Migrena i moždani udar

Plavšić, Dunja

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:640691

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno 3.0

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Dunja Plavšić

MIGRENA I MOŽDANI UDAR

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Rad je ostvaren na Katedri za neurologiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu.

Mentor rada: prof. dr. sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan, dr. med.,
Klinika za neurologiju KBC "Sestre milosrdnice"

Lektor hrvatskog jezika: Anja Vuko, mag. educ. philol. cro.
Lektor engleskog jezika: Mirna Čordaš, mag. educ. angl. et mag. hung.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1._____
2._____
3._____

Datum obrane rada:_____

Rad sadrži: 43 stranice
2 tablice
4 slike
CD

Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Hvala mentorici prof. dr. sc. Arijani Lovrenčić-Huzjan na prenesenom znanju, stručnoj pomoći te pristupačnosti tijekom izrade ovog diplomskog rada.
Zahvaljujem se i svojoj obitelji na ukazanom povjerenju, podršci i ljubavi tijekom studiranja.

Migrena i moždani udar

Sažetak

Migrena je primarna glavobolja karakterizirana ponavljajućim napadajima pulsirajuće glavobolje praćene mučninom, povraćanjem i katkada raznim kombinacijama drugih neuroloških simptoma. Migrena je treća najučestalija bolest u svijetu s prevalencijom od 14.7%. Smatra se da migrenu uzrokuje neuronalna disfunkcija. Najčešći su oblici migrene migrena bez aure i migrena s aurom. Migrena se češće pojavljuje u žena nego u muškaraca, što se može objasniti djelovanjem hormona.

Moždani udar neurološki je poremećaj kod kojeg dolazi do odumiranja moždanog tkiva zbog prekida krvotoka i nedostatne opskrbe mozga kisikom u onim dijelovima što opskrbljuje oštećena krvna žila. Moždani udar vodeći je uzrok smrtnosti i invalidnosti u svijetu. Postoje dvije vrste moždanog udara: ishemijski moždani udar i hemoragijski moždani udar.

Povećani rizik od ishemijskog i hemoragijskog moždanog udara često se povezuje s osobama koje boluju od migrene. Poveznica je najizraženija u žena mlađih od 45 godina s čestim napadajima. Žene koje imaju migrenu, a puše i koriste oralna kontracepcijska sredstva, u većem su riziku od moždanog udara. Različite teorije objašnjavaju povećani rizik od nastanka moždanog udara u osoba s migrenom. Spominju se tri moguća objašnjenja. Prvo je da sama patofiziološka podloga migrene može dovesti do moždanog udara. Drugo je da postoje zajedničke komorbiditetne bolesti kod migrene i moždanog udara i treće je da se neki sindromi mogu manifestirati glavoboljom sličnoj migreni i cerebrovaskularnim bolestima. Također, lijekovi protiv migrene, osobito vazokonstriktori, mogu biti povezani s povećanim rizikom od moždanog udara.

Ključne riječi: Migrena; glavobolja; aura; ishemijski moždani udar; hemoragijski moždani udar

Migraine and stroke

Summary

A migraine is a primary headache characterized by recurrent attacks of pulsating headache accompanied by nausea, vomiting and other combinations of neurogical symptoms. Migraine is the third most frequent disease in the world with the prevalence of 14.7 %. It is generally thought that the migraine is caused by neuronal dysfunction. The most common types of migraine are migraine without aura and migraine with aura. The migraine affects women more than men, which is explained by the sex hormones activity.

A stroke is a neurological disorder in which poor blood flow to the brain and insufficient oxygen level result in cell death. Stroke is the leading cause of death and disability in the world. There are two types of stroke: ischemic stroke and hemorrhagic stroke.

People with migraine are often associated with a higher risk of ischemic and haemorrhagic stroke. The association is the most noticeable in women under the age of 45 with frequent migraine attacks. Women who suffer from migraine and smoke or use oral contraceptives are at the higher risk of stroke. Various theories explain the higher risk of stroke in patients with migraine. There are three possible explanations mentioned. One is that the pathophysiological background of migraine itself can lead to stroke. The second is that there are common comorbidities in migraine and stroke, and the third is that some syndromes can manifest in a headache similar to migraine and cerebrovascular diseases. Also, the migraine medications, especially vasoconstrictors, could be linked with a higher stroke risk.

Keywords: Migraine; headache; aura; ischemic stroke; hemorrhagic stroke

SADRŽAJ

1. Uvod.....1

1.1.Ukratko o glavoboljama.....2

2. Migrena i moždani udar.....3

2.1.Migrena.....3

2.1.1. Epidemiologija.....3

2.1.2. Genetika.....4

2.1.3. Patogeneza.....4

2.1.4. Klasifikacija migrene.....6

2.1.5. Klinička slika.....8

2.1.6. Dijagnoza.....11

2.1.7. Komplikacije migrene.....12

2.1.8 Liječenje migrene.....12

2.1.9. Migrena u žena.....16

2.2. Moždani udar.....19

2.2.1. Znakovi moždanog udara.....19

2.2.2. Čimbenici rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara.....20

2.2.3. Podjela moždanog udara.....21

2.2.4. Dijagnostika moždanog udara.....24

2.2.5. Liječenje moždanog udara.....26

2.2.6. Komplikacije moždanog udara.....27

2.2.7. Rehabilitacija nakon moždanog udara.....28

2.3. Povezanost migrene i moždanog udara.....29

2.3.1. Migrenom uzrokovan moždani udar – migrenski infarkt.....29

2.3.2. Koegzistirajuća migrena i moždani udar 30

2.3.3. Moždani udar sa simptomima migrene.....31

2.3.4. Patogeneza migrenom uzrokovanog moždanog udara.....31
2.3.5. Komorbiditeti uz migrenu i moždani udar.....31
2.3.6. Genetski poremećaji koji se manifestiraju s migrenom i moždanim udarom.....32
2.3.7. Lijekovi koji se povezuju s povećanim rizikom od moždanog udara
u osoba s migrenom.....33
3. Rasprava.....34
4. Zaključak.....36
5. Literatura.....37
6. Životopis.....43

Popis skraćenica

FHM - obiteljska hemiplegična migrena

CADASIL - cerebralna autosomno-dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom

TGVS - trigeminovaskularni sistem

CGRP - calcitonin gene related peptide

ICHD-3 - *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*

NSAR - nesteroidni antireumatici

WHS - *Woman's Health Study*

MA - migrena povezana s menstruacijom

MM - čista menstrualna migrena bez aure

TIA - tranzitorna ishemijska ataka

AHA - *American Headache Society*

IMU - ishemijski moždani udar

ICH - intracerebralni hematom

SAK - subarahniodalno krvarenje

NIHSS - *National Institute of Health Stroke Scale*

JLMU - Jedinica za liječenje moždanog udara

rt-PA - rekombinantni tkivni aktivator plazminogena

MKF - Međunarodna klasifikacija funkcije

ICS - *International Headache Society*

MELAS - Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke

PFO - perzistentni foramen ovale

COC - kombinirani oralni kontraceptivi

1. UVOD

Migrena i moždani udar česti su neurovaskularni poremećaji koji dijele temeljne fiziološke procese (1). Migrena je jedna od najčešćih bolesti u općoj medicinskoj praksi. Prema istraživanjima procjenjuje se da od migrene boluje 14,7 % svjetske populacije, no samo kod manjine je ona i dijagnosticirana, a još manji postotak oboljelih dobije optimalnu medicinsku skrb (2,3). Procjenjuje se da u Hrvatskoj od migrene boluje 17 % stanovništva (4).

Migrena znatno narušava kvalitetu života i negativno utječe na radnu sposobnost stanovništva u najproduktivnijoj životnoj dobi. Stoga je migrena značajan socijalno-ekonomski teret za pojedinca i društvo (3). Moždani udar predstavlja teški teret za društvo. Godišnje 15 milijuna ljudi dobije moždani udar, od toga jedna trećina ljudi ne preživi moždani udar, a dvije trećine ostaje trajno onesposobljeno (5). Moždani udar drugi je uzročnik smrti u svijetu u odrasloj populaciji, iza koronarne bolesti srca kao prvog uzročnika smrti (6).

Brojna istraživanja povezuju migrenu s moždanim udarom. Revidirana *Klasifikacija glavobolja* prema Međunarodnom društvu 2004. uvrstila je migrenski infarkt kao komplikaciju migrene. Migrenski infarkt podrazumijeva infarkt mozga tijekom migrenske glavobolje s aurom, a potvrđuje ga potvrđuje CT ili MR- mozga.

Svrha ovog diplomskog rada je opisati migrenu i moždani udar koje su česte bolesti današnjice te prikazati migrenu kao mogući rizični faktor za nastanak moždanog udara.

1.1. Ukratko o glavoboljama

Više od 90 % odraslih osoba ima barem jednu glavobolju godišnje, što je čini jednim od najčešćih simptoma i jednom od najčešćih dijagnoza u medicini. Najčešće je benigni simptom, no može biti i simptom ozbiljnih neuroloških bolesti (7).

Glavobolja može nastati u onim tkivima i strukturama glave koje imaju osjetljive završetke za bol: koža, potkožno tkivo, mišići, aponeuroze, pokosnica, oko, zubi, sluznica nosne i usne šupljine, velike arterije, velike vene i venski sinusi, dijelovi tvrde moždane ovojnice, sinusi i duplikature, osjetni moždani živci i korijeni i pripadajući gangliji (8).

Bolne podražaje gornje strane tentorija te struktura iz srednje i prednje lubanjske jame prenosi n. trigeminus, a s donje strane tentorija i struktura iz stražnje lubanjske jame prenose prva tri vratna živca i osjetna vlakna IX. i X. moždanog živca (7).

Međunarodno društvo za glavobolju objavilo je 2013. godine klasifikaciju glavobolja *(International Classification of Headache Disorders*). Glavobolje su podijeljene na tri glavne skupine: (1) primarne glavobolje, (2) sekundarne glavobolje te (3) kranijalne neuralgije, drugi facijalni bol i druge glavobolje. Primarnim glavoboljama nazivamo one glavobolje kojima ne možemo naći uzrok nastanka, dok su sekundarne glavobolje posljedica nekih drugih bolesti. Primarne su glavobolje najčešće glavobolje. U tu skupinu pripadaju migrena, tenzijska glavobolja i trigeminalna autonomna cefalgija te ostale (9).

2. MIGRENA I MOŽDANI UDAR

2.1. Migrena

Migrena je primarna glavobolja kod koje se pojavljuju ponavljajući napadaji pulsirajuće glavobolje praćene mučninom, povraćanjem i katkada raznim kombinacijama drugih neuroloških simptoma (7).

2.1.1. Epidemiologija

Migrena je treća najučestalija bolest u svijetu (iza zubnog karijesa i tenzijske glavobolje) s procijenjenom prevalencijom od 14.7 % (od migrene boluje otprilike jedan od sedmero ljudi) (2). Zanimljivo je i da je učestalija od dijabetesa, epilepsije i astme zajedno (10). Migrena pogađa žene tri puta češće nego muškarce, a takva razlika pripisuje se djelovanju hormona (11). Obično počinje u pubertetu i uglavnom zahvaća osobe između 35. i 45. godine života, ali može se javiti i kod mlađih osoba, uključujući i djecu. Otprilike 4 % dječaka i djevojčica pretpubertalne dobi boluje od migrene. Kako djeca postaju starija, učestalost postaje veća kod djevojčica (12).

Napadaji migrene javljaju se različitom učestalošću: od samo jedanput do dvaput godišnje pa sve do nekoliko puta mjesečno ili čak tjedno, a u nekim slučajevima migrena je kronična. Više od tri četvrtine migreničara dobije napadaj barem jednom mjesečno, a više od polovice doživi neku vrstu onesposobljenosti tijekom napadaja. Od kronične migrene boluje oko 2 % svjetske populacije (10).

