

# Migrena i moždani udar

## *Migraine and Stroke*

### ARIJANA LOVRENČIĆ-HUZJAN

KBC Sestre milosrdnice, Klinika za neurologiju, Referentni centar za neurovaskularne poremećaje Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske, Referentni centar za glavobolju Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske; Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet; Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Migrena je česta primarna glavobolja. Pokazana je pozitivna povezanost migrene s vaskularnim bolestima, osobito s ishemijskim moždanim udarom, hemoragijskim moždanim udarom, infarktom miokarda, venskom tromboembolijom i fibrilacijom atrijsa. Veza je jača u migrene s aurom nego u migrene bez aure, a također je veza izraženija u žena nego u muškaraca. Migrena s aurom povećava rizik od ishemijskoga moždanog udara i abnormalnosti bijele tvari. Migrena bez aure povećava rizik od disekcije cervikalne arterije kao uzroka ishemijskoga moždanog udara, a postoji preklapanje i s reverzibilnim cerebralnim vazokonstriksijskim sindromom i fibromuskularnom displazijom. Migrena je povezana sa specifičnim rizicima od cerebrovaskularnih događaja kod pušača, žena koje koriste oralne kontraceptive, osobito u mlađih odraslih osoba. Migrenski infarkt je rijedak, ali mora biti uključen u diferencijalnu dijagnozu ishemijskoga moždanog udara, osobito kod mladih žena.

**KLJUČNE RIJEČI:** migrena, vaskularne bolesti, moždani udar, migrenski infarkt, cerebrovaskularni događaj, disekcija cervikalne arterije, mlađe odrasle osobe

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ Migraine is a common primary headache. Migraine has been shown to be positively associated with vascular disease, particularly with ischemic stroke, hemorrhagic stroke, myocardial infarction, venous thromboembolism, and atrial fibrillation. The connection is stronger in migraines with aura than in migraines without aura, and also the connection is more pronounced in women than in men. Migraine with aura increases the risk of ischemic stroke and white matter abnormalities. Migraine without aura increases the risk of cervical artery dissection as a cause of ischemic stroke, and there is overlap with reversible cerebral vasoconstriction syndrome and fibromuscular dysplasia. Migraine is associated with specific risks of cerebrovascular events in smokers, women who use oral contraceptives, especially in younger adults. Migraine infarction is rare, but must be included in the differential diagnosis of ischemic stroke, especially in young women.

**KEY WORDS:** migraine, vascular diseases, stroke, migrainous infarction, cerebrovascular events, cervical artery dissection, young adults



### Uvod

Migrena je česta primarna glavobolja, osobito u žena. Migrena se povezuje s povećanim rizikom za nastanak moždanog udara, osobito ishemijskoga moždanog udara u žena i to mladih žena koje puše i upotrebljavaju oralne kontraceptive (1). Povezanost je bila izraženija u migrene s aurom. Migrena se povezuje i s disekcijom kraniocervikalnih arterija, kao i s fibromuskularnom displazijom (2, 3), a i s nekim rjeđim vrstama moždanog udara koji često ostaju neprepoznati. U bolesnika s disekcijom kraniocervikalnih arterija pokazana je povezanost s migrenom bez aure i fibromuskularnom displazijom te neaterosklerotskom vaskularnom bolesti (2, 3). Disekcija kraniocervikalnih arterija i migrena povezane su s rjeđim vrstama moždanog udara kao, primjerice, reverzibilnim cerebralnim vazokonstriksijskim sindromom i drugim vaskularnim abnormalnostima (4 – 6). U rijetkim monogenskim bolestima malih krvnih žila, od kojih je najčešći CADASIL (cerebralna autosomalno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom), kliničku sliku često prati migrena s aurom (7). Sve je više dokaza o povezanosti migrene s dugoročnim rizikom

od pojave drugih vaskularnih događaja, osobito moždanog udara (8), ali i kardiovaskularnih događaja, osobito u žena s migrenom s aurom (9, 10).

