



VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicinos studijų programa

Neurologijos ir neurochirurgijos klinika, Klinikinės medicinos institutas

Jonas Navalinskas, VI kursas, 13 grupė

VIENTISŪJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Išsėtinė sklerozė ir migrena: klinikinis atvejis

Multiple Sclerosis and Migraine: a Clinical Case

Darbo vadovas

doc. dr. Rasa Kizlaitienė

Katedros ar klinikos vadovas

prof. dr. Dalius Jatužis

Vilnius, 2025 m.

Studento elektroninio pašto adresas jonas.navalinskas@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPOS.....	4
SANTRAUKA.....	5
IVADAS.....	6
IŠPLĖSTINĖ LITERATŪROS APŽVALGA.....	7
LITERATŪROS ŠALTINIŲ PAIEŠKOS METODIKA.....	7
EPIDEMIOLOGIJA.....	8
ETIOLOGIJA.....	8
▪ Genetiniai veiksniai.....	9
▪ Vitaminas D.....	9
▪ Rūkymas.....	10
▪ Nutukimas.....	11
▪ Žarnyno mikrobiota.....	12
▪ Hormoniniai veiksniai.....	13
PATOGENEZĖ.....	14
▪ Išsėtinės sklerozės patogenėzė.....	15
▪ Migrenos patogenėzė.....	16
▪ Išsėtinės sklerozės ir migrenos komorbidiškumo patogenėzė.....	17
DIAGNOSTIKA, KLINIKINIAI IR DIAGNOSTINIAI YPATUMAI, DIFERENCINĖ	
DIAGNOSTIKA.....	19
▪ Išsėtinės sklerozės diagnostika.....	19
▪ Migrenos diagnostika.....	20
▪ Išsėtinės sklerozės ir migrenos komorbidiškumo klinikiniai ir diagnostiniai ypatumai.....	21
▪ Diferencinė diagnostika.....	22
GYDYMAS.....	24
▪ Išsėtinės sklerozės ir migrenos gydymo apžvalga.....	24
▪ Gydymo ypatumai, sergant išsėtine skleroze ir migrena.....	25
KLINIKINIS ATVEJIS.....	28
KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS.....	28
DISKUSIJA.....	30

IŠVADOS.....	33
LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	34
PRIEDAI.....	43
1 priedas. Tarpinis atsiskaitymas.....	43
2 priedas. VULSK sutikimas dėl paciento duomenų naudojimo.....	44

SANTRUMPOS

IS – išsėtinė sklerozė.

CNS – centrinė nervų sistema.

LEM – ligos eigą modifikuojantis gydymas.

EDSS – išplėstinė neįgalumo vertinimo skalė (angl. *Expanded Disability Status Scale*).

HLA – žmogaus leukocitų antigenas (angl. *Human Leukocyte Antigen*).

GWAS – genomo masto asociacijos tyrimas (angl. *Genome-wide association studies*).

CI – pasikliautinis intervalas (angl. *Confidence interval*).

OR – šansų santykis (angl. *Odds ratio*).

KMI – kūno masės indeksas.

CGRP – su kalcitonino genu susijęs peptidas (angl. *Calcitonin gene-related peptide*).

PACAP-38 – hipofizės adenilato ciklazę aktyvuojantis peptidas 38 (angl. *Pituitary adenylate cyclase activating peptide-38*).

CRB – C reaktyvus baltymas.

RR IS – recidyvuojanti-remituojanti IS forma.

PP IS – pirminė progresuojanti IS forma.

AP IS – antrinė progresuojanti IS forma.

IL – interleukinas.

TNF – tumoro nekrozės faktorius.

IFN – interferonas.

TGRR – trumpųjų grandinių riebalų rūgštys.

EBV – Epšteino-Bar virusas.

PŽD – plintančioji žievinė depoliarizacija.

ŽNS – židininė neurologinė simptomatika.

MRT – magnetinio rezonanso tomografija.

FLAIR – įmagnetinimo atsistatymas, suderinamas su tiriamu skysčiu (angl. *fluid attenuated inversion recovery*)

EAE – eksperimentinis autoimuninis encefalitas.

MIDAS – migrenos neįgalumo įvertinimo testas (angl. *Migraine Disability Assessment*).

NVNU – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo.

SANTRAUKA

Raktažodžiai: išsėtinė sklerozė, migrena, komorbidiškumas, etiopatogenezė, diagnostika, gydymas.

Santrauka

Gydant išsėtinę sklerozę (IS), yra svarbu ne tik sumažinti paciento negalios progresavimą, bet ir koreguoti greta atsiradusias ligas ar būkles. Viena tokių ligų yra migrena, kuri IS populiacijoje pasireiškia žymiai dažniau nei bendroje. Šiame baigiamajame darbe yra pateikiama išplėstinė literatūros apžvalga, aptarianti naujausią informaciją apie IS ir migrenos komorbidiškumo epidemiologiją, etiologiją, patogenezę, klinikines, diagnostines bei gydymo ypatybes, ir tai iliustruojantis klinikinis atvejis. Naujausių metaanalizių duomenimis, migrena tarp IS pacientų pasitaiko 24-31% dažniu, o dažniau pasireiškiantis yra migrenos be auros tipas. Abiejų ligų komorbidiškumas dalinai gali būti paaiškinamas nemažu kiekiu persidengiančių rizikos veiksnių bei keliomis bendros patogenezės teorijomis ir patofiziologiniais aspektais. Kliniškai sirgimas abiejomis ligomis yra siejamas su ne viena gyvenimo kokybę bloginančia būkle, pavyzdžiui, lėtiniu nuovargiu, kognityvinių funkcijų sutrikimu, prasta miego kokybe, depresija. Migrenai, kaip ir IS, yra būdingi baltosios medžiagos pakitimai galvos smegenyse, kurie gali sukelti sunkumų, diagnozuojant IS ir diferencijuojant ją nuo migrenos su aura. Migrenos diferencinei diagnostikai yra svarbūs ne tik kiti pirminiai, bet ir ligos eigą modifikuojančių preparatų sukelti galvos skausmai. Abiejų ligų gydymas nepersidengia, tačiau, skiriant nespecifinį profilaktinį migrenos gydymą, jis turėtų būti pritaikomas prie IS ir parenkamas pagal individualias paciento ypatybes. Klinikiniame atvejuje yra pateikiamas netipinio IS ir migrenos komorbidiškumo variantas. Pacientei yra diagnozuojama vėlyvo pasireiškimo pirminė progresuojanti IS ir migrena su aura ir skiriamas mažai mokslinių duomenų turintis gydymas 2 monokloniniais antikūnais – okrelizumabu ir fremanezumabu. Klinikinio atvejo diskusijoje pagilinami literatūros apžvalgoje aptarti ir su atveju sietini epidemiologiniai ir patogeneziniai aspektai, aptariami iškilę diagnostiniai sunkumai bei naujausi pasirinkto migrenos gydymo efektyvumo ir saugumo įrodymai.

Keywords: multiple sclerosis, migraine, comorbidity, etiopathogenesis, diagnosis, treatment.

Summary

While treating multiple sclerosis (MS), it is important not only to reduce the progression of the patient's disability, but also to manage co-existing diseases or conditions. One such condition is migraine, which is far more prevalent among individuals with MS compared to the general population. This master's thesis presents a narrative literature review discussing the latest information on the epidemiology, etiology, pathogenesis, clinical, diagnostic and therapeutic features of MS and

migraine co-morbidity, and an illustrative clinical case study. Recent meta-analyses have shown that migraine has a prevalence of 24-31% in MS patients, with migraine without aura being the predominant form. The comorbidity of both diseases can be partly explained by a number of overlapping risk factors as well as several common pathogenesis theories and a few pathophysiological aspects. Clinically, suffering from both diseases is associated with a number of conditions that impair quality of life, such as chronic fatigue, cognitive impairment, poor sleep quality and depression. Migraine, similar to MS, is associated with white matter hyperintensities in the brain, which can cause difficulties in diagnosing MS itself and differentiating it from migraine with aura. In addition to other primary headaches, headaches induced by disease-modifying agents of MS are important for the differential diagnosis of migraine. There is no overlap between treating these two diseases, but non-specific prophylactic treatment for migraine should be tailored to the MS and selected according to the patient's individual characteristics. In the case report, a variant of atypical comorbidity between MS and migraine is presented. A female patient is diagnosed with late-onset primary progressive MS and migraine with aura and is treated with 2 monoclonal antibodies, ocrelizumab and fremanezumab, with little scientific evidence, regarding safety of the selected treatment. The clinical case discussion deepens the epidemiological and pathogenetic aspects discussed in the literature review and related to the case, discusses the diagnostic difficulties encountered and the recent evidence of efficacy and safety of the chosen migraine treatment.

