

LATVIJAS UNIVERSITĀTE  
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

# **MIGRĒNAS BLAKUSSLIMĪBU RAKSTUROJUMS**

DIPLOMDARBS

Autors: **Denis Jevdokimov**

Studenta apliecības Nr.: dj13023

Darba vadītājs: Dr.med. Ligita Smeltere

RĪGA 2019

## SATURS

KOPSAVILKUMS .....	5
SUMMARY .....	6
SAĪSINĀJUMI .....	7
IEVADS .....	8
1. LITERATŪRAS APSKATS .....	9
1.1. Migrēnas epidemioloģija .....	9
1.2. Migrēnas etioloģija un provocējošie faktori .....	11
1.3. Migrēnas patofizioloģija .....	11
1.3.1. Smadzeņu garozas nomākums .....	11
1.3.2. Trigeminovaskulāra sistēma .....	12
1.3.3. Sensibilizācija .....	13
1.3.4. Serotonīna loma patoģenēzē .....	13
1.3.5. Kalcitonīna gēnu-saistītais peptīds .....	14
1.3.6. Labās-kreisās puses sirds šunts .....	14
1.4. Migrēnas ģenētiskais pamats .....	15
1.4.1. Biežāko migrēnas formu ģenētiskās izmaiņas .....	15
1.4.2. Ģimenes hemiplēģiskā migrēna .....	16
1.5. Migrēnas klīniska aina .....	16
1.5.1. Migrēnas aura .....	17
1.5.1.1. Vizuālā aura .....	17
1.5.1.2. Sensorā aura .....	18
1.5.1.3. Runas un motorā aura .....	18
1.5.1.4. Migrēnas aura bez galvassāpēm .....	18
1.5.1.5. Pasmūža migrēnas varianti .....	19
1.5.2. Migrēnas tipa galvassāpes un postdroms .....	19
1.6. Migrēnas diagnostika .....	19

1.6.1. Radioloģiskā diagnostika.....	22
1.7. Migrēnas blakus slimības .....	23
1.7.1. Kardiovaskulārās blakus slimības .....	23
1.7.1.1. Insults.....	24
1.7.1.2. Ātriju fibrilācija .....	28
1.7.1.3. Koronārā sirds slimība .....	28
1.7.1.4. Arteriālā hipertensija.....	29
1.7.2. Psihiatriskās blakus slimības .....	30
1.7.3. Neuroloģiskas blakus slimības .....	32
1.7.3.1. Kustību traucējumi.....	32
1.7.3.2. Epilepsija .....	33
1.7.3.3. Nemierīgo kāju sindroms.....	34
1.7.4. Autoimūnas blakus slimības .....	34
2. MATERIĀLI UN METODEDES.....	37
3. REZULTĀTI .....	38
3.1. Pacientu dzimuma un vecuma sadalījums.....	38
3.2. Auras sastopamība un sadalījums starp pacientiem .....	39
3.3. Psihiatriskās blakus slimības.....	40
3.4. Kardiovaskulārās blakus slimības .....	43
3.5. Neuroloģiskās blakus slimības.....	46
3.6. Autoimūnās blakus slimības.....	50
3.7. Citas blakus slimības.....	51
4. DISKUSIJA .....	55
4.1. Sadalījums starp dzimumu un vecumu.....	55
4.2. Migrēnas auras analīze un sadalījums starp dzimumiem .....	55
4.3. Migrēnas psihiatrisko blakus slimību raksturojums.....	56
4.4. Migrēnas kardiovaskulāro blakus slimību raksturojums.....	57
4.5. Migrēnas neuroloģisko blakus slimību raksturojums .....	59

4.6. Migrēnas autoimūnu blakusslimību raksturojums .....	60
4.7. Citas slimību grupas migrēnas pacientiem.....	61
SECINĀJUMI .....	62
PATEICĪBAS .....	63
LITERATŪRAS SARAKSTS .....	64

## KOPSAVILKUMS

Migrēna ir hroniskā neiroloģiskā slimība, kuras pamatā ir sterils neirogēns iekaisums. Šī slimība klīniski izpaužas ar epizodisko vai hronisko galvassāpju norisi, un skar galvenokārt gados jaunus cilvēkus. Pētījumi pierāda, ka migrēna ir saistīta ar blakusslimībām. Tika izdalītas galvenās migrēnas blakusslimību grupas: neiroloģiskās, psihiatriskās, kardiovaskulāras un autoimūnas.

Pētījuma mērķis bija noskaidrot, cik lielā mērā migrēna ir saistīta ar blakusslimībām, kā arī novērtēt to sastopamību un dominējošo migrēnas klīnisko variantu. Pētījuma laikā tika izvirzīta hipotēze, ka neiroloģiskās saslimšanas ir visbiežāk sastopamas blakusslimības migrēnas pacientiem.

**Materiāli un metodes:** pētījuma ietvaros retrospektīvi tika analizētas 100 migrēnas pacientu ambulatorās kartes ar tām pievienotām galvassāpju anketām (klīniskas intervijas dati), medicīniskās attēldiagnostikas metožu rezultātiem un pacientu pašaptaujas anketām. Pacienti 2018. gadā bija konsultējusies SIA "Veselības centrs 4" galvassāpju kabinetā. Datu statistiskā analīze tika veikta, izmantojot IBM SPSS *Statistics* 22.0 programmatūru.

**Rezultāti:** pētījumā tika iekļauti 100 pacienti: 88 sievietes (88%) un 12 vīrieši (12%). No kopējā pacientu skaita 31% bija migrēna ar auru (n=31), un 69% migrēna bez auras (n=69). Kopējas prevalences sadalījums starp migrēnas blakusslimību grupām bija sekojošs: neiroloģiskās blakusslimības - 46%; psihiatriskās - 37%; kardiovaskulāras - 19%; autoimūnas - 7%. Migrēnas bez auras sastopamība migrēnas blakusslimību grupās bija attiecīgi: neiroloģiskās blakusslimības - 74%; psihiatriskās - 76%; kardiovaskulāras - 63%; autoimūnas - 43%. Migrēnas ar auru prevalence migrēnas blakusslimību grupās bija sekojošs: neiroloģiskās blakusslimības - 26%; psihiatriskās - 24%; kardiovaskulāras - 37%; autoimūnas - 57%.

**Secinājumi:** visbiežākā migrēnas blakusslimību grupa bija neiroloģiskās saslimšanas ar kopējo prevalenci - 46% un dominējošo migrēnas klīnisko formu - migrēna bez auras (prevalence grupā - 74%). Visretāk sastopama migrēnas blakusslimību grupa bija autoimūnas saslimšanas ar kopējo prevalenci - 7% un dominējošo migrēnas klīnisko variantu - migrēna ar auru (prevalence grupā - 57%).

**Atslēgas vārdi:** migrēna, aura, blakusslimības, prevalence.

## SUMMARY

### Characteristic of migraine comorbidities

Author: Denis Jevdokimov, Scientific supervisor: MD Ligita Smeltere

Migraine is a chronic neurological disorder based on sterile neurogenic inflammation. This disease is clinically manifested by episodic or chronic headaches and mainly affects young people. Studies have shown that migraine is observed in association with neurological, psychiatric, cardiovascular and autoimmune comorbidities.

The aim of the research was to determine the extent to which migraine is associated with comorbidities and to assess its prevalence and dominant type of migraine. During the research a hypothesis was put forward: neurological diseases are the most common comorbidities in migraine patients.

**Materials and methods:** a retrospective study was performed, analyzing 100 migraineurs ambulatory medical records including headache questionnaires (clinical interview data), medical imaging results and patient self-questionnaires. Patients were consulted at the Headaches Center in outpatient clinic "*Veselības centrs 4*" in 2018. IBM SPSS Statistics 22.0 software was used for statistical data analysis.

**Results:** A study included 100 patients: 88 female (88%) and 12 male (12%). Only 31% of patients had migraine with aura (n=31) and 69% presented with migraine without aura (n=69). The distribution of total prevalence among migraine's comorbidity groups was: neurological comorbidities - 46%; psychiatric - 37%; cardiovascular - 19%; autoimmune - 7%. The prevalence of migraine without aura in comorbidity group was respectively: neurological comorbidities - 74%; psychiatric - 76%; cardiovascular - 63%; autoimmune - 43%. The prevalence of migraine with aura in comorbidity group was: neurological comorbidities - 26%; psychiatric - 24%; cardiovascular - 37%; autoimmune - 57%.

**Conclusions:** The most common migraine's comorbidity group was neurological diseases with a total prevalence - 46% and the dominant migraine clinical type - migraine without aura (prevalence in the group - 74%). The least common migraine's comorbidity group was autoimmune diseases with a total prevalence of 7% and the dominant migraine clinical type - migraine with aura (57% prevalence in the group).

**Key words:** migraine, aura, comorbidities, prevalence

## SAĪSINĀJUMI

- AFS - Antifosfolipīdu sindroms  
ASV - Amerikas Savienotās Valstis  
AVM - Arteriovenozā malformācija  
ĀF - Ātriju fibrilācija  
CGRP - Kalcitonīna gēnu-saistītais peptīds (angl. - *Calcitonin gene-related peptide*)  
CNS - Centrālā nervu sistēma  
CSSŠ - Cerebrospinālais šķidrums  
DT - Datortomogrāfija  
EKG - Elektrokardiogramma  
ET - Esenciāls tremors  
GERS - Gastroezofageāla refluksa slimība  
ĢHM - Ģimenes hemiplēģiskā migrēna  
ICHD - Galvassāpju traucējumu starptautiskā klasifikācija (angl. - *The International Classification of Headache Disorders*)  
KSS - Koronārā sirds slimība  
KVS - Kardiovaskulāras slimības  
M - Vidējā vērtība jeb vidējais aritmētiskais (angl. - *mean*)  
Me - Mediāna  
Mo - Moda  
MRA - Magnētiskās rezonanses angiogrāfija  
MRI - Magnētiskās rezonanses izmeklējums  
MRV - Magnētiskās rezonanses venogrāfija  
NKS - Nemierīgo kāju sindroms  
p - p vērtība  
PFO - Persistējoša *foramen ovale*  
PsA - Psoriātisks artrīts  
PV - *Psoriasis vulgaris*  
SCH - Subklīniskā hipotireoze  
SD - Standartnovirze (angl. - *standard deviation*)  
SSAI - Selektīvie serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitori  
SSV - Sistēmiskā sarkanā vilkēde  
TIL - Tranzitora išēmiska lēkme  
TSH - tireotropais hormons (angl. - *Thyroid-Stimulating Hormone*)

## IEVADS

Migrēna ir hroniska neiroloģiskā slimība visbiežāk ar epizodisku jeb lēkmjveidīgu galvassāpju norisi. Šī slimība skar galvenokārt sievietes un gados jaunus cilvēkus. Migrēnas patoģenētisks mehānisms līdz beigām nav izpētīts, jo pastāv gan iegūtie, gan iedzimtie (ģenētiskie) faktori.

Galvassāpju lēkmes laikā pacients zaudē savas darbības, un tieši tāpēc migrēna aizņem otro vietu pasaulē starp slimībām, kuru dēļ slimnieks zaudē visvairāk darba dienas (*Cutrer et al.*, 2018). Neskatoties uz migrēnas galvassāpju lēkmi, pacienti turpina strādāt, lai gan jūtas ļoti slikti un darba kvalitāte ir zema.

Iepriekšējie pētījumi ir atklājuši, ka migrēna ir bieži sastopama kopā ar citām slimībām (ar lielāku nejausību, nekā tas ir redzams vispārējā populācijā). Šos gadījumus sauc par "blakusslimībām", kas nozīmē, ka tās norit paralēli un, iespējams, ietekmē migrēnu (*Wang et al.*, 2010). Definēt migrēnas blakusslimības ir svarīgi, jo tas var palīdzēt uzlabot ārstēšanas stratēģiju, ietekmēt medikamentu izvēli un izprast migrēnas iespējamo patofizioloģiju. Arī zinot migrēnas blakusslimības un to sastopamības biežumu, iespējams tos prognozēt, mērķtiecīgi un laicīgi diagnosticēt un novērst vai izārstēt.

Periodiskajos izdevumos un pētījumos trūkst publikāciju un datu par migrēnas blakusslimībām, to prevalenci un klīniskas ainas īpatnībām Latvijā. Šī iemesla dēļ šajā pētījumā tika izvērtētas SIA "Veselības centrs 4" galvassāpju kabineta migrēnas pacientu ambulatorās kartes ar mērķi definēt galvenās migrēnas blakusslimības, to biežumu un raksturīgākās īpašības. Vēlāk tās tika salīdzinātas ar ārzemju literatūras avotos pieejamo informāciju.

**Darba mērķis** ir noskaidrot, cik lielā mērā migrēna ir saistīta ar blakusslimībām, novērtēt to sastopamību un dominējošo migrēnas klīnisko variantu.

**Hipotēze:** neiroloģiskās saslimšanas ir visbiežāk sastopamas blakusslimības migrēnas pacientiem.

### **Darba uzdevumi:**

1. Izpētīt iespējamās kardiovaskulāras slimības kopā ar migrēnu;
2. Noskaidrot, cik bieži ir sastopamās neiroloģiskas slimības kopā ar migrēnu;
3. Uzzināt, kāda ir psihiatrisko slimību prevalence pacientiem ar migrēnas diagnozi;
4. Noskaidrot, cik bieži ir sastopamās autoimūnas slimības kopā ar migrēnu;
5. Identificēt un definēt citas slimību grupas, kuras sastopamās kopā ar migrēnu;

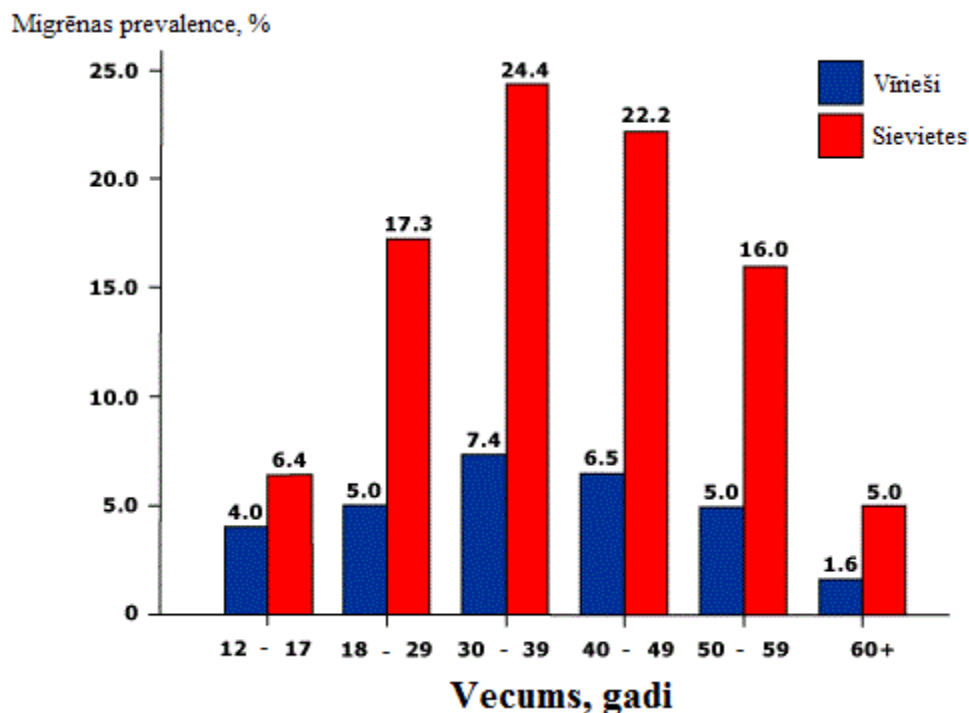
# 1. LITERATŪRAS APSKATS

## 1.1. Migrēnas epidemioloģija

Migrēna ir bieža slimība ar sastopamību līdz pat 12% no kopējā populācijas skaita. Tā ir biežāk sastopama sievietēm nekā vīriešiem, statistiski katru gadu migrēnas lēkmes notiek 17% sievietēm un 6% vīriešiem. Migrēna bez auras ir visbiežākais migrēnas variants ar sastopamību līdz 75% no visiem migrēnas gadījumiem (Cutrer et al., 2018).

ASV apmēram 45 miljonu pieaugušo (18–23% sieviešu, 6–9% vīriešu) ziņo par migrēnu (Walling et al., 2018).

Vecuma grupa, kurā visbiežāk ir sastopama migrēna, ir no 30 līdz 39 gadiem. Izplatība šajā vecuma intervālā starp vīriešiem un sievietēm sasniedz respektīvi 7% un 24%, kas ir atspoguļots 1.1. attēlā (Cutrer et al., 2018). Balstoties uz vairākiem pētījumiem, ASV migrēnas sākums parasti ir vecumā no 12 līdz 30 gadiem (Walling et al., 2018).



1.1.att. Migrēnas prevalence (adaptēts no Lipton, Bigal, Diamond et al., 2007)

Migrēna nav letāla slimība, tomēr tā ir hroniska ar epizodisku vai pat ar hronisku norisi, un viena no galveniem iemesliem darba nespējai. 2016. gadā starp visām patoloģijām, migrēna bija otrajā vietā. Tas ir attiecināms uz dzīves gadiem ar darba nespēju, ko ietekmē migrēnas lēkmes (Cutrer et al., 2018).

Migrēna tiek diagnosticēta aptuveni 30% pacientiem, kuri vēršas pie saviem ģimenes ārstiem sakarā ar galvassāpēm. Pareiza migrēnas diagnoze ir sastopama 95% gadījumos, tomēr dažreiz to sajauc ar tenzijas vai sinusa galvassāpēm (Walling *et al.*, 2018).

Dati no vairākiem retrospektīviem kohortas pētījumiem Taivānā pierāda, ka migrēna var būt viens no riska faktoriem Bella paralīzei, *n. oculomotorius* neiropātijai un sensoneirālai vājdzirdībai (Cutrer *et al.*, 2018).

## 1.2. Migrēnas etioloģija un provocējošie faktori

Migrēnas pamatcēlonis joprojām nav identificēts, bet pastāv dažādas teorijas kādēļ pacientam var būt migrēna. Mūsdienās dominējoša ir teorija, ka migrēna ir ģenētiskas izcelsmes neiroģēns iekaisums, kas izraisa traucējumus serotonīna metabolismā un aktivitātē (Gallagher, 2018; Cutrer *et al.*, 2018).

Spēcīgi pierādījumi liecina, ka migrēnas lēkme sākas CNS *locus ceruleus* un *nucleus raphes dorsalis* stimulācijas dēļ. Rezultātā mainās intrakraniāla un ekstrakraniāla asins plūsma; notiek trigeminovaskulārās sistēmas aktivācija; pastāv vazodilatācija; parādās sterils neiroģēnais iekaisums un migrēnas tipa galvassāpes (Gallagher, 2018; Chawla *et al.*, 2019).

Ir identificēti dažādi faktori, balstoties uz pacienta vārdiem, kuri ir tieši saistīti ar migrēnas lēkmēm un kuri tos provocē. Piemēram, migrēna var būt saistīta ar menstruāciju (menstruālā migrēna) vai tā var būt izraisīta dažādu pārtikas produktu lietošanas rezultātā, ja pārtikas produkti satur vazoaktīvus amīnus vai tiem piemīt specifiska stipra smaka. Ir dati, kas liecina, ka pārāk daudz vai pārāk maz miega, sauļošanās un badošanās arī ir migrēnas lēkmes provocējošie faktori (skatīt 1.1. tabulu) (Gallagher, 2018).

1.1. tabula

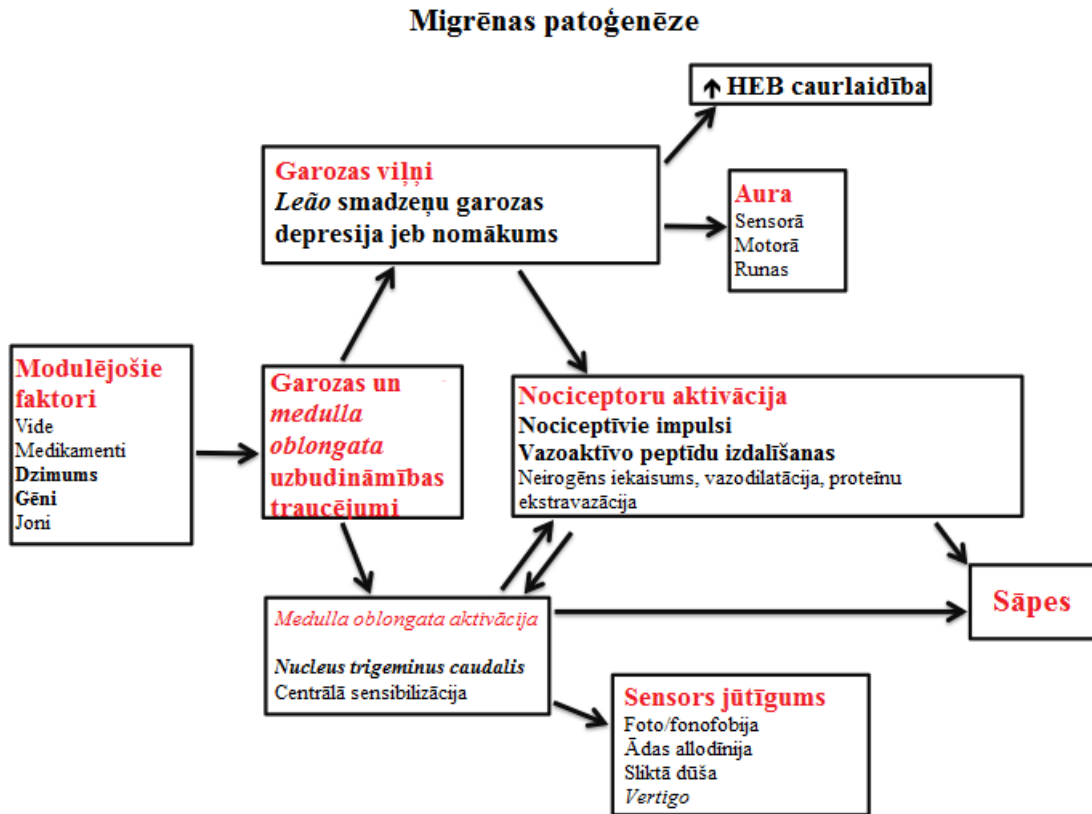
**Biežākie migrēnas lēkmes provocējošie faktori** (Adaptēts no Gallagher, 2018)

Pārtikas produkti	Citi faktori
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piena produkti: siers, krējums</li> <li>• Gaļa: desa, vistas aknas</li> <li>• Zivis: siļķe</li> <li>• Graudi</li> <li>• Augļi: banāni, rozīnes, vīģes</li> <li>• Dārzeņi: sīpoli, ķiploki</li> <li>• Šokolāde</li> <li>• Rieksti</li> <li>• Dzērieni: alkohols(it īpaši vīns) un kofeīnu saturoši dzērieni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augstums</li> <li>• Nogurums</li> <li>• Lampas un spilgts apgaismojums</li> <li>• Laika izmaiņas</li> <li>• Stress</li> <li>• Spēcīgas smakas</li> <li>• Trokšņainā vide</li> <li>• Dūmu vide</li> <li>• Menstruācija</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piedevas: sojas mērce, aspartāms, sulfīti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badošanās</li> <li>• Sauļošanās</li> </ul>
---	---

### 1.3. Migrēnas patofizioloģija

Migrēnas patofizioloģija ir ļoti dažāda un sarežģīta, tā ietver sevī gan iedzimtus, gan iegūtus faktorus. Patogēnēzes kopsavilkums ir atspoguļots 1.2. attēlā.



1.2.att. Migrēnas patofizioloģijas kopsavilkums (adaptēts no Charles and Brennan, 2010)

#### 1.3.1. Smadzeņu garozas nomākums

Cēloņsakarību starp migrēnas auru un galvassāpēm apstiprina "fenomens", kuru sauc par "Leāo smadzeņu garozas depresiju jeb nomākumu". Tas ir vilnis, kuru veido neironu un glijas šūnu pašdepolarizācija, un kurš izplatās pa visu cerebrālo garozu, izraisot nomākumu. Šī parādība ir iemesls migrēnas aurai, trigeminālo aferento nervu aktivācijai un hematoencefalītiskās barjeras caurlaidības izmaiņām (Cutrer et al., 2018).

Trigeminālo aferento nervu aktivācija, pamatojoties uz *Leão* smadzeņu garozas nomākuma mehānismu, izraisa izmaiņas sāpju jutīgajos smadzeņu apvalkos, kas savukārt rada migrēnas tipa galvassāpes caur centrāliem un perifēriem refleksiem (*Cutrer et al.*, 2018).

Molekulāra kaskāde, kura ir trigeminālo aferento nervu aktivācijas pamatā, ietver sevī neironu paneksīns-1 kanālu atvēršanu un kaspāzes-1 aktivāciju, kam seko iekaisuma mediatoru izdalīšana un kodola faktora kappa-B aktivācija astrocītos, kā arī sekojoša signāla izplatīšana uz trigeminālām nervu šķiedrām apkārt *pia mater* asinsvadiem (*Cutrer et al.*, 2018).

