

Migrena i moždani udar

Migraine and Stroke

DAVOR JANČULJAK, ZVONIMIR POPOVIĆ

Klinika za neurologiju Kliničkoga bolničkog centra Osijek i Medicinski fakultet Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

SAŽETAK _____ Glavobolja je čest simptom moždanog udara, a primarne glavobolje javljaju se kao čest komorbiditet. Migrena je primarna glavobolja od koje pate uglavnom mlađe žene i čija se prevalencija povećava do 50. godine života. Vjerojatnost razvoja ishemijskoga moždanog udara veća je u mlađih žena koje boluju od migrena s aurom. Genetika igra bitnu ulogu u patofiziologiji migrene i ishemijskoga moždanog udara (IMU), prvenstveno kodirajući proteine koji reguliraju funkciju endotela krvnih žila i produkciju čimbenika zgrušavanja krvi. Od rizičnih čimbenika valja spomenuti pretilost, hiperlipidemiju, hiperglikemiju i pušenje, kao i primjenu oralnih kontraceptiva. Neki kardijalni čimbenici, kao što je perzistentni *foramen ovale*, povećavaju rizik za razvoj migrene s aurom i ishemijskoga moždanog udara. Kako svi ovi nabrojani čimbenici utječu na samu patofiziologiju migrene i IMU, još je predmet istraživanja. Od ostalih vrsta cerebrovaskularnih bolesti postoje naznake da je i hemoragijski cerebrovaskularni inzult češći u mlađih žena s migrenom, iako su istraživanja još uvijek kontradiktorna. Ono što je ipak vidljivo je da žene koje imaju migrenu s aurom, te dobiju neki oblik hemoragijskoga cerebrovaskularnog inzulta, imaju i veću vjerojatnost lošijeg ishoda u vidu smrtnosti ili značajne invalidnosti. Migrene su češće i u nekim drugim cerebrovaskularnim bolestima, kao što su disekcija cervikalnih arterija, te u bolestima malih krvnih žila mozga, gdje presudan utjecaj imaju genetske promjene. Prisutnost vaskularne bolesti ograničava primjenu akutne i profilaktičke terapije migrene zbog vazokonstriktorskog učinka. Mjere za sprječavanje moždanog udara u bolesnika s migrenom usmjerene su na kontroliranje čimbenika rizika.

KLJUČNE RIJEČI: migrena, cerebrovaskularna bolest, moždani udar

SUMMARY _____ Headache is a common symptom of stroke, and primary headaches occur as a common comorbidity. Migraine is a primary headache that mainly affects younger women and whose prevalence increases up until the age of 50. The likelihood of developing an ischemic stroke is higher in younger women who suffer from migraines with aura. Genetics also plays an important role in the pathophysiology of migraine and stroke, primarily encoding proteins that regulate vascular endothelial function and the production of blood clotting factors. Risk factors include obesity, hyperlipidemia, hyperglycemia and smoking, as well as the use of oral contraceptives. Some cardiac factors, such as persistent *foramen ovale*, increase the risk of developing migraine with aura and cerebrovascular disease. How all these factors affect the very pathophysiology of migraine and cerebrovascular disease is still the subject of research. There are indications that hemorrhagic stroke is also more common in younger women with migraine, although research is still contradictory. What is evident, however, is that women who have a migraine with aura, and suffer a form of hemorrhagic stroke, are also more likely to have a worse outcome in terms of mortality or significant disability. Migraines are more common in some other cerebrovascular diseases such as dissection of the cervical arteries, and in cerebral small blood vessel diseases, where genetic changes are of major influence. The presence of vascular disease limits the use of acute and prophylactic migraine therapy due to its vasoconstrictive effect. Measures to prevent stroke in migraine patients are aimed at controlling risk factors.

KEY WORDS: migraine, cerebrovascular disease, stroke



Uvod

Glavobolja je čest simptom moždanog udara. Javlja se u ranoj akutnoj fazi udara, a može postati kronična. U akutnim ishemijskim moždanim udarima glavobolja se javlja, prema epidemiološkim studijama, u 6 do 44 % bolesnika, češće u žena, a većinom je tipa pritiska. Češće se javlja u ishemijama u stražnjoj cirkulaciji mozga (1). Naglo nastala akutna glavobolja poput udarca groma je patognomoničan znak za postavljanje dijagnoze subarahnoidalnoga krvarenja, a u kroničnom obliku može onesposobljavati bolesnika mjesecima (2). Približno 55 % pacijenata s intrakranijskim moždanim krvarenjem doživjet će glavobolje na početku moždanog udara, a daljnjih 39 % (većinom žena) iskusit će dugotrajne glavobolje (3).