Migrena u znatnoj mjeri narušava kvalitetu života i negativno utječe na radnu sposobnost stanovništva u najproduktivnijoj životnoj dobi. Smatra se da ukupno vrijeme provedeno s migrenom (trajanje napadaja) tijekom prosječnog života iznosi 5.3 %, što uzrokuje milijune izgubljenih radnih dana. Primjerice, u Ujedinjenom Kraljevstvu godišnje se izgubi 25 milijuna radnih i školskih dana (2,13).

2.1.2. Genetika

Migrena je kompleksan poremećaj koji je uzrokovan kombinacijom genetskih i okolišnih čimbenika. Poremećaji jednog gena koji rezultiraju migrenom rijetki su. Jedan je od takvih poremećaja obiteljska hemiplegična migrena koja se nasljeđuje autosomno-dominantno. Geni identificirani proučavanjem obitelji s obiteljskom hemiplegičnom migrenom (FHM) otkrivaju ulogu ionskih kanalića, što sugerira da promjene u ekscitabilnosti membrane mogu predisponirati migrenu. Gen CACNA1A na 19. kromosomu koji kodira α-I podjedinicu kalcijskih kanala ovisnih o naponu odgovoran je za oko 50 % FHM. Mutacija na NA+-K ATP-azi ATP1A2 genu odgovorna je za oko 20 % slučajeva FHM (14). Istraživanje na blizancima pokazuje 34-51 % genetskog utjecaja vjerojatnosti za dobivanje migrenske glavobolje (15).
Drugi genetski poremećaj koji je povezan s migrenom je CADASIL sindrom (cerebralna autosomno-dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i leukoencefalopatijom).

2.1.3. Patogeneza

U posljednjim desetljećima došlo je do značajnih pomaka u razumijevanju patofiziologije migrene. Međutim, mehanizam nastanka migrene i dalje nije u potpunosti razjašnjen. Većim dijelom 20. stoljeća smatralo se da migrenu uzrokuje primarno vaskularna disfunkcija. Kao dio takve hipoteze pretpostavljalo se da je aura, koja prethodi glavobolji, rezultat hipoksemije povezane s prolaznom vazokonstrikcijom intrakranijalnih krvnih žila, dok je migrenska bol rezultat reaktivne vazodilatacije ekstrakranijalnih krvnih žila, koja dovodi do mehaničke depolarizacije nociceptivnih neurona u zidovima suženih krvnih žila (16).

Vaskularna hipoteza slagala se s promatranim učincima vazodilatacijskih lijekova, kao što je nitroglicerin, koji bi uzrokovao glavobolju i vazokonstrikcijskih lijekova, kao što je ergotamin, koji bi suzbio glavobolju. Međutim, rezultati neuroradioloških slikovnih testova koji su provedeni 80-tih i 90-tih godina pokazali su da smanjeni kortikalni protok krvi tijekom aure nije dovoljan da bi uzrokovao ishemiju te da početak glavobolje prethodi vazodilataciji (16).

Danas se smatra da migrenu uzrokuje neuronalna disfunkcija. Posebnu ulogu u patofiziologiji migrene imaju aktivacija trigeminovaskularnog sustava, kortikalno šireća depresija i neuronalna senzitizacija (17).

Trigeminovaskularna aktivacija

Trigeminovaskularni sistem (TGVS) sastoji se od meningealnih krvnih žila koje su inervirane oftalmičkom granom trigeminalnog živca. Aktivacija trigeminovaskularnog sistema stimulira otpuštanje neuropeptida (CGRP – engl. *calcitonin gene related peptid*, supstancija P) iz perifernih završetaka trigeminalnog živca koji uzrokuju vaskularne i upalne promjene povezane s migrenskom boli. Vjeruje se da ti neuropeptidi imaju ulogu u uzrokovanju aseptične upale stijenke meningealnih krvnih žila (*dura mate*r) i u održavanju migrenske boli. Trigeminalna aferentna vlakna odašilju signale boli kroz moždano deblo do nekoliko moždanih centara koji su uključeni u percepciju boli (17).

Kortikalno šireća depresija

Kortikalno šireća depresija sporo je propagirajući val depolarizacije koji započinje u okcipitalnom režnju, proteže se kroz moždani korteks brzinom od 2 - 5 mm u minuti, nakon čega slijedi razdoblje smanjenje moždane aktivnosti. To odgovara progresiji simptoma aure i može objasniti vezu između aure i nekih posljedica migrene (pozitivnih i negativnih simptoma) (17).

Neuronalna senzitizacija

Vjeruje se da su pulsirajuća (probadajuća) vrsta boli migrenske glavobolje te pogoršanje simptoma tijekom tjelesne aktivnosti uzrokovane procesom periferne senzitizacije. Drugi je važni simptom, koji se često pojavljuje u bolesnika s migrenom, kožna alodinija (bol provocirana ne bolnim podražajem). Alodinija se smatra da je rezultat procesa centralne senzitizacije neurona u kaudalnoj trigeminalnoj jezgri koja prima signale iz *dure mater* i kože. Centralna senzitizacija ima važnu ulogu u kasnijim stadijima migrenskih napadaja i dovodi mozak u stanje ekscesivne senzitivnosti (perpetuum migrene) Centralna i periferna senzitizacija dovode bolesnika u stanje hiperekscitatibilnosti moždane kore. Neurofiziološka istraživanja pokazala su da u bolesnika s kroničnom migrenom postoji povećana ekscitacija u

somatosenzornim i vizualnim područjima moždane kore. Također potvrđuju da je mozak u bolesnika s migrenom više ekscitabilan nego u pacijenata bez migrene. Proces senzitizacije samo je jedan od patofizioloških mehanizama koji mijenja migrenske napadaje iz akutnih u akutne rekurentne, kronične neprogresivne i kronične oblike migrene (17).

Pokretači migrenske glavobolje

Migrenske napadaje mogu potaknuti različiti čimbenici. Izloženost njima pridonosi nastanku glavobolje, no oni ne uzrokuju nastanak glavobolje. Ti se čimbenici razlikuju od osobe do osobe. Najčešći pokretači migrene su stres, psihička napetost, okolišni čimbenici, hrana i prehrambene navike, premalo ili previše sna, iscrpljenost i tjelesni napori, određeni lijekovi i dijagnostički postupci te hormonalno stanje (18).

2.1.4. Klasifikacija migrene

Prema ICHD-3 klasifikaciji glavobolja iz 2013. migrenske glavobolje se klasificiraju na sljedeći način (Tablica 1):

Tablica 1. ICHD-3 klasifikacija glavobolja (9).

1. **Migrenska glavobolja** (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3)
1.1. Migrena bez aure
1.2. Migrena s aurom 1.2.1. Migrena s tipičnom aurom 1.2.1.1. Tipična aura s glavoboljom 1.2.1.2. Tipična aura bez glavobolje 1.2.2. Migrena s aurom moždanog debla

1.2.3. Hemiplegična migrena

1.2.3.1. Familijarna hemiplegična migrena (FHM)

1.2.3.1.1. Familijarna hemiplegična migrena tip 1 (FHM1)

1.2.3.1.2. Familijarna hemiplegična migrena tip 2 (FHM2)

1.2.3.1.3. Familijarna hemiplegična migrena tip 3 (FHM3)

1.2.3.1.4. Familijarna hemiplegična migrena drugih lokusa

1.2.3.2. Sporadična hemiplegična migrena

1.2.4. Retinalna migrena

1.3. Kronična migrena

1.4. Komplikacije migrene

1.4.1. Migrenski status

1.4.2. Perzistentna aura bez infarkta

1.4.3. Migrenozni infarkt

1.4.4. Napadaj provociran migrenskom aurom

1.5. Vjerojatna migrena

1.5.1. Vjerojatna migrena bez aure

1.5.2. Vjerojatna migrena s aurom

1.6. Epizodični sindromi koji mogu biti povezani s migrenom

1.6.1. Ponavljajući gastrointestinalni poremećaj

1.6.1.1. Ciklički sindrom povraćanja

1.6.1.2. Abdominalna migrena

1.6.2. Benigni paroksizmalni vertigo

1.6.3. Benigni paroksizmalni tortikolis

2.1.5. Klinička slika

Najčešći su oblici migrene migrena bez aure (zvana i obična migrena) i migrena s aurom (zvana i klasična migrena). Migrenski napadaj može se podijeliti u četiri faze: nagovještavajuća ili prodromalna faza koja se odvija nekoliko sati ili dana prije glavobolje; aura, koju čine neurološki simptomi netom prije ili tijekom glavobolje; glavobolja te postdromalna faza (19).

Migrena bez aure sastoji se barem od faze glavobolje, a u većini slučajeva i od prodromalne ili postdromalne faze ili pak od obje. Migrena s aurom sastoji se od aure i glavobolje, a može uključivati i prodromalnu te postdromalnu fazu (19).

Prodromalna faza

Prodromalna faza sastoji se od psiholoških, neuroloških ili općih simptoma u raznim kombinacijama (Tablica 2). Više od 70 % migreničara prolazi kroz prodromalnu fazu nekoliko sati do nekoliko dana prije početka glavobolje (19).

Tablica 2. Simptomi prodromalne faze (19).

Psihološki	**Neurološki**	**Opći**
Depresija	Slaba koncentracija	Anoreksija
Omamljenost	Disfazija	Osjećaj hladnoće
Euforija	Hiperosmija	Dijareja ili konstipacija
Hiperaktivnost	Fonofobija	Retencija tekućine
Iritabilnost	Fotofobija	Želja za hranom
Nemir	Zijevanje	Usporenost
Razgovorljivost		Ukočenost vrata
		Pojačana žeđ
		Pojačano mokrenje

Aura

Migrenska se aura sastoji od fokalnih neuroloških fenomena koji prethode ili prate glavobolju. Većina se simptoma aure razvija unutar 5 - 20 minuta i obično traje kraće od sat vremena. Auru karakteriziraju vizualni, senzorni ili motorni fenomeni, a mogu biti uključene i smetnje govora te smetnje moždanog debla. Glavobolja obično nastupa unutar 60 minuta od završetka aure. Jedna je studija pokazala da glavobolja prati fazu aure u 80 % slučajeva. Ako glavobolja kasni, većina se pacijenata ne povrati u normalno stanje između završetka aure i početka glavobolje.

Vidni su fenomeni najčešći. Javljaju se gotovo u 99 % pacijenata s aurom i obično imaju hemianopsijsku distribuciju. Aura se može sastojati od fotopsije (opažanje svjetlucanja, iskrenja i bljeskova bez adekvatnog svjetlosnog podražaja), skotoma (područja smanjenja ili

gubitka oštrine vida, koje je okruženo poljem normalnog ili relativno dobro očuvanog vida) ili pravog dijagnostičkog znaka migrene - scintilirajućeg skotoma (svjetleće treperenje koje zamućuje dio vidnog polja) (Slika 1).

Vidne distorzije i halucinacije češće se javljaju kod djece, obično su praćene glavoboljom i karakterizirane su kompleksnim poremećajem vizualne percepcije koji može uključiti metamorfopsiju, makropsiju, mikropsiju ili mozaički vid.

Mogu se javiti i nevizualni simptomi, primjerice, smetnje u percepciji ili pokretanju tijela - apraksija ili agnozija, smetnje govora, stanja svijesti povezane s *deja vu* ili *jamais vu* fenomenom, olfaktorne halucinacije itd. Parestezije, koje su drugi najčešći simptom aure (nakon vizualnih), obično su migrirajuće i traju nekoliko minuta. Počinju obično u dlanu, migriraju uz ruku prema ramenu i na kraju zahvaćaju područje lica, usta i jezika. Noga je ponekad zahvaćena. Motorni simptomi javljaju se u 18 % slučajeva i obično nastaju uz osjetne simptome, no prava je slabost rijetka i uvijek je unilateralna (19).