Tādējādi šis patofizioloģijas ceļš ietver sevī *Leão* smadzeņu garozas nomākuma fenomenu, kas ir domāts, lai pamatotu migrēnas auru un ilgstošu trigeminālu aktivāciju, kas rada migrēnas galvassāpes (*Cutrer et al.*, 2018).

### 1.3.2. Trigeminovaskulāra sistēma

Viens no procesiem, kas pastāv migrēnas patoģenēzē, ir trigeminovaskulārās sistēmas aktivācija. Šī sistēma sastāv no maza kalibra pseidounipolāriem sensoriem neironiem, kas rodas no *ganglion trigeminale* un augšējām kakla dorsālām saknītēm. Šie pseidounipolārie neironi inervē lielos galvas smadzeņu asinsvadus, *pia mater*, *dura mater*, un lielos venozus sinusus. Priekšējās struktūras tiek inervētas galvenokārt caur trīszaru nerva zaru - *n.ophthalmicus*, bet kakla dorsālās saknītes inervē mugurējās struktūras (*Cutrer et al.*, 2018).

Pastāv konverģence starp projekcijām no augšējām kakla dorsālām saknītēm un trīszaru nerva no *nucleus trigeminale caudalis*. Šī konverģence skaidro migrēnas sāpju izplatību, kas bieži ietver galvas priekšējās un mugurējās zonas un augšējo kakla zonu (*Cutrer et al.*, 2018).

*Ganglion trigeminale* stimulācija izraisa vazoaktīvo neuropeptīdu izdalīšanu asinsritē. Vazoaktīvie neuropeptīdi ir: p-viela; kalcitonīna gēnu-saistītais peptīds; neirokinīns A. Šo neuropeptīdu sekrēcija izraisa neiroģēno iekaisuma procesu. Šim sterilajam iekaisumam piemīt divas īpašības: vazodilatācija (kalcitonīna gēnu-saistītais peptīds ir spēcīgs vazodilatators) un plazmas olbaltumvielu ekstravazācija (*Cutrer et al.*, 2018).

Tiek uzskatīts, ka neiroģēns iekaisums ir būtisks cēlonis migrēnas sāpju ilguma pagarināšanā un pastiprināšanā. Pacientiem ar hronisku migrēnu cerebrospinālajā šķidrumā ir konstatēts paaugstināts vazoaktīvo neuropeptīdu līmenis. Tas liecina par hronisku trigeminovaskulārās sistēmas aktivizēšanos. Neiroģēns iekaisums var izraisīt sensibilizāciju (*Cutrer et al.*, 2018).

### 1.3.3. Sensibilizācija

Sensibilizācija ir process, kurā neironi kļūst krietni jūtīgāki pret nociceptīviem un nenociceptīviem impulsiem: reakcijas sliekšņi samazinās, palielinās atbildes intensitāte, paplašinās uztveres lauki, un attīstās spontāna neironu darbība (*Cutrer et al.*, 2018).

Tiek pieņemts, ka perifēra sensibilizācija primāros aferentos neironos un centrālā sensibilizācija *nucleus trigeminus caudalis*, un CNS augstākā līmeņa neironos spēlē svarīgu lomu migrēnas lēkmes veidošanā, un, iespējams, pat epizodiskas migrēnas transformācijā hroniskā migrēnā (*Cutrer et al.*, 2018).

Sensibilizācijas process, iespējams, ir saistīts ar simptomiem, kuri raksturo migrēnas klīnisko ainu, tai skaitā: pulsējošas galvassāpes; sāpju pastiprināšanos klepošanas vai locīšanas laikā, vai pie pēkšņām galvas kustībām; hiperalgēzija jeb paaugstinātā jutība pret sāpju stimuliem; allodīnija (sāpes izraisa stimuli, kuri normas variantā tos neizraisa) (*Cutrer et al.*, 2018).

Funkcionālā smadzeņu attēldiagnostikā tika konstatēti traucējumi ascendējošos un descendējošos sāpju ceļos pacientiem migrēnas lēkmes laikā un starp tām. Tika atklātas asins plūsmas izmaiņas ceļā uz *tegmentum pontis*, *cortex cingularis anterior*, *cortex visualis* un *cortex auditivus*. Hroniskas migrēnas gadījumā pacientiem ir izmainīta asins plūsma uz *tegmentum pontis*, *cortex cingularis anterior* un *cuneus* (*Cutrer et al.*, 2018).

Arī migrēnas pacientiem piemīt strukturālas izmaiņas smadzenēs. Pētījumi liecina, ka pacientiem ar migrēnas tipa galvassāpēm ir sabiezēta garoza vizuālajās zonās, paaugstināts blīvums *tegmentum pontis* un *substantia grisea centralis* rajonos, kā arī samazināts pelēkās vielas daudzums *cortex cingularis anterior* un *insula* zonās. Palielināts dzelzs līmenis ir konstatēts epizodisku un hronisku migrēnu gadījumos *substantia grisea centralis* rajonā (*Cutrer et al.*, 2018).

### 1.3.4. Serotonīna loma patoģenēzē

Lai gan serotonīna receptoru aktivācija tiek izmantota akūtas migrēnas lēkmes terapijā, tomēr zināmā mērā serotonīna loma migrēnas veidošanā nav līdz beigām noskaidrota. Pastāv teorijas, ka serotonīns iedarbojas uz galvas smadzenes asinsvadiem, centrāliem sāpju kontroles ceļiem un uz garozas projekcijām no *medulla oblongata* kodoliem, rezultātā radot migrēnas lēkmi (*Cutrer et al.*, 2018).

Šādu serotonīna lomu migrēnas lēkmes veidošanā pierāda pozitīvs efekts no tricikliskiem antidepresantiem, kas bloķē serotonīna atpakaļsaistīšanu, kalpojot par efektīvu

profilakses migrēnas līdzekli. Tomēr, SSAI nav efektīvi migrēnas profilaksē (*Cutrer et al.*, 2018).

Eksistē arī citi pierādījumi, ka zems serotonīna līmenis ir iemesls descendējoša serotonīna sāpju nomākšanas sistēmas deficītam. Rezultātā, aktivizējas trigeminovaskulārs nociceptīvs ceļš, un parādās *Leão* smadzeņu garozas depresija jeb nomākums (*Cutrer et al.*, 2018).

### 1.3.5. Kalcitonīna gēnu-saistītais peptīds

CGRP var piedalīties migrēnas patofizioloģijā. Tas ir neuropeptīds, kurš sastāv no 37 aminoskābēm. Neuropeptīds ekspresējas *ganglion trigeminale* nervos un ir spēcīgs cerebrālo un durālo asinsvadu vazodilators (*Cutrer et al.*, 2018).

CGRP var mediēt trigeminovaskulāro sāpju transmisiju no intrakraniāliem asinsvadiem uz CNS. Papildus šis neuropeptīds piedalās sterilā neirogēnā iekaisuma reakcijā kā vazodilatācijas komponents. *Ganglion trigeminale* stimulācija un aktivācija izraisa CGRP izdalīšanu, un rezultātā tas var provocēt migrēnas lēkmi (*Cutrer et al.*, 2018).

Viens pētījums atklāja paaugstināto CGRP līmeni venozajās asinīs *v.jugularis externa* migrēnas lēkmes laikā. Turklāt, CGRP neaktivizē vai nesensibilizē smadzeņu apvalku nociceptorus jeb sāpju receptorus, balstoties uz pētījuma datiem (*Cutrer et al.*, 2018).

Pacientiem ar migrēnu pēc serotonīna 1b/1d receptoru agonista sumatriptāna lietošanas paaugstināts CGRP līmenis normalizējas, kas pierāda, ka triptāni var kontrolēt un ārstēt migrēnas lēkmi, bloķējot CGRP izdalīšanos, novēršot sekojošo asinsvadu dilatāciju un neirogēno iekaisumu. CGRP aktivitātes farmakoloģiskā modulācija prognozē gaišu nākotni akūtu migrēnas lēkmju turpmākajai ārstēšanai (*Cutrer et al.*, 2018). Vairāki randomizēti pētījumi liecināja, ka pētāmie CGRP receptoru antagonisti telcagepants (MK-0974) un olcegepants (BIBN 4096 BS) pierādīja pozitīvus rezultātus migrēnas lēkmes ārstēšanā (*Bajwa et al.*, 2018).

### 1.3.6. Labās-kreisās puses sirds šunts

Pastāv saikne starp migrēnu ar auru un labās-kreisās puses sirds šuntu, kura pamatā ir persistējoša ovālā atvere vai, retāk, priekškambaru starpsienas defekts un plaušu arteriovenoza malformācija kā izpausme no iedzimtās hemorāģiskās teleangiektāzijas (Randī-Oslera-Vēbera slimība) (*Cutrer et al.*, 2018).

2008. gadā tika publicēts sistemātisks gadījuma-kontroles pētījuma apskats, kurā tika secināts, ka migrēna ar auru (bet ne migrēna bez auras) biežāk sastopama pacientiem ar PFO

nekā vispārējā populācijā, un PFO ir biežāk sastopama pacientiem, kuriem ir migrēna ar auru, nekā vispārējā populācijā (*Cutrer et al.*, 2018).

Mehānisms starp labās-kreisās puses sirds šuntu un migrēnu nav līdz beigām zināms. Pastāv dažādas teorijas un hipotēzes kāpēc var pastāvēt cēloņsakarība. Vienā teorijā tiek minēts, ka ģenētiskais faktors predisponē dažiem pacientiem gan priekškambaru starpsienas defekta attīstību, gan migrēnu (*Cutrer et al.*, 2018).

Otrajā teorijā fokusējas tieši uz šuntu. Tiek izvirzīta hipotēze, ka venozā asinsrite satur daudz vazoaktīvu vielu, kas spēj izraisīt migrēnu. Un tās vielas parasti tiek inaktivētas plaušās, bet labās-kreisās puses sirds šunta dēļ, vazoaktīvas vielas nokļūst lielajā asinsrites lokā, kur tālāk virzās uz galvas smadzeņu asinsvadiem, izraisot migrēnu. Vēl vienā hipotēzē tika minēts, ka šunta pastāvēšana nodrošina ceļu paradoksālai embolijai un tam sekojošai smadzeņu išēmijai, kas savukārt izraisa migrēnu (*Cutrer et al.*, 2018).

#### 1.4. Migrēnas ģenētiskais pamats

Migrēna ir neiroloģisks sindroms, kas vairākos gadījumos ir iedzimts. Migrēnas ģenētiskais pamats, iespējams, ir sarežģīts, un dažiem cilvēkiem par migrēnas iemeslu kalpo daudzas ģenētiskās izmaiņas. Šīs izmaiņas ietekmē aktivācijas un inhibīcijas procesus dažādos nervu sistēmas līmeņos, mainot sliekšni, tādā veidā padarot individu uzņēmīgu pret akūtu migrēnas lēkmi. Dažās grupās un indivīdos migrēna ir saistīta ar smalkām novirzēm, kuras lokalizējas šūnu membrānu kanālos, receptoros un enzīmos (*Cutrer et al.*, 2018).

Migrēnas mantojuma nozīme jau sen ir pierādīta. Jau senos, uz populācijas balstītajos pētījumos ir minēts, ka migrēnas risks pirmās pakāpes radniekiem ir trīs reizes lielāks tiem, kuri slimo ar migrēnu, nekā tiem, kuriem nav migrēnas. Tomēr segregācijas analīze neidentificē nevienu Mendela mantojuma modeli migrēnas gadījumā. Uz lielo valstu reģistru balstītie dvīņu pētījumi ir apstiprinājuši augstāku migrēnas sastopamības biežumu monozigotiskiem dvīņiem, nekā dizigotiskiem dvīņiem. Vienā šādā pētījumā, izmantojot poligēnu daudzfaktoru modeli, pētnieki secina, ka migrēnas mantojums notiek 40-50% gadījumu (*Cutrer et al.*, 2018).

##### 1.4.1. Biežāko migrēnas formu ģenētiskās izmaiņas

Migrēnas ar/bez auras ģenētiskais pamats nav līdz beigām noskaidrots, neskatoties uz lielo pētījumu daudzumu. Gēnu kandidāti, kuru izmaiņa var izraisīt neiroloģisko slimību, ir KCNK18 gēns, kas kodē TRESK jeb divu poru domēna kālija kanālu, un CSNK1D gēns, kas kodē kazeīna kināzes I delta izoformu. Tomēr pētījumu rezultāti, kuri ir saistīti ar gēniem, kas

var piedalīties migrēnas patoģenēzē, nav atkārtoti turpmākajos ziņojumos. Tātad joprojām nav skaidrs, kādu lokusu un gēnu izmaiņas patiešām ir iesaistītas migrēnas patofizioloģijā un slimības attīstībā (*Cutrer et al., 2018*).

Iespējams, biežāko migrēnas formu pamatā ir ģenētisko traucējumu komplekss, kas nozīmē, ka vairāki gēni dažādās genoma vietās ir izmainīti un darbojas kopā ar vides faktoriem, lai potenciālajam migrēnas slimniekam piešķirtu gan jutību pret slimību, gan tās īpašības. Tieši tas var kalpot par skaidrojumu, kāpēc ir grūti atrast gēnus, kuri ir iesaistīti migrēnas attīstībā (*Cutrer et al., 2018*).

Ir ļoti svarīgi identificēt gēnus un lokusus, kuros notiek izmaiņas un kuri ir migrēnas pamatā, jo tas var palīdzēt agrīni diagnosticēt migrēnu un sākt profilaktiskus pasākumus kopā ar ārstēšanu, uz kuru reagēs pacients (*Cutrer et al., 2018*).

#### 1.4.2. Ģimenes hemiplēģiskā migrēna

Ģimenes hemiplēģiskā migrēna ir viena no migrēnas ar auru formām. Hemiplēģiskās migrēnas galvenā pazīme ir unilaterāls vājums, kas pavada migrēnas tipa galvassāpes. Vājums ir motoras auras izpausme un var notikt kopā ar citām auras formām, kas izraisa redzes, jušanas vai runas traucējumus (*Robertson et al., 2018*).

Šī iedzimtā migrēnas forma var rasties ģimenē vai tikai vienā indivīdā (sporādiski). Trīs ĢHM formas ir kanalopātijas. ĢHM1 formu izraisa mutācijas CACNA1A gēnā, ĢHM2 - mutācijas ATP1A2 gēna un ĢHM3 - mutācijas SCN1A gēnā. Arī mutācijas PRRT2 gēnā var būt par iemeslu ģimenes hemipleģiskai migrēnai. Tomēr zināmas ĢHM formas ir tikai nelielo gadījumu skaitā (*Cutrer et al., 2018*).

#### 1.5. Migrēnas klīniska aina

Migrēna ir slimība ar atkārtotām akūtām lēkmēm. Lēkmes izpaužas kā notikumu kaskāde, kura ilgst no dažām stundām līdz dienām (*Cutrer et al., 2018*). Tipiskā migrēnas lēkme satur 4 posmus jeb fāzes:

- Prodroms jeb brīdinājuma fāze;
- Aura;
- Migrēnas tipa galvassāpes;
- Postdroms.

Migrēnas prodroms sastopams līdz 77% migrēnas slimnieku vidē. Sastāv no emocionāliem un veģetatīviem simptomiem, kas parādās no 24 līdz 48 stundām pirms migrēnas tipa galvassāpēm. Biežākie prodroma simptomi ir pastiprināta žāvāšanās, eiforija,

depresija, uzbudināmība, konstipācijas, kakla stīvums un kāre pret ēdienu (*Cutrer et al.*, 2018).

### 1.5.1. Migrēnas aura

Apmēram 25% migrēnas slimnieku piedzīvo auru. Migrēnas aura ir viens vai vairāki lokālie neiroloģiskie simptomi. Tiek pieņemts, ka migrēnas aura iet pirms galvassāpēm, tomēr prospektīvie pētījumi pierāda, ka lielākai daļai pacientu galvassāpes jau parādās auras fāzē (*Cutrer et al.*, 2018).

Tradicionālo migrēnas auru raksturo pakāpenisks sākums un attīstība, ilgums ne vairāk par vienu stundu, pozitīvu un negatīvu pazīmju kombinācija un pilnīgs atgriezeniskums. Pozitīvie simptomi norāda uz aktīvo CNS neironu darbību (*Cutrer et al.*, 2018). Tipiskie pozitīvie simptomi:

- vizuālie: spilgtas līnijas, formas, objekti
- dzirdes: *tinnitus*, troksnis, mūzika
- somatosensorie: dedzināšanas sajūta, sāpes, parestēzija
- motorie: muskuļu raustīšanas vai atkārtotas ritmiskas kustības

Negatīvie simptomi norāda uz CNS neironu funkciju zudumu vai trūkumu. Un tie izpaužas kā redzes, dzirdes vai sajūtu zudums; nespēja pārvietot ķermeņa daļu. Auras biežāk ir vizuālas, bet var būt arī sensoras, verbālas vai motoras (*Cutrer et al.*, 2018).

Migrēnas aura parasti attīstās pakāpeniski vairāk nekā piecu minūšu laikā. Retāk aura attīstās akūti (mazāk nekā piecu minūšu laikā). Akūts auras sākums rada neskaidrības, jo tas var būt tranzitoras išēmiskas lēkmes vai pat insulta izpausme. Vienā pētījumā tika norādīts, ka 2% migrēnas pacientiem vizuālā aura attīstās akūti (*Cutrer et al.*, 2018).

#### 1.5.1.1. Vizuālā aura

Vizuālā aura ir visizplatītākais auras veids, kas sastopams 90% gadījumu pacientiem ar diagnozi - migrēna ar auru. Lielākā daļa pētījumu liecina, ka migrēnas vizuālas auras mūžas prevalence ir 0.7-1.2% (*Pelak et al.*, 2019).

Klasiski vizuālā aura sākas kā nelielas teritorijas redzes zudums laterāli no skata fiksācijas punkta. Tas var izpausties kā spilgts punkts vai melns punkts. Pēc tam piecu minūšu līdz stundas laikā vizuālie traucējumi kļūst komplicētāki un smagāki, ietverot kvadrantu vai pusi no redzes laukuma. Iesaistītā laukuma robeža veido ģeometriskas formas objektus vai "zig-zag" līnijas (*Cutrer et al.*, 2018).

Pozitīvs vizuāls fenomens var būt sirpjveida vai "C" formas, laika gaitā paplašinoties uz perifēriem redzes laukiem, atstājot skotomu vai izraisot pilnīgo redzes zudumu. Kad aura nokļūst perifēros redzes laukos, tad tā kļūst mirdzošas kvalitātes. Kad aura izzūd, redze atgriežas centrālajās redzes zonās ar virzienu uz perifēriem redzes laukiem (*Cutrer et al., 2018*).

#### 1.5.1.2. Sensorā aura

Sensorā aura tāpat ir izplatīta migrēnas slimnieku vidū, un parasti seko vizuālajai aurai dažu minūšu laikā, kaut gan tas var notikt arī bez vizuālās auras. Sensora aura parasti sākas kā tirpšana vienā ķermeņa vai sejas pusē. Tā kā tirpšanas sajūta migrē pāri sejas pusei vai tālāk pa ekstremitātei, nejutīgums paliek un var ilgt līdz pat stundai (*Cutrer et al., 2018*).

Sensorā aura var arī migrēt mutes iekšpusē, ietekmējot vaigu gļotādu un pusi no mēles. Pozitīvo simptomu (scintilācija vai tirpšana) lēnā izplatība, kam seko negatīvie simptomi (skotoma vai nejutīgums), ir ļoti raksturīga migrēnas aurai un nav raksturīga išēmiskiem notikumiem (*Cutrer et al., 2018*).

#### 1.5.1.3. Runas un motorā aura

Retāk nekā vizuālā un sensorā aura ir runas vai disfāziskā aura. Runas aura var izpausties kā īslaicīgas problēmas, piemēram, vieglas formulēšanas grūtības. Tomēr izpausme var būt arī nopietnāka nekā disfāzija ar parafāziskām kļūdām (*Cutrer et al., 2018*).

Visretākā no aurām ir motorā aura, kura izpaužas kā unilaterāls ķermeņa vai sejas vājums. Sakarā ar pierādīto informāciju, ka šī aura ir balstīta uz ģenētiskā pamata, to izdala atsevišķi no citām auras formām un klasificē kā hemiplēģiskā migrēna. Auras simptomi var rasties atsevišķi vai secīgi, taču parasti tie neparādās vienlaicīgi (*Cutrer et al., 2018*).

#### 1.5.1.4. Migrēnas aura bez galvassāpēm

Dažiem pacientiem var rasties aura bez saistītām galvassāpēm. Migrēnas aura bez galvassāpēm (to sauc arī par migrēnas ekvivalentu jeb acefalģiskā migrēna) izpaužas kā izolēta aura, kurai neseko migrēnas tipa galvassāpes (*Cutrer et al., 2018*).

Dānijas gadījuma pētījumā 38% pacientu ziņoja, ka tiem bija migrēnas epizodes ar auru, kā arī auras epizodes bez galvassāpēm. 4% pacientiem bija migrēnas ekvivalents. Acefalģisko migrēnu var sajaukt ar tranzitorām išēmiskām lēkmēm, it īpaši tad, ja tie pirmo reizi parādās vecāka gadagājuma pacientiem ar zināmu migrēnas diagnozi (*Cutrer et al., 2018*).

### 1.5.1.5. Pusmūža migrēnas varianti

Pusmūža migrēnas varianti ir simptomi, kuri izpaužas kā migrēnas aura bez galvassāpēm, un pirmo reizi parādās pēc 50 gadu vecuma (*Cutrer et al.*, 2018).

Biežākais sastopamais simptoms ir vizuālā aura, kam seko sensorā aura (parestēzija), runas un motora aura (vājums vai paralīze). Auras simptomiem piemīt pakāpeniska attīstība, pārejošais neiroloģisks deficīts, kurš ilgst dažas minūtes, un sērijas progresēšana no viena simptoma uz citu (*Cutrer et al.*, 2018).

### 1.5.2. Migrēnas tipa galvassāpes un postdroms

Migrēnas tipa galvassāpes ir vienpusējas (bet ne vienmēr) ar pulsējošo raksturu, it īpaši palielinoties intensitātei. Pieaugušajiem neārstētas migrēnas galvassāpes var ilgt no 4 stundām un līdz vairākām dienām. Tā kā migrēnas lēkmes laikā galvassāpju intensitāte pieaug vienas līdz vairāku stundu laikā, pacientiem bieži rodas slikta dūša un brīžiem vemšana. Daudzi indivīdi lēkmes laikā atzīmē fotofobiju vai fonofobiju, un, lai to atvieglotu, pacienti apguļas tumsā, klusā telpā. Papildus simptomi var būt osmofobija un ādas allodīnija. Ādas allodīnija ir sāpju uztvere, ko izraisa normālas, neizmainītas ādas stimulācija, un kas var rasties pacientiem ar migrēnu centrālo sāpju ceļu jutīguma dēļ. Piemēram, matu sukāšana, pieskaršanās pie galvas ādas vai kontaktlēcu valkāšana var izraisīt sāpes. Bet arī ādas allodīnijai piemīt papildus simptomi: jutīgums vai diskomforts. Ādas allodīnija bieži sastopama migrēnas pacientiem, un tā var rasties pat tad, ja nav galvassāpju (*Cutrer et al.*, 2018).

Vienā pētījumā zinātnieki secināja, ka lielākoties miegs palīdz lēkmju mazināšanai. (*Cutrer et al.*, 2018).

Kad galvassāpes pāriet, iestājas migrēnas postdroms. Postdroma laikā pacients var sūdzēties par īslaicīgām sāpēm pie kustībām vietās, kur bija migrēnas tipa galvassāpes. Bieži vien pacienti jūtas nosusināti vai izsmelti, lai gan daži ziņo par eiforiju un pacilātību (*Cutrer et al.*, 2018).

## 1.6. Migrēnas diagnostika

Migrēna ir klīniskā diagnoze, un, lai to uzstādītu, ir rūpīgi un precīzi jāievāc anamnēze, kā arī jāveic slimnieka objektīvā somatiskā un neiroloģiskā stāvokļa izmeklēšana. Nav specifisku migrēnas diagnostikas testu, tāpēc, lai uzliktu migrēnas diagnozi, jāizpildās speciāli izstrādātiem diagnostiskās kritērijiem (skatīt 1.2. tabulu) (*Cutrer et al.*, 2018).

Lai gan migrēnas un tenzijas jeb saspringuma galvassāpju klīniskā aina pārklājas, tomēr pastāv pazīmes, kuras tieši ir tipiskas migrēnai, piemēram, slikta dūša, fotofobija, fonofobija un fiziskā slodze kā provocējošais faktors. Pārtika kā provocējošais faktors galvassāpēm biežāk ir sastopams ar migrēnu nekā ar tenzijas tipa galvassāpēm (Cutrer et al., 2018).