Osim simptomatske glavobolje kao posljedice moždanog udara, važan čimbenik za nastanak moždanog udara je prisutnost primarne glavobolje – migrene. Epidemiološka su istraživanja pokazala kako osobe s migrenom imaju povišeni rizik za nastup vaskularnih događaja, među njima izrazito za neke cerebrovaskularne bolesti – ishemijski cerebrovaskularni inzult i tranzitorne ishemijske atake, pa i disekcije cervikalnih arterija (4). Nejasan je uzročno-posljedični odnos migrene i vaskularnih poremećaja (5). Moguć je kauzalan odnos da migrena s aurom neposredno uzrokuje tijekom napadaja cerebrovaskularni akcident. U većini slučajeva migrena i vaskularne bolesti dijele zajedničke predisponirajuće faktore – čimbenike rizika i zajedničke komorbiditete. Također je moguća povezanost genetskih

komponenti za istovremen nastup oba poremećaja. Djelovanje nekih vazokonstriktornih lijekova u migreni može pridonijeti nastupu kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti.

Mogući zajednički patofiziološki mehanizmi

Potencijalni mehanizmi razvoja cerebrovaskularnih bolesti u bolesnika s migrenom su endotelijalna disfunkcija, poremećaji zgrušavanja krvi, hiperkoagulabilna stanja, kortikalno šireća depolarizacija i paradoksalne embolije (6). Istraživanja povezanosti migrene i cerebrovaskularne bolesti otežava činjenica da neka stanja mogu imati simptome glavobolje sličnoj migreni, a da se ne radi o primarnoj glavobolji. Takva su stanja reverzibilni cerebralni vazokonstriktorski sindrom, nerupturirane cerebralne aneurizme, sindrom napadaja migrene koji slični moždanom udaru nakon radijacijske terapije (SMART), te tromboza venskih sinusa. Značajno je u ovih bolestima da je sama cerebrovaskularna bolest primarni događaj, a posljedično nastala glavobolja koja može nalikovati migreni sekundarni događaj. U ovom članku fokusirat ćemo se na razvoj cerebrovaskularne bolesti u bolesnika s već pridruženom migrenom.

Dokazano je da rizik za razvoj navedenih događaja varira ovisno o genotipu, demografskim karakteristikama, kao i o cijelom spektru promjenjivih čimbenika, o čemu ćemo više reći u sljedećim poglavljima, s osvrtom na pojedinu vrstu cerebrovaskularne bolesti.

Uvid u genetske čimbenike dale su nam studije genoma (*genome-wide studies*, GWAS). Do sada su identificirana tri lokusa koje dijele bolesnici s koronarnom arterijskom bolesti i migrenom. Ta tri lokusa su PHACTR1, KCNK5 i AS3MT, te su karakterizirana promjenama na razini polimorfizma jedinog nukleotida (*single nucleotide polymorphism*, SNP) (7). Smatra se da su genetski čimbenici razvoja cerebrovaskularnog inzulta multipli i prvenstveno djeluju preko vazoreaktivnosti i tonusa krvnih žila, a nisu nužno povezani s migrenom s aurom (8).

Endotelij sudjeluje u vaskularnoj reaktivnosti te koagulabilnosti, a različiti faktori mogu signalizirati njegovu disfunkciju. Od tih faktora u bolesnika s migrenom s aurom nađene su povišene vrijednosti tkivnog aktivatora plazminogena (tPA), žilnoga endotelnog faktora rasta (VEGF), von Willebrandovog faktora (vWF) i C-reaktivnog proteina (CRP), kao i snižene vrijednosti dušikovog oksida. Navedene promjene u koncentracijama citokina uzrokuju prokoagulabilno i protrombotsko stanje (6).

Čimbenici zgrušavanja krvi također imaju važnu ulogu u zajedničkome patofiziološkom mehanizmu migrene i cerebralnog infarkta. Istraživanja su pokazala brojne pozitivne korelacije između faktora zgrušavanja krvi i migrene. Povišen von Willebrandov faktor i visoka prevalencija hiper-

koagulabilnog stanja pronađeni su u bolesnika s migrenom (9). U bolesnika s migrenom detektirano je i povećanje broja eritrocita i fibrinogena što posljedično dovodi do hiperviskoznosti krvi (10).

