

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Lana Oštro

UČESTALOST KOEGZISTENCIJE MIGRENE I GASTROINTESTINALNIH BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
STUDIJ MEDICINA

Lana Oštro

UČESTALOST KOEGZISTENCIJE MIGRENE I GASTROINTESTINALNIH BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: prof. dr. sc. Goran Hauser, dr. med.

Komentor rada: Valentino Rački, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana 21.6.2024. u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. prim. dr. sc., Vladimira Vuletić, dr. med.

2. prof. dr. sc. Marina Šantić, dipl. sanit. ing.

3. doc. dr. sc. Vanja Licul, dr. med.

Rad sadrži 50 stranica, 7 slika, 5 tablica, 75 literaturnih navoda.

ODOBRENJE ETIČKOG POVJERENSTVA

Predmet: retrospektivno istraživanje u svrhu izrade diplomskog rada

„Učestalost koegzistencije migrene i gastrointestinalnih bolesti“

Istraživač: Lana Oštro
Mentor: prof.dr.sc. Goran Hauser, dr.med.
Mjesto istraživanja: KBC Rijeka, Klinika za internu medicinu

Pregledani dokumenti:

- Zamolba
- Opis istraživanja
- Potvrda o mentorstvu rada
- Izjava istraživača o periodu pristupanja IBIS-u
- Suglasnost zamjenika predstojnika Klinike za internu medicinu

PROVOĐENJE ISTRAŽIVANJA: ODOBRENO

NA SJEDNICI SUDJELOVALI:

prof.dr.sc. Neda Smiljan Severinski, dr.med.
izv.prof.prim.dr.sc. Dean Markić, dr.med.
izv.prof.dr.sc. Goran Poropat, dr.med.
prof.prim.dr.sc. Danko Bakarčić, dr.med.dent.

Etičko povjerenstvo KBC-a Rijeka:
Predsjednica povjerenstva
prof.dr.sc. Neda Smiljan Severinski, dr.med.

Klasa: 003-05/24-01/37
Ur.broj: 2170-29-02/1-24-2

Rijeka, 29. ožujka 2024.



ZAHVALE

Za početak, hvala mom mentoru prof.dr.sc. Goranu Hauseru, dr.med. na pruženoj prilici za pisanjem ovog diplomskog rada kao i na svim ostalim prilikama tijekom studija. Hvala na brzim odgovorima na mailove, hvala na podršci u idejama i aktivnostima koje sam/smo zamislili.

Hvala mom komentoru Valentinu Račkom, dr.med. na prijateljskom pristupu i pomoći u izradi ovog diplomskog rada te savjetima za budućnost.

Hvala cijelom Medicinskom fakultetu u Rijeci što mi je studiranje učinio uživanjem i pružio priliku za studentskim aktivizmom dajući studiranju novu dimenziju. Bilo mi je zadovoljstvo biti dio "dovoljno velikog fakulteta da bi bio značajan, a opet dovoljno malenog da bi ostao individualan".

I za kraj, najveće hvala mojim roditeljima, bratu, partneru i ostatku obitelji te prijateljima i kolegama koji su bili sa mnom na ovom šestogodišnjem putovanju. Zbog vas nijedan odlazak nije bio lagan, ali je svaki dolazak bio sretan.

SADRŽAJ

1.	UVOD.....	1
2.	MIGRENA.....	2
2.1.	<i>Epidemiologija</i>	2
2.2.	<i>Klinička slika i patofiziologija</i>	3
2.3.	<i>Genetska osnova.....</i>	8
2.4.	<i>Rizični faktori i okidači</i>	9
2.5.	<i>Dijagnostika</i>	10
2.6.	<i>Komorbiditeti</i>	14
2.7.	<i>Prevenција, liječenje i profilaksa.....</i>	17
3.	CRIJEVNO-MOŽDANA OS.....	18
3.1.	<i>Migrena i gastrointestinalne bolesti</i>	18
3.2.	<i>Upalni medijatori</i>	19
3.3.	<i>Crijevana mikrobiota</i>	20
3.4.	<i>Neuropeptidi.....</i>	20
3.5.	<i>Serotoninski put.....</i>	20
3.6.	<i>Hormoni stresa.....</i>	21
3.7.	<i>Prehrambene tvari.....</i>	21
4.	SVRHA RADA.....	23
5.	ISPITANICI I POSTUPCI	24
5.1.	<i>Ispitanici.....</i>	24
5.2.	<i>Postupci.....</i>	24
5.3.	<i>Statistička obrada podataka.....</i>	26
5.4.	<i>Etički aspekti istraživanja</i>	26
6.	REZULTATI.....	28
6.1.	<i>Ispitivanje hipoteza</i>	33
7.	RASPRAVA	35
7.1.	<i>Ograničenja.....</i>	39
8.	ZAKLJUČCI.....	40
9.	SAŽETAK	41
10.	SUMMARY	42
11.	LITERATURA.....	43
12.	ŽIVOTOPIS	50

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

5-HTP 5-hidroksitriptofan

ATP1A1 gen (*engl. ATPase Na⁺/K⁺ transporting subunit alpha 1*) gen ATP-azne Na⁺/K⁺ transportne podjedinice alfa 1

CD (*engl. Celiac disease*) celijakija

CGRP (*engl. calcitonin gene-related peptide*) kalcitonin gen-posredovan peptid

CNS (*engl. central nervous system*) središnji živčani sustav

CSD (*engl. corticospreadingdepression*) kortikalno šireća depresija

CSL cerebrospinalni likvor

CT kompjuterizirana tomografija

ENS (*engl. enteric nervous system*) enterički živčani sustav

FHM2 (*engl. familial hemiplegic migraine type 2*) obiteljska hemiplegična migrena tip2

GBA (*engl. gut-brain axis*) crijevno-moždana os

GBD2019 (*engl. global burden of disease study 2019*) studija globalnog tereta bolesti iz 2019.

GERB gastroezofagealna refluksna bolest

GHM (*engl. global health metrics*) globalna mjerenja zdravlja

GI gastrointestinalni

GWAS (*engl. genome-wide association studies*) svegenomske studije asocijacije

HLA (*engl. human leukocyte antigens*) antigeni ljudskih leukocita

HP (*lat. Helicobacter pylori*) *Helicobacter pylori*

HPA (*engl. hypothalamus-pituitary axis*) hipotalamus-hipofizna os

IBIS integrirani bolnički informatički sustav

IBS (*engl. irritable bowel syndrome*) sindrom iritabilnog crijeva

ICHD-3 (*engl. International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*) međunarodna klasifikacija poremećaja glavobolje, 3. Izdanje

IL interleukin

IQR (*engl. interquartile range*) interkvartilni raspon

KBC Klinički bolnički centar

KOPB (*engl. chronic obstructive pulmonary disease*) kronična opstruktivna plućna bolest

KV kardiovaskularni

MKB međunarodna klasifikacija bolesti

MR magnetna rezonanca

NOS (*engl. nitric-oxide synthase*) dušik-oxid sintazu (NOS)

NPY (*engl. neuropeptide Y*) neuropeptid Y

NSAIL (*engl. non-steroidal anti-inflammatory drugs*) nesteroidni protuupalni lijekovi

PACAP (*engl. pituitary adenylate cyclase-activating peptide*) hipofizni adenilat ciklazno aktivirajući peptid

SP (*engl. substance P*) tvar P

TNF- α (*engl. tumor necrosis factor alpha*) faktor tumorske nekroze alfa

TRP kanali (*engl. transient receptor potential cation channel*) kationski kanali tranzijentnog receptora potencijala

TRPM8 gen (*engl. transient receptor potential cation channel subfamily melastatin member 8*) gen tranzijentnog receptora potencijala kationskih kanala potporodica melastatina član 8

TRPV1 gen (*engl. transient receptor potential cation channel subfamily 5 melastatin member 1*) gen tranzijentnog receptora potencijala kationskih kanala potporodica 5 član 1

VIP (*engl. vasoactive intestinal peptide*) vazoaktivni intestinalni peptid

YLDs (*engl. years lived with disability*) godine proživljene s invaliditetom

1. UVOD

Migrena je primarna glavobolja koja se među više od 200 poznatih entiteta ističe značajnim ograničenjima u svakodnevnom funkcioniranju oboljelih (1, 2) te socio-ekonomskim teretom (3-6). Migrenozni napadaji često su praćeni brojnim simptomima među kojima su i simptomi porijekla gastrointestinalnog (GI) trakta poput dispepsije, nadutosti, proljeva te povraćanja (7). S druge strane, sindrom iritabilnog crijeva (IBS) se ističe među brojnim komorbiditetima migrene stoga se dovodi u pitanje povezanost migrene i drugih GI bolesti. U protekla dva desetljeća hipoteza crijevno-moždane barijere je u fokusu istraživanja te su do sada poznati medijatori, hipotetsko stanje intestinalne hiperpermeabilnosti i utjecaj na nociceptivne receptore trigeminalnog puta koji bi mogli povezivati migrenu i GI bolesti (8-11).

2. MIGRENA

Migrena je ponavljajuća primarna glavobolja koja se najčešće javlja epizodično. Karakteristični su napadaji unilateralno lokalizirane glavobolje pulsirajućeg karaktera koji traju 4-72 sata te su umjerenog do teškog intenziteta. Glavobolja se pogoršava uobičajenom fizičkom aktivnošću uz prateće simptome poput mučnine i/ili fotofobije i fonofobije (12). Migrena nosi značajan socio-ekonomski društveni utjecaj, ali i individualni utjecaj na oboljele zbog ograničenja u svakodnevnom funkcioniranju (13). Među više od 200 poznatih glavobolja, migrena se ističe brojnim komorbiditetima uključujući psihijatrijske poremećaje, poremećaje spavanja, IBS i nadutost, autoimune bolesti i astmu, endometriozu, kardiovaskularne (KV) faktore rizika (arterijsku hipertenziju, dijabetes, hiperkolesterolemiju i pretilost) te KV i cerebrovaskularne bolesti (1, 2).

2.1. Epidemiologija

Prema globalnim mjerenjima zdravlja (GHM) iz 2021. godine, migrena predstavlja 88% svih poremećaja glavobolja. Globalna prevalencija iznosi 14-15% i zaslužna je za 4.7% globalnog lošeg zdravlja koje je kvantificirano godinama proživljenim s invaliditetom (YLDs) (4, 5). Migrena je na drugom mjestu uzroka invaliditeta u svijetu te prvi među mladim ženama prema studiji globalnog tereta bolesti iz 2019 (GBD2019) (6). Prevalencija migrene u djetinjstvu je jednaka među spolovima, a s pubertetom incidencija raste u žena. Tijekom života migrena 3-4x češće pogađa ženski spol i

napadaji su intenzivniji zbog čega kod njih uzrokuju veću nesposobnost i duže vrijeme oporavka u usporedbi s oboljelim muškarcima (3). Uz funkcionalne razlike, studijama slikovne dijagnostike magnetnom rezonancom (MR) su potvrđene i strukturne razlike muškaraca i žena oboljelih od migrene (14). Smatra se da je spolna nejednakost uzrokovana fluktuacijama estrogena i progesterona iako točni mehanizmi još nisu sasvim razjašnjeni (3).

2.2. Klinička slika i patofiziologija

Migrena se klinički prezentira kroz četiri moguća stadija: prodromalni stadij, aura, glavobolja i postdromalni stadij, a razdoblje između dva napadaja naziva se interiktalno. Klinička slika se razlikuje kod oboljelih pojedinaca te su navedeni stadiji različitog intenziteta i trajanja (7, 12, 31). Svaki od navedenih stadija uključuje interakcije hipotalamičnih jezgara, kortikalnih regija i trigeminovaskularnih puteva koji rezultiraju karakterističnim simptomima (15). Najspecifičniji simptomi migrene su foto- i fonofobija, kutana alodinija i GI simptomi poput mučnine, povraćanja i proljeva (16, 17).

Unatoč brojnim istraživanjima do današnjeg dana, nije poznat niti jedan definitivni uzrok migrene, već komplet fizio-patogenih okidača u kombinaciji s genetskom predispozicijom (10). Neurofiziologija migrene uključuje kortikalno šireću depresiju (CSD), serotonin, proupalne citokine i kemokine, tranzicijske potencijalne receptorske (TRP) kanale i brojne potencijalne mehanizme uključujući dušik-oxid sintazu (NOS) i

neuropeptide: CGRP, hipofizni adenilat ciklazno aktivirajući peptid (PACAP) i oreksine, hipomagnezijemu te metabolički fenotip migrene (3, 18-30). Od iznimne je važnosti saznanje da vazokonstrikcija, koja je dugi niz godina smatrana središnjim patofiziološkim mehanizmom u migreni, nije niti potrebna niti je preduvjet za glavobolju što je značajno promjenilo koncept liječenja migrene i proširila terapijske ciljeve kod bolesnika s vaskularnim rizičnim faktorima ili vaskularnom bolesti (26). S druge strane, sve više se pristupa razumijevanju patofiziologije kroz faze migrenoznog napadaja (31).