ICHD-3 kritēriji migrēnai ar tipisku auru prasa akūtas lēkmes, kas atbilst kritērijiem migrēnai ar auru, un aura ir vizuāla, sensora un/vai runas/valodas, bet ne motora, bazilāra vai retināla. Kad aura ietver motoru vājumu, tiek uzlikta diagnoze hemiplēģiskā migrēna. Kad auras simptomi rodas un nāk no *medulla oblongata*, tiek uzlikta diagnoze bazilārā migrēna (skatīt 1.3. tabulu). Ja aura ietver dokumentētas monokulāras redzes parādības (tiek konstatēts klīniskās redzes lauku pārbaudes laikā vai pēc pacienta monokulārā lauka defekta zīmējuma), traucējumi tiek diagnosticēti un uzlikta diagnoze retināla migrēna (Cutrer et al., 2018).

Migrēnas raksturīgās īpašības bērniem un pusaudžiem mazliet atšķiras pēc ICHD-3 kritērijiem: lēkmes var ilgt no 2 līdz 72 stundām; galvassāpes biežāk ir biletarālas, jo vienpusējs sāpju modelis sāk prevalēt vēlīnā pusaudža vai agrā pieaugušā vecumā; fotofobija un fonofobija tiek konstatēta pēc bērna uzvedības (Olesen et al., 2018).

1.2. tabula

**Migrēnas diagnostiskie kritēriji** (Adaptēts no *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018*)

Migrēna bez auras	Migrēna ar auru
<p><b>A.</b> Vismaz 5 lēkmes, kas atbilst kritērijiem no <b>B</b> līdz <b>D</b></p> <p><b>B.</b> Lēkmes ilgums no 4 līdz 72 stundām (neārstētā lēkme vai neefektīva terapija)</p> <p><b>C.</b> Galvassāpēm ir vismaz divas no šādām īpašībām:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Unilaterālas galvassāpes</li> <li>b. Pulsējoša kvalitāte</li> <li>c. Mērena vai smaga intensitāte</li> <li>d. Ierobežojums ikdienas aktivitātēs, vai fiziskā aktivitāte pastiprina sāpes (piemēram, pastaigāšanās vai</li> </ul>	<p><b>A.</b> Vismaz 2 lēkmes, kas atbilst kritērijiem no <b>B</b> līdz <b>C</b></p> <p><b>B.</b> Viens vai vairāki no atgriezeniskiem auras simptomiem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Vizuālie</li> <li>b. Sensorie</li> <li>c. Runas un/vai valodas</li> <li>d. Motorie</li> <li>e. Bazilārie</li> <li>f. Retinālie</li> </ul> <p><b>C.</b> Vismaz 3 no raksturīgām pazīmēm:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Vismaz viens auras simptoms pakāpeniski attīstās <math>\geq 5</math> minūšu laikā</li> </ul>

<p>kāpšana pa kāpnēm)</p> <p><b>D.</b> Galvassāpju laikā vismaz viens no pavadošiem simptomiem:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Slikta dūša</li> <li>Vemšana</li> <li>Fotofobija</li> <li>Fonofobija</li> </ol> <p><b>E.</b> Šī diagnoze vislabāk atbilst klīniskai ainai nekā citas pēc ICHD-3</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Divi vai vairāki auras simptomi parādās pēc kārtas</li> <li>Katrs individuālais auras simptoms ilgst no 5 līdz 60 minūtēm</li> <li>Vismaz viens auras simptoms ir pozitīvs</li> <li>Galvassāpes pavada auru vai seko 60 minūšu laikā pēc auras simptomiem</li> </ol> <p><b>D.</b> Šī diagnoze vislabāk atbilst klīniskai ainai nekā citas pēc ICHD-3</p>
--	---

1.3. tabula

**Bazilārās migrēnas klīniskā aina** (Adaptēts no *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, 2018*)

Vienmēr klāt	Auras temporālas īpašības
<p>Divi vai vairāk ar <i>medulla oblongata</i> saistītie simptomi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dizartrijs</li> <li>Vertigo</li> <li>Tinnituss</li> <li><i>Hypacusis</i></li> <li>Diplopijs</li> <li>Ataksijs</li> <li>Traucēta apziņa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Auras simptomi vienmēr attīstās pakāpeniski <math>\geq 5</math> minūšu laikā un/vai auras simptomi parādās pēc kārtas <math>\geq 5</math> minūšu laikā</li> <li>Individuālas auras ilgums ir no 5 līdz 60 minūtēm</li> <li>Galvassāpes pavada vai seko 60 minūšu laikā pēc auras</li> </ul>
Var būt klāt	Pacienta raksturojums
<ul style="list-style-type: none"> <li>Vizuālas auras pozitīvie (zig-zag līnijas; mirgojoša gaisma) vai negatīvie (skotoma) simptomi</li> <li>Sensorās auras pozitīvie (skudriņas) vai negatīvie (nejūtīgums) simptomi</li> <li>Afāziskā aura</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Slimība parādās pirms 50 gadu vecuma</li> <li>Lielākajai daļai pacientu ar bazilāro migrēnu ir arī migrēnas lēkmes ar tipisku auru</li> </ul>

### 1.6.1. Radioloģiskā diagnostika

Neirovizualizācijas metodes nav nepieciešamas lielākai pacientu daļai ar diagnozi - migrēna. Uz pierādījumiem balstītās vadlīnijas, ko izsniedza *American Academy of Neurology*, liecina, ka neirovizualizācijas metodes jāapsver šādos gadījumos (*Cutrer et al.*, 2018):

- Patoloģiskā atradne CNS objektīvās izmeklēšanas laikā;
- Pacienti ar netipiskām galvassāpēm vai galvassāpēm, kas neatbilst migrēnas klīniskai aintai vai citām primārām galvassāpēm (vai kuriem ir papildu riska faktori, piemēram, imūndeficīts);

Pacienti, kuriem ir pēkšņas smagas galvassāpes, ir nepieciešama steidzīga neirovizualizācija, jo var būt subarahnoidāls asinsizplūdums (*Cutrer et al.*, 2018).

Šādas klīniskās situācijas var būt par pamatu CNS radioloģiskai izmeklēšanai (*Cutrer et al.*, 2018; *Bajwa and Wootton et al.*, 2018):

- Pirmā galvassāpju epizode ar lielu intensitāti;
- Nesen mainīta galvassāpju klīniskā aina (intensitāte, biežums);
- Jauni un neizskaidrojami neiroloģiskie simptomi vai pazīmes;
- Galvassāpes vienmēr vienā pusē;
- Rezistence pret terapiju;
- Jaunas galvassāpes pēc 50 gadu vecuma;
- Jaunas galvassāpes onkoloģiskiem pacientiem vai pacientiem ar HIV/AIDS;
- Simptomi kā drudzis, kakla stīvums, papildedēma, kognitīvie traucējumi vai personības izmaiņas;

Galvas DT izmeklēšana (bez un ar kontrastvielām) daudziem pacientiem ir pietiekama, lai atrastu sekundāro galvassāpju iemeslu. MRI ir indicēts, ja ir aizdomas par *fossa cranii posterior* bojājumiem vai CSŠ noplūdi. MRA un MRV ir indicēta, ja diferenciāldiagnostikā tiek ņemti vērā attiecīgi arteriālās vai venozās patoloģijas (*Cutrer et al.*, 2018).

Pacientiem ar aizdomām par migrēnu parasti nav nepieciešami citi diagnostikas testi, jo diagnoze ir balstīta uz klīniskās ainas. Migrēnas diagnoze tiek uzstādīta, ņemot vērā starptautiskos migrēnas diagnostiskos kritērijus ICHD-3 (*Cutrer et al.*, 2018). Radioloģisku diagnostiku izmanto, lai izslēgtu sekundāras galvassāpes. Laboratoro diagnostiku izmanto, ja pastāv aizdomas par endokrīnam patoloģijām, elektrolītu disbalansu vai iekaisīgu procesu, vai koagulācijas patoloģiju (piemēram, trombozes) kā galvassāpju iemeslu.

## 1.7. Migrēnas blakusslimības

Iepriekšējie pētījumi ir atklājuši, ka migrēna ir bieži sastopama kopā ar citām slimībām (ar lielāku nejausību, nekā tas ir redzams vispārējā populācijā). Šos gadījumus sauc par "blakusslimībām", kas nozīmē, ka tās norit paralēli un, iespējams, ietekmē migrēnu. Definēt migrēnas blakusslimības ir svarīgi, jo tas var palīdzēt uzlabot ārstēšanas stratēģiju, ietekmēt medikamentu izvēli un izprast migrēnas iespējamo patofizioloģiju (*Wang et al.*, 2010).

*Feinstein* pirmo reizi aprakstīja migrēnu un tās blakusslimības. Migrēna tika novērota saistībā ar psihiskām un somatiskām slimībām plašā spektrā. *Scher* savukārt savos pētījumos migrēnas blakusslimības iedalīja grupās: psihiatriskas, neiroloģiskas, asinsvadu, sirds slimības un citas slimības (*Biçakci*, 2013).

### 1.7.1. Kardiovaskulārās blakusslimības

Ir aizdomas, ka KVS asinsvadu komponents ir daļa no migrēnas patofizioloģijas un uz to iedarbojas triptānu terapeitisks efekts. Daudzi pētījumi raksturo saistību starp migrēnas un asinsvadu problēmām. Pastāv pētījumi, kuros ir pierādīta saite starp migrēnu un insultu, subklīnisko asinsvadu smadzeņu bojājumu, koronāro sirds slimību, arteriālo hipertensiju un PFO (*Wang et al.*, 2010).

Pastāv 4 teorijas, kāpēc eksistē saistība starp migrēnu un KVS. Pirmkārt, pacientiem ar migrēnu ar auru var būt citi tradicionālie kardiovaskulārie riska faktori, kas palielina asinsvadu slimību risku: augsts kopējais holesterīna līmenis, zems augsta blīvuma lipoproteīnu līmenis (HDL), augsts zema blīvuma lipoproteīnu līmenis (LDL) un paaugstināts asinsspiediens (*Scher et al.*, 2005).

Otrkārt, migrēnas lēkmes laikā izdalās iekaisuma mediatori un vazoaktīvie peptīdi, kuri var bojāt asinsvadu endotēliju un rezultāta būt par iemeslu insultam vai citai vaskulārai slimībai (*Kurth et al.*, 2006; *Tietjen*, 2007).

Treškārt, samazināts endotēlija cilmes šūnu daudzums migrēnas slimniekiem norāda uz samazinātu reģenerācijas spēju, īpaši pacientiem ar diagnozi - migrēna ar auru. Tas var būt par pierādījumu, ka migrēna un asinsvadu slimības ir tieši saistītas (*Wang et al.*, 2010).

Visbeidzot, ģenētiskie riska faktori ir migrēnas un KVS iespējamie kopīgie mehānismi. Ir pierādīts, ka ACE DD genotips ir saistīts ar MTHFR T/T genotipu, un tas palielina jutību pret migrēnu, ar vislielāko efektu slimniekiem ar migrēnu ar auru (*Wang et al.*, 2010).

### 1.7.1.1. Insults

Saikne starp migrēnu un insultu ir sarežģīta. Visi šie notikumi ir izplatīti un var būt saistīti, bet fakts, ka klīniskajos pētījumos ir cēloņsakarība - nav pilnībā pierādīts. Vienā pētījumā tika minēts, ka pēc 19 gadu novērošanas išēmiskā insulta kumulatīvā incidence migrēnas kohortai bija 45 uz 1000 cilvēkiem, savukārt vispārējai populācijai - 25 uz 1000 cilvēkiem (Adelborg et al., 2018). Bet spriežot pēc pētījumiem un pierādījumiem pastāv vairākas iespējamās sakarības starp migrēnu un insultu (Ramzan et al., 2018):

- Migrēna var būt nejauši saistīta ar insultu;
- Migrēna var būt insulta sekas;
- Insultam un cerebrovaskulāriem bojājumiem var būt migrēnas klīniskā aina;
- Migrēna var palielināt insulta risku;
- Migrēnai var būt insulta klīniskā aina.

Migrēna var būt nejauši saistīta ar insultu, jo abas slimības ir biežas. Ar novecošanu migrēnas izplatība samazinās, bet insulta - palielinās. Turklāt vecākiem cilvēkiem ir biežāk sastopami insulta riska faktori, piemēram, arteriāla hipertensija, cukura diabēts vai sirds slimības. Tāpēc gados jauniem pacientiem migrēna var būt kā vienīgais riska faktors insultam (Ramzan et al., 2018).

Migrēna var būt arī insulta sekas. Pastāv viens no pierādījumiem, ka atgriezeniskais cerebrālais vazokonstrikcijas sindroms, kurš izpaužas ar zibensveida galvassāpēm un lokālo neiroloģisko deficītu, var būt par iemeslu sekojošai migrēnai (Singhal et al., 2017).

Simptomātisko migrēnu rada strukturālie smadzeņu bojājumi, vaskulopātijas un asinsvadu malformācijas, kas izraisa atkārtotus simptomus, kas raksturīgi migrēnai ar auru. AVM var būt saistītas ar migrēnas lēkmēm. Migrēnas sindroma lēkmes ir saistītas arī ar smadzeņu autosomāli - dominanto arteriopātiju ar subkortikālo infarktu un leikoencefalopātiju (CADASIL sindroms) (Ramzan et al., 2018). Migrēna ar auru pastāv gandrīz 50% CADASIL gadījumos un bieži ir slimības sākotnējā izpausme. Retāk migrēna ar auru ir vienīgais CADASIL simptoms (Dichgans et al., 2017).

Insults var būt saistīts ar galvassāpēm un neiroloģiskām pazīmēm un simptomiem, kas neatšķiras no migrēnas lēkmes, tādā gadījumā insultu var uzskatīt par migrēnas imitāciju. Dažādi insultu apakštipi, ieskaitot išēmisku insultu, subarahnoidālu asinsizplūdumu un smadzeņu venozo trombozi, var imitēt migrēnas lēkmi (Ramzan et al., 2018).

*Arteria carotis interna* cervikālā segmenta disekcija dažkārt var būt migrēnas imitācija ar vizuālām skotomām. Viens pētījums ar 161 pacientu konstatēja, ka gandrīz 70% pacientiem

bija galvassāpes, kā arī šis simptoms bija sākotnējais 33-47% gadījumos. Tomēr saiknes cēloņsakarība nav līdz beigām pierādīta, jo gandrīz pusei no pacientiem migrēna bija jau anamnēzē (*Ramzan et al.*, 2018).

Migrēna, it īpaši migrēnas komplikācijas, var palielināt insulta risku vai nejauši kalpot par iemeslu tam. Patofizioloģisks moments šajos gadījumos nav līdz beigām skaidrs. Hipotētiskie mehānismi ir šādi (*Ramzan et al.*, 2018):

- Vazospazma un smadzeņu asins plūsmas izmaiņas; vazospazma vēsturiski ir saņēmis vislielāko uzmanību kā potenciāls migrēnas izraisīts insulta mehānisms;
- *Leāo* smadzeņu garozas depresijas jeb nomākuma un auras prolongācija;
- Neironu glutamāterģiska hipersensitivāte, kas izraisa paaugstinātu jutību pret išēmisku depolarizāciju;
- Palielināta trombocītu agregācija;
- Protrombotisko faktoru vai vazoaktīvo peptīdu atbrīvošanās;
- Endotēlija anomālijas;
- Serotonīnerģisko *nucleus raphe* šūnu darbības traucējumi;
- Ģenētiskais polimorfisms. Piemēram, metilentetrahidrofolāta reduktāzes C677T genotips var būt saistīts ar paaugstināto risku migrēnai ar auru, un ar nedaudz paaugstinātu homocisteīnu, paaugstināto insulta riska faktoru (*Rosenson et al.*, 2018);
- Priekškambaru fibrilācija, kas ir saistīta ar migrēnas autonomo disfunkciju un ar smadzeņu embolizāciju;

Neviens no postulētajiem mehānismiem vēl nav apstiprināts kā patofizioloģisks skaidrojums, kas saista insultu un migrēnu. Tomēr CAMERA pētījuma pētnieki norādīja, ka visticamākais izskaidrojums galvas smadzeņu aizmugures zonu asinsvadu bojājumiem migrēnas slimniekiem bija kombinācija ar zemu plūsmu (hipoperfūziju) un lokālo trombemboliju (*Ramzan et al.*, 2018).

Migrēnas komplikāciju raksturo lēkmes, kas ir saistītas ar ilgstošiem simptomiem vai retāk - ar infarktu vai krampjiem. Ilgstoši simptomi var ilgt vairākas dienas vai nedēļas, un dažos gadījumos atstāt pastāvīgu neiroloģisko deficītu. Migrēnas komplikāciju veidi (*Cutrer et al.*, 2018):

- *Status migrainosus* - migrēnas lēkme, kas ilgst vairāk par 72 stundām;
- Persistējoša aura bez infarkta - auras simptomi, kuri ilgst vairāk par vienu nedēļu un nav infarkta pazīmju, lietojot neirovizualizācijas metodes;

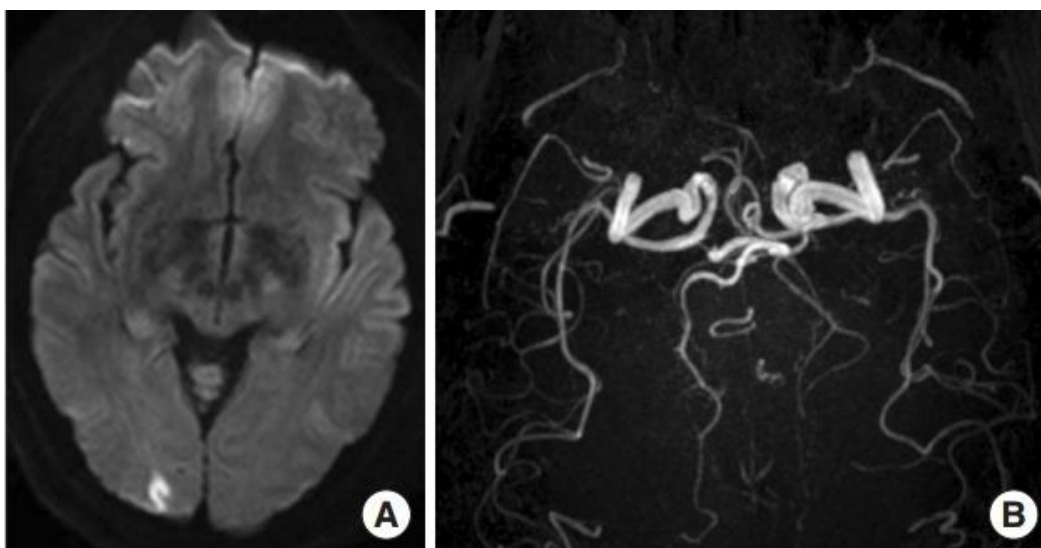
- Migrenoza infarkts - migrēnas lēkme, kas atbilst migrēnas ar auru klīniskai ainai, kurā viens vai vairāki auras simptomi saglabājas ilgāk par vienu stundu, un neirovizualizācijas attēlos ir pierādījumi par infarktu attiecīgajās smadzeņu zonās;
- Migrēnas auras izraisītie krampji - krampji, kurus izraisa migrēnas lēkme, kas atbilst migrēnas ar auru klīniskiem kritērijiem;

Migrenozu infarktu definē, balstoties uz kritērijiem (Olesen et al., 2018):

- **A)** Migrēnas lēkme atbilst **B** un **C** kritērijiem
- **B)** Notiek pacientiem ar migrēnu ar auru, un lēkme pēc klīniskas ainas ir identiska, izņemot to, ka viens vai vairāki auras simptomi ilgst vairāk nekā 60 minūtes
- **C)** Neirovizualizācijas metodes demonstrē išēmisku infarktu attiecīgajās zonās
- **D)** Šī diagnoze vislabāk atbilst ainai nekā citas pēc ICHD-3

Migrenozā infarkta definīcija, saukta arī par migrēnas izraisītu insultu, ir kritizēta, jo tā nepieļauj insulta iespēju pēc migrēnas bez auras lēkmēm. Tāpēc daži eksperti lieto terminu - ar migrēnu saistīts insults, lai paplašinātu migrenozā infarkta definīciju un iekļautu tajā pacientus, kam lēkmes pastāv bez auras. Citi lieto šo terminu gadījumos, kad insulta mehānismi pastāv kopā ar migrēnu. Tomēr, lai gan vairākos pētījumos ir konstatēts migrenozs infarkts, kas ir saistīts ar migrēnas lēkmēm bez auras, lielākai pētījumu daļai nav konstatēta saikne starp migrēnu bez auras un išēmisku insultu (*Ramzan et al.*, 2018). Migrenozs infarkts galvenokārt rodas jaunākām sievietēm aizmugurējā smadzeņu asinsritē (*Zhang et al.*, 2017).

1.3. attēlā ir parādīta tipiska migrenozā infarkta atradne, kuru pierādīja ar neirovizualizācijas metodi. No anamnēzes: 39 gadus veca sieviete ar migrēnu sūdzējās par ilgstošu vizuālo auru un *vertigo*, kas bija identiska viņas iepriekšējai migrēnas aurai, kam sekoja migrēnas tipa galvassāpes. Viņa daudzus gadus lietoja perorālos kontracepcijas līdzekļus. Neiroloģiskā izmeklēšana atklāja novirzīšanas tendenci testā uz labo pusi, bet drīz tā pazuda (*Lee et al.*, 2016).



**1.3.att. Migrenoza infarkta neirovizualizācijas metožu atradne.** (A) MRI parādīja nelielu kortikālo infarktu labajā okcipitalā daivā. (B) MR angiogrammā nav konstatēts steno-okluzīvs bojājums attiecīgajās smadzeņu artērijās (adaptēts no Lee et al., 2016)

Migrēnas pacientiem migrēna ar auru rodas aptuveni 15-20% gadījumos, kā arī var imitēt insultu. Tipiski migrēnas aura attīstās pakāpeniski no 5 līdz 20 minūtēm un ilgst mazāk par vienu stundu. Visbiežākie auras simptomi ir homonīmie redzes traucējumi. Parasti nav klīniski grūti atzīt auru kā migrēnas lēkmes izpausmi, jo aura ir īsa un pirms galvassāpēm. Papildus vizuālai aurai var pastāvēt uztveres un valodas traucējumi (sensorā, runas un motorā aura) (*Ramzan et al., 2018*).

Ilgstošas un/vai netipiskas auras var sagādāt grūtības ārstam. Jo rodas grūtības atšķirt no insulta vai tranzitorām išēmiskām lēkmēm (*Ramzan et al., 2018*). Konkrēti, hemiplēģiskas migrēnas motoras auras biežāk nekā citas ilgst vairāk par vienu stundu (*Robertson et al., 2018*). Turklāt vecāka gadagājuma pacientiem migrēnas auru bez galvassāpēm var sajaukt ar TIL vai insultu (*Cutrer et al., 2018; Ramzan et al., 2018*).

Migrēnas varianti, kas var imitēt TIL vai insultu (*Ramzan et al., 2018*):

- Sporādiskā un Ģimenes hemiplēģiskā migrēna;
- Bazilārā migrēna;
- Retināla migrēna;
- Migrēnas aura bez galvassāpēm;
- Migrēna ar akūtu auru;
- Pusmūža migrēnas varianti;

### 1.7.1.2. Ātriju fibrilācija

Pacientiem ar diagnozi - migrēna ar auru (it īpaši vizuālo) ir paaugstināts ĀF risks, balstoties uz viena kohortas pētījuma rezultātiem. Iepriekš veiktos pētījumos ir pierādīts, ka migrēna ar auru ir saistīta ar insulta risku (*Sen et al.*, 2018).

Šī pētījuma mērķis bija novērtēt saistību starp migrēnu ar auru un ĀF risku. Šis bija ilgstošs kohortas pētījums. Dalībnieki par migrēnu anamnēzē tika iztaujāti 1993. – 1995. gadā un novēroti līdz 2013. gadam. Ātriju fibrilācija tika konstatēta izmantojot EKG, slimības vēstures un nāves apliecības. Salīdzināšanai tiek lietota kontroles grupa bez galvassāpēm (*Sen et al.*, 2018).

Kopumā pētījumā piedalījās 11 939 dalībnieki bez ātriju fibrilācijas vai insulta, no tiem 426 pacientiem bija migrēna ar auru, 1090 - migrēna bez auras, 1018 - cita veida galvassāpes, bet ne migrēna, un 9405 - bez galvassāpēm (*Sen et al.*, 2018).

20 gadu novērošanas periodā ĀF tika diagnosticēta 232 (15%) no 1516 dalībniekiem ar migrēnu un 1623 (17%) no 9405 dalībniekiem bez galvassāpēm (*Sen et al.*, 2018).