### Migrena i moždani udar

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije moždani je udar neurološka disfunkcija s brzo razvijenim kliničkim znakovima žarišnih ili globalnih poremećaja središnjega živčanog sustava koji traju duže od 24 sata ili dovode do smrti, bez očitoga drugog uzroka osim vaskularnog podrijetla. Moždani udar je heterogena bolest, različitih mehanizama nastanka bolesti i različitih čimbenika rizika. Već prije 20-ak godina studije su pokazale povezanost migrene s moždanim udarom u mladih žena (1). Migrena se pokazala čimbenikom rizika za nastanak ishemijskoga moždanog udara, s relativnim rizikom od 3. Rizik je bio veći kod migrene s aurom, a dodatno se povećava pušenjem cigareta i uporabom oralne kontracepcije.

Učinjeno je više preglednih radova i metaanaliza, a recentna je publicirana 2018. (11, 12). Od 2005. do 2018. učinjeno je 5 metaanaliza koje su uključivale radove, a istraživale su po-

vezanost migrene s moždanim udarom ili bilo kojim podtipom moždanog udara. Tako je u pojedinim metaanalizama istraživana povezanost migrene s različitim kategorijama: moždani udar, kategorija ishemijski moždani udar, kategorija hemoragijski moždani udar, kategorija intracerebralno krvarenje, kategorija subarahnoidalno krvarenje. U dvije je metaanalize ukupni rizik od moždanog udara u migrene bio visok (11). U tri je metaanalize migrena s aurom (MA) bila povezana s većim od dvostrukog rizika od ishemijskoga moždanog udara u odnosu na osobe koje nemaju migrenu, ali nije bilo povezanosti s migrenom bez aure (MO).

Migrena povećava rizik za nastanak ishemijskoga moždanog udara u žena. U usporedbi sa ženama bez migrene, rizik od ishemijskoga moždanog udara dva puta je veći u žena s migrenom, tri puta veći u žena mlađih od 45 godina s migrenom, devet puta veći u žena s migrenom koje puše i sedam puta veći u žena s migrenom koje koriste oralne kontraceptive (12). Rizik je povećan kod žena koje imaju migrenu s aurom i koriste oralne kontraceptive ili se radi o visokim dozama estrogena i istodobnom pušačkom navikom. Istovremeno migrena nije povećavala rizik od ishemijskoga moždanog udara kod muškaraca. Budući da je prevalencija migrene tri puta niža u muškaraca nego u žena, povezanost je za muškarce neizvjesna.

Rizik je veći za one koji imaju aktivnu migrenu (tj. napad migrene u posljednjih 12 mjeseci) (10) i veću učestalost napada (13, 14). Međutim, nema konačnih dokaza da težina napada migrene utječe na rizik od nastanka ishemijskoga moždanog udara. Osim kod starijih osoba s migrenom koji su pušači cigareta, čini se da migrena nije čimbenik rizika za moždani udar u starijoj populaciji, jedino ako imaju kasniji početak migrene s aurom tijekom života (15). Ipak, dulja kumulativna izloženost MA, kako bi se očekivalo s ranim početkom migrene, nije povezana s povećanim rizikom od moždanog udara u kasnoj životnoj dobi. S obzirom na funkcionalni ishod nakon ishemijskoga moždanog udara mjeren modificiranom Rankinovom ljestvicom, MA je povezana s ishemijskim moždanim udarom s dobrim funkcionalnim ishodom (tj. modificirani rezultat ljestvice od 0 do 1) (12). Podjela migrene na migrenu s aurom i migrenu bez aure u populacijskim istraživanjima predstavlja izazov jer se u većini takvih radova ne navodi jasna distinkcija. Međutim, zbog dosljednosti povezanosti migrene i ishemijskoga moždanog udara u različitim istraživanjima, mala je vjerojatnost pristranosti.