2.2.1. Prodromalni stadij

Prodromalni stadij započinje jedan do dva dana prije migrenoznog napadaja, a uključuje suptilne simptome poput: konstipacije, naglih promjena raspoloženja, želje za specifičnom hranom, ukočenosti vrata, učestalog mokrenja, zadržavanja tekućine u tijelu i učestalog zijevanja (7).

Istraživanja funkcionalne slikovne dijagnostike i kliničkog fenotipa migrene ukazuju na povezanost anatomskih struktura koje vjerojatno posreduju simptome prodromalne faze, a u području interesa su locus coeruleus i hipotalamus. Promjene homeostatskih mehanizama poput onih koji utječu na hranjenje i uzbuđenje vjerojatno potječu iz hipotalamusa i njegovih veza (31). Limbički simptomi poput promjena raspoloženja i kognitivnih funkcija mogu biti porijekla promjena u inzuli, amigdalama, cingularnom korteksu i povezanosti limbičkog sustava sa strukturama moždanog debla (31-34), a ukočenost vrata konvergencijom trigeminalnih i cervikalnih senzornih aferentnih

vlakana u trigeminocervikalnom kompleksu moždanog debla te aktivacijom ovog područja prije glavobolje (31, 35). Također postoje elektrofiziološki dokazi promjena u kortikalnom osjetilnom pragu i osjetljivosti na bol tijekom prodromalne faze koje podupiru ranu disfunkciju središnjeg mozga i posreduju senzornu osjetljivost (31, 36-38).

2.2.2. Aura

Auru čini skup reverzibilnih simptoma porijekla živčanog sustava koji se javljaju prije ili tijekom migrene kod dijela oboljelih. Auru najčešće čine vizualni fenomeni poput viđenja raznih oblika, svijetlih točaka, bljeskova svjetla ili gubitka vida, ali može sadržavati i druge smetnje poput trnaca u ruci ili nozi, slabosti lica ili jedne strane tijela i otežanog govora. Svaki se simptom postepeno pojavljuje i razvija tijekom nekoliko minuta te traje do 60 minuta (7).

Glavobolja i pridruženi simptomi su slični u oba podtipa migrene (s i bez aure) što povećava vjerojatnost biološke različitosti aure i mehanizama boli no nije jasno jesu li i na koji način aura i mehanizmi migrene povezani u patofiziologiji migrene (31). Dokazi funkcionalne neuroslikovne dijagnostike ukazuju da je inicijacija migrenoznog napadaja s i bez aure, barem u istog pojedinca, povezana i uključuje hipotalamus 48 sati prije pojave glavobolje. Shodno tome, aura vjerojatno nije povezana s ostalim dijelovima napadaja i može biti epifenomen u nekih bolesnika s migrenom i u nekim napadajima (31, 39).

2.2.3. Glavobolja

Nakon prodromalnog stadija i nakon ili za vrijeme aure, započinje karakteristična migrenozna glavobolja pulsirajućeg karaktera, lokalizirana unilateralno koja uobičajeno traje od 4 do 72 sata ako nije liječena. Učestalost napadaja razlikuje se od osobe do osobe, a uz glavobolju su često prisutne foto- i fono- fobija, mučnina i povraćanje (7).

Slikovne studije pokazuju aktivaciju moždanog debla i srednjeg mozga tijekom spontane migrene te aktivaciju drugih područja mozga koja su vjerojatno povezana s kliničkim simptomima migrenoznog napadaja (31, 40). Druga istraživanja ukazuju da je okcipitalni korteks vjerojatni supstrat fotofobije u migreni (31, 41, 42) te da je aktivacija perifernih nociceptora nužna za glavobolju i da centralno-periferni mehanizam perivaskularne senzorne terminalne osjetljivosti nastupa između prodromalnih simptoma i glavobolje (31). Istraživanja funkcionalne slikovne dijagnostike ukazuju na dinamiku i oscilacije u moždanom deblu tijekom različitih faza migrenoznog napadaja (31, 43, 44) te na neurofiziološke promjene u vizualnom koreksu tijekom napadaja i u interiktalnom razdoblju koje ukazuju na oscilacije u ekscitatorno-inhibitornoj ravnoteži u migreni (31, 45) kao i u cikličkim promjenama praga osjetljivosti. (31, 36-38). Navedena zapažanja podupiru teoriju da su inicijacija i održavanje napadaja te senzitivizacija centralno posredovani te da navedene fluktuacije uzrokuju interiktalne simptome kod nekih bolesnika (31).

2.2.4. Postdromalni stadij

Postdromalni stadij je vrijeme nakon migrenoznog napadaja u kojem se oboljeli osjećaju iscrpljeno i zbunjeno. Traje do jednog dana tijekom čega nagli pokreti glave mogu ponovno uzrokovati glavobolju (7).

Sličnosti u fenotipovima prodromalnih i postdromalnih simptoma migrene su dovele do teorije o kontinuitetu istih od ranih faza migrenoznog napadaja sve do postdromalne faze te da neki od simptoma mogu biti prisutni, ali manje primjetni i u fazi glavobolje. Kognitivne promjene su vjerojatno najizraženije u fazi glavobolje (31, 46), ali su najčešće prijavljivane u prodromalnoj i postdromalnoj fazi. Neki od simptoma su prijavljivani i u prodromalnoj i postdromalnoj fazi stoga je moguće da je ova teorija točna (31, 47). Interakcija percipiranog okidača, prodromalnih simptoma i sličnosti s postdromalnim simptomima ukazuju na fluktuaciju senzorne, limbičke i homeostatske disregulacije kroz mehanizme hipotalamusa, talamusa, moždanog debla i korteksa koji su u interakciji s nociceptivnim putevima tijekom migrenoznog napadaja (31).

2.2.5. Interiktalno razdoblje

Interiktalno razdoblje je vrijeme između dva migrenozna napadaja tijekom kojeg neki bolesnici nemaju simptome dok drugi mogu osjetiti simptome povezane s migrenom poput fotofobije i kognitivnih promjena (31).

Brojne slikovne studije migrene su provedene upravo u interiktalnom razdoblju no ishodi nisu konzistentni. Postoji teorija o široko rasprostranjenoj disfunkciji mozga koja utječe na područja uključena u patofiziologiju migrene. Navedena saznanja, uz cikličke neurofiziološke promjene i talamokortikalne puteve ukazuju na potencijalnu senzornu disregulaciju u mozgu koja uzrokuje interiktalne senzitivacije i ostale simptome (31, 48).

2.3. Genetska osnova

Saznanja o genetici migrene su značajno obogaćena unazad 15 godina što je ukazalo na važnost zajedničkih genetičkih faktora migrene i njenih komorbiditeta. Smatra se da bi glavni patofiziološki mehanizmi tih pacijenata mogli biti otkriveni kroz njihov genetički profil i sukladno liječeni na temelju farmakogenetičke procjene terapijskog odgovora. Studije monogenских migrena su identificirale ključne proteine osjetljivosti CSD-a i pomogli u boljem razumijevanju povezanosti migrene i vaskularnih poremećaja. S druge strane svegenomske studije asocijacije (GWAS) su otkrile multiple osjetljive gene i brojne komplekse abnormalnosti "pro-migrenskih" molekula (2).

2.3.1. Obiteljska hemiplegična migrena tip 2 (FHM2)

FHM2 je rijetki podtip migrene s aurom za koji se smatra da je uzrokovan mutacijom gena ATP-azne Na⁺/K⁺ transportne podjedinice alfa 1 (ATP1A1 gen) koji kodira α2 podjedinicu Na⁺/K⁺ pumpe (3, 49).

2.3.2. Kronična migrena

Obzirom da je kronična migrena njen najonesposobljavajući oblik i da uzroci kronifikacije nisu razjašnjeni, provedena su istraživanja sa ciljem usporedbe kronične i epizodične migrene te su pronađene genetičke varijante u genima tranzijentnog receptora potencijala kationskih kanala, potporodice melastatina, člana 8 i tranzijentnog receptora potencijala kationskih kanala, potporodice 5, člana 1 te antigenima ljudskih leukocita (HLA) i alelima u prilog kroničnoj migreni (50).

2.4. Rizični faktori i okidači

Rizični faktori utječu na prvobitni razvoj migrene dok migrenozni napadaj razvijene bolesti iniciraju brojni okidači (51).

2.4.1. Rizični faktori

Ženski spol, pozitivna obiteljska anamneza migrene i loš socio-ekonomski status su rizični faktori razvoja migrene (51).

2.4.2. Okidači

S druge strane, brojni ekstrinzični i intrinzični faktori mogu inicirati migrenozni napadaj. Izloženost tim faktorima može predvidjeti vjerojatnost pojave migrenozne glavobolje što oboljelima pruža mogućnost prikladnog djelovanja. Utjecaj okidača je različit među oboljelima te nisu poznate razlike u osjetljivosti pojedinih podtipova migrene na okidače. U jednoj od najvećih retrospektivnih studija na 1207 ispitanika

približno 75% ih je prijavilo barem jedan okidač akutnih napadaja migrene. Prijavljivani okidači i postotci u kojima su bili prisutni su: stres (80%), hormonalne promjene kod žena (65%), izgladnjivanje (57%), vremenski uvjeti (53%), poremećaji spavanja (49%), mirisi (43%), bol u vratu (38%), svjetla (38%), konzumacija alkohola (37%), dim (35%), spavanje do kasno (32%), vrućina (30%), hrana (26%), tjelovježba (22%) i seksualna aktivnost (5%) (52).

Oboljeli s vremenom, edukacijom i vlastitim iskustvom razvijaju osjećaj za potencijalne okidače, razvoj napadaja u odnosu na pojedine okidače i prigodno tretiranje (51).

2.5. Dijagnostika

Migrene su podijeljene u: migrenu bez/s aurom, kroničnu migrenu, komplikacije migrene, vjerojatnu migrenu i epizodne sindrome koji mogu biti povezani s migrenom no u ovom radu će fokus biti stavljen na migrenu s/bez aure i kroničnu migrenu. Dijagnoza migrene je temeljena na specifičnoj kliničkoj slici te ostale dijagnostičke metode nisu potrebne osim u iznimnim slučajevima. Specifični dijagnostički testovi ne postoje te su za postavljanje dijagnoze dostatni odgovarajuća anamneza, fizikalni pregled i zadovoljavanje dijagnostičkih kriterija migrene koji su definirani trećim izdanjem međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolje (ICHD-3) (Tablica 1) (12).

Tablica 1: Dijagnostički kriteriji migrene s aurom, migrene bez aure i kronične migrene*

Vrsta migrene Dijagnostički kriteriji	Migrena s aurom	Migrena bez aure	Kronična migrena
a)	≥2 napadaja ispunjavaju kriterije b) i c)	≥5 napadaja ispunjavaju kriterije od b) do d)	glavobolja (tipa migrene ili tenzijskog tipa) prisutna ≥15 dana/mjesečno kroz ≥3 mj. i ispunjava kriterije b) i c)
b)	prisutan ≥1 potpuno reverzibilnih simptoma aure: 1. vizualni 2. senzorni 3. govor i/ili jezik 4. motorički 5. moždano deblo 6. mrežnica	napadaji glavobolje traju 4 do 72 sata ako su neliječeni ili neuspješno liječeni	javlja se kod bolesnika koji je imao/la ≥5 napadaja koji zadovoljavaju kriterije migrene bez aure od b) do d) ili migrene s aurom b) i c)
c)	ima ≥3 sljedećih karakteristika: 1. najmanje 1 simptom aure postupno se širi tijekom ≥5 minuta 2. 2 ili više simptoma pojavljuju se uzastopno 3. svaki pojedini simptom aure traje 5 do 60 minuta 4. najmanje 1 simptom aure je jednostran 5. najmanje 1 simptom aure je pozitivan 6. aura je praćena glavoboljom ili se ona javlja nakon 60 minuta	glavobolja ima ≥2 sljedećih karakteristika: 1. jednostran položaj 2. pulsirajuć karakter 3. umjeren ili jak intenzitet boli 4. pogoršanje ili uzrokovanje izbjegavanjem rutinske tjelesne aktivnosti (hodanje ili penjanja uz stepenice)	≥8 dana/mjesečno ≥3 mj. Zadovoljava bilo koji od sljedećih: 1. kriterij c) i d) migrene bez aure 2. kriterij b) migrene s aurom 3. za koju bolesnik vjeruje da je migrena na početku i ublažava se triptanom ili derivatom ergota
d)	nije bolje objašnjeno drugom dijagnozom ICHD-3	tijekom glavobolje pristuno je barem 1 od: 1. mučnine, povraćanja ili oboje 2. fotofobije i fonofobije	nije bolje objašnjeno drugom dijagnozom ICHD-3
e)		nije bolje objašnjeno drugom dijagnozom ICHD-3	

*Dijagnostički kriteriji su definirani 3. Izdanjem Međunarodne klasifikacije poremećaja glavobolje (ICHD-3).