Pēc iespējamo jaucējfaktoru analīzes, tika noteikts, ka migrēna ar auru bija saistīta ar paaugstinātu ātriju fibrilācijas risku, salīdzinot ar dalībniekiem bez galvassāpēm (HR=1,30; 95 % TI: 1,03 – 1,62), kā arī salīdzinot ar dalībniekiem ar migrēnu bez auras (HR=1,39; 95 % TI: 1,05 – 1,83). Pētnieki secina, ka migrēna ar auru ir saistīta ar paaugstinātu ĀF risku, kas var rezultēties insultā (*Sen et al.*, 2018).

Citā pētījumā tika minēts, ka pēc 19 gadu novērošanas ĀF kumulatīvā incidence migrēnas kohortai bija 47 uz 1000 cilvēkiem, savukārt vispārējai populācijai - 34 uz 1000 cilvēkiem (*Adelborg et al.*, 2018).

### 1.7.1.3. Koronārā sirds slimība

2007. gadā "*Physicians' Health Study*" pētījumā tika minēts, ka vīriešiem ar migrēnu paaugstinās miokarda infarkta risks par 42% un par 24% paaugstinās kardiovaskulāro slimību risks. AMPP pētījums liecināja, ka abu dzimumu pieaugušajiem gan migrēna ar auru, gan bez auras bija saistīta ar paaugstināto miokarda infarkta risku (OR: attiecīgi 2,86 un 1,85) pēc koriģēšanas pēc dzimuma, vecuma, invaliditātes, ārstēšanas un KVS riska faktoriem (*Wang et al.*, 2010).

2018. gadā kohortas pētījumā Dānijā tika secināts, ka pēc 19 gadu novērošanas miokarda infarkta kumulatīvā incidence migrēnas kohortai bija 25 uz 1000 cilvēkiem, savukārt vispārējai populācijai - 17 uz 1000 cilvēkiem. Kumulatīvā incidence parādīta 1.4. attēlā (*Adelborg et al.*, 2018).



1.4.att. Miokarda infarkta kumulatīvā incidence dažādām pētījuma grupām (adaptēts no *Adelborg et al.*, 2018)

#### 1.7.1.4. Arteriālā hipertensija

Migrēna un hipertensija ir bieži sastopamas sūdzības, un abām ir augsta sastopamība visā pasaulē. 1913. gadā arteriālā hipertensija pirmo reizi tika minēta kā migrēnas blakusslimība. Kā pateikts iepriekš, hipertensija un migrēna ir traucējumi ar augsto prevalenci, kā arī daudzi vecie un jaunie pētījumi liecina par saikni starp galvassāpēm, migrēnu un arteriālo hipertensiju. Tomēr dažos jaunākajos pētījumos un mācību grāmatās attiecība starp migrēnu un hipertensiju ir vāji raksturota (*Hamed*, 2010).

Epidemioloģiskie un populācijas pētījumi neuzrādīja vai pat uzrādīja negatīvu korelāciju starp abām slimībām. Kopumā saikni starp divām patoloģijām var raksturot tā (*Hamed*, 2010):

- Diagnostiskās nenoteiktības artefakts, kad simptomi pārklājas vai kad diagnoze nav balstīta uz objektīvas atradnes;
- Nejaušība;
- Vienvirziena cēloņsakarība, piemēram, kad migrēnas pacientam asinsspiediena izmaiņas parādās specifiskas terapijas dēļ;
- Divvirzienu cēloņsakarība, t.i., migrēna izraisa arteriālo hipertensiju vai otrādi;
- Eksistē kopīgs vides vai ģenētisks riska faktors, kas piedalās abu slimību patoģenēzē un kas palielina abu slimību attīstības risku;
- Abi stāvokļi ir vienas sistēmiskas slimības izpausme;

Pēdējos 20 gados primārā hipertensija kā migrēnas blakus slimība ir plaši pieņemts paziņojums, neskatoties uz to, ka eksistē maz pētījumu par šo tēmu. Parasti galvassāpes, īpaši agri no rīta pulsējošas galvassāpes, tiek uzskatītas par hipertensijas simptomu, un slikta asinsspiediena kontrole var pastiprināt migrēnas biežumu un smagumu (*Hamed, 2010*).

Kopīgie bioloģiskie mehānismi var būt par pamatu saiknei starp migrēnu un arteriālo hipertensiju. Viens no šādiem mehānismiem var būt renīna-angiotensīna sistēma, kas, protams, ir iesaistīta hipertensijā un kurai ir iedarbība uz CNS, kā rezultātā tā var būt nozīmīga migrēnas patoģenēzē. Pastāv daži pierādījumi par šo tēmu (*Hamed, 2010*):

- Migrēnas lēkmes bez auras un augstāka angiotenzīna konvertējošā enzīma aktivitāte ir biežāk sastopama pacientiem ar angiotenzīna konvertējošā enzīma DD gēnu;
- Angiotenzīna konvertējošā enzīma inhibitori kā Kaptoprils, kā arī angiotenzīna II receptoru blokatori kā Losartāns ir efektīvi migrēnas profilaksei. Papildus iedarbībai uz renīna-angiotensīna sistēmu tie maina simpātisko aktivitāti, kavē brīvo radikāļu aktivitāti, palielina prostaciklīna sintēzi un bloķē bradikinīna, encefalīna un p-vielas degradāciju. Visi šie elementi piedalās migrēnas patofizioloģijā.

Lai gan migrēna un hipertensija ir slimības, kuras bieži tiek minētas kopā, šajā jautājumā veiktie pētījumi ir devuši pretrunīgus rezultātus. Pētījumos, kas tika veikti ar normotensīviem pacientiem, migrēnas lēkmes laikā veiktajos mērījumos netika konstatētas būtiskas izmaiņas, un tika konstatēta pat negatīva korelācija. Šiem pacientiem tika ziņots par diastoliskās hipotensijas rašanos lēkmes laikā. *Rasmussen* un *Olesen* populācijas pētījumos netika konstatēta korelācija. GEM un AMPP pētījumos bija augstāks kardiovaskulārais risks tiem pacientiem, kuriem migrēna bija kopā ar augstu holesterīna līmeni un hipertensiju. Tomēr šis paziņojums neapstiprinās "*Women's Health Study*" pētījumā. Ir nepieciešami turpmākie pētījumi, lai novērtētu saistību starp asinsspiedienu un citiem kardiovaskulāriem riska faktoriem, un migrēnu. Jāapsver nejaušas asociācijas un tas, ka migrēna ir ilgstoša hroniska slimība (*Biçakci, 2013*).

### 1.7.2. Psihiatriskās blakus slimības

Migrēnas un psihiatrisko traucējumu saistība saglabājas arvien nozīmīgāka gan galvassāpes pētniekiem, gan ārstu vidū (*Smitherman, 2011*).

Lai gan nav daudz galvassāpju pacientu, kuri cieš no klīniski nopietnām psihopatoloģijām, daudz pētījumu apstiprina, ka pacientiem ar migrēnu ir lielāka varbūtība ciest no psihiskiem traucējumiem nekā tiem, kuriem nav galvassāpju. Lai gan pētījumos attiecībā uz izplatības rādītājiem pastāv atšķirības, tomēr vairums norāda, ka migrēnas

slimnieki ir no 2 līdz 5 reizēm biežāk diagnosticēti ar depresijas vai trauksmes traucējumiem. Migrēnas psihiatriskās blakusslimības biežāk tiek konstatētas ar hronisko migrēnas formu nekā ar epizodisko. Depresija un bipolārie traucējumi ir visdziļāk pētītie garastāvokļa traucējumi, kā arī visbiežāk pētītie trauksmes traucējumi ir panikas lēkmes, ģeneralizēta trauksme un fobijas (Smitherman, 2011).

Pastāv dažas teorijas un hipotēzes, ka migrēna var būt saistīta ar psihiatriskām slimībām. Pirmkārt, eksistē kopīga serotonīnērgiskā disfunkcija starp migrēnu un emocionāliem traucējumiem. Serotonīna līmenis plazmā samazinās starp migrēnas lēkmēm un palielinās migrēnas lēkmes laikā (Hamel, 2007; Wang et al., 2010). Otrkārt, sievietēm migrēnas un depresijas biežums ir 2–3 reizes biežāks nekā vīriešiem ar līdzīgām ikmēneša svārstībām. Tā kā notiek olnīcu hormonu izmaiņas mēneša laikā, it īpaši estrogēnu samazināšanās – tas var izraisīt serotonīnērgiskās sistēmas iemācumu un simpātiskās sistēmas aktivāciju, kā arī migrēnas un emocionālo problēmu līdzāspastāvēšanu (Wang et al., 2010). Treškārt, hipotalāma hipofīzes virsnieru (HPA) ass disregulācija tika novērota gan depresijas, gan migrēnas gadījumā. Tiek pieņemts, ka HPA ass aktivizēšana ar samazinātu serotonīna sintēzi var būt saikne starp emocionāliem traucējumiem, migrēnu un aptaukošanos (Bigal et al., 2007; Wang et al., 2010).

Psihiskie traucējumi palielina migrēnas hronizācijas risku, samazina migrēnas pacientu dzīves kvalitāti un sarežģī migrēnas terapijas taktiku un prognozi (Minen et al., 2015).

Psihiatrisko blakusslimību prevalence ar migrēnu ir parādīta 1.4. tabulā.

1.4. tabula

**Psihiatriskās saslimšanas prevalence pacientiem ar migrēnu** (Adaptēts no Minen et al., 2015)

Psihiatriskā slimība	Pacientu ar migrēnu procentuālā daļa, kam eksistē psihiatriskā slimība(%)
• Depresija	• 41-47
• Trauksmes traucējumi	• 51-58
• Posttraumatiskā stresa sindroms	• 9-43
• Pārciesta smaga emocionāla vai fiziska trauma bērnībā	• 58
• Seksuāla vardarbība pagātnē	• 33

### 1.7.3. Neuroloģiskas blakus slimības

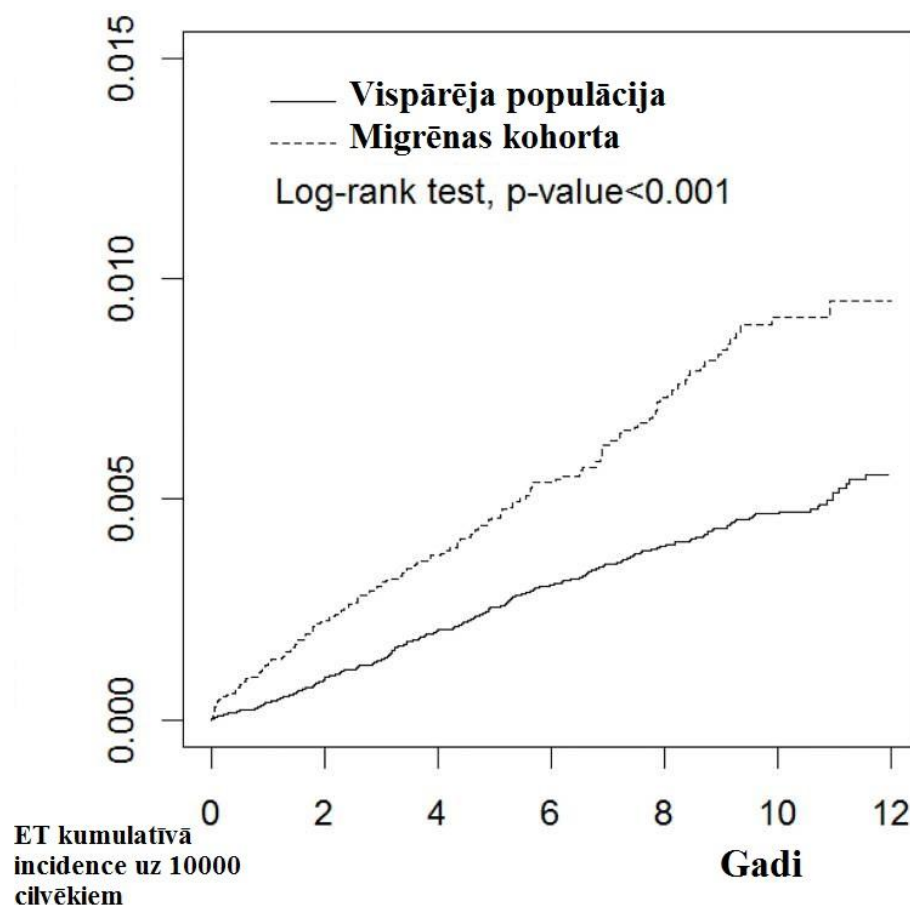
Neskatoties uz to, ka migrēna pati no sevis ir neuroloģiskā slimība, tā var būt saistīta arī ar citām neuroloģiskām patoloģijām. Biežākās no tām ir: kustību traucējumi, piemēram, Parkinsona slimība un esenciāls tremors; epilepsija; nemierīgo kāju sindroms.

#### 1.7.3.1. Kustību traucējumi

Dažos pētījumos tika konstatēts, ka migrēnas prevalence Parkinsona slimības gadījumā ir 9,3–27,8%. Tureta sindroma gadījumā migrēnas lēkmes tiek novērotas 4 reizes biežāk nekā populācijā. Vienā pētījumā migrēnas lēkmes tika konstatētas 39 pieaugušajiem un 16% bērniem ar Tureta sindromu. Tiek uzskatīts, ka obsesīvi kompulsīvie traucējumi, kas ir slimības elements, nav migrēnas sekas un tiem ir cits patoģenētisks mehānisms. Tiek ierosināts, ka mehānisma pamatā ir talamokortikālā ceļa traucējumi un aminergiskie, ģenētiskie un psihiatriskie mehānismi (*Biçakci, 2013*).

Esenciāls tremors (ET), kas ir visizplatītākais no kustību traucējumiem, tika biežāk novērots pacientiem ar migrēnu, salīdzinot ar parasto populāciju. Piemēram, vienā pētījumā migrēna tika konstatēta 36,5% pacientiem ar ET (18% normālā populācijā) un ET prevalence migrēnas pacientu kohortā bija 17,2%. Tika ierosināta saikne starp ET un migrēnu, jo abām slimībām ir kopīgie patofizioloģiski mehānismi, un tie rodas no progresējošiem tremorogēniem mehānismiem, nevis asinsvadu patoloģijas dēļ. Tomēr ir iespējamība, ka šī asociācija ir nejauša, ņemot vērā, ka migrēnas un ET biežums ir augsts (*Biçakci, 2013*).

2017. gadā tika publicēts Taivanas retrospektīvs kohortas pētījums par esenciālo tremoru un migrēnu. Tika secināts, ka indivīdi ar migrēnu bija saistīti ar 1,83 reizes lielāku ET risku, salīdzinot ar indivīdiem bez migrēnas (HR = 1,83, 95% CI = 1,50–2,23). Papildus tika secināts, ka ar vecumu migrēnas pacientiem palielinās ET attīstības risks. Piemēram, indivīdiem vecumā no 45-64 gadiem ir 2,49 reizes lielāks ET risks (HR=2,49, 95% CI = 1,95–3,19), bet vecumam, kas ir lielāks par 65 gadiem - 4,35 reizes (HR=4,35, 95% CI = 3,21–5,90), salīdzinot ar personām ar migrēnu vecumā no 20 līdz 44 gadiem (*Lau et al., 2017*). Kumulatīva ET incidence migrēnas pacientiem tiek atainota 1.5. attēlā.



1.5.att. Esenciāla tremora kumulatīvā incidence dažādām pētījuma grupām (adaptēts no Lau et al., 2017)

### 1.7.3.2. Epilepsija

Migrēna un epilepsija ir bieži sastopami neiroloģiskie traucējumi, lai gan migrēna ir biežāka. Daudzi pētījumi ir novērojuši saikni starp abiem traucējumiem. Lielākā daļa pētījumu par komorbiditāti ir pētījuši migrēnas sastopamību epilepsijas pacientu grupās. Tiek konstatēts, ka migrēnas izplatība indivīdu grupās ar epilepsiju ir 8–24%, un tas nozīmē, ka migrēnas risks ir aptuveni divas reizes lielāks nekā parastajā populācijā. Lai gan vēsturiski bija pieņemts epilepsiju asociēt tikai ar migrēnu ar auru, bet jaunākajos pētījumos tika novērota epilepsijas biežuma palielināšanās gan migrēnā ar auru, gan bez auras. Vairumā gadījumu epilepsija bija pirms migrēnas ar auru. Kopumā ir ziņots, ka epilepsijas prevalence indivīdiem ar migrēnu ir robežās no 1 līdz 17%, vidēji 5,9%, kas ir par 0,5 - 1% vairāk nekā populācijā. Kopumā parciālā epilepsija, īpaši kriptogēnā epilepsija, ir saistīta ar augstāku migrēnas risku nekā idiopātiskā epilepsija. Tiek uzskatīts, ka eksistē spēcīga saikne starp posttraumatisko epilepsiju un migrēnu, jo galvas trauma var būt riska faktors šiem abiem nosacījumiem (Rogawski, 2012).

Neatkarīgi no novērojumiem, ka galvas traumas var izraisīt gan epilepsiju, gan migrēnu, ir vairāki iespējamie skaidrojumi par vispārējo saslimstību starp abiem nosacījumiem. Migrēnas lēkmes var būt epileptogēnas, kas laika gaitā var izraisīt epilepsijas attīstību, kā arī atkārtoti krampji var izraisīt migrēnas attīstību (*Rogawski, 2012*).

Tiek uzskatīts, ka šo divu slimību kopīgais pamats ir ģenētiskais pamats. Šo kopīgo ģenētiku pamatu apstiprina tas, ka tika atrasts savienošais lokuss 9q21 un q22 hromosomās, kurš pastāv gan migrēnai ar auru, gan okcipitālās daivas epilepsijai (*Biçakci, 2013*).

### 1.7.3.3. Nemierīgo kāju sindroms

Nemierīgo kāju sindroms ir bieži sastopama sensomotorā slimība, kā arī tiek uzskatīts, ka tā ir saistīta ar dopamīnerģisko sistēmu disfunkciju. Vairākos pētījumos tika ziņots par augstāku NKS izplatību (17,3–34%) pacientiem ar migrēnu (*Wang et al., 2010*).

Vienā pētījumā tika iesaistīti 1041 pacienti ar primārajām galvassāpēm un tika novērots, ka NKS biežums bija lielāks pacientiem ar migrēnu (11,4%) nekā tiem, kam bija tenzijas tipa galvassāpes (4,6%) vai kūlīšu galvassāpes (2,0%) (*Chen et al., 2010*).

Migrēnas pacientiem, kuriem bija arī NKS, biežāk bija fotofobija, fonofobija, fiziskā aktivitāte kā provocējošais faktors, reibonis, troksnis ausīs un kakla sāpes. Pacienti arī biežāk ziņoja par invaliditāti, depresiju un sliktu miega kvalitāti. NKS komorbiditātes cēlonis migrēnas pacientiem joprojām ir neskaidrs. Ir teorija, ka dopamīnerģiskā disfunkcija A11 kodolā var būt par iemeslu (*Wang et al., 2010; Chen et al., 2010*).

Dzelzs metabolisma traucējumi tiek konstatēti NKS gadījumos, dažreiz NKS ir sekas no dzelzs deficīta. Turklāt dzelzs nogulsnešanās vairākos dziļos smadzeņu kodolos ir konstatēta migrēnas slimniekiem, tāpēc dzelzs metabolisma traucējumi var pastāvēt gan NKS, gan migrēnas gadījumos, un būt par kopīgo patofizioloģijas mehānismu (*Cannon and Larner, 2011; Lin et al., 2016*).

### 1.7.4. Autoimūnas blakusslimības

Migrēna, insults un atmiņas traucējumi ir bieži sastopami simptomi antifosfolipīdu sindroma gadījumā, kas pazīstams arī kā *Hughes* sindroms. Turpretī jaunākie dati liecina, ka migrēnas slimniekiem ir ievērojami augstāks antifosfolipīdu antivielu izplatības rādītājs, kas liecina par to, ka AFS un migrēna var būt saistītas (*Guidetti et al., 2014*).

Migrēnu novēro 52% Šegrēna sindroma gadījumos. Parasti izpausme ir “migrēnas līdzīgas” epizodes ar ilgstošu sensomotoro deficītu kopā ar neiropsihiskiem simptomiem (*Guidetti et al., 2014*).

Migrēna un citas primārās galvassāpes ir bieži sastopamas sistēmiskās sarkanās vilkēdes (SSV) gadījumā. 2004. gadā vienā pētījumā tika konstatēts, ka SSV slimniekiem galvassāpes simptoms pastāvēja 57,1% gadījumos. Migrēnas tipa galvassāpju prevalence šajā pētījumā bija 31,7%, bet tenzijas tipa galvassāpju - 23,5% (Guidetti et al., 2014; Mitsikostas et al., 2004).

*Psoriasis vulgaris* un psoriātiskais artrīts ir T-limfocītu mediētā autoimūnā slimība, kuru raksturo hronisks, orgānspecifisks (āda, locītavas) un sistēmisks iekaisums. Jaunākā informācija par psoriāzi liecina - tā ir saistīta ar vairākām slimībām (blakusslimībām). To apstiprina nesen veiktie pētījumi, kuri sasaista psoriāzi ar sirds un asinsvadu slimībām (insultu, KSS, sastrēguma sirds mazspēju, hipertensiju), un metaboliskiem traucējumiem (dislipidēmiju, aptaukošanos, insulīnu rezistenci un 2. tipa diabētu) (Egeberg et al., 2015). Psoriāzei un migrēnai pastāv vairāki līdzīgie patoģenētiskie mehānismi. Viens no tiem ir sistemātisks iekaisums, kas paaugstina kardiovaskulāro slimību attīstības risku. Psoriāzē un migrēnā pastāv vairāki patoģenētiskie mehānismi sistēmiskā iekaisuma dēļ, kas palielina sirds un asinsvadu slimību attīstības risku (Capo et al., 2018). Daži iekaisuma mediatoru, kas ir saistīti ar psoriāzi (piemēram, tumora nekrozes faktors-alfa), var veicināt arī vazospazmu, smadzeņu apvalku iekaisumu un paaugstinātu jutību pret sāpēm – šīs pazīmes piemīt migrēnas slimniekiem. Turklāt personām ar migrēnu un psoriāzi ir paaugstināts insulta risks (Egeberg et al., 2015). Dānijā vienā pētījumā piedalījās 53006 pacienti ar vieglas gaitas psoriāzi, 6831 ar smagas gaitas psoriāzi un 6243 ar psoriātisko artrītu. Salīdzinot migrēnas sastopamību šajās trijās grupās ar kontroles grupu tika iegūti šādi novērojumi (Egeberg et al., 2015):

- Pilnīgi pielāgots migrēnas incidences rādītājs pacientiem ar vieglu PV, smagu PV un PsA bija attiecīgi 1,37, 1,55 un 1,92 uz 1000 cilvēkiem;
- Paaugstināts migrēnas risks, kas novērots pacientiem ar psoriāzi, bija atkarīgs no smaguma pakāpes (t.i., risks bija lielāks smagas gaitas psoriāzei nekā vieglas gaitas psoriāzes gadījumā);
- Ar psoriāzi saistītais paaugstināts risks vīriešiem un sievietēm bija vienāds (t.i., nav dzimumspecifisks).

Migrēnas un vairogdziedzera slimību saikne joprojām ir debašu jautājums. Epidemioloģiskie pētījumi liecina par iespējamu saistību starp plazmas TSH koncentrāciju un migrēnu, bet rezultāti ir pretrunīgi. Subklīniskā hipotireoze (SCH) ir stāvoklis, kad bioķīmiski ir normāls brīvā tiroksīna (fT4) koncentrācijas līmenis asins serumā, bet paaugstināta vairogdziedzera stimulējošā hormona koncentrācija. Populācijas pētījumos SCH izplatība ir 4-

15%, diagnoze biežāk sastopama sievietēm un gados veciem cilvēkiem. Pētījumi liecina, ka SCH ir KSS, sirds mazspējas un citu kardiovaskulāro slimību riska faktors, kas, iespējams, ir saistīts ar endotēlija disfunkciju un hronisku iekaisumu. Tie mehānismi eksistē arī migrēnas patofizioloģijā (*Rainero et al.*, 2015). Viens no iemesliem SCH ir autoimūns tireoidīts, respektīvi, Hašimoto tireoidīts. 2019. gadā tika veikts pētījums, kurā piedalījās 151 pacients ar SCH (vidējais vecums bija  $48.36 \pm 15.86$  gadi) un 150 pacienti bez SCH jeb kontroles grupa (vidējais vecums bija  $50.86 \pm 9.19$  gadi). Tika secināts, ka migrēnas prevalence bija ievērojami augstāka pacientiem ar SCH, salīdzinot ar kontroles grupu (46% pret 13%,  $p < 0,001$ ; OR=5,80; 95% TI = 3,35-10,34). Gan migrēna ar auru, gan bez auras bija ievērojami biežāka pacientiem ar SCH nekā kontroles grupā (attiecīgi  $p < 0,001$  un  $p = 0,01$ ). Pētījuma ietvaros netika konstatētas vairogdziedzera hormonu un antivielas koncentrāciju atšķirības starp SCH pacientiem ar migrēnu un bez tās. Kā arī tika novērots, ka pastāv lielāks risks autoimūnai blakusslimībai pacientiem ar SCH un migrēnu nekā kontroles grupā ( $p=0,005$ ) (*Rubino et al.*, 2019).