IVADAS

Išsėtinė sklerozė – tai imuninė-uždegiminė CNS liga, pasižyminti aksonų demielinizacijos, gliozės ir neurodegeneracijos procesais, kurie sąlygoja negalios vystymąsi tipiškai jaunų žmonių tarpe (1). Šiai patologijai būdingas platus neurologinės simptomatikos pasireiškimas: regos sutrikimai, centrinio tipo galūnių parėzės, neurosensoriniai simptomai, dubens organų disfunkcija, kognityviniai sutrikimai, įvairaus pobūdžio skausmai ir kiti.

Gerėjant ligos diagnostikos, ypač ankstyvosios, galimybėms bei ilgėjant pacientų išgyvenamumui, stebimas IS paplitimo augimas: nuo 29.26/100 000 gyv. iki 43.95/100 000 gyv. pasaulyje ir netgi nuo 108.25/100 000 gyv. iki 142.81/100 000 gyv. Europoje lyginant 2013 m. ir 2020 m. (2). Kitų autorių duomenimis, IS paplitimas Europoje siekia 108-127/100 000 gyv. (3,4), o Šiaurės Amerikoje netgi 140-309.2/100 000 gyv. (3–5). Lietuvoje taip pat stebėtas ligos sergamumo augimas: lyginant 2001 m. ir 2015 m. naujų atvejų skaičius išaugo daugiau nei dvigubai, o vidutinis sergamumas aptariamuoju laikotarpiu siekė 6.5/100 000 gyv. (6). Dėl augančio išsėtinės sklerozės

paplitimo svarbiu aspektu tampa ne tik pacientų bendros gyvenimo trukmės ilginimas bei negalios progresavimo lėtinimas, stabdant ligos progresiją, bet ir atliepimas į greta pasireiškiančius simptomus, pavyzdžiui, nuotaikos sutrikimus ar skausminius sindromus, gerinant sergančiųjų gyvenimo kokybę.

Sergančiųjų IS skausmo, pasireiškiančio bet kuriuo gyvenimo laikotarpiu, paplitimas siekia 66.5% (7). Dažniausiai sutinkami skausminiai pasireiškimai yra neuropatinis galūnių skausmas, Lermito ženklas, trigeminalinė neuralgija, apatinės nugaros dalies skausmas, skausmingi toniniai spazmai ir įvairaus tipo galvos skausmai. Pastarieji ganėtinai dažnai pasireiškia kartu IS: galvos skausmai pasireiškia 39.5 – 58% pacientų (7,8). Didelės metaanalizės duomenimis (8), galvos skausmai dažniausiai reiškiasi migrena, kuri sudaro 51.7% visų minėtos simptomų grupės atvejų ir išsivysto 30% IS pacientų – apie 2-2.5 karto dažniau nei bendroje populiacijoje (9,10). Pacientai, kurių simptomatiką lydi galvos skausmas, dažniau kenčia nuo depresijos ir kognityvinių funkcijų nuovargio lyginant su sergančiais, kuriems aptariama simptomų grupė nepasireiškia (11) – tai rodo papildomą gyvenimo kokybės suprastėjimą. Vis dėlto, geriau suprantant IS ir migrenos komorbidiškumą bei tarpusavio etiopatogenezę, galima tinkamai diagnozuoti abi ligas, papildomai koreguoti sergančiųjų gydymą ir padėti pacientams, mažinant abiejų ligų sukeltą našą.

Šio rašto darbo tikslas yra įvertinti išsėtinės sklerozės ir migrenos komorbidiškumą, šių ligų tarpusavio epidemiologiją, bendrą etiopatogenezę, klinikinius, diagnostinius bei gydymo ypatumus, atliekant išplėstinę literatūros apžvalgą, ir tai iliustruoti klinikiniu atveju. Papildomai, klinikinis atvejis parodo retai sutinkamą aptariamų ligų kombinaciją – vėlyvo pasireiškimo PP IS ir migrena su aura – bei mokslinėje literatūroje mažai duomenų turintį migrenos gydymo pasirinkimą, sergant IS.

IŠPLĖSTINĖ LITERATŪROS APŽVALGA

LITERATŪROS ŠALTINIŲ PAIEŠKOS METODIKA

Išplėstinė literatūros apžvalga atlikta naudojantis *PubMed*, *Google Scholar*, *Vilniaus Universiteto virtualios bibliotekos* duomenų bazėmis. Paieška buvo vykdoma pasitelkiant raktinius žodžius anglų kalba: multiple sclerosis, migraine, comorbidity, etiopathogenesis, diagnosis, treatment. Apžvalgai naudoti 2014–2025 metais publikuoti straipsniai, išskyrus nagrinėjant etiologiją ir patogenezę, siekiant atsižvelgti ir į dalį senesnių tyrimų, kurie yra reikšmingi pradedant nagrinėti šiuos aspektus.

EPIDEMIOLOGIJA

Be įvade jau pradėtos aptarinėti IS epidemiologijos verta paminėti dar kelis šios patologijos demografinius aspektus. Ši liga tipiškai pasireiškia tarp 20 ir 40 metų (apie 10% prasideda iki 18 m., bet aprašyti ir ligos pradžios atvejai pas vyresnius nei 50 m. asmenis), žymiai dažniau pasireikšdama moteriškos lyties atstovėms nei vyriškos lyties santykiu 3:1 (12). Nors kitos greta nagrinėjamos ligos – migrenos – paplitimas yra gerokai didesnis (per savo gyvenimą migreninius skausmus patiria 33% moterų ir 13 % vyrų), tam tikrus demografinius panašumus galima įžvelgti: dažniau serga moterys bei migrena yra labiausiai paplitusi tarp 25-55 metų amžiaus asmenų (13).

Atliekant literatūros apžvalgą, siekiant įvertinti išsėtinės sklerozės ir migrenos komorbidiškumo epidemiologiją, buvo rasti šie tyrimai:

- 2023 m. Mohammadi ir kt. publikuotoje metaanalizėje, kuri įtraukė 35 publikacijas ir 27 678 sergančiuosius IS, apskaičiuotas 24% (95% CI: 21%–28%) migrenos paplitimas. Analizėje pastebėta, kad migrena be auros pasitaiko santykinai dažniau nei migrena su aura (18% ir 7%). Tokie faktoriai kaip amžius, IS trukmė ar EDSS neturėjo statistiškai reikšmingo skirtumo tarp subpopuliacijų (14).
- Kitoje, kiek mažesnės apimties metaanalizėje (23 tyrimai ir 11 372 sergantieji IS, iš kurių 2627 su migrena), išleistoje 2021 m. (Mirmosayyeb ir kt.), nustatytas 31% (95% CI: 22%–40%) migrenos paplitimas tarp tiriamųjų. Kitų epidemiologinių faktorių priklausomybė ar migrenos tipas nebuvo nagrinėjami (15).
- Anot Wang ir kolegų 2020 m. išleistos metaanalizės, kurią sudarė duomenys iš 16 publikacijų ir 3560 IS pacientų, migrena buvo diagnozuota 30% (95% CI: 25%–34%) su išsėtine skleroze, vėlgi dažniau nustatant migreną be auros (16%) nei su aura (10%) (16).

Apibendrinus rastus tyrimus, galima teigti, kad migrena, sergant IS, bent jau ketvirtadaliui pacientų (24-31%), o dažniausiai, kaip ir bendroje populiacijoje, pasitaiko migrenos be auros tipas.