Slika 1. Prikaz migrenske aure. Preuzeto s dopuštenjem izdavača (20).

Glavobolja

Migrenska glavobolja obično je unilateralna i pulsirajuća, srednje do jake jakosti te se pojačava fizičkom aktivnosti. Međutim, migrenska glavobolja može biti i bilateralna i pulsirajuća ili unilateralna i nepulsirajuća. Može započeti u bilo kojem dijelu dana, no obično

počinje ujutro. Početak je obično postupan, bol jača do vrhunca i onda se smanjuje. Traje obično kraće od 24 sata, s rasponom između četiri i 72 sata. Bilateralna je u 40 % slučajeva, a unilateralna u 60 % slučajeva i javlja se uvijek na istoj strani kod 20 % pacijenata. Bol varira u intenzitetu, od iritirajuće do nepodnošljive, no većina bolesnika opisuje je kao srednje jaku. Može migrirati od jednog područja glave do drugog te iradirati u vrat i rame. Pojačava se fizičkom aktivnošću, pa i običnim pomicanjem glave. Bolesnici imaju potrebu ležati u mračnoj sobi bez buke (19).

Postdromalna faza

Po završetku glavobolje, migreničari mogu osjetiti mamurnost, umor, poteškoće u koncentraciji, iritabilnost, promjene raspoloženja, pa čak i eufroriju. Postdromalna faza može trajati od 24 do 48 sati (19).

2.1.6. Dijagnoza

Dijagnoza migrene postavlja se na temelju kliničke slike. Dijagnostički kriteriji za migrenu bez aure su: barem pet glavobolja koje traju između četiri i 72 sata i imaju barem dvoje od sljedećeg: unilateralnu glavobolju, pulsirajući karakter, umjeren do jaki intenzitet boli, pogoršanje s rutinskom fizičkom aktivnošću (npr. hodanje ili penjanje uz stepenice). Za vrijeme glavobolje moraju biti prisutni mučnina i povraćanje i/ili fotofobija i fonofobija. Potrebno je najmanje pet napadaja. Bolesnicima koji su imali manje od pet napadaja, a po svim ostalim simptomima ispunjavaju kriterije migrene bez aure, trebala bi biti dodijeljena dijagnoza vjerojatne migrenske glavobolje bez aure (9).

Dijagnostički kriteriji za migrenu s aurom isti su kao i za migrenu bez aure, ali napadaju glavobolje prethodi aura. Aura je bez motoričke slabosti, a ima barem jedno od sljedećeg: potpuno reverzibilne vidne simptome, potpuno reverzibilne osjetne simptome, potpuno reverzibilne poremećaje govora te barem dvoje od sljedećeg: homonimne vidne simptome i/ili unilateralne osjetnie simptome, barem jedan simptom aure razvija se postupno tijekom više od pet minuta, barem je jedan simptom aure unilateralan, svaki pojedinačni simptom aure traje 5 - 60 minuta. Glavobolja nastupa tijekom aure ili uslijedi tijekom 60 minuta nakon aure (9).

2.1.7. Komplikacije migrene

U komplikacije migrene ubrajaju se kronična migrena, status migrenosus, migrenski infarkt i epileptični napadaj provociran migrenom.

Kronična migrena migrenska je glavobolja koja se pojavljuje tijekom najmanje tri mjeseca, a tijekom jednog mjeseca kontinuirano traje dulje od 15 dana, a da pacijent nije konzumirao pretjerane količine lijekova. Naime, oko 50 % pacijenata s navodnom kroničnom migrenom vrati se na epizodične napadaje migrene nakon prestanka uzimanja lijekova - takvim pacijentima pogrešno je dijagnosticirana kronična migrena (9).

Status migrenosus termin je koji se koristi za napadaj migrene koji traje duže od 72 sata. Javlja se u svega 1 % slučajeva. Napadaj glavobolje kontinuiran je ili prekinut intervalima bez glavobolje ne dužim od četiri sata. Status migrenosus refraktoran je na uobičajene analgetike i povezan je s mučninom, povraćanjem, prostracijom i dehidracijom. Takvi prolongirani napadaji mogu biti precipitirani jakim emocionalnim stresom, pretjeranom upotrebom ergotamina ili analgetika, upotrebom oralnih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije estrogenom (21).

Migrenski infarkt podrazumijeva jedan ili više simptoma aure u kojima se CT-om ili MR-om dijagnosticira ishemijska lezija u odgovarajućem dijelu mozga. Češći je u vertebrobazilarnom slijevu, obično ima blagu kliničku sliku i dobru prognozu (7).

Epileptični napadaj provociran migrenom nastaje tijekom ili unutar 60 minuta nakon početka aure (9).

2.1.8. Liječenje migrene

Za liječenje migrene najvažnije je prepoznati i izbjegavati pokretače migrene, liječiti akutni napadaj te uvesti preventivno liječenje kako bi se migrenski napadaji spriječili i prorijedili. U liječenju migrene primjenjuje se farmakološko liječenje te farmakološki i nefarmakološki preventivni postupci.

Liječenje akutnog napadaja

Triptani

Stimulacijom 5-HT1 receptora može se zaustaviti napadaj migrene. U agoniste 5-HT1 receptora ubrajamo ergotamin i dihidroergotamin te triptane. Triptani su specifični agonisti 5-hidroksitriptamin 1B/1D (5-HT1B i 5-HT1D) receptora, no svoju aktivnost prvenstveno ostvaruju na 5-HT1B receptorima. Aktivacijom 5-HT1B receptora na meningealnim krvnim žilama dolazi do njihove konstrikcije. Djelovanjem na 5-HT1D receptore - presinaptičke inhibitorne autoreceptore smještene na repnom dijelu jezgre trigeminalnog živca *(nucleus caudalis nervi trigemini)* - inhibiraju i aseptični perivaskularni upalni odgovor kojeg uzrokuje stimulacija trigeminalnog ganglija. Inhibicijom otpuštanja raznih neuropeptida - poput kalcitonin gen-vezanog peptida - smiruje se i neurogena (aseptična) upala. Prema novijim istraživanjima triptani djeluju na još jedan od podtipova serotoninskih receptora (5-HT1F), koji se smatra odgovornim za prenošenje bolnih informacija iz neurokranija u kaudalnu jezgru trigeminalnog živca. Postoji mogućnost da triptani aktivacijom 5-HT1F receptora utječu na središnje provođenje bolnih signala. Za razliku od triptana, ergotamini stimuliraju i niz drugih receptora koji su uključeni u različite fiziološke i kognitivne funkcije. Ergotamini se vežu na beta-adrenergičke receptore, kao i na alfa1 i alfa2-adrenergičke receptore. Također, izrazito stimuliraju 5-HT1C i 5-HT2 receptore, kao i niz dopaminskih receptora. Upravo ta višestruka, izrazito neselektivna aktivnost, uzrok je brojnih neželjenih nuspojava ergotamina (22).

Nesteroidni antireumatici (NSAR) učinkoviti su ako se koriste rano u napadaju. Inhibicijom sinteze prostaglandina sprečavaju neurogenu upalu trigeminovaskularnog sustava. Mnogi eksperimentalni rezultati potvrđuju ulogu ciklooksigenaza u perifernoj aktivaciji trigeminalnog sustava. I COX-1 i COX-2 prisutni su u *duri mater*. COX-1 može se naći u duralnim mastoidnim stanicama te malim i srednjim krvnim žilama, dok se COX-2 može naći u duralnim makrofagima i pojedinim aksonima koji sadrže CGRP. Osim inhibicije sinteze prostaglandina, NSAR moduliraju otpuštanje serotonina i katekolamina što pridonosi njihovu antinociceptivnom djelovanju (23).

Prevencija učestalih napadaja

Preventivno liječenje migrene preporučuje se ako se mjesečno pojavi više od tri napadaja, ako napadaji traju dulje od 48 sati, ako se napadaji ne mogu adekvatno liječiti akutnom terapijom, ako nuspojave akutne terapije nisu podnošljive ili su migrenski napadaji dugotrajni s izraženim popratnim tegobama (7).

Glavni je cilj preventivne terapije migrene smanjiti učestalost, jačinu i trajanje napadaja, poboljšati odgovor na akutnu terapiju migrene, smanjiti onesposobljenost, smanjiti pretjeranu uporabu lijekova u akutnoj fazi. Postoji mnogo lijekova za prevenciju migrene, a njihov izbor ovisi o faktorima kao što su povišen krvni tlak, astma, dijabetes, trudnoća itd (24).

Preventivno liječenje može biti preemptivno (preventivno), kratkoročno i održavajuće. Preventivni se oblik koristi kod poznatih okidača migrene, npr. pojačane fizičke aktivnosti. Takvim pacijentima se preporučuje preventivno uzimanje doze indometacina koji može spriječiti tjelovježbom uzrokovanu migrenu. Kratkoročna se prevencija koristi kod pacijenata koji prolaze kroz razdoblje osjetljivo na migrenu, npr. menstruacija. Uzimanje nesteroidnih antireumatika ili triptana tri do pet dana prije menstruacije može spriječiti pojavu migrene povezane s menstruacijom. Preventivna terapija održavanja koristi se kad pacijenti trebaju trajno liječenje. Preventivno liječenje uspješno je ako dođe do 50 % smanjenja učestalosti napadaja migrene u tri mjeseca. Skupine lijekova koje se najčešće koriste u preventivnom liječenju migrena su beta-blokatori, antidepresivi, antiepileptici, antagonisti serotonina, neurotoksini botulina, NSAR i drugi (24).

Beta-blokatori

Beta-blokatori najčešće su korištena skupina lijekova za preventivno liječenje migrene. Dovode do 50 % manje učestalosti napadaja migrene. Mnoga istraživanja dokazala su učinkovitost propranolola u preventivnom liječenju migrene. Ostali beta-blokatori poput atenolola, bisoprolola, nadolola i timolola također su efikasni u liječenju (24).

Beta-blokatori s intrizničnom simpatomimetičkom aktivnosti nisu efikasni u preventivnom liječenju migrene. Neki od mehanizama koji objašnjavaju ulogu beta-blokatora u profilaktičkom djelovanju su: 1) propranolol smanjuje brzinu odašiljanja impulsa noradrenergičnih neurona u lokusu coeruleusu (25), 2) beta-blokatori reguliraju slanje impulsa

neurona iz periakveduktalne sive tvari putem GABA-e (26). 3) neki beta-blokatori mogu blokirati serotonin receptore u mozgu (25), 4) CT istraživanja pokazuju mogućnost da beta-blokatori mogu utjecati na 5-HT sintezu, koja je promijenjena u pacijenata s migrenom (27).

Antidepresivi

Triciklički antidepresivi amitrptilin, nortriptilin i doksepin glavni su lijekovi u profilaktičkom liječenju migrene antidepresivima. Iako njihova uloga u preventivnom liječenju još nije u potpunosti razjašnjena, smatra se da antimigrensko djelovanje dolazi od smanjenja broja serotoninskih receptora. Smanjenje broja serotoninskih receptora počinje obično 2 tjedna nakon uzimanja antidepresiva, stoga se njihovo djelovanje protiv migrene obično pojavi dva tjedna nakon početka liječenja. Triciklički antidepresivi pokazuju 50 % do 70 % efikasnosti u migrenskoj profilaksi (28).