Rizik od hemoragijskoga moždanog udara procijenjen je u tri metaanalize te su dobiveni različiti rezultati (16). Čini se da je migrena povezana s povećanim rizikom od hemoragijskoga moždanog udara, osobito kod žena mlađih od 45 godina. Pojedini podtipovi migrene nisu pokazali povezanost s hemoragijskim moždanim udarom. Povezanost uporabe oralnih kontraceptiva i hemoragijskoga moždanog udara kod žena s migrenom nije sigurna.

## Migrena i vaskularne bolesti

Brojna su istraživanja uspoređivala povezanost migrene sa srčanim udarom i dala različite rezultate. Metaanaliza koja je uključivala 15 istraživanja objavljena 2015., pokazala je povezanost migrene sa srčanim udarom u odnosu na kontrolnu skupinu koja nije imala migrenu (relativni rizik 1,33 /95 % granice pouzdanosti 1,08 – 1,64/), koji je bio prisutan i u muškaraca i u žena (11). Slične je rezultate pokazala *Woman Health Study II* koja je uključivala žene od 25 – 42 godine i pokazala povezanost migrena sa srčanim udarom, boli u prsištu/koronarnom revaskularizacijom i kardiovaskularnom smrtnosti (9).

Potencijalni mehanizmi u podlozi povećanog rizika za moždani i srčani udar uključuju endotelnu disfunkciju, hiperkoagulabilnost, agregaciju trombocita, vazospazam, kardiovaskularne čimbenike rizika, paradoksalni embolizam, šireću depolarizaciju, vjerojatan zajednički genetski rizik, uporabu nesteroidnih protuupalnih lijekova i imobilizaciju. Također, migrena je povezana s povećanom debljinom kompleksa intima-medije karotidne arterije koja je rizik za moždani i srčani udar i kardiovaskularnu smrtnost, te se smatra vaskularnim markerom. Kako većina od ovih mehanizama može pridonijeti riziku od drugih kardiovaskularnih događaja, a ne postoje epidemiološki dokazi, u Danskoj je od 1995. do 2013. provedeno nacionalno populacijsko epidemiološko istraživanje koje je uključivalo kohortu osoba s migrenom i kohortu opće populacije izjednačene s dobi, spolom i kalendarskom godinom, s ciljem poboljšanog razumijevanja kardiovaskularnog morbiditeta povezanog s migrenom (17). Uočeni su veći apsolutni rizici za vaskularne bolesti kod osoba s incidentnom migrenom nego u općoj populaciji za većinu ishoda tijekom razdoblja praćenja. Nakon 19 godina praćenja kumulativni događaji na 1000 osoba migrene u usporedbi s općom populacijom bili su 25 prema 17 za infarkt miokarda, 45 prema 25 za ishemijski moždani udar, 11 prema 6 za hemoragijski moždani udar, 13 prema 11 za perifernu bolest arterija, 27 prema 18 za vensku tromboemboliju, 47 prema 34 za fibrilaciju atriya i 19 prema 18 za zatajenja srca. Sukladno tome, migrena je bila pozitivno povezana s infarktom miokarda (prilagođeni omjer rizika 1,49, interval pouzdanosti 95 % 1,36 do 1,64), ishemijskim moždanim udarom (2,26, 2,11 do 2,41) i hemoragijskim moždanim udarom (1,94, 1,68 do 2,23), kao i venskom tromboembolijom (1,59, 1,45 do 1,74) te atrijskom fibrilacijom (1,25, 1,16 do 1,36). Nije nađena značajna povezanost s bolešću perifernih arterija ili zatajenjem srca. Povezanost je bila izraženija u migreni s aurom u odnosu na one bez aure i u žena u odnosu na muškarce.

## Migrena i strukturalne abnormalnosti mozga

Smatra se da migrena nema dugoročne posljedice na funkciju mozga i trenutne smjernice ne zahtijevaju rutinsku ma-

gnetsku rezonanciju (MR) mozga u osobe s migrenom s normalnim neurološkim pregledom (12). Slikovni se prikaz MR mozga preporučuje učiniti samo bolesnicima s atipičnom glavoboljom, nedavnim promjenama u obrascu glavobolje, s pojavom drugih simptoma (poput epileptičkih napada) ili žarišnih neuroloških simptoma ili znakova. Budući da postojeća literatura ukazuje na učestale klinički tihe strukturalne abnormalnosti mozga kod osoba s migrenom, liječnici su često zdvojni.