ETIOLOGIJA

Išsėtinės sklerozės etiologija nėra iki galo aiški. Labiausiai tikėtina, kad tai yra daugiakomponentė liga, kurią sukelia neaiškaus faktoriaus sukeltas autoimuninis atsakas, esant genetinei predispozicijai. Dėl to IS etiologijoje svarbūs yra tiek genetiniai, tiek imuniniai, tiek aplinkos veiksniai (17). Migrena taip pat yra itin heterogeninė liga, kurios išsivystymui įtakos turi ir

genetiniai, ir aplinkos faktoriai (18). Dėl to, siekiant aptarti IS ir migrenos komorbidiškumą, verta apžvelgti abiejų ligų etiologijoje persidengiančius rizikos veiksnius.

Genetiniai veiksniai

Žmogaus leukocitų antígeno (*angl.* HLA) kompleksai savyje talpina daugelį genų, atsakingų už imuninės sistemos funkcionavimą, todėl HLA genotipų ir IS susirgimo rizikos sąsaja yra vis plačiau nagrinėjama. Pavyzdžiui, II klasės HLA-DRB1*15:01 alelio turėjimas yra siejamas su padidėjusia išsėtinės sklerozės rizika, o I klasės HLA-A*02 variantas yra įvardijamas kaip apsauginis veiksnys nuo aptariamų ligų (19). Siekiant išsiaiškinti, ar migrena yra IS rizikos veiksnys, buvo atliktas kryžminių požymių Mendelio randomizacijos (*angl. Cross-trait Mendelian randomization*) tyrimas, kuriame pasitelkiant GWAS, buvo nustatyti 4 nepriklausomi genų lokusai, esantys HLA regione, kurie buvo būdingi tiek sergantiesiems IS, tiek migrena (20). Vis dėlto, statistinė koreliacija tarp nustatytų genų lokusų ir HLA-DRB1*15:01, didžiausio genetinio IS rizikos veiksnio, buvo nestebėta. Ieškant tvirtesnės asociacijos, reikalingi tolimesni genetiniai tyrimai, nagrinėjantys abiejų ligų komorbidiškumą.

Vitaminas D

Pereinant prie aplinkos rizikos veiksnių, manoma, kad išsėtinės sklerozės etiologijoje svarbų vaidmenį atlieka saulės spinduliai ir vitamino D koncentracija organizme. Kadangi šie veiksniai yra patogenetiškai tarpusavyje artimai susiję, sunku nustatyti atskirą jų svarbumą etiologijoje. Pats vitaminas D turi kompleksinę poveikį žmogaus organizme – jo funkcija tikrai neapsiriboja kalcio apykaita. Pastebėta, kad vitamino D trūkumas neigiamai veikia tiek neurodegeneracinių, tiek neurouždegiminių ligų eigą (21). Aiškinantis išsėtinės sklerozės etiopatogenezę, buvo nustatytas epidemiologinis geografinės platumos gradientas: IS paplitimas auga, didėjant atstumui nuo pusiaujo (22). Hipotezę sustiprino ir pastebėjimas, kad rizika susirgti IS sumažėja jauname amžiuje migravus gyventi į žemesnę geografinę platumą (23). Papildomai, net ir dieta, kurioje gausu riebių žuvų (vitamino D šaltinis), buvo susijusi su mažesne IS rizika (24). Asociaciją pagrindžia ir Balasooriya ir kt. atlikta metaanalizė (4130 atvejų, 4604 kontrolinių asmenų), kuri nustatė, kad asmenys su žema vitamino D koncentracija turi 54% (OR 1.54; 95 % CI 1.05-2.24) didesnę šansą susirgti IS nei turintys pakankamą jo kiekį (25). Ieškant tokio fenomeno priežastinio ryšio, buvo nustatyta, kad vit. D koncentracijos padidėjimo pulsai kraujyje yra susiję su imuninių ląstelių, dalyvaujančių IS patogenezėje, skaičiaus sumažėjimu (26). Be to, manoma, kad 1,25-dihidroksivitaminas D epigenetiškai veikia imunines ląsteles tiek joms bręstant KČ, tiek sąveikaujant su antigenais periferijoje – tokiu būdu yra bandoma užkirsti kelią autoimuninių ląstelių susiformavimui (27).

Vitaminas D gali turėti reikšmės ir migrenos patofiziologijoje. Dviejų metaanalizių duomenimis (atitinkamai įtraukta 8 ir 12 tyrimų), asmenims, kuriems yra diagnozuota migrena, yra statistiškai reikšmingai žemesnė 25-hidroksicholekalciferolio koncentracija serume nei sveikų asmenų kontrolinėje grupėje (28,29). Be to, anot kitų metaanalizių, pastebėta, kad gydymas vitaminu D žymiai sumažino migreninių galvos skausmų dažnį, tačiau ne jų trukmę ir intensyvumą (29–31). Yra duomenų, kad tam tikri vit. D receptoriaus geno variantai yra asocijuoti su migrena (32), tačiau kitas tyrimas sąsajų su tais pačiais ir papildomais genetinis variantais bei migrena nestebėjo (33). Vis dėlto, ryšys tarp vitamino D trūkumo ir migrenos bei išsėtinės sklerozės yra tikėtinas dėl šios medžiagos priešuždegiminio poveikio organizme (34) – ji veikia įvairių imuninių ląstelių funkciją, citokinų išskyrimą (35), todėl tikėtina, kad turi reikšmės tiek migrenos, tiek IS patogenezėje. Vis dėlto, šiuo metu vis dar yra sunku pasakyti, kokio masto reikšmę vitaminas D turi abiejų ligų etiologijoje atskirai ir bendrai jų komorbidiškume – tam reikalingi tolimesni moksliniai tyrimai šioje srityje.

Rūkymas

Rūkymas yra dar vienas rizikos veiksnys, asocijuojamas su išsėtine skleroze. Tokia prielaida buvo padaryta, remiantis dviejų metaanalizių (viena įtraukė 6, o naujesnė 14 straipsnių) duomenimis (36,37). Šią asociaciją stiprina Švedijoje atliktas didelis atvejo-kontrolės tyrimas, kurį sudarė 902 sergantieji IS ir 1855 sveiki kontrolės asmenys (38). Publikacijos duomenimis, abi lytys turėjo didesnę riziką susirgti išsėtine skleroze, jeigu jie anksčiau arba tyrimo duomenų rinkimo metu buvo rūkaliai, lyginant su niekada nerūkiusiais – nustatytas šansų santykis (angl. OR) buvo apie 1.5. Beje, kiek didesnis jis buvo vyrams nei moterims (OR atitinkamai 1.8 ir 1.4). Dar daugiau, pastebėta, kad ryšys tarp IS ir rūkymo yra nuo dozės priklausomas: didesnis pakmečių skaičius buvo asocijuotas su didesne rizika susirgti. Įdomu ir tai, jog to paties tyrimo metu tirta ir kramtomojo tabako įtaka IS išsivystymo rizikai – nustatytas OR buvo 0.3. Tai galėtų reikšti, kad aptariamoms ligoms etiologijai svarbus ne pats nikotinas, bet rūkymo sukeltami uždegiminiai procesai plaučiuose, kurie aktyvuoja CNS antigenams specifiskus CD4+ T limfocitus (19).