Antiepileptici

Moguće je da epilepsija i migrena dijele neke od patofizioloških mehanizama, uključujući abnormalnu funkciju natrijskih naponskih kanala i kalcijskih kanala, neravnotežu GABA posredovane inhibicije i ekscitatorne glutamatom posredovane transmisije. Istraživanja ukazuju da je epilepsija komorbidno stanje migrene. Naime, epilepsija je prisutna u pacijenata s migrenom, više nego u općoj populaciji. Samo nekoliko antiepileptičkih lijekova pokazuje efikasnost u preventivnom liječenju migrene. Valproat i topiramat efikasni su i dobro podnošljivi te prvi izbor lijekova. Efiksanost gabapentina varijabilna je i još iziskuje daljnu evaluaciju (29).

Osim medikamentne terapije, u preventivne postupke ubraja se i promjena načina života koja uključuje dovoljno sna i tjelesne aktivnosti, redovite obroke, te izbjegavanje poznatih okidača glavobolje u cilju smanjenja učestalosti migrene. Korištenje tehnika kao što su vježbe relaksacije, kognitivno-bihevioralne tehnike, biofeedback i akupunktura mogu također doprinijeti prevenciji migrenske glavobolje (30).

2.1.9. Migrena u žena

Migrena je tri puta češća u žena nego u muškaraca. U SAD-u 18 % žena i 6 % muškaraca boluje od migrene. Postoje značajne spolne razlike u migreni i drugim vrstama glavobolja. Nekoliko hipoteza pokušava objasniti te razlike, kao što su fluktuacija spolnih hormona i vezanje receptora, razlike u izlaganju okolišnim stresorima te razlike u odgovoru i percepciji na bol. Pored saznanja da incidencija migrene disproporcionalno zahvaća žene, poznato je i da je pubertet vrijeme kada dolazi do povećanja incidencije migrene u žena u usporedbi s muškarcima, da 55 % žena ima menstrualnu migrenu i da većina žena pokazuje smanjenje u učestalosti migrene i/ili u jačini u trudnoći i menopauzi (31).

S obzirom na to da se migrena može povezati s moždanim udarom, i to migrena s aurom, istraživanja Women's Health Study (WHS) pokazala su da žene koje pate od migrene s aurom imaju veći rizik od nastanka moždanog udara nego muškarci te se taj rizik povećava ako koriste oralna kontracepcijska sredstva i puše. Također je rizik veći što su napadaji migrene češći (32).

Migrena i menstrualni ciklus

Tijekom reproduktivnog razdoblja žene, menstruacija je jedan od značajnih događaja koji se povezuje s pojavom migrene u žena. Za razliku od ostalih faza u menstrualnom ciklusu, incidencija migrene s aurom najveća je u razdoblju od pet dana i to dva dana prije početka menstrualnog krvarenja i nastavlja se tri dana nakon početka krvarenja. Internacionalna klasifikacija glavobolja navodi u dodatku a) migrenu povezanu s menstruacijom (MA), tj. migrenu bez aure koja se pojavljuje -2 do +3 dana od menstruacije, s dodatnim napadajima migrene u ostalim danima menstrualnog ciklusa te b) čistu menstrualnu migrenu bez aure (MM) koja se pojavljuje samo u razdoblju -2 do +3 dana od menstruacije bez pojave u drugim fazama ciklusa. Čista menstrualna migrena je rijetka u usporedbi s migrenom povezanom s menstruacijom. Manje od 10 do 20 % žena navodi pojavu migrene isključivo s menstruacijom, tj. bez pojave migrene u ostalim dijelovima menstrualnog ciklusa. MM termin općenito se koristi za oba tipa migrene. Na temelju istraživanja dokazano je da MM napadaji tijekom menstruacije, za razliku od napadaja u ostalim razdobljima menstrualnog ciklusa,

traju duže, jači su, skloniji ponovnom pojavljivanju, manje reagiraju na lijekove i povezani su s većom onesposobljenošću. Praćeni su povraćanjem i mučninom (33).

Migrena i trudnoća

U žena često dolazi do poboljšanja migrene u trudnoći. Poboljšanje u trudnoći navodi 60 % žena s migrenom. Tijekom trudnoće razine estrogena su i 100 puta veće, a razina se progesterona smanjuje, te počinje opet povećati pri kraju trudnoće. Mnoge žene navode poboljšanje migrene od prvog do trećeg tromjesečja. Poboljšanje se može objasniti smanjenjem hormonalne fluktuacije i povećanjem razine endorfina (vrste endogenih opiodnih neuropeptida i peptidnih hormona koji imaju analgetičko i anksiolitičko djelovanje). Porođajem dolazi do ponovnog pojavljivanja migrene i to najvjerojatnije u prvim tjednima nakon porođaja (33).

Kod malog broja žena dolazi do pogoršanja migrene u trudnoći, dok još manji broj navodi *de novo* pojavu migrene. Kod takvih žena češća je pojava migrene s aurom. Pogoršanje se obično dogodi u prvom tromjesečju. Žene koje boluju od migrenskih glavobolja u riziku su od nastanka gestacijske hipertenzije, preeklampsije te vaskularne komplikacije povezane s trudnoćom poput ishemijskog moždanog udara i drugih vaskularnih bolesti (33)

Migrena i menopauza

Poznato je da u menopauzi dolazi do poboljšanja migrene. Iako se većinom migrena ublažava u menopauzi, tijekom perimenopauze (prijelaza prema menopauzi), napadaji migrene mogu biti ozbiljniji i češći zbog velike fluktuacije spolnih hormona u tom razdoblju. Žene s menstrualnim migrenama mogu biti više osjetljive na egzacerbaciju migrene u perimenopauzi. Mehanizmi migrene povezani su sa spolnim hormonima. Perimenopauza je karakterizirana velikim fluktuacijama spolnih hormona, još i većim od fluktuacija u normalnom menstrualnom ciklusu. Menopauza je karakterizirana hormonskom stabilnošću zbog pada razine estrogena i progesterona. Hormonska stabilnost pozitivno je povezana sa ublažavanjem migrene u menopauzi (34).

Uloga spolnih hormona u pojavi migrene

Menstrualna migrena primarno je uzrokovana estrogenom, ženskim spolnim hormonom koji je odgovoran za fluktuaciju menstrualnog ciklusa. Promjene u razini estrogena u menarhi, menstruaciji, trudnoći i menopauzi mogu biti okidač za pojavu menstrualne migrene ili promijeniti prevalenciju migrene. Pad u razini estrogena za vrijeme menstruacije može uzrokovati pojavu menstrualne migrene, dok neprekidno visoka razina estrogena u trudnoći često dovodi do ublažavanja glavobolja. Estrogeni stvaraju promjene u prostaglandinima, hipotalamičkim opioidima i sekreciji prolaktina, što djelomično može imati ulogu u nastanku migrene (35).

Migrena može biti povezana s kasnom lutealnom fazom disforičnog poremećaja i dismenoreje. U tim slučajevima dolazi do najveće fluktuacije u razini estrogena. Fluktuacije u razini estrogena dovode do povišenja razine prostaglandina, pojačanog otpuštanja prolaktina i dolazi do opioidne disregulacije u centralnom živčanom sustavu. Također, estrogen i progesteron potiču sintezu endometrijskih prostaglandina. Povećana razina prostaglandina smanjuje prag boli (35).

2.2. Moždani udar

Moždani udar neurološki je poremećaj kod kojeg dolazi do odumiranja moždanog tkiva zbog prekida krvotoka i nedostatne opskrbe mozga kisikom u onim dijelovima koje opskrbljuje oštećena krvna žila (36).

Moždani udar vodeći je uzrok invalidnosti u odrasloj dobi u SAD-u i treći po uzroku smrtnosti u zemljama zapadne Europe (37). U Hrvatskoj je najčešća cerebrovaskularna bolest i nalazi se na prvom mjestu uzroka invalidnosti.. Također je treći uzrok smrtnosti i jedan od glavnih uzroka demencije. Više od 50 % hospitaliziranih bolesnika na neurološkom odjelu su bolesnici s moždanim udarom (38).

Postoje dvije vrste moždanog udara – ishemijski i hemoragijski moždani udar.

Ishemijski moždani udar (IMU) najčešće nastaje začepljenjem krvne žile trombom (patološki krvni ugrušak koji nastaje u krvnim žilama kao posljedica poremećaja u zgrušavanju krvi) ili embolusom (odvojena intravaskularna masa nošena krvotokom koja može začepiti krvnu žilu) ili pak sužavanjem krvne žile aterosklerozom što posljedično dovodi do nedostatne opskrbe mozga krvlju (36).

Hemoragijski moždani udar nastaje rupturom krvne žile uslijed čega dolazi do odumiranja moždanih stanica koje ostaju bez opskrbe krvlju (36).

Ishemijski moždani udar čini 85 % svih moždanih udara, dok hemoragijski čini 15 % (7). Moždani udar zahtijeva hitnu medicinsku pomoć i može uzrokovati trajna neurološka oštećenja.

2.2.1. Znakovi moždanog udara

Moždani udar uglavnom nastaje naglo. Najčešći simptomi moždanog udara su: utrnulost, slabost, oduzetost lica, ruke ili noge (osobito ako je zahvaćena samo jedna strana tijela), iznenadan gubitak ili zamagljenje vida (najčešće na jednom oku), gubitak govora, otežan govor ili razumijevanje govora, naglo nastala glavobolja s mučninom, povraćanjem i vrtoglavicom, gubitak svijesti i/ili epileptički napad, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije, nestabilnost ili iznenadni padovi (16).

Također postoje i upozoravajući znakovi koji se mogu dogoditi prije "pravog" napadaja. Ti simptomi odgovaraju simptomima moždanog udara, ali traju kraće i nestaju u roku kraćem od 24 sata. Takvi se poremećaji nazivaju tranzitorne (prolazne) ishemijske atake (TIA) ili "mini" moždani udari. Osobe koje su imale TIA-u imaju veći rizik od nastanka moždanog udara (16).

2.2.2. Čimbenici rizika za nastanak ishemijskog moždanog udara

Hipertenzija: Hipertenzija je najvažniji rizični faktor za moždani udar. Hipertenzija može uzrokovati oštećenje stijenki krvnih žila što posljedično može dovesti do moždanog udara (36).

Lipidi: Velike epidemiološke studije pokazale su umjerenu povezanost između povišenog ukupnog kolesterola ili LDL- kolesterola s povećanim rizikom za ishemijski moždani udar. Neka pak novija istraživanja pokazala su povezanost između povišenih triglicerida s rekurentnim ishemijskim moždanim udarom zbog bolesti velikih arterija te pokazala povezanost niske koncentracije HDL-kolesterola s povećanim rizikom za ishemijski moždani udar (36).

Pušenje: Brojni dokazi pokazuju da je pušenje neovisni čimbenik rizika za ishemijski moždani udar. Sve je veći broj dokaza o štetnom učinku pasivnog pušenja koje povećava rizik za kardiovaskularne bolesti uključujući moždani udar (36).

Pretilost: Fizička neaktivnost i pretilost mogu povećati rizik za povišenje krvnog tlaka, povišenje kolesterola, dijabetes i bolesti srca (36).

Alkohol: Alkohol povećava rizik za moždani udar. Povećano konzumacija alkohola povisuje krvni tlak i rizik od nastanka hipertenzije što povisuje rizik od moždanog udara (36).

Parodontna bolest: Parodontna bolest povezana je s povećanjem sistemskih upalnih markera zbog kroničnog izlaganja gram negativnim bakterijama. Neke od observacijskih studija pokazale su da je slabo parodontno zdravlje povezano s povećanim rizikom za nastanak moždanog udara. Slaba oralna higijena dovodi do parodontne bolesti te je stoga potencijalni rizični faktor za nastanak moždanog udara. Vrlo je važna dentalna profilaksa ili liječenje parodontne bolesti koje može smanjiti incidenciju ishemijskog moždanog udara (39).

