

Η ημικρανία ως παράγοντας κινδύνου για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Σκοπός της εργασίας είναι η διερεύνηση της υπόθεσης ότι η ημικρανία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Η ανασκόπηση της διαθέσιμης διεθνούς βιβλιογραφίας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η ημικρανία μπορεί να ευθύνεται για την εκδήλωση ισχαιμικού ΑΕΕ. Ο σχετικός κίνδυνος για ισχαιμικό ΑΕΕ σε ασθενείς με ημικρανία με αύρα κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 1,0–14,85, ενώ ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος σε ασθενείς χωρίς αύρα κυμαίνεται από 0,8–8,6. Η ημικρανία συνδέεται με το ισχαιμικό ΑΕΕ με δύο σκέλη, (α) την εμφάνιση ημικρανικού εμφράκτου και (β) την πιθανότητα να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ. Η παρουσία «σιωπηλών» βλαβών της λευκής ουσίας σε ασθενείς με ημικρανία φαίνεται να ενισχύει την πιθανότητα συσχέτισης της ημικρανίας με το ισχαιμικό ΑΕΕ. Ο αγγειόσπασμος, η εξαπλούμενη φλοιική ισχαιμία, η αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων, η αύξηση της προθρομβίνης F1.2 του ορού, είναι μερικοί από τους πιθανούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που ενοχοποιούνται για τη σχέση της ημικρανίας και του ΑΕΕ. Επίσης, η συχνή συνύπαρξη της ημικρανίας με νοσήματα που προκαλούν ισχαιμικό ΑΕΕ (MELAS, CADASIL, ανοικτό ωοειδές τρήμα, διαχωριστικό ανεύρυσμα κ.ά.) καθιστά περισσότερο σύνθετη την παθοφυσιολογία. Το κάπνισμα, η λήψη αντισυλληπτικών σκευασμάτων και ο συνδυασμός αυτών σε ασθενείς με ημικρανία αναφέρεται ότι προκαλεί σημαντική αύξηση της πιθανότητας πρόκλησης ισχαιμικού ΑΕΕ, ιδιαίτερα σε νέες γυναίκες. Αν και δεν συνιστάται προς το παρόν αλλαγή της διαγνωστικής προσέγγισης της ημικρανίας, χρήσιμο είναι να εντοπίζονται και να αντιμετωπίζονται όσο το δυνατόν νωρίτερα οι διάφοροι παράγοντες κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ σε ασθενείς με ημικρανία.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σχέση ανάμεσα στην ημικρανία και το ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) έχει γίνει αντικείμενο έρευνας σε πολλές μελέτες τα τελευταία χρόνια, όπου αναδεικνύεται η πιθανότητα η ημικρανία να είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ, ιδιαίτερα σε νέες γυναίκες.¹ Τα κριτήρια διάγνωσης της ημικρανίας αναγράφονται στους πίνακες 1 και 2. Η ημικρανία συνδέεται με το ισχαιμικό ΑΕΕ με δύο σκέλη, (α) την εμφάνιση ημικρανικού εμφράκτου και (β) την πιθανότητα να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ.

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την εύρεση του σχετικού κινδύνου εκδήλωσης ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ημικρανία

Κ. Στέλλιος,
Χ. Πιπερίδου

Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική,
Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης

Risk of ischemic stroke in patients
with migraine

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ημικρανία
Ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο

Υποβλήθηκε 7.6.2005
Εγκρίθηκε 1.6.2006

και την αξιολόγηση της πιθανής αιτιολογικής σχέσης τους.

2. ΗΜΙΚΡΑΝΙΚΟ ΕΜΦΡΑΚΤΟ

Το ημικρανικό έμφρακτο (migrainous infarction) είναι γνωστή επιπλοκή της ημικρανίας, αποτελώντας την αιτία του ενός τρίτου των εγκεφαλικών επεισοδίων που σχετίζονται με την ημικρανία.³ Περιγράφεται ως η παρουσία ενός ή περισσότερων συμπτωμάτων της ημικρανικής αύρας σχετιζόμενων με ισχαιμικό έμφρακτο σε σχετική περιοχή του εγκεφάλου κατά τη νευροαπεικόνιση. Το ισχαιμικό ΑΕΕ σε ασθενείς με ημικρανία μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε εγκεφαλικό έμφρακτο άλλης αιτίας που συνυπάρχει με την ημικρανία, εγκεφαλικό έμφρακτο άλλης αιτίας παρουσιαζόμενο με συμπτώματα

