведени в пет различни европейски страни, с 593 случая и 599 контроли. Алел G на G1246A HCRTR2 полиморфизма е сигнификантно асоцииран с КГ. Носители на GG генотип показват висок риск за развитие на заболяването, в сравнение с останалите генотипове. Данните потвърждават, че G1246A полиморфизмът на HCRTR2 гена може да модулира генетичния риск за развитие на КГ (9). Независимо от това, броят на проучванията, изследващи генетичните варианти, включени в патофизиологията на КГ е ограничен.

HCRTR2 1246G > A и ADH4 925A > G полиморфизми се асоциират с КГ. Първият е доказан и може да засегне хипоталамичната хипокретинова система. Изглежда обаче, той отговаря само за част от генетичната чувствителност за КГ. Участват и допълнителни, както генетични, така и фактори на средата.

Генетичните изследвания върху КГ са изключително трудни, поради комплексната етопатогенеза на това заболяване и ниската му заболяемост и болестност (12). Малките родословия усложняват генетичните проучвания. Към настоящия момент са направени само генетични изследвания върху ограничена извадка, като резултатите показват асоциация с HCRTR2 гена, които участва също в регулацията на хронобиологичните ритми.

В заключение, кластерното главоболие вероятно е комплексно генетично заболяване, с вероятна фенотипна и генотипна хетерогенност, нуждаещо се от повече изследвания за генна идентификация (2). Нужни са бъдещи колаборативни мултицентрови проучвания върху голям клинично-добре дефиниран материал, за да се достигне по-добро разбиране на комплексния генетичен фон стоящ зад КГ (5,14).

Адрес за кореспонденция:

Д-р В. Грозева

Многопрофилна болница за активно лечение по неврология и психиатрия "Св. Наум",
ул. "Любен Русев" 1, София 1113, България
e-mail: v.grozeva@yahoo.com

Address for correspondence:

V. Grozeva, M.D.

University Hospital for Neurology
and Psychiatry "St. Naum"
Luben Russev Str. 1, 1113 Sofia, Bulgaria
e-mail: v.grozeva@yahoo.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Миланов, И. Главоболне. В: Неврология. Миланов, И., Янчева, Ст. под ред., Неврология. Медицина и Физкултура, София, 2007, 645 - 655.
2. Vaumber L, Sjustrand C, Leone M, A genome-wide scan and HCRTR2 candidate gene analysis in a European cluster headache cohort. In: Neurology, 2006, 27, 66, 12, 1888-1893.
3. Broner, S.W., Cohen J.M. Epidemiology of cluster headache. In: Curr. Pain Headache Rep., 2009, 13, 2, 141-146.
4. Finkel, A.G., Epidemiology of Cluster Headache. Headache, 2011, 51, 2, 201-207.
5. Maagdenberg, A.M., Terwindt, G.M. Genetics of Headaches, In: Handbook of Clinical Neurology, Vol 97 (3rd series) Headache Aminoff M. J., Boller F., Swaab D. F.; 2011 p. 93
6. Pinessi, L., Rainero, I., Rivoiro, C. Genetics in Cluster headache: an update. J. Headache Pain, 2005, 6, 4, 234-236.
7. Rainero, I., Gallone, S., Rubino, E., Haplotype analysis confirms the association between the HCRTR2 gene and cluster headache. Headache, 2008, 48, 7, 1108-1114.
8. Rainero, I., Rivoiro, C., Gallone, S. Lack of association between the 3092 T->C Clock gene polymorphism and cluster headache. Cephalgia, 2005, 25, 11, 1078-1081.
9. Rainero, I., Rubino, E., Valfrù, W. Association between G1246A polymorphism of the hypocretin receptor 2 gene and cluster headache - a meta-analysis. J. Headache Pain, 2007, 8, 3, 152-156.
10. Russel, M.B. Epidemiology and genetics in Cluster headache. Lancet Neurol., 2004, 3, 5, 279-283.
11. Russel, M.B. Genetics in Primary Headaches. J. Headache Pain, 2007, 8, 3, 190-195.
12. Schürks, M. Genetics of Cluster headache. Curr Pain Headache Rep., 2010, 14, 2, 132-139.
13. Schürks, M., Kurth, T., Geissler, I. Cluster headache is associated with G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene. Neurology, 2006, 27, 66, 12, 1917-1219.
14. Sjustrand, C. Genetic aspects of cluster headache. Expert Rev. Neurother., 2009, 9, 3, 359-368.