2.2.3. Podjela moždanog udara

Ishemijski moždani udar

Ishemijski moždani udar najčešći je oblik moždanog udara i prema Američkoj asocijaciji za srce (AHA – *American Heart Association*) pojavljuje se u 87 % slučajeva moždanog udara. Nastaje kao rezultat nedostatnog ili prekinutog protoka krvi u mozgu, obično začepljenjem arterije (Slika 2). Moždanom tkivu potrebni su kisik, glukoza i drugi važni nutrijenti koji se dopremaju u protoku od 50-54 ml krvi na 100 g moždanog tkiva u minuti. Moždane stanice koje ostanu bez dostatne opskrbe krvi (< 15 – 20 ml/100 g/min) postaju ishemične; membranske pumpe počinju zakazivati, intracelularni procesi se prestaju odvijati te moždano tkivo postaje otečeno. Budući da se zbog lubanjskih kostiju mozak ne može širiti, pritiskom na ostale moždane strukture pogoršava se neurološki deficit, što može uzrokovati komu i smrtni ishod. Proces može biti reverzibilan ako se obnovi perfuzija krvi. Takav reverzibilan poremećaj naziva se tranzitorna ishemijska ataka (TIA), no ako se hipoperfuzija pogorša (CBF (*cerebral blood flow*) < 8 – 10 ml/100 g/min) dolazi do nepovratnog oštećenja moždanih stanica unutar 4 – 8 min. Takav događaj definira se kao ishemijski moždani udar (40).

Neki autori navode da se samo u 25 – 40 % slučajeva nakon nastanka ishemijskog moždanog udara razvija klinička slika (7).

Ishemijski moždani udar se prema uzroku nastanka može podijeliti na onaj koji nastaje zbog bolesti velikih krvnih žila (12.9 % ishemijskih udara), kardioembolijskih infarkata (36.5 %), bolesti malih krvnih žila, drugih poznatih uzroka (6 %), drugih nepoznatih uzroka (40).

Simptomi ishemijskog moždanog udara su iznenadna utrnulost ili slabost u predjelu lica, ruke ili noge, osobito jedne strane tijela, iznenadna konfuzija, otežan govor, gubitak vida u jednom ili oba oka, otežano hodanje, gubitak ravnoteže ili koordinacije i teška glavobolja bez poznatog uzroka(16).



Slika 2. CT snimak ishemijskog moždanog udara. Preuzeto s dopuštenjem izdavača (41).

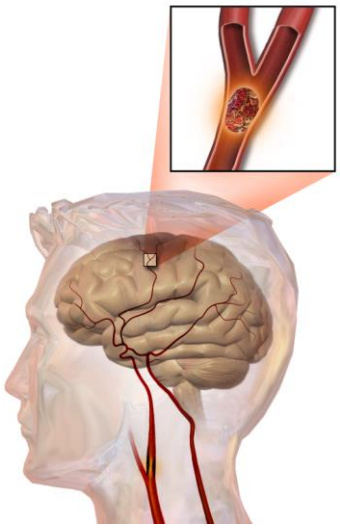
Prema mehanizmu nastanka razlikujemo: trombotički, embolijski i hemodinamički ishemijski moždani udar (7). U trombotičkom moždanom udaru, tromb se uglavnom formira oko aterosklerotičnog plaka. Dva tipa tromboze mogu uzrokovati moždani udar: bolest velikih krvnih žila i bolest malih krvnih žila. Bolest velikih krvnih žila zahvaća zajedničku i unutarnju karotidnu arteriju, vertebralnu arteriju i Willisov krug (16).

Bolesti koje mogu dovesti do nastanka tromba u velikim krvnim žilama su ateroskleroza, vazokonstrikcija, aortalna, karotidna i vertebralna arterijska disekcija, razne upalne bolesti stijenki krvnih žila, neupalne vaskulopatije, Moyamoya bolest te fibromuskularna displazija (16).

Bolesti malih krvnih žila zahvaćaju manje arterije u mozgu: grane Willisovog kruga, srednje cerebralne arterije te arterije koje se granaju od distalne vertebralne i bazilarne arterije. Bolesti koje mogu dovesti do formiranja tromba u malim krvnim žilama su lipohijalinizacija i fibrinoidna degeneracija (16).

U embolijskom moždanom udaru embolus (putujući komadić ili debris) začepljuje arteriju (Slika 3). Najčešće je to tromb ali mogu biti i druge substance kao što su mast (npr. iz koštane srži, slomljene kosti), zrak, karcinom, stanice ili nakupine bakterija (obično iz infektivnog endokarditisa). Embolusi obično potječu iz srca, ali i iz drugih područja (16).

Hemodinamički ishemijski moždani udari posljedica su pada perfuzijskoga tlaka krvi, a najčešći su uzrok, obično obostrane, stenoze viskog stupnja na karotidnim i vertebralnim arterijama te pridružene stenoze na arterijama Willsova cirkulacijskoga kruga (36).



Slika 3. Embolijski moždani udar. Preuzeto s dopuštenjem izdavača (42).

Hemoragijski moždani udar

Hemoragijski moždani udar čini oko 10 – 15 % moždanih udara. Razlikujemo krvarenje u moždani parenhim – intracerebralno krvarenje ili intracerebralni hematom (ICH) i krvarenje u subarahnoidalne prostore – subarahnoidalno krvarenje, subarahnoidalna hemoragija (SAK). Glavni je etiološki čimbenik u nastanku moždanog krvarenja povišen krvni tlak. Ostali su čimbenici arteriovenske malformacije, antikoagulacijska terapija, moždana amiloidna angiopatija, vaskulitisni granulomatozni anginitis, polyarteritis nodosa, primjena simpatomimetičkih tvari, intrakranijalni tumori, hematološki poremećaji itd. Oko 25 – 60 % bolesnika s moždanim krvarenjem završava letalno, a sam ishod bolesti ovisi o veličini i lokalizaciji hematoma (7).

Intracerebralni hematom najčešće je uzrokovan hipertenzijom, arterio-venskim malformacijama ili traumom glave. Simptomi ICH su glavobolja, povraćanje, omamljenost i progresivan gubitak svijesti, ošamućenost, konfuzija, nejednaka veličina zjenica i otežan govor (7).

Subarahnoidalno krvarenje najčešće nastaje rupturom aneurizme. Aneurizma nastaje kada dio krvne žile postane povećan zbog kroničnog i opasno visokog krvnog tlaka ili zbog slabe stijenke krvne žile, što je obično kongenitalna malformacija. To povećanje dovodi do stanjenja zida krvnožilne stijenke i posljedične rupture. Najčešći su simptomi subarahnoidalnog krvarenja jaka glavobolja, ukočen vrat, slabost, mučnina i povraćanje, fotofobija, gubitak svijesti, otežan govor, zamagljen vid ili dvoslike (Slika 4) (36).



Slika 4. CT snimak hemoragijskog moždanog udara. Preuzeto s dopuštenjem izdavača (43).

2.2.4. Dijagnostika moždanog udara

U dijagnostici moždanog udara važna je anamneza te opći i neurološki klinički pregled. Nakon uzimanja anamneze i kliničkog pregleda, bolesnika se upućuje na hitne dijagnostičke pretrage koje su potrebne za razlikovanje različitih tipova moždanog udara. U kliničkoj procjeni moždanog udara i u praćenju stanja bolesnika primjenjuje se ocjenska ljestvica za moždani udar NIHSS *(National Institute of Health Stroke Scale*)(7).

Kompjutorizirana tomografija (CT)

CT radiografija potvrđuje ili isključuje krvarenje kao uzrok moždanog udara. Može identificirati ekstraparenhimalno krvarenje, neoplazme, apscese i druga stanja koja mogu imitirati moždani udar. CT snimak snimljen prvih nekoliko sati nakon infarkta obično ne pokazuje nikakve abnormalnosti te se infarkt ne može potvrditi tijekom prvih 24 – 48h. Kontrastom pojačan CT može dobro prikazati subakutne infarkte te omogućiti vizualizaciju venskih struktura. CT angiografija s iv. primjenom jodnog kontrasta omogućuje vizualizaciju cervikalnih i intrakranijalnih arterija, intrakranijalnih vena i aortnog luka. Nakon bolusa kontrasta, deficit u moždanoj perfuziji koji je nastao zbog vaskularne okluzije može biti prikazan i može se iskoristiti za predviđanje regije mozga u kojoj se dogodio infarkt te procijeniti budući rizik od infarkta (ishemijska penumbra). CT također može detektirati SAK i može identificirati intrakranijalne aneurizme. Zbog svoje je brzine i široke raspoloživosti, nekontrastni CT glave metoda izbora u osoba s akutnim moždanim udarom (14).

Magnetska rezonancija

MR vrlo dobro prikazuje opseg i mjesto infarkta u svim područjima mozga uključujući stražnju jamu i površinu moždane kore. Također prikazuje intrakranijalno krvarenje i druge abnormalnosti, ali ima manju senzitivnost u prikazivanju akutnog krvarenja. Difuzijsko snimanje ima veću senzitivnost za identificiranje ranog moždanog udara. Moždana angiografija može poslužiti u prikazivanju stenoza ekstrakranijalnih i intrakranijalnih krvnih žila (14).

Ultrazvučna dijagnostika

Ultrazvučne tehnike vrlo su korisne za brzu i preciznu evaluaciju ekstrakranijalnih i intrakranijalnih arterija u akutnom stadiju moždanog udara. Štoviše, pulsed-wave dopler kombiniran s B-modom ehotomografije omogućuje ispitivanje krvnožilne stijenke i lumena. U novije je vrijeme color dopler omogućio vizualizaciju protoka krvi i trodimenzionalno ultrazvučno snimanje. Također prikazuje plak i njegovu kvantifikaciju volumena. Transkranijalni dopler služi kao neinvazivna tehnika za prikazivanje intrakranijalnih arterija. Uključuje detekciju intrakranijalne stenoze ili okluzije, promjena u kolateralnoj cirkulaciji, detekciju vazospazma i potvrđivanje moždane smrti (44).

Ostale pretrage uključuju analizu cerebralnog likvora, EKG (zbog velikog rizika od srčanog udara u bolesnika s moždanim udarom) i laboratorijske testove (7).

2.2.5. Liječenje moždanog udara

Liječenje moždanog udara u specijaliziranim jedinicama za liječenje moždanog udara (JLMU) značajno smanjuje rizik od smrti. Iako je dokazana učinkovitost u liječenju u takvim jedinicima (18 % manji mortalitet i 29 % manji mortalitet i ovisnost o tuđoj njezi). U Europi se u JLMU liječi se samo 14 % bolesnika s moždanim udarom. Jedinice za liječenje moždanog udara karakterizira: odjel posvećen samo pacijentima s akutnim moždanim udarom; multidisciplinarni tim koji se sastoji od neurologa specijaliziranih u liječenju cerebrovaskularne bolesti te primjereno obrazovanih medicinskih sestara i fizioterapeuta i drugih stručnjaka, sveobuhvatna jedinica koja omogućuje liječenje u akutnom stanju, ranu mobilizaciju i rehabilitaciju, dijagnostiku i sekundarnu prevenciju, automatsko praćenje vitalnih funkcija unutar prva 72 sata te trombolizu za određene pacijente (45).

Tijekom prvih 6 – 12 sati od moždanog udara, fokus bi trebao biti na dijagnozi i redukciji moždanog oštećenja. U akutnoj fazi, tj. 12 – 72 h nakon moždnog udara, trebalo bi se fokusirati na prevenciju komplikacija, ranu mobilizaciju i početak rehabilitacije. U subakutnoj fazi, odnosno od trećeg do četrnaestog dana, njega je usmjerena na rehabilitaciju kombiniranu s prevencijom komplikacija te također prevenciju drugih vaskularnih bolesti. Od vitalnih funkcija važno je kontrolirati krvni tlak, puls, tjelesnu temperaturu, acido-bazni status i koncentraciju glukoze u krvi (46).