Na nalazima magnetske rezonancije (MR) mozga obično se zamjećuju abnormalnosti bijele tvari (engl. *white matter abnormalities*, WMA), lezije nalik na infarkte (engl. *infarct like lesions*, ILL) i volumetrijske promjene u sivoj i bijeloj tvari (engl. *grey matter*, GM; *white matter*, WM) (18, 19). Abnormalnosti bijele tvari (WMA) obično su višestruke, male točkaste hiperintenzivne promjene u dubokoj ili periventrikularnoj bijeloj tvari mozga, često se vide na ponderiranim T2 slikama. Lezije se češće javljaju u migreni s aurom i u onih osoba koje imaju veću učestalost napada migrene (više od jednog napada mjesečno) ili jače glavobolje. Patogeneza i klinički značaj ovih lezija je nejasan. Kako se te nepravilnosti povećavaju s vremenom, mogu ukazivati na progresivnu poremećaja. Nalaze se i lezije nalik na infarkte. Ipak, ne registrira se kognitivno propadanje koje bi bilo povezano s abnormalnosti bijele tvari.

### Migrena i disekcija cervikalnih arterija

Disekcija ekstrakranijalne karotide i vertebralne arterije važan je uzrok moždanog udara i čini oko 1 – 2,5 % svih moždanih udara te oko 25 % moždanih udara u mladih odraslih osoba. U opservacijskim studijama povezana je s visokim rizikom od ponovljenoga moždanog udara. Disekcija kranio-cervikalnih arterija sve se više prepoznaje zbog sve veće svijesti o raznolikoj kliničkoj slici, a i napretku u tehnologiji snimanja. Još uvijek čimbenici rizika za njezin nastanak nisu u potpunosti poznati. Povezanost migrene i moždanog udara pokazana je u više manjih istraživanja, 2011. u metaanalizi (20), gdje je migrena bez aure gotovo dvostruko povećavala rizik od moždanog udara uzrokovanog disekcijom cervikalnih arterija, i u muškaraca i u žena. Istovremeno migrena s aurom nije bila povezana s moždanim udarom uzrokovanim disekcijom cervikalnih arterija. Rezultati su dokazani u dvije velike opservacijske studije koje su uključivale kohortu bolesnika s ishemijskim moždanim udarom uzrokovanim disekcijom cervikalnih arterija, kohortu s moždanim udarom uzrokovanim drugim uzrocima i kontrolnu skupinu: *Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Project* (CADISP) (2, 3, 21 – 23), te u *Italian Project on Stroke in Young Adults* (IPSYA) (24, 25). Smanjenje migrene nakon preboljele disekcije cervikalne arterije ranije se pripisivalo primjeni acetilsalicilne kiseline, ali je u IPSYA-i dokazano (25). Migrena se poboljšava nakon spontane disekcije cer-

vikalne arterije, nestala je u 14 % bolesnika nakon disekcije cervikalne arterije, a nije nestala u niti jednog bolesnika koji je imao moždani udar drugog uzroka (25). Ipak, i takvi su rezultati u manjim istraživanjima bili kontradiktorni. Sama je patofiziologija ovog nalaza nejasna.

Također, postoji preklapanje migrene s drugim vaskularnim bolestima niske incidencije kao, primjerice, reverzibilnim cerebralnim vazokonstriksijskim sindromom i fibromuskularnom displazijom (26 – 28). Obje su bolesti pokazale povezanost s disekcijom cervikalnih arterija, a također i sa ženskim spolom.