Πίνακας 1. Διαγνωστικά κριτήρια ημικρανίας χωρίς αύρα.²

-
- A. Τουλάχιστον 5 επεισόδια ημικρανίας που εκπληρώνουν τα κριτήρια Β-Δ
- B. Επεισόδια κεφαλαλγίας διάρκειας 4-72 ωρών (χωρίς θεραπεία ή με αποτυχημένη θεραπεία)
- Γ. Η κεφαλαλγία έχει τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:
- Μονόπλευρη εντόπιση
 - Σφύζουσα ποιότητα
 - Ήπια ή έντονη ένταση
 - Επιδείνωση από την καθημερινή φυσική δραστηριότητα ή πρόκληση αποφυγής αυτής
- Δ. Κατά τη διάρκεια της κεφαλαλγίας, τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:
- Ναυτία και/ή έμετος
 - Φωτοφοβία και φωνοφοβία
- E. Δεν αποδίδεται σε άλλες διαταραχές
-

Πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια ημικρανίας με αύρα.²

-
- A. Τουλάχιστον 2 επεισόδια που εκπληρώνουν το κριτήριο Β
- B. Ημικρανική αύρα που εκπληρώνει τα κριτήρια Β και Γ για έναν από τους ακόλουθους τύπους:
- Τυπική αύρα με ημικρανική κεφαλαλγία
 - Τυπική αύρα χωρίς ημικρανική κεφαλαλγία
 - Τυπική αύρα χωρίς κεφαλαλγία
 - Οικογενής ημιπληγική ημικρανία
 - Σποραδική ημιπληγική ημικρανία
 - Βασικού τύπου ημικρανία
- Γ. Δεν αποδίδεται σε άλλες διαταραχές
-

που ομοιάζουν με αυτά της ημικρανίας με αύρα ή εγκεφαλικό έμφρακτο που συμβαίνει κατά τη διάρκεια επεισοδίου τυπικής ημικρανίας με αύρα. Μόνο το τελευταίο πληροί τα διαγνωστικά κριτήρια του ημικρανικού εμφράκτου, τα οποία αναγράφονται στον πίνακα 3.

Η επίπτωση του ημικρανικού εμφράκτου κυμαίνεται από 0,8-3,36 ανά 100.000 άτομα το έτος.^{4,5} Οι Arboix et al, σε μια προοπτική μελέτη με 1.617 ασθενείς με

Πίνακας 3. Διαγνωστικά κριτήρια ημικρανικού εμφράκτου.²

-
- A. Το παρόν επεισόδιο σε ασθενή με ημικρανία με αύρα είναι τυπικό των προηγούμενων επεισοδίων, με εξαίρεση ότι ένα ή περισσότερα συμπτώματα της αύρας παραμένει >60 min
- B. Η νευροαπεικόνιση δείχνει ισχαιμικό έμφρακτο σε σχετική περιοχή
- Γ. Δεν αποδίδεται σε άλλες διαταραχές
-

πρώτο επεισόδιο ισχαιμικού ΑΕΕ, αναφέρουν ότι η συχνότητα του ημικρανικού εμφράκτου είναι 0,6%, εμφανιζόμενο σε ποσοστό 12% των εμφράκτων ασυνήθους αιτίας και σε 13,7% των εμφράκτων σε ηλικία <45 ετών.⁶ Το ημικρανικό έμφρακτο παρουσιάζεται συχνότερα στις γυναίκες (67%) και σε ηλικίες <45 ετών (78%).⁶ Εντοπίζεται συνήθως στους τελικούς κλάδους της οπισθίας και μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας και έχει κατά κανόνα καλή έκβαση.

3. ΗΜΙΚΡΑΝΙΑ ΩΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

3.1. Επιδημιολογικά δεδομένα

Πολλές πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι η ημικρανία μπορεί να ευθύνεται για την πρόκληση ισχαιμικού ΑΕΕ.¹ Αξιοσημείωτο είναι ότι όλες οι σχετικές μελέτες απέδειξαν μεγαλύτερη αύξηση του σχετικού κινδύνου εκδήλωσης ισχαιμικού ΑΕΕ σε ημικρανικούς ασθενείς με αύρα σε σχέση με αντίστοιχες ηλικιακά διαστρωματοποιημένες ομάδες ασθενών χωρίς αύρα.⁷ Ο σχετικός κίνδυνος για ισχαιμικό ΑΕΕ σε ασθενείς με ημικρανία με αύρα κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες από 1,0-14,85, ενώ ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος σε ασθενείς χωρίς αύρα κυμαίνεται από 0,8-8,6. Σε μετα-ανάλυση 14 μελετών, που δημοσιεύτηκε το Δεκέμβριο του 2004 στο *BMJ*, αναφέρεται ότι ο σχετικός κίνδυνος πρόκλησης ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ημικρανία είναι 2,27 (1,61-3,19) και 1,83 (1,06-3,15) με και χωρίς αύρα, αντίστοιχα.¹ Τα χαρακτηριστικά και τα αποτελέσματα των μελετών φαίνονται στον πίνακα 4.