Ishod IMU znatno se poboljšava primjenom trombolitičke terapije rekombinantnim tkivnim aktivatorom plazminogena (rt-PA) unutar prva tri sata nakon nastanka moždanog udara. Preporučena doza rt-PA je 0.9 mg/kg (maksimalno 90 mg) u infuziji tijekom 60 minuta, dok se 10 % ukupne doze aplicira kao inicijalni intravenozni bolus unutar jedne minute (45).

Prednosti acetilsalicilne kiseline u niskoj dozi poznate su u prevenciji ponavljajućih vaskularnih bolesti u pacijenata s tranzitornom ishemijskom atakom, ishemičnim moždanim udarom i infarktom miokarda. Pozitivan učinak u terapiju prepoznat je i nakon početka moždanog udara. Aspirin se primjenjuje u dozi od 300 mg unutar prvih 48 sati od početka

nastanka moždanog udara. Aspirin je kontraindiciran u pacijenata s hemoragijskim moždanim udarom. Hemoragijski moždani udar može se isključiti CT dijagnostičkim postupkom (47).

Glavni je cilj liječenja hemoragijskog moždanog udara je kontrolirati krvarenje i smanjiti pritisak u lubanji. Liječenje hemoragijskog moždanog udara ovisi o njegovom uzroku (visoki krvni tlak, ozljeda glave, uporaba antikoagulantnih sredstava, malformacija krvnih žila). Kod liječenja intracerebralnog krvarenja tromboliza je kontraindicirana te treba što prije pristupiti kirurškom uklanjanju hematoma. Operacije uključuju kraniotomiju, dekompresivnu kranioektomiju, stereotaksijsku ili transkatetersku aspiraciju, laparoskopsku aspiraciju itd. Ovisno o ozbiljnosti moždanog udara i bolesnikova stanja, kirurška operacija može se izvesti u prva 48 – 72 h nakon krvarenja ili za jedan do dva tjedna dok se bolesnikovo stanje ne stabilizira (16).

Kirurški zahvat ("klemanje") aneurizmi preporučuje se učiniti nakon aneurizmatskog subarahnoidalnog krvarenja. U posljednje vrijeme sve se više primjenjuje endovaskularni pristup u liječenju aneurizmi (7).

2.2.6. Komplikacije moždanog udara

Najčešće komplikacije moždanog udara su: citotoksični edem, pneumonija, infekcija urinarnog trakta, generalizirani ili parcijalni epileptični napadaji, depresija, dekubitusi, kontrakture udova, bol u ramenu, duboka venska tromboza (7).

Moždani edem raste progresivno u prva 24 h i nastavlja rasti tri dana nakon početka moždanog udara . Doseže maksimum 4. – 5. dana i ostaje eleviran 9. – 14. i potom nestaje. Mehanizam nastanka moždanog edema kompliciran je i uključuje vazogene čimbenike, formaciju trombina, eritrocitnu lizu te toksičnost hemoglobina. Osnovni je pristup liječenju edema inhibicija upale, trombinska aktivacija te povećanje osmolalnosti (48). Osmoterapija se koristi u smanjenju intrakranijalnog tlaka. Sredstvo koje se najčešće koristi u osmoterapiji je manitol. Manitol je osmotički diuretik koji se eliminira bubrezima. Za smanjenje intrakranijalnog tlaka mogu se primjeniti i barbiturati (7).

Otprilike jedna trećina bolesnika s moždanim udarom oboli od pneumonije koja je najčešći uzrok smrti od komplikacija moždanog udara. Respiratorna insuficijencija zbog moždanog

udara dovodi do intubacije u 6 % bolesnika s ishemijskim moždanim udarom te 30 % s hemoragijskim moždanim udarom. Respirator nosi rizik za nastanak pneumonije te kako bi se smanjio rizik od nastanka pneumonije, pacijentima s oslabljenim ili otežanim disanjem uvodi se nazogastrična sonda (49). U akutnoj fazi moždanog udara kao komplikacija ishemičnog moždanog udara mogu se pojaviti parcijalni ili generalizirani epileptični napadaju te se u njihovoj terapiji primjenjuju antiepileptici. Pojava epileptičnih napadaja prisutna je u 2 do 4 % ishemijskih moždanih udara (50).

Urinarne infekcije česte su komplikacije nakon moždanog udara s incidencijom od 3 do 44 %. te zahtijevaju uvođenje trajnog urinarnog katetera (51). U liječenju urinarnih infekcija primjenjuju se antibiotici. Za prevenciju dekubitusa potrebno je često okretanje bolesnika, a koža inkontinentnih bolesnika treba se održavati suhom. Bolesnici sa smanjenom mobilnošću u opasnosti su od duboke venske tromboze. Za njenu prevenciju primjenjuje se nefrakcionirani heparin u niskoj dozi (52).

2.2.7. Rehabilitacija nakon moždanog udara

Rehabilitacija nakon moždanog udara multidisciplinarni je proces koji, koristeći se neuroplastičnošću mozga, facilitira restauraciju funkcije ili adaptaciju na gubitak fiziološke ili psihosocijalne funkcije. Cilj rehabilitacije ponovno je uspostavljanje aktivnosti dnevnog života i participacije u društvu, što poboljšava kvalitetu života (38). Rehabilitaciju treba započeti odmah nakon stabilizacije neuroloških deficita (53).

Potrebno je utvrditi bolesnikovo početno i opće stanje uz poseban osvrt na orijentaciju i više mentalne funkcije, komunikaciju, stanje kranijalnih živaca, oštećenje živčano-mišićnog sustava, oštećenje osjeta, održavanje ravnoteže, koordinaciju i držanje. Ocjena bolesnikovog stanja služi kao vodič u akutnoj, subakutnoj i kroničnoj fazi, a primjenjuje se modelom Međunarodne klasifikacije funkcije, onesposobljenosti i zdravlja (MKF klasifikacija) (38).

U ranoj fazi potrebno je spriječiti dekubituse, kontrakture, trombozu, infekcije mokraćnog trakta i pneumoniju, što se postiže okretanjem u krevetu. Bolesnika treba postepeno vertikalizirati. U kasnoj fazi, bolesnik prelazi s fizioterapeutom na kompleksnije položaje i kretnje. Za oporavak bolesnika važna je i potpora obitelji koja pruža psihički oslonac (53).

2.3. Povezanost migrene i moždanog udara

Migrena i moždani udar česti su neurovaskularni poremećaji koje povezuju zajednički patofiziološki procesi. Povećani rizik od ishemijskog moždanog udara, hemoragijskog udara i subkliničkih ishemijskih lezija često se povezuje s osobama koje boluju od migrene. Naime u istraživanjima, migrena s aurom povezana je s otprilike dvostrukim rizikom od moždanog udara, ali nije pronađen rizik kod migrene bez aure. Poveznica je najizraženija u žena mlađih od 45 godina i kod onih s čestim napadajima. Međutim, incidencija moždanog udara u osoba mlađih od 45 godina je mala: 19 na 100 000 godišnje u osoba s migrenom, a u osoba bez migrene 6 na 100 000 godišnje (54).

Novija istraživanja također pokazuju povećani rizik od moždanog krvarenja (subarahnoidalno krvarenje ili intracerebralno krvarenje). Metaanalizom utvrđen je povećan rizik od moždanog krvarenja u osoba s migrenom, no bez jasne poveznice s aurom (54).

Pušenje i upotreba oralnih kontraceptiva povećava rizik od moždanog udara kod populacije s migrenom s aurom, a u kombinaciji povećava rizik sedam puta, u usporedbi sa ženama koje boluju od migrene s aurom, a ne puše i ne koriste kontracepcijske pilule (54).

Razlikujemo tri glavna entiteta koja povezuju migrenu i moždani udar, a to su : koegzistirajući moždani udar i migrena, moždani udar s kliničkim karakteristikama migrene (TIA), i migrenom uzrokovan moždani udar. Migrenski infarkt najbolje predstavlja koncept migrenom uzrokovanog moždanog udara i opisan je u Internacionalnoj klasifikaciji glavobolja (55).

2.3.1. Migrenom uzrokovan moždani udar - migrenski infarkt

Migrenski infarkt rijetki je podtip moždanog udara. International Headache Society (ICS) definira migrenski infarkt kao ishemijski moždani udar koji se pojavljuje tijekom napadaja migrene s aurom kada simptomi aure perzistiraju duže od sat vremena, s tim da ishemijska lezija mora biti dokazana slikovnim neuroradiološkim metodama. Migrenski infarkt pojavljuje se vrlo rijetko, u manje od 1 % svih ishemijskih moždanih udara. Međutim, u mlađoj je populaciji češći i pojavljuje se u 20 % svih ishemijskih moždanih udara. Migrenski

infarkt zahvaća dva do tri puta više žene, što se objašnjava većom prevalencijom migrene u žena. Prognoza je dobra u većini slučajeva. Bolesnici se u potpunosti oporavljaju ili ostaju rezidualni simptomi poput defekta u vidnom polju, poremećaji osjeta i slabost. Jedna od najprihvaćenijih patofizioloških teorija migrenskog infarkta uključuje kortikalnu širećу depresiju. Kortikalna širećа depresija karakterizirana je valom neuronalne depolarizacije koja se širi od okcipitalnih dijelova mozga prema naprijed preko korteksa. Posljedična redukcija u cerebralnom protoku krvi odgovara kliničkim simptomima aure, što može u rijetkim slučajevima dovesti do ishemije i rezultirati moždanim udarom. Genetički faktori, hormonski status i neuronska aktivnost utječu na prag kortikalne širećе depresije. Lokacija lezija u posteriornoj cirklulaciji podržava teoriju kortikalne širećе depresije zbog toga što većina simptoma aure potječe iz posteriorne regije mozga (5).

Ostale teorije o mehanizmu nastanka uključuju ulogu hiperkoagulabilnosti povezane s vaskularnim endotelom tijekom faze aure i druge vaskularne rizične faktore. Moguća je i poveznica sa stanjima kao što su perzistentni foramen ovale i cervikalna arterijska disekcija. Pojedini genetski sindromi također mogu imati ulogu u nastanku migrenskog infarkta kao što je CADASIL. Postoji mogućnost da i neki od medikamentnih sredstava poput triptana i oralnih kontraceptiva nose povećan rizik od moždanog udara u osoba s migrenom (5).

2.3.2. Koegzistirajuća migrena i moždani udar

Nekoliko vaskularnih poremećaja mogu uzrokovati moždani udar i povezani su s visokim rizikom za nastanak migrene, većinom migrene s aurom. Arteriovenske malformacije klasični su uzroci simptomatske migrene. Ishemijski udar i migrena također su glavne kliničke karakteristike nekih sindroma: CADASIL (eng. *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Sub-cortical Infarcts and Leukoencephalopathy*), MELAS (eng. *Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke*) itd. Ishemijski moždani udar i migrena također se mogu pojaviti u mnogim vaskularnim poremećajima: perzistentnom foramenu ovale i prolapsu mitralne valvule te krvnim bolestima kao što su esencijalna trombocitemija, trombocitopenija, leukemija i sistemski lupus eritematosus (55).