2.5.1. Migrena s aurom

Migrena s aurom dijagnosticira se ako su zadovoljeni sljedeći kriteriji: a) najmanje dva napadaja ispunjavaju kriterije b) i c), b) prisutan je jedan ili više potpuno reverzibilnih simptoma aure: vizualni/senzorni/govor i/ili jezik/motorički/moždano deblo/mrežnica,

c) ima najmanje tri od šest sljedećih karakteristika: najmanje jedan simptom aure postupno se širi tijekom ≥ 5 minuta/dva ili više simptoma pojavljuju se uzastopno/svaki pojedini simptom aure traje 5 do 60 minuta/najmanje jedan simptom aure je jednostran/najmanje jedan simptom aure je pozitivan/aura je praćena glavoboljom ili se ona javlja nakon 60 minuta I d) nije bolje objašnjeno drugom dijagnozom ICHD-3 (12).

2.5.1.1. Hemiplegična migrena, migrena s aurom moždanog debla, retinalna migrena

Hemiplegična migrena je dijagnosticirana kada aura uključuje motoričku slabost, a kada simptomi aure proizlaze iz moždanog debla, migrena s aurom moždanog debla (13, 53, 54). Ako aura uključuje monokularne vizualne fenomene dokumentirane kliničkim pregledom vidnog polja ili pacijentovim crtežom defekta monokularnog polja, dijagnosticirana je retinalna migrena (13).

2.5.2. Migrena bez aure

Migrena bez aure dijagnosticira se ako su zadovoljeni sljedeći kriteriji: a) najmanje pet napadaja ispunjavaju kriterije od b) do d), b) napadaji glavobolje traju 4 do 72 sata ako su neliječeni ili neuspješno liječeni, c) glavobolja ima najmanje dvije od četiri sljedećih karakteristika: jednostran položaj/pulsirajuć karakter/umjeren ili jak intenzitet boli/pogoršanje ili uzrokovanje izbjegavanjem rutinske tjelesne aktivnosti poput hodanja ili penjanja uz stepenice, d) tijekom glavobolje pristuno je barem jedno od:

mučnine, povraćanja ili oboje/fotofobije i fonofobije, e) nije bolje objašnjeno drugom dijagnozom ICHD-3 (12).

2.5.3. Kronična migrena

Kronična migrena dijagnosticira se: a) u prisutnosti glavobolje (tipa migrene ili tenzijskog tipa) prisutne 15 ili više dana u mjesecu kroz 3 ili više mjeseci koja ispunjava kriterije b) i c), b) ako se javlja kod bolesnika koji je imao/la 5 ili više napadaja koji zadovoljavaju kriterije od b) do d) migrene bez aure ili b) i c) migrene s aurom, c) ako je glavobolja koja zadovoljava barem jedan od sljedećih kriterija prisutna 8 ili više dana u mjesecu kroz minimalno 3 mjeseca: kriterij c) i d) migrene bez aure/ kriterij b) migrene s aurom/za koju bolesnik vjeruje da se radilo o migreni pri početku napadaja i bol se ublažava triptanom ili derivatom ergota (12).

Lipton i suradnici su kategorizirali utvrđene i potencijalne ključne faktore kronifikacije migrene u pet domena: karakteristike migrene, faktori povezani s liječenjem, komorbiditeti, životni stil/egzogeni faktori i demografski faktori. Među navedenim domenama, postoji značajan broj dokaza u prilog sljedećim rizičnim faktorima kronifikacije: neoptimizirano liječenje akutne glavobolje, kutana alodinija, akutna prekomjerna uporaba lijekova, izabrani psihijatrijski simptomi, ektracefalična stanja kronične boli, komorbiditeti vezani uz metabolizam, poremećaji spavanja, respiratorni poremećaji, prethodni/trenutni visok unos kofeina, fizička neaktivnost, pušenje i osobni okidači (55).

2.5.4. Tenzijska glavobolja kao diferencijalna dijagnoza

U slučaju preklapanja značajki migrene i tenzijske glavobolje, najbolji prediktori migrene su mučnina, fono- i foto- fobija, egzacerbacija tjelesnom aktivnošću i određena hrana kao okidač napadaja (56).

2.5.5. Magnetna rezonanca (MR) i kompjutorizirana tomografija (CT)

Američka akademija za neurologiju je izdala smjernice utemeljene na dokazima koje inidiciraju daljnju dijagnostičku obradu uključujući kompjuteriziranu tomografiju (CT) i magnetnu rezonancu (MR) kod bolesnika s neakutnom glavoboljom uz: neobjašnjiv abnormalni nalaz u neurološkom pregledu/atipične značajke glavobolje ili glavoboljama koje ne ispunjavaju strogu definiciju migrene ili drugog primarnog poremećaja glavobolje/ iznenadnu, jaku glavobolju zbog sumnje na subarahnoidalno krvarenje (57).

2.6. Komorbiditeti

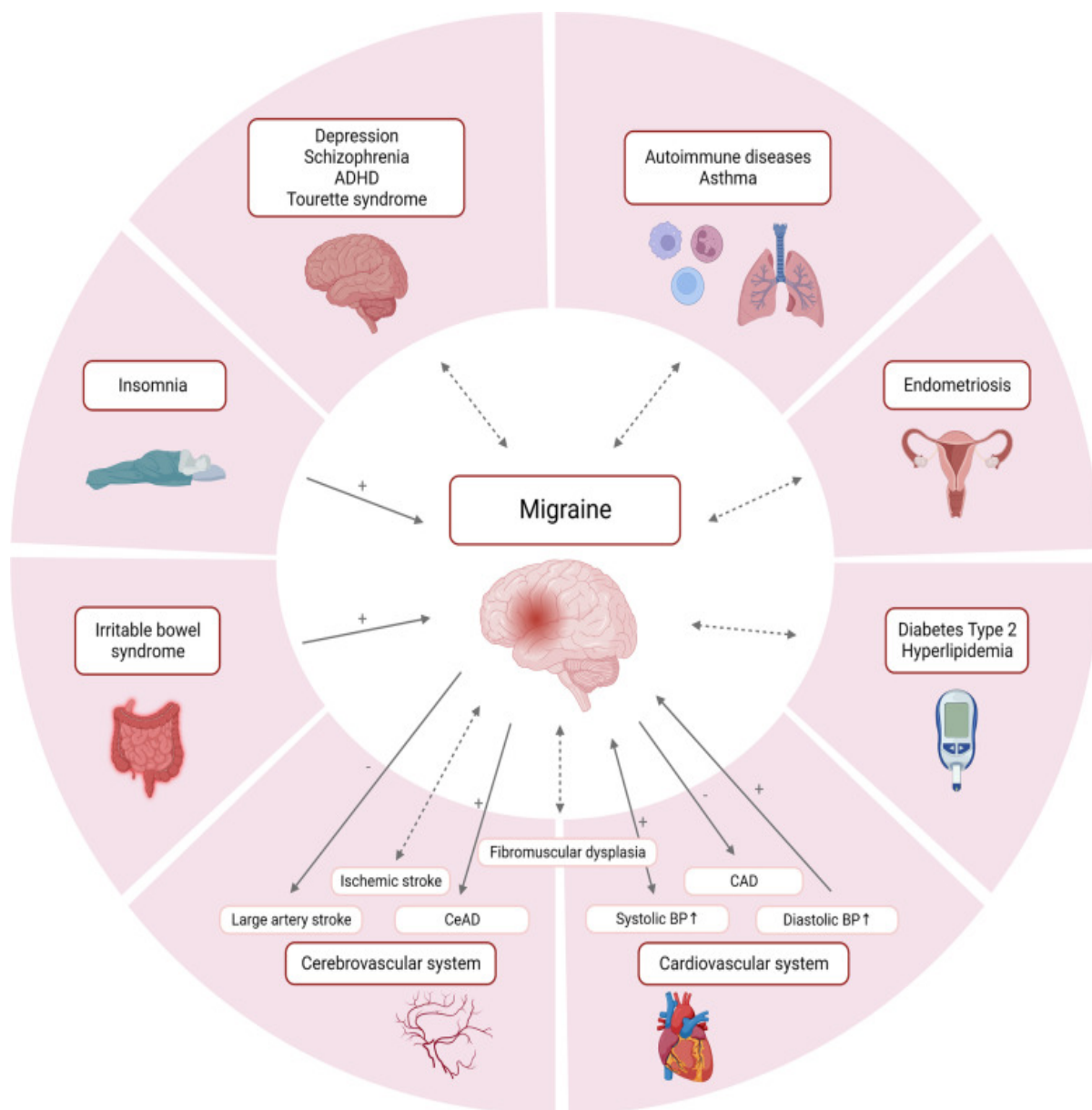
Migrena često koezgstira s drugim bolestima što doprinosi njenoj multidimenzionalnosti i kompleksnim patofiziološkim mehanizmima u podlozi. Komorbiditeti migrene podijeljeni su u nekoliko kategorija uključujući KV bolesti i događaje, psihijatrijske, neurološke poremećaje, poremećaje spavanja, respiratorna stanja, dermatološke bolesti, stanja kronične boli i gastrointestinalne bolesti na koje je usmjereno ovo istraživanje (58).

Korejska studija je pokazala da oboljeli od migrene imaju značajno veću prevalenciju raznih psihijatrijskih i somatskih komorbiditeta u usporedbi sa skupinom ispitanika koja ne boluje od migrene. Najčešći komorbiditeti su bili psihijatrijski s >5% prevalencijom među oboljelima od migrene dok su gastrointestinalne bolesti bile na prvom mjestu u kategoriji prevalencije somatskih komorbiditeta. Utvrđeno je da su poremećaji crijevne peristaltike kao konstipacija, dijareja, IBS i nadutost češći kod oboljelih od migrene. GERB i ulkusna bolest su pokazale visoku prevalenciju u oboljelih od migrene koja može biti objašnjena povezanošću migrene i HP infekcije. Drugo moguće objašnjenje za povezanost migrene i gastrointestinalnih bolesti temeljeno je na primjeni analgetika u kupaciji migrenoznih glavobolja (59).

Brojne velike studije utemeljene na usporedbi GWAS podataka su pokazale prisutnost dijeljenja genetičke osjetljivosti između migrene i raznih poremećaja uključujući: psihijatrijske poremećaje, ishemični moždani udar, koronarnu arterijsku bolest, hipertenziju, poremećaje spavanja, endometrioza, fibromuskularnu displaziju, šećernu bolest tipa 2, hiperlipidemiju, autoimune bolesti, astmu, sindrom nemirnih nogu, hemostatski profil, IBS i nadutost, autoimune bolesti i astmu, endometrioza, KV faktore rizika (arterijsku hipertenziju, dijabetes, hiperkolesterolemiju i pretilost) te KV i cerebrovaskularne bolesti (1, 2, 12, 13).

Zajednička genetska podloga migrene i njenih klinički najznačajnijih komorbiditeta (Slika 1) istražena GWAS ili studijama genetičke korelacije ukazuje na: a) genetsku sličnost ili povezanost (točkasta strelica) s psihijatrijskim poremećajima između ostalih,

uzročnu povezanost genetskih varijanti (puna strelica) kod IBS-a dokazanu Mendelskim studijama randomizacije te vjerojatnost (+) da IBS povećava rizik migrene (2).



Slika 1: Genetička povezanost migrene i pridruženih komorbiditeta

Izvor: <https://www.researchgate.net/publication/368661874> Genetics of migraine where are we now

2.7. Prevencija, liječenje i profilaksa

2.7.1. Prevencija

Prevencija migrenoznih napadaja temelji se na izbjegavanju poznatih okidača i prilagodbi životnog stila poput restrikcije ili eliminacije alkohola, pravilnog rasporeda spavanja i vježbanja, prehrambenih navika i pravilne hidracije. Vođenja dnevnika glavobolja je izrazito korisno za prepoznavanje okidača migrenoznih napadaja (60).