### Migrena i fibromuskularna displazija

Fibromuskularna displazija je neaterosklerotska, neupalna bolest krvnih žila s višom prevalencijom u žena. Zahvaća srednje velike muskularne arterije, dominantno renalne arterije, ali i jednakom učestalosti karotidne i vertebralne arterije (29). Dovodi do stenoze arterija, okluzije, aneurizme ili disekcije. Uzrok fibromuskularne displazije je nepoznat, a tako i prevalencija bolesti u općoj populaciji. Klinička slika ovisi o zahvaćenim krvnim žilama. Češće se prepoznaje hipertenzija kod zahvaćanja renalnih arterija u mlađoj životnoj dobi. U slučaju zahvaćanja kranijalnih i cervikalnih arterija klinička je slika nespecifična i najčešće se javlja glavobolja, migrena i šum u uhu. Kod pojave moždanog udara, prilikom analize krvnih žila, češće se nađe disekcija kranio-cervikalnih arterija ili se bolest prezentira prisutnošću aneurizme krvnih žila glave ili vrata (30).

Objavljen je konsenzus o dijagnostici fibromuskularne displazije te se kao kriterij za dijagnozu navode ključni simptomi i znakovi te mogući simptomi (31). U ključne simptome ubrajaju se snažne i/ili kronične migrene, posebno u prisutnosti drugih sugestivnih simptoma ili znakova, pulsatilni tinitus, tranzitorna ishemijska ataka ili *amaurosis fugax*, jednostrana bol u glavi/vratu ili žarišni neurološki nalazi (primjerice, djelomični Hornerov sindrom) u disekciji cervikalne arterije. Mogući su simptomi glavobolja koja nije kronična migrena ili nije migrenski tip, tinitus koji nije pulsatilni, te vrtoglavica/nesvjestica. Vidljivo je da su simptomi uglavnom nespecifični te se bolest prepoznaje nakon nastanka moždanog udara, uglavnom kao posljedica disekcije cervikalne arterije.

### CADASIL

Cerebralna autosomno dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktom i leukoencefalopatijom (CADASIL) najčešći je nasljedni uzrok moždanog udara i vaskularne demencije u odraslih. Iako nalazi slikovnog prikaza mozga te kliničke karakteristike nalikuju bolesnicima s bolešću malih arterija, bolesnici s CADASIL-om dobivaju moždani udar u mlađoj dobi, imaju češće migrenu s aurom i malo promjenjivi obrazac ishemijskih lezija bijele tvari na slikovnom prika-

zu MR mozga (7). U patogenezi bolesti ključan je NOTCH3 (*Notch homolog 3*) gen koji kodira transmembranski receptor prvenstveno izražen u sistemskim arterijskim stanicama glatkog mišića, što dovodi do bolesti malih krvnih žila. Bolest je karakterizirana migrenom s aurom, subkortikalnim ishemijskim događajima, poremećajima raspoloženja, apatijom i kognitivnim oštećenjima. Migrena s aurom javlja se u 20 – 40 % bolesnika, najčešće je prvi simptom bolesti, a u nekih je dominantan simptom CADASIL-a. Tranzitorna ishemijska ataka i moždani udar najčešća su prezentacija bolesti, javljaju se u 60 – 85 % bolesnika, u prosjeku u 49. godini života, bez drugih konvencionalnih čimbenika rizika. Ishemijski događaji gotovo su uvijek subkortikalni i prisutni u 67 % bolesnika kao lakunarni sindromi (primjerice, čisti motorički ili osjetni deficit, ataksična hemipareza, senzorno-motorički deficit, dizartrija – sindrom nespretne ruke). Većina bolesnika razvije nekoliko ponavljanih moždanih udara tijekom nekoliko godina, što progresivno dovodi do poteškoća u hod, urinarne hitnosti s ili bez inkontinencije i pseudobulbarne paralize. Apatija je prisutna u oko 40 % bolesnika. Progresivno dolazi do kognitivnog propadanja i demencije.