2.3.3. Moždani udar sa simptomima migrene

Tranzitorna ishemijska ataka ili TIA fokalna je ishemija mozga s popratnim motoričkim deficitom koji se povlači za manje od jednog sata. TIA odgovara ishemijskom moždanom udaru, samo što simptomi traju manje od jednog sata,a kod mnogih TIA i manje od pet minuta. TIA se pojavljuje češće u starijih ljudi i značajno povećava rizik od moždanog udara unutar 24 sata od pojave simptoma. U većini slučajeva radi se o embolusima iz karotidnih ili vertebralnih arterija kao kod većine ishemijskih moždanih udara. Simptomi migrene i TIA-e vrlo su slični. U starijih ljudi migrena s aurom može se pogrešno protumačiti kao tranzitorna ishemijska ataka, osobito ako se aura događa bez glavobolje (56).

2.3.4. Patogeneza migrenom uzrokovanog moždanog udara

Različite teorije objašnjavaju povećani rizik nastanka moždanog udara u osoba s migrenom. Spominju se tri moguća objašnjenja. Jedno je da sama patofiziološka podloga migrene može dovesti do moždanog udara. Drugo je da postoje zajedničke komorbiditetne bolesti kod migrene i moždanog udara i treće, neki sindromi mogu se manifestirati glavoboljom sličnoj migreni i cerebrovaskularnim bolestima. Lijekovi protiv migrene, osobito vazokonstriktori mogu biti povezani s povećanim rizikom od nastanka moždanog udara. Buduće studije trebaju se usredotočiti na utjecaj migrene na različite mehanizme moždanog udara i na optimalnu prevenciju moždanog udara u osoba s migrenom (1).

2.3.5. Komorbiditeti uz migrenu i moždani udar

Perzistentni foramen ovale

Perzistentni formen ovale (PFO) česti je kongenitalni srčani defekt koji pogađa 15 – 20 % zdrave populacije i prepoznat je kao važan etiološki faktor u ishemijskom moždanom udaru u mladih osoba, poglavito u kombinaciji s atrijskom septalnom aneurizmom. Međutim, uzročna veza između prisutnosti PFO i ishemijskog moždanog udara još uvijek je nejasna i dovodi se u pitanje. Perzistentni foramen ovale dva je puta češći u osoba s migrenom i aurom te je migrena s aurom dva puta češća u osoba s PFO nego u kontrolnim skupinama. Hipoteza koja objašnjava nastanak moždanog udara u osoba s PFO paradoksalna je embolija koja potječe iz desno-lijevog shunta koji može omogućiti prolaz većoj koncentraciji vazoaktivnih tvari u

moždani arterijski sustav. Nekoliko istraživanja pokušalo je istražiti vezu između PFO i migrene s aurom. Iako neke retrospektivne studije pokazuju da zatvaranje perzistentnog foramena ovale pozitivno utječe na migrenu, druge studije u velikim kontrolnim grupama nisu pokazale povezanost. Također, uloga PFO u nastanku ishemijskog moždanog udara u migreničara još uvijek nije utvrđena (57).

Arterijska disekcija

Povećana incidencija spontane cervikalne karotidne ili vertebralne arterijske disekcije pronađena je u pacijenata s migrenom. Arterijska disekcija uzrokuje manje od 2 % svih moždanih udara, no u mladih i osoba srednjih godina uzrokuje čak jednu četvrtinu svih moždanih udara. Metaanalizom utvrđeno je da je migrena povezana sa dvostrukim rizikom od cervikalne arterijske disekcije. Migrena bez aure pokazuje najveći rizik u većini studija. Mogući mehanizmi uključuju povećanje serumske elastaze i genetske promjene kao što su MTHFR polimorfizam (58).

2.3.6. Genetski poremećaji koji se manifestiraju s migrenom i moždanim udarom

CADASIL je autosomno dominantna bolest koja je uzrokovana mutacijom na Notch3 genu kromosoma 19, koji kodira transmembranski receptorski protein što dovodi do abnormalnosti glatkih mišićnih stanica arteriola i fibroze zidova malih i srednjih penetrantnih arterija uz postepeno sužavanje njihovog lumena, obliteraciju ili trombozu. Migrena i ishemijski udar česte su značajke CADASIL-a, poremećaja malih moždanih arterija. U studiji provedenoj na 300 simptomatskih pacijenata s CADASIL-om, migrena je bila primarni razlog posjete liječniku u dvije trećine pacijenata, prisutna u tri četvrtine pacijenata, a u 90 % pacijenata s migrenom, dijagnosticirana je migrena s aurom. Tranzitorne ishemijske atake i ishemijski moždani udari pojavljuju se u 60 – 85 % pacijenata s CADASIL-om. Migrena se u CADASIL-u češće pojavljuje u žena (59).

MELAS sindrom multisistemska je bolest koja se nasljeđuje od majke, a uzrokovana je mutacijom mitohondrijske DNA molekule. Karakterizira je mitohondrijska encefalomiopatija sa laktičnom acidozom i napadajima nalik moždanom udaru. Migrena i MELAS dijele neke kliničke sličnosti. Cerebralne infarkcije, koje se najčešće pojavljuju u stražnjoj cerebralnoj

regiji, glavna su značajka MELAS-a i mogu uzrokovati komplikacije migrene. Migrenska glavobolja s povraćanjem također je karakteristika MELAS-a (60).

2.3.7. Lijekovi koji se povezuju s povećanim rizikom od moždanog udara u osoba s migrenom

Oralni kontraceptivi

Endogeni ženski hormoni imaju protektivnu ulogu u vaskularnim bolestima, međutim mnoga istraživanja ukazuju na povećani rizik od venskih i arterijskih komplikacija povezanih s oralnim kontraceptivima, tj. pilulama koje sadrže visoke doze etinilestradiola. Rizik od venske tromboembolije te ishemijskog moždanog udara povezuje se s visokim dozama etinilestradiola. (≥ 50 mikrograma etinilestradiola). Mnoga istraživanja pokazuju povećan rizik od moždanog udara u migreničara koji koriste kombinirane oralne kontraceptive (COC). Na temelju metaanaliza, žene s anamnezom migrene koje koriste COC imaju dva do četiri puta veći rizik od ishemijskog moždanog udara nego osobe koje ne koriste COC, a boluju od migrene. Prisutnost rizičnih faktora, kao što su uporaba kontracepcijskih pilula i pušenje imaju višestruke šanse za moždani udar povezan s migrenom (33,61).

Triptani

Triptani se koriste u akutnom liječenju migrene. Mehanizam djelovanja je vazokonstrikcija meningealnih krvnih žila. S obzirom na njihov mehanizam djelovanja, pretpostavljeno je da mogu povećati učestalost moždanih udara. Ipak, brojne studije pokazale su sigurnost u njihovoj dugotrajnoj upotrebi te da ne predstavljaju povećani rizik od moždanog udara (62,63).

3. RASPRAVA

Migrena je primarna glavobolja koju karakteriziraju ponavljajući napadaji glavobolje praćeni mučninom, povraćanjem i katkada raznim kombinacijama drugih neuroloških simptoma (7).

Patofiziologija migrene kompleksna je te se objašnjava aktivacijom trigeminovaskularnog sustava, dok se nastanak aure objašnjava kortikalnom širećom depresijom koju prati inhibicija neuronalne aktivnosti i promjena u moždanom krvnom protoku. U nastanku migrene ulogu imaju i okolišni i genetički faktori (17).

Moždani udar drugi je najčešći uzročnik smrti te treći uzrok invalidnosti. Migrena i moždani udar česti su onesposobljavajući neurološki poremećaji koji za društvo predstavljaju socio-ekonomski teret (37,38).

Povećani rizik od moždanog udara često se povezuje s osobama koje boluju od migrene. Istraživanja su pokazala da je migrena s aurom povezana s otprilike dvostrukim rizikom od moždanog udara. Žene mlađe od 45 godina s čestim napadajima migrene pokazuju najveći rizik od moždanog udara (54). Razlikujemo tri glavna entiteta koja povezuju migrenu i moždani udar, a to su: koegzistirajući moždani udar i migrena, moždani udar s kliničkim karakteristikama migrene (tranzitorna ishemijska ataka) i migrenom uzrokovan moždani udar (55).

Migrenski infarkt najbolje predstavlja koncept migrenom uzrokovanog moždanog udara. Međunarodno društvo za glavobolju (*International Headache Society*) definira migrenski infarkt kao ishemijski moždani udar koji se pojavljuje tijekom napadaja migrene s aurom kada simptomi aure perzistiraju duže od sat vremena, s tim da ishemijska lezija mora biti dokazana slikovnim neuroradiološkim metodama. Mehanizam nastanka migrenskog infarkta objašnjava se kortikalnom širećom depresijom. Naime, kortikalna šireća depresija karakterizirana je valom neuronalne depolarizacije koja se širi od okcipitalnih dijelova mozga prema naprijed preko korteksa, uslijed čega može doći do redukcije u cerebralnom protoku krvi što može u rijetkim slučajevima dovesti do ishemije i moždanog udara (5).

Pojedini genetski sindromi također mogu imati ulogu u nastanku migrenskog infarkta kao što je CADASIL (cerebralna autosomno-dominantna arteriopatija sa subkortikalnim infarktima i

leukoencefalopatijom). Ishemijski moždani udar i migrena su česte značajke CADASIL-a, poremećaja malih moždanih arterija (59).

Pojedina stanja kao što su arterijska disekcija i perzistentni foramen ovale također mogu imati ulogu u nastanku migrenskog infarkta. Arterijska disekcija uzrokuje 1/4 svih moždanih udara u mladih osoba i osoba srednjih godina te je istraživanjem utvrđeno da je migrena povezana s dvostrukim rizikom od cervikalne arterijske disekcije.. Perzistentni foramen ovale česti je kongenitalni srčani defekt te je prepoznat kao važan etiološki faktor u ishemijskom moždanom udaru, poglavito u kombinaciji s atrijskom septalnom aneurizmom. Perzistentni foramen ovale također je dva puta češći u osoba s migrenom i aurom. Povezanost perzistentnog foramena ovale i moždanog udara objašnjava se paradoksalnom embolijom koja potječe iz desno-lijevog shunta koji može omogućiti prolaz većoj koncentraciji vazoaktivnih tvari u moždani arterijski sustav (57,58).

Pojedini lijekovi se također povezuju s povećanim rizikom od moždanog udara u osoba s migrenom. Rizik od venske tromboembolije i ishemijskog moždanog udara povezuje se s visokim dozama etinilestradiola u oralnim kontracepcijskim sredstvima. Na temelju istraživanja, žene s migrenom koje koriste kombinirana oralna kontracepcijska sredstva imaju dva do četiri puta veći rizik od ishemijskog moždanog udara od osoba koje ne koriste kombinirana oralna kontracepcijska sredstva, a boluju od migrene (33,61). Pretpostavljeno je da i triptani koji se koriste u akutnom liječenju migrene zbog svog mehanizma djelovanja mogu povećati učestalost moždanih udara (62,63).

4. ZAKLJUČAK

Migrena i moždani udar jedne su od najčešćih onesposobljavajućih bolesti u svijetu. Učestalost migrene veća je u žena što se objašnjava djelovanjem spolnih hormona. Brojna istraživanja pokazala su povećan rizik od moždanog udara kod osoba s migrenom, poglavito u žena ispod 45 godina. Međutim, mehanizam povećanog rizika i dalje nije dovoljno razjašnjen. Ipak, postoje preporuke u svrhu prevencije moždanog udara u osoba s migrenom. Važno je identificirati i utjecati na vaskularne čimbenike rizika kao što su pušenje, hipertenzija, dijabetes, hiperkolesterolemija te ograničiti uporabu oralnih kontracepcijskih sredstava.