2.7.2. Liječenje i profilaksa

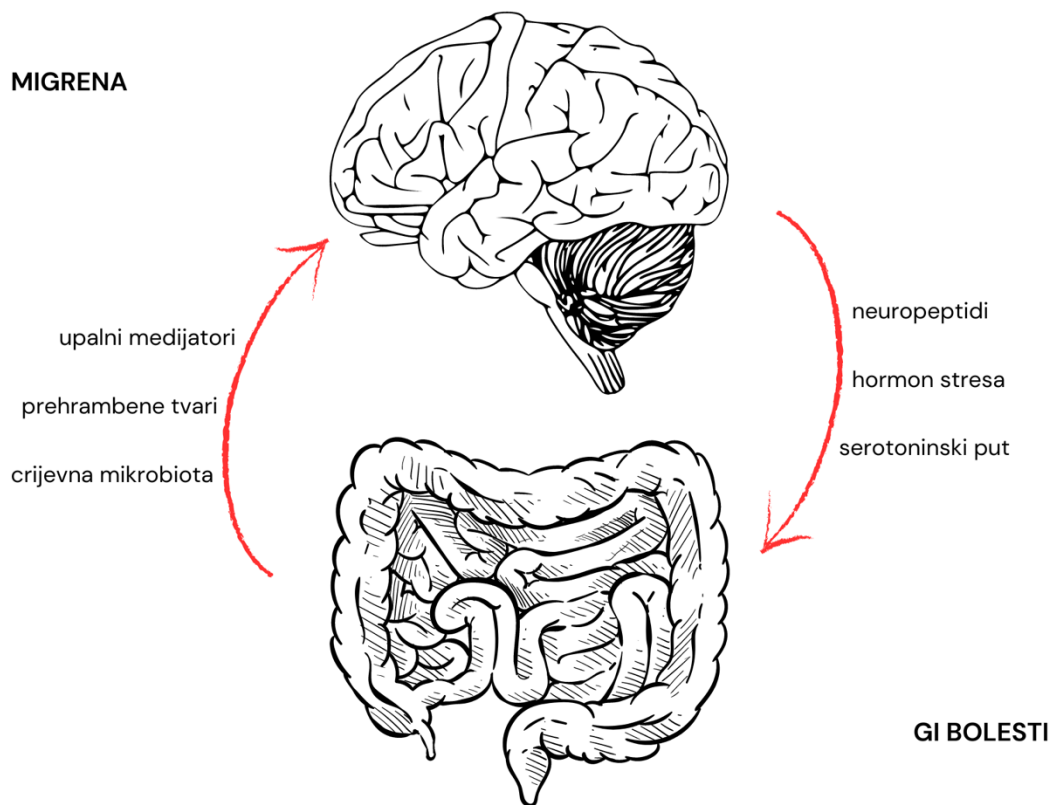
Liječenje migrene obuhvaća akutnu i profilaktičku terapiju. Akutna/abortivna terapija je usmjerena na prekid napadaja dok profilaktička terapija ima cilj redukcije broja napadaja te skraćanja trajanja i smanjenja intenziteta istih. U akutnom zbrinjavanju koriste se nespecifični analgetici (NSAIL, jednostavni i kombinirani analgetici) i specifični lijekovi (triptani, ditani i gepanti) koji su u pravilu učinkoviti samo u liječenju migrenozne boli te antiemetici u prisutstvu mučnine kao pratećeg simptoma (61). Izrazito je važno primjeniti analgetik na pojavu prvih znakova simptoma poput vizualne aure u svrhu prevencije pridružene glavobolje (60). S druge strane, u profilaksi migrene se koriste monoklonska protutijela usmjerena na receptor CGRP/CGRP i antagonisti CGRP receptora (61).

3. CRIJEVNO-MOŽDANA OS

Crijevno-moždana os (GBA prema engl. Gut-Brain Axis) je termin koji ukazuje na dvosmjernu komunikaciju GI sustava i središnjeg živčanog sustava (CNS) (8). Središnji, koordinirajući element je mozak koji prima i otpušta informacije enteričkim (ENS), simpatičkim i autonomnim živčanim sustavom. CNS utječe direktno i indirektno na funkcije ENS-a: direktno kroz promjene mikrookoliša GI trakta te indirektno signalnim molekulama. Oba načina imaju sposobnost i antagonističkog i sinergističkog djelovanja. Nadalje, u GBA su uključeni: hipotalamus-hipofizna os (HPA), simpatička i imunoregulacija povezana s kortizolom. Tri glavna komunikacijska puta GBA su: put nervusa vagusa, neuroendokrini i imunološki povezan put (9).

3.1. Migrena i gastrointestinalne bolesti

Istraživanja su pokazala povezanost migrene s nekim GI poremećajima poput infekcije s *Helicobacter pylori* (HP), IBS-om i celijakijom (CD). Usprkos tome, mehanizmi koji bi objasnili interakciju crijeva i mozga u pacijenata s migrenom nisu sasvim jasni. Istraživanja sugeriraju da je ova interakcija pod utjecajem multiplih faktora poput upalnih medijatora uključujući interleukine (IL-1 β , IL-6, IL-8) i faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α), zatim pod utjecajem profila mikrobiote crijeva, neuropeptida i serotoniniskog puta, hormona stresa i prehrambenih tvari (Slika 2) (8).



Slika 2: Crijevno-moždana barijera - povezanost migrene i gastrointestinalnih bolesti

3.2. Upalni medijatori

Oboljeli s dugom povijesti glavobolja i učestalim glavoboljama imaju veću šansu za dijagnosticiranje IBS-a. IBS i migrena dijele neke sličnosti i mogu utjecati na sastav mikrobiote crijeva te na taj način djelovati na crijevno-moždanu os i upalni status. Migrena je također povezivana sa CD koju posebice treba tražiti kod bolesnika s migrenom pratećom parijetookcipitalnom kalcifikacijom na slikovnoj dijagnostici mozga (8).

3.3. Crijevna mikrobiota

Među faktorima povezanim s pojavom migrene, čini se da ključnu ulogu igra disbioza crijeva. He i suradnici navode da smanjenje broja *Bifidobacteriaceae* može biti bitan čimbenik u razvoju i produženju trajanja migrene i njenih podtipova (62). Shodno trenutnim saznanjima, migrena kod bolesnika sa HP infekcijom može biti poboljšana eradikacijom navedene bakterije (8). Crijevna mikrobiota predstavlja obećavajuće biomarkere i terapijske ciljeve za migrenu s i bez aure (62).

3.4. Neuropeptidi

Smatra se da neuropeptidi uključujući CGRP, tvar P (SP), vazoaktivni intestinalni peptid (VIP) i neuropeptid Y (NPY) imaju antimikrobni utjecaj na raznolikost mikrobiote crijeva (npr. *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* i *Lactobacillus acidophilus*) te da su uključeni u dvosmjernu povezanost crijeva i mozga (8).

3.5. Serotoninski put

Osim što su 5-HT i serotoninergički sustav integralni dio patofizioloških mehanizama migrene, serotonin djeluje i kao signalna molekula u brojnim GI funkcijama uključujući peristaltiku, sekreciju, vazodilataciju te percepciju boli i mučnine koji su česti prateći simptomi migrenozne glavobolje. Uzimajući u obzir zajedničke karakteristike migrene i GI poremećaja, zanimljivo je da osobe koje češće doživljavaju GI poremećaje imaju višu prevalenciju glavobolja (63, 64).

3.6. Hormoni stresa

Jedan od najvećih neuroendokrinih sustava koji odgovaraju na stres je HPA koja producira glukokortikoide poput kortizola. Prikladne koncentracije kortizola su nužne za normalni neuralni razvoj i funkciju, kao i da kognitivne procese poput učenja i pamćenja. Istraživanja su pokazala da mikrobi utječu na HPA tijekom cijelog života (65). Neupitno postoji povezanost između stresa i migrene, čemu u prilog ide i činjenica da 80% oboljelih prijavljuje stres kao najčešći okidač napadaja (Vidi poglavlje 2.5.2), ali točna uzročna povezanost na pojavnost, kronifikaciju i napadaje migrene ostaje nejasna (66).

3.7. Prehrambene tvari

U ovom kontekstu, uz konvencionalnu farmakološku terapiju migrene, istraživane su adjuvatne terapijske strategije usredotočene na različite prehrambene pristupe i promjene životnog stila koje bi mogle pozitivno modulirati sastav mikrobiote crijeva. Potencijalnu djelotvornu aditivnu terapiju mnogih podtipova migrene predstavljaju: obnova balansa među različitim bakterijskim vrstama crijeva, rekonstrukcija integriteta crijevne barijere i kontrola otpuštanja crijevnih upalnih neuropeptida dobiveni kroz specifične obrasce prehrane i promjene životnog stila (10). Dijeta bez glutena može biti učinkovita u smanjenju učestalosti migrenoznih napadaja. Također postoji pretpostavka da zbrinjavanje migrene može biti poboljšano dijetalnim pristupima s povoljnim učincima na crijevnu mikrobiotu i crijevno-moždanu os uključujući

odgovarajuću dnevnu konzumaciju vlakana, pridržavanje dijeta s niskim glikemijskim indeksom, suplementaciju vitaminom D, omega-3 i probioticima kao i pridržavanje dijeta za mršavanje kod pretilih bolesnika (8).

Iako su dokazani pozitivni učinci probiotika, određenih metabolita i transplantacije fekalne mikrobiote u liječenju migrene, i dalje postoje veliki propusti u razumijevanju njihove etiopatogeneze i nije sasvim jasno koji od neurotransmitera, metabolita i puteva vezanih uz mikrobiom su uzročno uključeni (11).

4. SVRHA RADA

Svrha ovog istraživačkog rada obuhvaća sljedeće ciljeve:

1. Utvrditi pojavnosti migrene i gastrointestinalnih bolesti s obzirom na spol.
2. Utvrditi pojavnosti migrene i gastrointestinalnih bolesti s obzirom na dob.
3. Utvrditi pojavnosti pojedinih gastrointestinalnih bolesti uz migrenu.
4. Utvrditi pojavnosti najčešćih gastrointestinalnih simptoma uz migrenu.
5. Utvrditi pojavnost ostalih komorbiditeta migrene uz gastrointestinalnu bolest.

Prema utvrđenim ciljevima ovog istraživačkog rada postavljene su sljedeće hipoteze:

- H1:** IBS je najčešća gastrointestinalna bolest kod oboljelih od migrene.
- H2:** Pojavnost migrene i gastrointestinalnih bolesti češća je kod osoba ženskog spola te kod osoba u dobnoj skupini od 51 do 65 godine.
- H3:** Pojavnost migrene i gastrointestinalnih bolesti češća je kod osoba u dobnoj skupini od 51 do 65 godine.
- H4:** Najčešći gastrointestinalni simptom je nadutost.
- H5:** Psihijatrijski poremećaji su najčešći komorbiditet u prisutstvu migrene i gastrointestinalne bolesti.

5. ISPITANICI I POSTUPCI

5.1. Ispitanici

Ciljana skupina ispitanika ovog istraživanja su bolesnici koji su u razdoblju od 2018. do 2023. godine obrađivani u gastroenterološkim ambulantama zbog smetnji probavnog sustava uz ranije dijagnosticiranu migrenu.

Detaljno je analizirano ukupno 52 bolesnika s medicinskim dijagnozama prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB): G43.0-G43.9, od čega 10 muškaraca i 42 žene. Ispitanici su raspoređeni u četiri dobne skupine: 18-35; 36-50; 51-64 i stariji od 65 godina.

Kriteriji uključivanja bili su: a) svi punoljetni pacijenti (>18 godina) bez obzira na spol koji su bili u obrađeni u gastroenterološkim ambulantama u razdoblju od 1.1.2018. do 31.12.2023. godine s migrenom u ranijim bolestima i b) medicinske dijagnoze po Međunarodnoj klasifikaciji bolesti (MKB): G43 – Migrena, s podskupinama (G43.0-G43.9).

Kriterij isključenja bile su: medicinske dijagnoze MKB G44 (Ostale glavobolje).

5.2. Postupci

U ovom istraživačkom radu retrospektivnog tipa pretraživana je baza podataka Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka dostupna putem integriranog bolničkog informatičkog sustava (IBIS). Pretraživani su podaci bolesnika liječenih u 4

gastroenterološke ambulante Klinike za internu medicinu te su izdvojeni svi pacijenti koji su se prezentirali simptomima od strane probavnog sustava uz ranije dijagnosticiranu migrenu (MKB: G43.0-G43.9).

Napravljena je baza podataka neuroloških pacijenata oboljelih od migrene koji su istovremeno imali gastrointestinalne simptome. Uzeti su podatci o dobi i spolu pacijenata, vrsti gastrointestinalne bolesti i simptoma, prisutnosti dijareje, konstipacije, dispepsije ili nadutosti i dosadašnjih bolesti.