## Migrenski infarkt

Prema klasifikaciji ICHD-3 (32) migrenski se infarkt dijagnosticira kada su trajno prisutni simptomi migrenske aure povezani s infarktom mozga na slikovnom prikazu (33). U većini slučajeva migrenski infarkt rijetka je komplikacija migrene s aurom (MA). Migrenski infarkti imaju udio od 0,5 % do 1,5 % svih ishemijskih moždanih udara i 13 % prvoga ishemijskoga moždanog udara drugih etiologija u skupini mladih odraslih osoba. U žena je 2 do 3 puta češći nego u muškaraca. Većinom se radi o ishemijskoj leziji u stražnjoj cirkulaciji (u oko 70 – 80 %). Prevalencija kardiovaskularnih čimbenika rizika u osoba s migrenom je mala te je interes za pronalaženjem uzroka infarkta veliki. Više od polovice bolesnika ima otvoreni *foramen ovale* i najmanje još jedan čimbenik rizika. Iako je migrenski infarkt rijedak, povezan je s pojavom visoko aktivne migrene, stoga je dvojbena je li aktivna migrena uzrok moždanog udara ili simptom ishemijske lezije. Smatra se da je migrenski infarkt nedovoljno dijagnosticiran jer su se bolesnici s registriranim moždanim udarom u migreni javljali u hitnu službu značajno kasnije, obično zbog trajnog deficita nakon migrenskog napada.

## Migrena i tranzitorna ishemijska ataka

Tranzitorna ishemijska ataka (TIA) je klinička dijagnoza i definira se kao prolazna neurološka disfunkcija koja traje kraće od 24 sata iako u trećine bolesnika ona traje kraće od jednog sata. U metaanalizi migrena je bila povezana s dvostrukim rizikom od pojave TIA-e (34). Rizik od TIA-e

kod migrene može se pogrešno dijagnosticirati jer su neka istraživanja kategorizirala TIA-u unutar kategorije moždanog udara, a migrenska aura može oponašati TIA-u. Tako je u bolesnika u jedinicama moždanog udara 1,8 % (95 % CI 0,8 – 3,8 %) imalo migrenu s aurom, a 1,1 % (95 % CI 0,6 – 2 %) bolesnika s migrenom s aurom liječeno je intravenskom trombolizom. Sukladno tome, potrebno je bolje razlučiti i definirati migrensku auru kako se ne bi kategorizirala unutar TIA-e, odnosno moždanog udara. Kriteriji za migrensku auru su u ICHD-u nedavno ažurirani kako bi se razlikovala migrenska aura od TIA-e (32). Migrenska aura je sukcesivan razvoj neurološke disfunkcije, karakteriziran sporim napredovanjem simptoma, a dominantno se radi o pozitivnim simptomima kao, primjerice, scintilacijskom skotomu i trncima u obliku „pikanja iglica“.

## Kliničke smjernice

Budući da navika pušenja cigareta i primjene oralnih kontraceptiva eksponencijalno povećava rizik za nastanak moždanog udara kod mladih žena s migrenom, preporučuje se prestanak pušenja i izbjegavanje hormonske kontracepcije (35, 36). Svjetska zdravstvena organizacija, Centar za kontrolu i prevenciju bolesti SAD-a i Američki koledž opstetričara i ginekologa smatraju primjenu kombiniranih hormonskih kontraceptiva neprihvatljivom zbog povećanog rizika za nastanak moždanog udara, stoga bi njihova primjena kod žena s migrenom koje su starije od 35 godina ili onima s MA-om bila kontraindicirana. Nije kontraindicirana uporaba kontraceptiva u žena mlađih od 35 godina s MO-om koje su inače zdrave. Trenutno ne postoje dokazi utjecaja kontrole napada migrene preventivnim lijekovima na kardiovaskularni rizik. Američko udruženje za bolesti srca i Američko udruženje za liječenje moždanog udara objavili su smjernice koje sugeriraju potrebu prevencije u svrhu smanjenja učestalosti migrenske glavobolje kao potencijalnu strategiju u smanjenju rizika za nastanak moždanog udara (37).