5.LITERATURA

1. Lee MJ, Lee C, Chung C-S. The Migraine–Stroke Connection. J Stroke [Internet]. Korean Stroke Society; 2016 May 31;18(2):146–56. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4901947/
2. Steiner TJ, Stovner LJ, Birbeck GL. Migraine: the seventh disabler. J Headache Pain [Internet]. Springer; 2013 Jan 10;14(1):1. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3606966/
3. Borsook D, Dodick DW. Taking the headache out of migraine. Neurol Clin Pract [Internet]. Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2015 Aug;5(4):317–25. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4549713/
4. Demarin V, Vukovic V. Migraine--a burden for the individual and the society. Acta Med Croatica. Croatia; 2008 May;62(2):137–40.
5. Laurell K, Lundstrom E. Migrainous infarction: aspects on risk factors and therapy. Curr Pain Headache Rep. 2012;16(3):255–60.
6. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation [Internet]. 2017 Mar 7;135(10):e146–603. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408160/
7. Demarin V, Trkanjec Z. Neurologija za stomatologe. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. 370 p.
8. Jančuljak D. Glavobolja. In: Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. p. 210–21.
9. The International Classification of Headache Disorders: 3rd edition. [Internet]. IHS Classification ICHD-3. 2013 [cited 2018 Jun 26]. Available from: https://www.ichd-3.org/
10. Headache Disorders – not respected, not resourced [Internet]. All-Party Parliamentary Group on Primary Headache Disorders. 2010 [cited 2018 Aug 22]. Available from: http://www.migrainetrust.org/wp-content/uploads/2015/12/2010Mar-APPGPHD_REPORT_Headache_Disorders-NotRespNotReso.pdf
11. World Health Organization, Lifting the burden. Atlas of Headache Disorders and Resources in the World 2011. Geneva: World Health Organization; 2011. 69 p.

12. Bille B. A 40-year follow-up of school children with migraine. Cephalalgia. 1997 Jun;17(4):488–91.

13. Steiner TJ, Scher AI, Stewart WF, Kolodner K, Liberman J, Lipton RB. The prevalence and disability burden of adult migraine in England and their relationships to age, gender and ethnicity. Cephalalgia. 2003 Sep;23(7):519–27.

14. Smith WS, English JD, Claiborne Johnston S. Cerebrovascular diseases. In: Hauser SL, editor. Harrison's neurology in clinical medicine. 3rd ed. New York: McGraw-Hill Education, LLC.; 2013. p. 256–93.

15. Honkasalo ML, Kaprio J, Winter T, Heikkila K, Sillanpaa M, Koskenvuo M. Migraine and concomitant symptoms among 8167 adult twin pairs. Headache. 1995 Feb;35(2):70–8.

16. Brinar V. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. 545 p.

17. Kojic Z, Stojanovic D. Pathophysiology of migraine--from molecular to personalized medicine. Med Pregl. 2013;66(1–2):53–7.

18. Andress-Rothrock D, King W, Rothrock J. An Analysis of Migraine Triggers in a Clinic-Based Population. Headache J Head Face Pain [Internet]. Wiley/Blackwell (10.1111); 2010 Sep 2;50(8):1366–70. Available from: https://doi.org/10.1111/j.1526-4610.2010.01753.x

19. Dodick DW, Silberstein SD. Migraine. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2016. 320 p.

20. Tehom. Migraine aura [Internet]. 2008 [cited 2018 Jul 2]. Available from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5343938

21. Davidoff RA. Migraine: Manifestations, Pathogenesis, and Management. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2002. 536 p.

22. Lušić I. Triptani - prekretnica u liječenju migrene. Medix. 2005;11(59):59–62.

23. Pardutz A, Schoenen J. NSAIDs in the Acute Treatment of Migraine: A Review of Clinical and Experimental Data. Pharmaceuticals [Internet]. MDPI; 2010 Jun 17;3(6):1966–87. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033962/

24. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. Contin Lifelong Learn Neurol [Internet]. American Academy of Neurology; 2015 Aug;21(4 Headache):973–89. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4640499/

25. Galletti F, Cupini LM, Corbelli I, Calabresi P, Sarchielli P. Pathophysiological basis of migraine prophylaxis. Prog Neurobiol. 2009 Oct;89(2):176–92.

26. Xiao C, Zhou C, Atlas G, Delphin E, Ye JH. Labetalol facilitates GABAergic transmission to rat periaqueductal gray neurons via antagonizing beta1-adrenergic receptors--a possible mechanism underlying labetalol-induced analgesia. Brain Res. 2008 Mar;1198:34–43.

27. Chugani DC, Niimura K, Chaturvedi S, Muzik O, Fakhouri M, Lee ML, et al. Increased brain serotonin synthesis in migraine. Neurology. 1999 Oct;53(7):1473–9.

28. Punay NC, Couch JR. Antidepressants in the treatment of migraine headache. Curr Pain Headache Rep [Internet]. 2003;7(1):51–4. Available from: https://doi.org/10.1007/s11916-003-0010-8

29. Shahien R, Beiruti K. Preventive Agents for Migraine: Focus on the Antiepileptic Drugs. J Cent Nerv Syst Dis [Internet]. Libertas Academica; 2012 Feb 26;4:37–49. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3619701/

30. Harris P, Loveman E, Clegg A, Easton S, Berry N. Systematic review of cognitive behavioural therapy for the management of headaches and migraines in adults. Br J Pain [Internet]. 2015 Nov;9(4):213–24. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616982/

31. Peterlin BL, Gupta S, Ward TN, MacGregor A. Sex Matters: Evaluating Sex and Gender in Migraine and Headache Research. Headache [Internet]. 2011 Jun;51(6):839–42. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3975603/

32. Schürks M, Buring JE, Kurth T. Migraine, Migraine Features, and Cardiovascular Disease. Headache [Internet]. 2010 Jun 1;50(6):1031–40. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2891199/

33. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. J Headache Pain. 2012;13(3):177-89.

34. Ripa P, Ornello R, Degan D, Tiseo C, Stewart J, Pistoia F, et al. Migraine in menopausal women: a systematic review. Int J Womens Health [Internet]. Dove Medical Press; 2015 Aug 20;7:773–82. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4548761/

35. Silberstein SD. The role of sex hormones in headache. Neurology. 1992 Mar;42(3 Suppl 2):37–42.

36. Bašić Kes V, Demarin V. Moždani udar. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. 430 p.

37. Mathers CD, Boerma T, Ma Fat D. Global and regional causes of death. Br Med Bull. 2009;92:7–32.

38. Schnurrer-Luke-Vrbanić T, Avancini-Dobrović V, Bakran Ž, Kadojić M. Smjernice za rehabilitaciju osoba nakon moždanog udara. Fiz rehabil med. 2015;27(3–4):237–69.

39. Sen S, Giamberardino LD, Moss K, Morelli T, Rosamond WD, Gottesman RF, et al. Periodontal Disease, Regular Dental Care Use, and Incident Ischemic Stroke. Stroke. 2018 Feb;49(2):355–62.

40. Gomes J, Wachsman AM. Types of strokes. In: Corrigan ML, Escuro AA, Kirby DF, editors. Handbook of Clinical Nutrition and Stroke. New York: Springer; 2013. p. 15–33.

41. Monfils L. MCA Territory Infarct [Internet]. 2011 [cited 2018 Jul 18]. Available from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=16444670

42. Blausen Medical Communications. Stroke [Internet]. 1997 [cited 2018 Jul 2]. Available from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=26986798

43. Heilman J. An intra parenchymal bleed with surrounding edema [Internet]. 2011 [cited 2018 Jul 25]. Available from: https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=16263217

44. Vuadens P, Bogousslavsky J. Diagnosis as a guide to stroke therapy. Lancet [Internet]. 1998 Oct 1;352:S5–9. Available from: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)90087-3

45. Roine RO, Kaste M. Stroke units and clinical assessment. In: Brainin M, Heiss W-D, editors. Textbook of Stroke Medicine. Cambridge: Cambridge University Press; 2009. p. 219–29.

46. Breitenfeld T, Vargek-Solter V, Supanc V, Roje-Bedekovic M, Demarin V. Stroke unit--where all stroke patients should be treated. Acta Clin Croat. 2009 Sep;48(3):341–4.

47. O'Brien R, Steiner T, Lees KR. Acute therapies and interventions. In: Textbook of Stroke Medicine. New York: Cambridge University Press; 2010. p. 230–43.

48. Zheng H, Chen C, Zhang J, Hu Z. Mechanism and Therapy of Brain Edema after Intracerebral Hemorrhage. Cerebrovasc Dis [Internet]. 2016;42(3–4):155–69. Available from: https://www.karger.com/DOI/10.1159/000445170

49. Armstrong JR, Mosher BD. Aspiration Pneumonia After Stroke: Intervention and Prevention. The Neurohospitalist [Internet]. 2011 Apr;1(2):85–93. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3726080/

50. Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. Stroke. 2004 Jul;35(7):1769–75.

51. Stott DJ, Falconer A, Miller H, Tilston JC, Langhorne P. Urinary tract infection after stroke. QJM An Int J Med [Internet]. 2009 Apr 1;102(4):243–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcp012

52. Kappelle LJ. Preventing deep vein thrombosis after stroke: strategies and recommendations. Curr Treat Options Neurol. 2011 Dec;13(6):629–35.

53. Dubravica M. Rehabilitacija nakon moždanog udara. Medicus. 2001;10(1):107–10.

54. Winsvold BS, Marvik A, Zwart JA, Aamodt AH. Migraine and stroke [Internet]. Tidsskriftet. 2018 [cited 2018 Jul 20]. Available from: https://tidsskriftet.no/en/2018/02/oversiktsartikkel/migraine-and-stroke

55. Spalice A, Del Balzo F, Papetti L, Zicari AM, Properzi E, Occasi F, et al. Stroke and migraine is there a possible comorbidity? Ital J Pediatr [Internet]. 2016;42(1):41. Available from: https://doi.org/10.1186/s13052-016-0253-8

56. Tranzitorna ishemična ataka [Internet]. MSD Priručnik dijagnostike i terapije. [cited 2018 Jul 20]. Available from: http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/neurologija/mozdani-udar/tranzitorna-ishemicna-ataka

57. Della-Morte D, Katsnelson MJ, Rundek T. Migraine and stroke. Period Biol. 2012;114(3):361–7.

58. Vega J. Arterial Dissection and Stroke [Internet]. Verywellhealth. 2017 [cited 2018 Jul 15]. Available from: https://www.verywellhealth.com/arterial-dissection-and-stroke-3146026

59. Tan RYY, Markus HS. CADASIL: Migraine, Encephalopathy, Stroke and Their Inter-Relationships. Fuh J-L, editor. PLoS One [Internet]. 2016 Jun 16;11(6):e0157613. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4911105/

60. Klopstock T, May A, Seibel P, Papagiannuli E, Diener HC, Reichmann H. Mitochondrial DNA in migraine with aura. Neurology. 1996 Jun;46(6):1735-8.

61. Hutchinson S. Use of Oral Contraceptives in Women with Migraine [Internet]. American Headache Society. [cited 2018 Jun 22]. Available from: https://americanheadachesociety.org/wp-content/uploads/2016/07/Susan_Hutchinson_-_Use_of_Oral_Contraceptives_in_Women_with_Migraine.pdf

62. Jamieson DG. The safety of triptans in the treatment of patients with migraine. Am J Med. 2002;112(2):135–40.

63. Albieri V, Olsen TS, Andersen KK. Risk of Stroke in Migraineurs Using Triptans. Associations with Age, Sex, Stroke Severity and Subtype. EBioMedicine. 2016 Apr 27;6:199–205.

9. ŽIVOTOPIS

Dunja Plavšić rođena je 14. studenoga 1992. u Osijeku gdje završava Osnovnu školu Vijenac i III. gimnaziju. Godine 2011. upisala je Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Služi se engleskim i nizozemskim jezikom. Ima crveni pojas u karateu.