5.2.1. Definicija i klasifikacija bolesti i simptoma

Gastrointestinalne bolesti raspoređene su u slijedećih 9 skupina: gastroezofagealna refluksna bolest (GERB), gastritis i dispepsija, ulkusna bolest (ulkus želuca i duodenuma), IBS, upalne bolesti (Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, divertikulitis), bolesti povezanih organa (jetre, gušterače, žučnjaka), maligne bolesti, CD i ostali GI poremećaji (krvarenja, anemije, funkcionalni poremećaji pasaže). Sve bolesti su definirane služeći se MKB-om.

Izdvojeni su najčešći gastrointestinalni simptomi: dijareja, konstipacija, dispepsija i nadutost.

Kod dijela pacijenata uz migrenu i gastrointestinalnu bolest prisutni su i drugi komorbiditeti koji su raspoređeni u nekoliko kategorija uključujući KV bolesti i događaje (infarkt miokarda, moždani udar), psihijatrijske (depresija, anksioznost, panični poremećaj), neurološke poremećaje (epilepsija), poremećaje spavanja

(nesanica, sindrom nemirnih nogu), respiratorna stanja (astma, alergijski rinitis), dermatološke bolesti i stanja kronične boli (fibromialgija).

5.3. Statistička obrada podataka

Dobiveni podatci su statistički obrađeni u programu Microsoft Excel.

Struktura ispitanika je analizirana upotrebom apsolutnih i relativnih frekvencija te prikazana metodom grafičkog prikazivanja.

Korištene su metode deskriptivne statistike: medijan kao srednja vrijednost, interkvartilni rasponi (IQR), rasponi između maksimuma i minimuma kao pokazatelji odstupanja od srednjih vrijednosti za prikazivanje numeričkih podataka. Ispitana je normalnost razdiobe Kolmogorov-Smirnovim testom prije odabira pokazatelja srednjih vrijednosti i disperzije.

Hipoteze rada su ispitane metodama inferencijalne statistike. Spol ispitanika i starosna dob su razmatrane kao nominalne varijable, a razlika u spolnoj strukturi i dobnoj strukturi je ispitana Hi kvadrat testom.

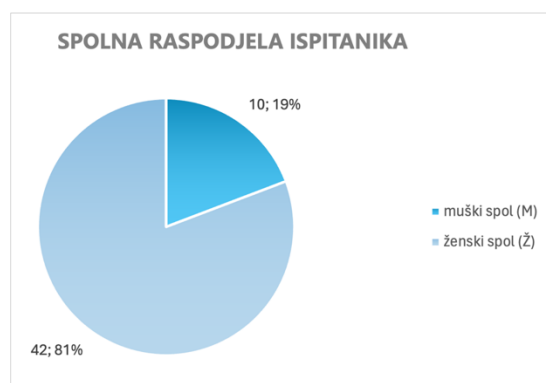
5.4. Etički aspekti istraživanja

Provedeno retrospektivno istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Rijeka za korištenje medicinske dokumentacije (Ur.broj: 2170- 29-02/1-24-2). U istraživanju nisu korišteni podaci o ispitanicima koji bi mogli otkriti identitet poput

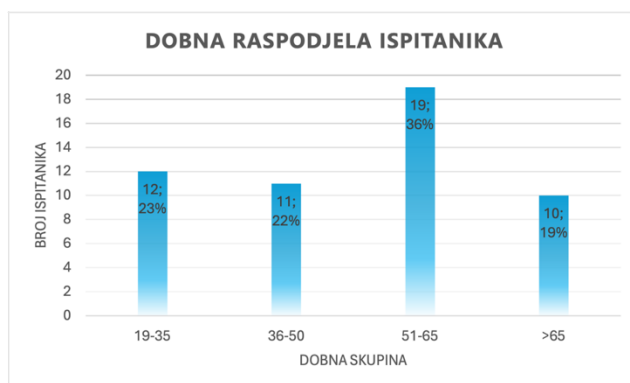
datuma rođenja, imena i prezimena ili adrese stanovanja. Pristup prikupljenim podacima imaju autor ovog diplomskog rada, mentor i komentor. Istraživanje je provedeno u skladu s etičkim načelima i ljudskim pravima u biomedicinskim istraživanjima.

6. REZULTATI

Od ukupno 52 ispitanika, 42 su žene (81%) i 10 (19%) muškaraca, odnosno 4,2 puta je veća zastupljenost ženskog spola u odnosu na muški. Ispitivanjem je utvrđena prisutnost statistički značajne razlike u zastupljenosti pacijenata prema spolu ($\chi^2=10,88$; $P<0,001$) (Slika 3). Najveći broj ispitanika je starosne dobi 51-65 godina ($n=19$; 36,54%) te ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike u zastupljenosti pacijenata prema dobnoj skupini ($\chi^2=1,72$; $P=0,63183$) (Slika 4).



Slika 3: Udio promatranih ispitanika prema spolu

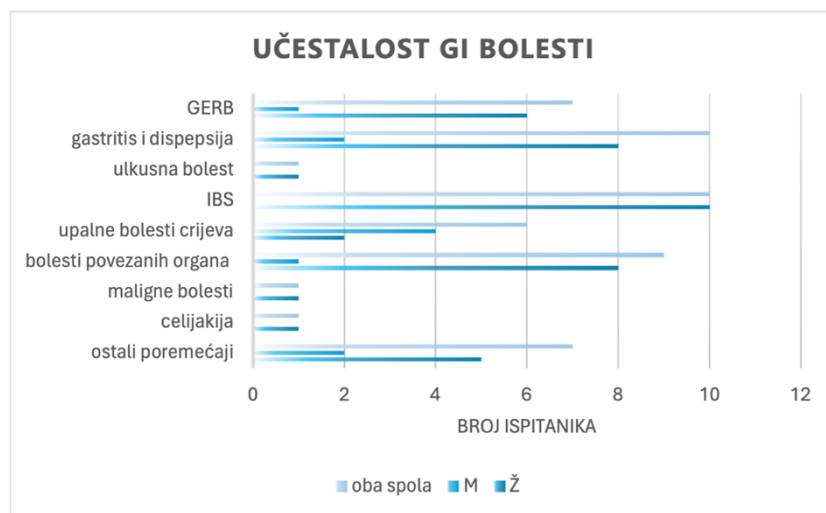


Slika 4: Udio promatranih ispitanika prema dobi

Srednja životna dob pacijenata je 52 godine (IQR=36-63 godina), te se dob kretala u rasponu od 21 do 84 godine. Najveći broj bolesnika među muškarcima je starosne dobi 51-65 godina ($n=5$; 50%), kao i među ženama ($n=14$; 33,33%) (Tablica 2).

Tablica 2: Pacijenti prema spolu i dobi

Spol	M		Ž	
	n	%	n	%
Dobna skupina				
19-35	2	20,00	10	23,81
36-50	1	10,00	10	23,81
51-65	5	50,00	14	33,33
>65	2	20,00	8	19,05
Ukupno	10	100,00	42	100,00



Slika 5: Učestalost gastrointestinalnih bolesti s obzirom na spol

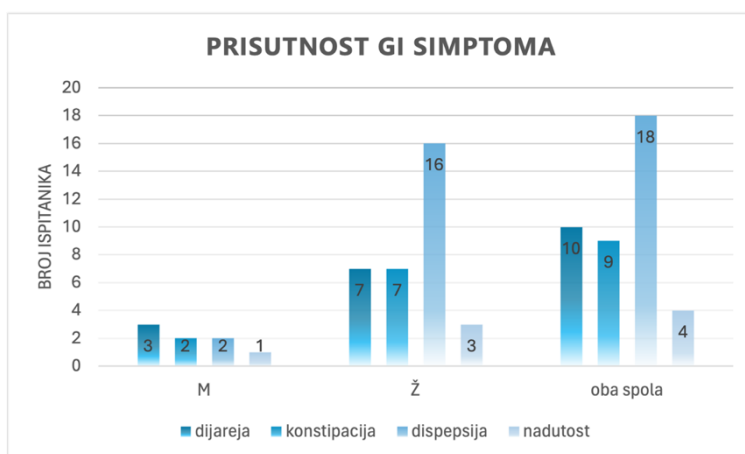
Najveći broj ispitanika ima gastritis i dispepsiju (n=10; 20%) te IBS (n=10; 20%). Kod žena je najčešća GI bolest IBS (n=10; 23,81%), a kod muškaraca upalne bolesti crijeva (n=4; 40%). Ostale GI bolesti su prisutne u slijedećim redoslijedom kod žena: gastritis i dispepsija (n=8; 19,05%) i bolesti povezanih organa (n=8; 19,05%) zatim GERB (n=6; 14,29%), ostali poremećaji (n=5; 11,91%), upalne bolesti crijeva (n=2; 4,76%) te zadnje mjesto dijele ulkusna bolest (2,38%), maligne bolesti (2,38%) i celijakija (2,38%). Kod muških ispitanika redoslijed pojavnosti nakon upalnih bolesti crijeva je slijedeći: 2. mjesto dijele gastritis i dispepsija (n=2; 20%) te ostali poremećaji (n=2; 20%). Slijede GERB (n=1; 10%) i bolesti povezanih organa (n=1; 10%). Ulkusna bolest, IBS, maligne bolesti i celijakija nisu bili prisutni kod ispitanika muškog spola. (Slika 5).

Najveći broj ispitanika dobne skupine 19-35 godina ima IBS (n=5; 41,67%), dobne skupine 36-50 godina GERB (n=3; 27,27%) i bolesti povezanih organa (n=3; 27,27%) dok su u dobnoj skupini 51-65 godina najučestaliji gastritis i dispepsija (n=4; 21,05%)

i bolesti povezanih organa (n=4; 21,05%) te u skupini >65 godina GERB (n=2; 20%) i IBS (n=2; 20%) (Tablica 3).

Tablica 3: Zastupljenost pojedinih gastrointestinalnih bolesti s obzirom na dob

Dobna skupina	19 - 35		36 - 50		51 - 65		> 65	
	n	%	n	%	n	%	n	%
GI bolest								
GERB	0	0,00	3	27,27	2	10,53	2	20,00
gastritis i dispepsija	4	33,33	1	9,09	4	21,05	1	10,00
ulkusna bolest	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	10,00
IBS	5	41,67	2	18,18	1	5,26	2	20,00
upalne bolesti crijeva	2	16,67	1	9,09	2	10,53	1	10,00
bolesti povezanih organa	1	8,33	3	27,27	4	21,05	1	10,00
maligne bolesti	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	10,00
celijakija	0	0,00	0	0,00	1	5,26	0	0,00
ostali poremećaji	0	0,00	1	9,09	5	26,31	1	10,00
Ukupno	12	100,00	11	100,00	19	100,00	10	100,00



Slika 6: Prisutnost pojedinih gastrointestinalnih simptoma s obzirom na spol

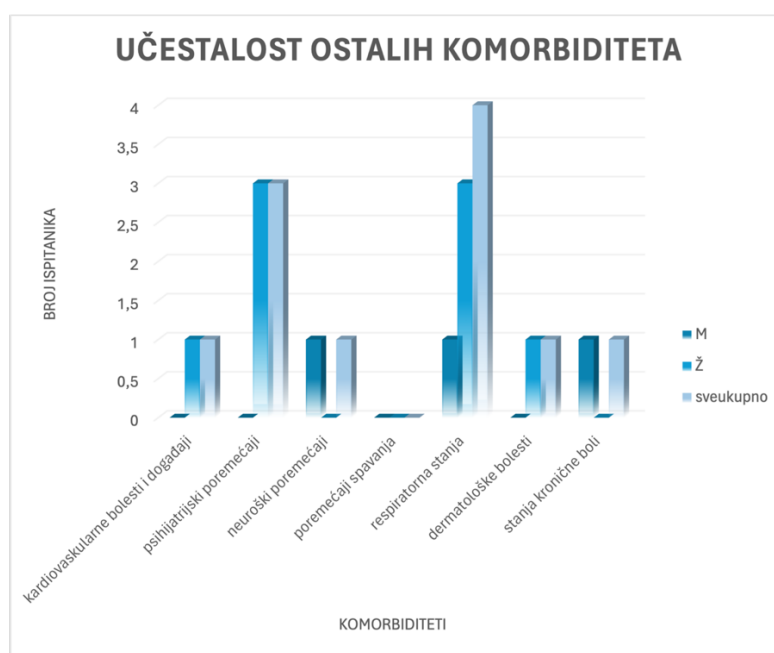
Dispepsija je najčešće prisutan GI simptom (n=18; 34,62%) u svih ispitanika. Ispitanici muškog spola najčešće navode dijareju (n=3; 30%), zatim konstipaciju (n=2; 20%) i dispepsiju (n=2; 20%) te nadutost (n=1; 10%) dok preostalih 20% ne navodi nijedan od ova četiri GI simptoma. U ispitanica je najčešće prisutna dispepsija (n=16; 38,10%), zatim dijareja (n=7; 16,67%) i konstipacija (n=7; 16,67%) te nadutost (n=3; 7,14%) dok preostalih 21,43% ne navodi nijedan od ova četiri GI simptoma (Slika 6).

