

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

FRANKO BATINOVIĆ

KLINIČKE OTONEUROLOŠKE SPECIFIČNOSTI I
PSIHIJATRIJSKI KOMORBIDITETI U BOLESNIKA S
VESTIBULARNOM MIGRENOM

DOKTORSKI RAD

SPLIT, 2025.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

FRANKO BATINOVIĆ

KLINIČKE OTONEUROLOŠKE SPECIFIČNOSTI I
PSIHIJATRIJSKI KOMORBIDITETI U BOLESNIKA S
VESTIBULARNOM MIGRENOM

DOKTORSKI RAD

MENTOR:

Prof. dr. sc. ZORAN ĐOGAŠ, dr. med.

SPLIT, 2025.

Doktorska disertacija izrađena je u sklopu sveučilišnog poslijediplomskog doktorskog studija Translacijska istraživanja u biomedicini (TRIBE) Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu pod vodstvom prof. dr. sc. Zorana Đogaša, dr. med. Klinička istraživanja provedena su na Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata u Kliničkom bolničkom centru Split.

Objavljeni znanstveni radovi na kojima se temelji doktorska disertacija:

1. Batinović F, Sunara D, Košta V, Pernat M, Mastelić T, Paladin I, Pleić N, Krstulović J, Đogaš Z. Psychiatric Comorbidities and Quality of Life in Patients with Vestibular Migraine and Migraine without Vertigo: A Cross-Sectional Study from a Tertiary Clinic. *Audiol Res.* 2024 Sep 5;14(5):778-789. doi: 10.3390/audiolres14050065. (čimbenik odjeka 2,1)
2. Batinović F, Sunara D, Pleić N, Košta V, Gulišija J, Paladin I, Hrgović Z, Maglica M, Đogaš Z. Clinical Features, Video Head Impulse Test, and Subjective Visual Vertical of Acute and Symptom-Free Phases in Patients with Definite Vestibular Migraine. *Biomedicines.* 2025; 13(4):825. doi: 10.3390/biomedicines13040825. (čimbenik odjeka 3,9)

ZAHVALA

Hvala mojim roditeljima, Vesni i Nikoli, na odgoju i životnim vrijednostima koje su oblikovale moj put.

Hvala mojoj obitelji, Eni i Arnu, na strpljenju i potpori.

Hvala mojim mentorima, prof. dr. sc. Zoranu Đogašu i dr. Davoru Sunari, na konstruktivnim prijedlozima i naprednim idejama koje su oblikovale ovu doktorsku disertaciju.

Hvala prof. dr. sc. Krešimiru Doliću, nekadašnjem predstojniku Klinike za radiologiju, a danas ravnatelju Kliničkoga bolničkog centra Split, koji je našim bolesnicima precizno očitao nalaze magnetske rezonancije mozga.

Zahvaljujem se predstojniku Klinike za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata Kliničkoga bolničkog centra Split, prof. dr. sc. Mirku Kontiću, i kolegama s Klinike koji su izravno ili neizravno pomogli u stvaranju ove doktorske disertacije.

Posebnu zahvalnost izražavam dr. sc. Nikolini Pleić, mag. math. na nesebičnoj pomoći.

Konačno, zahvaljujem profesorima s poslijediplomskoga studija TRIBE, koji su me poučili osnovama pisanja znanstvenoga rada.

Upornost je ključ, a ovo je tek početak.

Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Vestibularna migrena	1
1.2. Epidemiologija vestibularne migrene.....	2
1.3. Patofiziologija vestibularne migrene	3
1.4. Dijagnostički kriteriji i klasifikacija vestibularne migrene	5
1.5. Dijagnostički izazovi i kliničke značajke vestibularne migrene	8
1.6. Psihijatrijski i zdravstveno-ekonomski aspekti vestibularne migrene.....	10
1.7. Liječenje vestibularne migrene.....	11
1.8. Problematika koju proučava doktorska disertacija	13
2. CILJEVI	15
2.1. Primarni ciljevi disertacije	15
2.2. Sekundarni ciljevi disertacije.....	15
3. HIPOTEZE	15
4. ISPITANICI I POSTUPCI.....	16
4.1. Ustroj istraživanja.....	16
4.2. Ispitanici i postupci prve studije.....	16
4.3. Ispitanici i postupci druge studije.....	22
5. REZULTATI	29
5.1. Rezultati prve studije.....	29
5.2. Rezultati druge studije.....	42
6. RASPRAVA.....	51
7. ZAKLJUČCI	60
8. LITERATURA	61
9. SAŽETAK.....	68
10. SUMMARY	70
11. ŽIVOTOPIS	72

Popis oznaka i kratica

ANOVA - analiza varijance (engl. *analysis of variance*)

bHIT - test impulsa glave uz bolesničku postelju (engl. *bedside Head Impulse Test*)

CGRP - peptid povezan s genom kalcitonina (engl. *calcitonin gene-related peptide*)

COVID-19 - pandemija koronavirusa 19 (engl. *corona virus disease 2019*)

CT - kompjutorizirana tomografija (engl. *computed tomography*)

DHI - upitnik o smetnjama uzrokovanim vrtoglavicom (engl. *Dizziness Handicap Inventory*)

DSM - Dijagnostički i statistički priručnik mentalnih poremećaja (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

HADS - bolnička ljestvica tjeskobe i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*)

HC - zdravi ispitanici (engl. *healthy controls*)

HINTS - test impulsa glave, nistagmus, test vertikalne devijacije pogleda (engl. *Head Impulse Test, Nystagmus, Test of Skew*)

HORLA - hitna otorinolaringološka ambulanta

ICHD - Međunarodna klasifikacija poremećaja s glavoboljom (engl. *International Classification of Headache Disorders*)

KBC - Klinički bolnički centar

LMM - linearni mješoviti model (engl. *linear mixed model*)

MARD - Migrene povezane s tjeskobom i vrtoglavicom (engl. *Migraine Anxiety Related Dizziness*)

MO - bolesnici s migrenskim glavoboljama bez vrtoglavice (engl. *migraine only patients*)

MRI - magnetska rezonancija (engl. *magnetic resonance imaging*)

NRS - brojčana ljestvica (engl. *numeric rating scale*)

ORL - otorinolaringologija

OSF - platforma za preregistraciju znanstvenih radova (engl. *Open Science Framework*)

SD - standardna devijacija (engl. *standard deviation*)

SF-36 - kratki obrazac 36 (engl. *Short Form-36*)

STROBE - smjernice za osnaživanje izvještavanja u presječnim kliničkim studijama (engl. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*)

SVV - subjektivna vizualna vertikalna (engl. *subjective visual vertical*)

sVM - sigurna vestibularna migrena

UBO - nespecifične hiperintenzivne lezije (engl. *unidentified bright objects*)

vHIT - video test impulsa glave (engl. *video Head Impulse Test*)

VM - vestibularna migrena (engl. *vestibular migraine*)

VV - vizualna vertikalna (engl. *visual vertical*)

VOR - vestibulo-okularni refleks (engl. *vestibulo-ocular reflex*)

1. UVOD

1.1. Vestibularna migrena

Vestibularna migrena (VM) najčešća je vrsta centralne epizodne vrtoglavice, u kojoj se isprepliću migrenski simptomi i vestibularna disfunkcija (1, 2). Riječ je o vrlo složenom otoneurološkom poremećaju koji i danas, osobito zbog simptoma vrtoglavice, izaziva brojne nejasnoće i pitanja (2). Prvi je put opisana 2001. godine kao zaseban dijagnostički entitet i kao inačica migrene koju obilježavaju vestibularni i migrenski simptomi (3). Kroz povijest su se za VM koristili brojni nazivi: od migrenske vrtoglavice, preko benigne paroksizmalne vrtoglavice i vestibulopatije povezane s migrenom, pa sve do „kameleonske vrtoglavice“ (4-7).

Dijagnostički kriteriji za VM objavljeni su 2012. godine, kada su Međunarodno društvo za glavobolje i Bárányjevo društvo uskladili prve smjernice za dijagnosticiranje VM-a (8, 9). Od tada je VM postala zaseban klinički entitet, a znanstveni interes za ovu dijagnozu značajno je porastao (8). Napadaji VM-a mogu se javiti kao napadi spontane ili položajne vrtoglavice, morske bolesti (kinetoze), posturalne nesigurnosti i vizualno potaknute vrtoglavice – pojedinačno ili u kombinaciji (8). U asimptomatskoj fazi bolesti, velika većina bolesnika s VM-om ima normalne rezultate otoneurološkog pregleda, kao i audiometrijskog, vestibularnog i neuroradiološkog testiranja (10).

Glavna značajka VM-a je varijabilnost i nespecifičnost (7). Bolesnici u kojih se sumnja na VM trebaju proći klinički pregled neurologa i otorinolaringologa kako bi se isključili drugi vestibularni sindromi koji se često preklapaju s VM-om (11, 12). Također, važno je pravodobno obaviti psihijatrijski pregled zbog neprepoznatih psihijatrijskih komorbiditeta, koji značajno utječu na kvalitetu života i svakodnevno funkcioniranje bolesnika s VM-om (13).

Zbog svoje varijabilnosti i složenosti, unatoč postojećim dijagnostičkim kriterijima, VM ostaje najčešće zanemarena dijagnoza u hitnim otoneurološkim ambulantama (14). Štoviše, to nije samo znanstveni problem, već se sve više piše o psihijatrijskim i socioekonomskim posljedicama VM-a, pa se u novije vrijeme opisuje i kao biopsihosocijalni poremećaj (7, 13). Nedovoljno razjašnjena patofiziološka povezanost između mozga i unutarnjeg uha, sve učestalija prevalencija, psihijatrijski komorbiditeti, te nedostatak kontroliranih, kliničkih, randomiziranih studija i meta-analiza o

dijagnostici i liječenju VM-a čine ovu dijagnozu velikim izazovom za neurologe i otorinolaringologe (7).

1.2. Epidemiologija vestibularne migrene

Znanstvena osnova za današnje razumijevanje VM-a temelji se na nizu epidemioloških studija o migreni i VM (6, 8, 14). Migrena je druga najčešća primarna glavobolja u Hrvatskoj, odmah nakon tenzijskih glavobolja (15). Također, migrenske glavobolje predstavljaju vodeći uzrok onesposobljenosti na globalnoj razini te su povezane s izraženom genetskom predispozicijom (16). Kod osoba čiji jedan roditelj ima migrenu u anamnezi, relativni rizik za razvoj migrene iznosi 40%, dok se taj rizik povećava na 75% ako oba roditelja imaju povijest migrenskih glavobolja (16).

U svijetu približno 16% ljudi boluje od migrenskih glavobolja, a svaki deseti bolesnik s migrenskom glavoboljom tijekom života razvije VM (9, 14). Vestibularna migrena najčešći je oblik ponavljajuće spontane vrtoglavice uzrokovane migrenom (17). Migrenske glavobolje i vrtoglavice pojavljuju se zajedno tri puta češće nego što bi se očekivalo slučajnim preklapanjem (17).

Prema dosadašnjim istraživanjima u Hrvatskoj, migrenska glavobolja (s aurom ili bez nje) pojavljuje se s učestalošću od 7,5%, pri čemu je češća u kontinentalnim područjima i urbanim sredinama, osobito među ženama s višim stupnjem obrazovanja (15). Jednogodišnja prevalencija VM-a razlikuje se ovisno o literaturi, a općenito iznosi od 1% (6) do 3% svjetske odrasle populacije (7, 14). Najčešće se javlja u radno sposobnih žena u četrdesetim godinama života (14).

Unatoč svojoj učestalosti, dijagnoza VM-a često ostaje klinički neprepoznata, ponajprije zbog nespecifične simptomatologije (10). Štoviše, zbog manjkave anamneze, samo 8-20% bolesnika sa simptomima migrenske vrtoglavice dobije ispravnu kliničku dijagnozu već nakon prvog posjeta liječniku (14, 18). Trenutačno razumijevanje i prihvaćanje VM-a kao zasebne dijagnoze raste (7). U posljednjem desetljeću zabilježeno je naglo povećanje broja objavljenih radova o VM u bazi PubMed, a u novije se vrijeme u stručnoj literaturi koristi i naziv „tiha pandemija“ (7, 19).

Vestibularna migrena pogađa gotovo četvrtinu bolesnika koji pate od vestibularnih simptoma (10). Dijagnoza je često podcijenjena, premda je riječ o najčešćem uzroku centralne vrtoglavice (7). Samo 50% bolesnika s vrtoglavicom upućuje se na obradu u tercijarne zdravstvene ustanove, što nerijetko dovodi do pogrešne dijagnoze (12). Stoga je važno da, osim neurologa i otorinolaringologa, i liječnici primarne zdravstvene zaštite razumiju i prepoznaju kliničku sliku te

posljedice VM-a, budući da je mala vjerojatnost da se neće susresti s tom dijagnozom u radu s bolesnicima koji pate od poremećaja ravnoteže.

1.3. Patofiziologija vestibularne migrene

Iako je VM najčešći uzrok ponavljajućih vrtoglavica, njezina patogeneza još uvijek nije u potpunosti razjašnjena (1, 12). Dijagnostički kriteriji za VM, doneseni 2012. godine, ubrzali su istraživačke napore usmjerene prema boljem razumijevanju patofizioloških mehanizama i strategija liječenja (20).

Na neuroanatomskoj razini, VM predstavlja primjer integriranoga preklapanja između središnjih migrenskih i vestibularnih puteva (2). Većina predloženih mehanizama nastanka VM-a proistječe iz pretpostavljene patofiziologije migrenske glavobolje (20). Brojne su teorije o nastanku boli u migrenskom napadaju, pri čemu se najčešće spominje povećana osjetljivost trigeminovaskularnoga refleksa (2), potaknuta djelovanjem neuropeptida poput peptida povezanoga s genom za calcitonin (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP), serotoninu, tvari P i neurokinina A (2, 21).

Primjerice, CGRP se oslobađa iz živčanih završetaka trigeminalnog živca i djeluje kao snažan medijator neurogene upale i vazodilatator moždanih krvnih žila (22). Vazodilatacija intrakranijskih i meningealnih krvnih žila izaziva bol kao posljedicu aktivacije trigeminalnog živca, koji ima važnu ulogu u inicijaciji migrenske glavobolje (2). Istodobno se razvija „sterilan“ upalni odgovor krvnih žila mozga, potaknut aktivacijom trigeminalnog živca, što pridonosi intenzitetu i trajanju migrenskih simptoma (20).

Neurobiološka preklapanja između migrenskih i vestibularnih puteva potvrđuju hipotezu da je VM podvrsta migrene s izraženim vestibularnim simptomima (2). Patofiziološki mehanizmi VM-a najčešće uključuju povećanu podražljivost na razini vestibulo-cerebelarno-talamičke moždane mreže, s naglašenom aktivnošću u moždanome deblu i malome mozgu (22). Povećana osjetljivost navedenih struktura onemogućuje inhibiciju signala trigeminovaskularnoga refleksa, čime se potiče razvoj migrenske kliničke slike (23). Štoviše, neuroanatomske studije ukazuju na izraženu interakciju između spinalne trigeminalne jezgre i vestibularne jezgre u moždanome deblu, što uvelike pridonosi recipročnoj aktivnosti migrenskog i vestibularnog moždanog sustava (2).

S obzirom na to da trigeminalni živac sudjeluje u inervaciji krvnih žila labirinta, neurogena upala posredovana vazoaktivnim neuropeptidima u perivaskularnim završecima trigeminalnog živca može

potaknuti otpuštanje medijatora upale u unutarnje uho i aktivirati trigemino-vestibulo-kohlearni refleks, koji objašnjava gubitak ravnoteže i slušne fenomene u bolesnika s VM-om (10, 20).

Osim trigeminalnog živca i moždanog debla, kao središnji čimbenici patofiziologije VM-a često se ističu neurokemijska modulacija lokusa coeruleusa i jezgara raphe (2, 7). Riječ je o moždanim strukturama koje moduliraju trigeminalne nociceptivne signale (20). Jezgre raphe, smještene u području sive moždane tvari, sadrže približno 65% ukupne moždane koncentracije serotonina, dok locus coeruleus sadrži čak 96% ukupnog norepinefrina u mozgu (24). Serotonin povećava osjetljivost bolnih receptora u velikim krvnim žilama i aktivira receptore za bol u trigeminalnom živcu (23). Navedene moždane strukture i neurotransmiteri ključni su za kaskadni sustav razvoja boli u migrenskom napadaju te potiču pojavu kortikalno šireće depresije mozga, za koju se smatra da je temelj migrenske aure. Ova pojava aktivira aferentne završetke trigeminalnog živca u krvožilnom sustavu moždanih ovojnica (2). Kortikalno šireća depresija može zahvatiti područja moždane kore odgovorna za obradu vestibularnih informacija (2, 20). Međutim, funkcionalnim radiološkim snimkama mozga bolesnika s VM-om pretpostavljeno je da se patološki proces primarno odvija u senzornoj integraciji i obradi vestibularnih i nociceptivnih informacija, kao posljedica vestibulo-talamo-kortikalne disfunkcije (20).

Locus coeruleus i jezgre raphe predstavljaju ključne ciljeve u farmakoterapiji migrene i VM-a jer generiraju perceptivne odgovore na vestibularne, vizualne, propioceptivne i somatosenzorne vanjske podražaje (2, 20). Osim toga, poznato je da su migrene i VM-a često povezane s psihijatrijskim komorbiditetima, osobito s tjeskobom i depresijom, koje se na molekularnoj razini očituju disfunkcijom neuropeptidnih sustava, uključujući serotoninski i epinefrinski sustav lokusa coeruleusa i jezgara raphe (13, 21).

Na toj osnovi leži i dokazana učinkovitost anksiolitičke farmakoterapije u smanjenju učestalosti napada migrenskih vrtoglavica u bolesnika s VM-om i istodobnim psihijatrijskim komorbiditetima (25).

U patofiziologiji VM-a svakako treba spomenuti Purkinjeove stanice vestibularnog dijela malog mozga, koje imaju ključnu ulogu u simptomatskoj fazi VM-a i prijenosu senzomotoričkih vestibularnih odgovora (2, 22). Pozitronskom emisijskom tomografijom u bolesnika s aktivnom VM-om zabilježena je izražena aktivacija cerebelarnih, talamičkih i parijetalno-temporalno-inzularnih regija mozga (22).

Zaključno, patogeneza VM-a temelji se na vestibulo-cerebelarno-talamičkoj disfunkciji, s naglaskom na ulogu maloga mozga, lokusa coeruleusa i jezgara raphe (2, 22). Pritom je

patofiziologija više povezana s upalnim procesima trigeminalnog živca nego s vazodilatacijom moždanih krvnih žila, na što upućuje i ograničena učinkovitost vazoaktivnih triptana u liječenju akutne VM-a (19). Aferentni i eferentni dijelovi trigeminalnog živca reprezentativan su primjer patofiziološke interakcije između mozga i unutarnjeg uha, odnosno migrenske glavobolje i VM-a (20).

Genetska istraživanja u bolesnika s migrenom i VM-om zasad su manjkava i kontradiktorna (2). Nije dokazana značajna povezanost između genskih mutacija u metabolizmu kalcija (putem kalcijevih kanala i CGRP) i pojave VM-a u bolesnika s obiteljskom hemiplegičnom migrenom (26). S druge strane, kod žena s VM-om i pozitivnom obiteljskom anamnezom na VM, utvrđena je genska mutacija na specifičnome lokusu kromosoma 11 (27).

Klinička istraživanja potvrđuju da se VM češće javlja kod žena te u osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom za migrenske glavobolje (10, 28). Zbog preklapanja neurokemijskih i genetskih čimbenika u razvoju migrenskih glavobolja i vestibularnih simptoma, s farmakoterapijskog stajališta bilo bi korisno istražiti zajednička genetska mjesta na molekularnoj razini koja bi mogla otvoriti put prema ciljanom lijeku za VM (26).

1.4. Dijagnostički kriteriji i klasifikacija vestibularne migrene

Dijagnoza VM-a utemeljena je isključivo na kliničkoj procjeni, koja zahtijeva temeljitu anamnezu, strukturirani otoneurološki pregled te dobro razvijene kliničke i komunikacijske vještine (10). U cilju standardizacije dijagnostičkog postupka, Bárányjevo društvo je 2012. godine, u suradnji s Međunarodnim društvom za glavobolje, objavilo dijagnostičke kriterije za VM, koji su poslije uključeni u Međunarodnu klasifikaciju poremećaja s glavoboljom, 3. izdanje (engl. *International Classification of Headache Disorders*, ICHD-3) (8, 17, 19).

Prema Bárányjevim dijagnostičkim kriterijima, postoje dvije vrste VM-a (8):

1. Sigurna vestibularna migrena (sVM)
2. Vjerojatna vestibularna migrena

Dijagnostički kriteriji za sVM prikazani su u **Tablici 1**.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za sVM prema sporazumu Bárányjevog društva i Međunarodnog društva za glavobolje

Kriterij	Opis
A.	Najmanje 5 epizoda vestibularnih simptoma umjerenog do jakog intenziteta, trajanja od 5 minuta do 72 sata
B.	Trenutačna ili prethodna dijagnoza migrene, sa ili bez aure, prema ICHD-3
C.	Najmanje 50% epizoda vestibularnih simptoma mora biti praćeno jednim ili više sljedećih migrenskih obilježja: 1. Glavobolja s najmanje dvije značajke: – jednostrana lokalizacija – pulsirajući karakter – umjerena ili jaka bol – pogoršanje pri fizičkoj aktivnosti 2. Fotofobija i/ili fonofobija 3. Vizualna aura
D.	Simptomi se ne mogu bolje objasniti drugim vestibularnim ili neurološkim poremećajem prema ICHD-3

ICHD-3: treće izdanje Međunarodne klasifikacije poremećaja s glavoboljom.

Kao što je prikazano u **Tablici 1**, sVM zahtijeva pet ili više dokumentiranih napadaja vestibularnih simptoma - uključujući spontanu ili položajnu vrtoglavicu, vizualno potaknutu vrtoglavicu, vizualno zaostajanje, oscilopsiju ili osjećaj nestabilnosti (10, 29). Navedeni simptomi moraju biti povezani s migrenskom glavoboljom (tipično pulsirajućeg karaktera, umjerenog do jakog intenziteta, u trajanju od 4 do 72 sata), uz najmanje jednu migrensku značajku (mučnina, fotofobija, fonofobija, pogoršanje pri naporu itd.) u više od 50% napadaja vestibularnih simptoma (30).

Vjerojatna VM dijagnosticira se u bolesnika koji ispunjavaju kriterije za VM, ali nemaju jasne migrenske ili vestibularne značajke. U tih bolesnika može doći do ponavljanih napadaja vrtoglavice i migrenske anamneze, ali bez dovoljno specifičnih znakova za postavljanje dijagnoze sVM-a (8). Dakle, sVM podrazumijeva jasno ispunjavanje svih dijagnostičkih kriterija, uključujući učestale

epizode vestibularnih simptoma povezane s migrenskim napadima, što omogućuje postavljanje čvrste dijagnoze. S druge strane, vjerojatna VM obuhvaća bolesnike u kojih postoje vestibularni simptomi koji pobuđuju sumnju na VM, ali nisu dovoljno specifični ili ne zadovoljavaju sve kriterije za sigurnu dijagnozu, zbog čega ostaje otvorena mogućnost drugih uzroka ili varijacija bolesti (8).

Vremenski odnos između migrenske glavobolje i vestibularnih simptoma vrlo je varijabilan (9, 10). Spontana vrtoglavica, položajna vrtoglavica i vrtoglavica izazvana jakim vizualnim podražajima najčešći su vestibularni simptomi u bolesnika s VM-om (8, 10, 12). Spontana vrtoglavica podrazumijeva iznenadnu iluziju okretanja prostora oko vlastite osi u bolesnika koji je prethodno bio potpuno zdrav, dok položajna vrtoglavica nastaje nakon naglog pokreta glavom ili tijekom mijenjanja položaja, poput ležanja i posjedanja (8). Vizualno izazvana vrtoglavica pojavljuje se prilikom iznenadnog izlaganja složenim i intenzivnim vizualnim podražajima (10). Migrenska aura je kortikalni fenomen u mozgu koji traje od 5 do 60 minuta, a najčešće se manifestira vidnim simptomima poput svjetlaca, bljeskova i skotoma (21). Vestibularni simptomi, kao i migrenska aura, mogu prethoditi glavobolji, pojaviti se istodobno s glavoboljom ili se javiti nakon što glavobolja već popusti (10). Dominantno kliničko obilježje VM-a je vrtoglavica, dok sama glavobolja najčešće ostaje u drugom planu (31). Simptomi poput mučnine i povraćanja nespecifična su obilježja koja često prate napadaje VM-a (19). Zbog heterogenosti kliničke slike, nedostatka objektivnih dijagnostičkih testova i ograničenih patofizioloških podataka o VM, neki autori postavljaju pitanje treba li napraviti ponovnu evaluaciju postojećih dijagnostičkih kriterija za VM (20). Konačan odgovor na to uvelike ovisi o budućim rezultatima randomiziranih kontroliranih kliničkih studija na bolesnicima sa sVM-om, koje će omogućiti brže i preciznije postavljanje dijagnoze sVM-a.