## 2. MATERIĀLI UN METODEDES

**Pētījuma dizains:** Latvijā diplomdarba autora veiktajā pētījumā, saskaņojot ar Ē. K. (SIA "Veselības centrs 4" valdes priekšsēdētājs) un ārstējošo ārstu/diplomdarba vadītāju tika nejauši atlasīti 100 pacienti ar migrēnas diagnozi (G43), kas griezušies uz konsultāciju SIA "Veselības centrs 4" Galvassāpju kabinetā K.Barona ielā 117 laikposmā no 01.01.2018 līdz 31.12.18. Veikta retrospektīva ambulatoro ierakstu datu izpēte (bez pacienta klātbūtnes).

**Ētikas atļauja:** Pētījums tika apstiprināts 30.10.2018 ar Latvijas Universitātes Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūta Zinātniskās izpētes Ētikas komisiju.

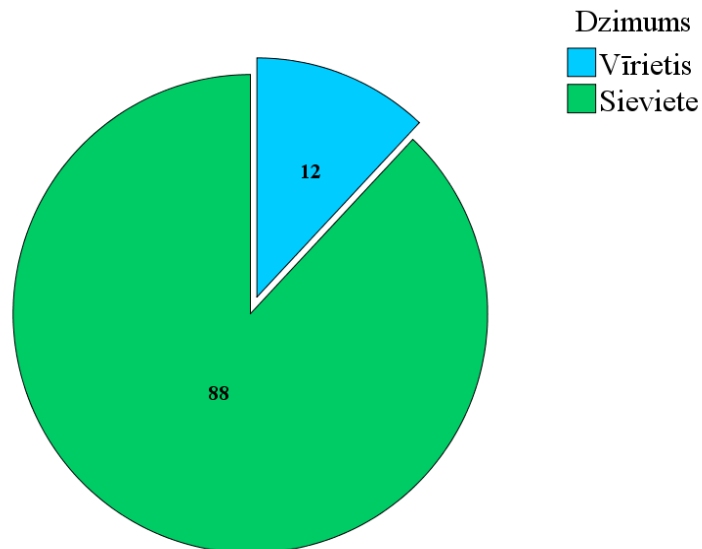
**Materiāli un metodes:** Pētījuma ietvaros tika analizētas 100 migrēnas pacientu ambulatorās kartes ar tām pievienotām galvassāpju anketām (klīniskas intervijas dati), medicīniskās attēldiagnostikas metožu rezultātiem un pacientu pašaptaujas anketām: BDI-II - Beka depresijas skala; DASS - depresijas, satraukuma un stresa skala. Blakusslimību anamnēze jau vizīšu laikā ir tikusi ievākta pēc pacienta stāstītā un/vai citas medicīniskās dokumentācijas. Visi iegūtie personas dati tika pseidonimizēti. Pseidonimizētie dati un medicīniskā informācija tika ievadīta IBM SPSS *Statistics* 22.0 sekojošai statistiskai analīzei. Pētījuma datu statistiska ticamība tika pārbaudīta, izmantojot *Fišera precīzo* testu, *Pīrsona hī kvadrāta* testu, *Divu neatkarīgu izlasu t*-testu un *Pīrsona korelācijas koeficienta* analīzi.

### 3. REZULTĀTI

#### 3.1. Pacientu dzimuma un vecuma sadalījums

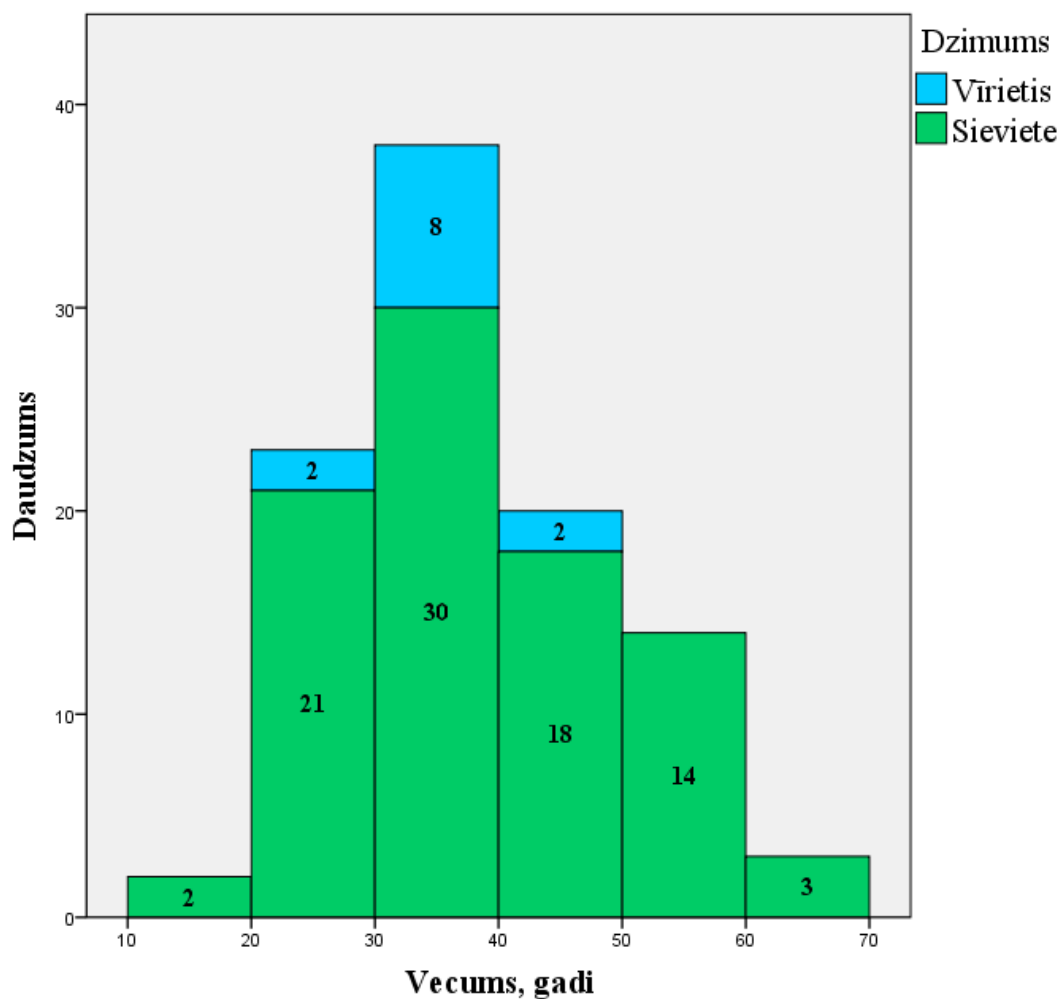
Kopumā pētījumā tika iesaistīti un pakļauti statistiskai analīzei 100 pacienti.

No visiem pacientiem 88% bija sievietes (n=88) un 12% - vīrieši (n=12). Dzimuma sadalījums ir attēlots 3.1. attēlā.



#### 3.1.att. Dzimuma sadalījums migrēnas pacientiem

Pacientu vecums bija intervālā no 17 līdz 66 gadiem ( $M=37,34$ ;  $Me=35,50$ ;  $Mo=33$ ;  $SD=11,01$ ). Vidējais vīriešu vecums bija  $M=34,25$  gadi ( $SD=5,97$ ), bet vidējais sieviešu vecums bija  $M=37,76$  gadi ( $SD=11,48$ ). Sadalot pētījumā iekļautos pacientus pa vecuma grupām, tika secināts, ka visvairāk pacientu bija vecuma grupā no 30 līdz 39 gadiem - kopumā bija 38 cilvēki. Šajā vecuma grupā bija 30 sievietes un 8 vīrieši. Vismazākais pacientu skaits, sadalot pa vecuma grupām, tika noteikts intervālā no 10 līdz 19 gadiem - kopumā 2 cilvēki (visas bija sievietes). Vecuma sadalījums ir attēlots 3.2. attēlā.

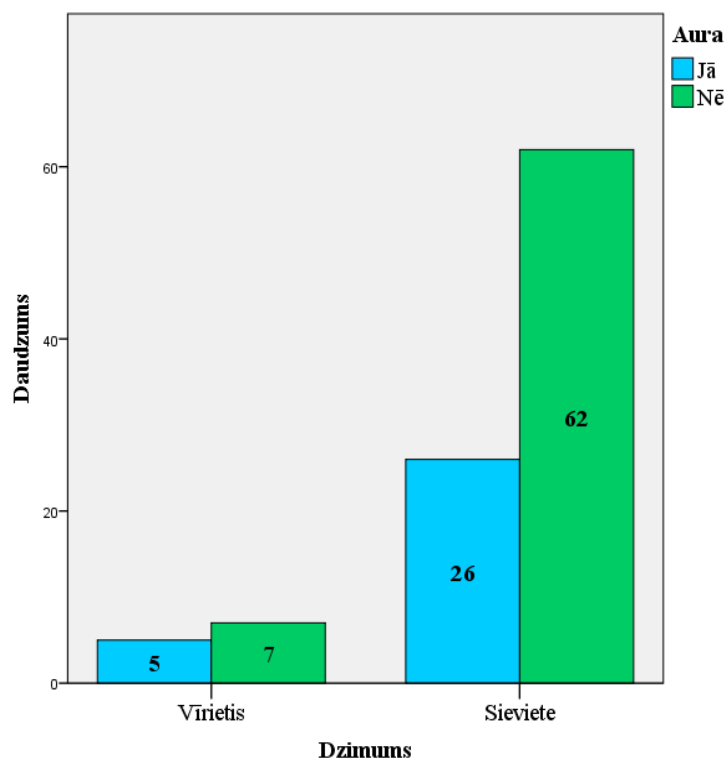


3.2.att. Migrēnas pacientu sadalījums pa vecuma grupām

### 3.2. Auras sastopamība un sadalījums starp pacientiem

No kopējā pacientu skaita 31% bija migrēna ar auru (n=31), un 69% migrēna bez auras (n=69). No 31 pacienta ar migrēnu ar auru tika noskaidrots, ka 5 bija vīrieši un 26 - sievietes, un tas tiek attēlots 3.3. attēlā. Vīriešiem diagnoze migrēna ar auru ir OR=1,7 reizes biežāka nekā sievietēm, tomēr lietojot *Fišera precīzo* testu netika konstatēta statistiski ticama atšķirība sadalījumā starp auru un dzimumu (p=0,507).

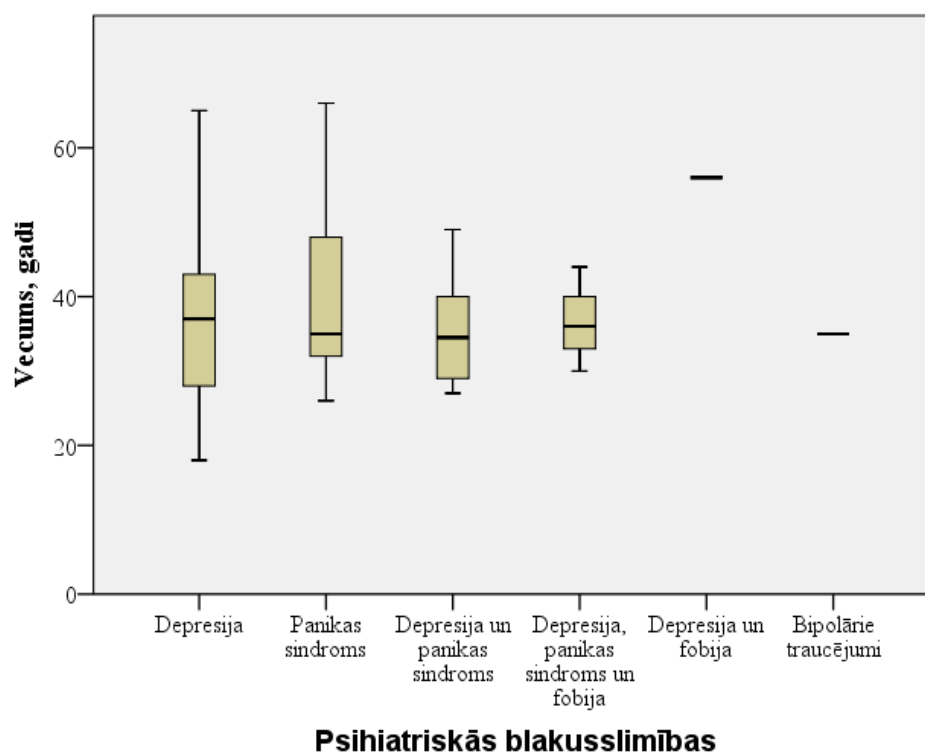
Visbiežākais auras veids bija vizuālā aura, kura pastāv 83,9% no 31 pacientiem ar diagnozi migrēna ar auru (n=26). 41,9% pacientiem (n=13) tika konstatēta sensorā aura, un 19,4% pacientiem (n=6) tika konstatēta aura ar *vertigo*. Lietojot *Fišera precīzo* testu netika konstatēta statistiski ticama atšķirība sadalījumā starp vizuālo auru un dzimumu (p=0,173), un starp sensoro auru un dzimumu (p=0,134). Tomēr tika secināts, ka aura ar *vertigo* bija OR=11,5 reizes biežāka vīriešiem nekā sievietēm (95% TI: 1,33 līdz 99,33), un šis rezultāts ir statistiski ticams (p=0,038), lietojot *Fišera precīzo* testu.



**3.3.att. Pacientu sadalījums starp dzimumu un migrēnas auru**

### 3.3. Psihiatriskās blakus slimības

No kopējā pacientu skaita psihiatriskās blakus slimības tika konstatētas 37% gadījumos (n=37), no tiem bija 35 sievietes un 2 vīrieši. No 37 pacientiem: 9 pacientiem bija diagnoze migrēna ar auru (24%) un 28 - migrēna bez auras (76%). Pacientu vecums bija intervālā no 18 līdz 65 gadiem. Pastāv nelielas pacientu vecuma atšķirības starp dažām psihiatriskām blakus slimībām (skat. 3.4. attēlu).



**3.4.att. Vecuma sadalījums pacientiem ar psihiatriskām blakusslimībām**

No kopēja pacientu skaita 13% bija tikai depresija, 9% bija panikas sindroms, 10% bija depresija kopā ar panikas sindromu, 3% bija depresija ar panikas sindromu un fobiju, 1% - fobija ar depresiju un vēl 1% - bipolārie traucējumi. Psihiatrisko blakusslimību sadalījums atkarībā no dzimuma ir attēlots 3.5. attēlā.

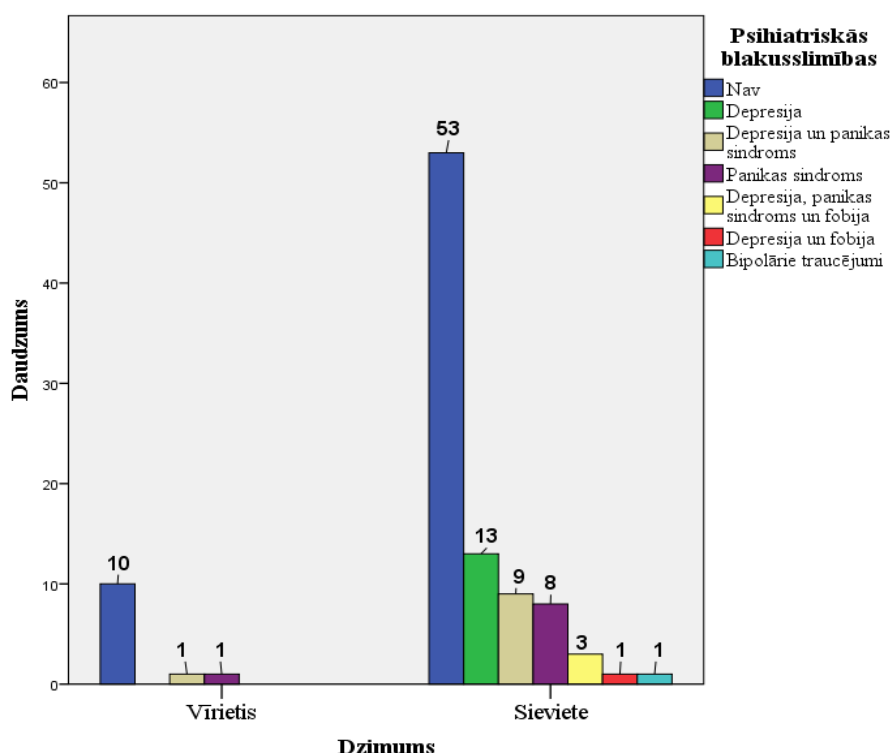
Kopumā depresijas prevalence pētāmā kohortā ir 26% (n=26). No tiem - 25 sievietes un 1 vīrietis. Pacientu vecums bija intervālā no 18 līdz 56 gadiem. Vidējais vecums pacientiem ir  $M=36,04$  gadi ( $Me=36$  gadi;  $SD=9,31$ ). Diagnoze migrēna ar auru bija 8 pacientiem (31%), bet migrēna bez auras - 18 (69%). No visiem pacientiem ar diagnozi depresija: 16 pacientiem bija viegla depresija (61,5%), 5 migrēnas slimniekiem - vidēji smaga depresija (19,2%) un smaga depresija 19,2% (n=5). BDI-II rezultāts pacientiem ar migrēnu un depresiju bija intervālā no 7 līdz 33 ( $M=18,88$ ;  $Me=17,50$ ;  $Mo=12$ ;  $SD=7,68$ ). Lietojot *Pīrsona korelācijas koeficienta* analīzi netika konstatēta statistiski ticama sakarība starp vecumu un BDI-II rezultātu ( $p=0,216$ ). Vidēji mēnesī migrēnas galvassāpju lēkme bija 11 reizes.

Panikas sindroma prevalence kohortā ir 24% (n=24). No pacientiem ar panikas sindromu: 3 bija vīrieši (12,5%) un 21 bija sievietes (87,5%). Pacientu vecums bija intervālā no 26 līdz 66 gadiem. Vidējais vecums pacientiem ir  $M=37,48$  gadi ( $Me=34,25$  gadi;  $SD=9,38$ ). Diagnozes migrēna ar auru sastopamība bija 29% (n=7), bet migrēnas bez auras - 71% (n=17). Vidēji mēnesī migrēnas galvassāpju lēkme bija 9 reizes.

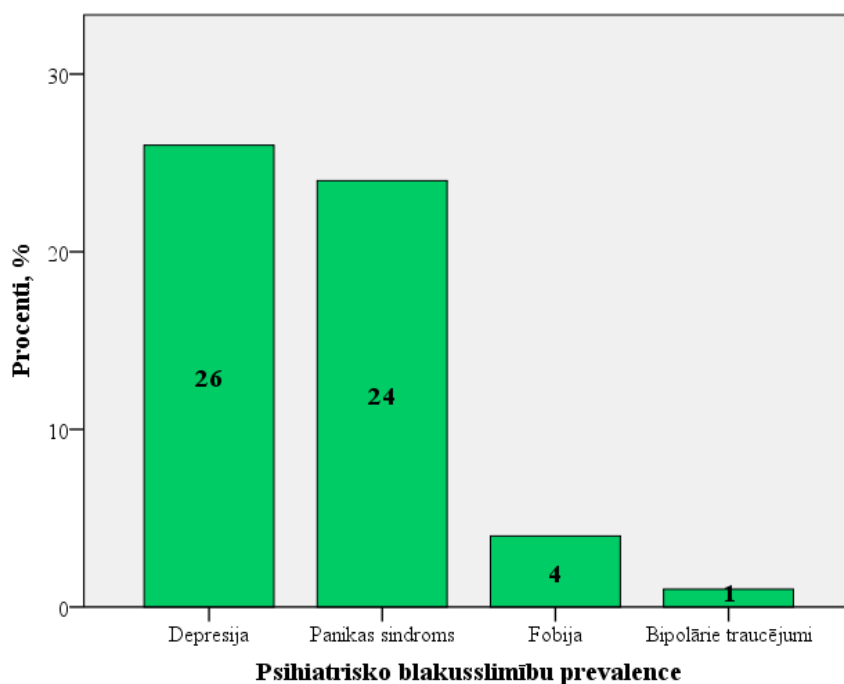
Fobijas prevalence pētāmā migrēnas pacientu kohortā ir 4% (n=4). Visi pacienti bija sievietes. Pacientu vecums bija intervālā no 30 līdz 56 gadiem. Vidējais vecums pacientiem ir M=41,5 gadi (Me=40 gadi; SD=11,24). Diagnoze migrēna ar auru bija 3 pacientiem (75%), bet migrēna bez auras - 1 (25%). Vidēji mēnesī migrēnas galvassāpju lēkme bija 18 reizes.

Fobija ir biežāk sastopama kopā ar migrēnu, ja migrēnas sākuma vecums ir lielāks par 25 gadiem. To apstiprina *Pīrsona hī kvadrāta* tests - pastāv statistiski ticama sakarība starp migrēnas sākuma vecumu un fobiju (p=0,034).

Definēto psihiatrisko blakusslimību prevalence migrēnas kohortā ir atainota 3.6. attēlā.



3.5.att. Psihiatrisko blakusslimību sadalījums starp dzimumiem

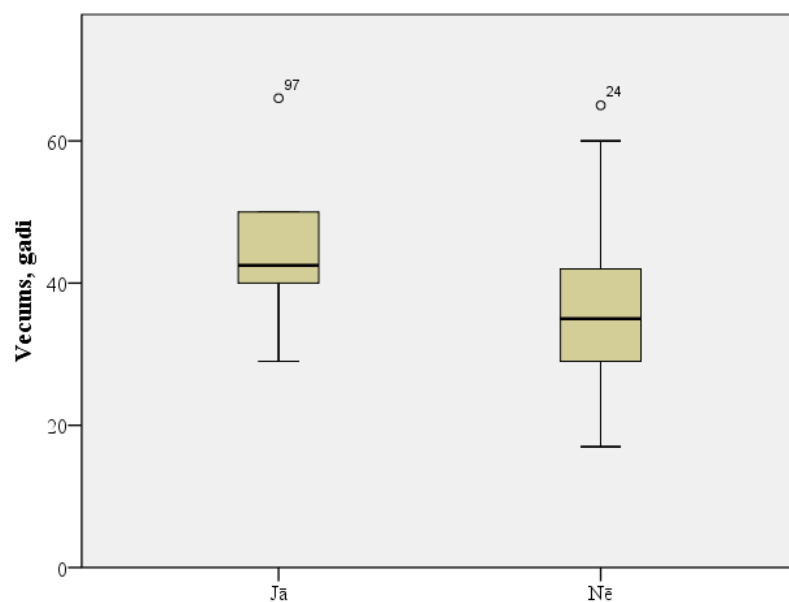


3.6.att. Psihiatrisko blakusslimību procentuāls sadalījums

### 3.4. Kardiovaskulārās blakusslimības

Kopumā kardiovaskulārās blakusslimības (KVS) tika konstatētas 19% pacientiem (n=19). No šiem pacientiem: 12 bija migrēna bez auras (63%) un 7 migrēna ar auru (37%). Pacientu vecums bija intervālā no 23 līdz 66 gadiem.

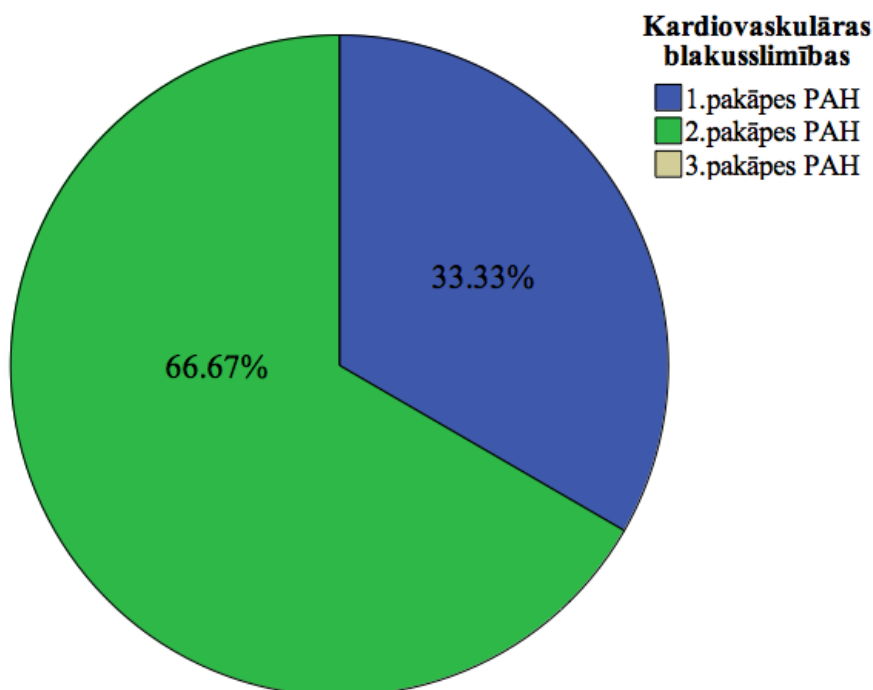
Biežākā KVS bija 2. pakāpes primārā arteriālā hipertensija (PAH). Tā tika novērota 10% pacientiem ar diagnozi migrēna (n=10). No tiem 8 – sievietes un 2 - vīrieši. Pacientu vecums bija intervālā no 29 līdz 66 gadiem. Vidējais vecums pacientiem bija M=44,1 gadi (Me=42,5 gadi; SD=10,17). Izmantojot *Divu neatkarīgu izlasu t*-testu, tika secināts, ka pastāv vidēja statistiski ticama vecuma atšķirība starp pacientiem ar 2. pakāpes PAH un bez tās (p=0,04). Šī atšķirība ir atainota 3.7. attēlā. 20% pacientiem (n=2) diagnoze bija migrēna ar auru (1 – vizuāla; 1 - vizuāla ar vertigo) un 80% pacientiem (n=8) – migrēna bez auras.