Από τη βιβλιογραφία εξάγεται επίσης το συμπέρασμα ότι η συχνότητα του ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ημικρανία είναι υψηλότερη σε νέες γυναίκες σε σύγκριση με άνδρες ή μεγαλύτερες σε ηλικία γυναίκες.^{17,19} Το ισχαιμικό ΑΕΕ παρουσιάζεται με χαμηλή επίπτωση στις γυναίκες ηλικίας <45 ετών (5-20/100.000/χρόνο).²⁵ Σε γυναίκες με ημικρανία, η παραπάνω επίπτωση υπολογίστηκε σε 17-19/100.000/χρόνο.^{12,14,26} Σε μελέτη των Schwaag et al αναφέρεται ότι η ημικρανία είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ (σχετικός κίνδυνος: 2,11), ενώ ο κίνδυνος αυξάνει σε ασθενείς <35 ετών (σχετικός κίνδυνος: 3,26) και στις γυναίκες (σχετικός κίνδυνος: 2,68).¹⁹

Ο σχετικός κίνδυνος της ημικρανίας για ισχαιμικό ΑΕΕ αυξάνει όταν συνυπολογίζονται άλλοι παράγοντες, όπως το κάπνισμα και η λήψη αντισυλληπτικών.¹² Ο σχετικός κίνδυνος για ισχαιμικό ΑΕΕ σε υγιή άτομα

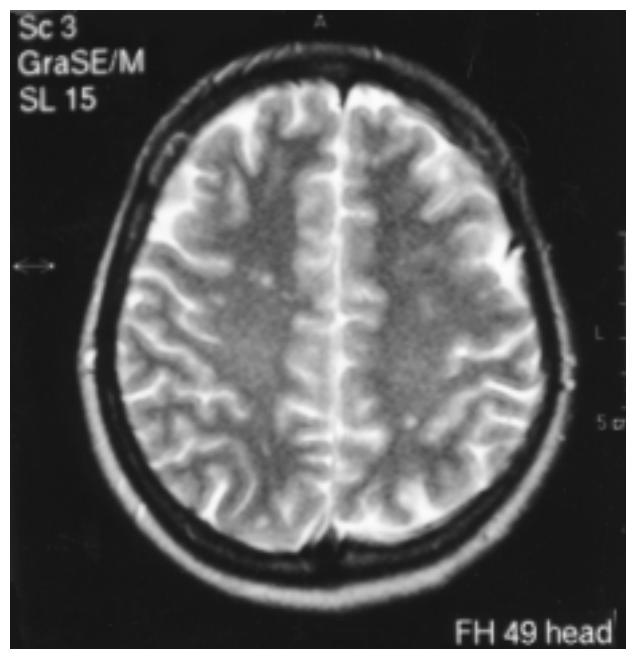
Πίνακας 4. Σχετικοί κίνδυνοι ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με ημικρανία.