1.5. Dijagnostički izazovi i kliničke značajke vestibularne migrene

Izazovi u dijagnosticiranju VM-a proistječu iz širokog spektra simptoma i nedostatka specifičnih dijagnostičkih testova (10, 18). Ključnu ulogu u postavljanju dijagnoze ima detaljna anamneza migrenskih i vestibularnih simptoma, uz strukturirani otoneurološki pregled, s posebnim naglaskom na procjenu bulbomotorike tijekom akutnog napadaja VM-a (8, 10). Od posebne važnosti za dijagnozu VM-a je ciljano ispitivanje povijesti bolesti, budući da rezultati dijagnostičkih testova u bolesnika s VM-om značajno variraju (2, 10). Treba imati na umu da svaki drugi bolesnik s VM-om ima pozitivnu obiteljsku anamnezu, najčešće na migrenske glavobolje (28). Najpoznatiji provokacijski čimbenici za migrensku glavobolju uključuju jake zvukove, mirise, post, dehidraciju, predmenstrualno razdoblje u žena, promjene tlaka zraka, te odlazak na odmor nakon stresnog razdoblja (32). U skladu s navedenim, najčešći okidači VM-a su stres, jaka svjetla, nagle meteorološke promjene i deprivacija sna. Najčešće pridružene bolesti kod VM-a uključuju klasičnu migrensku glavobolju, kinetoze i tjeskobu (10).

Bolesnici s VM-om najčešće imaju prodromalne migrenske simptome, kao što su fotofobija, fonofobija i mučnina, praćene epizodnim vrtoglavicama koje traju od pet minuta do tri dana (10). Epizodne vrtoglavice mogu biti spontane, položajne ili vizualne (12).

Tijekom akutnog napadaja VM-a, bolesnici u otoneurološkom pregledu mogu pokazivati značajke periferne i centralne vrtoglavice (18). Vestibularnu migrenu treba razlikovati od najčešće otološke vrtoglavice - benigne paroksizmalne položajne vrtoglavice (BPPV), ponajprije pitanjima o migrenskim simptomima (pulsirajuća glavobolja, fotofobija, fonofobija, mučnina) i trajanju rotatorne vrtoglavice (u BPPV-u simptomi najčešće traju do jedne minute), a potom ispitivanjem položajnih testova (19). Provokacijski nistagmus u Dix-Hallpike položajnom testu kod BPPV-a obično je visokog intenziteta i usmjeren prema PK kojeg podražujemo (10). Nekoliko vestibularnih epizodnih sindroma može se preklapati u jednog bolesnika s VM-om (20). Prva zamka u diferencijalnoj dijagnozi VM-a je Menierova bolest (20). Naime, VM je deset puta češća od Menierove bolesti (19). Bolesnike s Menierovom bolešću razlikujemo od bolesnika s VM-om prema trajanju simptoma i rezultatima audiometrijskih testova, uključujući jednogodišnje snimanje sluha tonskom audiometrijom (19, 20). Osjećaj rotacijske vrtoglavice u Menierovoj bolesti traje od 20 minuta do 12 sati, a prisutan je fenomen fluktuacije sluha na ponavljajućim tonskim audiogramima (19, 20).

Bolesnici u simptomatskoj fazi VM-a, pri ispitivanju bulbomotorike, najčešće imaju spontani nistagmus slabe jakosti pri dokidanju vizualne fiksacije te centralni položajni nistagmus koji se ne

podudara s PK unutarnjeg uha kojeg ispituje u položajnom testu (33). Također, u akutizaciji bolesti provokacijski nistagmus u položajnim testovima može biti horizontalan, vertikalni i torzijski (33). Studije su pokazale da većina bolesnika s VM-om u asimptomatskoj fazi bolesti ima normalne rezultate na otoneurološkom pregledu (10, 33, 34).

Vrlo je važno, ali i izazovno, razlikovati VM od funkcionalne vrtoglavice, čiji je temelj strah i duševni nemir. Često bolesnici s VM-om imaju psihijatrijske komorbiditete poput tjeskobe i depresije (13). S druge strane, bolesnici s primarnim duševnim smetnjama, bez rotatorne komponente vrtoglavice, često imaju nespecifične simptome poput osjećaja propadanja, ljuljanja, zanošenja, straha i bespomoćnosti (10). Nadalje, izraženi su simptomi autonomnog živčanog sustava, poput znojenja dlanova i ubrzanog rada srca (10, 19, 35). U kliničkom otoneurološkom pregledu, koji je u bolesnika s funkcionalnom vrtoglavicom najčešće normalan, nerijetko se javljaju znakovi teatralizacije, agravacije i učestalog treptanja očnih kapaka pri kliničkom pregledu bolesnika (10, 19, 35).

Objektivni vestibularni i radiološki testovi pomažu u isključivanju drugih otoneuroloških poremećaja (12, 34). Ispitivanje vrijednosti *gaina* vestibulo-okularnog refleksa (VOR) s video testom impulsa glave (engl. *video Head Impulse Test*, vHIT) i ispitivanje stupnja subjektivne vizualne vertikale (engl. *subjective visual vertical*, SVV) predstavljaju korisnu nadogradnju kliničke vestibularne dijagnostike u bolesnika s VM-om (36-39). *Gain* VOR-a ili vestibulo-okularno poravnanje predstavlja koeficijent vestibularnog doprinosa, tj. omjer brzine pokreta očiju i pokreta glave (36). Ispitivanjem stupnja SVV-a možemo brzo i učinkovito procijeniti funkciju otolitnih organa i središnjih vestibularnih puteva (38). Bolesnici sa zlokožnim centralnim vrtoglavicama imaju značajno veće odstupanje SVV-a nego bolesnici s VM-om (38). Međutim, ispitivanje i interpretacija rezultata SVV-a su dvojbeni, a postoje različite metode ispitivanja subjektivnog doživljaja vertikalnosti (38, 40, 41). S druge strane, puno osjetljiviji i specifičniji dijagnostički instrument je vHIT, koji objektivizira ispade VOR-a i služi za analizu latencija i amplituda dohvatnih sakada (42). Dohvatna sakada (engl. *catch-up saccade*) označava brzu pokreta oka koja omogućava vraćanje pogleda na cilj nakon što je došlo do gubitka pogleda zbog nistagmusa (42). Dijagnostička snaga vHIT-a dolazi do izražaja u prepoznavanju akutnog vestibularnog neuronitisa, te razlikovanju akutnog vestibularnog sindroma od moždanog udara (42). U moždanom udaru dohvatne sakade, prikazane vHIT-om, javljaju se ranije, a njihove amplitude i brzine su manje (42, 43). Ponekad je u bolesnika s prvim napadajem spontane vrtoglavice klinički teško utvrditi radi li se o VM ili moždanom inzultu. U oba slučaja mogu se pojaviti jaka vrtoglavica, mučnina, povraćanje, zatiljna glavobolja, nesiguran hod, apstraktan spontani nistagmus pri ispitivanju bulbomotorike, te

normalan vHIT (44). U navedenim slučajevima potrebno je obaviti snimanje magnetskom rezonancom (engl. *magnetic resonance imaging*, MRI) mozga, te na temelju sveukupnog dijagnostičkog mozaika i kliničkog iskustva donijeti zaključak o vrsti akutne vrtoglavice (43).

Konačno, zbog svoje učestalosti i raznolike simptomatologije, VM uvijek treba biti uključena u diferencijalnu dijagnozu nespecifične akutne vrtoglavice, osobito u bolesnika koji u povijesti bolesti imaju migrenske glavobolje (31).

1.6. Psihijatrijski i zdravstveno-ekonomski aspekti vestibularne migrene

Vestibularna migrena najčešće se dijagnosticira u životnom razdoblju obilježenom intenzivnim profesionalnim naporima, kao i socijalnim i obiteljskim obvezama (10). Vestibularna migrena ima značajan negativan utjecaj na radnu sposobnost, kvalitetu života i mentalno zdravlje (10, 45). Ukupni godišnji medicinski troškovi za bolesnike s vrtoglavicom u Sjedinjenim Američkim Državama iznose oko 48 milijardi dolara (46). Ukupni ekonomski trošak povezan s bolesnicima u Europi koji pate od glavobolja, u dobi od 18 do 65 godina, procjenjuje se na približno 173 milijarde eura, pri čemu na migrenske glavobolje otpada 111 milijardi eura (47).

Od davnina je poznata činjenica da su bolesnici s migrenskim glavoboljama skloniji tjeskobnim reakcijama (48). Štoviše, glavobolja migrenskog tipa može utjecati i na obrasce ponašanja i oblikovanje ličnosti, pa su takvi bolesnici skloniji niskoj toleranciji na stres, perfekcionizmu, poslovnoj ambicioznosti, osjetljivosti na kritiku i emocionalnoj hladnoći (49). Amerikanci su 2005. godine uveli pojam vrtoglavice povezane s migrenom i tjeskobom (engl. *Migraine Anxiety Related Dizziness*, MARD) i prvi pretpostavili kliničku povezanost otoneurološkog i psihijatrijskog sustava. Kako je spomenuto, u složenoj neuralnoj mreži koja povezuje vestibularni i psihijatrijski sustav uključeni su talamo-kortikalni, cerebelarni i limbički putevi (48). Bolesnici s MARD-om zahtijevaju multidisciplinarni klinički pristup jer imaju slabiji odgovor na standardnu anti-migrensku terapiju u usporedbi s bolesnicima bez psihijatrijskih komorbiditeta (48). Poznato je da svaka druga osoba s VM-om pati od tjeskobe, fobičnih ili somatoformnih smetnji (19). Kliničke studije naglašavaju predominaciju tjeskobe u bolesnika s VM-om (10, 13, 19, 50). Sa zdravstveno-ekonomske strane, bolesnici s vrtoglavicom i psihijatrijskim komorbiditetima imaju nižu kvalitetu života i češće koriste usluge zdravstvenog sustava od bolesnika koji nemaju psihijatrijske komorbiditete (10, 51). Zbog prevencije propadanja mentalnog i fizičkog zdravlja, ali i smanjenja nepotrebnih zdravstvenih troškova, bolesnike s migrenom i VM-om potrebno je pravodobno

prepoznati i liječiti (47, 50). Na primjer, upitnici mogu biti putokaz prema psihijatrijskim komorbiditetima, stanju mentalnog i fizičkog zdravlja u bolesnika s vrtoglavicama (52). Upitnik o smetnjama uzrokovanim vrtoglavicom (engl. *Dizziness Handicap Inventory*, DHI) i kratki obrazac 36 (engl. *Short Form - 36*, SF-36) pouzdani su pokazatelji utjecaja vrtoglavice na bolesnikovo svakodnevno funkcioniranje i kvalitetu života na fizičkoj i mentalnoj razini (52, 53). Unatoč visokoj prevalenciji i značajnom utjecaju na kvalitetu života, mentalno zdravlje i troškove zdravstvene skrbi, VM ostaje nedovoljno prepoznat klinički entitet (18, 31).

1.7. Liječenje vestibularne migrene

S obzirom na varijabilnost vestibularnih simptoma, migrensku podlogu i psihijatrijske komorbiditete, liječenje VM-a treba biti strogo personalizirano (54). Trenutačno ne postoje odobreni, standardizirani protokoli liječenja VM-a (19). Farmakološke preporuke za liječenje VM-a temelje se na opservacijskim kliničkim studijama, anegdotalnom iskustvu i mišljenju stručnjaka, uz kronični nedostatak dobro provedenih randomiziranih kliničkih ispitivanja i meta-analiza (7, 12, 19). S obzirom na to da se patofiziologija VM-a temelji na migrenskim mehanizmima, farmakološki modaliteti liječenja VM-a preuzeti su iz liječenja migrenske glavobolje (54).

Liječenje VM-a obuhvaća pravovremeno postavljanje dijagnoze, savjetovanje bolesnika, farmakološko liječenje i fizikalnu terapiju (54, 55). Pravovremena dijagnoza je imperativ jer bolesnici s VM-om imaju narušeno svakodnevno funkcioniranje, lošu kvalitetu života i skloniji su razvoju tjeskobe i depresije (13). Savjetovanje bolesnika je ključno, jer promjena životnih navika (izbjegavanje okidača, dostatna hidracija, higijena spavanja, tjelesna aktivnost) može biti jednako učinkovita u suzbijanju napadaja VM-a kao i farmakoterapija (19). Prije ordiniranja farmakoterapije nužno je uzeti cjelovitu anamnezu i pitati bolesnika o učestalosti i trajanju napadaja VM-a, pridruženim migrenskim simptomima i intenzitetu vestibularnih simptoma (56).

Farmakološka terapija za VM tradicionalno se dijeli na simptomatsku i profilaktičku (19). Za akutne i dugotrajne napadaje VM-a koriste se simptomatski lijekovi protiv povraćanja, poput antidopaminergika (metoklopramid) i antihistaminika (dimenhidrinat), koji pomažu ublažiti simptome vrtoglavice i mučnine (54). Također, parenteralna primjena kortikosteroida (metilprednizolona) može blagotvorno djelovati na simptome aktivne VM-a (19). Za razliku od liječenja akutne migrenske glavobolje, gdje su triptani vrlo djelotvorni simptomatski lijekovi, kontrolirana

randomizirana klinička studija dokazala je da je zolmitriptan na razini placeba u smanjenju vestibularnih simptoma u bolesnika s akutnom VM-om (57).

Ako su napadaji VM-a česti, dugotrajni i jaki, uz skroman učinak simptomatske terapije, bolesnicima se preporučuje profilaktička farmakoterapija radi smanjenja učestalosti i jačine vestibularnih simptoma (19). Od profilaktičkih lijekova najčešće se propisuju beta-blokatori, triciklički antidepresivi, blokatori kalcijevih kanala, antagonisti serotoninskih receptora i antiepileptici (19, 54).

Meta-analiza i randomizirana klinička studija dokazale su da antidepresiv venlafaksin i beta-blokator propranolol značajno smanjuju učestalost i jačinu napadaja VM-a ako se ispravno i dovoljno dugo koriste (25, 58). Osim učestalosti i jačine napadaja VM-a, važnu ulogu u propisivanju profilaktičkih lijekova imaju bolesnikove pridružene bolesti i nuspojave lijeka (19). Na primjer, beta-blokatori i antidepresivi idealni su profilaktički lijekovi za bolesnike s VM-om koji imaju arterijsku hipertenziju ili psihijatrijske komorbiditete (25). S druge strane, beta-blokatori se ne preporučuju bolesnicima koji boluje od astme zbog mogućeg povećanja otpora protoku zraka u plućima (29). Pri propisivanju farmakoterapije treba uzeti u obzir i motivaciju bolesnika, uz napomenu da potpuni učinak lijeka treba očekivati za 2 do 3 mjeseca (54). Nažalost, dokazana je loša suradljivost bolesnika s VM-om u primjeni profilaktičke farmakoterapije (19).

Fizikalna terapija i vestibularna rehabilitacija provode se u bolesnika s VM-om radi smanjenja nepodnošljivosti pokreta glavom i straha od neugodnih vestibularnih simptoma (4, 59). Vestibulo-okularni i cerviko-okularni refleksni trening, pokreti glave i trupa velike amplitude te vježbe kretanja mogu dovesti do značajnih poboljšanja u fizičkom funkcioniranju prema upitnicima o smetnjama ravnoteže u bolesnika s VM-om (4, 59). Vestibularna rehabilitacija može biti korisna kada se razviju psihijatrijski komorbiditeti, kronične smetnje ravnoteže i vizualna ovisnost pri hodaњу, no još nije poznato smanjuje li broj napadaja i intenzitet VM-a (29). Longitudinalna klinička studija dokazala je da 90% bolesnika, devet godina nakon postavljene dijagnoze VM-a, i dalje trpi ponavljajuće napadaje vrtoglavice (34). Ciljano liječenje VM-a tek se očekuje (54).

1.8. Problematika koju proučava doktorska disertacija

Mnoga su otvorena pitanja vezana uz VM, od patofiziologije, ciljanih dijagnostičkih metoda, pa sve do liječenja i prevencije ove relativno nove otoneurološke dijagnoze.

U svakodnevnoj praksi, bolesnik sa simptomima VM-a najprije bude pregledan u primarnoj zdravstvenoj zaštiti od strane liječnika opće prakse. Nakon toga, upućuje se na ambulantni pregled u tercijarnu zdravstvenu ustanovu specijalistu neurologije i/ili otorinolaringologije. Nerijetko se događa da specijalisti pri uzimanju anamneze zanemare migrensku simptomatologiju i upute bolesnika na ispitivanje centra za ravnotežu i neuroradiološke pretrage poput kompjutorizirane tomografije (engl. *computed tomography*, CT) ili MRI mozga. Na kraju, zbog manjkave anamneze i neupadnih nalaza vestibulograma, CT-a i MRI mozga, dijagnoza VM-a izmiče, a psihijatrijski komorbiditeti se pogoršavaju.

Ova doktorska disertacija predstavlja eklatantan primjer multidisciplinarnog pristupa oboljelima od VM-a, kao i primjene dijagnostičkih instrumenata koji omogućuju točnu i pravovremenu dijagnozu, uključujući prepoznavanje psihijatrijskih komorbiditeta.

Do danas nije provedeno istraživanje koje uspoređuje rezultate otoneurološkog kliničkog pregleda, koeficijente VOR-a i stupnja SVV-a u simptomatskoj i asimptomatskoj fazi bolesti u istih bolesnika sa sVM-om. Prema našim saznanjima, ovo je prvo kliničko istraživanje koje preporučuje multidisciplinarni pristup bolesnicima u akutnoj fazi sVM-a, koji podrazumijeva klinički pregled neurologa, otorinolaringologa i psihijatra. Također, prvi smo istražili i usporedili rezultate DHI i SF-36 upitnika, te rezultate bolničke ljestvice za tjeskobu i depresiju (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) između bolesnika sa sVM-om, bolesnika s migrenskim glavoboljama bez vrtoglavice (engl. *migraine only patients*, MO) i zdravih ispitanika (engl. *healthy controls*, HC). Naime, nakon kliničkog otoneurološkog pregleda, predlažemo psihijatrijski pregled u asimptomatskoj fazi VM-a, jer bolesnici s VM-om često imaju neprepoznate psihijatrijske komorbiditete (13). Poznato je da bolesnici s vrtoglavicom i psihijatrijskim komorbiditetima imaju lošiju kvalitetu života te se češće javljaju na liječničke preglede nego bolesnicima bez psihijatrijskih bolesti (51). Rano prepoznavanje i pravodobno liječenje bolesnika s VM-om presudno je za očuvanje njihova mentalnog zdravlja i smanjenje nepotrebnih troškova u zdravstvenom sustavu.

Na globalnoj razini želimo ukazati na nužnost multidisciplinarnog pristupa i sveobuhvatne dijagnostičke obrade koja je potrebna za točnu dijagnozu sVM-a. Na lokalnoj razini potrebno je osvijestiti postojanje VM-a i upitati bolesnike sa spontanom epizodnim vrtoglavicama imaju li

migrenske simptome. Također, potrebno je standardizirati nomenklaturu i klasifikaciju vrtoglavica u Republici Hrvatskoj, gdje trenutačno postoji značajna heterogenost u njihovom dokumentiranju i prikazivanju.

Kroz naše dvije kliničke studije, koje čine osnovu ove doktorske disertacije, želimo prikazati sveobuhvatan dijagnostički okvir neophodan za razumijevanje i dijagnosticiranje sVM-a.

2. CILJEVI

2.1. Primarni ciljevi disertacije

1. Odrediti i usporediti rezultate otoneurološkog kliničkog pregleda, vHIT-a i stupnja SVV-a u bolesnika sa sVM-om u simptomatskoj i asimptomatskoj fazi bolesti.
2. Kliničkim psihijatrijskim pregledom odrediti učestalost neprepoznatih psihijatrijskih komorbiditeta u bolesnika sa sVM-om.

2.2. Sekundarni ciljevi disertacije

1. Odrediti demografske značajke u bolesnika sa sVM-om.
2. Odrediti i usporediti rezultate DHI, SF-36 i HADS upitnika u bolesnika sa sVM-om s rezultatima u bolesnika sa MO-om i HC-om.
3. Usporediti rezultate HADS upitnika i kliničkog psihijatrijskog pregleda u dijagnosticiranju psihijatrijskih komorbiditeta u bolesnika sa sVM-om.

3. HIPOTEZE

1. Pretpostavljamo da će rezultati otoneurološkog pregleda, dijagnostičkih testova vHIT-a i SVV-a u više od 50% bolesnika sa sVM-om biti unutar referentnih vrijednosti u simptomatskoj i asimptomatskoj fazi bolesti.
2. Pretpostavljamo da će više od polovice bolesnika sa sVM-om imati neprepoznate psihijatrijske komorbiditete, dijagnosticirane od strane psihijatra u asimptomatskoj fazi bolesti.
3. Pretpostavljamo da više od polovice bolesnika sa sVM-om imaju lošiju kvalitetu života, mjerenu SF-36 upitnikom, od bolesnika s MO-om i HC-om.

4. ISPITANICI I POSTUPCI

4.1. Ustroj istraživanja

Doktorska disertacija temelji se na dvjema kliničkim studijama. Prva je longitudinalna, dvogodišnja klinička studija, a druga jednogodišnja, presječna klinička studija. Istraživanje je provedeno na Klinici za bolesti uha, nosa i grla (ORL) od 1. svibnja 2022. do 1. svibnja 2024. u Kliničkom bolničkom centru (KBC) Split. Etičko odobrenje za provedbu kliničkoga istraživanja izdalo je Etičko povjerenstvo KBC-a Split 6. rujna 2021. godine (broj: 2181-147-01/06/M.S.-21-02). Kliničke studije napisane su prema STROBE (engl. *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*, STROBE) smjernicama, kojima je cilj osnažiti izvješćivanje u presječnim istraživanjima. Prije početka pisanja kliničkih studija provedena je registracija na platformi OSF (engl. *Open Science Framework*, OSF).

4.2. Ispitanici i postupci prve studije

Svi punoljetni bolesnici s područja Dalmacije (južna Hrvatska, od Zadra do Dubrovnika), koji su prethodno imali dijagnosticiranu VM, telefonski su bili obaviješteni da se u slučaju akutnoga napadaja vrtoglavice čim prije jave u hitnu ORL ambulantu (HORLA). Unutar 24 sata od prijema na ORL kliniku, svi bolesnici s prethodno postavljenom dijagnozom VM-a bili su podvrgnuti organiziranome kliničkom pregledu, koji je uključivao detaljno uzimanje anamneze i strukturirani otoneurološki pregled.

Anamnestički podaci bilježeni su prema Bárányjevim kriterijima za VM te najnovijim smjernicama za dijagnosticiranje perifernih i centralnih vrtoglavica (8, 60). Strukturirani otoneurološki pregled uključivao je mjerenje vitalnih parametara (arterijski tlak, zasićenost krvi kisikom, srčani puls, tjelesna temperatura), otoskopski pregled, te HINTS plus bateriju pretraga (Head Impulse Test, Nistagmus, Skew test, te ispitivanje sluha), nadopunjenu ispitivanjem položajnih testova i hoda (60, 61).

Također, proveden je detaljan pregled bulbomotorike s ispitivanjem očnih sakada i glatkoga slijeđenja. Provedeno je ispitivanje spontanoga nistagmusa s pomoću Frenzelovih naočala i provokacijskog nistagmusa s pomoću položajnih Dix-Hallpike i *lateral roll* testova (10). Dokumentiran je stupanj trunkalne ataksije: stupanj 1 označavao je blagu, a stupanj 3 tešku ataksiju. Funkcija facijalnog živca procijenjena je prema House-Brackmann ljestvici (od 1 do 6). Prvi stupanj označavao je odsutnost ispada facijalnog živca, dok je šesti stupanj upućivao na potpuni ispad tj. paralizu facijalnog živca.

Bilježena je ABCD² bodovna ljestvica koja je uključivala mjerenje arterijskog tlaka, ispitivanje kliničkih značajki moždanog udara, vrijeme trajanje simptoma prolazne ishemije mozga, te dijagnozu šećerne bolesti (62). Zabilježen je subjektivni doživljaj jačine vrtoglavice i glavobolje s pomoću brojčane ljestvice (engl. *numeric rating scale*, NRS) s 11 točaka, tijekom simptomatske i asimptomatske faze sVM-a. Ljestvica je interpretirana na sljedeći način: rezultat od 0 do 3 - blaga, od 4 do 6 - umjerena, od 7 do 10 - jaka vrtoglavica ili glavobolja.

Potom, bolesnici su bili podvrgnuti posebnoj vestibularnoj testiranju koje je uključivalo snimanje vHIT-a i SVV-a, dok je slušna funkcija unutarnjeg uha zabilježena tonskom audiometrijom. Svim bolesnicima sa sVM-om snimljen je MRI mozga snage 1,5 Tesla, a nalaz je očitao neuroradiolog.

Svi bolesnici sa sVM-om primili su intravensku terapiju tijekom simptomatske faze VM-a: granisetron (1 g u 250 ml fiziološke otopine intravenski) i metamizol (250 mg u 100 ml fiziološke otopine). Navedeni lijekovi dio su standardnog terapijskog protokola kojim se ublažuju simptomi u odraslih bolesnika s aktivnom VM-om.

Devetnaest bolesnika prije napada VM-a nije uzimalo nikakve lijekove koji djeluju na središnji živčani sustav. Šest bolesnika s VM-om uzimalo je benzodiazepine, dvoje bolesnika je uzelo dimenhidrinat, troje je bilo na selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, a jedan bolesnik koristio je topiramat u kroničnoj terapiji.