Još jedan mogući patofiziološki čimbenik je kortikalno-šireća depresija karakteristična u bolesnika s migrenom s aurom. Pokazano je da se tijekom tog događaja aktiviraju neuroni s kratkotrajnom cerebralnom hiperperfuzijom u trajanju od 1 do 2 minute, nakon čega slijedi depresija neuralne aktivnosti, te dugotrajna hipoperfuzija (oko 1 do 2 sata). U prosjeku dolazi do smanjenja moždane perfuzije za 20 do 30 % (11), što može posljedično dovesti do razvoja ishemijskih promjena parenhima mozga (12). Osim mehanizma kortikalno-šireće depresije, važno je naglasiti kako postoje razlike u cerebralnoj perfuziji u bolesnika s migrenom i u fazi kada nemaju akutni napadaj glavobolje. Općenito je u ovih bolesnika prisutan povećani protok krvi u parenhimu mozga, posebice u vertebrobasilarnom slivu. To podržava tezu o promijenjenoj reaktivnosti i tonusu krvnih žila u bolesnika s migrenom (13).

Na koji se način aktiviraju i djeluju ovi gore navedeni čimbenici i kako se to uklapa u patofiziologiju migrene i cerebrovaskularne bolesti, nije do kraja jasno. Potencijalni je mehanizam hiperkoagulabilnost, uvjetovana mutacijama u genima za čimbenike zgrušavanja, s nastankom mikroembolusa koji potiču fenomen kortikalno-šireće depresije. Kortikalno-šireća depresija dovodi do daljnje endotelijalne disfunkcije i hipoperfuzije mozga s mogućim nastankom ishemijskih promjena parenhima mozga (14).

Ustanovljena je i veća učestalost perzistentnog *foramena ovale* (PFO) u bolesnika s migrenom s aurom (5). Rizik za razvoj migrene s aurom veći je u bolesnika s većim PFO i atrijskim septalnim defektom (15), koji mogu služiti kao prolaz za mikroemboluse, već nastale uslijed intimalne lezije krvne žile i hiperkoagulabilnosti krvi, u moždanu cirkulaciju. Osim izravnog djelovanja mikroembolusa na razvoj ishemijskoga cerebrovaskularnog inzulta, oni mogu potaknuti i već spomenuti mehanizam kortikalno-šireće depresije, s daljnjom kaskadom proupalnih i prokoagulabilnih promjena. Najnovija istraživanja pokazuju korist u zatvaranju PFO kao metodu prevencije kriptogenog infarkta mozga. Ostaje pitanje odnosi li se ta korist i na bolesnike s migrenom s aurom. U prilog koristi zatvaranja PFO ide kako je isto pokazalo pozitivan učinak na smanjenje intenziteta i frekvencije migrenoznih napadaja u ovih bolesnika (16).

Rizični čimbenici za cerebrovaskularnu bolest i migrena

Rizični čimbenici u bolesnika s migrenom, odgovorni za razvoj cerebrovaskularne bolesti, najbolje su istraženi u bolesnika s ishemijskim cerebrovaskularnim inzultom. Či-

njenica je kako je više istraživanja detektiralo ne samo veću prevalenciju cerebrovaskularnih nego i kardiovaskularnih incidenata u bolesnika s migrenom.

Određeni rizični čimbenici kao što su pretilost, pušenje i primjena oralnih kontraceptiva u mladih žena predstavljaju veći rizik za razvoj i cerebrovaskularnih bolesti i migrene. Žene koje imaju migrenu s aurom te pritom koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju, imaju 6,1 puta veći omjer rizika za razvoj ishemijskoga moždanog udara. Navedeno i u ovom slučaju nije prisutno u žena koje imaju migrenu bez aure. U njih je rizik za razvoj ishemijskoga cerebrovaskularnog inzulata jednak općoj populaciji (17, 18). Također, čini se kako vjerojatnost cerebrovaskularnog incidenta direktno korelira s koncentracijom etinil estradiola u oralnoj kontracepciji. Koncentracije etinil estradiola manje od 30 µg/L imaju značajno manju vjerojatnost razvoja cerebrovaskularnog incidenta, a ona dodatno pada za koncentracije manje od 20 µg/L. Pri tim koncentracijama čini se kako je i manja učestalost napadaja s aurom u bolesnica s migrenom (19). Povišene koncentracije estrogena vidljive su i u trudnoći. Smatra se kako povišena koncentracija estrogena promiče zgrušavanje krvi preko stvaranja prokoagulabilnih čimbenika (FII, FVIII, vWF, FVIII, protrombina i fibrinogena), istodobno blokirajući fibrinolizu (14). S obzirom na to da u malom postotku žena (prvenstveno onih koje imaju migrenu s aurom) tijekom trudnoće dolazi do povećanja učestalosti migrenoznih ataka te mogućeg razvoja preeklampsije, hiperkoagulabilnosti, staze krvi i tromboembolijskih incidenata, upravo su te žene pod značajnim rizikom za razvoj ishemijskoga cerebrovaskularnog inzulata, ali i intracerebralne hemoragije (20).