Rūkymo įtaka migrenos etiologijai yra dar mažiau žinoma. Tyrimų, nagrinėjančių migrenos priepuolių ir rūkymo pradžios ryšį, nėra daug ir jie pateikia prieštaringus duomenis (39). Vis dėlto, atskiri stebėjimo tyrimai nurodo, kad tiek metę rūkyti, tiek teberūkantys dažniau patiria migreninio pobūdžio galvos skausmus (40,41). Šią asociaciją sustiprina ir atliktas Mendelio randomizacijos tyrimas, anot kurio, genetiškai predisponuotiems asmenims pradėjimas rūkyti ir ypač pakmečių kiekis turėjo ryšį su migrenos pasireiškimu (42). Tokios sąsajos priežastis nėra aiškiai išnagrinėta. Manoma, kad nuolatinis rūkymas gali sukelti hiperalgezinį reiškinį moduliudamas

tam tikrų CNS veikiančių hormonų, pavyzdžiui, beta-endorfinų, poveikį (43). Be to, kaltininkas (galbūt skirtingai nuo IS) galėtų būti ir nikotinas, kuris, aktyviai ir pasyviai praeidamas hematoencefalinį barjerą, esant didesnėms jo koncentracijoms kraujyje, gali įtakoti tokio pobūdžio skausminius fenomenus, jungdamasis prie nikotininių receptorių įvairiose CNS struktūrose (43). Galiausiai, rūkymas sukelia endotelio pažeidimą bei turi įtakos kraujagyslių tonusui, todėl galėtų turėti reikšmės ir migrenos kraujagysliniuose mechanizmuose. Taigi, nors rūkymą ir galima laikyti bendru išsėtinės sklerozės bei migrenos rizikos veiksniu, tikėtina, jog jo reikšmė ir poveikio mechanizmai abiejų ligų atžvilgiu skiriasi.

Nutukimas

Atsiranda vis daugiau įrodymų, kad nutukimas taip pat yra IS rizikos veiksnys. Tokią sąsają leido pastebėti du didelės apimties kohortiniai tyrimai, kurie nustatė asociaciją tarp nutukimo vaikystės bei paauglystės laikotarpiu ir išsėtinės sklerozės išsivystymo tolimesnio gyvenimo eigoje (44,45). Šį pastebėjimą sustiprino ir atvejo-kontrolės tyrimas, bendrai įtraukęs 2447 sergančiuosius IS: asmenys, kurių KMI paauglystėje buvo didesnis nei 27 kg/m^2 ir jiems buvo nustatytas HLA-DRB1*15:01 variantas, turėjo didesnę riziką susirgti IS nei individai, kurie turėjo žemesnį KMI (46). Įdomu ir tai, kad tokio paties ryšio jau suaugusiems asmenims nebuvo stebėta, todėl galima daryti prielaidą, kad būtent paauglystė yra kritinis laikotarpis padidėjusiai rizikai. Tą teigia ir kitas atvejo-kontrolės tyrimas, atmesdamas nutukimo vaikystėje reikšmę polinkiui susirgti IS (47). Dar daugiau, keletas Mendelio randomizacijos tyrimų nustatė, kad genetiniai faktoriai, lemiantys predispoziciją nutukimui, yra asocijuoti su išsėtine skleroze (48–50) – tokios išvados leidžia galvoti apie galimą priežastingumo ryšį tarp aptarinėjamų būklių, kadangi minėti tyrimai išvengia gretutinių veiksnių įtakos. Yra keletas teorijų, kurios bando paaiškinti tokią sąsają. Tai lemti galėtų ir žemo laipsnio uždegimas, sukeltas nutukimo, kadangi riebaliniame audinyje gaminasi pro-uždegiminiai citokinai (51). Papildomai, reikšmės gali turėti pakitusi adipokinių (pvz., leptino, adiponektino ir kt.), kurie turi reikšmės anti- ir pro-uždegiminiams procesams organizme, sekrecija (52). Galiausiai, esant nutukimui, sumažėja ir vitamino D, kurio poveikis IS yra aptartas, bioprieinamumas (53). Visi šie galimi mechanizmai galėtų prisidėti prie autoimuninių ląstelių, kurios sąlygotų uždegiminių procesus CNS, aktyvacijos (19).

Pastaraisiais dešimtmečiais vis daugėja duomenų, kad nutukimas gali būti ir migrenos rizikos veiksnys (54) – šią prielaidą iškelia ne viena atlikta metaanalizė (55–57). Perteklinis KMI yra ne tik susijęs su didesniu migrenos paplitimu, bet ir su dažnesniu jos pasireiškimu per mėnesį bei didesne rizika epizodinei migrenai transformuotis į lėtinę (58), taip pat ir ligos priepuolio stiprumu (59). Papildomai, anot vieno didelės apimties populiacinio tyrimo, tiek bendras kūno, tiek abdominalinis

nutukimas buvo susijęs su dažnesniu migrenos pasireiškimu, ypač jaunesniems nei 50 m. asmenims, o panaši asociacija nustatyta migrenai su ir be auros (60). Nagrinėjant nutukimo ir migrenos ryšį, publikacijose šiek tiek daugiau dėmesio skiriama moterims, remiantis epidemiologiniu atžvilgiu. Jų duomenimis, nutukusios moterys, lyginant su normalaus svorio, dažniau patiria migreninio pobūdžio skausmus, tačiau ši sąsaja išryškėja tik reprodukciname amžiuje (61). Remiantis tokia prielaida, galima svarstyti moteriškų lytinių hormonų bei jų tarpusavio sąveikos su riebaliniu audiniu poveikį tiek migrenos, tiek ir išsėtinės sklerozės patogenezėje, prisimenant IS ir aukšto KMI paauglystės (lytinių hormonų gamybos pradžia) metu asociaciją. Vis dėlto, labiausiai tikėtina migrenos, kaip ir IS, ir nutukimo sąsaja yra susijusi su ta pačia bendra organizmo prouždegimine būkle – asmenims su per didele kūno mase yra būdinga ne tik didesnė uždegiminių citokinų koncentracija kraujo serume, bet taip pat ir CGRP bei substancijos P, kurie yra svarbūs neuropeptidai migrenos patogenezėje (62).

Žarnyno mikrobiota

Publikuojama vis daugiau tyrimų, kurie nurodo ryšį tarp žarnyno mikrobiotos ir įvairių lėtinių uždegiminių ligų, todėl tokia sąsaja pradėta tirti ir su išsėtine skleroze. Vienos metaanalizės, kuri įtraukė 12 tyrimų bei 570 sergančiųjų IS, duomenimis, tarp sergančiųjų RR IS buvo rastas sumažėjęs žarnyno mikrobiotos alfa įvairovės rodiklis, atspindintis mikrobiotos gausą ir santykinį pasiskirstymą, o vertinant taksonomiškai, buvo stebimas tam tikrų bakterijų genčių kolonijų skaičiaus sumažėjimas, o kitų išaugimas, kurie yra asocijuoti su įvairiomis kitomis lėtinėmis uždegiminėmis bei autoimuninėmis ligomis ir bendrai su lėtiniu uždegimu organizme (63). Yra pastebėta, kad sergant IS, žarnyne dažniau pasireiškia disbiozė: dažniau randamos tokios gentys kaip *Akkermansia*, *Ruminococcus*, *Blautia* ir *Bifidobacterium*, kurios yra linkusios išreguluoti imuninę sistemą, o sumažėja *Bacterioides*, *Parabacteroides*, *Prevotella* ir *Lactobacillus* genčių, galinčių gaminti trumpųjų grandinių riebalų rūgštis (TGRR) (64). Būtent šiam metabolitui literatūroje yra skiriamas nemažas dėmesys. Bakterijų pagamintos TGRR per keletą tikėtinų veikimo mechanizmų prieš uždegimiškai veikia šeimininko makrofagus ir dendritines ląsteles bei skatina T reguliacinių limfocitų proliferaciją, taip atlikdamos imunomoduliacinį vaidmenį organizme (65). Dar daugiau, kohortiniame tyrime nustatyta, kad tam tikrų mikroorganizmų grupių, siejamų su IL-17A, kiekiai padidėja kartu su IS aktyvumu (66). Papildomai, ir taip sudėtingą IS ir žarnyno mikrobiotos santykį dar apsunkina ir galimybė, kad mikrobiomo pokyčiai gali atsirasti tiek prieš susergant IS, tiek ir pasireiškus ligai, todėl skirtingos ligos stadijos ar fenotipai gali būti asocijuoti su skirtingais žarnyno mikroorganizmų visumos deriniais (65). Taigi, sąryšis tarp išsėtinės sklerozės ir žarnyno mikrobiotos yra itin heterogeninis, todėl šiai sąsajai nagrinėti yra reikalingi tolimesni tyrimai – tai galėtų pasiūlyti ir papildomų gydymo metodų.