U studiju su uključeni bolesnici sa sVM-om koji su ispunjavali sljedeće kriterije:

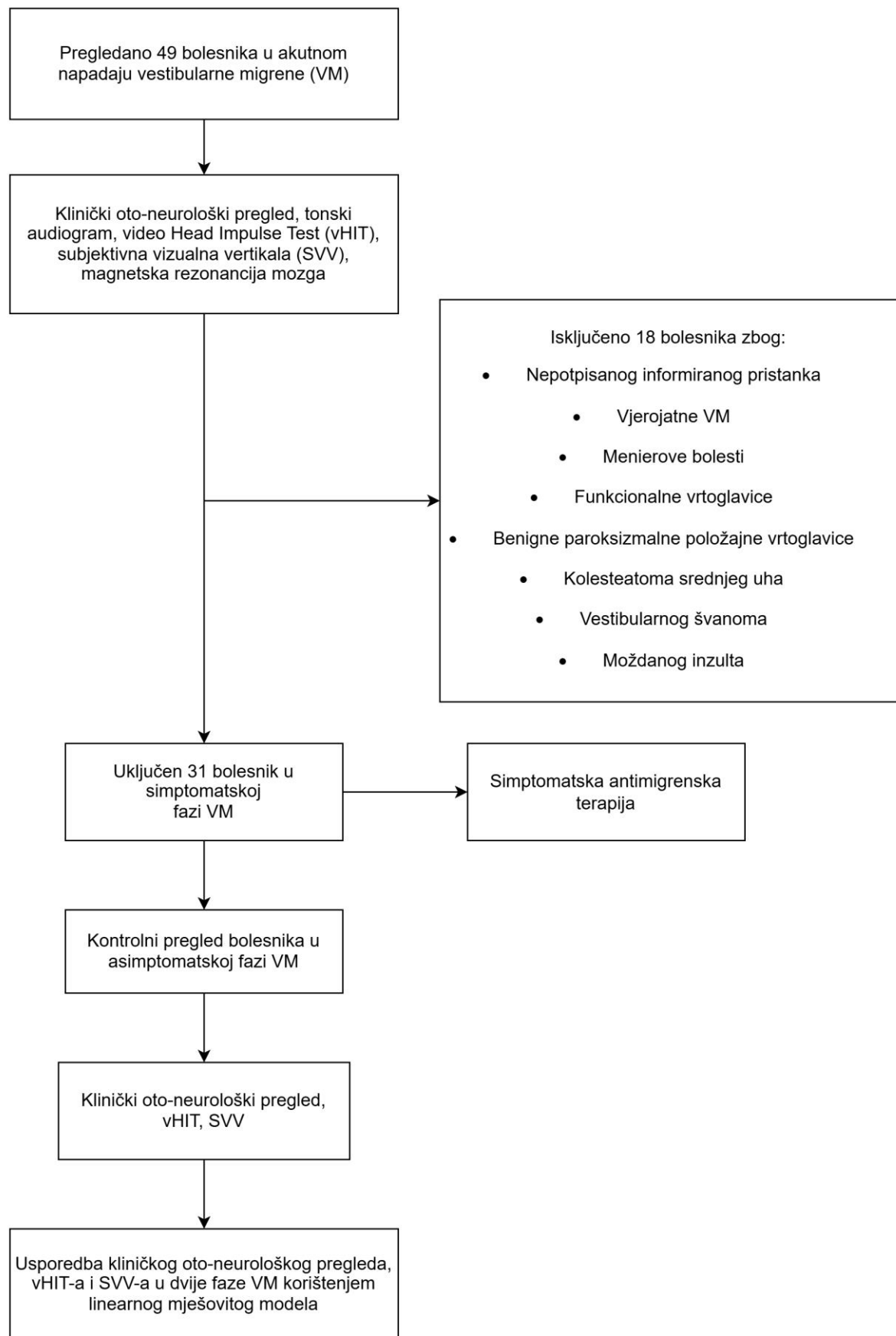
- stariji od 18 godina
- potpisivanje informiranog pristanka
- potvrđena dijagnoza sVM-a prema sporazumu Bárányijevog društva i ICHD-3, postavljena od strane otorinolaringologa i neurologa.

Isključujući kriteriji za bolesnike sa sVM-om bili su:

- mlađi od 18 godina
- nepotpisivanje informiranog pristanka
- dolazak u HORLA nakon 24 sata od akutnog napadaja sVM-a
- dijagnosticirani drugi audio-vestibularni i neurološki poremećaji
- dijagnosticirana funkcionalna vrtoglavica
- ranije dijagnosticirane oftalmološke bolesti (katarakta, strabizam, operacije oka).

U prvoj kliničkoj studiji u HORLA javilo se 49 bolesnika s VM-om, koji su pregledani od specijalista otorinolaringologije i neurologije tijekom simptomatske faze bolesti. Isključeno je 18 bolesnika: šest bolesnika imalo je vjerojatnu VM, sedam bolesnika imalo je druge preklapajuće vestibularne dijagnoze, četiri bolesnika nisu potpisala informirani pristanak, dok je jedan bolesnik imao moždani udar. Konačno, uključen je 31 bolesnik sa sVM-om.

S obzirom na to da se radi o longitudinalnom kliničkom istraživanju, ispitivanje bolesnika sa sVM-om bilo je planirano provesti u dvije kliničke vizite. Svi uključeni bolesnici sa sVM-om naručeni su na kontrolni klinički pregled u razdoblju od 5 do 10 dana nakon završetka simptomatske faze bolesti. Specijalisti otorinolaringologije i neurologije, nakon uzimanja anamnestičkih podataka i provedbe otoneurološkog pregleda, dijagnosticirali su asimptomatsku fazu sVM-a. Nakon toga, isti specijalist otorinolaringologije izveo je kontrolno ispitivanje vHIT-a i SVV-a. **Slika 1** prikazuje dijagram tijeka prve kliničke studije.



Slika 1. Dijagram tijeka prve kliničke studije.

4.2.1. Vestibularni testovi korišteni u simptomatskoj i asimptomatskoj fazi sVM-a

- **Video test impulsa glave** (engl. *video Head Impulse Test*, vHIT)

Video HIT predstavlja relativno novi dijagnostički instrument koji vrlo pouzdano i brzo procjenjuje funkciju gornjeg i donjeg vestibularnog živca (43). Njime se dobivaju koeficijenti VOR-a za svaki PK u unutarnjem uhu (43, 63). U HORLA najčešće se koristi kao sofisticirani instrument za razlikovanje akutnog vestibularnog sindroma od moždanog infarkta (42, 43). U našem istraživanju korišten je 3D vHIT (GN Otometrics, Taastrup, Danska, 2019.) kojeg je koristio iskusni otorinolaringolog na svim bolesnicima sa sVM-om u simptomatskoj i asimptomatskoj fazi bolesti. Naočale vHIT-a imaju integriranu video-okulografsku kameru s brzinom od 220 Hz. Naočale su pričvršćene na glavu bolesnika kojima je savjetovano praćenje točke na zidu koji je udaljen oko 1,2 metra. Bolesnici su pratili točku nekoliko sekundi kako bi se postigla kalibracija vHIT-a. Nakon kalibracije uređaja, iskusni otorinolaringolog procjenjivao je vHIT-om svaki PK oba labirinta brzim i nepredvidivim pokretima glave. Brzine tijekom testova bile su 150-200°/s. Izvedeno je trideset impulsa za svaki PK. Dva osnovna patološka znaka vHIT-a su smanjen ili povećan koeficijent VOR-a i prisutnost dohvatnih sakada (43, 64). Proizvođač vHIT-a (ICS Otometrics) definirao je normalne granice VOR-a između 0,8 i 1,2 za lateralne PK te između 0,7 i 1,2 za okomite PK (43, 65). U studiji je bilježena prisutnost dohvatnih sakada koje se mogu klasificirati kao prikrivene (nastaju tijekom pokreta glave) ili neprikrivene (nastaju nakon pokreta glave) (66, 67).

- **Subjektivna vizualna vertikalna** (engl. *subjective visual vertical*, SVV)

Subjektivna vizualna vertikalna pouzdana je metoda za procjenu funkcije središnjih vestibularnih puteva i percepcije uspravnog položaja (38). Bolesnik bez otoneuroloških poremećaja, u uspravnom sjedećem položaju, u mirovanju ima SVV unutar raspona od 2,5° (38). Iskusni specijalist otorinolaringologije ispitivao je u bolesnika sa sVM-om doživljaj subjektivne vertikale u simptomatskoj i asimptomatskoj fazi sVM-a. Korištena je tehnika mjerenja SVV-a aplikacijom za mobilni telefon koju su opisali Day T. i suradnici (68). Aplikacija vizualne vertikalne (engl. *visual vertical*, VV) za iPhone pokazala se učinkovitom i jednostavnom metodom za mjerenje SVV-a u

hitnim službama (68). Bolesnici sa sVM-om sjedili su uspravno u potpuno mračnoj prostoriji i gledali u dno neprozirne plastične kante u kojoj je bio nalijepljen mobitel iPhone s aktivnom VV aplikacijom. Glava bolesnika bila je postavljena oko 60 cm od ruba kante. Mobilna aplikacija na dnu kante imala je ravnu crvenu liniju (duljina 10 cm, širina 2 mm) s nultom linijom na 90°, koja je odgovarala stvarnoj vertikali. Bolesnici su dobili zadatak namjestiti plastičnu kantu u visini očiju i centrirati crvenu liniju u onaj položaj za koji vjeruju da je položaj stvarne vertikale. Test je bio ponavljan šest puta, a otorinolaringolog je izračunavao prosječnu vrijednost rezultata iPhone aplikacije, koja je predstavljala konačni rezultat SVV-a (38, 39).

4.2.2. Statistička raščlamba prve studije

Podaci su prikazani kao apsolutne i relativne frekvencije za kategoričke varijable i kao srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija (SD) ili medijan (donji kvartil-gornji kvartil) za kontinuirane varijable u **Tablici 2**, **Tablici 3** i **Tablici 4**.

Longitudinalna analiza SVV-a, vHIT-a i kliničkih podataka u bolesnika sa sVM-om provedena je s pomoću linearnog mješovitog modela (engl. *linear mixed model*, LMM) u kojem su spomenuti podaci bili zavisna varijabla, a vrijeme je modelirano kao fiksni učinak (simptomatska i asimptomatska faza bolesti). Spol (kodiran kao 1=muški, 2=ženski) i dob uključeni su kao dodatne varijable u LMM. Nasumični odsječak uključen je u svaki LMM korištenjem individualne identifikacijske oznake (ID) kako bi se uzela u obzir varijabilnost specifična za svakoga pojedinca, dopuštajući svakom bolesniku da ima jedinstveno osnovno (polazno) mjerenje. Ovaj pristup obuhvatio je pojedinačne korelacije u ponovljenim mjerenjima, poboljšavajući točnost modela i sprječavajući pristranost u procjeni fiksnih učinaka. Za razliku od ANOVA-e, koja zahtijeva potpune podatke u svim vremenskim točkama i koja bi isključila sudionike s djelomičnim podacima, LMM pristup koristi sve dostupne podatkovne točke, čuvajući veličinu uzorka, fleksibilnije modelirajući individualne razlike i složene vremenske učinke te pružajući veću pouzdanost i valjanost u longitudinalnim analizama uključivanjem podataka za sve uključene bolesnike sa sVM-om.

Razlika u distribuciji dihotomnih varijabli između simptomatske i asimptomatske faze bolesti testirana je Fisherovim egzaktnim testom. Razina statističke značajnosti postavljena je na 0,05. Statističke analize provedene su korištenjem statističkog programa R (69).

4.3. Ispitanici i postupci druge studije

Druga klinička studija provedena je u razdoblju od 1. svibnja 2022. do 1. svibnja 2023. godine. Riječ je o presječnom istraživanju u koje su bile uključene tri skupine ispitanika: i) bolesnici sa sVM-om, ii) bolesnici s migrenskim glavoboljama bez vrtoglavice (MO), iii) zdravi ispitanici (HC). Svim bolesnicima kojima je prethodno bila postavljena dijagnoza VM-a ili migrenske glavobolje sa ili bez aure preporučeno je da se jave u HORLA KBC-a Split tijekom sljedeće epizode vrtoglavice i/ili glavobolje.

Bolesnici su tijekom simptomatske faze bolesti primljeni na Kliniku za otorinolaringologiju, gdje su ih pregledali specijalisti neurologije i otorinolaringologije s više od pet godina iskustva u specijalističkome radu. Uzeta je detaljna anamneza na temelju dijagnostičkih kriterija Bárányjeva društva i ICHD-3 za sVM i migrenske glavobolje.

Nakon uzimanja anamnestičkih podataka proveden je strukturirani otoneurološki pregled koji je obuhvaćao mjerenje vitalnih parametara (arterijskog tlaka, saturacije kisika u krvi, srčane frekvencije i tjelesne temperature), otoskopski pregled, HINTS plus baterija testova (Head Impulse Test, Nistagmus, Skew test, ispitivanje sluha), te procjena hoda (60, 61). Proveden je detaljan pregled bulbomotorike s evaluacijom očnih sakada, glatkog slijeđenja i spontanoga nistagmusa s pomoću Frenzelovih naočala. Izvedeni su Dix-Hallpike i *lateral roll* položajni testovi radi procjene položajnih vrtoglavica. Procjenjivan je stupanj trunkalne ataksije, pri čemu je stupanj 1 označavao blagu, a 3 tešku ataksiju. Funkcija facijalnog živca ocjenjivana je prema House-Brackmann ljestvici.

Na svim bolesnicima provedeni su audiološki i vestibularni testovi. Tonskom audiometrijom određen je prosječni prag sluha na oba uha radi razlikovanja sVM-e od iznenadne zamjedbene naglušnosti i Menierove bolesti (18). Provedeno je video-okulografsko ispitivanje VOR-a s pomoću vHIT-a koji je bilježio koeficijente refleksa za svaki PK unutarnjeg uha. Zabilježene su vrijednosti SVV-a radi procjene integriteta središnjih vestibularnih puteva. Svim bolesnicima je učinjen MRI mozga, a nalaze je interpretirao iskusni neuroradiolog.

Nakon provedenih kliničkih ispitivanja, bolesnici su bili podijeljeni u dvije skupine: bolesnici sa sVM-om i MO-om. Svi bolesnici su primili simptomatsku terapiju za ublažavanje glavobolje i vrtoglavice.

Kriteriji uključivanja za skupinu bolesnika sa sVM-om bili su:

- dob iznad 18 godina
- potpisani informirani pristanak
- potvrđena dijagnoza sVM-a postavljena od strane otorinolaringologa i neurologa, prema dijagnostičkim kriterijima Bárányjeva društva i ICHD-3.

Kriteriji uključivanja za skupinu bolesnika s MO-om bili su:

- dob iznad 18 godina
- potpisani informirani pristanak
- potvrđena dijagnoza migrenske glavobolje s aurom ili bez aure, postavljena od strane neurologa prema ICHD-3 kriterijima.

Kriteriji isključivanja za bolesnike sa sVM-om i MO-om bili su:

- dob manja od 18 godina
- nepotpisan informirani pristanak
- prisutnost drugih dijagnosticiranih audio-vestibularnih i neuroloških poremećaja
- prethodno dijagnosticirana funkcionalna vrtoglavica
- od prije dijagnosticirani psihijatrijski komorbiditeti u bolesnika koji nisu redovito uzimali propisanu psihijatrijsku terapiju.

U studiji je kao treća skupina sudjelovala kontrolna skupina HC. Kriteriji uključivanja za HC-a bili su:

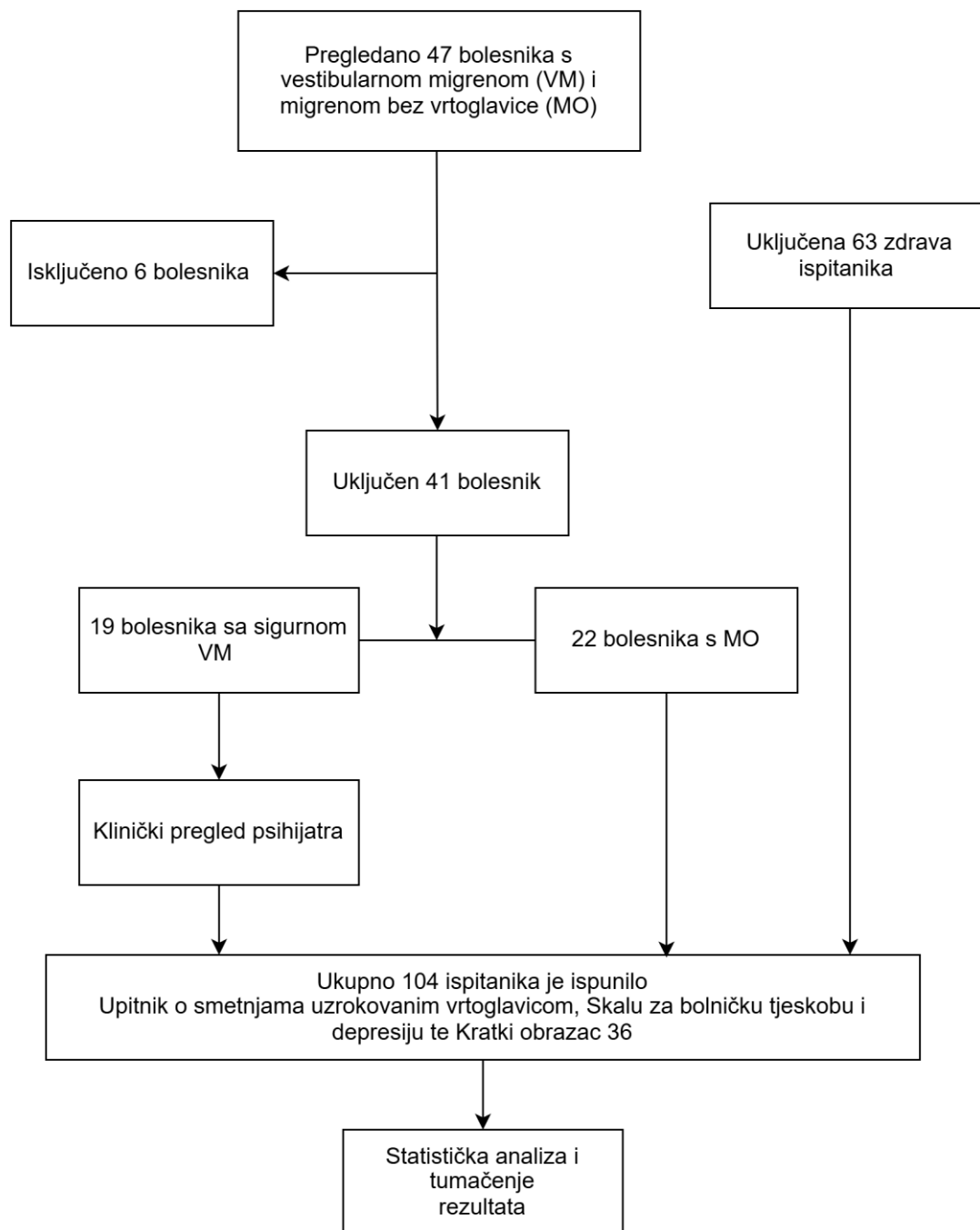
- punoljetni ispitanici koji su potpisali informirani pristanak
- odsutnost ranije dijagnosticirane migrenske glavobolje i napadaja vrtoglavice.

Kriteriji isključivanja za HC bili su:

- životna dob manja od 18 godina
- odbijanje sudjelovanja u istraživanju
- prisutnost psihijatrijskih poremećaja
- prisutnost primarnih ili sekundarnih glavobolja
- anamnestički podatak o epizodama vrtoglavice.

U HORLA KBC-a Split javilo se ukupno 47 bolesnika sa sVM-om i MO-om. Iz studije je isključeno šest bolesnika zbog prisutnosti drugih vestibularnih i/ili neuroloških poremećaja. U konačnici, u studiju je uključeno 41 bolesnik sa sVM-om i MO-om. Od toga je 19 bolesnika sa sVM-om pregledano od strane specijalista otorinolaringologije, neurologije i psihijatrije. Također, uključena su 22 bolesnika s migrenskim glavoboljama bez vrtoglavice, koja su bila pregledana od specijalista neurologije. Nadalje, u istraživanje je uključeno 63 HC koji u osobnoj anamnezi nisu imali poremećaje ravnoteže niti migrenske glavobolje.

Svi ispitanici iz skupina sa sVM-om, MO-om i iz HC skupine ispunili su standardizirane upitnike HADS, DHI i SF-36. **Slika 2** prikazuje hodogram druge kliničke studije.



Slika 2. Dijagram tijeka druge kliničke studije.

4.3.1. Psihijatrijski pregled

U drugoj presječnoj studiji stavljen je naglasak na multidisciplinarni pristup bolesnicima sa sVM-om. Nakon kliničkog pregleda neurologa i otorinolaringologa, bolesnici sa sVM-om pregledani su od specijalista psihijatrije u asimptomatskoj fazi bolesti s ciljem dijagnosticiranja potencijalno neprepoznatih psihijatrijskih komorbiditeta, poput tjeskobe, depresije i sl.

Psihijatrijska dijagnoza temeljila se na kriterijima Dijagnostičkog i statističkog priručnika mentalnih poremećaja (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5), koji predstavlja zlatni standard u dijagnosticiranju psihičkih poremećaja (13, 70). Do dijagnoze se došlo uzimanjem anamnestičkih podataka, ispitivanjem psihičkog statusa i ispunjavanjem HADS upitnika.

Psihijatrijska anamneza obuhvatila je sljedeća pitanja: ime i dob bolesnika, demografske podatke, razlog pregleda, tko je zatražio pregled, nastanak trenutačne bolesti, povijest psihijatrijskih bolesti i liječenja, povijest uzimanja psihotropnih lijekova, obiteljsku i socijalnu anamnezu, forenzičku povijest, te procjenu osobnosti. Psihički status uključivao je: izgled i ponašanje, raspoloženje, govor, mišljenje, obmane osjetila, sumanuta vjerovanja, abnormalna iskustva, procjenu kognitivnih sposobnosti, orijentaciju, pažnju i koncentraciju (71). Konačna psihijatrijska dijagnoza temeljila se na kliničkom psihijatrijskom pregledu i rezultatima HADS upitnika.

Upitnik HADS podijeljen je bolesnicima sa sVM-om nakon primjene simptomatskih lijekova i nakon što je liječnik potvrdio asimptomatsku fazu bolesti. Svi bolesnici ispitivani su od istog specijalista psihijatrije i u asimptomatskoj fazi bolesti. Na taj način stvoren je isti klinički okvir za sve bolesnike, čime je smanjena mogućnost varijacija i heterogenosti pri ispitivanju.

4.3.2. Upitnici

Svi ispitanici sa sVM-om, MO-om i iz HC skupine ispunili su HADS, DHI i SF-36 upitnike.

- **Bolnička ljestvica tjeskobe i depresije** (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS):

Upitnik HADS napravili su Zigmond i Snaith 1983. godine s ciljem brzog razlikovanja tjeskobe i depresije od organskih bolesti (72). Sastoji se od 14 pitanja, od kojih se sedam koristi za procjenu tjeskobe, a sedam za procjenu depresije. Granična vrijednost za detekciju simptoma utvrđena je sustavnim pregledom velikog broja studija (73). Bodovi za svaki odgovor kreću se od 0 do 3, a rezultat ≥ 8 na podljestvicama označava prisutnost tjeskobe ili depresije (72, 74, 75). Svim ispitanicima psihijatar je jasno i precizno objasnio koncept i značenje svakog pitanja iz HADS upitnika. U studiji je HADS upitnik korišten nakon kliničkog psihijatrijskog pregleda za procjenu depresije i tjeskobe kao potencijalnih psihijatrijskih komorbiditeta u bolesnika sa sVM-om i MO-om (dodatak 1).

- **Upitnik o smetnjama uzrokovanim vrtoglavicom** (engl. *Dizziness Handicap Inventory*, DHI):

Upitnik o smetnjama uzrokovanim vrtoglavicom sastoji se od 25 pitanja koja procjenjuju bolesnikov subjektivni osjećaj vrtoglavice i njezin utjecaj na fizičke, funkcionalne i emocionalne aspekte života. Rezultati se kategoriziraju prema sljedećim standardima: 0-30 za blage, 31-60 za umjerene i 61-100 za teške smetnje ravnoteže (62). Upitnik se pokazao jednostavnim i informativnim za bolesnike koji pate od epizodnih ponavljajućih vrtoglavica, poput VM-a (76). Manjkavosti upitnika uključuju subjektivnost i nemogućnost uvida u kognitivne sposobnosti ispitanika (77). U slučaju nerazumijevanja pojedinog pitanja, otorinolaringolog je detaljno objasnio njegovo značenje. Upitnik je preveden na hrvatski jezik (dodatak 2) i korišten je u priznatim kliničkim studijama (52, 62).