Više je metaanaliza pokazalo i kako pušenje u žena s migrenom značajno povećava rizik za razvoj cerebrovaskularnog inzulata (21, 22), vjerojatno djelujući na hipoksično oštećenje intime krvnih žila i promicanje zgrušavanja krvi. Paradoksalno, u ljudi starijih od 65 godina migrena nije rizični čimbenik za razvoj ishemijskoga cerebrovaskularnog inzulata, ali nemigrenozna glavobolja jest (23).

Iako predstavljaju značajnu pomoć bolesnicima s akutnim napadajem migrene, ne smijemo zanemariti ni kako triptani i alkaloidi žiška imaju vazokonstriktivna svojstva i mogu dovesti do razvoja ishemijskog incidenta (24).

Najznačajniji rezultat Framinghamske studije je Framinghamski zbroj rizika, algoritam koji se koristi za 10-godišnju procjenu rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti u pojedina. U kontekstu ovog članka isti je značajan jer povišen rizik znači ujedno i povišen rizik za razvoj cerebrovaskularne bolesti. Utvrđeno je da su dugogodišnja migrena i učestali migrenski napadaji povezani sa značajno većom vrijednosti zbroja rizika, čime se može objasniti i veća učestalost ishemijskoga cerebrovaskularnog inzulata u tih bolesnika. Ipak, pokazano je da i osobe s migrenom s aurom koje imaju

nizak Framinghamski zbroj rizika, svejedno imaju povećan rizik za razvoj ishemijskoga cerebrovaskularnog inzulata (25). Navedeno nas upućuje kako, osim kardiovaskularnih faktora, i drugi faktori značajno sudjeluju u patogenezi ishemijskoga moždanog udara u bolesnika s migrenom.

Ishemijski cerebrovaskularni inzult

Godine 2009. objavljena je metaanaliza podataka iz devet studija koja je pokazala da su bolesnici koji imaju migrenu s aurom pod većim rizikom za razvoj ishemijskoga cerebrovaskularnog inzulata. Navedeno ne vrijedi za bolesnike s migrenom bez aure. Također je utvrđeno da je i ženski spol faktor koji dovodi do povećanog rizika za moždani udar (22). Možda i najveći dokaz u prilog povezanosti migrene i moždanog udara dolazi iz velike danske kohortne studije objavljene 2018. u *British Medical Journalu*. Relativni rizik za razvoj ishemijskoga cerebrovaskularnog inzulata je bio 2,26, a za hemoragijski 1,96. Istraživanje je također potvrdilo kako su ženski spol i migrena s aurom dodatni čimbenici koji povećavaju vjerojatnost pojave cerebrovaskularnog incidenta. Dodatno, istraživanje je pokazalo i veći rizik za razvoj venske tromboembolije, fibrilacije atrijske i infarkta miokarda u ovih bolesnika (26). Naravno, i druga su istraživanja pokazala veću vjerojatnost razvoja ishemijskoga moždanog udara u bolesnika s migrenom. U jednome takvom istraživanju Etminana i suradnika bolesnici s aurom imaju dvostruko veću šansu za razvoj takvog moždanog udara (21). Pritom se rizik za razvoj moždanog udara povećava s učestalošću migrenoznih napadaja. MacClellan i suradnici su pokazali da je taj rizik značajno povišen u žena s aktivnom migrenom (prisutnom unazad godinu dana), te s više od 12 migrenoznih dana mjesečno (27). S druge strane, neke studije upućuju na to kako bolesnici s migrenom bez aure imaju jednak rizik za razvoj cerebrovaskularne bolesti kao i opća populacija (17). Iste godine, Mahmoud i suradnici su napravili veliku metaanalizu 16 kohortnih studija, s više od milijun uključenih pacijenata, koja je također pokazala da bolesnici s migrenom češće razviju moždani udar i infarkt miokarda. I ovdje je potvrđena aura kao poseban rizični čimbenik. Međutim, u istraživanju nije utvrđena razlika u prevalenciji cerebrovaskularnih i kardiovaskularnih događaja ovisno o spolu (28). Dodatno, u osoba s migrenom s aurom, a posebice u bolesnica, utvrđena je i veća učestalost „tihih“ moždanih udara i hiperintenziteta bijele tvari mozga, uočljivih tijekom radiološke obrade. Praćenjem tih bolesnica vidljivo je kako postoji korelacija između frekvencije migrenoznih napadaja i količine navedenih promjena (29). Iako sam značaj tih promjena nije do kraja razjašnjen, smatra se kako njihovo postupno nakupljanje može dovesti do razvoja simptomatskoga ishemijskog moždanog udara, kognitivnih promjena, demencije i smrti (30). Moguće posljedice nakupljanja ovakvih promjena proizlaze i u smanjenju