**2. pakāpes PAH**

**3.7.att. Vecuma sadalījums migrēnas pacientiem ar/bez 2. pakāpes PAH**

1. pakāpes PAH tika konstatēta 5% pacientu (n=5). No tiem: 4 sievietes un 1 vīrietis. Pacientu vecums bija intervālā no 23 līdz 58 gadiem. Vidējais vecums pacientiem bija M=42 gadi (Me=42 gadi; SD=14,50). 40% pacientu (n=2) diagnoze bija – migrēna ar auru (1 – vizuāla; 1– vizuāla, sensorā un ar vertigo) un 60% - migrēna bez auras (n=3). Procentuāls sadalījums starp PAH pakāpēm ir parādīts 3.8. attēla.

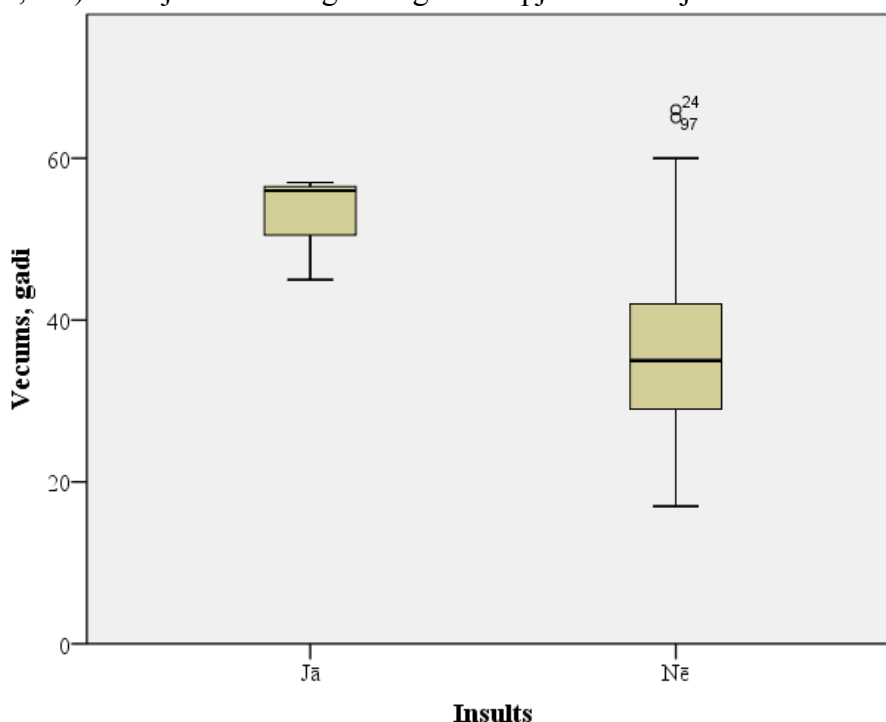


**3.8.att. PAH pakāpju sadalījums migrēnas pacientiem**

Vidēji mēnesī pacientiem ar PAH migrēnas galvassāpju lēkme tika sastopama 5 reizes.

Dislipidēmija tika konstatēta tikai vienam pacientam (sieviete). Sievietes vecums bija 56 gadi un diagnoze - migrēna bez auras.

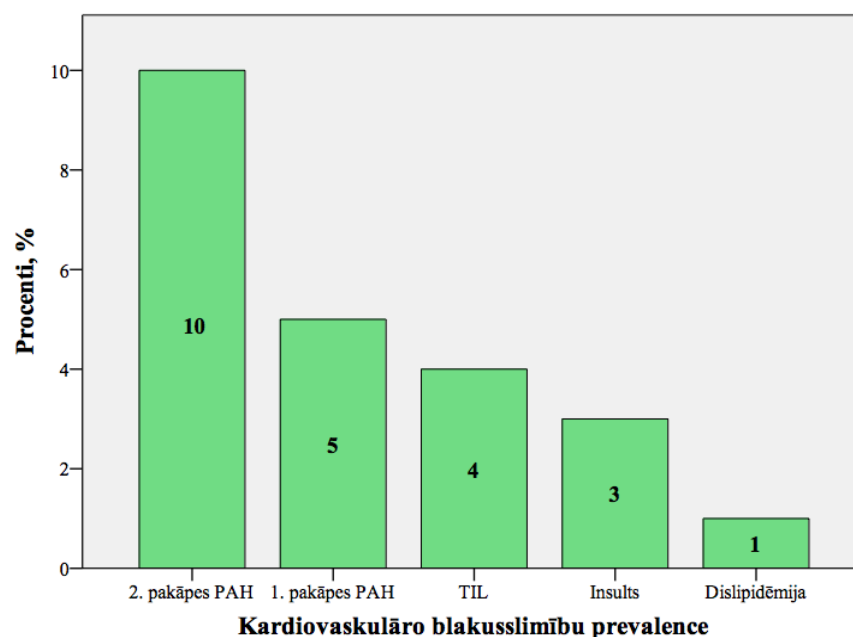
Insults anamnēzē tika novērots 3% no visiem pacientiem (n=3) - visas bija sievietes. Pacientu vecums bija intervālā no 45 līdz 57 gadiem. Vidējais vecums pacientiem bija  $M=52,67$  gadi ( $Me=56$  gadi;  $SD=6,65$ ). Izmantojot *Divu neatkarīgu izlasu t*-testu, tika secināts, ka pastāv vidēja statistiski ticama vecuma atšķirība starp pacientiem ar insultu anamnēzē un bez tā ( $p=0,014$ ). Šī atšķirība ir atainota 3.9. attēlā. Visiem 3 pacientiem diagnoze bija - migrēna ar auru (vizuālā un sensorā). Izmantojot *Fišera precīzo* testu, tika secināts, ka starp insulta esamību anamnēzē un migrēnu ar auru pastāv statistiski ticama sakarība ( $p=0,028$ ). Vidēji mēnesī migrēnas galvassāpju lēkme bija 20 reizes.



### 3.9.att. Vecuma sadalījums migrēnas pacientiem ar/bez insulta anamnēzē

TIL prevalence kohortā ir 4% (n=4). No tiem 3 bija sievietes un 1 vīrietis. Pacientu vecums bija intervālā no 33 līdz 57 gadiem. Vidējais vecums pacientiem ir  $M=47,25$  gadi ( $Me=49,5$  gadi;  $SD=11,44$ ). 3 pacientiem (75%) bija migrēna ar auru (2 – vizuāla un sensorā; 1 – vizuāla, sensorā un ar vertigo), un 1 (25%) – migrēna bez auras. Vidēji mēnesī migrēnas galvassāpju lēkme bija 9 reizes.

Definēto kardiovaskulāro blakusslimību prevalence migrēnas kohortā ir atainota 3.10. attēlā.

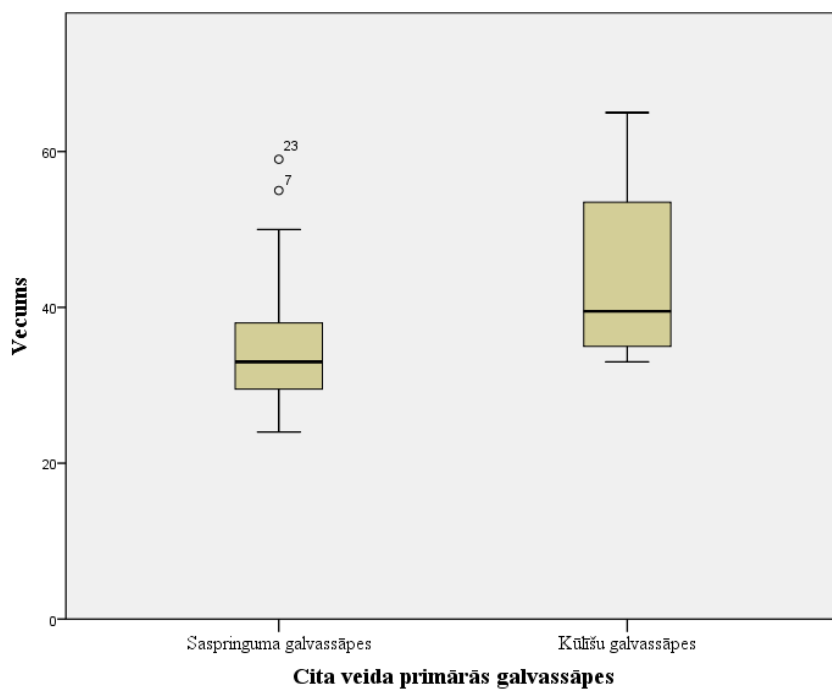


**3.10.att. Kardiovaskulāro blakusslimību procentuāls sadalījums**

### 3.5. Neuroloģiskās blakusslimības

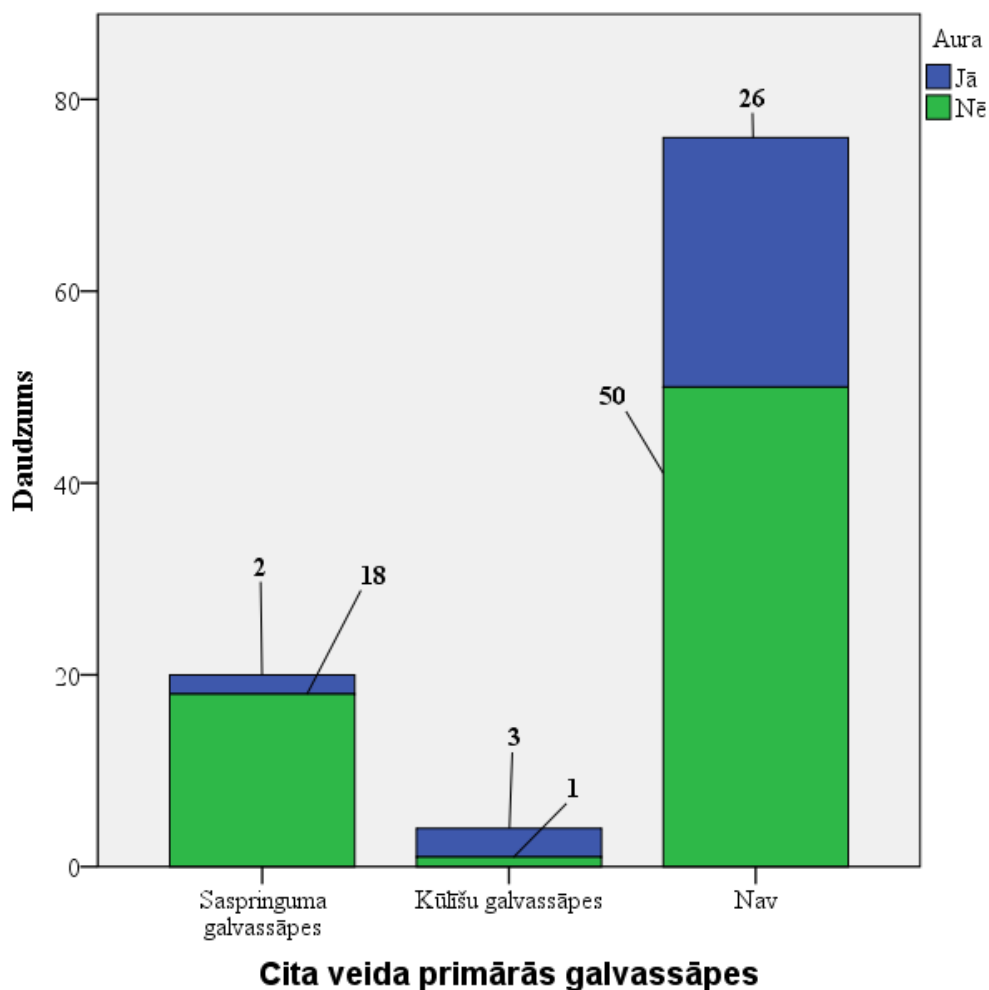
No kopējā pacientu skaita neuroloģiskās blakusslimības tika konstatētas 46% gadījumos (n=46), no tiem bija 40 sievietes un 6 vīrieši. No 46 pacientiem: 34 bija migrēna bez auras (74%) un 12 migrēna ar auru (26%). Pacientu vecums bija intervālā no 17 līdz 66 gadiem.

Cita veida primārās galvassāpes tika konstatētas 24 pacientiem (24%): 20 bija saspringuma galvassāpes un 4 kūlīšu galvassāpes. No 24 pacientiem: 22 sievietes un 2 vīrieši. Pacientu vecums ar saspringuma galvassāpēm bija intervālā no 24 līdz 59 gadiem un ar kūlīšu galvassāpēm - no 33 līdz 65 gadiem. Vidējais vecums pacientiem ar saspringuma galvassāpēm bija  $M=35,3$  gadi ( $Me=33$  gadi;  $SD=9,58$ ), bet vidējais vecums ar kūlīšu galvassāpēm bija  $M=44,25$  gadi ( $Me=39,5$  gadi;  $SD=14,31$ ). Starp pacientiem ar cita veida primārām galvassāpēm diagnoze migrēna ar auru tika novērota 5 pacientiem (21%), bet migrēna bez auras - 19 (79%). Vidēji mēnesī migrēnas galvassāpju lēkme bija 9 reizes. Pastāv nelielas pacientu vecuma atšķirības starp dažām cita veida primārām galvassāpēm (skat. 3.11. attēlu). Cita veida primāro galvassāpju sadalījums atkarībā no auras esamības ir attēlots 3.12. attēlā.



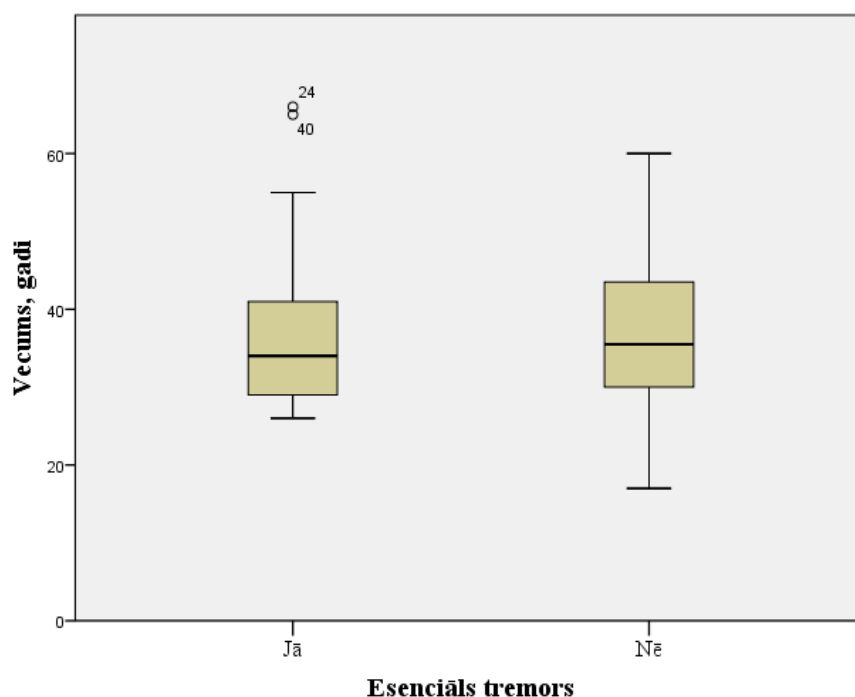
**3.11.att. Vecuma sadalījums pacientiem ar cita veida primārām galvassāpēm**

Izmantojot *Pīrsona hī kvadrāta* testu netika konstatēta statistiski ticama sakarība starp cita veida primārām galvassāpēm un dzimumu ( $p=0,43$ ). Izmantojot *Fišera precīzo* testu, tika secināts, ka starp auras esamību un saspringuma galvassāpēm pastāv statistiski ticama sakarība ( $p=0,029$ ). Migrēnas aura ir OR=5,12 reizes retāka pacientiem ar migrēnu kopā ar saspringuma galvassāpēm nekā bez tām (95% TI: 1,1 līdz 23,8). Turklāt, spriežot pēc *Fišera precīza* testa rezultātiem, pastāv arī statistiski ticama sakarība starp retinālo auru un saspringuma galvassāpēm ( $p=0,022$ ), un tā ir retāka kopā ar saspringuma galvassāpēm nekā bez tām.



3.12.att. Cita veida primāro galvassāpju sadalījums atkarībā no auras esamības

Esenciāls tremors (ET) tika konstatēts 16 pacientiem ar migrēnu (16%). No 16 pacientiem: 12 sievietes un 4 vīrieši. Vecums ar ET bija intervālā no 26 līdz 66 gadiem. Vidējais pacientu vecums ar ET ir  $M=38,06$  gadi ( $Me=34$ ;  $SD=12,97$ ). Starp pacientiem ar esenciālo tremoru diagnoze migrēna ar auru tika novērota 3 pacientiem (18%), bet migrēna bez auras - 13 (82%). Vidēji mēnesī migrēnas galvassāpju lēkme bija 10 reizes. Pastāv nelielas vecuma atšķirības pacientiem ar/bez esenciāla tremora (skat. 3.13. attēlu).

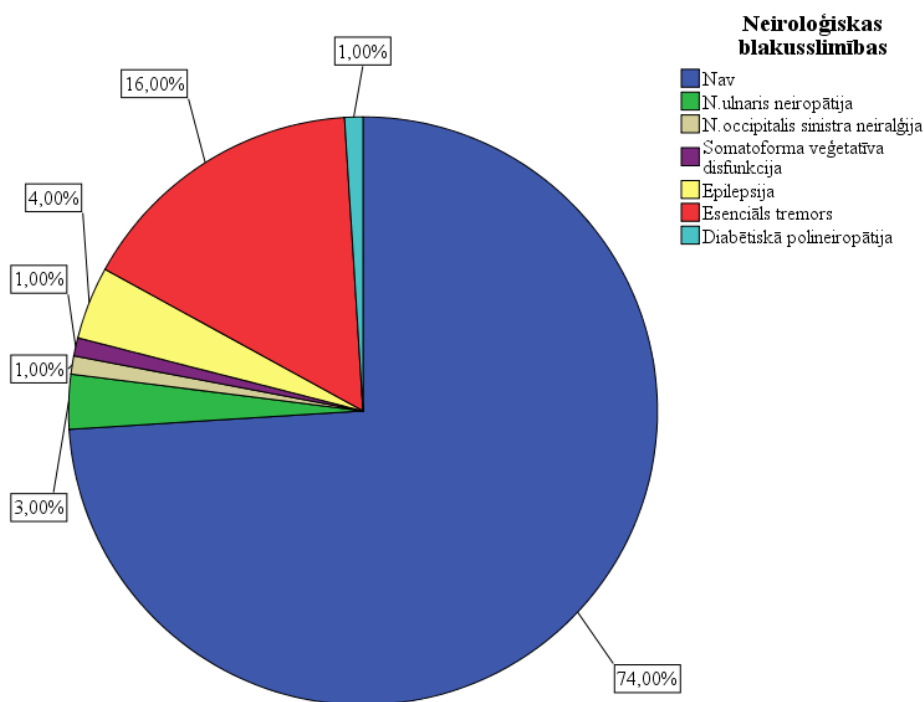


### 3.13.att. Vecuma sadalījums pacientiem ar/bez esenciāla tremora

Epilepsija tika konstatēta 4 pacientiem ar migrēnu (4%). Visi pacienti bija sievietes. Starp pacientiem ar epilepsiju diagnoze migrēna ar auru tika novērota 2 pacientiem (50%), kā arī migrēna bez auras - 2 (50%). Pacientu vecums bija intervālā no 32 līdz 58 gadiem. Vidējais pacientu vecums ar epilepsiju ir 40,5 gadi (Me=36; SD=11,84). Vidēji mēnesī migrēnas galvassāpju lēkme bija 6 reizes.

N.ulnaris neiropātijas prevalence kohortā bija 3% (n=3), n. occipitalis sinistra neiralģijas - 1% (n=1), somatoformas veģetatīvas disfunkcijas - 1% (n=1) un diabētiskas polineuropātijas - 1% (n=1).

Neiroloģisko blakusslimību procentuāls sadalījums kohortā (prevalence) ir parādīts 3.14. attēlā.



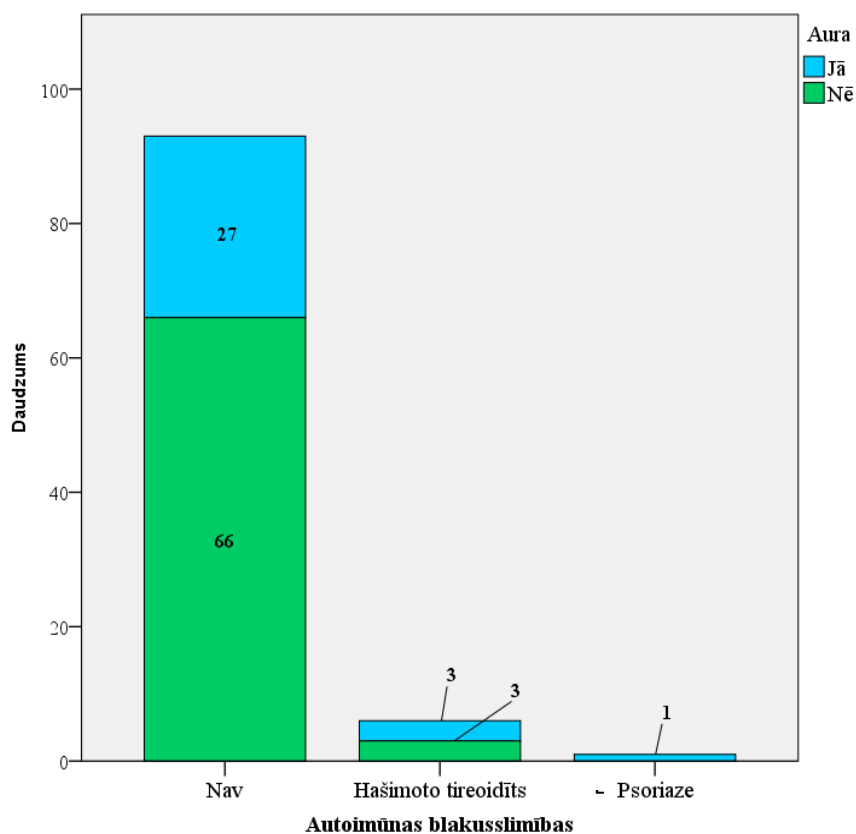
3.14.att. Neuroloģisko blakusslimību sadalījums pacientiem ar migrēnu

### 3.6. Autoimūnās blakusslimības

No kopējā pacientu skaita autoimūnās blakusslimības tika konstatētas 7% gadījumos (n=7), no tiem visi pacienti bija sievietes. Pacientu vecums bija intervālā no 25 līdz 56 gadiem. No šiem 7 pacientiem: 3 bija migrēna bez auras (43%) un 4 migrēna ar auru (57%). Pacientu sadalījums ar autoimūnām blakusslimībām ir atainots 3.15. attēlā.

Hašimoto tireoidīts tika konstatēts 6 pacientiem ar migrēnu (6%). Visi pacienti bija sievietes. Starp pacientiem ar Hašimoto tireoidītu diagnoze migrēna ar auru tika novērota 3 pacientiem (50%), tāpat migrēna bez auras - 3 (50%). Pacientu vecums bija intervālā no 30 līdz 56 gadiem. Vidējais pacientu vecums ar Hašimoto tireoidītu bija 38,33 gadi (Me=35,5; SD=9,43). Izmantojot *Fišera precīzo* testu tika konstatēta statistiski ticama sakarība starp Hašimoto tireoidītu un unilaterālām migrēnas galvassāpēm (p=0,044). Unilaterālas migrēnas galvassāpes ir OR=6,1 reizes retākas pacientam ar Hašimoto tireoidītu nekā bez tā (95% TI: 1,06 līdz 35,93). Vidēji mēnesī migrēnas galvassāpju lēkme bija 15 reizes.