- **Kratki obrazac 36** (engl. *Short Form 36*, SF-36):

Upitnik sadrži 36 pitanja koja procjenjuju kvalitetu života, s naglaskom na fizičko, mentalno i društveno zdravlje. Pitanja su grupirana u osam kategorija koje obuhvaćaju fizički i mentalni koncept zdravlja. Upitnik ispituje sljedeće kategorije: tjelesno funkcioniranje, ograničenja zbog tjelesnog zdravlja, tjelesna bol, opće zdravlje, vitalnost, društveno funkcioniranje, ograničenja zbog emocionalnih problema i mentalno zdravlje. Što su viši rezultati upitnika, to je bolja kvaliteta života ispitanika. Ispitanicima je otorinolaringolog detaljno objasnio značenje svakog pitanja prije nego što su pristupili ispunjavanju upitnika. Upitnik je prilagođen i verificiran za hrvatski jezik (dodatak 3). Korišten je u brojnim kliničkim studijama u Republici Hrvatskoj (52, 75, 78, 79).

4.3.3. Statistička raščlamba druge studije

Kontinuirane varijable prikazane su kao srednje vrijednosti sa standardnim devijacijama ili kao medijani s minimalnim i maksimalnim vrijednostima, dok su kategoričke varijable prikazane kao apsolutne i relativne frekvencije (**Tablica 5**). Za analizu razlika u kategoričkim varijablama između skupina korišten je χ^2 -test, dok su za analizu razlika kontinuiranih varijabli korišteni testovi analiza varijance (ANOVA) i linearna regresija. Korelacije između rezultata HADS, DHI i SF-36 upitnika analizirane su modelima linearne regresije, prilagođenima za potencijalne zbunjujuće čimbenike dobi i spola. Provjereni su uvjeti linearne regresije, uključujući linearnost, normalnost distribucije reziduala i homoskedastičnost, s pomoću dijagnostičkih grafova. Kako bi se smanjila pogreška tipa 1 kod višestrukih usporedbi, p-vrijednosti prilagođene su Benjamini-Hochbergovim postupkom, koji kontrolira stopu lažno pozitivnih otkrića. Sve statističke analize provedene su s pomoću statističkog programa R (69). Razina statističke značajnosti postavljena je na 0,05.

5. REZULTATI

5.1. Rezultati prve studije

Ukupno je pregledano 49 bolesnika s VM-om koji su se javili u HORLA KBC-a Split. Međutim, četvero bolesnika nije potpisalo informirani pristanak tijekom prve kliničke vizite te su naknadno isključeni iz daljnje analize. Slijedom toga, konačna kohorta obuhvaćala je 45 bolesnika s VM-om koji su dovršili kliničko ispitivanje tijekom simptomatske i asimptomatske faze bolesti.

Dodatno je isključeno 14 bolesnika zbog dijagnoza koje nisu zadovoljavale kriterije za uključivanje. Budući da je analiza bila ograničena na bolesnike sa sVM-om, šestero bolesnika isključeno je zbog dijagnoze akutne vjerojatne VM-a. Jedan je bolesnik isključen zbog istodobne prisutnosti trajne posturalno-perceptivne vrtoglavice i akutne VM-a, a jedan zbog pridružene dijagnoze BPPV-a uz akutnu VM. Dvoje bolesnika isključeno je zbog Menierove bolesti, a dvoje zbog kronične upale srednjeg uha s kolesteatomom. Nadalje, isključen je jedan bolesnik s infarktom stražnje donje cerebelarne arterije te jedan s vestibularnim švanomom koji je zahvaćao lijevi vestibularni živac.

Nakon provedenih isključujućih kriterija, u konačnu analizu uključen je 31 bolesnik sa sVM-om.

Demografske i kliničke značajke bolesnika sa sVM-om prikazane su u **Tablici 1**. Prosječna dob iznosila je 46,6 godina (SD = 15,9). Spolna raspodjela bila je neuravnotežena, s 28 žena (90,32%) i manjim udjelom muškaraca. Medijan trajanja posljednjeg prijavljenog napada sVM-a iznosio je 10 sati (Q1 = 6, Q3 = 12), dok je medijan ukupnog broja napadaja do posljednjeg kliničkog pregleda iznosio 10 (Q1 = 10, Q3 = 15). Važno je istaknuti da su se akutni napadaji sVM-a najčešće javljali u jutarnjim satima, pri čemu je najveći broj prijava zabilježen oko 8 sati ujutro.

Što se tiče životnih navika, deset bolesnika sa sVM-om (32,26%) navelo je konzumaciju kave, dok je 21 bolesnik (67,74%) izjavio da ne konzumira kavu. Konzumaciju alkohola nije prijavio nijedan bolesnik sa sVM-om (0%), a 11 bolesnika (35,48%) navelo je da puši, dok 20 bolesnika (64,52%) nije pušilo.

S obzirom na bračni status, sedmero bolesnika sa sVM-om (22,58%) bilo je neudano ili neoženjeno, 18 bolesnika (58,06%) bilo je u braku, četvero (12,90%) je bilo razvedeno, a dvoje (6,45%) je bilo u statusu udovca ili udovice.

Tablica 2. Demografske i kliničke značajke bolesnika sa sVM-om

Varijable	Bolesnici sa sVM-om (n = 31)
Dob (SD)	46,6 (15,9)
Ženski spol (%)	28 (90,32%)
Trajanje posljednjeg napadaja sVM-a (h), medijan (Q1-Q3)	10 (6 - 12)
Broj napadaja sVM-a do sada, medijan (Q1-Q3)	10 (10 - 15)
Bračni status	
Neudani/neoženjeni	7 (22,58%)
U braku	18 (58,06%)
Razvedeni	4 (12,90%)
Udovci/udovice	2 (6,45%)
Razdvojeni	0 (0%)
Konzumacija kave	
Da	10 (3,26%)
Ne	21 (67,74%)
Konzumacija alkohola	
Da	0 (0%)
Ne	31 (100%)
Pušenje	
Da	11 (35,48%)
Ne	20 (64,52%)

Varijable su prikazane kao srednja vrijednost (SD), medijan (Q1-Q3) ili apsolutna frekvencija (relativna frekvencija).
Kratice: h, sat; Q1, donji kvartil; Q3, gornji kvartil; SD, standardna devijacija; sVM - sigurna vestibularna migrena.

Tablica 3 prikazuje kliničke značajke bolesnika sa sVM-om tijekom simptomatske faze bolesti. U simptomatskoj fazi, 83,87% bolesnika prijavilo je spontanu vrtoglavicu, 9,68% položajnu vrtoglavicu, a 6,4% prijavilo je istodobno spontanu i položajnu vrtoglavicu. U simptomatskoj fazi sVM-a povraćanje je zabilježeno u 10 bolesnika (32,26%).

Što se tiče okidača napadaja sVM-a, najčešće navedeni su: loš san (64,52%), nagle meteorološke promjene (58,06%) i stres (48,39%). Ostali provokacijski čimbenici uključivali su: spontane napade (32,26%), nagle pokrete glave (22,58%), pretjeranu uporabu računala (12,90%), pretjeranu uporabu mobilnih uređaja (9,68%) te izloženost intenzivnoj svjetlosti i buci (9,68%).

S obzirom na vremensku pojavnost migrenske glavobolje i napadaj sVM-a, većina bolesnika (93,55%) navela je da se glavobolja javila prije simptomatske faze sVM-a. Tek mala skupina bolesnika (6,45%) nije prijavila glavobolju tijekom napadaja, dok je 3,23% iskusilo glavobolju nakon napadaja sVM-a.

U simptomatskoj fazi bolesti, auru je prijavilo 41,94% bolesnika sa sVM-om, i to isključivo prije napada. Niti jedan bolesnik sa sVM-om nije prijavio pojavu aure tijekom ili nakon napada. Preostalih 58,06% bolesnika nije imalo auru.

Više od polovice bolesnika (58,06%) sa sVM-om nije imalo značajnije slušne simptome u simptomatskoj fazi bolesti. Među onima koji su ih prijavili, najčešći je bio tonalni šum - jednostrani kod 12,90%, a obostrani kod 16,13% bolesnika sa sVM-om. Osjećaj punoće u uhu prijavilo je 6,45% bolesnika. Gubitak sluha, bilo jednostrani ili obostrani, nije zabilježen ni kod jednog bolesnika sa sVM-om.

Od ostalih neuroloških simptoma, niti jedan bolesnik nije prijavio diplopiju, disfagiju ni disfoniju. Obiteljska anamneza migrene bila je pozitivna u 90,32% bolesnika sa sVM-om, s barem jednim oboljelim članom obitelji.

U otoneurološkom pregledu, svi bolesnici sa sVM-om imali su uredan otoskopski nalaz. Prema rezultatu ABCD² ljestvice, većina bolesnika sa sVM-om (80,65%) postigla je stupanj 1, a preostalih 19,35% stupanj 2. Nitko nije imao stupanj 3 ili više. Svi bolesnici sa sVM-om (100%) imali su blagu trunkalnu ataksiju (stupanj 1), bez slučajeva umjerene (stupanj 2) ili teške ataksije (stupanj 3). Također, svi su imali House-Brackmann stupanj funkcije facijalnog živca 1/6, što upućuje na normalnu ekspresiju lica.

U tonskoj audiometriji kod bolesnika sa sVM-om, prosječni prag sluha u govornom rasponu iznosio je 16 dB (10-22,5 dB) na desnom uhu i 15 dB (11-22,5 dB) na lijevom uhu, što upućuje na očuvanu slušnu funkciju.

Intenzitet vrtoglavice u simptomatskoj fazi sVM-a, procijenjen s pomoću NRS ljestvice, imao je medijan od 8 (7-9), što upućuje na jaku vrtoglavicu tijekom akutne faze sVM-a. Nasuprot tome, intenzitet glavobolje bio je niži, s medijanom NRS rezultata od 2 (1-3), što upućuje na blagu jačinu glavobolje u simptomatskoj fazi sVM-a.

Neuroradiološkim pregledom MRI mozga otkrivene su nespecifične hiperintenzivne lezije (engl. *unidentified bright objects*, UBO) kod 48,39% bolesnika sa sVM-om, najčešće lokalizirane u dubokoj bijeloj tvari, kao i u frontalnim, subkortikalnim i temporoparijetalnim regijama. Većina bolesnika imala je obostrane promjene, osobito u frontalnim i parijetalnim kortikalnim područjima. S druge strane, 51,61% bolesnika sa sVM-om nije imalo vidljivih UBO lezija na MRI mozga.

Tablica 3. Kliničke otoneurološke značajke u simptomatskoj fazi bolesnika sa sVM-om

Varijable i simptomi sVM-a	Simptomatska faza sVM-a (n = 31)
Vrsta vrtoglavice	
Spontana	26 (83,87%)
Položajna	3 (9,68%)
Spontana i položajna	2 (6,45%)
Povraćanje	
Da	10 (32,26%)
Ne	21 (67,74%)
Provokacijski čimbenici	
Loš san	20 (64,52%)
Meteorološke promjene	18 (58,06%)
Stres	15 (48,39%)
Spontani nastanak	10 (32,26%)
Pokreti glavom	7 (22,58%)
Pretjerano korištenje kompjutera	4 (12,90%)
Pretjerano korištenje mobitela	3 (9,68%)
Izlaganje jakom svjetlu i zvuku	3 (9,68%)
Broj vestibularnih simptoma	
2	1 (3,23%)
3	9 (29,03%)
4	21 (67,74%)
Prisutnost migrenske glavobolje	
Ne	0 (0%)
Prije napadaja sVM-a	29 (93,55%)
Tijekom napadaja sVM-a	2 (6,45%)
Poslije napadaja sVM-a	1 (3,23%)

Nastavak tablice 3.

Prisutnost migrenske aure	
Ne	18 (58,06%)
Prije napadaja sVM-a	13 (41,94%)
Tijekom napadaja sVM-a	0 (0%)
Poslije napadaja sVM-a	0 (0%)
Migrena u obitelji	
Da	28 (90,32%)
Ne	3 (9,68%)
Sluh	
Neupadan	18 (58,06%)
Jednostrani tonalni šum	4 (12,90%)
Obostrani tonalni šum	5 (16,13%)
Osjećaj punoće u uhu	2 (6,45%)
Jednostrana naglušnost	0 (0%)
Obostrana naglušnost	0 (0%)
Vegetativni simptomi	
Da	10 (32,26%)
Ne	21 (67,74%)
Dvoslike, promuklost, disfagija	
Da	0 (0%)
Ne	31 (100%)
Otoneurološki pregled	
OTS	
Neupadan/negativan	31 (100%)
Patološki/pozitivan	0 (0%)
ABCD²	
1	25 (80,65%)
2	6 (19,35%)

Nastavak tablice 3.

Trunkalna ataksija	
1	31 (100%)
House-Brackmann stupanj	
1/6	31 (100%)
TA desno (dB)	16 (10-22,50)
TA lijevo (dB)	15 (11-22,50)
NRS za vrtoglavicu	8 (7-9)
NRS za glavobolju	2 (1-3)
MRI (UBO lezije)	15 (48,39%)

Varijable su prikazane kao aritmetička sredina (standardna devijacija), medijan (Q1 - Q3) ili kao apsolutna frekvencija (relativna frekvencija). Kratice: ABCD², bodovna ljestvica za procjenu rizika od moždanog udara nakon prolaznog ishemijskog napadaja; dB, decibel; MRI, magnetska rezonancija; NRS, numerička ljestvica za procjenu jačine glavobolje i vrtoglavice; OTS, otoskopski nalaz; sVM, sigurna vestibularna migrena; TA, tonska audiometrija; UBO, nespecifične hiperintenzivne lezije.

Podaci predstavljeni u **Tablici 4** sažimaju usporedbu simptoma i kliničkih rezultata između simptomatske i asimptomatske faze sVM-a.

Tijekom simptomatske faze svi bolesnici sa sVM-om imali su mučninu (100%), dok je u asimptomatskoj fazi mučninu prijavilo 38,71% bolesnika. Ova razlika bila je statistički značajna ($p = 6,591 \times 10^{-8}$).

Slično, fotofobija je bila prisutna u svih bolesnika sa sVM-om tijekom simptomatske faze bolesti (100%), dok je u asimptomatskoj fazi bila prisutna u 35,48% bolesnika, pokazujući značajno smanjenje ($p = 1,839 \times 10^{-8}$). Fonofobiju je tijekom simptomatske faze prijavilo 90,32% bolesnika sa sVM-om, a u asimptomatskoj fazi samo 6,45%, što upućuje na vrlo značajnu razliku ($p = 9,336 \times 10^{-12}$).

Nasuprot tome, osmofobija je ostala relativno stabilna između simptomatske (9,68%) i asimptomatske faze bolesti (3,22%), bez statistički značajne razlike ($p = 0,612$).

Što se tiče vestibularnih i neuroloških kliničkih ispitivanja, bHIT (engl. *bedside Head Impulse Test*, bHIT), Skew test (test prekrivanja i otkrivanja očiju), test sakada i *head shaking* test bili su negativni kod svih bolesnika sa sVM-om u obje faze, zbog čega statističke usporedbe nisu bile primjenjive.

Kod glatkog slijeđenja, abnormalnosti su uočene u 80,65% bolesnika sa sVM-om tijekom simptomatske faze, a u asimptomatskoj fazi u 90,32%, no razlika nije bila statistički značajna ($p = 0,473$). Romberg test bio je pozitivan u 6,45% bolesnika tijekom simptomatske faze sVM-a, dok je u asimptomatskoj fazi bio negativan u svih bolesnika, bez značajne razlike ($p = 0,492$).

Pronađena je statistički značajna razlika u pojavnosti spontanog nistagmusa, koji je tijekom simptomatske faze bio prisutan u 22,58% bolesnika sa sVM-om, dok u asimptomatskoj fazi spontani nistagmus nije bio prisutan ($p = 0,011$), što upućuje na značajno smanjenje ovog kliničkog znaka.

Dodatno, provokacijski nistagmus u Dix-Hallpike i *lateral roll* položajnim testovima zabilježen je u 29,03% bolesnika sa sVM-om tijekom simptomatske faze, smanjujući se na 6,45% u asimptomatskoj fazi, uz statistički značajno smanjenje ($p = 0,043$). Međutim, *lateral roll* test nije izazvao provokacijski nistagmus u bolesnika sa sVM-om ni u jednoj fazi, zbog čega statistička usporedba nije primjenjiva.

Tablica 4. Usporedba kliničkih simptoma između simptomatske i asimptomatske faze u bolesnika sa sVM-om

Klinički simptomi i rezultati testova u bolesnika sa sVM-om	Simptomatska faza sVM-a (n = 31)	Asimptomatska faza sVM-a (n = 31)	p-vrijednost
Mučnina			$6,591 \times 10^{-8}$ a
Da	31 (100%)	12 (38,71%)	
Ne	0 (0%)	19 (61,29%)	
Fotofobija			$1,839 \times 10^{-8}$ a
Da	31 (100%)	11 (35,48%)	
Ne	0 (0%)	20 (64,52%)	
Fonofobija			$9,336 \times 10^{-12}$ a
Da	28 (90,32%)	2 (6,45%)	
Ne	3 (9,68%)	28 (90,32%)	
Osmofobija			0,612^a
Da	3 (9,68%)	1 (3,22%)	
Ne	28 (90,32%)	30 (96,77%)	
bHIT			
Neupadan/negativan	31 (100%)	31 (100%)	
Patološki/pozitivan	0 (0%)	0 (0%)	
Skew test			
Neupadan/negativan	31 (100%)	31 (100%)	
Patološki/pozitivan	0 (0%)	0 (0%)	
Glatko slijeđenje			0,473^a
Neupadan/negativan	6 (19,35%)	3 (9,68%)	

Nastavak tablice 4.

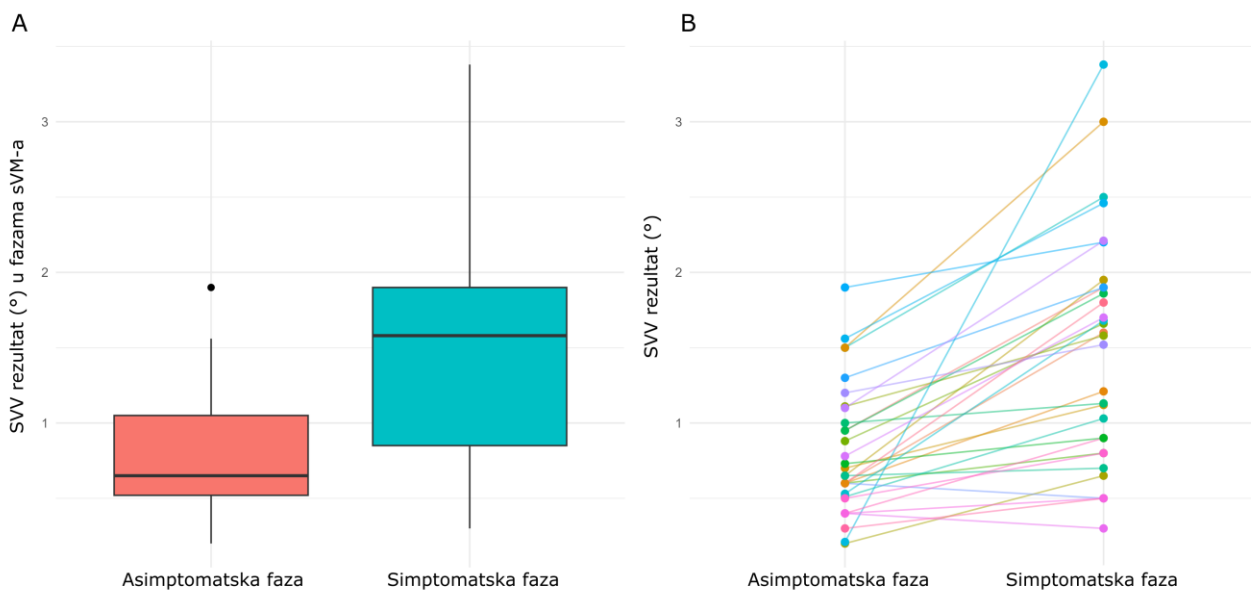
Patološki/pozitivan	25 (80,65%)	28 (90,32%)	
Očne sakade			
Neupadan/negativan	31 (100%)	31 (100%)	
Patološki/pozitivan	0 (0%)	0 (0%)	
Head shaking test			
Neupadan/negativan	31 (100%)	31 (100%)	
Patološki/pozitivan	0 (0%)	0 (0%)	
Romberg test			0,492^a
Neupadan/negativan	29 (93,55%)	31 (100%)	
Patološki/pozitivan	2 (6,45%)	0 (0%)	
Spontani nistagmus			0,011^a
Neupadan/negativan	24 (77,42%)	31 (100%)	
Patološki/pozitivan	7 (22,58%)	0 (0%)	
Provokacijski nistagmus u Dix-Hallpike testu			0,043^a
Neupadan/negativan	22 (70,97%)	29 (93,55%)	
Patološki/pozitivan	9 (29,03%)	2 (6,45%)	
Provokacijski nistagmus u lateral roll testu			
Neupadan/negativan	31 (100%)	31 (100%)	
Patološki/pozitivan	0 (0%)	0 (0%)	
SVV	1,58 (0,85 - 1,9)	0,65 (0,52 - 1,5)	1,51 × 10⁻⁶ ^b

Nastavak tablice 4.

Prisutnost dohvatnih sakada u vHIT			
Otkrivene sakade	28 (15,05%)	22 (11,83%)	0,396 ^c
Prikrivene sakade	22 (11,83%)	17 (9,14%)	0,423 ^c
Rezultati VOR-a u vHIT			
Desno uho			
Lateralni PK	1,09 (0,175)	1,06 (0,127)	0,083 ^b
Prednji PK	0,912 (0,231)	0,896 (0,120)	0,723 ^b
Stražnji PK	0,846 (0,174)	0,87 (0,116)	0,416 ^b
Lijevo uho			
Lateralni PK	1,01 (0,205)	1,01 (0,162)	0,915 ^b
Prednji PK	0,836 (0,197)	0,846 (0,166)	0,770 ^b
Stražnji PK	0,909 (0,186)	0,892 (0,159)	0,729 ^b

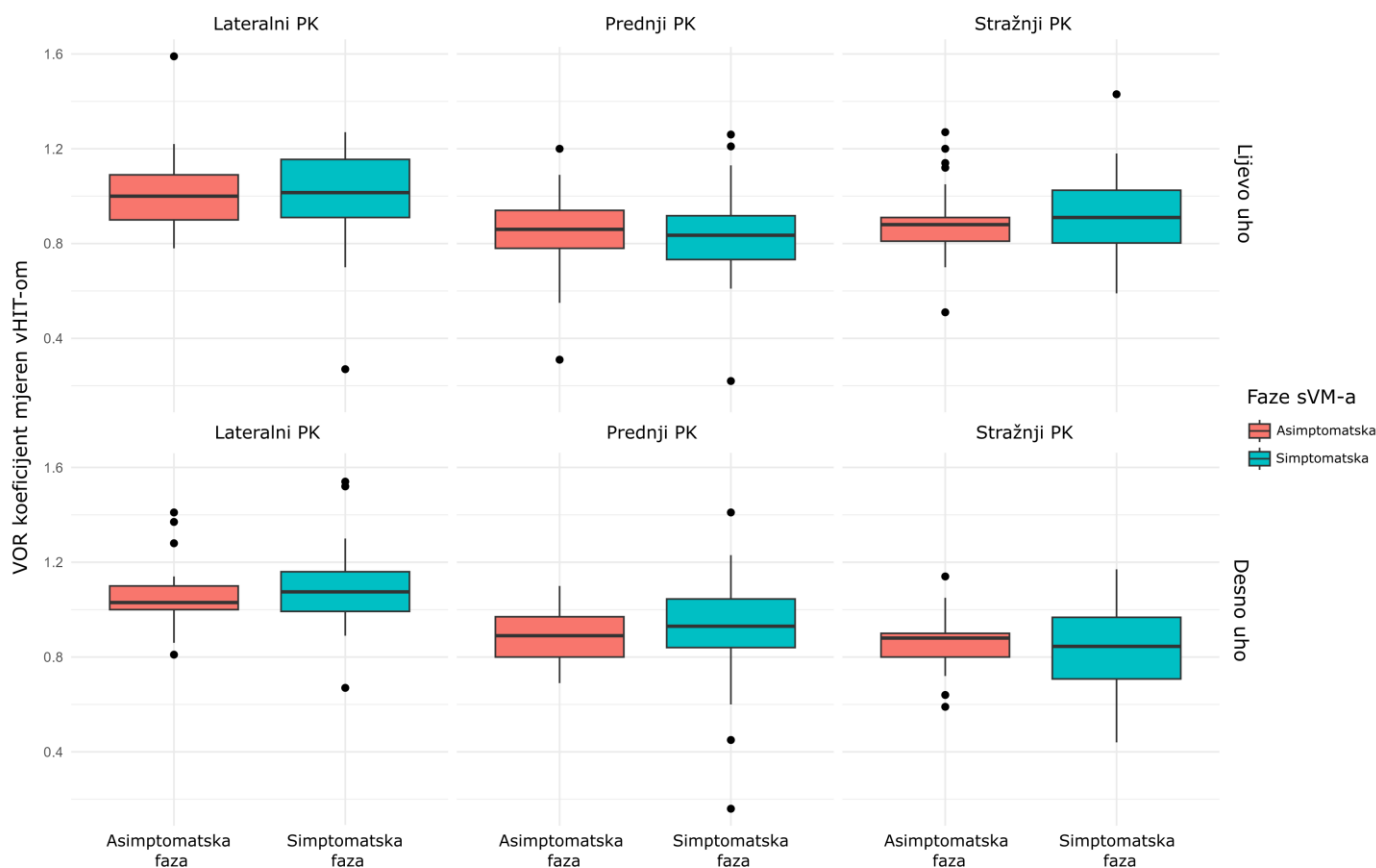
Klinički simptomi i rezultati vestibularnih testova su prikazani kao srednja vrijednost (SD), medijan (Q1 – Q3) ili apsolutna frekvencija (relativna frekvencija). Kratice: bHIT, test impulsa glave uz bolesničku postelju; PK, polukružni kanal; sVM, sigurna vestibularna migrena; SVV, subjektivna vizualna vertikalna; vHIT, video test impulsa glave; VOR, vestibulo-okularni refleks. Kratice testova: a - Fisherov egzaktni test, b - linearni mješoviti model, c - χ^2 test.