Όνομα ερευνητή, έτος	Σχετικός κίνδυνος ημικρανίας		
	Γενικά	Με αύρα	Χωρίς αύρα
Collaborative group, ⁸ 1975	2,0 (1,2-3,3)	ΜΔ	ΜΔ
Henrich, ⁹ 1989	1,8 (0,9-3,6)	2,6 (1,1-6,6)	1,3 (0,5-3,6)
Marini, ¹⁰ 1993	1,91 (1,05-3,5)	14,85 (1,8-124)	1,6 (0,9-3,0)
Tzourio, ¹¹ 1993	1,3 (0,8-2,3)	1,3 (0,5-3,8)	0,8 (0,4-1,5)
Tzourio, ¹² 1995	3,5 (1,8-6,4)	6,2 (2,1-18)	3,0 (1,5-5,8)
Lidegaard, ¹³ 1995	2,8 (2,00-4,25)	ΜΔ	ΜΔ
Carolei, ¹⁴ 1996	1,9 (1,1-3,1)	1,0 (0,5-2,0)	8,6 (1,0-75)
Haapaniemi, ¹⁵ 1997	2,12 (1,05-2,95)	ΜΔ	ΜΔ
Chang, ¹⁶ 1999	3,54 (1,30-9,61)	3,81 (1,26-11,5)	2,97 (0,66-13,5)
Milhaud, ¹⁷ 2001	ΜΔ		
Από 3.502 ασθενείς με ισχαιμικό ΑΕΕ 3,7% είχαν ημικρανία			
Donaghy, ¹⁸ 2002	2,98 (1,24-7,19)	ΜΔ	ΜΔ
Schwaag, ¹⁹ 2003	2,11 (1,16-3,82)	ΜΔ	ΜΔ
Buring, ²⁰ 1995	2,00 (1,10-3,64)	ΜΔ	ΜΔ
Merikangas, ²¹ 1997	2,1 (1,5-2,9)	ΜΔ	ΜΔ
Nightingale, ²² 2004	2,33 (1,04-5,21)	ΜΔ	ΜΔ
Velentgas, ²³ 2004	1,67 (1,31-2,13)	ΜΔ	ΜΔ
Kruit, ²⁴ 2004	7,1 (0,9-55)	13,7 (1,7-112)	2,3 (0,2-23)

ΜΔ: Μη διαθέσιμο, ΣΚ: Σχετικός κίνδυνος

που καπνίζουν είναι 2, ενώ η σύγχρονη λήψη αντισυλληπτικών αυξάνει το σχετικό κίνδυνο σε 6.²⁶ Οι Tzourio et al αναφέρουν ότι ο συνδυασμός ημικρανίας και καπνίσματος αυξάνει το σχετικό κίνδυνο σε 10,2, ενώ ο συνδυασμός με λήψη αντισυλληπτικών τον διακυμαίνει μεταξύ 13,9-16,9.⁷ Σε αντίστοιχες μελέτες των Chang et al¹⁶ και Bousser et al,²⁶ αναφέρεται ότι ο συνδυασμός ημικρανίας, καπνίσματος και λήψης αντισυλληπτικών αυξάνει το σχετικό κίνδυνο σε 34,4 και 34, αντίστοιχα.

Εκτεταμένη συζήτηση γίνεται στη βιβλιογραφία για την εμφάνιση «σιωπηλών» βλαβών στη μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου σε ασθενείς με ημικρανία. Πρόκειται για υψηλού σήματος εστίες στην T2 ακολουθία (white matter foci, WMF), που εντοπίζονται στην εν τω βάθει λευκή ουσία και φαίνεται να συσχετίζονται με παράγοντες κινδύνου για ισχαιμικό ΑΕΕ (εικ. 1). Ωστόσο, WMF έχουν αναφερθεί και στο γενικό πληθυσμό, ιδίως στις μεγάλες ηλικίες.^{27,28} Η ακριβής φύση των WMF δεν έχει διευκρινιστεί, αλλά πιστεύεται ότι αποτελούν διάμεσο οίδημα ή περιαγγειακή απομυελίνωση.^{24,29,30} Οι Evans και Olesen αναφέρουν ότι WMF εμφανίζονται σε 12-47% των ατόμων με ημικρανία, ενώ η συχνότητά τους στην ομάδα ελέγχου είναι μόλις 2-14%.²⁹ Σε αντίστοιχη μελέτη των Pavese et al, το 19,3% των ασθενών



Εικόνα 1. MRI εγκεφάλου «Σιωπηλές» βλάβες στη λευκή ουσία των ημισφαιρίων (WMF).