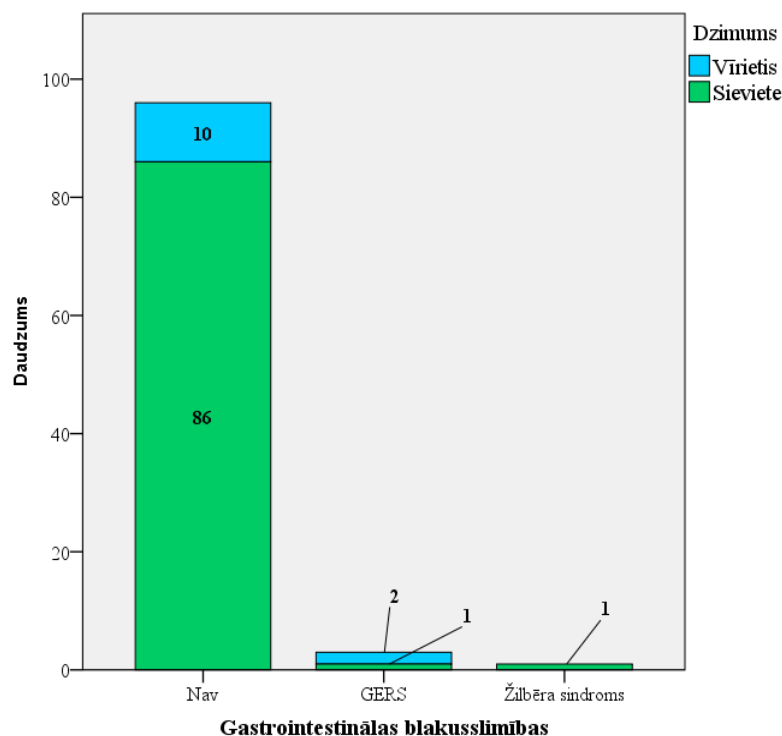
Psoriāzes prevalence migrēnas kohortā bija 1% (n=1). Paciente bija sieviete, kuras vecums ir 25 gadi, un migrēna ir ar retinālo auru.



3.15.att. Autoimūnu blakusslimību sadalījums atkarībā no auras esamības

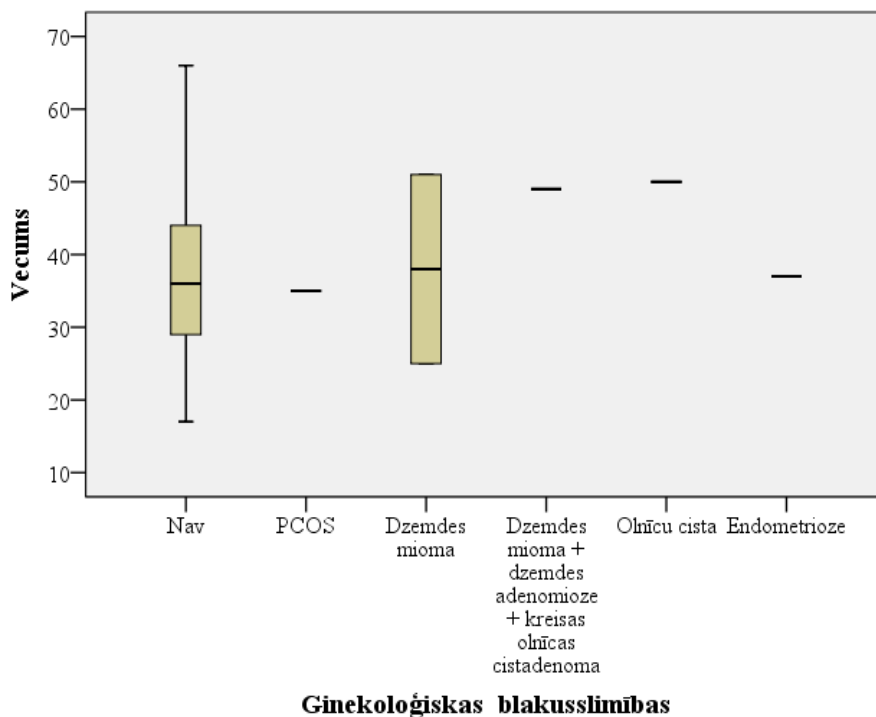
### 3.7. Citas blakusslimības

No kopējā pacientu skaita gastrointestinālās blakusslimības tika konstatētas 4% gadījumos (n=4). No 4 pacientiem: 2 sievietes un 2 vīrieši. Pacientu vecums bija intervālā no 25 līdz 56 gadiem. Diagnoze migrēna ar auru bija 1 pacientam (25%) un migrēna bez auras - 3 pacientiem (75%). Vidēji mēnesī migrēnas galvassāpju lēkme bija 5 reizes. Pacientu sadalījums ar gastrointestinālām blakusslimībām atkarībā no dzimuma ir parādīts 3.16. attēlā. GERS tika konstatēts 3 pacientiem ar migrēnu (3%): 2 vīrieši un 1 sieviete. Starp pacientiem ar GERS, migrēna ar auru tika novērota 1 pacientam (33%), bet migrēna bez auras - 2 (67%). Pacientu vecums ar GERS bija intervālā no 33 līdz 56 gadiem. Vidējais pacientu vecums ar GERS bija M=41 gads (Me=33; SD=13,27). Izmantojot *Fišera precīzo* testu tika konstatēta statistiski ticama sakarība starp GERS un dzimumu (p=0,037). GERS ir OR=17,5 reizes biežāks vīriešiem ar diagnozi migrēna nekā sievietēm ar šo diagnozi (95% TI: 1,44 līdz 200). Žilbēra sindroma prevalence kohortā ir 1% (n=1). Pacients bija sieviete ar vecumu 25 gadi, un migrēna bija bez auras.



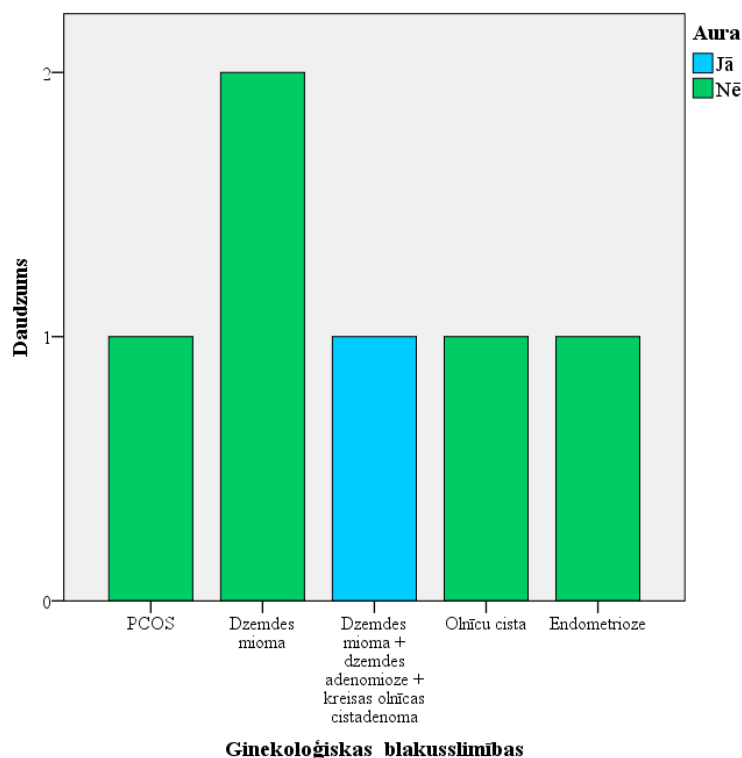
**3.16.att. Gastrointestinālu blakusslimību sadalījums atkarībā no dzimuma**

Kopumā ginekoloģiskas blakusslimības tika konstatētas 6,8% pacientiem (n=6), no kuriem respektīvi visas bija sievietes. Pacientu vecums bija intervālā no 25 līdz 51 gadiem. Pacientu sadalījums ar ginekoloģiskām blakusslimībām atkarībā no vecuma ir parādīts 3.17. attēlā. Diagnoze migrēna ar auru bija 1 slimniecei un migrēna bez auras - 5 pacientēm.



**3.17.att. Ginekoloģisku blakusslimību sadalījums atkarībā no vecuma**

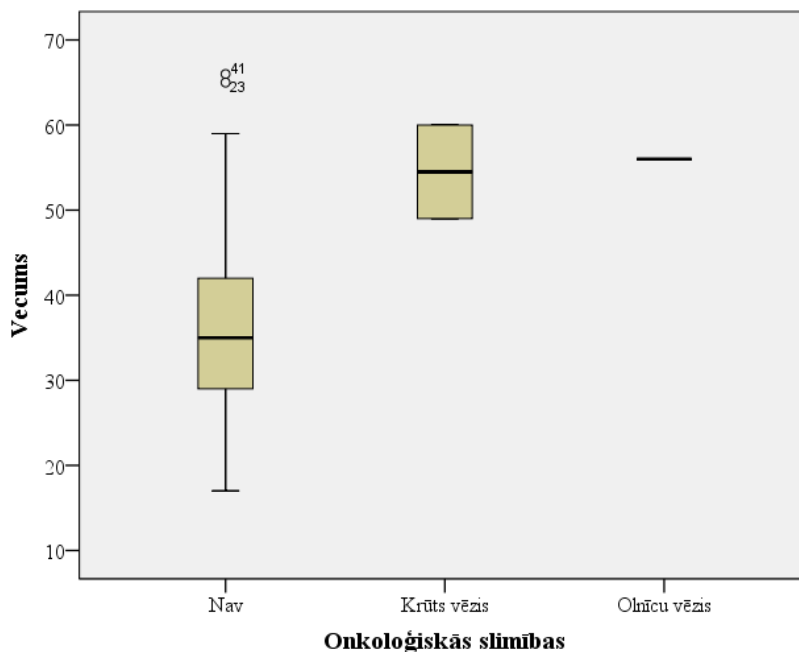
Pacientu sadalījums ar ginekoloģiskām blakusslimībām atkarībā no auras esamības ir parādīts 3.18. attēlā. Dzemes miomas prevalence kohortā ir 3,4% (n=3). Starp pacientiem ar dzemes miomu diagnoze migrēna ar auru tika novērota 1 pacientei (33%), bet migrēna bez auras - 2 (67%). Pacientu vecums bija intervālā no 25 līdz 51 gadiem. Vidējais pacientu vecums ar dzemes miomu bija 41 gads (Me=49; SD=14,47). PCOS prevalence kohortā bija 1% (n=1), dzemes adenomiozes - 1% (n=1), kreisās olnīcas cistadenomas - 1% (n=1), olnīcu cistas - 1% (n=1) un endometriozes - 1% (n=1). Vidēji mēnesī migrēnas galvassāpju lēkme bija 8 reizes.



### 3.18.att. Ginekoloģisku blakusslimību sadalījums atkarībā no auras esamības

No kopējā pacientu skaita ļaundabīgie audzēji tika konstatēti 3% gadījumos (n=3). Visi pacienti bija sievietes, un visām bija diagnoze - migrēna ar auru. Pacientu vecums bija intervālā no 49 līdz 60 gadiem. Krūts vēža prevalence kohortā bija 2% (n=2). Abām pacientēm bija migrēna ar auru. Vidējais pacientu vecums ar krūts vēzi bija 54 gadi (Me=54,5; SD=7,77). Izmantojot *Divu neatkarīgu izlasu t*-testu, tika secināts, ka pastāv vecuma vidēji statistiski ticama atšķirība starp pacientiem ar krūts vēzi un bez tā (p=0,025). Pacientu sadalījums ar ļaundabīgiem audzējiem atkarībā no vecuma ir attēlots 3.19. attēlā. Olnīcu vēža prevalence ir 1,1% (n=1), sievietes vecums bija 56 gadi. Izmantojot *Pīrsona hī kvadrāta* testu, tika konstatēta statistiski ticama sakarība starp ginekoloģiskiem ļaundabīgiem audzējiem un auru (p=0,032). Migrēna ar auru ir biežāk sastopama kopā ar ginekoloģiskiem

ļaudabīgiem audzējiem nekā migrēna bez auras. Vidēji mēnesī migrēnas galvassāpju lēkme bija 16 reizes.



### 3.19.att. Ļaudabīgo audzēju sadalījums atkarībā no vecuma

Alerģisku blakusslimību prevalence kohortā ir 2% (n=2). Visi pacienti bija sievietes ar diagnozi - migrēna bez auras un alerģisks rinīts. Vidējais pacientu vecums ar alerģisko rinītu bija 33 gadi (Me=33,5; SD=13,43).

Muskuloskeletālu sistēmu blakusslimību prevalence kohortā ir 2% (n=2). Viens pacients bija vīrietis, bet otrs - sieviete. Sieviete, kuras vecums bija 37 gadi, kā diagnoze tika noteikta migrēna bez auras un Šoermana-Meja slimība. Vīrietim, kura vecums bija 27 gadi, tika noteikta migrēna ar auru (sensorā) un cervikālā spondiloze kā blakusslimība.

Vienam pacientam tika konstatēta Arnolda—Kiari malformācija I. Pacients bija sieviete ar vecumu 44 gadi. Kā diagnoze tika uzlikta migrēna ar auru (retināla un sensorā).

Hipofizāru blakusslimību prevalence kohortā ir 1% (n=1). Pacients bija vīrietis, kura vecums ir 48 gadi. Kā diagnoze tika uzlikta migrēna bez auras un hipofizāra mikroadenoma kā blakusslimība.

## 4. DISKUSIJA

### 4.1. Sadalījums starp dzimumu un vecumu

No pētījuma iekļautiem 100 pacientiem, migrēna ir biežāk sastopama sievietēm. Šo sakarību min visos pētījumos, kuri ir saistīti ar migrēnu. Sieviešu un vīriešu attiecība bija aptuveni 7,3:1 (attiecīgi 88 sievietes un 12 vīrieši). Tomēr šī attiecība dažādos literatūras avotos ir atšķirīga. *Chawla et al.* (2019) savā pētījumā atzīmē proporciju robežās no 2,5 līdz 3,5:1. Tomēr citā pētījumā tika aprakstīta dzimuma proporcija 6,3:1 (attiecīgi sievietes pret vīriešiem), kas ir tuvāka mūsu pētījuma iegūtajam skaitlim (*Kelman*, 2006). Tomēr jāņem vērā, ka literatūras avotos aprakstīta proporcija tika aprēķināta, balstoties uz ASV datiem, nevis Latvijas.

Vislielākais pacientu skaits bija vecuma grupā no 30 līdz 39 gadiem. Šajā grupā tika iekļauti 38 pacienti, kas veidoja 38% no visiem analizētiem pacientiem ar migrēnas diagnozi (respektīvi 30% sievietes un 8% vīrieši). Balstoties uz pieejamiem literatūras avotiem, šī informācija ir tuva *Cutrer et al.* (2018) norādītajiem secinājumiem. Autors atzīmē, ka vecuma grupa, kurā visbiežāk ir sastopama migrēna, ir no 30 līdz 39 gadiem. Izplatība šajā vecuma intervālā starp vīriešiem un sievietēm sasniedz respektīvi 7% un 24%.

Vidējais pacientu vecums ar migrēnas diagnozi bija  $M=37,34$  gadi. Šis skaitlis gandrīz sakrīt ar pētījuma *Woldeamanuel et al.* (2016) norādītu vidējo vecumu –  $M=35$  gadi. Vidējais vīriešu vecums bija  $M=34,25$  gadi ( $SD=5,97$ ). Savukārt vidējais sieviešu vecums bija  $M=37,76$  gadi ( $SD=11,48$ ), kas ir ļoti līdzīgs *Kelman* (2006) pētījumā norādītajam sieviešu vecumam  $M=37,7$  ( $SD=11,7$ ).

### 4.2. Migrēnas auras analīze un sadalījums starp dzimumiem

Migrēnas bez auras prevalence pētāmā kohortā ir 69%, bet migrēnas ar auru - 31%. Literatūras avotos piemin migrēnas auras sastopamību intervālā no 15% līdz 25% (*Cutrer et al.*, 2018; *Pelak et al.*, 2019), un šis skaitlis ir mazāks nekā mūsu pētījumā iegūtais skaitlis (respektīvi 15-25% pret 31%).

Sadalot starp dzimumiem, migrēna ar auru tika sastopama 5 no 12 vīriešiem (41%), bet starp sievietēm - 26 no 88 (29%). Sieviešu un vīriešu attiecība bija aptuveni 5,2:1 (attiecīgi 26 sievietes un 5 vīrieši). Šis attiecības intervāls ir mazāks, nekā salīdzinot attiecību starp vīriešiem un sievietēm ar diagnozi migrēna, neņemot vērā klīnisko variantu (respektīvi 5,2:1 pret 7,3:1. Tas norāda uz tendenci, ka vīriešiem migrēna ar auru sastopama biežāk nekā sievietēm. Tomēr, lai izdarītu tādu secinājumu, pētāmā kohortā jābūt lielākam vīriešu skaitam.

Biežākais migrēnas auras variants bija vizuālā aura. Tā tika konstatēta 83,9% pacientiem ar migrēnu ar auru. Tam atbilst arī informācija no literatūras avota, kur tika minēts, ka vizuālā aura ir visizplatītākais auras veids, kas sastopams 90% gadījumu pacientiem ar diagnozi - migrēna ar auru (*Pelak et al.*, 2019).

Sensorā aura pastāvēja 41,9% pacientu vidū. Šis skaitlis ir ļoti tuvs *Chawla et al.* (2019) pieminētai sensorās auras prevalencei - 40%.

Aura ar vertigo tika atklāta 6 pacientiem (19,4%). Pastāv statistiski ticama sakarība, ka aura ar vertigo sastopama 11,5 reizes biežāk vīriešiem nekā sievietēm ( $p=0,038$ ). Tomēr, lai iegūto rezultātu varētu pielietot klīniskajā praksē, jāpalielina pētījumā iekļauto pacientu skaits.

### 4.3. Migrēnas psihiatrisko blakusslimību raksturojums

Kopējā psihiatrisko blakusslimību prevalence pētāmā grupā sastāda 37%. Tās aizņem 2. vietu starp migrēnas blakusslimību grupām pēc sastopamības, balstoties uz pētījuma rezultātiem. Biežākie psihiatrisko blakusslimību varianti bija: izolēta depresija (13%), depresija kopā ar panikas sindromu (10%) un izolēts panikas sindroms (9%). Šī pētījuma ietvaros katra konstatēta psihiatriskā migrēnas blakusslimība ir atspoguļota 4.1. tabulā.

Sieviešu un vīriešu attiecība bija aptuveni 17,5:1 (attiecīgi 35 sievietes un 2 vīrieši), kas norāda uz psihiatrisku blakusslimību dominēšanu sievietes dzimuma pacientiem ar migrēnas diagnozi. Dominējoša migrēnas klīniskā forma bija migrēna bez auras (76%).

4.1. tabula

#### Psihiatriskās saslimšanas prevalence pacientiem ar migrēnu

Pētījums	Depresijas prevalence (%)	Panikas sindroma prevalence (%)	Fobijas prevalence (%)	Bipolāro traucējumu prevalence (%)
Šī pētījuma dati	26	24	4	1
<i>Minen et al.</i> , 2015	41-47	51-58		
<i>Antonaci et al.</i> , 2011	8,6-47,9			
<i>Rammohan et al.</i> , 2019	9,2	16,54		
<i>Leo et al.</i> , 2016				5,9-9

Kopējā depresijas prevalence pētījumā ir 26%. Šī prevalence atbilst literatūras avotos minētiem skaitļiem, kuri ir intervālā no 8,6% līdz 47,9% (sk. 4.1. tabulu) (*Minen et al.*, 2015; *Antonaci et al.*, 2011; *Rammohan et al.*, 2019). Sievietēm depresija ir sastopama krietni biežāk (sieviešu un vīriešu attiecība ir 25:1). Visbiežākā depresijas forma ir viegla depresija, kuras sastopamība sastāda 61,5% no visiem pacientiem ar migrēnas diagnozi. Biežākais migrēnas klīniskais variants - migrēna bez auras (69% pacientiem ar depresiju). Migrēnas galvassāpju lēkme vidēji tika sastopama 11 reizes mēneša laikā, kas atbilst epizodiskajam migrēnas variantam.

Kopējā panikas sindroma prevalence pētījumā ir 24%. Šī prevalence atbilst literatūras avotos minētiem skaitļiem, kuri ir intervālā no 16,54% līdz 58% (sk. 4.1. tabulu) (*Minen et al.*, 2015; *Rammohan et al.*, 2019). Sievietēm panikas sindroms sastopams biežāk: sieviešu un vīriešu attiecība ir 7:1 (attiecīgi 21 sievietes un 3 vīrieši). Biežākais migrēnas klīniskais variants - migrēna bez auras (71% pacientiem ar panikas sindromu). Migrēnas galvassāpju lēkme vidēji tika sastopama 9 reizes mēneša laikā, kas atbilst epizodiskajam migrēnas variantam.

Fobijas sindroma prevalence pētījumā ir 4%. Visi pacienti ar fobijas sindromu bija sievietes. Biežākais migrēnas klīniskais variants ir migrēna ar auru - 75% pacientiem ar fobiju. Iespējams, tieši aura var būt par iemeslu fobijai, jo bieži migrēnas slimnieki piemin fobiju pret galvassāpju lēkmēm, tostarp arī auru. Migrēnas galvassāpju lēkme vidēji tika sastopama 18 reizes mēneša laikā, kas atbilst hroniskajam migrēnas variantam.

Kopējā bipolāro traucējumu prevalence pētījumā ir 1%. Šis skaitlis ir mazāks nekā pētījumā Leo et al. (2016) norādītājai prevalences, kura ir intervālā no 5,9% līdz 9%. Par dzimuma attiecību un prevalējošu migrēnas formu nav iespējams secināt, jo bija konstatēts tikai 1 pacients ar bipolāriem traucējumiem.

#### 4.4. Migrēnas kardiovaskulāro blakus slimību raksturojums

Kopējā kardiovaskulāro blakus slimību prevalence pētāmā grupā sastāda 19%. Tās aizņem 3. vietu starp migrēnas blakus slimību grupām pēc sastopamības, balstoties uz pētījuma rezultātiem. Sieviešu un vīriešu attiecība bija aptuveni 5,3:1 (attiecīgi 16 sievietes un 3 vīrieši). Dominējoša migrēnas klīniskā forma bija migrēna bez auras (63% pacientiem).

Biežākā kardiovaskulārā blakus slimība bija PAH, kuras prevalence pētāmā kohortā sastāda 15%. Dominējoša migrēnas klīniskā forma bija migrēna bez auras (73% pacientiem). *Hamed* (2010) savā pētījumā norāda PAH prevalenci - 28,5% migrēnas kohortā, kas ir gandrīz 2 reizes lielākā nekā mūsu pētījumā. Sadalot pa pakāpēm: 2. pakāpes PAH prevalence sastāda

10% un 1. pakāpes - 5%. Jāpiemin, ka neviens pacients netiek konstatēts ar 3. pakāpes PAH (sk. 3.8. attēlu). Migrēnas galvassāpju lēkme vidēji tika sastopama 5 reizes mēneša laikā, kas atbilst epizodiskajam migrēnas variantam.

2. pakāpes PAH dzimuma attiecība sastāda 4:1 (respektīvi 8 sievietes un 2 vīrieši). Pastāv vidējā vecuma statistiski ticama atšķirība starp migrēnas pacientiem ar 2. pakāpes PAH un bez tās ( $p=0,04$ ). Jo vidējais vecums pacientiem ar 2. pakāpes PAH bija  $M=44,1$  gadi, bet bez:  $M=36,59$  gadi. Tas norāda uz to, ka vecums var būt viens no faktoriem, no kā ir atkarīga PAH esamība migrēnas pacientiem. Dominējoša migrēnas klīniskā forma bija migrēna bez auras (80% pacientiem).

1. pakāpes PAH dzimuma attiecība sastāda arī 4:1 (respektīvi 4 sievietes un 1 vīrietis). Šajā gadījumā vidējā vecuma statistiski ticama atšķirība migrēnas pacientiem ar 2. pakāpes PAH un bez tās netika konstatēta, tomēr vidējais vecums bija  $M=42$  gadi, kas par 2,1 gadu mazāk nekā 2. pakāpes PAH. Dominējoša migrēnas klīniskā forma bija migrēna bez auras (60% pacientiem). Neskatoties uz visu iepriekš aprakstīto, var diskutēt par PAH kā migrēnas blakusslimību, jo šīs slimības prevalences vispārējā populācijā arī ir diezgan augsta - 31% (Bloch, 2016), tāpēc jābūt kontroles grupa, lai uzlabotu pētījumu.

Kopējā TIL prevalences pētāmā kohortā sastāda 4%, ar dzimuma attiecību 3:1 (attiecīgi 3 sievietes un 1 vīrietis). Šī attiecība norāda uz tendenci, ka vīriešiem palielinās risks uz TIL esamību. Dominējoša migrēnas klīniskā forma bija migrēna ar auru (75% pacientiem). Migrēnas galvassāpju lēkme vidēji tika sastopama 9 reizes mēneša laikā, kas atbilst epizodiskajam migrēnas variantam.