U **Tablici 4** prikazani su rezultati SVV-a u simptomatskoj i asimptomatskoj fazi u bolesnika sa sVM-om koji su se statistički značajno razlikovali ($p = 1,51 \times 10^{-6}$). Rezultati linearnog mješovitog modela pokazali su da su odstupanja SVV-a bila značajno veća u simptomatskoj u odnosu na asimptomatsku fazu bolesti ($\beta = 0,678$, $SE = 0,113$, $p = 1,51 \times 10^{-6}$). Na **Slici 3** vidljiva je razlika u rezultatima SVV-a između simptomatske i asimptomatske faze sVM-a. Tijekom simptomatske faze sVM-a zabilježen je značajan porast rezultata SVV-a mjerenog mobilnom aplikacijom (**Slika 3A**). Na **Slici 3B** prikazane su individualne razlike u rezultatima SVV-a u bolesnika sa sVM-om između simptomatske i asimptomatske faze bolesti. Ovi rezultati ukazuju na značajnu promjenu u percepciji prostorne vertikale tijekom simptomatske faze sVM-a.



Slika 3. Box-plot grafikon i grafikon s linijama koji prikazuju razlike u rezultatima subjektivne vizualne vertikale (SVV-a) mjerene mobilnom aplikacijom između simptomatske i asimptomatske faze sigurne vestibularne migrene (sVM-a). **(A)** Box-plot prikazuje razliku u stupnju SVV-a između obje faze, uključujući medijan, interkvartilni raspon i izdvojene vrijednosti. **(B)** Grafikon s linijama prikazuje individualne promjene stupnja SVV-a između dviju faza, naglašavajući unutar pojedinačne varijacije. Različite boje linija označavaju pojedine ispitanike.

Kada je riječ o vestibularnoj funkciji labirinta, u **Tablici 4** vidljivo je da niti jedan rezultat VOR-a za lateralne, prednje ili stražnje PK lijevog i desnog uha nije pokazao značajne promjene ovisno o simptomatskoj i asimptomatskoj fazi u bolesnika sa sVM-om ($p > 0,05$). Na Slici 4 prikazane su razlike u koeficijentima VOR-a za sve PK lijevog i desnog uha u simptomatskoj i asimptomatskoj fazi sVM-a. Navedeni rezultati potvrđuju stabilnost koeficijenata VOR-a u obje faze sVM-a.



Slika 4. Box-plot dijagrami koji uspoređuju koeficijente vestibulo-okularnog refleksa (VOR-a) mjenog video head impulse testom (vHIT-om) između šest polukružnih kanala (PK) unutarnjeg uha tijekom simptomatske i asimptomatske faze sigurne vestibularne migrene (sVM). Prvi red prikazuje koeficijente VOR-a za lateralne, prednje i stražnje PK lijevog uha. Drugi red prikazuje koeficijente VOR-a za lateralne, prednje i stražnje PK desnog uha. Svaki box-plot dijagram prikazuje medijan, interkvartilni raspon i izdvojene vrijednosti za koeficijente VOR-a u obje faze sVM-a.

U **Tablici 4** zabilježena je analiza dohvatnih sakada vHIT-a, koja nije pokazala značajnu razliku u njihovoj pojavnosti između simptomatske i asimptomatske faze sVM-a, budući da su sve p-vrijednosti bile veće od 0,05. Otkrivene (overt) sakade uočene su u 15,05% svih testiranih PK tijekom simptomatske faze sVM-a, dok su u asimptomatskoj fazi uočene u 11,83% PK ($p = 0,396$). Prikrivene (covert) sakade zabilježene su u 11,83% PK tijekom simptomatske faze, dok je njihov postotak u asimptomatskoj fazi sVM-a iznosio 9,14% ($p = 0,423$).

5.2. Rezultati druge studije

5.2.1. Demografske i kliničke značajke ispitanika sa sVM-om, MO-om i iz HC skupine

Demografske i kliničke značajke ispitanika sa sVM-om, MO-om i iz HC skupine prikazane su u **Tablici 5**. Studija je obuhvatila 19 bolesnika sa sVM-om, od kojih je bilo 16 žena i 3 muškarca. Prosječna dob bolesnika sa sVM-om bila je 48 godina (SD: 14,3; dobni raspon: 25-70 godina). Također, uključena su 22 bolesnika s MO-om, među kojima je bilo 20 žena i 2 muškarca, prosječne dobi od 41 godine (SD: 13,5; dobni raspon: 22-75 godina). Studija je obuhvatila i 63 zdrave kontrole, od kojih je bilo 44 žene i 19 muškaraca, prosječne dobi od 28 godina (SD: 12,1; dobni raspon: 20-63 godine). Zdrave kontrole bili su značajno mlađi ispitanici u odnosu na bolesnike sa sVM-om i MO-om ($p < 0,001$ i $p = 0,011$, redom). Zbog toga je razlika u rezultatima upitnika testirana linearnom regresijom, pri čemu je dob uključena kao dodatna nezavisna varijabla kako bi se kontrolirao njezin zbunjujući učinak. S druge strane, nije uočena značajna razlika u dobi između bolesnika sa sVM-om i MO-om ($p = 0,276$). Nadalje, nije bilo značajne razlike u spolnoj raspodjeli između ispitanika sa sVM-om, MO-om i iz HC skupine ($p = 0,092$).

Tablica 5. Demografske značajke i rezultati HADS i DHI upitnika za skupine ispitanika sa sVM-om, MO-om i iz HC skupine

	Sigurna vestibularna migrena (sVM) n = 19	Migrene bez vrtoglavice (MO) n = 22	Zdravi ispitanici (HC) n = 63	p-vrijednost	Post-hoc test (Tukey)	
					Usporedba	p-vrijednost
Dob (godine)	50 (25-70)	41 (22-75)	28 (20-63)	<0,001^a	sVM - MO	0,276
					sVM - HC	<0,001
					MO - HC	0,011
Žene	16 (84,21)	20 (90,91)	44 (69,84)	0,092 ^b	-	-
HADS	17,6 (4,99)	10,8 (4,66)	8,16 (4,25)	<0,001^a	sVM - MO	<0,001
					sVM - HC	<0,001
					MO - HC	0,048
HADS-A	9,37 (2,27)	6,5 (2,50)	5,08 (2,55)	<0,001^a	sVM - MO	<0,001
					sVM - HC	<0,001
					MO - HC	0,060
HADS-D	8,26 (3,05)	4,32 (2,71)	3,08 (2,43)	<0,001^a	sVM - MO	<0,001
					sVM - HC	<0,001
					MO - HC	0,140
DHI	37,6 (16,1)	18 (17,2)	2,32 (5,99)	<0,001^a	sVM - MO	<0,001
					sVM - HC	<0,001
					MO - HC	<0,001

Varijable su prikazane kao medijan (minimum–maksimum), aritmetička sredina (SD) ili apsolutna frekvencija (relativna frekvencija). ^a predstavlja test analize varijance (ANOVA), ^b predstavlja χ^2 test. Kratice: DHI, upitnik o smetnjama uzrokovanim vrtoglavicom; HADS, bolnička ljestvica tjeskobe i depresije; HC, zdravi ispitanici; MO, migrene bez vrtoglavice; sVM, sigurna vestibularna migrena.

5.2.2. Usporedba rezultata HADS upitnika za skupine ispitanika sa sVM-om, MO-om i iz HC skupine

Srednja vrijednost ukupnog rezultata HADS upitnika za bolesnike sa sVM-om iznosila je 17,6 (SD: 4,99; raspon: 9-27). Točnije, srednji rezultat za podljestvicu HADS-A upitnika u bolesnika sa sVM-om bio je 9,37 (SD: 2,27; raspon: 6-14), dok je za podljestvicu HADS-D upitnika iznosio 8,26 (SD: 3,05; raspon: 3-13). Na temelju kriterija za HADS-A i HADS-D rezultate koji su ≥ 8 , simptomi tjeskobe su zabilježeni u 13 od 19 bolesnika sa sVM-om (68,42%), dok su simptomi depresije utvrđeni u 11 od 19 bolesnika sa sVM-om (57,89%). Rezultati HADS-A bili su u skladu s kliničkim procjenama psihijatarata, koji je u 11 od 19 bolesnika sa sVM-om (57,89%) na temelju anamneze i kliničkog pregleda dijagnosticirao tjeskobu. Međutim, prevalencija klinički dijagnosticirane depresije u bolesnika sa sVM-om bila je niža u odnosu na rezultate podljestvice HADS-D upitnika. Samo jedan bolesnik sa sVM-om (5,26%) dobio je službeni dijagnozu depresivnog poremećaja dijagnosticiranog na temelju psihijatrijskog kliničkog pregleda.

Srednja vrijednost ukupnog rezultata HADS upitnika za bolesnike s MO-om iznosila je 10,8 (SD: 4,66; raspon: 3-21). Srednja vrijednost za podljestvicu HADS-A upitnika u bolesnika s MO-om bila je 6,50 (SD: 2,50; raspon: 2-11), dok je za podljestvicu HADS-D upitnika iznosila 4,32 (SD: 2,71; raspon: 0-10). Na temelju kriterija za HADS-A i HADS-D rezultata koji su ≥ 8 , simptomi tjeskobe zabilježeni su u 9 od 22 bolesnika s MO-om (40,91%), dok su simptomi depresije utvrđeni u 4 od 22 bolesnika s MO-om (18,18%). Prevalencija tjeskobe na temelju rezultata HADS-A nije se statistički značajno razlikovala između skupina bolesnika sa sVM-om i MO-om ($\chi^2 = 3,103$, $p = 0,078$). Međutim, prevalencija depresije, temeljena na rezultatima HADS-D, bila je značajno veća u skupini bolesnika sa sVM-om u usporedbi sa skupinom bolesnika s MO-om ($\chi^2 = 6,930$, $p = 0,008$).

Srednja vrijednost ukupnog rezultata HADS upitnika za skupinu HC iznosila je 8,16 (SD: 4,25; raspon: 0-18). Srednja vrijednost za podljestvicu HADS-A u skupini HC bila je 5,08 (SD: 2,55; raspon: 0-10), dok je za podljestvicu HADS-D iznosila 3,08 (SD: 2,43; raspon: 0-10). Na temelju rezultata za HADS-A i HADS-D koji su bili ≥ 8 , znakovi tjeskobe zabilježeni su u 13 od 63 ispitanika iz skupine HC (20,63%), dok su simptomi depresije utvrđeni u 4 od 63 ispitanika (6,35%). Prevalencija tjeskobe, na temelju rezultata HADS-A, bila je statistički značajno veća u skupini bolesnika sa sVM-om u usporedbi s HC skupinom ($\chi^2 = 15,394$, $p < 0,001$), dok se nije značajno razlikovala između skupina MO i HC ($\chi^2 = 3,494$, $p = 0,062$).

Prevalencija depresije, procijenjena s pomoću podljestvice HADS-D upitnika, značajno se razlikovala između ispitanika sa sVM-om i iz HC skupine ($\chi^2 = 25,949$, $p < 0,001$), dok između skupina MO i HC nije bilo značajne razlike ($\chi^2 = 2,678$, $p = 0,102$).

U **Tablici 5** vidljivo je da se ukupni rezultat HADS upitnika značajno razlikovao među trima skupinama ($p < 0,001$). Bolesnici sa sVM-om imali su značajno veće ukupne rezultate HADS upitnika u usporedbi s bolesnicima s MO-om ($p < 0,001$) i ispitanicima iz HC skupine ($p < 0,001$). Osim toga, utvrđena je statistički značajna razlika u rezultatima podljestvice HADS-D upitnika među skupinama ($p < 0,001$), pri čemu su bolesnici sa sVM-om imali značajno veće rezultate HADS-D upitnika u odnosu na bolesnike s MO-om ($p < 0,001$) i ispitanike iz HC skupine ($p < 0,001$).

Konačno, utvrđena je statistički značajna razlika u rezultatima podljestvice HADS-A upitnika među trima skupinama ($p < 0,001$). Kao što je prikazano u **Tablici 5**, bolesnici sa sVM-om imali su značajno veće rezultate na podljestvici HADS-A upitnika u usporedbi s bolesnicima s MO-om ($p < 0,001$) i ispitanicima iz HC skupine ($p < 0,001$).

5.2.3. Usporedba rezultata DHI upitnika za skupine ispitanika sa sVM-om, MO-om i iz HC skupine

U **Tablici 5** zabilježen je prosječni rezultat DHI upitnika za bolesnike sa sVM-om koji je iznosio 37,6 (SD: 16,1; raspon: 14-86). Prema Whitneyjevim standardima ocjenjivanja, taj rezultat klasificira ove ispitanike kao bolesnike s umjerenim smetnjama ravnoteže. Srednja vrijednost rezultata DHI upitnika za bolesnike s MO-om bila je 18 (SD: 17,2; raspon: 0-60), odražavajući u prosjeku blage smetnje ravnoteže. Skupina HC imala je srednju vrijednost DHI upitnika 2,32 (SD: 5,99; raspon: 0-32). U **Tablici 5** vidljiva je značajna razlika rezultata DHI upitnika u tri skupine ($p < 0,001$). Bolesnici sa sVM-om imali su značajno veće rezultate DHI upitnika u usporedbi s bolesnicima s MO-om ($p < 0,001$) i ispitanicima iz HC skupine ($p < 0,001$). Rezultati DHI upitnika značajno su se razlikovali između bolesnika s MO-om i ispitanicima iz HC skupine, pri čemu su bolesnici s MO-om imali veće rezultate na DHI upitniku ($p < 0,001$).

5.2.4. Usporedba rezultata SF-36 upitnika za skupine ispitanika sa sVM-om, MO-om i iz HC skupine

U **Tablici 6** vidljivo je da se svaka od osam kategorija SF-36 upitnika značajno razlikovala među tri skupine ($p < 0,001$). Kategorije SF-36 upitnika su koncipirane tako da viši rezultati ukazuju na bolje zdravlje. Bolesnici sa sVM-om ostvarili su znatno niže rezultate u svim kategorijama: fizičko funkcioniranje, društveno funkcioniranje, fizička ograničenja u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, emocionalna ograničenja u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, mentalno zdravlje, vitalnost, tjelesna bol i opće zdravlje, u usporedbi s bolesnicima s MO-om i iz HC skupine. Dodatno, u **Tablici 6** vidljivo je da su bolesnici s MO-om imali značajno niže rezultate SF-36 upitnika u pet od osam kategorija: fizičko funkcioniranje, društveno funkcioniranje, fizička ograničenja, tjelesna bol i opće zdravlje, u usporedbi sa ispitanicima iz HC skupine.

Tablica 6. Usporedba rezultata SF-36 upitnika za skupine ispitanika sa sVM-om, MO-om i iz HC skupine

	Sigurna vestibularna migrena (sVM) n = 19	Migrene bez vrtoglavice (MO) n = 22	Zdravi ispitanici (HC) n = 63	p-vrijednost	Post-hoc test (Tukey)	
					Usporedba	p-vrijednost
Fizičko funkcioniranje (min=1, max=3)	2,34 (0,279)	2,61 (0,432)	2,86 (0,328)	<0,001	sVM - MO	0,026
					sVM - HC	<0,001
					MO - HC	0,017
Fizičko ograničenje (min=1, max=2)	1,18 (0,201)	1,43 (0,431)	1,83 (0,308)	<0,001	sVM - MO	0,039
					sVM - HC	<0,001
					MO - HC	<0,001
					MO - HC	0,048
Tjelesna bol (min=1, max =5,5)	2,61 (0,542)	3,52 (0,970)	4,65 (0,883)	<0,001	VM - MO	0,002
					sVM - HC	<0,001
					MO - HC	<0,001
Opće zdravlje (min=1, max =5)	2,31 (0,555)	3,35 (0,851)	3,92 (0,655)	<0,001	sVM - MO	<0,001
					sVM - HC	<0,001
					MO - HC	0,003
Vitalnost (min=1,max=6)	2,91 (0,630)	3,69 (0,626)	4,03 (0,779)	<0,001	sVM - MO	0,002
					sVM - HC	<0,001
					MO - HC	0,154

Nastavak Tablice 6.

	Sigurna vestibularna migrena (sVM) n = 19	Migrene bez vrtoglavice (MO) n = 22	Zdravi ispitanici (HC) n = 63	P-vrijednost	Post-hoc test (Tukey)	
					Usporedba	p-vrijednost
Društveno funkcioniranje (min=1, max =5)	2,76 (0,562)	3,66 (0,714)	4,29 (0,749)	<0,001	VM - MO	0,003
					sVM - HC	<0,001
					MO - HC	<0,001
Emocionalno ograničenje (min=1,max=2)	1,14 (0,231)	1,62 (0,415)	1,78 (0,369)	<0,001	sVM - MO	<0,001
					sVM - HC	<0,001
					MO - HC	0,188
Mentalno zdravlje (min=1, max=6)	3,76 (0,536)	4,15 (0,401)	4,28 (0,454)	<0,001	sVM - MO	0,022
					sVM - HC	<0,001
					MO - HC	0,465

Varijable su predstavljene kao srednja vrijednost uz standardnu devijaciju. Viši rezultati kategorija SF-36 upitnika ukazuju na dobro zdravlje. P-vrijednosti su izvedene iz testa analize varijance (ANOVA). Kratice: HC, zdravi ispitanici; max, najviša vrijednost; min, najniža vrijednost; MO, migrene bez vrtoglavice; SF-36, kratki obrazac 36; sVM, sigurna vestibularna migrena.

5.2.5. Korelacija rezultata DHI, HADS i SF-36 upitnika za skupine ispitanika sa sVM-om, MO-om i iz HC skupine

U **Tablici 7** prikazani su rezultati regresijskih analiza koje ispituju povezanost između rezultata HADS i DHI upitnika s kategorijama SF-36 upitnika u trima skupinama ispitanika (sVM, MO i HC), uz prilagodbu za dob i spol te korekciju p-vrijednosti na višestruka testiranja Benjamini-Hochbergovim postupkom. Rezultati DHI upitnika, u skupini bolesnika sa sVM-om, snažno su negativno korelirali s kategorijom fizičkog funkcioniranja iz SF-36 upitnika ($\beta = -0,862$, $p < 0,001$). Navedenih osam kategorija SF-36 upitnika pokazalo je negativnu korelaciju s rezultatima DHI i HADS upitnika, te podljestvicama HADS-A i HADS-D upitnika, iako te korelacije nisu bile statistički značajne u skupini bolesnika sa sVM-om.

U skupini bolesnika s MO-om, ukupni rezultat HADS upitnika bio je u značajnoj negativnoj korelaciji sa sljedećim kategorijama SF-36 upitnika: fizičko ograničenje ($\beta = -0,523$, $p = 0,040$), opće zdravlje ($\beta = 0,773$, $p = 0,019$) i društveno funkcioniranje ($\beta = 0,528$, $p = 0,030$). Rezultat podljestvice HADS-A upitnika pokazao je značajno negativnu korelaciju sa SF-36 kategorijama kao što su: opće zdravlje ($\beta = -0,679$, $p = 0,040$) i mentalno zdravlje ($\beta = -0,555$, $p = 0,039$). Rezultat podljestvice HADS-D upitnika bio je u značajnoj negativnoj korelaciji sa kategorijama SF-36 upitnika kao što su: fizičko ograničenje ($\beta = -0,509$, $p = 0,040$), opće zdravlje ($\beta = -0,700$, $p = 0,030$) i vitalnost ($\beta = -0,651$, $p < 0,001$). Iako su sve kategorije SF-36 upitnika pokazale negativne korelacije s rezultatima DHI i HADS upitnika, ove korelacije nisu bile statistički značajne.

Ukupni rezultat HADS upitnika u skupini HC pokazao je značajne negativne korelacije sa sljedećim kategorijama SF-36 upitnika: fizičko ograničenje ($\beta = -0,376$, $p = 0,005$), tjelesna bol ($\beta = -0,396$, $p = 0,003$), opće zdravlje ($\beta = -0,473$, $p < 0,001$), vitalnost ($\beta = -0,512$, $p < 0,001$), društveno funkcioniranje ($\beta = -0,515$, $p < 0,001$), emocionalno ograničenje ($\beta = -0,275$, $p = 0,043$) i mentalno zdravlje ($\beta = -0,313$, $p = 0,020$). Također, u skupini HC, rezultat podljestvice HADS-A upitnika bio je značajno negativno koreliran s kategorijama SF-36 upitnika kao što su: tjelesna bol ($\beta = -0,401$, $p = 0,003$), opće zdravlje ($\beta = -0,433$, $p < 0,001$), vitalnost ($\beta = -0,466$, $p < 0,001$), društveno funkcioniranje ($\beta = -0,464$, $p < 0,001$) i mentalno zdravlje ($\beta = -0,356$, $p = 0,007$). Nadalje, rezultat HADS-D podljestvice pokazao je značajno negativnu korelaciju sa SF-36 kategorijama kao što su fizičko ograničenje ($\beta = -0,426$, $p < 0,001$), opće zdravlje ($\beta = -0,372$, $p = 0,004$), vitalnost ($\beta = -0,406$, $p = 0,002$) i društveno funkcioniranje ($\beta = -0,414$, $p < 0,001$). Sve kategorije SF-36 upitnika negativno su korelirale s HADS upitnikom i njegovim podljestvicama, iako ove korelacije nisu bile statistički značajne.

Osim toga, rezultat DHI upitnika bio je u pozitivnoj korelaciji s ukupnim rezultatom HADS upitnika ($\beta = 0,437$, $p < 0,001$) i njegovih podljestvica, te u negativnoj korelaciji sa sljedećim SF-36 kategorijama: tjelesna bol ($\beta = -0,471$, $p < 0,001$), opće zdravlje ($\beta = -0,395$, $p = 0,003$), vitalnost ($\beta = -0,372$, $p = 0,006$), društveno funkcioniranje ($\beta = -0,508$, $p < 0,001$), emocionalno ograničenje ($\beta = -0,415$, $p = 0,002$) i mentalno zdravlje ($\beta = -0,388$, $p = 0,004$).

Tablica 7. Povezanost između podljestvica HADS, DHI i SF-36 upitnika za skupine ispitanika sa sVM-om, MO-om i iz HC skupine

Upitnici	FF	FO	TB	OZ	VT	DF	EO	MZ	DHI
HC									
HADS	0,02 (0,920)	-0,376 (0,005)	-0,396 (0,003)	-0,473 (<0,001)	-0,512 (<0,001)	-0,515 (<0,001)	-0,275 (0,043)	-0,313 (0,020)	0,437 (<0,001)
HADS-A	0,004 (0,987)	-0,22 (0,126)	-0,401 (0,003)	-0,433 (<0,001)	-0,466 (<0,001)	-0,464 (<0,001)	-0,211 (0,129)	-0,356 (0,007)	0,391 (0,003)
HADS-D	0,032 (0,882)	-0,426 (<0,001)	-0,27 (0,051)	-0,372 (0,004)	-0,406 (0,002)	-0,414 (<0,001)	-0,258 (0,055)	-0,173 (0,218)	0,354 (0,006)
DHI	-0,124 (0,395)	-0,253 (0,078)	-0,471 (<0,001)	-0,395 (0,003)	-0,372 (0,006)	-0,508 (<0,001)	-0,415 (0,002)	-0,388 (0,004)	-
sVM									
HADS	-0,384 (0,185)	-0,292 (0,332)	-0,085 (0,764)	-0,401 (0,145)	-0,267 (0,332)	-0,143 (0,575)	-0,295 (0,281)	-0,281 (0,291)	0,467 (0,065)
HADS-A	-0,359 (0,242)	-0,15 (0,616)	-0,263 (0,412)	-0,215 (0,456)	-0,227 (0,442)	-0,197 (0,483)	-0,337 (0,262)	-0,21 (0,456)	0,493 (0,074)
HADS-D	-0,361 (0,213)	-0,366 (0,241)	0,056 (0,856)	-0,496 (0,053)	-0,268 (0,332)	-0,087 (0,740)	-0,232 (0,387)	-0,303 (0,263)	0,397 (0,145)
DHI	-0,862 (<0,001)	-0,529 (0,185)	-0,62 (0,088)	-0,366 (0,290)	-0,463 (0,200)	-0,649 (0,050)	-0,389 (0,262)	-0,391 (0,262)	-
MO									
HADS	-0,218 (0,475)	-0,523 (0,040)	-0,465 (0,081)	-0,773 (0,019)	-0,581 (0,003)	-0,528 (0,030)	-0,184 (0,531)	-0,471 (0,081)	0,337 (0,253)
HADS-A	-0,165 (0,572)	-0,422 (0,122)	-0,47 (0,081)	-0,679 (0,040)	-0,375 (0,086)	-0,461 (0,082)	-0,292 (0,365)	-0,555 (0,039)	0,334 (0,268)
HADS-D	-0,222 (0,45)	-0,509 (0,040)	-0,364 (0,173)	-0,7 (0,030)	-0,651 (<0,001)	-0,481 (0,057)	-0,046 (0,881)	-0,295 (0,300)	0,27 (0,368)
DHI	-0,015 (0,961)	-0,463 (0,09)	-0,212 (0,499)	-0,152 (0,671)	-0,193 (0,401)	-0,247 (0,433)	-0,498 (0,081)	-0,205 (0,506)	-

Vrijednosti predstavljaju procjene veličine učinka povezanosti, dobivene regresijskim analizama prilagođenim za dob i spol. Standardizirani koeficijenti (β) navedeni su s odgovarajućim p-vrijednostima, prilagođenim za višestruke usporedbe s pomoću Benjamini–Hochberg postupka u svakoj skupini. P-vrijednosti označene podebljanim slovima ukazuju na statistički značajne povezanosti. Kratice: DHI, upitnik o smetnjama uzrokovanim vrtoglavicom; EO, emocionalno ograničenje; FF, fizičko funkcioniranje; FO, fizičko ograničenje; HADS, bolnička ljestvica tjeskobe i depresije; HC, zdravi ispitanici; MO, migrene bez vrtoglavice; MZ, mentalno zdravlje; OZ, opće zdravlje; SF-36, kratki obrazac 36; sVM, sigurna vestibularna migrena; TB, tjelesna bol; VT, vitalnost; DF, društveno funkcioniranje.