με ημικρανία είχαν WMF, σε σύγκριση με το 2% του πληθυσμού ελέγχου.³¹

3.2. Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί πρόκλησης ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ημικρανία, στα πλαίσια της προσπάθειας εξήγησης αυτής της σχέσης.³² Ο αγγειόσπασμος και η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου έχουν αναφερθεί ως εκλυτικοί παράγοντες ισχαιμικού ΑΕΕ στους ημικρανικούς.⁷ Η εξαπλούμενη φλοιική ισχαιμία ως αποτέλεσμα της εξαπλούμενης φλοιικής καταστολής, που αποτελεί ένα φαινόμενο νευρωνικής καταστολής, η οποία διαχέεται από το σημείο παραγωγής της προς τις παρακείμενες φλοιικές περιοχές κατά την ημικρανική κρίση, θεωρείται ένας άλλος παθοφυσιολογικός μηχανισμός.³³ Η αυξημένη συσσώρευση αιμοπεταλίων κατά την ημικρανική κρίση ή στα μεσοδιαστήματα, η οποία αποδίδεται σε αυξημένη ευαισθησία αυτών στη διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), τη σεροτονίνη, τον παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (PAF) και την επινεφρίνη,^{34,35} θα μπορούσε να θεωρηθεί συνδετικός κρίκος μεταξύ ημικρανίας και εγκεφαλικής ισχαιμίας, αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες. Επίσης, η αυξημένη συχνότητα αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου (aPLs) στους ασθενείς με ημικρανία,³⁶ η συγγενής θρομβοφιλία (παράγοντας V Leiden, αντίσταση στην ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, ανεπάρκεια S και C πρωτεϊνών)³⁴ και η αύξηση της προθρομβίνης F1.2 του ορού³⁷ ενοχοποιούνται κατά καιρούς για την εκδήλωση ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ημικρανία. Πρόσφατα, αποδείχθηκε ότι υπάρχει σημαντική σχέση μεταξύ της ημικρανίας και της δραστηριότητας της ελασάσης ορού, μιας μεταλλοενδοπεπτιδάσης, η οποία αποσυνθέτει ειδικές τύπου-ελαστίνης σειρές αμινοξέων.³⁸

Διάφορα αίτια αναφέρονται στη βιβλιογραφία για τη δημιουργία των WMF (πίν. 5) και ποικίλες υποθέσεις

Πίνακας 5. Αίτια δημιουργίας «σιωπλών» βλαβών λευκής ουσίας.²⁹

Ημικρανία
Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα
Αγγειίτιδα (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, σύνδρομο Sjögren)
Σκλήρυνση κατά πλάκας
Παράγοντες κινδύνου για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (π.χ. υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία, διαταραχές πήξης)
Κυρίαρχη αυτοσωματική εγκεφαλική αρτηριοπάθεια με υποφλοιικά έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (CADASIL)
Μυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξέωση και επεισόδια ομοιάζοντα με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (MELAS)
Λοιμώξεις (π.χ. νόσος Lyme, HIV, HTLV-1)
Τυχαίο εύρημα/άλλο αίτιο

έχουν διατυπωθεί για την πρόκληση των WMF σε ασθενείς με ημικρανία: αύξηση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σχετιζόμενη με μικροέμβολα, ανώμαλη εγκεφαλοαγγειακή ρύθμιση (cerebrovascular regulation) και επαναλαμβανόμενα επεισόδια μειωμένης αιματικής παροχής κατά τη διάρκεια της αύρας.^{31,39} Η κλινική σημασία των WMF σε ασθενείς με ημικρανία παραμένει αδιευκρίνιστη, αλλά φαίνεται ότι η παρουσία τους μπορεί να δικαιολογεί εν μέρει τη σχέση της ημικρανίας με το ισχαιμικό ΑΕΕ.

4. ΣΥΝΥΠΑΡΞΗ ΜΕ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΑΠΟΤΕΛΟΥΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟ ΑΓΓΕΙΑΚΟ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