volumena bijele i sive tvari mozga, detektirano volumetrijskom analizom (31).

Ipak, kada se dogodi ishemijski moždani udar u mlađih bolesnika s migrenom, pokazano je da je on obično blaži, uz prognostički dobar oporavak bolesnika, i funkcionalni ishod prikazan modificiranom Rankinovom ljestvicom (mRS) od 0 do 1 (26).

Migrenski infarkt

Posebna komplikacija same migrene s aurom je migrenski infarkt. Prema Međunarodnoj klasifikaciji glavobolja (ICHD-3) definira se kao napadaj migrene s aurom u kojem simptomi aure traju duže od 60 minuta te je radiološki potvrđena ishemijska lezija mozga u području koji odgovara simptomima (32). Pritom je najčešća lokalizacija moždanog udara u stražnjoj cirkulaciji. Smatra se da je njegova prevalencija 1,4 – 3,4/100 000 bolesnika i čini 0,2 – 0,5 % svih moždanih udara, a češći je u mlađih žena (33).

Hemoragijski cerebrovaskularni inzult

U metaanalizi Sacco i suradnici navode da je i hemoragijski cerebrovaskularni inzult češći u bolesnika s migrenom, s relativnim rizikom od 1,48 za razvoj. Čini se da je i ovdje kao rizični faktor prisutan ženski spol (34). I prospektivno kohortno istraživanje Kurtha i suradnika utvrdilo je 2,25 puta veću vjerojatnost da bolesnice s migrenom s aurom razviju hemoragijski cerebralni inzult. Nadalje, to je istraživanje pokazalo veću vjerojatnost razvoja lošijeg ishoda, pa čak i smrti u ovih bolesnica (35). Valja naglasiti kako u nekim drugim istraživanjima nije nađena povezanost između hemoragijskoga cerebrovaskularnog inzulta i migrene (36). Također, zbog malog broja bolesnika s navedenim oblikom hemoragijskoga cerebrovaskularnog moždanog udara u istraživanjima, teško je utvrditi razlike u pojavnosti pojedinih kliničkih podtipova (intracerebralna ili subarahnoidalna hemoragija, subduralni ili epiduralni hematomi) u bolesnika s migrenom.

Mogući razlozi u većoj prevalenciji hemoragijskih intrakranijalnih događaja su promjene u stijenci krvnih žila ili postojanje arteriovenskih malformacija koje se mogu prezentirati slikom migrene (35). Dodatno, u mlađih ljudi s migrenom detektiran je patološki povišen otpor u krvnim žilama (37). Patofiziologija migrene povezuje se i s poremećajem faktora zgrušavanja krvi, što opet može dovesti do veće sklonosti krvarenju (38). Nesteroidni antireumatici i acetilsalicilna kiselina koji se koriste u tretmanu akutnog napadaja migrene, također dovode do povećane sklonosti krvarenju. Ipak, s obzirom na to da se oni koriste i u tretmanu migrene bez aure, očekivali bismo da će vjerojatnost razvoja hemoragijskog incidenta biti podjednaka u bolesnika s aurom i bez aure, što istraživanja nisu pokazala (39).

Tranzitorna ishemijska ataka

Utvrđivanje stvarne prevalencije tranzitornih ishemijskih ataka (TIA) u bolesnika s migrenom s aurom dodatno je otežano sličnom naravi TIA-e i aure, pri čemu neki elementi oba događaja mogu biti identični. Ne pomaže niti to što se starenjem bolesnika povećava pojavnost atipičnih oblika migrene s aurom, što značajno otežava diferencijaciju prema TIA-i. Ipak, utvrđen je povišeni rizik za razvoj TIA-e u bolesnika s migrenom s aurom u odnosu na one koji nemaju auru (17).