6. RASPRAVA

Naše istraživanje bilo je usmjereno na ispitivanje kliničkih otoneuroloških značajki, vHIT-a i SVV-a u simptomatskoj i asimptomatskoj fazi u bolesnika sa sVM-om. Također, u asimptomatskoj fazi bolesti, psihijatrijski komorbiditeti u bolesnika sa sVM-om ispitivani su od strane psihijatra, o čemu ćemo detaljnije raspravljati u drugom dijelu diskusije.

Prva studija pokazala je značajne promjene u percepciji prostorne vertikale u bolesnika sa sVM-om, koje su ovisile o fazi bolesti u kojoj se bolesnik nalazio. Promjene u subjektivnoj percepciji vertikale bile su izraženije tijekom simptomatske faze bolesti, što je potvrđeno višim odstupanjima SVV-a u odnosu na asimptomatsku fazu bolesti. Nasuprot tome, koeficijenti VOR-a svih PK unutarnjeg uha, izmjereni vHIT-om, ostali su unutar referentnih vrijednosti u obje faze sVM-a. Dobiveni rezultati upućuju na zaključak da je prostorna orijentacija značajno narušena tijekom akutnog napadaja sVM-a, dok periferna vestibularna funkcija ostaje uglavnom očuvana. Navedeni rezultati podupiru hipotezu o uključenosti središnjeg vestibularnog sustava u patofiziologiju sVM-a.

Početak pojave vestibularnih simptoma slijedi obrazac specifičan za spol, pri čemu se obično javlja tijekom perimenopauzalnog razdoblja kod žena, a u trećem desetljeću života kod muškaraca (1, 10). Poznato je da VM ponajprije pogađa žene, pri čemu je omjer prevalencije dokazan u omjeru 5:1 u odnosu na muškarce (3, 10, 80, 81). Spomenuti demografski podaci u velikoj mjeri odgovaraju rezultatima našeg istraživanja.

Što se tiče provokacijskih čimbenika koji utječu na nastanak napadaja VM-a, Beh i suradnici identificirali su stres kao najčešći okidač, a slijede izlaganje jakom svjetlu, deprivacija sna i nagle meteorološke promjene (10). Među bihevioralnim provokacijskim čimbenicima u bolesnika sa sVM-om najčešće su prijavljeni preskakanje obroka, aktivnosti koje uključuju pretjerane pokrete glave, poput čišćenja kućanstva, učestalo prebacivanje pažnje s računala na papirnate dokumente te uobičajena fizička aktivnost (10). Rezultati našeg istraživanja u velikoj mjeri potvrđuju ove nalaze. Međutim, za razliku od spomenutih studija, gdje su jaka svjetla i glasni zvukovi bili među najčešćim provokacijskim čimbenicima, u našoj studiji oni su zabilježeni kao najrjeđi predisponirajući čimbenici za nastanak napadaja sVM-a.

Dijagnoza sVM-a temelji se na iscrpnoj anamnezi i detaljnom otoneurološkom pregledu, a bolest je poznata po varijabilnoj kliničkoj slici (2). Rezultati prethodnih studija o trajanju napadaja VM-a bili su kontradiktorni. Na primjer, Neuhauser i suradnici primijetili su da trajanje vrtoglavice koju doživljavaju bolesnici s VM-om može varirati, od samo nekoliko minuta do nekoliko dana (3).

Također, utvrdili su da više od 50% bolesnika s VM-om prijavljuje vrtoglavicu koja traje dulje od jednog sata (3, 14). Ovi rezultati su u skladu s našim nalazima. Naime, učestalost napadaja migrenskih vrtoglavica pokazuje značajnu varijabilnost među bolesnicima s dijagnozom sVM-a, a različiti autori izvještavaju o širokom rasponu učestalosti napadaja (63, 81).

Liu i suradnici primijetili su da se akutni napadaj sVM-a najčešće javlja u jutarnjim satima. Nadalje, ista studija pokazala je da su bolesnici iskusili intenzivnije epizode sVM-a neposredno nakon buđenja (82). Povezanost između poremećaja spavanja i sVM-a potvrđena je u dvjema recentnim kliničkim studijama, koje su pokazale pozitivnu korelaciju između poremećaja spavanja, objektivno utvrđenih polisomnografijom i subjektivno procijenjenih s pomoću upitnika o spavanju, te akutnog napadaja sVM-a (83, 84). Rezultati naše studije pokazali su da se akutni napadaj sVM-a najčešće pojavljuje u 8:00 sati ujutro. Ovi nalazi ukazuju na mogući utjecaj cirkadijalnog ritma na pojavnost napadaja sVM-a, što zahtijeva daljnja istraživanja.

Prethodne studije dosljedno su izvještavale o karakterističnim vestibularnim simptomima tijekom simptomatske faze sVM-a, pri čemu se spontana vrtoglavica javlja u više od 50% bolesnika, dok je položajna komponenta vrtoglavice bila prisutna u približno 10-20% bolesnika (3, 10, 34, 54, 85). Vrlo je varijabilan vremenski odnos između migrenske glavobolje i vestibularnih simptoma u sVM (86). Migrenske glavobolje mogu, ali ne moraju, pratiti simptomatsku fazu VM-a. Dosadašnje studije pokazale su da između 24% i 75% bolesnika kontinuirano doživljava migrenske glavobolje tijekom napada sVM-a (3). Zanimljivo je da su migrenske glavobolje povezane sa sVM-om često slabije jačine u odnosu na tipične migrenske glavobolje *per se* (3). U našem istraživanju, velika većina bolesnika s dijagnozom sVM-a (93,55%) imala je migrensku glavobolju prije početka napadaja sVM-a, dok je 6,45% bolesnika izjavilo da su se migrenske glavobolje pojavile tijekom napadaja sVM-a, a 3,23% bolesnika je doživjelo migrensku glavobolju nakon napadaja sVM-a. Važno je istaknuti ključni nalaz iz studije Beh i suradnici, koji naglašavaju da je vrtoglavica dominantan simptom u akutnom napadaju VM-a (10). Istodobno, ako su prisutne, migrenske glavobolje najčešće su blage i zasjenjene mnogo izraženijom vestibularnom simptomatologijom (10).

Navedeni rezultati u skladu su s našim nalazima, budući da su bolesnici sa sVM-om u NRS pretežno izvještavali o jačoj vrtoglavici tijekom simptomatske faze sVM-a, obično posvećujući minimalnu pozornost glavoboljama ili ih ne prijavljujući kao primarni simptom. U odnosu na prethodna istraživanja, naši su bolesnici u simptomatskoj fazi sVM-a češće prijavljivali fonofobiju, fotofobiju i mučninu, pri čemu je više od 90% bolesnika imalo navedene simptome (3, 10, 54, 87). S druge strane, osmofobija je bila prisutna u približno 10% bolesnika sa sVM-om tijekom

simptomatske faze bolesti, što je u skladu s prethodnim istraživanjima (3, 10, 54, 87). Jedna od ključnih prednosti naše studije je komparativna analiza učestalosti kliničkih znakova između simptomatske i asimptomatske faze sVM-a. Naši rezultati pokazuju da su simptomi poput mučnine, fotofobije, fonofobije i povraćanja bili značajno prisutniji tijekom simptomatske faze bolesti, naglašavajući njihovu snažnu povezanost sa akutnim napadajem sVM-a. S druge strane, osmofobija nije pokazala značajnu razliku u učestalosti između dviju faza bolesti, što upućuje na to da njezina prisutnost nije usko povezana sa simptomatskom fazom sVM-a kao ostali migrenski simptomi. Ova razlika naglašava važnost razumijevanja varijabilnosti simptoma kroz različite faze sVM-a, što može imati značajne implikacije za dijagnozu i liječenje.

Testiranje SVV-a primarno procjenjuje ulogu vestibularnog sustava u percepciji vertikalnosti (41). Meta-analiza Obrero-Gaitána i suradnika pokazala je da bolesnici s primarnim glavoboljama, uključujući glavobolje tenzijskog tipa i migrene, imaju značajne promjene u rezultatima testa SVV-a (88). Spomenuti rezultati u skladu su s istraživanjem Millera i suradnika, koji su izvijestili da bolesnici s migrenom glavoboljom i VM-om pokazuju veća odstupanja u mjerenju SVV-a (89). Naše istraživanje je pokazalo da bolesnici sa sVM-om imaju značajno veća odstupanja SVV-a tijekom simptomatske faze sVM-a, što upućuje na promjenu percepcije prostorne orijentacije ovisnu o fazi bolesti. Međutim, unatoč tim varijacijama, rezultati SVV-a tijekom obje faze sVM-a ostale su unutar referentnih vrijednosti.

Prema dostupnim podacima, do sada su jedino Winnick i suradnici proveli testiranje SVV-a putem mobilne aplikacije, uz istodobno ispitivanje vHIT-a, u studiji koja je uključivala 27 bolesnika s VM-om (37). Rezultati njihova istraživanja pokazali su da bolesnici s VM-om imaju vrijednosti VOR-a i SVV-a u uspravnom položaju glave unutar referentnih granica (37). Za razliku od njihove studije, naše istraživanje je obuhvatilo isključivo bolesnike sa sVM-om. Nadalje, analizirani su i uspoređeni rezultati VOR-a, izmjerenog vHIT-om za sve PK, kao i rezultati SVV-a u simptomatskoj i asimptomatskoj fazi sVM-a. Najvažniji nalaz našeg istraživanja jest značajno veće odstupanje rezultata SVV-a u uspravnom položaju bolesnika tijekom simptomatske faze sVM-a.

S druge strane, Winnick i suradnici ispitivali su i uspoređivali rezultate SVV-a pri nagibu glave između bolesnika s VM-om i HC. Utvrdili su značajnu razliku od 20° udesno u bolesnika s VM-om u odnosu na HC-a (37). Ovi nalazi upućuju na to da su bolesnici s VM-om osjetljiviji na rotacijske pokrete, a njihova smanjena tolerancija na položaj glave u nagibu mogla bi pridonijeti većim pogreškama u percepciji vertikalnosti.

Ključna prednost našeg istraživanja očituje se u usporednoj analizi bolesnika s potvrđenom sVM-om tijekom simptomatske i asimptomatske faze bolesti. Ovakav pristup naglašava potencijalnu dijagnostičku vrijednost mjerenja SVV-a u hitnim službama kao primarnog dijagnostičkog alata za sVM - klinički entitet koji je nedovoljno prepoznat i često pogrešno dijagnosticiran (1). Patološka odstupanja SVV-a u bolesnika sa sVM-om mogu biti povezana s disfunkcijom multisenzorne integracije „višeg reda“, koja igra ključnu ulogu u prostornoj orijentaciji, posebice unutar vestibularnih i somatosenzornih puteva odgovornih za percepciju položaja glave, vrata i očiju (37).

U dosadašnjim kliničkim studijama zabilježeno je da su abnormalnosti u mjerenju vHIT-a u bolesnika s VM-om rijetke, pri čemu se smanjenje koeficijenta VOR-a u lateralnom PK bilježi u rasponu od 2% do 18% (64, 90). S druge strane, jedno kliničko istraživanje opisuje povećanje koeficijenata VOR-a u vertikalnim PK, koje se pripisuje vestibularnoj preosjetljivosti u bolesnika s VM-om (81). U drugom istraživanju, tijekom simptomatske faze VM-a, zabilježeno je blago povećanje koeficijenata VOR-a svih PK-ova, iako ne statistički značajno, zajedno s povećanom učestalošću prikrivenih dohvatnih sakada (63). Međutim, Young i suradnici otkrili su da većina bolesnika s VM-om imaju normalne koeficijente VOR-a, mjerenog vHIT-om, u asimptomatskoj fazi bolesti (91).

Za razliku od prethodnih studija, u našem istraživanju ispitivali smo vHIT svih PK-ova oba labirinta u bolesnika sa sVM-om. Štoviše, analizirali smo i usporedili koeficijente VOR-a u obje faze sVM-a. Međutim, nismo uočili značajnu razliku u koeficijentima VOR-a između oba uha. Također, primijetili smo prisutnost dohvatnih sakada, ali bez značajne razlike u njihovoj učestalosti između simptomatske i asimptomatske faze sVM-a. U skladu s našim istraživanjem, dohvatne sakade bile su odsutne, a koeficijenti VOR-a, mjereni vHIT-om, bili su normalni u 73% bolesnika s VM-om (66). Također, Kang i suradnici dokazali su da je samo 11% bolesnika s VM-om imalo abnormalne koeficijente VOR-a uz odsutnost dohvatnih sakada, što implicira da bolesnici s VM-om imaju intaktan vestibulo-okularni refleksi luk (92). Naprotiv, prema drugim kliničkim studijama, polovica bolesnika s VM-om u simptomatskoj fazi bolesti pokazala je dohvatne sakade u vHIT-u, što upućuje na zahvaćenost perifernog vestibularnog sustava (63). Devetogodišnjim praćenjem bolesnika s VM-om utvrđeno je pogoršanje koeficijenata VOR-a, mjerenih vHIT-om, s inicijalnih 15% na 41%, dok je pojavnost položajnog nistagmusa porasla s 12% na 28% (34).

U bolesnika s VM-om koji ne pokazuju vestibularnu ni okulomotoričku disfunkciju, uočene pogreške u percepciji vertikalnosti u uspravnom položaju, mogu se pripisati neuralnim procesima lokaliziranim unutar centralnog živčanog sustava, za koje je poznato da igraju značajnu ulogu u prostornoj orijentaciji (93). Disfunkcija „višeg reda“ u skladu je s našom studijom u kojoj su

koeficijenti VOR-a bili unutar referentnih vrijednosti u većine bolesnika sa sVM-om. Ovaj predloženi mehanizam korespondira sa širom ulogom multisenzorne integracije u patofiziologiji migrenskih glavobolja (94).

Osim otoneuroloških dijagnostičkih specifičnosti, naše istraživanje analiziralo je prisutnost neprepoznatih psihijatrijskih komorbiditeta u bolesnika sa sVM-om. Prema kliničkom pregledu psihijatra, u asimptomatskoj fazi bolesti, više od 50% bolesnika sa sVM-om bilo je tjeskobno. Također, ispitivane su razlike u rezultatima HADS, DHI i SF-36 upitnika među trima skupinama ispitanika: sVM, MO i HC. Zabilježene su značajne razlike. Naime, bolesnici sa sVM-om postigli su značajno više ukupne rezultate na HADS upitniku, kao i na njegovim podljestvicama HADS-A i HADS-D, u usporedbi s bolesnicima s MO-om i ispitanicima iz skupine HC. Osim toga, bolesnici sa sVM-om imali su značajno veće rezultate na DHI upitniku te niže rezultate na svim podljestvicama SF-36 upitnika u usporedbi s preostalim dvjema skupinama. Bolesnici s MO-om također su postigli značajno niže rezultate na nekoliko podljestvica SF-36 upitnika u odnosu na ispitanike iz skupine HC. Kad je riječ o korelacijama, u bolesnika sa sVM-om rezultati DHI upitnika pokazali su snažnu negativnu korelaciju s kategorijom tjelesnog funkcioniranja SF-36 upitnika. Gotovo sve kategorije SF-36 upitnika pokazale su negativnu korelaciju s rezultatima HADS i DHI upitnika u sve tri skupine. Drugim riječima, što su rezultati HADS i DHI upitnika bili viši, odnosno što su psihijatrijski komorbiditeti i smetnje uzrokovane vrtoglavicom bile izraženije, to je kvaliteta života bila niža. Međutim, ove korelacije nisu dosegnule razinu statističke značajnosti.

Od davnina postoji snažna interakcija između vestibularnog i psihijatrijskog sustava (96). Psihijatrijski komorbiditeti, poput tjeskobe, fobičnih poremećaja i depresije, često su prisutni u bolesnika s vrtoglavicom, što je potvrđeno u brojnim kliničkim studijama (50, 95-97). Također, bolesnici s MO-om imaju značajno veću prevalenciju psihijatrijskih komorbiditeta u usporedbi s općom populacijom (98). Meta-analiza iz 2023. godine potvrdila je da lijekovi s antidepresivnim učinkom, poput venlafaksina, značajno smanjuju učestalost napada VM-a (25). Naše istraživanje, kao i recentna presječna klinička studija (35), pokazalo je da su bolesnici sa sVM-om tjeskobniji od bolesnika s MO-om ili ispitanika iz skupine HC-a. Međutim, klinički podaci o prisutnosti psihijatrijskih komorbiditeta, dijagnosticiranih od strane psihijatra prema DSM-5 kriterijima, u bolesnika sa sVM-om i dalje su rijetki.

Samo dvije presječne studije provele su kliničke psihijatrijske preglede prema DSM kriterijima u bolesnika s VM-om (35, 50). Međutim, obje su studije koristile stare Neuhauserove kriterije za dijagnosticiranje VM-a, prema kojima su dva napadaja vrtoglavice, praćena migrenskim

simptomima, bila dovoljna za postavljanje konačne dijagnoze VM-a (6). Osim toga, navedene studije nisu uključivale specijalista otorinolaringologije tijekom kliničkog pregleda bolesnika s VM-om, što predstavlja važnu kariku u isključivanju drugih otoloških vrtoglavica, poput BPPV-a, Menierove bolesti i labirintitisa. U našoj studiji, specijalist psihijatrije napravio je klinički pregled svim bolesnicima sa sVM-om i postavio psihijatrijsku dijagnozu koristeći DSM-5 kriterije (13, 70). Pretražujući literaturu, uočili smo da su dijagnozu psihijatrijskih komorbiditeta u bolesnika s VM-om najčešće postavljali liječnici opće prakse ili educirani ispitivači, uz pomoć validiranih upitnika (10, 13, 62). Inicijalno smo pretpostavljali da je tjeskoba najčešći komorbiditet u bolesnika sa sVM-om, što smo u konačnici potvrdili kliničkim psihijatrijskim pregledom i rezultatima HADS upitnika.

Poznato je da bolesnici s VM-om imaju veću učestalost tjeskobe, fobija i depresije u usporedbi s bolesnicima koji pate od drugih vrsta vrtoglavica (50, 96). Pojedini autori pretpostavljaju da snažna povezanost između VM-a i psihijatrijskih komorbiditeta proistječe iz prisutnosti dviju izraženih skupina simptoma: vestibularne disfunkcije i migrenske glavobolje (13, 14). Koliko je poznato, tri opservacijske studije pokazale su da su bolesnici s VM-om skloniji tjeskobi nego depresiji (13, 35, 50), što je u skladu s rezultatima našeg istraživanja. Minen i suradnici izvijestili su da oko 50% bolesnika s MO-om pati od tjeskobe, dok oko 40% bolesnika pokazuje simptome depresije (98). Naše istraživanje pokazalo je veću prevalenciju psihijatrijskih komorbiditeta u bolesnika sa sVM-om u odnosu na skupine bolesnika s MO-om i ispitanike iz HC skupine. Točnije, prema psihijatrijskom pregledu, 68,42% bolesnika sa sVM-om imalo je simptome tjeskobe, dok je 5,26% pokazivalo znakove depresije. Nadalje, bolesnici sa sVM-om pokazali su veću depresivnost u odnosu na bolesnike s MO-om, prema rezultatima podljestvice HADS-D upitnika.

Dokazano je da bolesnici s vrtoglavicom imaju nižu kvalitetu života (3, 14). Tri kliničke studije su jedine koristile SF-36 upitnik za procjenu kvalitete života u bolesnika s VM-om (53, 99). U dvije kliničke studije, svi rezultati podljestvica SF-36 upitnika bili su općenito niski u bolesnika sa sVM-om (53, 100). U ovom istraživanju pokazali smo da su bolesnici sa sVM-om, kojima je klinički dijagnosticirana tjeskoba, imali niže rezultate na svim podljestvicama SF-36 upitnika u usporedbi sa skupinama MO i HC. Posljedično, otoneurološki pregled trebao bi uključivati psihijatrijsku procjenu kako bi se spriječilo daljnje pogoršanje kvalitete života.

Nekoliko je studija pokazalo visoke rezultate DHI upitnika u bolesnika s VM-om (53, 62, 100). Balci i suradnici te Ak i suradnici (100, 101) utvrdili su da su rezultati DHI upitnika bili značajno viši u bolesnika s VM-om nego u ispitanika iz HC skupine, što je u skladu s našim istraživanjem. Također, dokazali smo da su bolesnici sa sVM-om imali značajno više rezultate DHI upitnika nego

bolesnici s MO-om. Nasuprot tome, Kim i suradnici nisu utvrdili pozitivnu korelaciju između rezultata DHI upitnika i simptoma vrtoglavice u bolesnika s VM-om (102).

Zhu i suradnici dokazali su da rezultati DHI upitnika u bolesnika s VM-om pozitivno koreliraju s promjenama u podljestvicama HADS upitnika (62). U našoj studiji zabilježena je pozitivna korelacija između rezultata DHI i HADS upitnika u bolesnika sa sVM-om. Ovi rezultati naglašavaju potrebu za većom brigom u vezi mentalnog zdravlja u bolesnika sa sVM-om, budući da simptomi vrtoglavice značajno utječu na psihološko stanje bolesnika.

Podljestvice DHI i SF-36 upitnika pokazuju negativne korelacije u bolesnika s vrtoglavicom (52, 53). U našoj studiji dokazali smo da su rezultati DHI upitnika u bolesnika sa sVM-om bili u snažnoj negativnoj korelaciji s podljestvicom tjelesnog funkcioniranja SF-36 upitnika. Ak i suradnici primijetili su da su svi rezultati DHI upitnika bili značajno viši, a sve podljestvice SF-36 upitnika značajno niže u bolesnika sa sVM-om nego u skupini HC (100).

U našoj studiji bolesnici sa sVM-om imali su znatno niže rezultate svake podljestvice SF-36 upitnika u usporedbi s bolesnicima s MO-om i ispitanicima iz HC skupine. Na temelju naših rezultata naglašavamo potrebu za pravodobnim i multidisciplinarnim pristupom bolesnicima sa sVM-om, koji uključuje otorinolaringologa, neurologa i psihijatra, kako bi se spriječilo smanjenje kvalitete života i pogoršanje mentalnog zdravlja.

Naše istraživanje ima nekoliko ograničenja. Prije svega, riječ je o istraživanju provedenom u jednom tercijarnom kliničkom centru (KBC-u Split), što, uz potencijalno malu veličinu uzorka, može utjecati na mogućnost generalizacije naših rezultata. Također, ispitivanje bolesnika sa sVM-om započelo je pri završetku pandemije COVID-19, koja je imala značajne psihijatrijske posljedice na cjelokupnu populaciju, uključujući bolesnike s migrenom (103). Nadalje, rezultate SF-36, HADS i DHI upitnika te njihovih podljestvica treba tumačiti s oprezom jer odražavaju subjektivno mišljenje bolesnika.

Ovo istraživanje ima brojne prednosti. Prije svega, istaknuli smo važnost multidisciplinarnog pristupa, od strane neurologa, otorinolaringologa i psihijatra, prema bolesnicima sa sVM-om unutar 72 sata od akutnog napadaja sVM-a. Prvi smo proveli detaljan otoneurološki pregled, uključujući ispitivanje vHIT-a i SVV-a, u bolesnika sa sVM-om dijagnosticiranim prema kriterijima Bárányjeva društva i ICHD-3, tijekom simptomatske i asimptomatske faze bolesti. Prije početka istraživanja napravili smo registraciju kliničkih studija na OSF platformi i odredili smo veličinu uzorka. Tijekom pisanja kliničkog istraživanja slijedili smo STROBE smjernice. Specijalist psihijatrije procjenjivao je prisutnost psihijatrijskih komorbiditeta u bolesnika sa sVM-om na

temelju kliničkog pregleda i HADS upitnika. Usporedili smo rezultate SF-36, DHI i HADS upitnika te njihovih podljestvica među trima skupinama ispitanika: sVM, MO i HC. Iskusni otorinolaringolog izveo je vHIT s trideset impulsa za svaki PK unutarnjeg uha. Također, pokazali smo da je mjerenje SVV-a s pomoću mobilne aplikacije učinkovito, brzo i jednostavno, te se lako može rabiti u hitnoj otoneurološkoj ambulanti. Vjerujemo da usporedba istih bolesnika sa sVM-om u simptomatskoj i asimptomatskoj fazi bolesti ima najbolji potencijal za pronalaženje specifičnih dijagnostičkih testova koji mogu poboljšati vještinu dijagnosticiranja sVM-a. Usporedba amplituda otkrivenih i prikrivenih dohvatnih sakada, zabilježenih vHIT-om u razdobljima simptomatske i asimptomatske faze, trebala bi biti predmet budućih istraživanja, kao i testiranje SVV-a s nagibom glave u obje faze.

7. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenih kliničkih istraživanja i dobivenih rezultata o otoneurološkim specifičnostima, vHIT-u, SVV i psihijatrijskim komorbiditetima u bolesnika sa sVM-om, doneseni su sljedeći zaključci:

1. Detaljno uzeta anamneza u bolesnika sa sVM-om predstavlja temeljni dijagnostički alat i zlatni standard za postavljanje dijagnoze sVM-a.
2. Vestibularna migrena je bolest koja najčešće pogađa žene u četrdesetim godinama života.
3. Strukturirani klinički otoneurološki pregled, uključujući primjenu vHIT-a i mjerenje SVV-a tijekom simptomatske faze sVM-a, predstavlja neizostavan dijagnostički instrument za precizniju dijagnozu sVM-a.
4. Većina bolesnika sa sVM-om ima intaktan vestibulo-okularni refleksni luk u simptomatskoj i asimptomatskoj fazi bolesti, prema rezultatima vHIT-a.
5. Rezultati SVV-a, mjereni mobilnom aplikacijom u plastičnoj kanti, u bolesnika sa sVM-om bili su značajno veći u simptomatskoj fazi u odnosu na asimptomatsku fazu bolesti.
6. Mjerenje SVV-a mobilnom aplikacijom u plastičnoj kanti u hitnoj ambulanti je brz, jednostavan i učinkovit dijagnostički alat.
7. Više od polovice bolesnika sa sVM-om imalo je neprepoznate psihijatrijske komorbiditete, najčešće tjeskobu, koja je dijagnosticirana od strane psihijatra u asimptomatskoj fazi bolesti.
8. Većina bolesnika sa sVM-om depresivnija je i tjeskobnija od bolesnika s MO-om, prema rezultatima kliničkog psihijatrijskog pregleda i HADS upitnika.
9. Bolesnici sa sVM-om imaju nižu kvalitetu života prema SF-36 upitniku u odnosu na skupine s MO-om i HC-om.
10. Pravodobni i multidisciplinarni pristup bolesnicima sa sVM-om, koji uključuje neurologa, otorinolaringologa i psihijatra, preporučuje se za što točniju dijagnozu bolesti i pravovremeni početak liječenja, s ciljem očuvanja mentalnog zdravlja.

8. LITERATURA

1. Dieterich M, Obermann M, Celebisoy N. Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo. *J Neurol*. 2016;263 Suppl 1:S82-9.
2. Furman JM, Marcus DA, Balaban CD. Vestibular migraine: clinical aspects and pathophysiology. *Lancet Neurol*. 2013;12(7):706-15.
3. Neuhauser HK, Radtke A, von Brevern M, Feldmann M, Lezius F, Ziese T, et al. Migrainous vertigo. *Neurology*. 2006;67(6):1028-33.
4. Whitney SL, Wrisley DM, Brown KE, Furman JM. Physical therapy for migraine-related vestibulopathy and vestibular dysfunction with a history of migraine. *Laryngoscope*. 2000;110(9):1528-34.
5. Brandt T. A chameleon among the episodic vertigo syndromes: 'migrainous vertigo' or 'vestibular migraine'. *Cephalalgia*. 2004;24(2):81-2.
6. Neuhauser HK, von Brevern M, Radtke A, Lezius F, Feldmann M, Ziese T, et al. Epidemiology of vestibular vertigo: a neurotologic survey of the general population. *Neurology*. 2005;65(6):898-904.
7. Villar-Martinez MD, Goadsby PJ. Vestibular migraine: an update. *Curr Opin Neurol*. 2024;37(3):252-63.
8. Lempert T, Olesen J, Furman J, Waterston J, Seemungal B, Carey J, et al. Vestibular migraine: diagnostic criteria. *J Vestib Res*. 2012;22(4):167-72.
9. Sohn JH. Recent Advances in the Understanding of Vestibular Migraine. *Behav Neurol*. 2016;2016:1801845.
10. Beh SC, Masrour S, Smith SV, Friedman DI. The Spectrum of Vestibular Migraine: Clinical Features, Triggers, and Examination Findings. *Headache*. 2019;59(5):727-40.
11. Lopez-Escamez JA, Carey J, Chung WH, Goebel JA, Magnusson M, Mandala M, et al. Diagnostic criteria for Meniere's disease. *J Vestib Res*. 2015;25(1):1-7.
12. Krishnan PS, Carey JP. Vestibular Migraine: Clinical Aspects and Pathophysiology. *Otolaryngol Clin North Am*. 2022;55(3):531-47.
13. Kim TS, Lee WH, Heo Y. Prevalence and Contributing Factors of Anxiety and Depression in Patients with Vestibular Migraine. *Ear Nose Throat J*. 2024;103(5):305-12.
14. Formeister EJ, Rizk HG, Kohn MA, Sharon JD. The Epidemiology of Vestibular Migraine: A Population-based Survey Study. *Otol Neurotol*. 2018;39(8):1037-44.
15. Vukovic V, Plavec D, Pavelin S, Janculjak D, Ivankovic M, Demarin V. Prevalence of migraine, probable migraine and tension-type headache in the Croatian population. *Neuroepidemiology*. 2010;35(1):59-65.

16. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
17. Lempert T, Neuhauser H. Epidemiology of vertigo, migraine and vestibular migraine. *J Neurol*. 2009;256(3):333-8.
18. Huang TC, Wang SJ, Kheradmand A. Vestibular migraine: An update on current understanding and future directions. *Cephalalgia*. 2020;40(1):107-21.
19. Lempert T, von Brevern M. Vestibular Migraine. *Neurol Clin*. 2019;37(4):695-706.
20. Espinosa-Sanchez JM, Lopez-Escamez JA. New insights into pathophysiology of vestibular migraine. *Front Neurol*. 2015;6:12.
21. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017;97(2):553-622.
22. Li P, Gu H, Xu J, Zhang Z, Li F, Feng M, et al. Purkinje cells of the vestibulocerebellum play an important role in acute vestibular migraine. *J Integr Neurosci*. 2019;18(4):409-14.
23. Panconesi A. Alcohol and migraine: trigger factor, consumption, mechanisms. A review. *J Headache Pain*. 2008;9(1):19-27.
24. Balaban PM, Vinarskaya AK, Zuzina AB, Ierusalimsky VN, Malyshev AY. Impairment of the serotonergic neurons underlying reinforcement elicits extinction of the repeatedly reactivated context memory. *Sci Rep*. 2016;6:36933.
25. Chen JJ, Zeng BS, Su KP, Wu YC, Tu YK, Stubbs B, et al. Network Meta-analysis of Different Treatments for Vestibular Migraine. *CNS Drugs*. 2023;37(9):837-47.
26. Furman JM, Balaban CD. Vestibular migraine. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1343:90-6.
27. Lee H, Jen JC, Cha YH, Nelson SF, Baloh RW. Phenotypic and genetic analysis of a large family with migraine-associated vertigo. *Headache*. 2008;48(10):1460-7.
28. Teggi R, Colombo B, Albera R, Asprella Libonati G, Balzanelli C, Batuecas Caletrio A, et al. Clinical Features, Familial History, and Migraine Precursors in Patients With Definite Vestibular Migraine: The VM-Phenotypes Projects. *Headache*. 2018;58(4):534-44.
29. Bisdorff A, Von Brevern M, Lempert T, Newman-Toker DE. Classification of vestibular symptoms: towards an international classification of vestibular disorders. *J Vestib Res*. 2009;19(1-2):1-13.
30. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
31. Beh SC. Vestibular Migraine: How to Sort it Out and What to Do About it. *J Neuroophthalmol*. 2019;39(2):208-19.

32. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2018;22(12):81.
33. Polensek SH, Tusa RJ. Nystagmus during Attacks of Vestibular Migraine: An Aid in Diagnosis. *Audiology and Neurotology.* 2010;15(4):241-6.
34. Radtke A, von Brevern M, Neuhauser H, Hottenrott T, Lempert T. Vestibular migraine: long-term follow-up of clinical symptoms and vestibulo-cochlear findings. *Neurology.* 2012;79(15):1607-14.
35. Kutay O, Akdal G, Keskinoglu P, Balci BD, Alkin T. Vestibular migraine patients are more anxious than migraine patients without vestibular symptoms. *J Neurol.* 2017;264(Suppl 1):37-41.
36. Vargas-Alvarez A, Ninchritz-Becerra E, Goiburu M, Betances F, Rey-Martinez J, Altuna X. Clinical Prevalence of Enhanced Vestibulo-Ocular Reflex Responses on Video Head Impulse Test. *Otol Neurotol.* 2021;42(8):e1160-e9.
37. Winnick A, Sadeghpour S, Otero-Millan J, Chang T-P, Kheradmand A. Errors of Upright Perception in Patients With Vestibular Migraine. *Frontiers in Neurology.* 2018;9.
38. Chang T-P, Winnick AA, Hsu Y-C, Sung P-Y, Schubert MC. The bucket test differentiates patients with MRI confirmed brainstem/cerebellar lesions from patients having migraine and dizziness alone. *BMC Neurology.* 2019;19(1).
39. Li F, Xu J, Li G-r, Gao R, Shang C-y, Tian E, et al. The Value of Subjective Visual Vertical in Diagnosis of Vestibular Migraine. *Current Medical Science.* 2021;41(4):654-60.
40. Bogle JM, King AZ, Deep N, Weisskopf P, Starling AJ. Static Subjective Visual Vertical (SVV) in Patients with Vestibular Migraine. *Journal of the American Academy of Audiology.* 2022;33(7):396-404.
41. Pérennou D, Piscicelli C, Barbieri G, Jaeger M, Marquer A, Barra J. Measuring verticality perception after stroke: Why and how? *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology.* 2014;44(1):25-32.
42. Nham B, Wang C, Reid N, Calic Z, Kwok BYC, Black DA, et al. Modern vestibular tests can accurately separate stroke and vestibular neuritis. *J Neurol.* 2022;270(4):2031-41.
43. Machner B, Erber K, Choi JH, Sprenger A, Helmchen C, Trillenber P. A Simple Gain-Based Evaluation of the Video Head Impulse Test Reliably Detects Normal Vestibulo-Ocular Reflex Indicative of Stroke in Patients With Acute Vestibular Syndrome. *Frontiers in Neurology.* 2021;12.
44. Seemungal B, Kaski D, Lopez-Escamez JA. Early Diagnosis and Management of Acute Vertigo from Vestibular Migraine and Meniere's Disease. *Neurol Clin.* 2015;33(3):619-28, ix.
45. Hsu LC, Wang SJ, Fuh JL. Prevalence and impact of migrainous vertigo in mid-life women: a community-based study. *Cephalalgia.* 2011;31(1):77-83.

46. Ruthberg JS, Rasendran C, Kocharyan A, Mowry SE, Otteson TD. The economic burden of vertigo and dizziness in the United States. *J Vestib Res.* 2021;31(2):81-90.
47. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barre J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):703-11.
48. Furman JM, Balaban CD, Jacob RG, Marcus DA. Migraine-anxiety related dizziness (MARD): a new disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(1):1-8.
49. Silberstein SD. Migraine symptoms: results of a survey of self-reported migraineurs. *Headache.* 1995;35(7):387-96.
50. Lahmann C, Henningsen P, Brandt T, Strupp M, Jahn K, Dieterich M, et al. Psychiatric comorbidity and psychosocial impairment among patients with vertigo and dizziness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(3):302-8.
51. Tschan R, Best C, Beutel ME, Knebel A, Wiltink J, Dieterich M, et al. Patients' psychological well-being and resilient coping protect from secondary somatoform vertigo and dizziness (SVD) 1 year after vestibular disease. *J Neurol.* 2011;258(1):104-12.
52. Maslovara S, Soldo SB, Puksec M, Balaban B, Penavic IP. Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV): influence of pharmacotherapy and rehabilitation therapy on patients' recovery rate and life quality. *NeuroRehabilitation.* 2012;31(4):435-41.
53. Petri M, Chirila M, Bolboaca SD, Cosgarea M. Health-related quality of life and disability in patients with acute unilateral peripheral vestibular disorders. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;83(6):611-8.
54. von Brevern M. Acute migrainous vertigo: clinical and oculographic findings. *Brain.* 2004;128(2):365-74.
55. Alghadir AH, Anwer S. Effects of Vestibular Rehabilitation in the Management of a Vestibular Migraine: A Review. *Front Neurol.* 2018;9:440.
56. Maldonado Fernandez M, Birdi JS, Irving GJ, Murdin L, Kivekas I, Strupp M. Pharmacological agents for the prevention of vestibular migraine. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):CD010600.
57. Neuhauser H, Radtke A, von Brevern M, Lempert T. Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003;60(5):882-3.
58. Salviz M, Yuce T, Acar H, Karatas A, Acikalin RM. Propranolol and venlafaxine for vestibular migraine prophylaxis: A randomized controlled trial. *Laryngoscope.* 2016;126(1):169-74.
59. Zhang Q, Wu Q, Chen J, Wang X, Zhang Y, Liu S, et al. Characteristics of vestibular migraine, probable vestibular migraine, and recurrent vertigo of childhood in caloric and video head impulse tests. *Front Neurol.* 2022;13:1050282.
60. Choi J-Y, Lee S-H, Kim J-S. Central vertigo. *Current Opinion in Neurology.* 2018;31(1):81-9.

61. Kattah JC, Talkad AV, Wang DZ, Hsieh Y-H, Newman-Toker DE. HINTS to Diagnose Stroke in the Acute Vestibular Syndrome. *Stroke*. 2009;40(11):3504-10.
62. Zhou C, Zhang L, Jiang X, Shi S, Yu Q, Chen Q, et al. A Novel Diagnostic Prediction Model for Vestibular Migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1845-52.
63. Koç A, Akkılıç EC. Evaluation of video head impulse test during vertiginous attack in vestibular migraine. *Acta Otorhinolaryngologica Italica*. 2022;42(3):281-6.
64. Yilmaz MS, Egilmez OK, Kara A, Guven M, Demir D, Genc Elden S. Comparison of the results of caloric and video head impulse tests in patients with Meniere's disease and vestibular migraine. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;278(6):1829-34.
65. Yollu U, Uluduz DU, Yilmaz M, Yener HM, Akil F, Kuzu B, et al. Vestibular migraine screening in a migraine-diagnosed patient population, and assessment of vestibulocochlear function. *Clinical Otolaryngology*. 2016;42(2):225-33.
66. ElSherif M, Reda MI, Saadallah H, Mourad M. Eye movements and imaging in vestibular migraine. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2020;71(1):3-8.
67. Kim Y, Kang BC, Yoo MH, Park HJ. Differential Involvement of Lateral Semicircular Canal and Otolith Organs in Common Vestibular Disorders. *Frontiers in Neurology*. 2022;13.
68. Dai T, Kurien G, Lin VYW. Mobile phone app Vs bucket test as a subjective visual vertical test: A validation study. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*. 2020;49(1).
69. R: A Language and Environment for Statistical Computing. 2022; Available from: Available online: www.R-project.org (accessed on 12 October 2023).
70. Wakefield JC. Diagnostic Issues and Controversies in DSM-5: Return of the False Positives Problem. *Annu Rev Clin Psychol*. 2016;12:105-32.
71. Ferrari S, Vanti C, Piccarreta R, Monticone M. Pain, disability, and diagnostic accuracy of clinical instability and endurance tests in subjects with lumbar spondylolisthesis. *J Manipulative Physiol Ther*. 2014;37(9):647-59.
72. Pallant JF, Tennant A. An introduction to the Rasch measurement model: an example using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). *Br J Clin Psychol*. 2007;46(Pt 1):1-18.
73. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77.
74. Cassiani-Miranda CA, Scoppetta O, Cabanzo-Arenas DF. Validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in primary care patients in Colombia. *Gen Hosp Psychiatry*. 2022;74:102-9.
75. Jerkovic A, Prorokovic A, Matijaca M, Vuko J, Poljicanin A, Mastelic A, et al. Psychometric Properties of the HADS Measure of Anxiety and Depression Among Multiple Sclerosis Patients in Croatia. *Front Psychol*. 2021;12:794353.

76. Rizk H, Monaghan NP, Shah S, Liu Y, Keith BA, Jeong S, et al. Efficacy of a Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor as a Treatment for Meniere Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2024;150(11):935-42.
77. Chari DA, Madhani A, Sharon JD, Lewis RF. Evidence for cognitive impairment in patients with vestibular disorders. *J Neurol.* 2022;269(11):5831-42.
78. Juresa V, Ivankovic D, Vuletic G, Babic-Banaszak A, Srcek I, Mastilica M, et al. The Croatian Health Survey--SF-36: I. General quality of life assessment. *Coll Antropol.* 2000;24(1):69-78.
79. Lupi-Ferandin S, Glumac S, Poljak N, Galic T, Ivkovic N, Brborovic O, et al. Health-Related Quality of Life in Patients After Surgically Treated Midface Fracture: A Comparison with the Croatian Population Norm. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:261-7.
80. Morganti LOG, Salmito MC, Duarte JA, Sumi KC, Simões JC, Ganança FF. Vestibular migraine: clinical and epidemiological aspects. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2016;82(4):397-402.
81. Salmito MC, Ganança FF. Video head impulse test in vestibular migraine. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2021;87(6):671-7.
82. Liu W, Dong H, Yang L, Zhao H, Dong W, Yang Y. Severity and Its Contributing Factors in Patients With Vestibular Migraine: A Cohort Study. *Frontiers in Neurology.* 2020;11.
83. Kim SK, Kim JH, Jeon SS, Hong SM. Relationship between sleep quality and dizziness. *PLoS One.* 2018;13(3):e0192705.
84. Wu J, Liu C, Yu H, Li H, Jia Y, Zhang D, et al. Clinical characteristics of sleep disorders in patients with vestibular migraine. *Sleep Breath.* 2020;24(4):1383-8.
85. Kayan A, Hood JD. Neuro-Otological Manifestations of Migraine. *Brain.* 1984;107(4):1123-42.
86. Yan M, Guo X, Liu W, Lu J, Wang J, Hu L, et al. Temporal Patterns of Vertigo and Migraine in Vestibular Migraine. *Frontiers in Neuroscience.* 2020;14.
87. Reploeg MD, Goebel JA. Migraine-associated Dizziness: Patient Characteristics and Management Options. *Otology & Neurotology.* 2002;23(3):364-71.
88. Obrero-Gaitán E, Manrique-Navarro M, Lérida-Ortega MÁ, Rodríguez-Almagro D, Osuna-Pérez MC, Lomas-Vega R. Misperception of Visual Verticality in Patients with Primary Headache Disorders: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Brain Sciences.* 2020;10(10):664.
89. Miller MA, Crane BT. Static and dynamic visual vertical perception in subjects with migraine and vestibular migraine. *World Journal of Otorhinolaryngology - Head and Neck Surgery.* 2016;2(3):175-80.

90. Blödown A, Heinze M, Bloching MB, von Brevern M, Radtke A, Lempert T. Caloric stimulation and video-head impulse testing in Ménière's disease and vestibular migraine. *Acta Oto-Laryngologica*. 2014;134(12):1239-44.
91. Young AS, Nham B, Bradshaw AP, Calic Z, Pogson JM, D'Souza M, et al. Clinical, oculographic, and vestibular test characteristics of vestibular migraine. *Cephalalgia*. 2021;41(10):1039-52.
92. Kang WS, Lee SH, Yang CJ, Ahn JH, Chung JW, Park HJ. Vestibular Function Tests for Vestibular Migraine: Clinical Implication of Video Head Impulse and Caloric Tests. *Frontiers in Neurology*. 2016;7.
93. Kheradmand A, Winnick A. Perception of Upright: Multisensory Convergence and the Role of Temporo-Parietal Cortex. *Frontiers in Neurology*. 2017;8.
94. Schwedt TJ. Multisensory integration in migraine. *Current Opinion in Neurology*. 2013;26(3):248-53.
95. Bigelow RT, Semenov YR, du Lac S, Hoffman HJ, Agrawal Y. Vestibular vertigo and comorbid cognitive and psychiatric impairment: the 2008 National Health Interview Survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(4):367-72.
96. Eckhardt-Henn A, Best C, Bense S, Breuer P, Diener G, Tschan R, et al. Psychiatric comorbidity in different organic vertigo syndromes. *J Neurol*. 2008;255(3):420-8.
97. Ketola S, Havia M, Appelberg B, Kentala E. Psychiatric symptoms in vertiginous patients. *Nord J Psychiatry*. 2015;69(4):287-91.
98. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(7):741-9.
99. Wang J, Lewis RF. Contribution of intravestibular sensory conflict to motion sickness and dizziness in migraine disorders. *J Neurophysiol*. 2016;116(4):1586-91.
100. Ak AK, Celebisoy N, Ozdemir HN, Gokcay F. Vestibular migraine and persistent postural perceptual dizziness: Handicap, emotional comorbidities, quality of life and personality traits. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022;221:107409.
101. Balci B, Akdal G. Imbalance, motion sensitivity, anxiety and handicap in vestibular migraine and migraine only patients. *Auris Nasus Larynx*. 2020;47(5):747-51.
102. Kim EK, Seguya A, Thaw MH, Tahir P, Formeister EJ, Waterworth CJ, et al. Vestibular migraine in low- and lower-middle-income countries: A scoping review. *J Otol*. 2023;18(3):173-84.
103. Gentile E, Delussi M, Abagnale C, Caponnetto V, De Cesaris F, Frattale I, et al. Migraine during COVID-19: Data from Second Wave Pandemic in an Italian Cohort. *Brain Sci*. 2021;11(4).

9. SAŽETAK

UVOD: Vestibularna migrena (VM) najčešći je neurološki uzrok ponavljajućih vrtoglavica, pri čemu se dijagnoza temelji uglavnom na anamnezi zbog nedostatka specifičnih dijagnostičkih testova. Vestibularna migrena često je povezana sa psihijatrijskim komorbiditetima i smanjenom kvalitetom života. Cilj ovog istraživanja bio je sveobuhvatno ispitati bolesnike sa sigurnom VM-om (sVM) analizirajući kliničke otoneurološke značajke, vestibulo-okularne reflekse (VOR) i subjektivnu vizualnu vertikalnu (SVV), uspoređujući rezultate između simptomatske i asimptomatske faze sVM-a te procjenjujući psihijatrijske komorbiditete i kvalitetu života.

METODE: Istraživanje je provedeno u dvije kliničke vizite i obuhvatilo je 31 bolesnika sa sVM-om. Vestibularna funkcija procijenjena je s pomoću video Head Impulse Testa (vHIT) za evaluaciju VOR-a i testiranjem SVV-a za procjenu vertikalnosti. Dodatno, u drugom presječnom kliničkom istraživanju sudjelovalo je 104 ispitanika [19 bolesnika sa sVM-om, 22 bolesnika s migrenom bez vrtoglavice (MO) i 63 zdrava ispitanika (HC)] koji su ispunili upitnike *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Dizziness Handicap Inventory* (DHI) i *Short Form - 36* (SF-36).

REZULTATI: Analiza je pokazala značajno veća odstupanja SVV-a tijekom simptomatske faze u usporedbi s asimptomatskom fazom sVM-a ($\beta = 0,678$, $p = 1,51 \times 10^{-6}$). Nasuprot tome, vrijednosti VOR-a ostale su stabilne kroz obje faze sVM-a ($p > 0,05$). Simptomi povezani s migrenom, uključujući mučninu, fotofobiju i fonofobiju, bili su značajno češći tijekom simptomatske faze bolesti ($p < 0,001$). Prema psihijatrijskom kliničkom pregledu, 11 od 19 (57,89%) bolesnika sa sVM-om dobilo je dijagnozu tjeskobe. Nadalje, bolesnici sa sVM-om ostvarili su značajno više vrijednosti na ljestvicama tjeskobe, depresije i vrtoglavice prema rezultatima HADS i DHI upitnika u odnosu na skupine s MO-om i HC-om. Također, bolesnici sa sVM-om ostvarili su niže vrijednosti u kategoriji fizičke funkcionalnosti SF-36 upitnika, koja je pokazala snažnu povezanost sa simptomima vrtoglavice prema rezultatima DHI upitnika.

ZAKLJUČCI: Bolesnici sa sVM-om pokazali su značajne promjene u percepciji subjektivne vertikale ovisno o fazi bolesti, s povećanim odstupanjima SVV-a tijekom simptomatske faze bolesti. Video HIT-om zabilježene su vrijednosti VOR-a unutar referentnih granica u obje faze sVM-a. Psihijatrijski komorbiditeti, poput tjeskobe i depresije, s oslabljenom fizičkom funkcionalnošću, značajno utječu na kvalitetu života u bolesnika sa sVM-om. Ovi rezultati naglašavaju potrebu za multidisciplinarnim pristupom koji uključuje otorinolaringologe, neurologe i

psihijatre, kako bi se osigurala sveobuhvatna zdravstvena skrb i pravovremeno praćenje psihijatrijskih komorbiditeta u bolesnika sa sVM-om, čime se posljedično poboljšava dijagnostička točnost i mentalno zdravlje bolesnika.