Pastaraisiais metais daugėja duomenų, jog žarnyno mikrobiota gali turėti ryšį ir su kita aptarinėjama liga – migrena. Jau kuris laikas buvo pastebėta, kad ši patologija dažniau pasireiškia sergantiesiems virškinamojo trakto ligomis, pavyzdžiui, dirgliosios žarnos sindromu, celiakija, hepatobiliariniais sutrikimais, *Helicobacteri pylori* infekcija – tikėtina, kad tokį fenomeną įtakoja žarnyno-smegenų ašis (67). Būtent šią organizmo sistemą įvairiai veikia žarnyno mikrobiota, todėl jos pokyčiai gali turėti įtakos įvairių CNS ligų pasireiškimui, tarp jų ir migrenai. Pavyzdžiui, Chen ir kt., tyrinėdami vyresnio amžiaus moteris su ir be migreninių skausmų, nustatė, kad sergančiųjų populiacijoje jau minėtas alfa įvairovės rodiklis yra mažesnis (68). Be to, atskiruose tyrimuose su nitroglicerinu indukuotos migrenos pelėse modeliais buvo pastebėta, kad mikrobiotos deprivacija antibiotikais prailgino migreninio pobūdžio skausmus, o vėlesnė kolonizacija juos sutrumpino (69); persodinus migrena sergančiųjų mikrobiotą, pasireiškė stipresnis skausmas, lyginant su sveikos kontrolės žarnyno mikroorganizmais (70). Papildomai, Lanza ir kt. tokiuose pačiuose modeliuose su pelėmis, paskyrę TGRR, aptartas prie IS, stebėjo sumažėjusią nitroglicerino sukeltą hiperalgeziją bei mažesnę uždegiminių citokinų TNF α ir IL1- β išsiskyrimą žarnyne (71). Galimi tokios sąsajos mechanizmai galėtų būti ne tik jau aptarti ir su IS sietini TGRR trūkumas bei žarnyne padidėjęs uždegiminių citokinų kiekis, kurių koncentracija būna išaugusi ir migrenos priepuolių metu (72), bet ir glutaminerginės neurotransmisijos pokyčiai. Glutamatas yra svarbus veiksnys migrenos patogenezėje dėl savo stimuliuojančio poveikio trigeminovaskulinėje sistemoje bei plintančios žievinės depoliarizacijos procese, kuris lemia migreną su aura. Šio neurotransmiterio poveikį gali padidinti ir tam tikros bakterijų padermės, tiesiogiai jį sintetindamos (72), ir disbiozės metu pakitęs triptofano metabolizmas kinurenino keliu, kadangi šiuo mechanizmu susidarę metabolitai gali sąveikauti su glutamato receptoriais (73). Taigi, žarnyno mikrobiotos pokyčiai turi įtakos ne tik IS, bet ir migrenai. Nors šio rizikos veiksnio patofiziologija nėra iki galo aiški, tikėtina, kad žarnyno disbiozės poveikis abiejų ligų patogenezėje gali persikloti.

Hormoniniai veiksniai

Kaip jau minėta įvade, išsėtinė sklerozė ir migrena dažniau pasireiškia reprodukcinio amžiaus moterims, todėl moteriškų lytinių hormonų vaidmuo ligų išsivystyme yra tikėtinas. Pavyzdžiui, III nėštumo trimestro metu pastebėtas didelis IS atkryčių sumažėjimas (iki 70%), lyginant su prieš nėštumą buvusia situacija (74), o migrenos intensyvumas didžiajai daliai moterų taip pat yra linkęs sumažėti III trimestre (75). Tokie pokyčiai yra siejami su išaugusiais estrogenų ir progesterono kiekiais ir jų imunostabilizuojančiu poveikiu (76). Abiejų hormonų kiekis pradeda augti nėštumo pradžioje, o didžiausią koncentraciją pasiekia III trimestre – moters organizme nusistovi imunosupresinė būseną, galinti paaiškinti abiejų ligų sumažėjusį intensyvumą (77). Tuo tarpu

pogimdyviniu laikotarpiu, kai estrogeno koncentracija ryškiai nukrenta, dažniau pasireiškia IS atkryčiai (74), o, seno prospektyvinio tyrimo duomenimis, migreniniai skausmai per pirmą mėnesį po gimdymo pasireiškė apie pusę moterų, kurios patirdavo migrenos priepuolius ir prieš nėštumą (78).

Vis dėlto, ryšys tarp lytinių hormonų svyravimų ir abiejų nagrinėjamų ligų nėra toks paprastas. Pavyzdžiui, kai kurioms moterims migrena gali pasireikšti pirmąkart nėštumo metu (79). Be to, migrena su aura eiga nėra linkusi pagerėti nėštumo metu, lyginant migreną be auros, kuri yra labiau priklausoma nuo hormonų (77). Papildomai, perimenopauzės laikotarpiu migrenos eiga dažniau yra linkusi palengvėti, tačiau gali ir nepakisti ar pasunkėti (75). Išsėtinės sklerozės atveju, duomenys apie ligos eigos pasikeitimus yra prieštaringi. Nors menopauzės metu estrogenų kiekis organizme sumažėja ir kai kurie tyrimai teigia, jog tuomet IS ima labiau progresuoti (80), tačiau šiuo metu tam iki galo įrodyti neužtenka įrodymų. Sisteminės apžvalgos duomenimis (28 tyrimai), IS atkryčių dažnis menopauzės metu yra panašus į atkryčių dažnį prieš menopauzę (81).

Abiejų nagrinėjamų ligų patogenezėse daugiausiai dėmesio iš lytinių hormonų yra skiriama estrogenams. Kaip jau minėta, manoma, kad šie lytiniai hormonai IS eigoje atlieka neuroprotekcinį vaidmenį, lėtinami smegenų degeneraciją ir didindami neuronų plastiškumą (80). Būtent dideli estrogenų kiekiai lemia T helperių pusiausvyros pasikeitimą iš Th1 į Th2, tai yra, prouždegiminio profilio pasikeitimą į priešuždegiminį (82). Tuo tarpu žema estrogenų koncentracija didina uždegiminių citokinų, pavyzdžiui, TNF α , IFN γ , IL-1, kiekį kraujo serume (80). Šių hormonų poveikis imuninei sistemai yra ganėtinai platus: estrogenų receptoriai turi tiek įgimto, tiek įgyto imuniteto ląstelės, tokiu būdu yra įtakojami jų vystymasis, diferenciacija ir funkcija (83). Nors bendras priešuždegiminis poveikis organizme gali turėti įtakos, estrogenai migrenos patogenezėje greičiausiai turi kitokią funkciją. Estrogenų receptoriai yra išreikšti įvairiuose CNS regionuose, atsakinguose už skausmo suvokimą ir moduliaciją: žievėje, tilto branduoliuose, periakveduktinėje pilkojoje medžiagoje, nugaros smegenų dorzalinuose raguose, trišakio nervo mazge (84). Manoma, kad estrogenai, veikdami per su migrena susijusias grandines išvardintose CNS struktūrose, pakelia migrenos priepuolio pradžios jutimines slenkstines vertes ir taip užslopina migrenos ataką (84). Tuomet atitinkamai hormonų trūkumas paslenka slenkstines vertes į promigreninę būseną ir padidina migrenos priepuolio riziką.

PATOGENEZĖ

Nors abiejų ligų etiologijos nėra iki galo aiškos ir negali pilnai paaiškinti esančios sąsajos tarp aptariamų nozologinių vienetų, IS ir migrenos patogenezės yra giliau išnagrinėtos ir gali padėti suvokti, kodėl yra stebimas komorbidiškumas tarp šių ligų.