Čvrsti su dokazi povezanosti migrene za nastanak cerebrovaskularnih bolesti, stoga je razumno preporučiti osobama s migrenom prevenciju drugih konvencionalnih vaskularnih čimbenika rizika, poput stresa, poremećaja spavanja, sjedećeg stila života i pretilosti.

## Zaključak

Migrena je nekonvencionalan čimbenik rizika za nastanak moždanog udara, dominantno u mlađih odraslih osoba, osobito u žena, kao i za druge cerebrovaskularne poremećaje. Jača povezanost s moždanim udarom povezuje se s većom učestalosti napada migrene. Pristup liječenju migrene usmjeren je na prevenciju akutnih napada migrene, ali i na intervenciju na stil života, te liječenje ostalih vaskularnih čimbenika rizika.



## LITERATURA

1. Bousser MG. Estrogens, migraine, and stroke. *Stroke* 2004;35(11 Suppl 1):2652-6. DOI: 10.1161/01.STR.0000143223.25843.36.
2. Debette S, Leys D. Cervical-artery dissections: predisposing factors, diagnosis, and outcome. *Lancet Neurol* 2009;8(7):668-78. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70084-5.
3. Debette S. Pathophysiology and risk factors of cervical artery dissection: what have we learnt from large hospital-based cohorts? *Curr Opin Neurol* 2014;27(1):20-8. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000056.
4. Lovrenčić-Huzjan A, Demarin V, Rundek T, Vuković V. Role of vertebral artery hypoplasia in migraine. *Cephalalgia* 1998;18(10):684-6. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1998.1810684.x.
5. Lovrenčić-Huzjan A, Bosnar-Puretić M, Vuković-Cvetković V, Bašić-Kes V. Bilateral vertebral artery dissection – multiple artery affection or early recurrence? *Acta Clin Croat* 2017;56:550-4. DOI: 10.20471/acc.2017.56.03.23.
6. Lovrencic-Huzjan A, Bosnar-Puretic M, Dezmalj-Grebelja L, Roje-Bedekovic M, Palic-Kramaric R. Thyroid gland abnormality – risk factor for bilateral craniocervical artery dissection. *Neurosonology and cerebral hemodynamics* 2018;14:25-30.
7. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009;8(7):643-53. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70127-9.
8. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L i sur. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018;360:k96. DOI: 10.1136/bmj.k96.
9. Kurth T, Rist PM, Ridker PM, Kotler G, Bubes V, Buring JE. Association of Migraine With Aura and Other Risk Factors With Incident Cardiovascular Disease in Women. *JAMA* 2020 ;323(22):2281-9. DOI: 10.1001/jama.2020.7172.
10. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *JAMA* 2006;296(3):283-91. DOI: 10.1001/jama.296.3.283. Erratum in: *JAMA* 2006;296(6):654. Erratum in: *JAMA* 2006;296(3):1 p following 291.
11. Magalhães JE, Sampaio Rocha-Filho PA. Migraine and cerebrovascular diseases: Epidemiology, pathophysiological, and clinical considerations. *Headache* 2018;58(8):1277-86. DOI: 10.1111/head.13378.
12. Øie LR, Kurth T, Gulati S, Dodick DW. Migraine and risk of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(6):593-604. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318254.
13. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009;73(8):581-8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ab2c20.
14. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH i sur. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 2016;353:i2610. DOI: 10.1136/bmj.i2610. Erratum in: *BMJ* 2016 ;353:i3411.
15. Androulakis XM, Sen S, Kodumuri N i sur. Migraine Age of Onset and Association With Ischemic Stroke in Late Life: 20 Years Follow-Up in ARIC. *Headache* 2019;59(4):556-66. DOI: 10.1111/head.13468.
16. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2013;44(11):3032-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.002465.
17. Adelborg K, Szépligeti SK, Holland-Bill L i sur. Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018;360:k96. DOI: 10.1136/bmj.k96.
18. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013;81(14):1260-8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a6cb32.
19. Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008;48(1):109-17. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.00723.x.
20. Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schürks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011;31(8):886-96. DOI: 10.1177/0333102411401634.
21. Béjot Y, Aboa-Eboulé C, Debette S i sur; CADISP Group. Characteristics and outcomes of patients with multiple cervical artery dissection. *Stroke* 2014;45(1):37-41. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001654.
22. Engelter ST, Grond-Ginsbach C, Metso TM i sur; Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients Study Group. Cervical artery dissection: trauma and other potential mechanical trigger events. *Neurology* 2013;80(21):1950-7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318293e2eb.
23. Metso TM, Tatlisumak T, Debette S i sur; CADISP group. Migraine in cervical artery dissection and ischemic stroke patients. *Neurology* 2012;78(16):1221-8. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318251595f.
24. De Giulì V, Grassi M, Lodigiani C i sur; Italian Project on Stroke in Young Adults Investigators. Association Between Migraine and Cervical Artery Dissection: The Italian Project on Stroke in Young Adults. *JAMA Neurol* 2017;74(5):512-8. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5704.
25. De Giulì V, Graziano F, Zini A i sur; Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSYS) Investigators. Migraine improvement after spontaneous cervical artery dissection the Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSYS). *Neurol Sci* 2019;40(1):59-66. DOI: 10.1007/s10072-018-3578-9.
26. Mawet J, Debette S, Bousser MG, Ducros A. The Link Between Migraine, Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome and Cervical Artery Dissection. *Headache* 2016;56(4):645-56. DOI: 10.1111/head.12798.
27. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol* 2012;11(10):906-17. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70135-7.
28. Mawet J, Boukobza M, Franc J i sur. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome and cervical artery dissection in 20 patients.