KLJUČNE RIJEČI: *vestibularna migrena, migrena, vrtoglavica, video Head Impulse Test, subjektivna vizualna vertikalna, psihijatrijski komorbiditeti*

9.1. Laički sažetak na hrvatskom jeziku

Vestibularna migrena je vrsta migrene koja uz glavobolju uzrokuje i ponavljajuće napadaje vrtoglavice. Ovu bolest nije lako dijagnosticirati jer ne postoje posebni testovi, pa se dijagnoza najčešće postavlja na temelju razgovora s bolesnikom. Osobe koje pate od vestibularne migrene često imaju i psihičke teškoće poput tjeskobe ili depresije, a bolest im može znatno narušiti kvalitetu života.

U ovom istraživanju proučavali smo 31 osobu s potvrđenom vestibularnom migrenom. Ispitali smo kako njihovo tijelo reagira tijekom faza kad imaju simptome i kad ih nemaju. Posebno smo se usredotočili na osjećaj ravnoteže i vertikalnosti, kao i na psihičko zdravlje.

Rezultati su pokazali da tijekom razdoblja s izraženim simptomima bolesnici znatno više imaju narušenu procjenu uspravnog položaja (tzv. subjektivne vertikale), dok je refleks očiju koji pomaže u održavanju ravnoteže ostao stabilan. Također, simptomi poput mučnine, osjetljivosti na svjetlo i zvuk bili su češći tijekom tih razdoblja.

Više od polovice bolesnika imalo je dijagnosticiranu tjeskobu. Osim toga, imali su izraženije psihičke teškoće i osjećaj da ih vrtoglavica ometa u svakodnevnim aktivnostima, u usporedbi s osobama koje imaju "obične" migrene ili koje su potpuno zdrave.

Ovi nalazi pokazuju da vestibularna migrena utječe na fizičko i psihičko stanje, pa je važno da u liječenje budu uključeni različiti specijalisti poput neurologa, psihijata i liječnika za uho, grlo i nos, kako bi bolesnici dobili cjelovitu i pravodobnu zdravstvenu skrb.

10. SUMMARY

TITLE OF THE DOCTORAL DISSERTATION: CLINICAL OTONEUROLOGICAL FEATURES AND PSYCHIATRIC COMORBIDITIES IN PATIENTS WITH VESTIBULAR MIGRAINE

INTRODUCTION: Vestibular migraine (VM) is the most common neurologic cause of recurrent vertigo, with diagnosis primarily relying on clinical history due to the absence of specific diagnostic tests. VM is also associated with psychiatric comorbidities and impaired quality of life. This study aimed to comprehensively assess VM patients by examining clinical otoneurological features, vestibulo-ocular reflexes (VOR), and subjective visual vertical (SVV), comparing results across the symptomatic and asymptomatic VM phases, as well as psychiatric and quality of life aspects.

METHODS: A repeated-measures study was conducted with 31 patients with definite VM (dVM). Vestibular function was assessed using video Head Impulse Tests (vHIT) for VOR evaluation and SVV testing for verticality perception. Additionally, in the second cross-sectional clinical study, 104 participants [19 dVM patients, 22 migraine without vertigo (MO) patients, and 63 healthy controls (HC)] completed the *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), *Dizziness Handicap Inventory* (DHI), and *Short Form - 36* (SF-36) questionnaires.

RESULTS: The analysis revealed significantly higher SVV deviations during the symptomatic phase than the asymptomatic phase of dVM ($\beta = 0.678$, $p = 1.51 \times 10^{-6}$). In contrast, VOR results remained stable across the dVM phases ($p > 0.05$). Migraine-associated symptoms, including nausea, photophobia, and phonophobia, were significantly more frequent during the symptomatic phase ($p < 0.0001$). According to the psychiatric clinical examination, 11 out of 19 (57.89%) dVM patients were diagnosed with anxiety. Furthermore, dVM patients exhibited significantly higher anxiety, depression, and dizziness scores in questionnaires compared to the MO and HC groups, indicating greater impairment. They also reported lower physical functioning in the SF-36 health survey, which was strongly correlated with dizziness symptoms.

CONCLUSIONS: Patients with dVM exhibited phase-dependent alterations in spatial orientation and vestibular function, with increased SVV deviations during the symptomatic phase despite stable VOR. Psychiatric comorbidities such as anxiety and depression, along with reduced physical functioning, significantly affect the quality of life in dVM patients. These findings highlight the necessity for a multidisciplinary approach involving otolaryngologists, neurologists, and

psychiatrists to ensure comprehensive health care and timely screening for psychiatric comorbidities in dVM patients, improving diagnostic accuracy and patient well-being.

KEYWORDS: *vestibular migraine, migraine, vertigo, video Head Impulse Test, subjective visual vertical, psychiatric comorbidities*

10.1. Lay summary

Vestibular migraine is a type of migraine that not only causes headaches but also repeated episodes of dizziness. Diagnosis is difficult because there are no specific tests, so doctors mostly rely on patient interviews. People with vestibular migraine often suffer from anxiety or depression, and the condition can significantly affect their quality of life.

In this study, we examined 31 people diagnosed with vestibular migraine. We compared their balance and sense of vertical position during periods when symptoms were present to when they were not, and we assessed their mental health.

We found that during dizzy episodes, people had more difficulty judging what is upright (a sense of subjective visual vertical), but their eye reflexes related to balance remained stable. Symptoms like nausea, sensitivity to light, and sound were more common during these episodes.

More than half of the patients were also diagnosed with anxiety. Compared to people with regular migraines or healthy individuals, they reported more emotional difficulties and a greater impact of dizziness on their daily life.

These results show that vestibular migraine affects both the body and the mind. That's why treatment should involve different specialists such as neurologists, psychiatrists, and otolaryngologists, to provide complete health care and better support for patients.

11. ŽIVOTOPIS

1. Osobni podaci

Ime i prezime: Franko Batinović

Datum i mjesto rođenja: 12. travnja 1991. godine u Metkoviću

e-mail: fbatinovic1@gmail.com

2. Obrazovanje

Listopad 2024. - Položio specijalistički ispit iz otorinolaringologije i kirurgije glave i vrata, KBC Zagreb

2021.- 2024. Poslijediplomski doktorski studij Translacijska istraživanja u biomedicini (TRIBE), Split

2019. - 2024. Specijalizant na Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, KBC Split

2019. - 2020. Stručni poslijediplomski studij iz otorinolaringologije, KBC Zagreb

2016. - 2017. Stručni staž Sveučilišne Kliničke bolnice Mostar

2010. - 2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Mostaru

1006. - 2010. Jezična gimnazija, Metković

1998. - 2006. Osnovna škola Kula Norinska, Općina Kula Norinska

3. Radno iskustvo

Listopad 2024. - danas. Liječnik specijalist na Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, KBC Split

2019. - 2024. Liječnik specijalizant na Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, KBC Split

2022. - Liječnik specijalizant na Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata, KBC Zagreb

2020. - Liječnik u Respiracijskom Intenzivističkom Centru za vrijeme COVID-19 pandemije, KBC Split

2017. - 2019. Liječnik u Zavodu Hitne medicinske pomoći, grad Korčula, Dubrovačko - neretvanska županija

2016. - 2017. Liječnik na Hitnom kirurškom prijemu Sveučilišne kliničke bolnice Mostar

4. Profesionalno, znanstveno, akademsko iskustvo i postignuća

a) Članstva u znanstvenim i stručnim udruženjima

Od 2024.	Član Hrvatskog društva audiologa i fonijatara (HDAF)
Od 2020.	Član Hrvatskog Otorinolaringološkog društva (HORLD)
Od 2018.	Član Hrvatske liječničke komore (HLK)

b) Predavanja na međunarodnim konferencijama i/ili u međunarodno priznatim znanstvenim organizacijama

Studen 2023. „**Novosti u otorinolaringologiji i kirurgiji glave i vrata**“ Predavač na Simpoziju u čast stogodišnjice rođenja prof. Z. Krajine s međunarodnim sudjelovanjem, Zagreb, Hrvatska

Ožujak 2023. „**Otološki simptomi u bolesnika s Wegenerovom granulomatozom temporalne kosti**“ Predavač na Kongresu iz Otorinolaringologije - Weil Cornell, Open Medical Institute, Salzburg, Austrija

Listopad 2020. „**Jednostrana otološka manifestacija Granulomatoznog poliangitisa – case report**“, Predavač na 12. Kongresu Hrvatskog ORL društva sa međunarodnim sudjelovanjem, Split, Hrvatska

c) Usavršavanje i boravak u međunarodnim institucijama

Listopad 2024. - Tečaj telemetrije i ugađanja kohlearnih implantata, *hands-on*, Innsbruck, Austrija

Listopad 2024. - Tečaj OSIA, aktivni slušni implantati, *hands-on*, Prag, Češka

Studen 2023. - Endoskopski otokirurški tečaj s međunarodnim sudjelovanjem (prof. D. Marcioni), *hands-on*, Zagreb, Hrvatska

Listopad 2023. - Tečaj telemetrije i ugađanja kohlearnih implantata, *hands-on*, Beč, Austrija

Ožujak, 2023. - Tečaj otorinolaringologije, Open Medical Institute, Salzburg, Austrija

Veljača 2022 - Tečaj rinokirurgije - CIRAS (Croatian International Rinosurgical Advanced School), *hands-on*, Zagreb, Hrvatska

Siječanj 2020. - Tečaj Merz interactive, Masterclass on global rejuvenation, *hands-on*, Split, Hrvatska

d) Publikacije s recenzijom (u posljednjih 5 godina) i najbolja publikacija u karijeri

Najbolja publikacija:

Batinović F, Sunara D, Pleić N, Košta V, Gulišija J, Paladin I, Hrgović Z, Maglica M, Đogaš Z. Clinical Features, Video Head Impulse Test, and Subjective Visual Vertical of Acute and Symptom-Free Phases in Patients with Definite Vestibular Migraine. *Biomedicines*. 2025; 13(4):825. doi: 10.3390/biomedicines13040825. (čimbenik odjeka: 3,9)

Ostale publikacije:

Batinović, F.; Sunara, D.; Košta, V.; Pernat, M.; Mastelić, T.; Paladin, I.; Pleić, N.; Krstulović, J.; Đogaš, Z. Psychiatric Comorbidities and Quality of Life in Patients with Vestibular Migraine and Migraine without Vertigo: A Cross-Sectional Study from a Tertiary Clinic. *Audiol. Res.* 2024, 14, 778-789. doi: 10.3390/audiolres14050065

Krstulović J, Augustin G, Romić I, Tavra A, **Batinović F**, Hrgović Z. Hyperbaric Oxygen Therapy in the Treatment of Crohn's Disease. *Healthcare (Basel)*. 2025 Jan 11;13(2):128. doi: 10.3390/healthcare13020128.

Paladin I, Mizdrak I, Gabelica M, Golec Parčina N, Mimica I, **Batinović F**. Foreign Bodies in Pediatric Otorhinolaryngology: A Review. *Pediatr Rep.* 2024 Jun 19;16(2):504-518. doi: 10.3390/pediatric16020042

Batinović, F., Kujundžić, S.L., Golec, N. *et al.* Malignant Otitis Externa in an Adult Diabetic Patient Caused by *Escherichia coli*: a Case Report. *SN Compr. Clin. Med.* 5, 190 (2023). doi: 10.1007/s42399-023-01534-9

Batinović F, Martinić MK, Durdov MG, Sunara D. A Case of Unilateral Otologic Symptoms as Initial Manifestations of Granulomatosis With Polyangiitis. *J Audiol Otol.* 2023 Feb 16. doi: 10.7874/jao.2022.00311

Ko-autor dva poglavlja za knjigu „Otorinolaringologija za zdravstvene studije“, urednik: Doc. dr. sc. Draško Cikojević, 2023. godine, ISBN: 978-953-7220-77-8.

5. Ostale vještine i kompetencije

Recenzent *Ear, Nose, and Throat Journal*

Strani jezici: Engleski (aktivno znanje), Njemački (pasivno znanje)

Poznavanje računalnih programa: Microsoft Office (Windows, Excel, Powerpoint), Mendeley, EndNote, Photoshop, Bolnički Informatički Sustav.

Poznavanje statističkih programa: R program, SPSS.

Dodatak 1

Bolnička ljestvica tjeskobe i depresije

Upute: Sada ćemo Vam postaviti nekoliko pitanja o tome kako se osjećate. Molimo da od ponuđena četiri odgovora odaberete onaj koji će najbliže odrediti kako ste se osjećali prošlog tjedna.

D	A		D	A	
		Osjećam se napeto ili uzbuđeno			Osjećam se kao da sam usporen:
	3	skoro uvijek	3		skoro uvijek
	2	često	2		jako često
	1	povremeno	1		ponekad
	0	uopće ne	0		uopće ne
		Još uvijek uživam u stvarima u kojima sam nekada uživao:			Dobijem neki zastrašujući osjećaj poput nervoze u trbuhu:
0		potpuno u istoj mjeri		0	uopće ne
1		ne toliko kao nekada		1	povremeno
2		samo malo		2	prilično često
3		skoro nimalo		3	jako često
		Dobijem neki zastrašujući osjećaj kao da će se nešto užasno dogoditi:			Izgubio sam zanimanje za svoj izgled:
	3	potpuno jasno i prilično loše	3		potpuno
	2	da, ali ne previše loše	2		ne brinem o svom izgledu onoliko koliko bih trebao
	1	pomalo, ali to me ne brine	1		možda dovoljno ne brinem o svom izgledu
	0	uopće ne	0		brinem o svom izgledu kao i do sada
		Znam se smijati i uočiti smiješnu stranu života:			Osjećam se nemirnim, kao da moram biti u pokretu:
0		isto onoliko kao i uvijek		3	u velikoj mjeri
1		sada više ne u tolikoj mjeri		2	prilično puno
2		sada više uopće ne u tolikoj mjeri		1	ne jako puno
3		uopće ne		0	uopće ne

		U misli mi dolaze brige:			S uživanjem se radujem stvarima:
	3	jako često	0		onoliko koliko i uvijek
	2	često	1		nešto manje nego prije
	1	povremeno, ali ne previše često	2		prilično manje nego prije
	0	samo u nekim trenucima	3		skoro nimalo
		Osjećam se veselo:			Iznenada me uhvati panika:
3		uopće ne		3	jako često
2		ne često		2	prilično često
1		ponekad		1	ne jako često
0		skoro uvijek		0	uopće ne
		Mogu se udobno smjestiti i osjećati se opuštenim:			Znam uživati u dobroj knjizi, dobroj emisiji na radiju ili TV-u:
	0	potpuno	0		često
	1	obično	1		ponekad
	2	ne često	2		ne često
	3	uopće ne	3		jako rijetko

Ukupni zbroj: D _____, A _____

Ime i prezime: _____ Potpis: _____

Dodatak 2

Upitnik o smetnjama uzrokovanim vrtoglavicom

Upute: svrha ovog upitnika je utvrditi smetnje s kojima ste se mogli suočiti zbog gubitka ravnoteže. Molimo Vas da na svako pitanje odgovorite s „uvijek“ ili „ne“ ili „ponekad“. Odgovorite na svako pitanje razmjerno Vašim smetnjama.

	Pitanja	Uvijek	Ponekad	Ne
P1	Je li podizanje pogleda pogoršava Vaše smetnje?	☐	☐	☐
E2	Osjećate li se nezadovoljno zbog Vaših smetnji?	☐	☐	☐
F3	Jeste li ograničili odlaske na poslovna ili turistička putovanja zbog Vaših smetnji ?	☐	☐	☐
P4	Je li silaženje stubama u trgovačkom centru pogoršava Vaše smetnje?	☐	☐	☐
F5	Je li Vam je zbog Vaših smetnji teško leći ili ustati se iz kreveta?	☐	☐	☐
F6	Je li Vam smetnje značajno ograničavaju sudjelovanje u socijalnim aktivnostima poput izlaska na večeru, odlaska u kino, plesanja ili odlaska na druženja?	☐	☐	☐
F7	Je li Vam je zbog Vaših smetnji teško čitati?	☐	☐	☐
F8	Je li Vam izvođenje zahtjevnijih aktivnosti poput sportskih i plesanja ili održavanja kućanstva poput čišćenja ili odlaganja posuđa pogoršava smetnje?	☐	☐	☐
E9	Je li se zbog Vaših smetnji bojite napustiti dom bez pratnje?	☐	☐	☐
E10	Je li ste se zbog Vaših smetnji našli u neprilici pred drugima?	☐	☐	☐
P11	Je li izvođenje brzih kretnji glavom pogoršava Vaše smetnje?	☐	☐	☐
F12	Je li zbog Vaših smetnji izbjegavate visine?	☐	☐	☐
P13	Je li okretanje u krevetu pogoršava Vaše smetnje?	☐	☐	☐
F14	Je li Vam zbog Vaših smetnji teško obavljati naporne kućanske ili vrtne poslove?	☐	☐	☐
E15	Je li se zbog Vaših smetnji pribojavate da će ljudi pomisliti da ste pijani?	☐	☐	☐

F16	Je li Vam zbog Vaših smetnji teško otići sam/sama u šetnju?	☐	☐	☐
P17	Je li Vam kretanje pločnikom pogoršava smetnje?	☐	☐	☐
E18	Je li Vam se zbog Vaših smetnji teško usredotočiti?	☐	☐	☐
F19	Je li Vam zbog Vaših smetnji teško hodati oko kuće u mraku?	☐	☐	☐
E20	Je li se zbog Vaših smetnji bojite ostati sam/sama u kući?	☐	☐	☐
E21	Je li se zbog Vaših smetnji osjećate u nepovoljnom položaju?	☐	☐	☐
E22	Jesu li Vas smetnje dovele do toga da Vam je odnos s članovima obitelji ili prijateljima postao stresan?	☐	☐	☐
E23	Jeste li zbog Vaših smetnji potišteni?	☐	☐	☐
F24	Je li Vaše smetnje utječu na poslovne ili kućne obveze?	☐	☐	☐
P25	Je li naginjanje pogoršava smetnje?	☐	☐	☐

Ukupni zbroj: _____

Ime i prezime _____ **Potpis** _____

Dodatak 3

Kratki obrazac 36 (SF-36)

Upute: Ovim upitnikom od 36 pitanja ispitujemo Vaše mišljenje o mentalnom i fizičkom zdravlju. Odgovorite na svako pitanje tako da označite odgovor onako kako je navedeno. Ako niste sigurni kako odgovoriti na neko pitanje, molimo Vas da odgovorite najbolje što možete. Odgovori će pokazati kako se osjećate i koliko ste u stanju obavljati svoje uobičajene aktivnosti.

SF_01: Općenito, biste li rekli da je Vaše zdravlje (zaokružite jedan odgovor):

- 1 - odlično
- 2 - vrlo dobro
- 3 - dobro
- 4 - zadovoljavajuće
- 5 - loše

SF_02: U usporedbi s prošlom godinom, kako biste sada ocijenili svoje zdravlje (zaokružite jedan odgovor):

- 1 - puno bolje nego prije godinu dana
- 2 - malo bolje nego prije godinu dana
- 3 - otprilike isto kao i prije godinu dana
- 4 - malo lošije nego prije godinu dana
- 5 - puno lošije nego prije godinu dana

SF_03: Sljedeća pitanja se odnose na aktivnosti kojima se možda bavite tijekom jednog tipičnog dana. Je li Vas trenutno Vaše zdravlje ograničava u obavljanju tih aktivnosti? Ako da, u kojoj mjeri (zaokružite jedan broj u svakom redu)?

Pitanje	AKTIVNOST	DA puno	DA malo	NE nimalo
SF_03a	Fizički naporne aktivnosti, kao što su trčanje, podizanje teških predmeta, sudjelovanje u napornim sportovima	1	2	3
SF_03b	Pomicanje stola, vožnja biciklom, boćanje i sl.	1	2	3
SF_03c	Podizanje ili nošenje torbe s namirnicama	1	2	3
SF_03d	Uspinjanje uz stepenice (nekoliko katova)	1	2	3
SF_03e	Uspinjanje uz stepenice (jedan kat)	1	2	3
SF_03f	Saginjanje, klečanje ili pregibanje	1	2	3
SF_03g	Hodanje više od 1 km	1	2	3
SF_03h	Hodanje oko pola kilometra	1	2	3
SF_03i	Hodanje 100 metara	1	2	3
SF_03j	Kupanje ili oblačenje	1	2	3

SF_04: Jeste li u protekla 4 tjedna u svojem radu ili redovitim dnevnim aktivnostima imali neki od sljedećih problema zbog svojeg fizičkog zdravlja?

(zaokružite jedan odgovor u svakom redu)

Pitanje	AKTIVNOST	DA	NE
SF_04a	Skratili ste vrijeme provedeno u radu ili drugim aktivnostima	1	2
SF_04b	Obavili ste manje nego što ste željeli	1	2
SF_04c	Niste mogli obavljati neke poslove ili druge aktivnosti	1	2
SF_04d	Imali ste poteškoća pri obavljanju posla ili nekih drugih aktivnosti (npr. morali ste uložiti dodatni trud)	1	2

SF_05: Jeste li u protekla 4 tjedna imali neke od dolje navedenih problema na poslu ili pri obavljanju nekih drugih svakodnevnih aktivnosti zbog bilo kakvih emocionalnih problema?
(zaokružite jedan odgovor u svakom redu)

Pitanje	AKTIVNOST	DA	NE
SF_05a	Skratili ste vrijeme provedeno u radu ili drugim aktivnostima	1	2
SF_05b	Obavili ste manje nego što ste željeli	1	2
SF_05c	Niste obavili posao ili neke druge aktivnosti onako pažljivo kao obično	1	2

SF_06: U kojoj su mjeri u protekla 4 tjedna Vaše fizičko zdravlje ili Vaši emocionalni problemi utjecali na Vaše uobičajene društvene aktivnosti u obitelji, s prijateljima, susjedima ili drugim ljudima? (zaokružite jedan odgovor)

- 1 - uopće ne
- 2 - u manjoj mjeri
- 3 - umjereno
- 4 - prilično
- 5 - izrazito

SF_07: Kakve ste tjelesne bolove imali u protekla 4 tjedna? (zaokružite jedan odgovor)

- 1 - nikakve
- 2 - vrlo blage
- 3 - blage
- 4 - umjerene
- 5 - teške
- 6 - vrlo teške

SF_08: U kojoj su Vas mjeri ti bolovi u protekla 4 tjedna ometali u Vašem uobičajenom radu (uključujući rad izvan kuće i kućne poslove)? (zaokružite jedan odgovor)

- 1 - uopće ne
- 2 - malo
- 3 - umjereno
- 4 - prilično
- 5 - izrazito

SF_09: Sljedeća pitanje govore o tome kako se osjećate i kako ste se osjećali u protekla 4 tjedna. Molim Vas da za svako pitanje odaberete po jedan odgovor koji će najbliže odrediti kako ste se osjećali. Koliko ste vremena u protekla 4 tjedna?

(zaokružite jedan odgovor u svakom redu)

Pitanje		Stalno	Skoro uvijek	Većinu vremena	Povremeno	Rijetko	Nikada
SF_09a	Osjećali puni života?	1	2	3	4	5	6
SF_09b	Bili vrlo nervozni?	1	2	3	4	5	6
SF_09c	Osjećali tako potištenim da Vas ništa nije moglo razvedriti?	1	2	3	4	5	6
SF_09d	Osjećali spokojnim i mirnim?	1	2	3	4	5	6
SF_09e	Bili puni energije?	1	2	3	4	5	6
SF_09f	Osjećali malodušnim i tužnim?	1	2	3	4	5	6
SF_09g	Osjećali iscrpljenim?	1	2	3	4	5	6
SF_09h	Bili sretni?	1	2	3	4	5	6
SF_09i	Osjećali umornim?	1	2	3	4	5	6

SF_10: Koliko su Vas vremena u protekla 4 tjedna Vaše fizičko zdravlje ili emocionalni problemi ometali u društvenim aktivnostima (npr. posjete prijateljima, rodbini itd.)?
(zaokružite jedan odgovor)

1 - stalno

2 - skoro uvijek

3 - povremeno

4 - rijetko

5 - nikada

SF_11: Koliko je u Vašem slučaju TOČNA ili NETOČNA svaka od dolje navedenih tvrdnji?
(zaokružite jedan odgovor u svakom redu)

	Pitanje	Potpuno točno	Uglavnom točno	Ne znam	Uglavnom netočno	Potpuno netočno
SF_11a	Čini mi se da se razbolim lakše nego drugi ljudi	1	2	3	4	5
SF_11b	Zdrav sam kao i bilo tko drugi koga poznajem	1	2	3	4	5
SF_11c	Mislim da će mi se zdravlje pogoršati	1	2	3	4	5
SF_11d	Zdravlje mi je odlično	1	2	3	4	5

SF_12: KVALITETA ŽIVOTA

Koliko ste općenito zadovoljni svojim životom?

(zaokružite jedan broj na crti koji najbolje opisuje Vaše zadovoljstvo)

1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10-----11

nimalo zadovoljan

potpuno zadovoljan

Ime i prezime_____, **Potpis**_____