Νοσήματα ικανά να προκαλέσουν από μόνα τους ισχαιμικό ΑΕΕ και στα οποία ο επιπολασμός της ημικρανίας είναι υψηλός, αλλοιώνουν τα συμπεράσματά μας για τη σχέση ημικρανίας και ισχαιμικού ΑΕΕ και γι' αυτόν το λόγο θα πρέπει να αναζητούνται σε ασθενείς με ημικρανία και ισχαιμικό ΑΕΕ. Σε μελέτη των Hirano et al αναφέρεται ότι 73% των ασθενών με σύνδρομο που συνδυάζει μυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξέωση και επεισόδια που προσομοιάζουν με ΑΕΕ (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like-episodes, MELAS) έπασχαν συγχρόνως και από ημικρανία.⁴⁰ Σε 20–40% των ασθενών με επικρατική αυτοσωματική εγκεφαλική αρτηριοπάθεια με υποφλοιικά έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CADASIL) η ημικρανία διαδράμει ως συνοδό νόσημα. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ημικρανία εμφανίζεται περίπου 15 χρόνια πριν από το ισχαιμικό ΑΕΕ, ενώ όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν υπέρπυκνες βλάβες της λευκής ουσίας.⁴¹ Σε μελέτη των Lamy et al, η ημικρανία φαίνεται να εμφανίζεται συχνότερα σε ασθενείς με ανοικτό ωοειδές τρήμα (27,3%) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (14%) (σχετικός κίνδυνος: 1,75).⁴² Σε ασθενείς με ανοικτό ωοειδές τρήμα και ανεύρυσμα του μεσοκοιλιακού διαφράγματος ο σχετικός κίνδυνος είναι 2,74. Συχνότερα εμφανίζεται επίσης η ημικρανία σε ασθενείς με διαχωριστικό ανεύρυσμα εγκεφαλικών αγγείων (48,9%, έναντι 21% της ομάδας ελέγχου) (σχετικός κίνδυνος: 3,6),⁷ με έναρξη σε μεγαλύτερη ηλικία και συχνά επεισόδια. Θα πρέπει, επομένως, να διενεργηθούν περαιτέρω μελέτες σε όλους τους προαναφερθέντες παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς, για να διευκρινιστεί η παθογένεση και η αλληλεπίδραση της ημικρανίας με το ισχαιμικό ΑΕΕ.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ημικρανία με αύρα αυξάνει το σχετικό κίνδυνο εκδήλωσης ισχαιμικού ΑΕΕ σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, αλλά ο απόλυτος κίνδυνος παραμένει μικρός, με αποτέλεσμα οι γυναίκες με ημικρανία να παραμένουν σε χαμηλό κίνδυνο για εκδήλωση ισχαιμικού ΑΕΕ. Η λήψη αντισυλληπτικών φαίνεται να αυξάνει περαιτέρω το σχετικό κίνδυνο εκδήλωσης ισχαιμικού ΑΕΕ σε ασθενείς με ημικρανία, αλλά δεν αντενδείκνυται η χορήγηση αντισυλληπτικών σε γυναίκες με ημικρανία που δεν έχουν αύρα ή άλλους παράγοντες κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία κ.ά.). Σε περίπτωση που υπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου συστήνεται η διόρθωση, όσο είναι δυνατόν, αυτών, η διακοπή του καπνίσματος και η διακοπή λήψης αντισυλληπτικών. Σε περίπτωση εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ σε ημικρανικό ασθενή διενεργείται ο παρακλινικός έλεγ-

χος για την ανεύρεση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού όπως και σε μη ημικρανικούς ασθενείς και ακολουθείται η ανάλογη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Η θεραπευτική παρέμβαση σε ημικρανικό έμφρακτο και σε ισχαιμικό ΑΕΕ, που εμφανίζεται σε ασθενή με ημικρανία χωρίς άλλον παράγοντα κινδύνου και επομένως αποδίδεται στην ημικρανία, δεν έχει καθοριστεί. Ωστόσο, έχει αναφερθεί ότι συνιστάται η προληπτική καθημερινή χρήση αντιαιμοπεταλιακού παράγοντα, παρόλο που δεν έχει αποδειχθεί η ευεργετική του δράση.^{43,44} Αναφέρεται, επίσης, ότι οι αναστολείς διαύλων ασβεστίου μειώνουν τη συχνότητα των παρατεταμένων κρίσεων αύρας που σχετίζονται με την ημικρανία.⁴³ Η χρήση αγγειοσυσταλτικών παραγόντων, όπως η εργοταμίνη ή οι τριπτάνες, πρέπει να αποφεύγεται στην αντιμετώπιση της ημικρανικής κρίσης με αύρα σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ ή με προηγούμενο ισχαιμικό ΑΕΕ που είχε αποδοθεί στην ημικρανία.⁴³

ABSTRACT

Risk of ischemic stroke in patients with migraine

K. STELLOS, C. PIPERIDOU

University Neurology Clinic, Democritus University of Thrace, Alexandroupolis, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2007, 24(3):243–249

The objective of this study was to evaluate the risk of ischemic stroke in patients with migraine. A review was made of reports in the relevant international literature. Observational studies that examined the correlation between migraine and risk of ischemic stroke were taken into account. The relative risk of ischemic stroke in patients with migraine with aura was calculated to be between 1.0 and 14.85, while the relative risk in patients without aura was reported to be between 0.8 and 8.6. Migraine is related to ischemic stroke in two ways: (a) through the presence of migrainous infarction and (b) by the possibility of being an independent risk factor for ischemic stroke. The occurrence of white matter foci appears to strengthen the likelihood of a possible relationship between migraine and stroke. Vasoconstriction, cortical spreading ischemia, high platelet gathering and elevated serum levels of prothrombin F1.2 are few of the potential mechanisms that explain the relationship between migraine and stroke. On the other hand, migraine coexists with other diseases that commonly cause ischemic stroke (such as MELAS, CADASIL, dissection, etc.). It is reported that patients who smoke or take oral contraceptives or are in the childbearing age are at higher risk of ischemic stroke. Although the diagnosis of migraine remains steady, it is highly recommended to aim at early identification, evaluation and treatment of the potential risk factors for ischemic stroke in patients with migraine.