Išsėtinės sklerozės patogenezė

Išsėtinės sklerozės patogenezė susideda iš dviejų svarbių procesų - uždegimo ir jį sekančios neurodegeneracijos. Pirminis reiškiny, duodantis pradžią IS, yra autoreaktyvių T limfocitų, nukreiptų prieš CNS mieliną, aktyvacija (17). Fiziologiškai visi autoreaktyvūs limfocitai yra sunaikinami apoptozės būdu užkrūčio liaukoje arba kaulų čiulpuose brendimo metu arba periferiniuose limfiniuose organuose subrendus (85). Vis dėlto, veikiant jau aptartiems aplinkos faktoriams ir/ar esant genetinei predispozicijai, imuninės tolerancijos mechanizmai sutrinka. Siekiant paaiškinti šį fenomeną yra iškeltos dvi pagrindinės hipotezės: viena teigia, kad antigenai iš CNS patenka į sisteminę kraujotaką ar limfotaką ir tokia stimuliacija suaktyvina imuninę sistemą; kitos teigimu, organizme įvyksta kryžminė reakcija su iš aplinkos patekusiais antigenais (86). Dėl tokios molekulinės mimikrijos daugiausiai duomenų yra už įvairius virusus, ypač EBV, kurio seropozityvumas yra laikomas IS rizikos veiksniu (87). Tuomet aktyvinti autoimuniniai T limfocitai sugeba pereiti hematoencefalinį barjerą ir sukelia lokalų uždegiminį atsaką, todėl yra aktyvinamos smegenyse esančios mikroglijos ląstelės – padidinamas hematoencefalinio barjero praeinamumas, inicijuojamas citokinų išsiskyrimas ir imuniškai naivių CD4⁺ ir CD8⁺ T limfocitų, B limfocitų bei makrofagų pritraukimas (88). Imuninė sistema pasislenka link Th1 ir Th17 medijuojamos prouždegiminės būsenos, o T reguliacinių limfocitų sumažėja (89). CNS pažeidimo vietose susidaro iš įvairių uždegiminių elementų sudarytos plokštelės, kuriose vyksta demielinizacija, aksonų pažeidimas, oligodendrocitų destruktija (17). Tokios plokštelės daugiausiai apima baltąją smegenų medžiagą, tačiau pažeidimas pasireiškia ir radiologiškai nepaveiktoje baltojoje medžiagoje bei pilkojoje medžiagoje, kuri dažnai paveikiama smegenų dangaluose susidariusių infiltratų (90). Kurios CNS struktūros yra pažeidžiamos, tokia neurologinė simptomatika ir pasireiškia. RR IS eigos metu vyrauja uždegimas, kurio aktyvumas varijuoja, o tarp atkryčių galima ir remielinizacija (86). Pati neurodegeneracija prasideda jau pradinėse ligos stadijose dėl aksonų pažeidimo, vėliau dėl nepakankamos remielinizacijos ir gliozės židinių susidarymo (91). Vis dėlto, neurodegeneracijos procesas labiau būdingas progresuojančioms IS formoms, kai ūmūs židiniai susiformuoja vis rečiau. Šių ligos fazių mechanizmai nėra iki galo suprasti, bet manoma, kad įtakos gali turėti ir senėjimo procesai pažeistose smegenyse, ir išliekanti mikroglijos ląstelių aktyvacija, ir uždegimo apsiribojimas intratekaliai už hematoencefalinio barjero, susidarius jau minėtiems limfoidiniams folikulams smegenų dangaluose, tokiu būdu apribojant sisteminių vaistų poveikį (92).

Migrenos patogenezė

Migreną galima suskirstyti į 4 fazes: prodromo, auros, priepuolio ir postdromo. Jau prodromo fazėje vyksta pokyčiai CNS: funkciniais radiologiniais tyrimais yra stebima pogumburio aktyvacija

ir jo funkcinis ryšys su spinaliniu trišakinio nervo branduoliu (93). Pogumburio aktyvavimas galėtų paaiškinti, kodėl migreną sukelia pokyčiai homeostazėje ir specifinius prodrominės fazės simptomus, tokius kaip, žiovulys, padidėjęs apetitas, poliurija ir kt. (94). Be to, selektyvi aktyvacija yra stebima ir periakveduktinėje pilkojoje medžiagoje bei nugarinėje tilto dalyje, kuriame lokalizuojasi serotoninerginis nugarinis siūlės branduolys (*nucleus dorsalis raphe*) ir noradrenerginė mėlynoji vieta (*locus ceruleus*) (95). Šios sritys yra svarbios jutiminių dirgiklių intensyvumo moduliavimui, nocicepcijai, smegenų kraujotakai bei žievinių ir požievinių neuronų jaudrumui (13). Papildomai, anot elektrofiziologinių tyrimų, yra matomi pakitimai funkcinėse grandinėse tarp gumburo ir žievės – šie pokyčiai galėtų būti atsakingi už sutrikusį sensorinį apdorojimą smegenyse ir dėl to atsirandančius migrenos simptomus (foto-, fonofobija, alodinija) (94).

Auros fazės patogenezėje pagrindinis dėmesys yra skiriamas plintančiai žievinei depoliarizacijai (PŽD). Šis fenomenas galėtų būti apibūdinamas kaip lėtai plintanti neuronų ir glijos ląstelių depoliarizacija, kuri praėjusi sukelia elektrinio aktyvumo išnykimą bei laikiną smegenų kraujotakos padidėjimą ir po jo sekantį sumažėjimą (96). Tiksliai šio proceso priežastis nėra aiški, viena iš hipotezių teigia, kad tai galėtų būti žievės hiperjaudrumas, veikiant jau aptartais talamokortikininiais keliais (96). Pagrindinis PŽD mechanizmas yra ženklus glutamato išsiskyrimas, pakitus jonų pusiausvyrai (ypač išaugus ekstraląstelinio kalio koncentracijai) CNS. Dažniausiai plintančioji žievinė depoliarizacija prasideda okcipitalinės srities žievėje, todėl vizualinė aura yra labiausiai paplitusi auros rūšis (97). Vis dėlto, PŽD gali išplisti ir po kitas žievės sritis ir taip sąlygoti kitas auros formas (jutimo, kalbos ir kt.). Gyvūnų modeliuose nustatyta, kad plintanti žievinė depoliarizacija gali suaktyvinti trigeminovaskulinę sistemą ir sukelti galvos skausmus (98).

Priepuolio (galvos skausmo) fazę pasireiškia aktyvuojant trigeminovaskulinę sistemą, kuri perduoda nocicepcinę informaciją iš smegenų dangalų į CNS. Į trišakio nervo branduolį einančios daugiausiai nemielinizuotos skaidulos neša skausminę informaciją ne tik iš smegenų dangalų, bet ir iš stambių smegenų kraujagyslių (99). Aferentinės skaidulos iš trišakio nervo branduolio susijungia su skaidulomis C1-C2 inervuojamų sričių (kaukolės oda, perikranialiniai raumenys ir kt.) ir bendrai sudaro sinapses trigeminocervikaliniame komplekse (trišakio nervo kaudalinis branduolys ir C1-C2 segmentų užpakaliniai ragai), atsakingame už skausmo suvokimą periorbitaliai, pakaušyje ir sprando srityje (99). Iš šio komplekso aferentiniai laidai kyla į aukštesnes CNS struktūras, kur nocicepcinė informacija yra toliau apdorojama. Taigi, migrenos skausmo priepuolis prasideda, kai nocicepciniai neuronai yra sustimuliuojami ir išskiria vazoaktyvius peptidus, pavyzdžiui, CGRP, PACAP-38, substancija P, neurokininas A (100). Šių medžiagų išsiskyrimas sąlygoja kaukolės kraujagyslių dilataciją ir putliųjų ląstelių degranuliaciją, o tai lemia tolimesnę kraujagyslinių ir meninginių receptorių stimuliaciją ir todėl prailgina migrenos priepuolį (13). Aktyvuoti meninginiai

receptoriai tampa sensitizuoti, todėl perduoda skausminį atsaką dėl dirgiklių, kurie fiziologinėmis sąlygomis skausmo nesukelia (pvz., kraujagyslių pulsacija) (13). Tokia periferinė sensitizacija sukelia ir centrinę trigeminocervikalinių bei gumburo neuronų sensitizaciją, kuri yra atsakinga už cefalinę ir ekstracefalinę alodiniją (99). Pakartotinė centrinių trigeminovaskulinės sistemos grandinių aktyvacija ir sensitizacija gali pereiti į persistuojančią ir taip padidinti lėtinės migrenos išsivystymo riziką (99).