Promatrani GI simptomi su najčešći u dobnoj skupini 51-65 godina (n=14; 26,92%).

Dispepsija je najčešći GI simptom u dobnim skupinama: 36-50 (n=4; 30,77%), 51-65 (n=7; 35%) >65 godina (n=4; 30,77%), dok je dijareja najčešća kod 19-35-godišnjaka (n=4; 30,77%) (Tablica 4).

Tablica 4: Prisutnost pojedinih gastrointestinalnih simptoma s obzirom na dob

Dobna skupina	19 - 35		36 -50		51 -65		> 65	
<i>GI simptom</i>	n	%	n	%	n	%	n	%
dijareja	4	30,77	3	23,08	2	10,00	1	7,69
konstipacija	1	7,69	0	0,00	5	25,00	3	23,08
dispepsija	3	23,08	4	30,77	7	35,00	4	30,77
nadutost	1	7,69	2	15,38	0	0,00	1	7,69
bez navedenih simptoma	4	30,77	4	30,77	6	30,00	4	30,77
<i>Ukupno</i>	13	100,00	13	100,00	20	100,00	13	100,00



Slika 7: Pojavnost ostalih komorbiditeta s obzirom na spol

Uz migrenu i gastrointestinalnu bolest kod 21,15% ispitanika je prisutan barem još jedan komorbiditet. Najučestalija su respiratorna stanja (n=4; 36,36%). Među muškarcima su najčešći neurološki poremećaji (n=1; 10%), respiratorna stanja (n=1;

10%) i stanja kronične boli (n=1; 10%), dok KV bolesti i događaji, psihijatrijski poremećaji, poremećaji spavanja i dermatološke bolesti nisu prisutne. S druge strane, kod žena su najčešći psihijatrijski poremećaji (n=3; 7,14%) i respiratorna stanja (n=3; 7,14%), zatim KV bolesti i događaji (n=1; 2,38%) i dermatološke bolesti (n=1; 2,38%), a neurološki poremećaji, poremećaji spavanja i stanja kronične boli nisu prisutni (Slika 7).

Komorbidity su najučestaliji u dobnoj skupini 51-65 godina gdje su prisutni kod 26,84% pripadnika skupine. Kod 19-35ogodišnjaka prisutna su respiratorna stanja (n=1; 8,33%), dok preostalih 91,67% pripadnika nema drugih komorbiditeta uz migrenu i GI bolest. Ispitanici starosti od 36 do 50 godina nemaju dodatnih komorbiditeta. Kod 51-65ogodišnjaka najčešći su psihijatrijski poremećaji (n=2; 10,53%) i respiratorna stanja (n=2; 10,53%), zatim neurološki poremećaji (n=1; 5,26%), dermatološke bolesti (n=1; 5,26%) i stanja kronične boli (n=1; 5,26%). U starijih od 65 godina prisutni su KV bolesti i događaji (n=1; 10%), psihijatrijski poremećaji (n=1; 10%) i respiratorna stanja (n=1; 10%) (Tablica 5).

Tablica 5: Pojavnost ostalih komorbiditeta s obzirom na dob

Dobna skupina	19 - 35		36 -50		51 -65		> 65	
<i>komorbiditeti</i>	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>KV bolesti i događaji</i>	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	10,00
<i>psihijatrijski poremećaji</i>	0	0,00	0	0,00	2	10,53	1	10,00
<i>neurološki poremećaji</i>	0	0,00	0	0,00	1	5,26	0	0,00
<i>poremećaji spavanja</i>	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
<i>respiratorna stanja</i>	1	8,33	0	0,00	2	10,53	1	10,00
<i>dermatološke bolesti</i>	0	0,00	0	0,00	1	5,26	0	0,00
<i>stanja kronične boli</i>	0	0,00	0	0,00	1	5,26	0	0,00
<i>bez drugih komorbiditeta</i>	11	91,67	11	100,00	12	63,16	7	70,00
<i>Ukupno</i>	12	100,00	11	100,00	19	100,00	10	100,00

6.1. Ispitivanje hipoteza

H1: Pojavnost migrene i gastrointestinalnih bolesti češća je kod osoba ženskog spola.

U promatranom uzorku su 42 žene (81%) i 10 muškaraca (19%) što znači da je ženski spol 4,2 puta zastupljeniji od muškog te je ispitivanjem utvrđena prisutnost statistički značajne razlike u zastupljenosti bolesnika prema spolu ($\chi^2 = 10.88$; $P < 0,001$).

Na temelju provedenog istraživanja donosi se zaključak da se hipoteza H1 kojom se pretpostavlja da je pojava migrene i GI bolesti češća kod osoba ženskog spola prihvaća kao točna.

H2: Pojavnost migrene i gastrointestinalnih bolesti češća je kod osoba u dobnoj skupini od 51 do 65 godine.

Najveći broj bolesnika je starosne dobi 51-65 godina ($n = 19$; 36,54%) te ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike u zastupljenosti pacijenata prema dobnoj skupini ($\chi^2 = 1,72$; $P = 0,63183$).

Na temelju provedenog istraživanja donosi se zaključak da se hipoteza H2 kojom se pretpostavlja da je pojava migrene i GI bolesti češća kod osoba u dobnoj skupini 51-65 godina odbacuje kao netočna.

H3: IBS je najčešća gastrointestinalna bolest kod oboljelih od migrene.

U promatranom uzorku najveći broj ispitanika ima gastritis i dispepsiju (n=10; 20%) te IBS (n=10; 20%), što znači da je hipoteza H3 kojom se pretpostavlja da je IBS najčešća GI bolest kod oboljelih od migrene prihvaća kao točna.

H4: Najčešći gastrointestinalni simptom je nadutost.

Najveći broj oboljelih navodi dispepsiju od GI simptoma (n=18; 34,62%) što znači da je hipoteza H4 kojom se pretpostavlja da je nadutost najčešći GI simptom kod oboljelih odbacuje kao netočna.

H5: Psihijatrijski poremećaji su najčešći komorbiditet u prisutstvu migrene i gastrointestinalne bolesti.

U promatranom uzorku su najučestalija respiratorna stanja (n=4; 36,36%), dok među muškarcima neurološki poremećaji (n=1; 10%), respiratorna stanja (n=1; 10%) i stanja kronične boli (n=1; 10%), a kod žena psihijatrijski poremećaji (n=3; 7,14%) i respiratorna stanja (n=3; 7,14%).

Na temelju provedenog istraživanja donosi se zaključak da se hipoteza H5 kojom se pretpostavlja da su psihijatrijski poremećaji najčešći komorbiditet u prisutstvu migrene i GI bolesti djelomično odbacuje kao netočna jer nije primjenjiva na cijeli uzorak, ali je na ženski spol.

7. RASPRAVA

Prema globalnim mjerenjima zdravlja (GHM) iz 2021. godine, migrena predstavlja 88% svih poremećaja glavobolja. Globalna prevalencija iznosi 14-15% i zaslužna je za 4.7% globalnog lošeg zdravlja koje je kvantificirano godinama proživljenim sa invaliditetom (YLDs) (4, 5). Migrena je na drugom mjestu uzroka invaliditeta u svijetu te prvi među mladim ženama prema studiji globalnog tereta bolesti iz 2019 (GBD2019) (6). Tijekom života migrena 3-4x češće pogađa ženski spol i napadaji su intenzivniji zbog čega kod njih uzrokuju veću nesposobnost i duže vrijeme oporavka u usporedbi s oboljelim muškarcima (3).

U ovom istraživanju spolna raspodjela bila je u skladu s dosadašnjim istraživanjima što je jasno vidljivo iz slike 3. i tablice 2. Prevalencija migrene u djetinjstvu je jednaka među spolovima, a s pubertetom incidencija raste u žena (3). Uz funkcionalne razlike, studijama slikovne dijagnostike magnetnom rezonancom (MR) su potvrđene i strukturne razlike muškaraca i žena oboljelih od migrene (14) te se smatra da je spolna nejednakost uzrokovana fluktuacijama estrogena i progesterona iako točni mehanizmi još nisu sasvim razjašnjeni (3). Dob ispitanika također ima važnu ulogu u ispitivanju migrene jer se hormonalna struktura mijenja ovisno o dobi zbog navedenih spolnih razlika.

Ovo istraživanje je pokazalo da su migrene najzastupljenije u dobnoj skupini 51-65 godina (n=19) te u ženskog spola (n=42). Oba podatka idu u prilog dosadašnjim

istraživanjima migrene koja ističu da je migrena najzastupljenija među ženama i to u dobi kada najviše utječu na radnu (ne)sposobnost. Time je potvrđena prva hipoteza:

H1: Pojavnost migrene i gastrointestinalnih bolesti češća je kod osoba ženskog spola.

H2: Pojavnost migrene i gastrointestinalnih bolesti češća je kod osoba u dobnoj skupini od 51 do 65 godine je odbačena jer broj promatranih ispitanika u uzorku nije bio dovoljan da pokaže statistički značajnu razliku, međutim temeljem prethodnih istraživanja opravdano je očekivati statistički značajnu razliku u većem uzorku ispitanika.

Najvažniji rezultat ovog istraživanja je pojava GI bolesti uz migrenu. Najčešće GI bolesti kod oboljelih od migrene su gastritis i dispepsija te IBS što je prikazano na slici 5 i u tablici 3 čime je potvrđena treća hipoteza:

H3: IBS je najčešća gastrointestinalna bolest kod oboljelih od migrene (n=10).

Velika Korejska studija je pokazala da su gastrointestinalne bolesti na prvom mjestu u kategoriji prevalencije somatskih komorbiditeta te da su poremećaji crijevne peristaltike kao konstipacija, dijareja, IBS i nadutost češći kod oboljelih od migrene. Jedno moguće objašnjenje za povezanost migrene i gastrointestinalnih bolesti temeljeno je na primjeni analgetika u kupaciji migrenoznih glavobolja (59), dok je drugo temeljeno na povezanosti podležećih patofizioloških mehanizama obaju bolesti putem crijevno-moždane barijere (8). IBS je smatran neuro-gastroenterološkim funkcionalnim poremećajem koji dijeli neke rizične faktore s migrenom zahvaćajući

predominantno ženski spol i može biti povezan sa stanjima disfunkcije glatkog mišićja. IBS je povezan s brojnim ekstraintestinalnim manifestacijama te je, kao i migrena, široko rasprostranjen u općoj populaciji i dijele mnoge somatske i psihijatrijske komorbiditete (67, 68). U sistematskim pregledima postojeće literature o IBS-u i njegovim komorbiditetima, bolesnici imaju dva puta veću pojavnost drugih somatskih poremećaja što ukazuje na zajednički fiziopatološki mehanizam (67, 69). Također, 34-50% oboljelih od IBS-a prijavljuje kronične glavobolje (67, 69, 70). Di Stefano i suradnici su istraživali pojavnost dispepsije kod oboljelih od migrene i zaključili da je kod oboljelih od dispepsije migrena prisutna u 54% ispitanika (71). Poznato je da NSAIL mogu iritirati sluznicu želuca te da njihova učestala primjena može uzrokovati gastritis (72). Obzirom da su u akutnom zbrinjavanju migrenoznog napadaja najviše primjenjivani NSAIL (19), u izostanku gastroprotekcije je opravdano očekivati povećanu učestalost gastritisa uz migrenu.

Nastavno na povezanost migrene i gastrointestinalnih bolesti, već u kliničkoj slici migrenoznog napadaja ističu se gastrointestinalni simptomi poput mučnine, povraćanja i proljeva (16, 17). Pregledom literature ustanovljeni su najčešći prateći gastrointestinalni simptomi: dijareja, konstipacija, dispepsija i nadutost. Brojne velike studije utemeljene na usporedbi GWAS podataka su između ostalog pokazale prisutnost dijeljenja genetičke osjetljivosti između migrene i nadutosti (1, 2, 13) kao i velika Korejska studija koja je pokazala češću pojavnost nadutosti kod oboljelih od migrene u usporedbi sa pojedincima koji ne boluju od migrene (59).

H4: Najčešći gastrointestinalni simptom je nadutost je odbačena jer je u ovom istraživanju kod najvećeg broja ispitanika bila prisutna dispepsija (n=18). Ovaj podatak može biti pod utjecajem malog broja ispitanika.