Key words: Ischemic stroke, Migraine

Βιβλιογραφία

1. ETMINAN M, TAKKOUICHE B, ISORNA FC, SAMII A. Risk of ischemic stroke in people with migraine: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br Med J* 2005, 330:54–55
2. LIPTON RB, DAROFF R, HAAN J, MASSIOU H, OLESEN J, PASCUAL J ET AL. International Headache Society, Working group on Migraine. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2004, 24(Suppl 1):24–36

3. KERN RZ. Progress in clinical neurosciences: Migraine-stroke: A causal relationship, but which direction? *Can J Neurol Sci* 2004, 31:451–459
4. SOCHURKOVA D, MOREAU T, LEMESLE M, MENASSA M, GIROUD M, DUMAS R. Migraine history and migraine-induced stroke in the Dijon stroke registry. *Neuroepidemiology* 1999, 18:85–91
5. HENRICH JB, SANDERCOCK PA, WARLOW CP, JONES LN. Stroke and migraine in the Oxfordshire community stroke project. *J Neurol* 1986, 233:257–262
6. ARBOIX A, MASSONS J, GARCIA-EROLES L, OLIVERES M, BALCELLS M, TARGA C. Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor hospital of Barcelona stroke registry. *Cephalalgia* 2003, 23:389–394
7. TZOURIO C, KITTNER SJ, BOUSSER MG, ALPEROVITCH A. Migraine and stroke in young women. *Cephalalgia* 2000, 20:190–199
8. ANONYMOUS. Oral contraceptives and stroke in young women. *JAMA* 1975, 231:718–722
9. HENRICH JB, HORWITZ RI. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol* 1989, 42:773–780
10. MARINI C, CAROLEI A, ROBERTS RS, PRENCIPE M, GANDOLFO C, INZITARI D ET AL. Focal cerebral ischemia in young adults: A collaborative case-control study. *Neuroepidemiology* 1993, 12:70–81
11. TZOURIO C, IGLESIAS S, HUBERT JB, VISY JM, ALPEROVITCH A, TEHINDRAZANARIVELO A ET AL. Migraine and risk of ischemic stroke: A case-control study. *Br Med J* 1993, 307:289–292
12. TZOURIO C, TEHINDRAZANARIVELO A, IGLESIAS S, ALPEROVITCH A, CHEDRU F, D'ANGLEJAN-CHATILLON J ET AL. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *Br Med J* 1995, 310:830–833
13. LIDEGAARD O. Oral contraceptives, pregnancy and the risk of cerebral thromboembolism: The influence of diabetes, hypertension, migraine and previous thrombotic disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1995, 102:153–159
14. CAROLEI A, MARINI C, De MATTEIS G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet* 1996, 347:1503–1506
15. HAAPANIEMI H, HILLBOM M, JUVELA S. Life-style associated risk factors for acute brain infarction among persons of working age. *Stroke* 1997, 28:26–30
16. CHANG CL, DONAGHY M, POULTER N. Migraine and stroke in young women: Case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Br Med J* 1999, 318:13–18
17. MILHAUD D, BOGOUSLAVSKY J, VAN MELLE G, LIOT P. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology* 2001, 57:1805–1811
18. DONAGHY M, CHANG CL, POULTER N. European Collaborators of the World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, 73:747–750
19. SCHWAAG S, NABAVI DG, FRESE A, HUSSTEDT IW, EVERS S. The association between migraine and juvenile stroke: A case-control study. *Headache* 2003, 43:90–95
20. BURING JE, HEBERT P, ROMERO J, KITTROSS A, COOK N, MANSON J ET AL. Migraine and subsequent risk of stroke in the physicians' health study. *Arch Neurol* 1995, 52:129–134
21. MERIKANGAS KR, FENTON B, CHENG SH, STOLAR MJ, RISH N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol* 1997, 54:362–368
22. NIGHTINGALE AL, FARMER RD. Ischemic stroke in young women: A nested case-control study using the UK general practice research database. *Stroke* 2004, 35:1574–1578
23. VELENTGAS P, COLE JA, MO J, SIKES CR, WALKER AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache* 2004, 44:642–651
24. KRUIT MC, VAN BUCHEM MA, HOFMAN PA, BAKKERS JT, TERWINDT GM, FERRARI MD ET AL. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004, 291:427–434
25. PETITTI DB, SIDNEY S, QUESENBERRY CP Jr, BERNSTEIN A. Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke* 1997, 28:280–283
26. BOUSSER MG, CONARD J, KITTNER S, De LIGNIERES B, MCGREGOR EA, MASSIQU H ET AL. Recommendations on the risk of ischaemic stroke associated with use of combined oral contraceptives and hormone replacement therapy in women with migraine. The International Headache Society Task Force on Combined Oral Contraceptives & Hormone Replacement Therapy. *Cephalalgia* 2000, 20:155–156
27. AWAD IA, SPETZLER RF, HODAK JA, AWAD CA, WILLIAMS F Jr, CAREY R. Incidental lesions noted on magnetic resonance imaging of the brain: Prevalence and clinical significance in various age groups. *Neurosurgery* 1987, 20:222–227
28. KIRKPATRICK JB, HAYMAN LA. White-matter lesions in MR imaging of clinically healthy brains of elderly subjects: Possible pathologic basis. *Radiology* 1987, 162:509–511
29. EVANS R, OLESEN J. Migraine classification, diagnostic criteria, and testing. *Neurology* 2003, 60(Suppl 2):24–30
30. TIETJEN GE. The relationship of migraine and stroke. *Neuroepidemiology* 2000, 19:13–19
31. PAVESE N, CANAPICCHI R, NUTI A, BIBBIANI F, LUCETTI C, COLLAVOLI P ET AL. White matter MRI hyperintensities in a hundred and twenty-nine consecutive migraine patients. *Cephalalgia* 1994, 14:342–345
32. ΠΙΠΕΡΙΔΟΥ Χ. Επιπλοκές ημικρανίας. Στο: Καραγεωργίου Κ, Χαρμούση-Πειόγλου Σ (Συντ.) *Κεφαλαλγία*. Αθλότυπο, Αθήνα, 1998:149–154
33. DREIER JP, PETZOLD G, TILLE K, LINDAUER U, ARNOLD G, HEINEMANN U ET AL. Ischemia triggered by spreading neuronal activation is inhibited by vasodilators in rats. *J Physiol* 2001, 531(Pt 2):515–526
34. CRASSARD I, CONARD J, BOUSSER MG. Migraine and haemostasis. *Cephalalgia* 2001, 21:630–636
35. ZELLER JA, FRAHM K, BARON R, STINGELE R, DEUSCHL G. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: A link to ischemic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004, 75:984–987