- Neurology 2013;81(9):821-4. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a2cbe2.
29. Touzé E, Oppenheim C, Trystram D i sur. Fibromuscular dysplasia of cervical and intracranial arteries. *Int J Stroke* 2010;5(4):296-305. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00445.x.
  30. Lovrencic-Huzjan A. Diagnosis of non-atherosclerotic carotid disease. *Perspectives in Medicine* 2012;1:244-9. DOI: 10.1016/j.permed.2012.03.004.
  31. Gornik HL, Persu A, Adlam D i sur; Working Group 'Hypertension and the Kidney' of the European Society of Hypertension (ESH) and the Society for Vascular Medicine (SVM). First international consensus on the diagnosis and management of fibromuscular dysplasia. *J Hypertens* 2019;37(2):229-52. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002019. Erratum in: *J Hypertens* 2019;37(5):1098.
  32. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018;38(1):1-211. DOI: 10.1177/0333102417738202.
  33. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005;330(7482):63. DOI: 10.1136/bmj.38302.504063.8F. Erratum in: *BMJ* 2005;330(7487):345. Erratum in: *BMJ* 2005;330(7491):596.
  34. Lebedeva ER, Gurary NM, Gilev DV, Olesen J. Prospective testing of ICHD-3 beta diagnostic criteria for migraine with aura and migraine with typical aura in patients with transient ischemic attacks. *Cephalalgia* 2018;38(3):561-7. DOI: 10.1177/0333102417702121.
  35. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA i sur; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council for High Blood Pressure Research. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(5):1545-88. DOI: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48. Erratum in: *Stroke* 2014;45(10):e214. Erratum in: *Stroke* 2014;45(5):e95.
  36. Sheikh HU, Pavlovic J, Loder E, Burch R. Risk of Stroke Associated With Use of Estrogen Containing Contraceptives in Women With Migraine: A Systematic Review. *Headache* 2018;58(1):5-21. DOI: 10.1111/head.13229.
  37. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B i sur; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(12):3754-832. DOI: 10.1161/STR.0000000000000046.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

prof. dr. sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan, dr. med.  
 Klinika za neurologiju, KBC Sestre milosrdnice  
 Vinogradska 29, 10 000 Zagreb  
 e-mail: arijana.lovrencic.huzjan@kbcsm.hr

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

15. rujna 2020./September 15, 2020

#### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

11. siječnja 2021./January 11, 2021