Doprinos boljem razumijevanju i diferencijaciji TIA-e i aure dalo je Međunarodno društvo za glavobolje, jasnijim definiranjem dijagnostičkih kriterija bolesti u zadnjoj verziji Međunarodne klasifikacije glavobolja (32).

Disekcija cervikalnih arterija i fibromuskularna bolest

Disekcija cervikalnih arterija jedan je od najčešćih uzroka ishemijskoga cerebrovaskularnog inzulta u mlađih i sredovječnih ljudi, a povezana je i s većom učestalosti migrene. Udio ove bolesti u ukupnom broju moždanih udara je od 1 do 2,5 %, ali u mlađih odraslih osoba čini četvrtinu moždanih udara (40). Glavni je uzrok oštećenje endotela cervikalnih arterija, što dovodi do hipoperfuzije i otpuštanja prokoagulabilnih čimbenika iz krvnih žila. Također je kod ove bolesti zamijećena veća pojavnost kortikalno-šireće depresije nakon oštećenja endotela, kao i veća učestalost migrenoznih ataka nakon ozljede (8). Ipak, velikom metaanalizom iz 2011. utvrđena je veća incidencija bolesti u bolesnika s migrenom bez aure, nego u onih s aurom, što su naknadno potvrdila i druga istraživanja (40). Zašto je tome tako, nije do kraja jasno jer se podaci zasnivaju na kohortnim istraživanjima i prikazu slučajeva. Nedostaju veće prospektivne studije i metaanalize koje bi dale detaljnije informacije. U dosadašnjim studijama nije pronađena razlika u vrsti zahvaćenih arterija, opsežnosti disekcije, kao ni o ishodu, ovisno o postojanju migrene (41).

U bolesnika s migrenom postoji preklapanje pojavnosti ove bolesti s fibromuskularnom displazijom, bolesti nepoznatog uzroka koja je karakterizirana neaterosklerotskim promjenama stijenki srednje velikih krvnih žila, uključujući karotidne i vertebralne arterije. Same promjene mogu dovesti do disekcije, aneurizme, stenoze ili okluzije krvne žile, te posljedičnoga cerebrovaskularnog incidenta (42). Neki od tipičnih simptoma koji upućuju na razvoj kronične bolesti su povećan intenzitet migrene, promijenjen karakter same boli, tinitus, *amaurosis fugax* ili žarišni neurološki ispadi (43).

Sindromi nasljedne cerebralne mikroarteriopatije

U bolesti malih krvnih žila s naglaskom na cerebralnu cirkulaciju prvenstveno treba spomenuti cerebralnu autosom-

mno dominantnu arteriopatiju sa subkortikalnim infarktima (CADASIL). Radi se o autosomno dominantnoj mutaciji na genu NOTCH3 koji kodira transmembranski receptor na stanicama glatkog mišićja malih krvnih žila. Prvi simptom ove bolesti je migrena s aurom, a javlja se u 20 do 40 % bolesnika. Uz to su češći lakunarni i supkortikalni infarkti u irigacijskim područjima malih krvnih žila (44). Analizom patofiziologije bolesti vidljivo je da je inicijalni mehanizam disfunkcija stijenke malih krvnih žila, što dovodi do veće vjerojatnosti nastanka kortikalno-šireće depresije i aure, a u kasnijoj fazi i okluzija krvnih žila s ishemijskim cerebrovaskularnim inzultima (45). Iako su pojedinačni ishemijski inzulti manji te blaže simptomatologije, u kasnijoj fazi progresivno nakupljanje oštećenja parenhima mozga dovodi do smetnji hoda, vaskularnog parkinsonizma, pseudobulbarne simptomatologije i poremećaja kontrole sfinktera (44). Dodatno, zbog svoga patofiziološkog mehanizma ova bolest predstavlja velik izazov u liječenju migrene, s neadekvatnim odgovorom na liječenje brojnim profilaktičima (46). Glavobolje koje nisu uvijek migrenske i ne javljaju se odvojeno od simptoma moždanog udara mogu se javiti i u nekim drugim nasljednim arteriopatijama: mitohondrijska encefalopatija s laktacidozom i napadajima sličnim moždanom udaru (MELAS) i nasljedna endotelopatija s retinopatijom, nefropatijom i moždanim udarom (HERNS).