Kopējā insulta prevalences pētījumā ir 3%. Šī prevalences ir līdzīga literatūrā pieejamai informācijai - 4,5% (Adelborg *et al.*, 2018). Pētījuma ietvaros visi pacienti bija sievietes. Pastāv vidējā vecuma statistiski ticama atšķirība starp migrēnas pacientiem ar insultu anamnēzē un bez tā ( $p=0,014$ ). Vidējais vecums pacientiem ar insultu anamnēzē bija  $M=52,67$  gadi, bet bez:  $M=36,87$  gadi. Tas norāda uz to, ka vecums var būt viens no faktoriem, no kā ir atkarīga insulta esamība anamnēzē migrēnas pacientiem. Migrēnas galvassāpju lēkme vidēji tika sastopama 20 reizes mēneša laikā, kas atbilst hroniskajam migrēnas variantam. Starp insulta esamību anamnēzē un migrēnu ar auru pastāv statistiski ticama sakarība ( $p=0,028$ ). Visiem pacientiem bija klīniskais variants: migrēna ar auru (vizuālās un sensorās auras kombinācija). No tā var izvirzīt hipotēzes, ka:

- Migrēna ar auru var būt insulta riska faktors;
- Migrēna ir insulta sekas;
- Pacientiem bija migrenozs infarkts;

- Migrēna un insults ir nejauši saistīti;

Lai pilnīgi secinātu, kura no hipotēzēm ir pareiza, jāpalielina pētījuma dalībnieku skaits un rupji jāpēta migrēnas kohorta ar insultu anamnēzē, liekot uzsvāru:

- Pacienta vecums;
- Slimību sākuma vecums;
- Kura slimība bija pirmā;
- Migrēnas klīniskais variants un auras raksturojums;
- Riska faktori;

#### 4.5. Migrēnas neiroloģisko blakusslimību raksturojums

Kopējā neiroloģisko blakusslimību prevalence pētāmā grupā sastāda 46%. Tas aizņem 1. vietu starp migrēnas blakusslimību grupām pēc sastopamības, balstoties uz pētījuma rezultātiem. Pētījuma ietvaros izvirzīta hipotēze tika apstiprināta. Izskaidrojums var būt saistīts ar to, ka migrēna pati par sevi ir neiroloģiskā slimība un pastāv kopīgi patoģenētiskie mehānismi. Sieviešu un vīriešu attiecība bija aptuveni 6,6:1 (attiecīgi 40 sievietes un 6 vīrieši). Dominējoša migrēnas klīniskā forma bija migrēna bez auras (74% pacientiem).

Biežākā neiroloģiskā blakusslimība bija citas primāras galvassāpes (izņemot migrēnu), kuru prevalence pētāmā kohortā sastāda 24%. Sadalot pa variantiem: saspringumu galvassāpju prevalence sastāda 20% un kūlīšu galvassāpju - 4%. Sieviešu un vīriešu attiecība bija aptuveni 11:1 (attiecīgi 22 sievietes un 2 vīrieši), kas norāda uz dominēšanu sieviešu dzimumā. Biežākais migrēnas klīniskais variants - migrēna bez auras (79%). Migrēnas galvassāpju lēkme vidēji tika sastopama 9 reizes mēneša laikā, kas atbilst epizodiskajam migrēnas variantam. Galvassāpju konsultatīvajā kabinetā nāk pacienti uz plānveida vizītēm, tāpēc pētāmo pacientu grupā neparādās sekundāras galvassāpes, kā arī pētījuma iekļaušanas kritērijs bija migrēnas diagnoze.

Kopējā ET prevalence pētījumā ir 16%, ar dzimuma attiecību 3:1 (attiecīgi 12 sievietes un 4 vīrieši). Attiecība parāda tendenci, ka vīriešiem palielinās risks uz esenciāla tremora esamību. Pētījumā iegūta ET prevalence ir līdzīga literatūras avotā minētām skaitlim - 17,2% (*Biçakci*, 2013). Biežākais migrēnas klīniskais variants - migrēna bez auras (82%). Migrēnas galvassāpju lēkme vidēji tika sastopama 10 reizes mēneša laikā, kas atbilst epizodiskajam migrēnas variantam.

Epilepsijas prevalence pētāmā kohortā sastāda 4%. Šī prevalence ir līdzīga literatūras avotā minētām skaitlim - 5,9% (*Rogawski*, 2012). Pētījuma ietvaros visi pacienti bija sievietes. Migrēnas galvassāpju lēkme vidēji tika sastopama 6 reizes mēneša laikā, kas atbilst

epizodiskajam migrēnas variantam. Abu migrēnas klīnisku variantu prevalences ir vienāda, respektīvi: migrēna bez auras - 50%; migrēna ar auru - 50%. No visiem pieejamiem datiem var izvirzīt hipotēzes, ka:

- Epilepsija ir migrēnas riska faktors;
- Pacientiem bija migrēnas auras izraisīti krampji jeb migrālepsija;
- Migrēna un epilepsija ir nejauši saistīti;

Lai pilnīgi secināt, kura no hipotēzēm ir pareiza, jāpalielina pētījuma dalībnieku skaits un rūpīgāk jāpēta migrēnas kohorta ar epilepsiju anamnēzē, liekot uzsvāru:

- Pacienta vecums;
- Slimību sākuma vecums;
- Kura slimība bija pirmā;
- Migrēnas klīniskais variants un auras raksturojums;
- Vai migrēnas ar auru lēkmi pavada sāpīgas un apziņas traucējumi;

#### 4.6. Migrēnas autoimūnu blakusslimību raksturojums

Kopējā autoimūnu blakusslimību prevalences pētāmā grupā sastāda 7%. Pētījuma ietvaros visi pacienti bija sievietes. Dominējoša migrēnas klīniskā forma bija migrēna ar auru (57% pacientiem). Tika sastopamas divas autoimūnas blakusslimības: Hašimoto tireoidīts un psoriāze. 2019. gadā vienā pētījumā tika pieminēts, ka tiešs migrēnas iemesls joprojām nav zināms, un neviens slimības attīstības mehānisms līdz beigām neizskaidro tiešo migrēnas patoģenēzi. Pēdējie pētījumi arī liecina, ka imunoloģiskai disfunkcijai vai autoimunitātei varētu būt neatņemama loma migrēnas patofizioloģijā (*Arumugam et al.*, 2019).

Kopējā Hašimoto tireoidīta prevalences pētījumā ir 6%. Abu migrēnas klīnisku variantu prevalences ir vienāda, respektīvi: migrēna bez auras - 50%; migrēna ar auru - 50%. Migrēnas galvassāpju lēkme vidēji tika sastopama 15 reizes mēneša laikā, kas atbilst hroniskajam migrēnas variantam.

Kopējā psoriāzes prevalences pētījumā ir 1%. Migrēnas klīniskais variants - migrēna ar auru. Par dzimuma attiecību un prevalējošu migrēnas formu nav iespējams secināt, jo tika konstatēti tikai 1 pacienti ar psoriāzi.

Lai rūpīgāk izpētītu migrēnas autoimūnas blakusslimības, vajadzētu palielināt kopējo pētījuma dalībnieku skaitu.

#### 4.7. Citas slimību grupas migrēnas pacientiem

Pētījuma ietvaros citas sastopamas slimību grupas kopā ar migrēnu bija: ginekoloģiskās, gastrointestinālās, alergiskās, muskuloskeletālu sistēmu un iedzimtās slimības. Savukārt dažiem pacientiem bija sastopami arī ļaundabīgie audzēji anamnēzē.

Kopējā ginekoloģisko slimību prevalence pētāmā grupā sastāda 6,8%. Biežākais migrēnas klīniskais variants - migrēna bez auras (83%). Migrēnas galvassāpju lēkme vidēji tika sastopama 8 reizes mēneša laikā, kas atbilst epizodiskajam migrēnas variantam. Ar lielāko kopējo prevalenci šajā slimības grupā bija dzemdes mioma (3,2% no visam pētījuma iekļautam sievietēm).

Kopējā gastrointestinālu slimību prevalence pētāmā grupā sastāda 4%. Sieviešu un vīriešu attiecība bija 1:1 (attiecīgi 2 sievietes un 2 vīrieši). Biežākais migrēnas klīniskais variants - migrēna bez auras (75%). Migrēnas galvassāpju lēkme vidēji tika sastopama 5 reizes mēneša laikā, kas atbilst epizodiskajam migrēnas variantam. Tika sastopamas tikai divas gastrointestinālās slimības: GERS un Žilbēra sindroms. Ar lielāko kopējo prevalenci šajā slimības grupā bija GERS (3% no visiem pētījuma iekļautiem dalībniekiem). Pastāv statistiski ticama sakarība, ka GERS ir 17,5 reizes biežāks vīriešiem ar migrēnas diagnozi nekā sievietēm ( $p=0,037$ ).

Kopējā ļaundabīgo audzēju prevalence pētāmā grupā sastāda 3%. Pētījuma ietvaros visi pacienti bija sievietes. Starp ļaundabīgo audzēju esamību anamnēzē un migrēnu ar auru pastāv statistiski ticama sakarība ( $p=0,032$ ). Visiem pacientiem bija klīniskais variants: migrēna ar auru. Migrēnas galvassāpju lēkme vidēji tika sastopama 16 reizes mēneša laikā, kas atbilst hroniskajam migrēnas variantam. Tika sastopami tikai divi ļaundabīgo audzēju veidi: krūts un olnīcu vēzis. Ar lielāko kopējo prevalenci šajā slimības grupā bija krūts vēzis (2% no visiem pētījuma iekļautiem dalībniekiem). Pastāv vidējā vecuma statistiski ticama atšķirība starp migrēnas pacientiem ar krūts vēzi anamnēzē un bez tā ( $p=0,025$ ). Vidējais vecums pacientiem ar krūts vēzi bija  $M=54$  gadi, bet bez:  $M=37$  gadi. Tas norāda uz to, ka vecums var būt viens no faktoriem, no kā ir atkarīga krūts vēža esamība anamnēzē migrēnas pacientiem.

Lai varētu secināt, ka šīs identificētas un definētas slimību grupas ir migrēnas blakusslimības, pētījuma ietvaros jāpievieno kontroles grupa (piemēram, cilvēki bez migrēnas). Tas ir vajadzīgs, lai varētu redzēt prevalences atšķirību pacientiem ar migrēnas diagnozi un bez migrēnas diagnozes. Savukārt, ja slimību grupas prevalence migrēnas kohortā ir lielākā nekā kontroles kohortā, tad varētu uzskatīt šo grupu par blakusslimību. Tomēr jābūt pietiekami liels dalībnieku skaits.

## SECINĀJUMI

1. Visbiežākā migrēnas blakus slimību grupa ir neiroloģiskās saslimšanas, kuras prevalence ir 46%. Dominējoša migrēnas klīniskā forma ir migrēna bez auras (74%). Visbiežākā migrēnas neiroloģiskā blakus slimība ir citas primāras galvassāpes ar prevalenci 24%.
2. Otrā visbiežākā migrēnas blakus slimību grupa ir psihiatriskās saslimšanas, kuras prevalence ir 37%. Dominējoša migrēnas klīniskā forma ir migrēna bez auras (76%). Visbiežākā migrēnas psihiatriskā blakus slimība ir depresija ar prevalenci 26%.
3. Trešā visbiežākā migrēnas blakus slimību grupa ir kardiovaskulāras saslimšanas, kuras prevalence ir 19%. Dominējoša migrēnas klīniskā forma ir migrēna bez auras (63%). Visbiežākā migrēnas kardiovaskulārā blakus slimība ir PAH ar prevalenci 15%.
4. Visretāk sastopama migrēnas blakus slimību grupa ir autoimūnas saslimšanas, kuras prevalence ir 7%. Dominējoša migrēnas klīniskā forma ir migrēna ar auru (57%). Visbiežākā migrēnas autoimūna blakus slimība ir Hašimoto tireoidīts ar prevalenci 6%.
5. Trīs biežākas citas slimību grupas, kuras var būt migrēnas blakus slimības, ir:
  - Ginekoloģiskas saslimšanas ar prevalenci 6,8%. Dominējoša migrēnas klīniskā forma ir migrēna bez auras (83%);
  - Gastrointestinālās saslimšanas ar prevalenci 4%. Dominējoša migrēnas klīniskā forma ir migrēna bez auras (75%);
  - Ļaundabīgie audzēji ar prevalenci 3%. Dominējoša migrēnas klīniskā forma ir migrēna ar auru (100%)( $p=0,032$ );

## **PATEICĪBAS**

Vēlos izteikt lielu pateicību manam darba vadītājam Dr.med. Ligitai Smelterei par iedrošinājumu tikt galā ar grūtībām un palīdzību diplomdarba tapšanas laikā.

Liels paldies par konsultācijām statistikā doc. Renāram Ertam.

## LITERATŪRAS SARAKSTS

1. **Adelborg Kasper, Szépligeti Szimonetta Komjáthiné, Holland-Bill Louise, Ehrenstein Vera, Horváth-Puhó Erzsébet, Henderson Victor W. et al.** Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study *BMJ* 2018; 360:k96. Pieejams: <https://www.bmj.com/content/360/bmj.k96> [skatīts: 19.02.2019]
2. **Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A.** Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain.* 2011;12(2):115–125.
3. **Arumugam M., Narayan S.K.** Rethinking of the concepts: Migraine is an autoimmune disease? *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, Volume 31, February 2019, Pages 20-26. Pieejams: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0941950018302458> [skatīts 20.04.2019]
4. **Bajwa Z.H., Smith J.H., Swanson J.W., Dashe J.F.** Acute treatment of migraine in adults. December, 2018. Pieejams: [https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults?source=history_widget) [skatīts: 09.02.2019]
5. **Bajwa Z.H., Wootton J.R., Wippold II F.J., Swanson J.W., Jarvik J.G., Lee S.I., Dashe J.F.** Evaluation of headache in adults. October 26, 2018. Pieejams: [https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-headache-in-adults?search=evaluation%20of%20headache&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-headache-in-adults?search=evaluation%20of%20headache&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) [skatīts: 14.02.2019]
6. **Biçakci Ş.** Comorbidity of Migraine. *Noro Psikiyatr Ars.* 2013;50(Suppl 1):S14–S20. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5353072/> [skatīts: 17.02.2019]
7. **Bloch M.J.** Worldwide prevalence of hypertension exceeds 1.3 billion. *Journal of the American Society of Hypertension* , Volume 10 , Issue 10 , 753 - 754. Pieejams: [https://www.ashjournal.com/article/S1933-1711\(16\)30489-2/fulltext](https://www.ashjournal.com/article/S1933-1711(16)30489-2/fulltext) [skatīts 25.04.2019]
8. **Cannon P.R., Larner A.J.** Migraine and restless legs syndrome: is there an association? *J Headache Pain.* 2011; 12(4):405–409. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3139066/> [skatīts 26.02.2019]
9. **Capo, A., Affaitati, G. , Giamberardino, M. and Amerio, P.** (2018), Psoriasis and migraine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 32: 57-61. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28707753> [skatīts 27.02.2019]

10. **Charles A., Brennan K.C.** The neurobiology of migraine. *Handb Clin Neurol.* 2010; 97:99–108. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5494713/> [skatīts 07.02.2019]
11. **Chawla J., Lutsep H.L., Blanda M., Braswell R.** Migraine Headache. January 31 2019. Pieejams: <https://emedicine.medscape.com/article/1142556-overview> [skatīts: 07.02.2019]
12. **Chen P, Fuh J, Chen S, et al.** Association between restless legs syndrome and migraine. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2010;81:524-528. Pieejams: <https://jnnp.bmj.com/content/81/5/524> [skatīts 26.02.2019]
13. **Cutrer F.M., Bajwa Z.H., Swanson J.W., Dashe J.F.** Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. November 17, 2018. Pieejams: [https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults?source=history\\_widget](https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults?source=history_widget) [skatīts: 05.02.2019]
14. **Dichgans M., Kasner S.E., Dashe J.F.** Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). October 11, 2017. Pieejams: <https://www.uptodate.com/contents/cerebral-autosomal-dominant-arteriopathy-with-subcortical-infarcts-and-leukoencephalopathy-cadasil> [skatīts: 19.02.2019]
15. **Dimos D. Mitsikostas, Petros P. Sfikakis, Peter J. Goadsby.** A meta-analysis for headache in systemic lupus erythematosus: the evidence and the myth, *Brain*, Volume 127, Issue 5, May 2004, Pages 1200–1209. Pieejams: <https://academic.oup.com/brain/article/127/5/1200/303125> [skatīts 22.02.2019]
16. **Egeberg A.** Increased risk of migraine in patients with psoriasis: A Danish nationwide cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2015, Volume 73 , Issue 5 , 829 - 835. Pieejams: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(15\)02109-X/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(15)02109-X/fulltext) [skatīts 28.02.2019]
17. **Gallagher M.R.** Conn's Current Therapy 2019, 1st Edition, p. 19-25.
18. **Guidetti D, Rota E, Morelli N, Immovilli P.** Migraine and stroke: "vascular" comorbidity. *Front Neurol.* 2014;5:193. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4189436/> [skatīts 23.02.2019]
19. **Hamed S.A.** Blood pressure changes in patients with migraine: Evidences, controversial views and potential mechanisms of comorbidity. *Journal of Neurology and Neuroscience.* 2010; Pieejams: <http://www.jneuro.com/neurology-neuroscience/blood-pressure-changes-in-patients-with-migraine-evidences->

- controversial-views-and-potential-mechanisms-of-comorbidity.php?aid=2305/ [skatīts: 25.02.2019]
20. **Hamel E.** Serotonin and Migraine: Biology and Clinical Implications. *Cephalalgia*, 2007; 27(11), 1293–1300. Pieejams: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1468-2982.2007.01476.x> [skatīts: 25.02.2019]
  21. **Kelman, L.** (2006), Migraine Changes with Age: IMPACT on Migraine Classification. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 46: 1161-1171. Pieejams: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1526-4610.2006.00444.x> [skatīts 08.04.2019]
  22. **Kurth T., Gaziano J.M., Cook N.R., Logroscino G, Diener H, Buring J.E.** Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Women. *JAMA*. 2006;296(3):283–291. Pieejams: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/211106> [skatīts: 18.02.2019]
  23. **Lau CI, Lin CC, Chen HJ, Wang HC, Chen WH, Liang JA.** Increased risk of essential tremor in migraine: A population-based retrospective cohort study. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173586.  
Pieejams:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5348003/>[skatīts:26.02.2019]
  24. **Lee M.J., Lee C., Chung C.S.** The Migraine-Stroke Connection. *J Stroke*. 2016; 18(2):146–156.  
Pieejams:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4901947/>[skatīts:19.02.2019]
  25. **Leo R, Singh J.** Migraine headache and bipolar disorder comorbidity: a systematic review of the literature and clinical implications. *Scand J Pain*. 2016;11:136–45.  
Pieejams:<https://www.degruyter.com/view/j/sjpain.2016.11.issue-1/j.sjpain.2015.12.002/j.sjpain.2015.12.002.xml> [skatīts 11.04.2019]
  26. **Lin G.Y., Lin Y.K., Lee J.T., et al.** Prevalence of restless legs syndrome in migraine patients with and without aura: a cross-sectional, case-controlled study. *J Headache Pain*.2016;17(1):97.Pieejams:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5074935/> [skatīts 26.02.2019]
  27. **Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M., Freitag F., Reed M.L., Stewart W.F.** Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68:343–349. Pieejams: <https://n.neurology.org/content/68/5/343.long> [skatīts 06.02.2019]
  28. **Minen M.T., Begasse De Dhaem O., Kroon Van Diest A, et al.** Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:741-749. Pieejams: <https://jnnp.bmj.com/content/87/7/741> [skatīts: 25.02.2019]

29. **Olesen J., Bendtsen L., Goadsby L. et al.** The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. (2018). *Cephalalgia*, 38(1), 1–211. Pieejams: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102417738202> [skatīts: 15.02.2019]
30. **Pelak V.S., Brazis P.W., Wilterdink J.L.** Approach to the patient with visual hallucinations. March 29, 2019. Pieejams: [https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-visual-hallucinations?sectionName=Migraine%20aura&topicRef=3348&anchor=H7&source=see\\_link#H7](https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-visual-hallucinations?sectionName=Migraine%20aura&topicRef=3348&anchor=H7&source=see_link#H7) [skatīts: 01.04.2019]  
Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3072482/> [skatīts 10.04.2019]
31. **Rainero I, Rubino E, Vicentini C, et al.** P055. Prevalence of migraine in subclinical hypothyroidism: a case-control study. *J Headache Pain*. 2015;16(Suppl 1):A81. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4759091/> [skatīts 02.03.2019]
32. **Rammohan K, Mundayadan SM, Das S, Shaji C V.** Migraine and mood disorders: Prevalence, clinical correlations and disability. *J Neurosci Rural Pract* 2019;10:28-33. Pieejams: <http://www.ruralneuropractice.com/text.asp?2019/10/1/28/249356> [skatīts 10.04.2019]
33. **Ramzan M., Fisher M., Swanson J.W., Kasner S.E., Dashe J.F.** Headache, migraine, and stroke. December 18, 2018. Pieejams: [https://www.uptodate.com/contents/headache-migraine-and-stroke?search=stroke%20migraine&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/headache-migraine-and-stroke?search=stroke%20migraine&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) [skatīts: 19.02.2019]
34. **Robertson C.E., Swanson J.W., Dashe J.F.** Hemiplegic migraine. June 04, 2018. Pieejams: [https://www.uptodate.com/contents/hemiplegicmigraine?sectionName=Familial%20hemiplegic%20migraine&search=migraine&topicRef=3348&anchor=H81876416&source=see\\_link#H81876416](https://www.uptodate.com/contents/hemiplegicmigraine?sectionName=Familial%20hemiplegic%20migraine&search=migraine&topicRef=3348&anchor=H81876416&source=see_link#H81876416) [skatīts: 10.02.2019]
35. **Rogawski M.A.** Migraine and Epilepsy—Shared Mechanisms within the Family of Episodic Disorders. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98193/> [skatīts 26.02.2019]
36. **Rubino, E., Rainero, I., Garino, F., Vicentini, C., Govone, F., Vacca, A., ... Limone, P.** (2019). Subclinical hypothyroidism is associated with migraine: A case-

- control study. *Cephalalgia*, 39(1), 15–20. Pieejams: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102418769917> [skatīts 02.03.2019]
37. **Scher A.I., Terwindt G.M., Picavet H.S.J., Verschuren W.M.M., M. D. Ferrari M.D., Launer L.J.** Cardiovascular risk factors and migraine. *Neurology* Feb 2005, 64 (4) 614-620; Pieejams: <https://n.neurology.org/content/64/4/614.long> [skatīts: 18.02.2019]
38. **Sen S, Androulakis XM, Duda V, et al.** Migraine with visual aura is a risk factor for incident atrial fibrillation: A cohort study. *Neurology*. 2018;91(24):e2202–e2210. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6329332/> [skatīts: 22.02.2019]
39. **Singhal A., Kasner S.E., Dashe J.F.** Reversible cerebral vasoconstriction syndromes. November 16, 2017. Pieejams: [https://www.uptodate.com/contents/reversible-cerebral-vasoconstriction-syndromes?search=Reversible%20cerebral%20vasoconstriction%20syndromes&source=search\\_result&selectedTitle=1~24&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/reversible-cerebral-vasoconstriction-syndromes?search=Reversible%20cerebral%20vasoconstriction%20syndromes&source=search_result&selectedTitle=1~24&usage_type=default&display_rank=1) [skatīts: 19.02.2019]
40. **Smitherman T.A.** Psychiatric Comorbidity and Migraine. *Headache*. 2011; Pieejams: <http://www.headachejournal.org/view/0/PsychiatricComorbidityandMigraine.html> [skatīts: 25.02.2019]
41. **Tietjen M.** Migraine and Ischaemic Heart Disease and Stroke: Potential Mechanisms and Treatment Implications. *Cephalalgia*. 2007; 27(8), 981–987. Pieejams: [https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1111/j.1468-2982.2007.01407.x?rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed&url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=cepa](https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1111/j.1468-2982.2007.01407.x?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=cepa) [skatīts: 18.02.2019]
42. **Walling A.** Conn's Current Therapy 2019, 1st Edition, p. 689-693.
43. **Wang S.J., Chen P.K., Fuh J.L.** Comorbidities of migraine. *Front Neurol*. 2010;1:16. Pieejams: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3008936/> [skatīts: 17.02.2019]
44. **Woldeamanuel, Yohannes W. et al.** Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *Journal of the Neurological Sciences*, Volume 372, 307 - 315. Pieejams: [https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X\(16\)30774-2/fulltext](https://www.jns-journal.com/article/S0022-510X(16)30774-2/fulltext) [skatīts 09.04.2019]

45. **Zhang Y., Parikh A., Qian S.** Migraine and stroke. *Stroke Vasc Neurol.* 2017;2(3):160–167.  
Pieejams:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5628377/>[skatīts:19.02.2019]