Migrena često koezgstira s drugim bolestima što doprinosi njenoj multidimenzionalnosti i kompleksnim patofiziološkim mehanizmima u podlozi. Komorbiditeti su važan čimbenik u stvaranju individualiziranog plana liječenja migrene jer vežu terapijske mogućnosti i ograničenja (58). Korejska studija je pokazala da oboljeli od migrene imaju značajno veću prevalenciju raznih psihijatrijskih i somatskih komorbiditeta u usporedbi sa skupinom ispitanika koja ne boluje od migrene. Najčešći komorbiditeti su bili psihijatrijski sa >5% prevalencije među oboljelima od migrene (59). Druga istraživanja ukazuju na značajno višu prevalenciju respiratornih poremećaja, uključujući astmu, bronhitis i kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (KOPB) kod bolesnika s kroničnom migrenom (73, 74). Sistematski pregled literature je pokazao da je migrena povezana sa značajno povišenim rizikom od astme (74, 75).

Ovo istraživanje je pokazalo da su najučestalija respiratorna stanja (n=4), dok u ispitanica ženskog spola psihijatrijski poremećaji (n=3) uz respiratorna stanja (n=3). Time je djelomično odbačena, odnosno potvrđena posljednja hipoteza:

H5: Psihijatrijski poremećaji su najčešći komorbiditet u prisutstvu migrene i gastrointestinalne bolesti jer nije primjenjiva na cijeli uzorak, ali je na ženski spol.

Potencijalno područje rasprave za buduća istraživanja je pitanje jesu li psihijatrijski poremećaji direktni komorbiditet migrene ili su pak posljedica gastrointestinalnih poremećaja posredstvom crijevno-moždane osi.

Iako neke od hipoteza nisu potvrđene, saznanja ovog istraživanja mogla bi biti primjenjiva u većim studijama i biti klinički značajna. Migrena je jedno od najonesposobljavajućih stanja visoke prevalencije s brojnim komorbiditetima. Za početak, obaziranje na komorbiditete migrene, poput gastrointestinalnih bolesti, i njihovo zajedničko liječenje bi moglo rezultirati značajnim poboljšanjem bolesnika u svakodnevnom funkcioniranju. Zatim, razumijevanje crijevno-moždane barijere i mogućih zajedničkih patofizioloških mehanizama u podlozi migrene i GI bolesti predstavlja potencijalne terapijske mogućnosti.

7.1. Ograničenja

Tijekom provedbe ovog istraživanja, statističke obrade podataka i analize dobivenih rezultata uočeni su nedostaci. Glavno ograničenje ovog istraživanja je veličina uzroka, odnosno mali broj ispitanika (n=52), retrospektivni tip istraživanja te nedostupnost podataka o kroničnoj terapiji ispitanika.

8. ZAKLJUČCI

Iako patofiziologija migrene još uvijek nije sasvim razjašnjena, postoji opravdana pretpostavka o utjecaju crijevno-moždane osi i povezanosti s gastrointestinalnim bolestima. Istraživanja sugeriraju da je ova interakcija pod utjecajem multiplih faktora poput upalnih medijatora uključujući interleukine (IL-1 β , IL-6, IL-8) i faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α), zatim pod utjecajem profila mikrobiote crijeva, neuropeptida i serotoniniskog puta, hormona stresa i prehrambenih tvari.

Migrena često koezgstira s drugim bolestima što doprinosi njenoj multidimenzionalnosti i kompleksnim patofiziološkim mehanizmima u podlozi. Komorbiditeti su važan čimbenik u stvaranju individualiziranog plana liječenja migrene jer vežu terapijske mogućnosti i ograničenja.

Ovo istraživanje je dokazalo da je najveća pojavnost gastritisa i dispepsije te IBS-a kod oboljelih od migrene te da migrena češće koezistira s gastrointestinalnim bolestima kod ženskog spola. Hipoteza vezana uz dob nije uspješno potvrđena zbog malog broja ispitanika, ali idu joj u prilog druga istraživanja na većem broju ispitanika. Najčešći gastrointestinalnim simptom kod ispitanika je dispepsija, dok uz migrenu i GI bolest u dijela ispitanika postoje i drugi komorbiditeti. Hipoteza o pojavnosti psihijatrijskih poremećaja je djelomično prihvaćena jer je istinita u ženskoj populaciji uzorka, ali nije primjenjiva na cijeli uzorak.

9. SAŽETAK

UVOD: Migrena je rašireni neurološki poremećaj od koje obolijeva svaka šesta osoba u općoj populaciji. Crijevno-moždana barijera je dvosmjerna komunikacija gastrointestinalnog i središnjeg živčanog sustava s potencijalnim terapijskim mogućnosti i razumijevanjem patofiziologije migrene. Svrha ovog istraživanja je utvrditi koegzistenciju migrene i gastrointestinalnih bolesti s osvrtom na dosadašnja saznanja.

CILJ ISTRAŽIVANJA: Ciljevi ovog istraživačkog rada su utvrditi pojavnosti: pojedinih gastrointestinalnih bolesti uz migrenu, migrene i gastrointestinalnih bolesti s obzirom na spol i dob, najčešćih gastrointestinalnih simptoma uz migrenu te pojavnosti ostalih komorbiditeta migrene uz gastrointestinalnu bolest na Klinici za internu medicinu KBC-a Rijeka.

ISPITANICI I METODE: Istraživanje je retrospektivnog tipa. Prikupljeni su podatci (spol, dob, gastrointestinalna bolest i simptomi, dosadašnje bolesti) dostupni putem IBIS-a.

REZULTATI: Među 52 ispitanika 81% su žene i 19% muškarci. Najveći broj bolesnika je starosne dobi 51-65 godine (36,54%). Gastritis, dispepsija (20%) i IBS (20%) su najčešće GI bolesti prisutne uz migrenu. Najčešći GI simptom je nadutost (35%) Najčešći komorbiditet uz migrenu i gastrointestinalnu bolest su respiratorna stanja (36,36%) u cijelom uzorku, a kod žena psihijatrijski poremećaji (7,14%) i respiratorna stanja (7,14%).

ZAKLJUČAK: Koegzistencija migrene i gastrointestinalnih bolesti češća je kod žena. Zbog malog uzorka hipoteza vezana uz dob nije potvrđena. IBS je, uz gastritis i dispepsiju, najčešća gastrointestinalna bolest. Najčešći gastrointestinalni simptom je dispepsija. Psihijatrijski poremećaji jesu jedni od najčešćih komorbiditeta kod žena, ali ne i u cijelom uzorku zbog čega hipoteza vezana uz komorbiditete nije potvrđena.

KLJUČNE RIJEČI: crijevno-moždana barijera; gastrointestinalne bolesti; migrena

10. SUMMARY

INTRODUCTION: Migraine is a common neurological disorder affecting every sixth person in population. The gut-brain barrier is a two-way communication between the gastrointestinal and central nervous system with potential therapeutic possibilities and understanding of migraine pathophysiology.

OBJECTIVES: The aim of this study is to determine the incidence of: gastrointestinal diseases with migraine, migraine and gastrointestinal diseases with regard to gender and age, the most common gastrointestinal symptoms with migraine and the incidence of other migraine comorbidities with gastrointestinal disease at the Clinic for Internal Medicine of CHC Rijeka.

PARTICIPANTS AND METHODS: This research is retrospective. Collected data (gender, age, gastrointestinal disease and symptoms, previous diseases) are available through IBIS.

RESULTS: Among the 52 participants, 81% are female and 19% male. Most patients are aged 51-65 (36,54%). Gastritis, dyspepsia (20%) and IBS (20%) are the most common GI diseases present with migraine. The most common GI symptom is flatulence (35%) The most common comorbidity with migraine and gastrointestinal disease in the entire sample is respiratory conditions (36,36%) while in women psychiatric disorders (7,14%) and respiratory conditions (7,14%).

CONCLUSION: Coexistence of migraine and gastrointestinal diseases is more common in women. Due to the small sample, the hypothesis related to age was not confirmed. Along with gastritis and dyspepsia, IBS is the most common gastrointestinal disease. The most common gastrointestinal symptom is dyspepsia. Psychiatric disorders are one of the most common comorbidities just in women which is why the hypothesis related to comorbidities was not confirmed.

KEY WORDS: gastrointestinal diseases; gut-brain barrier; migraine

11. LITERATURA

1. Hindiye H, Zhang N, Farrar M. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *J Headache Pain* [Internet]. 25.5.2020. [citirano 17.5.2024.]; 2020;60:1300-1316. Dostupno na: <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.13836>
2. Grangeon L, Lange KS, Waliszewska-Prosół M, Onan D, Marschollek K, Wiels W, i sur. Genetics of migraine: where are we now? *The Journal of Headache and Pain*. 2023;24(1).
3. Al-Hassany L, Haas J, Piccininni M. Giving Researchers a Headache – Sex and Gender Differences in Migraine. *Front Neurol*. [Internet]. 22.10.2020. [citirano 19.5.2024.]; 2020; 11: 549038. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC33192977/>
4. Migraine - Level 4 cause | Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. www.healthdata.org. [citirano 23.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.healthdata.org/research-analysis/diseases-injuries-risks/factsheets/2021-migraine-level-4-disease>
5. Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nature Reviews Neurology*. 2023;19(2):109–17.
6. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world’s causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1).
7. Migraine - Symptoms and causes [Internet]. Mayo Clinic. [citirano 24.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/migraine-headache/symptoms-causes/syc-20360201#:~:text=Some%20people%20may%20get%20prodrome>
8. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, Vahabizad F, Martelletti P, Ghaemi A, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1).
9. Baj J, Forma A, Flieger W, Morawska I, Michalski A, Buszewicz G, et al. *Helicobacter pylori* Infection and Extragastric Diseases-A Focus on the Central Nervous System. *Cells*. 2021;10(9):2191.
10. Di Lauro M, Guerriero C, Cornali K, Albanese M, Costacurta M, Nicola Biagio Mercuri, et al. Linking Migraine to Gut Dysbiosis and Chronic Non-Communicable Diseases. *Nutrients* [Internet]. 11.10.2023 [citirano 26.5.2024.]; 15(20):4327–7. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10609600/>

11. Riehl L, Fürst J, Kress M, Rykalo N. The importance of the gut microbiome and its signals for a healthy nervous system and the multifaceted mechanisms of neuropsychiatric disorders. *Frontiers in Neuroscience* [Internet]. 2023 [citirano 26.5.2024.]; 17:1302957. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38249593/>
12. ICHD-3.org [Internet]. London: International Headache Society; c2000- 01 [ažurirano 24.2.2024.; citirano 17.5.2024.]. Dostupno na: <https://ichd-3.org/1-migraine/>
13. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
14. Maleki N, Linnman C, Brawn J, Burstein R, Becerra L, Borsook D. Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. *Brain*. 2012;135(8):2546–59.
15. Horia Pleș, Florian I, Teodora Larisa Timiș, Razvan-Adrian Covache-Busuioac, Glavan LA, David-Ioan Dumitrascu, et al. Migraine: Advances in the Pathogenesis and Treatment. *Neurology International*. 2023;15(3):1052–105.
16. Dodick DW. A phase-by-phase review of migraine pathophysiology. *Headache: the Journal of Head and Face Pain*. 2018;58(S1):4–16.
17. Hindiyeh N, Aurora SK. What the Gut Can Teach Us About Migraine. *Current Pain and Headache Reports*. 2015;19(7).
18. Martins-Oliveira M, Tavares I, Goadsby PJ. Was it something I ate? Understanding the bidirectional interaction of migraine and appetite neural circuits. *Brain Research* [Internet]. 1.10.2021. [citirano 20.5.2024.]; 1770:147629. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899321004868?via%3Dihub>
19. Bašić Kes V, Demarin V. *Migrena*. Zagreb: Medicinska naklada; 2022
20. Mathew AA, Panonnummal R. Cortical spreading depression: culprits and mechanisms. *Experimental Brain Research*. 2022 Jan 22.
21. Kursun O, Yemisci M, van den Maagdenberg AMJM, Karatas H. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. *The Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1).
22. Chauvel V, Multon S, Schoenen J. Estrogen-dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: Modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura. *Cephalalgia*. 2017;38(3):427–36.

23. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* [Internet]. 24.5.2005. [19.5.2024.]; 64(10 suppl 2):S9–15. Dostupno na: http://www.neurology.org/content/64/10_suppl_2/S9.short
24. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, Pignatelli F, Billo G, Alba S, et al. Plasma Cytokine Levels in Migraineurs and Controls. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005;45(7):926–31.
25. Fidan I, Yüksel S, Ýmir T, Irkeç C, Aksakal FN. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. *Journal of Neuroimmunology* [Internet]. 1.2.2006. [citirano 19.5.2024.]; 171(1):184–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16325275/>
26. Karsan N, Gosalia H, Goadsby PJ. Molecular Mechanisms of Migraine: Nitric Oxide Synthase and Neuropeptides. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 1.1.2023.[citirano 26.5.2024.]; 24(15):11993. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/15/11993>
27. McIlvried LA, Borghesi LA, Gold MS. Sex-, Stress-, and Sympathetic Post-Ganglionic Neuron-Dependent Changes in the Expression of Pro- and Anti-Inflammatory Mediators in Rat Dural Immune Cells. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55(7):943–57.
28. Clapham DE. TRP channels as cellular sensors. *Nature* [Internet]. 1.12.2003. [citirano 20.5.2024.]; 2003; 426(6966):517–24. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/nature02196>
29. Artero-Morales M, González-Rodríguez S, Ferrer-Montiel A. TRP Channels as Potential Targets for Sex-Related Differences in Migraine Pain. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2018;5.
30. Domitrz I, Cegielska J. Magnesium as an Important Factor in the Pathogenesis and Treatment of Migraine—From Theory to Practice. *Nutrients*. 2022;14(5):1089.
31. Karsan N. Pathophysiology of Migraine. *Continuum (Minneapolis, Minn)* [Internet]. 1.4.2024. [citirano 17.5.2024.]; 30(2):325–43. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38568486/>
32. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain: A Journal of Neurology* [Internet]. 1.1.2014. [citirano 17.5.2024.]; 137(Pt 1):232–41. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24277718/>
33. Karsan N, Bose R, O'Daly O, Zelaya F, PJ Goadsby. Regional cerebral perfusion during the premonitory phase of triggered migraine: A double-blind randomized placebo-controlled functional imaging study using pseudo-continuous arterial spin labeling. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. [Internet]. 1.6.2023. [citirano 17.5.2024.]; 63(6):771–87.

34. Karsan N, Bose PR, O'Daly O, Zelaya FO, Goadsby PJ. Alterations in Functional Connectivity During Different Phases of the Triggered Migraine Attack. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(7):1244–58.
35. Bartsch T. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain* [Internet]. 4.6.2003.; [citirano 17.5.2024.]; 126(8):1801–13.
36. Schwedt TJ, Zuniga L, Chong CD. Low heat pain thresholds in migraineurs between attacks. *Cephalalgia*. [Internet]. 22.9.2014. [citirano 17.5.2024.]; 35(7):593–9.
37. Scholten-Peeters GGM, Coppieters MW, Durge TSC, Castien RF. Fluctuations in local and widespread mechanical sensitivity throughout the migraine cycle: a prospective longitudinal study. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1).
38. Uglem M, Omland PM, Nilsen KB, Tronvik E, Stovner LJ, Hagen K, et al. Does pain sensitivity change by migraine phase? A blinded longitudinal study. *Cephalalgia*. [Internet]. 15.11.2016. [citirano 17.5.2024.]; 37(14):1337–49.
39. Mehnert J, Fischer-Schulte L, May A. Aura phenomena do not initiate migraine attacks-Findings from neuroimaging. *Headache*. 2023;63(8):1040–4.
40. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nature Medicine*. 1995;1(7):658–60.
41. Denuelle M, Bouilloche N, Payoux P, Fabre N, Trotter Y, Geraud G. A PET study of photophobia during spontaneous migraine attacks. *Neurology*. 2010;76(3):213–8.
42. Maniyar FH, Sprenger T, Schankin C, Goadsby PJ. Photoc hypersensitivity in the premonitory phase of migraine - a positron emission tomography study. *European Journal of Neurology*. 2014;21(9):1178–83.
43. Meylakh N, Marciszewski KK, Di Pietro F, Macefield VG, Macey PM, Henderson LA. Brainstem functional oscillations across the migraine cycle: A longitudinal investigation. *NeuroImage: Clinical* [Internet]. 17.3.2021. [citirano 17.5.2024.]; 30:102630. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3377054/>
44. Marciszewski KK, Meylakh N, Flavia Di Pietro, Mills EP, Macefield VG, Macey PM, et al. Changes in Brainstem Pain Modulation Circuitry Function over the Migraine Cycle. *The Journal of Neuroscience*. 2018;38(49):10479–88.
45. Luedtke K, Schulte L, May A. Visual processing in migraineurs depends on the migraine cycle. *Annals of Neurology*. 2018.
46. Gil-Gouveia R, Martins IP. Clinical description of attack-related cognitive symptoms in migraine: A systematic review. *Cephalalgia*. 2017;38(7):1335–50.

47. Karsan N, Pérez-Rodríguez A, Nagaraj K, Bose PR, Goadsby PJ. The migraine postdrome: Spontaneous and triggered phenotypes. *Cephalalgia*. 2021;033310242097540.
48. Coppola G. Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain*. 2004;128(1):98–103.
49. Staehr C, Rajanathan R, Matchkov VV. Involvement of the Na⁺, K⁺ -ATPase isoforms in control of cerebral perfusion. *Experimental Physiology* [Internet]. 1.7.2019. [citirano 20.5.2024.]; 104(7):1023–8. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30768809/>
50. Ling YH, Chen SP, Fann CSJ, Wang SJ, Wang YF. TRPM8 genetic variant is associated with chronic migraine and allodynia. *The Journal of Headache and Pain* [Internet]. 16.12.2019. [citirano 20.5.2024.]; 20(1). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6916225/>
51. Haghdoost F, Togha M. Migraine management: Non-pharmacological points for patients and health care professionals. *Open Medicine* [Internet]. 1.1.2022. [citirano 20.5.2024.];17(1):1869–82. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9691984/>
52. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia : an international journal of headache* [Internet]. 2007. [citirano 20.5.2024.];27(5):394–402. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17403039>
53. Robertson CE. Migraine with brainstem aura [Internet]. UpToDate. 2022. [citirano 28.5.2024.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/migraine-with-brainstem-aura?search=migraine&topicRef=3348&source=see_link#H8
54. Robertson CE. Hemiplegic migraine [Internet]. UpToDate. 2022. [citirano 28.5.2024.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/hemiplegic-migraine?search=migraine&topicRef=3348&source=see_link
55. Lipton RB, Buse DC, Nahas SJ, Tietjen GE, Martin VT, Löff E, et al. Risk factors for migraine disease progression: a narrative review for a patient-centered approach. *Journal of Neurology*. 2023.
56. Smetana GW. The diagnostic value of historical features in primary headache syndromes: a comprehensive review. *Arch Intern Med*. 2000;160(18):2729–37.
57. Evans RW. Diagnostic Testing for Migraine and Other Primary Headaches. *Neurologic Clinics*. 2019;37(4):707–25.
58. Buse D. Migraine Comorbidities: What You Need to Know [Internet]. Medscape. 2022 [citirano 28.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.medscape.com/viewarticle/965675?form=fpf>

59. Kikui S, Chen Y, Ikeda K, Hasebe M, Asao K, Takao Takeshima. Comorbidities in patients with migraine in Japan: a cross-sectional study using data from National Health and Wellness Survey. *BMJ Open* [Internet]. 1.10.2021. [citirano 20.5.2024.]; 12(11):e065787–7. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9716839/>
60. World Health Organization: WHO. Headache disorders [Internet]. *Who.int*. World Health Organization: WHO; 2016. [citirano 20.5.2024.]. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
61. Bašić Kes V, Supanc V, Zadro Matovina L, Grbić N, Zavoreo I, Lisak M i sur. Preporuke za liječenje primarnih glavobolja hrvatskog društva za neurovaskularne poremećaje hrvatskog liječničkog zbora i hrvatskog društva za prevenciju boli, referentnog centra za glavobolju te referentnog centra za dijagnostiku i liječenje boli ministarstva zdravstva republike hrvatske te sekcije za glavobolju hrvatskog neurološkog društva hrvatskog liječničkog zbora. *Acta medica Croatica* [Internet]. 2022 [citirano 19.5.2024.]; 2022;76(2-3):201-210. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/294733>
62. He M, Wang W, Xiong Y, Tao C, Ma L, Ma J, You C i sur. A causal effects of gut microbiota in the development of migraine. *Headache Pain* [Internet]. 17.6.2023. [citirano 26.5.2024.]; 2023;24(1):90. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10353251/>
63. Naghibi MM, Day R, Stone S, Harper A. Probiotics for the Prophylaxis of Migraine: A Systematic Review of Randomized Placebo Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 11.9.2019. [citirano 26.5.2024.]; 8(9). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6780403/>
64. Martami F, Ghorbani Z, Abolhasani M, Togha M, Meysamie A, Sharifi A, et al. Comorbidity of gastrointestinal disorders, migraine, and tension-type headache: a cross-sectional study in Iran. *Neurological Sciences*. 2017;39(1):63–70.
65. Rusch JA, Layden BT, Dugas LR. Signalling cognition: the gut microbiota and hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14.
66. Stubberud A, Buse DC, Kristoffersen ES, Linde M, Tronvik E. Is there a causal relationship between stress and migraine? Current evidence and implications for management. *The Journal of Headache and Pain*. 2021;22(1).
67. Cámara-Lemarroy CR, Rodriguez-Gutierrez R, Monreal-Robles R, Marfil-Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 28.9.2016. [citirano 17.5.2024.]; 22(36):8149-60. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5037083/>

68. Chang FY, Lu CL. Irritable Bowel Syndrome and Migraine: Bystanders or Partners? *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. [Internet]. 31.7.2013. [citirano 17.5.2024.]; 19(3):301–11.
69. Riedl A, Schmidtmann M, Stengel A, Goebel M, Wisser AS, Klapp BF, et al. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: A systematic analysis. *Journal of Psychosomatic Research*. [Internet]. 2008. [citirano 17.5.2024.]; 64(6):573–82.
70. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic Review of the Comorbidity of Irritable Bowel Syndrome With Other Disorders: What Are the Causes and Implications? *Gastroenterology*. [Internet]. 2002. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11910364/>
71. Di Stefano M, Pucci E, Miceli E, Pagani E, Natascia Brondino, Nappi G, et al. Prevalence and pathophysiology of post-prandial migraine in patients with functional dyspepsia. *Cephalalgia*. [Internet]. 15.6.2019. [citirano 17.5.2024.]; 39(12):1560–8. Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0333102419857596>
72. Sohail R, Mathew M, Patel KK, Reddy SA, Haider Z, Naria M, et al. Effects of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) and Gastroprotective NSAIDs on the Gastrointestinal Tract: A Narrative Review. *Cureus*. [Internet]. 3.4.2023. [citirano 17.5.2024.]; 15(4). Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10156439/>
73. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. [Internet]. 17.2.2010. [citirano 17.5.2024.]; 81(4):428–32. Dostupno na: <https://jnnp.bmj.com/content/81/4/428.long>
74. Kim JH, Lee Y, Kwon YS, Sohn JH. Clinical Implications of the Association between Respiratory and Gastrointestinal Disorders in Migraine and Non-Migraine Headache Patients. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 1.1.2023. [citirano 20.5.2024.]; 12(10):3434. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/10/3434>
75. Sayyah M, Saki-Malehi A, Javanmardi F, Forouzan A, Shirbandi K, Rahim F. Which came first, the risk of migraine or the risk of asthma? A systematic review. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. [Internet]. 5.9.2018. [citirano 17.5.2024.]; 52(5):562–9. Dostupno na: <https://www.bothonce.com/10.1016/j.pjnns.2018.07.004>

12. ŽIVOTOPIS

Lana Oštro rođena je 23. kolovoza 1999. godine u Zagrebu. Pohađala je Osnovnu školu Voltino, potom je 2014. godine upisala XV. Gimnaziju u Zagrebu i 2018. godine Integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija bavi se studentskim aktivizmom u Fakultetskom odboru svih studenata MEDRI (FOSS-MEDRI) u ulozi voditeljice 2 projekta: MedRi znanstveni PIKNIK (3 godine) i Humanitarni bal medicinara (2 godine) te članstvom u organizacijskom odboru projekata: Dani fakulteta (3 godine), Dan otvorenih vrata MEDRI (3 godine), Tjedan mozga Rijeka (2 godine), MedRi Conference 2023 (1 godina). Članica je Studentskog zbora MEDRI (SZ MEDRI) u ulozi studentske predstavnice, članice Fakultetskog vijeća (3 godine), članice Kabineta (2 godine) i predsjednice Studentske sekcije za neurologiju (1 godinu). Obnaša funkciju studentske predstavnice u Studentskoj sekciji časopisa Medicine fluminensis (3 godine) u sklopu koje sudjeluje u stvaranju knjige "Science Sundays", predsjedava znanstvenim odborom Škole FS4S, aktivno sudjeluje u Simpoziju medicinske edukacije te brojnim kongresima, simpozijima i konferencijama gdje pregledava znanstvene članke, predstavlja rad sekcije i djeluje na popularizaciji znanosti.