Postrodomo fazė literatūroje nėra plačiai išnagrinėta. Manoma, kad jai būdingus simptomus (nuovargį, raumenų silpnumą ir kt.) gali lemti persistuojanti smegenų kamieno ir tarpinių smegenų aktyvacija po skausminio signalo apdorojimo (18).

Išsėtinės sklerozės ir migrenos komorbidiskumo patogenezė

Yra keletas teorijų, leidžiančių paaiškinti, kodėl IS ir migrena yra dažniau pasireiškia kartu negu bendroje populiacijoje. Viena iš teorijų teigia, kad migreninio pobūdžio skausmus gali sukelti IS pažeidimų lokalizacija (101). Demielinizacijos židiniai ir neurodegeneraciniai procesai periakveduktinėje pilkojoje medžiagoje, trišakio nervo branduolyje, gumbure, somatosensorinėje žievės dalyje ir kitose skausmo suvokimo ir moduliacijos srityse gali aktyvinti migrenos priepuolyje dalyvaujančias kaskadas (102). Seniai atliktame retrospektyviniame tyrime nustatyta, kad esant IS plokštelei viduriniosiose smegenyse, periakveduktinės pilkosios medžiagos projekcijoje, tyrimo dalyviams beveik 4 kartus dažniau pasireiškė migrenos priepuoliai nei tokių plokštelių nesant (103). Būtent PAG yra labai svarbi nusileidžiančiosios skausmo moduliacijos sistemos dalis, kuri dviem pagrindiniais keliais per mėlynąją vietą (*locus coeruleus*) ir siūlės branduolius (*nuclei raphe*) sukelia antinociceptinius efektus (104). Vis dėlto, naujesnis kohortinis tyrimas nenustatė ryšio tarp IS pažeidimų periakveduktinėje srityje ir migrenos (105). Šią teoriją galėtų papildyti CNS funkcinių ryšių tyrimai: anot vieno iš jų, migrenos atsiradimas IS pacientams yra asocijuojamas ne su plokštelių dydžiu ar kiekiu periakveduktinėje pilkojoje medžiagoje, bet su šios srities teigiamų ir neigiamų funkcinių ryšių su kitomis CNS struktūromis praradimu (106).

Antra teorija yra paremta imunologiniais pokyčiais smegenų dangaluose. IS metu dėl uždegiminio proceso dangaluose susikaupia nemažai aktyvuotų B limfocitų bei kitų imuninių ląstelių, kurios suformuoja į folikulus panašias struktūras ir gamindamos citokinus gali aktyvinti trigeminovaskulinę sistemą (102,107). Be to, yra duomenų, kad tam tikros imuninės ląstelės, pavyzdžiui, B limfocitai ar makrofagai, patys gali sintetinti CGRP, todėl gali būti daroma prielaida ir dėl tiesioginio jų poveikio migrenos patogenezėje (108).

Trečia teorija teigia, kad išsėtinės sklerozės sukelta demielinizacija gali lemti patofiziologinę padidėjusio smegenų jaudrumo būklę ir taip paskatinti plintančiosios žievinės depoliarizacijos

fenomeno išsivystymą bei po jo sekantį migrenos priepuolį (101). Toks reiškinys yra nustatytas eksperimentiniuose modeliuose su žiurkėmis (109). Vis dėlto, nors PŽD yra vyraujanti hipotezė dėl migrenos su aura pasireiškimo, vienos sisteminės apžvalgos duomenimis, migrenos su aura dažnis, sergant IS, statistiškai reikšmingai nesiskiria nuo sveikų individų (110). Kita vertus, straipsnio autoriai teigia, kad tokius rezultatus galėjo lemti ir nepakankama tyrimo galia.

Egzistuoja ir hipotezė, kad ryšys tarp migrenos ir IS gali būti abipusis. Be prieš tai aptartų galimų mechanizmų, linkusių teigti, kad IS pokyčiai sąlygoja didesnę migrenos riziką, yra ir teorija, kuri rodo migrenos įtaką išsėtinės sklerozės pradžiai. Anot jos, plintančioji žievinė depoliarizacija padidina hematoencefalinio barjero pralaidumą ir taip sudaro sąlygas cirkuliuojantiems T limfocitams kontaktuoti su mielino antigenais (111). Migrenos, kaip IS prekursoriaus, hipotezę galėtų sustiprinti ir eksperimentiniuose IS modeliuose su pelėmis nustatytas reiškinys: skausmo sukeltas nervinis signalas gali sukelti uždegiminę reakciją specifinėse smegenų kraujagyslėse ir taip lemti IS atkrytį (112). Be to, didelio kohortinio tyrimo duomenimis, moterys, kurioms anksčiau buvo diagnozuota migrena, turėjo didesnę riziką susirgti išsėtine skleroze (113).

Nagrinėjant mokslinę literatūrą galima įžvelgti dar keletą papildomų galimų etiopatogenetinių sąsajų, kurių mechanizmai išlieka mažiau aiškūs ir todėl jiems paaiškinti yra reikalingi tolimesni moksliniai tyrimai. Jau aptarinėjant abiejų ligų rizikos veiksnius, sisteminis uždegimas išryškėjo kaip galimas veiksnys, jungiantis IS ir migrena. Nustatyta, kad RR IS pacientų su migrena CRB buvo reikšmingai didesnis nei RR IS pacientų be migrenos (114). Be to, migrenai atskirai yra būdingi uždegiminių biomarkerių koncentracijos padidėjimai – tai galėtų rodyti sisteminio uždegimo dalyvavimą jos patogenezėje (115). Vis dėlto, kol kas sudėtinga išvadas tarp abiejų ligų komorbiditškumo ir sisteminio uždegimo – jis gali būti nulemtas abiejų ligų kumuliacinio poveikio (114).

Prie ligų tarpusavio patogenezės verta paminėti ir organizmo antioksidacinės sistemos pakitimus. Ištirta, kad RR IS pacientų su migrena antioksidacinių fermentų (katalazės, superoksido dismutazės, glutationo peroksidazės) koncentracijos yra mažesnės nei RR IS pacientų, kuriems migreninių skausmų nėra (114). Yra duomenų, kad antioksidacinės sistemos grandžių genetiniai polimorfizmai turi sąsają su abiem ligom. Seno tyrimo duomenimis, glutationo S-transferazės genų šeimos polimorfizmai yra susiję su sunkesne IS eiga (116). Be to, nustatyta, kad asmenims su migrena yra būdingi superoksido dismutazės ir katalazės genetiniai variantai, lemiantys silpnesnę apsaugą nuo laisvųjų radikalų (117).

Dar viena bendra patofiziologinė asociacija tarp IS ir migrenos galėtų būti cirkadinio ritmo išsiderinimas. Gasperoni ir kt. yra pateikę naują išsėtinės sklerozės etiopatogenezės hipotezę (118). Jie teigia, kad įvairūs šviesos-tamsos ciklo sutrikdymai, pavyzdžiui, vasaros laiko pakeitimai, naktinis

darbas ar stresas, sutrikdo pogumburio suprachiasmatinio branduolio veiklą, o tokia desinchronizacija gali sutrikdyti imuninės sistemos veiklą bei sukelti autoimunines reakcijas (118). Cirkadinio ritmo sutrikimai taip pat yra siejami ir su migrena (119). Ši ryšį padeda paaiškinti migrenos patogenezėje aptarta pogumburio aktyvacija ir jo ryšiai su skausmo percepciją reguliuojančiomis struktūromis CNS. Papildomai, nustatyta, kad PACAP-38 yra svarbus reguliuojant cirkadinį ritmą, pavyzdžiui, šviesai jautrūs signalai yra perduodami per šį neurotransmiterį retinohipotalaminiu keliu (120).