Zaključak

Uz cijeli spektar nepromjenjivih čimbenika rizika (dob, spol, rasa, genetika) postoje pristupi kojima bi se mogla smanjiti vjerojatnost razvoja cerebrovaskularne bolesti u bolesnika s migrenom. Prvenstveno, bitna je korekcija

promjenjivih rizičnih faktora, što se odnosi na prestanak pušenja, regulaciju hiperlipidemije i hiperglikemije te prevenciju pretilosti. U mlađih žena s prisutnim drugim rizičnim faktorima indicirana je pažljiva primjena oralnih kontraceptiva. Iako visok Framinghamski zbroj rizika ne može do kraja objasniti patofiziologiju cerebrovaskularnih incidenata, njegovom korekcijom može se značajno smanjiti rizik za razvoj istih. Dodatno, uz racionalnu primjenu kontraceptiva, važna je i racionalna primjena vazokonstriktivnih lijekova u akutnom liječenju napadaja migrene. Dosadašnji lijekovi korišteni u prevenciji migrenoznih ataka nisu pokazali značajan učinak u prevenciji cerebrovaskularnih incidenata u bolesnika s migrenom s aurom. To je slučaj i s nedavno dostupnim monoklonskim protutijelima koja djeluju na CGRP (kalcitonin genski povezani peptid) ili na njegov receptor. Nadu daju novi lijekovi kao što su male molekule antagonista CRPG receptora (gepanti) i agonisti serotoniniskog 1F receptora (ditani) koji nemaju izražen vazokonstriktivni učinak i mogu se primjenjivati i u ljudi s povišenim kardiovaskularnim rizikom. U svakom slučaju, potrebna su daljnja prospektivna istraživanja o povezanosti migrene s aurom i cerebrovaskularne bolesti, kao i o mogućim mehanizmima akutnoga i profilaktičkoga terapijskog djelovanja na oba entiteta.

LITERATURA

1. Harriott AM, Karakaya F, Ayata C. Headache after ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2020;94(1):e75–e86. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008591.
2. Huckhagel T, Klinger R, Schmidt NO, Regelsberger J, Westphal M, Czorlich P. The burden of headache following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective single-center cross-sectional analysis. *Acta Neurochir (Wien)* 2020;162(4):893–903. DOI: 10.1007/s00701-020-04235-7.
3. Jones RS. A systematic literature review of incidence and predictors of headache and migraine in survivors of haemorrhagic stroke. *Brit J Neurosci Nurs* 2021;17:S26–S31. DOI: 10.12968/bjnn.2021.17.Sup2.S26.
4. Magalhães JE, Sampaio Rocha-Filho PA. Migraine and cerebrovascular diseases: Epidemiology, pathophysiological, and clinical considerations. *Headache* 2018;58(8):1277–1286. DOI: 10.1111/head.13378.
5. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology* 2009;72(21):1864–71. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a71220.
6. Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyrna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009;40(9):2977–82. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.109.547901.
7. Winsvold BS, Bettella F, Witoelar A. i sur. International Headache Genetics Consortium. Shared genetic risk between migraine and coronary artery disease: A genome-wide analysis of common variants. *PLoS One* 2017;12(9):e0185663. DOI: 10.1371/journal.pone.0185663.
8. Malik R, Freilinger T, Winsvold BS i sur; METASTROKE Collaboration of the International Stroke Genetics Consortium. Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: A genome-wide analysis of common variants. *Neurology* 2015;84(21):2132–45. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001606.
9. Martínez-Sánchez P, Martínez-Martínez M, Fuentes B. i sur. Migraine and hypercoagulable states in ischemic stroke. *Cephalalgia* 2011;31(16):1609–17. DOI: 10.1177/0333102411427599.
10. Forcelini CM, Dantas DC, Luz C i sur. Analysis of leukocytes in medication-overuse headache, chronic migraine, and episodic migraine. *Headache*. 2011;51(8):1228–38. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01902.x.
11. Kurth T, Chabriat H, Bousser MG. Migraine and stroke: a complex association with clinical implications. *Lancet Neurol* 2012;11(1):92–100. DOI:10.1016/S1474-4422(11)70266-6.
12. Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol* 2013;75:365–91. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183717.
13. Loehrer E, Vernooij MW, van der Lugt A, Hofman A, Ikram MA. Migraine and cerebral blood flow in the general population. *Cephalalgia* 2015;35(2):190–8. DOI: 10.1177/0333102414552531.
14. Tietjen GE, Collins SA. Hypercoagulability and Migraine. *Headache* 2018;58(1):173–183. DOI: 10.1111/head.13044.
15. Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia* 2008;28(5):531–40. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2008.01554.x.
16. Mattle HP, Evers S, Hildick-Smith D i sur. Percutaneous closure of patent foramen ovale in migraine with aura, a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016;37(26):2029–36. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw027.
17. Sacco S, Kurth T. Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2014;16(9):524. DOI: 10.1007/s11886-014-0524-1.
18. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M i sur. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(5):489.e1–489.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.12.019.
19. Calhoun AH, Batur P. Combined hormonal contraceptives and migraine: An update on the evidence. *Cleve Clin J Med* 2017;84(8):631–638. DOI: 10.3949/ccjm.84a.16033.
20. Wabnitz A, Bushnell C. Migraine, cardiovascular disease, and stroke during pregnancy: systematic review of the literature. *Cephalalgia* 2015;35(2):132–9. DOI: 10.1177/0333102414554113.
21. 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.
22. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914. DOI: 10.1136/bmj.b3914.
23. Norton J, Portet F, Gabelle A i sur. Are migraine and non-migrainous headache risk factors for stroke in the elderly? Findings from a 12-year cohort follow-up. *Eur J Neurol* 2016;23(9):1463–70. DOI: 10.1111/ene.13060.
24. Roberto G, Raschi E, Piccinni C i sur. Adverse cardiovascular events associated with triptans and ergotamines for treatment of migraine: systematic review of observational studies. *Cephalalgia* 2015;35(2):118–31. DOI: 10.1177/0333102414550416.
25. Winsvold BS, Hagen K, Aamodt AH, Stovner LJ, Holmen J, Zwart JA. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: the HUNT study. *Eur J Neurol* 2011;18(3):504–11. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03199.x.
26. 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.
27. MacClellan LR, Giles W, Cole J i sur. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke* 2007;38(9):2438–45. DOI: 10.1161/STROKEA-HA.107488395.
28. Mahmoud AN, Mentias A, Elgendy AY i sur. Migraine and the

- risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open* 2018;8(3):e020498. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020498.
29. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010;30(2):129–36. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2009.01904.x.
 30. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3666. DOI: 10.1136/bmj.c3666.
 31. 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.
 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. Wolf ME, Szabo K, Griebel M i sur. Clinical and MRI characteristics of acute migrainous infarction. *Neurology* 2011;76(22):1911–7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821d74d5.
 34. 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.
 35. Kurth T, Kase CS, Schürks M, Tzourio C, Buring JE. Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ* 2010;341:c3659. DOI: 10.1136/bmj.c3659.
 36. Gaist D, González-Pérez A, Ashina M, Rodríguez LA. Migraine and risk of hemorrhagic stroke: a study based on data from general practice. *J Headache Pain* 2014;15(1):74. DOI: 10.1186/1129-2377-15-74.
 37. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology* 2007;68(19):1563–70. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260964.28393.ed.
 38. D'Andrea G, Cananzi AR, Perini F, Hasselmark L. Platelet models and their possible usefulness in the study of migraine pathogenesis. *Cephalalgia* 1995;15(4):265–71. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1995.1504265.x.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Mawet J, Debette S, Boussier 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.
 42. 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.
 43. Lovrencic-Huzjan A. Diagnosis of non-atherosclerotic carotid disease. *Perspectives in Medicine* 2012;1:244–249. DOI: 10.1016/j.permed.2012.03.004.
 44. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009;8(7):643–53. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70127-9.
 45. Liem MK, Oberstein SA, van der Grond J, Ferrari MD, Haan J. CADASIL and migraine: A narrative review. *Cephalalgia* 2010;30(11):1284–9. DOI: 10.1177/0333102410370870.
 46. Glover PA, Goldstein ED, Badi MK i sur. Treatment of migraine in patients with CADASIL: A systematic review and meta-analysis. *Neurol Clin Pract* 2020;10(6):488–496. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000769.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. prim. dr. sc. Davor Jančuljak, dr. med.
Klinika za neurologiju KBC Osijek
J. Huttlera 4, 31 000 Osijek
e-mail: davjanc@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

5. siječnja 2022./January 5, 2022

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

29. siječnja 2022./January 29, 2022