36. ROBBINS L. Migraine and anticardiolipin antibodies: Case reports of 13 patients, and the prevalence of antiphospholipid antibodies in migraineurs. *Headache* 1991, 31:537–539
37. HERING-HANIT R, FRIEDMAN Z, SCHLESINGER I, ELLIS M. Evidence for activation of the coagulation system in migraine with aura. *Cephalalgia* 2001, 21:137–139
38. BUTTINELLI C, SPALLONI A, FIESCHI C, RASURA M. Migraine and arterial dissection in a young woman. *Neurol Sci* 2001, 22:275–278
39. GOZKE E, ORE O, DORTCAN N, UNAL Z, CETINKAYA M. Cranial magnetic resonance imaging findings in patients with migraine. *Headache* 2004, 44:166–169
40. HIRANO M, PAVLAKIS SG. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS): Current concepts. *J Child Neurol* 1994, 9:4–13
41. VAHEDI K, CHABRIAT H, LEVY C, JOUTEL A, TOURNIER-LASSERVE E, BOUSSER MG. Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. *Arch Neurol* 2004, 61:1237–1240
42. LAMY C, GIANNESINI C, ZUBER M, ARQUIZAN C, MEDER JF, TRYSTRAM D ET AL. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: The PFO-ASA study. Atrial septal aneurysm. *Stroke* 2002, 33:706–711
43. BRODERICK J. Stroke and migraine. In: Welch KMA, Caplan L, Reis D, Sjesjo BK, Weir B (eds) *Primer on cerebrovascular diseases*. Academic Press, San Diego, 1999:333–335
44. WAMMES-VAN DER HEIJDEN E, TIJSSEN C, VANT HOFF A, EGBERTS A. A thromboembolic predisposition and the effect of anti-coagulants on migraine. *Headache* 2004, 44:399–402

Corresponding author:

C. Piperidou, Neurology Clinic, University Hospital of Thrace, GR-681 00 Dragana, Alexandroupolis, Greece
e-mail: cpiperid@med.duth.gr