DIAGNOSTIKA, KLINIKINIAI IR DIAGNOSTINIAI YPATUMAI, DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Išsėtinės sklerozės diagnostika

IS diagnozė yra nustatoma įvertinus paciento anamnezę, neurologinę apžiūrą, galvos ir/ar nugaros smegenų MRT, likvoro bei sukeltųjų potencialų tyrimus, siekiant įrodyti ligos išplitimą laike ir erdvėje. Neurologinė simptomatika priklauso nuo pažeidimų lokalizacijos. Diagnozei patvirtinti yra naudojami 2017 m. peržiūrėti ir atnaujinti McDonald'o kriterijai (121):

- ≥ 2 klinikiniai paūmėjimai ir ≥ 2 MRT židiniai su objektyviu klinikiu įrodymu;
- ≥ 2 klinikiniai paūmėjimai, 1 MRT židinis su objektyviu klinikiu įrodymu ir aiškūs ankstesnio paūmėjimo kitoje anatominėje lokalizacijoje įrodymai anamnezėje;
- ≥ 2 klinikiniai paūmėjimai, 1 MRT židinis su objektyviu klinikiu įrodymu ir diseminacija erdvėje, parodyta kitu paūmėjimu, nurodančiu skirtingą CNS vietą, arba MRT radiniais;
- 1 klinikinis paūmėjimas, ≥ 2 MRT židiniai su objektyviu klinikiu įrodymu ir diseminacija laike, parodyta kitu paūmėjimu arba MRT radiniais, arba teigiamos oligokloninės juostos likvore;
- 1 klinikinis paūmėjimas, 1 MRT židinis su objektyviu klinikiu įrodymu, diseminacija erdvėje, parodyta kitu paūmėjimu, nurodančiu skirtingą CNS vietą, arba MRT radiniais, ir diseminacija laike, parodyta kitu paūmėjimu arba MRT radiniais, arba specifinės teigiamos oligokloninės juostos likvore.

PP IS yra diagnozuojama remiantis:

- 1 metai neįgalumo progresavimo (nustatyto retrospektyviai ar prospektyviai), nepriklausomai nuo klinikinio atkryčio pasireiškimo;

- Bent dviem papildomais kriterijais:
 1. ≥ 1 T2 hiperintensinis židiny, charakteringas IS, vienoje ar daugiau galvos smegenų sričių – periventrikuliariai, žievėje, jukstakortikaliai, infratentorialiai;
 2. ≥ 2 T2 hiperintensinių židinių nugaros smegenyse;
 3. Specifinės teigiamos oligokloninės juostos likvoro.

Migrenos diagnostika

ICHD-3 (angl. *International Classification of Headache Disorders 3rd edition*) migrena suklasifikavo į 3 pagrindinius tipus: migrena be auros, migrena su aura ir lėtinė migrena. Ligos anamnezė ir ICHD-3 kriterijų atitikimas yra pagrindiniai aspektai diagnozuojant migreną. Papildomo tikslumo gali suteikti galvos skausmų dienoraštis ir kalendorius, o papildomas ištyrimas (neurovizualiniai tyrimai, kraujo ir likvoro tyrimai) pasitarnauja patvirtinant arba atmetant antrines galvos skausmų priežastis (122).

Migrenos be auros ICHD-3 kriterijai (123):

- A. Bent 5 galvos skausmo priepuoliai, atitinkantys B-D kriterijus;
- B. Galvos skausmo priepuolis, trunkantis 4-72 val. (negydomas ar gydomas nesėkmingai);
- C. Galvos skausmas pasižymi bent 2 iš 4 požymių:
 1. Vienpusis;
 2. Pulsuojantis
 3. Vidutinio stiprumo/stiprus
 4. Sustiprėjantis rutininės fizinės veiklos metu arba lemiantis jos vengimą.
- D. Galvos skausmo metu pasireiškia bent vienas iš:
 1. Pykinimas ir/ar vėmimas;
 2. Fotofobija ir fonofobija.
- E. Kitos ICHD-3 diagnozės geriau nepaaiškina galvos skausmo.

Migrenos su aura ICHD-3 kriterijai (123):

- A. Bent 2 priepuoliai, atitinkantys B ir C kriterijus;
- B. 1 ar daugiau visiškai praeinantis auros simptomai:
 1. Regos
 2. Jutimo
 3. Kalbos ir/ar kalbėjimo
 4. Motorikos

5. Kamieno
6. Tinklainės

C. Bent 3 iš 6 požymių:

1. Bent vienas auros simptomas palaipsniui kinta laike ≥ 5 min
2. 2 ar daugiau auros simptomų seka vienas kitą
3. Kiekvienas individualus auros simptomas trunka 5-60 minučių
4. Bent 1 auros simptomas yra vienpusis
5. Bent vienas auros simptomas yra teigiamas
6. Auros metu arba po jos 60 minučių eigoje pasireiškia galvos skausmas

D. Kitos ICHD-3 diagnozės geriau nepaaiškina galvos skausmo.

Lėtinės migrenos ICHD-3 kriterijai (123):

- A. Galvos skausmas (migrenos ar įtampos tipo), pasireiškiantis ≥ 15 d/mėn daugiau nei 3 mėnesius ir atitinkantis B ir C kriterijus;
- B. Pasireiškia pacientui, kuris turėjo bent 5 priepuolius, atitinkančius migrenos be auros B-D kriterijus ir/ar migrenos su aura B ir C kriterijus;
- C. ≥ 8 d/mėn daugiau nei 3 mėnesius ir atitinka bet kurį kriterijų:
 1. Atitinka migrenos be auros C ir D kriterijus
 2. Atitinka migrenos su aura B ir C kriterijus
 3. Pacientas mano, kad galvos skausmas yra migrena ir jį numalšina triptanų arba ergotų derivatai
- D. Kitos ICHD-3 diagnozės geriau nepaaiškina galvos skausmo.

Išsėtinės sklerozės ir migrenos komorbidiškumo klinikiniai ir diagnostiniai ypatumai

Kaip jau paminėta epidemiologinėje darbo dalyje, migrena be auros pasireiškia dažniau nei migrena su aura, sergant IS. 2024 m. publikuotas tyrimas (281 tiriamasis) parodė, kad beveik pusei pacientų, kurie skundžiasi galvos skausmais, migrena ir IS neretai gali prasidėti panašiu metu, o maždaug ketvirtadaliui – migrenos klinikinė eiga gali pablogėti diagnozavus IS (124). Nors publikacijoje rezultatai yra pateikiami bendrai su kitų tipų galvos skausmais, beveik 2/3 pacientų buvo diagnozuota migrena. Be to, kitame tyrime, apimančiame 746 pacientus su migrena ir IS, nustatyta, kad 47.2% tiriamųjų migreninio tipo galvos skausmai pasireiškia bent 7 dienas per mėnesį, o pasitelkiant migrenos klausimyną MIDAS, pastebėta, kad 68.3% tiriamųjų migrenos įtaka kasdienei veiklai yra vidutinė arba didelė (125).

Asmenims, sergantiems IS, migrena gali lemti padidėjusį viso kūno skausmo suvokimą (124). Pavyzdžiui, didelės apimties prospektyviniame tyrime migrena buvo asocijuota su didesne lėtinio

skausmo išsivystymo tikimybe (126). Papildomai, skausminiai sindromai, kaip Lhermitte'o ženklas, pakaušinė ir trišakio nervo neuralgija, temporomandibulinio sąnario skausmas, spazmai, neramių kojų sindromas, yra 2-5 kartus dažnesni IS pacientams, kurie serga ir migrena (127). Nagrinėjant IS fenotipą, asmenims, sergantiems IS ir migrena, labiau būdinga RR IS eiga, o progresuojančioms ligos formoms tokio pobūdžio galvos skausmai yra mažiau būdingi (128). Be to, kohortiniu tyrimu nustatyta, kad komorbidiškumas migrena turėjo 13% didesnę riziką įvykti IS atkryčiui (129). Išsėtinės sklerozės ir migrenos koegzistavimas taip pat yra dažniau siejamas su kognityviniais sutrikimais, depresija, lėtiniu nuovargiu, prastesne miego kokybe (124). migrena, sergant IS, blogina bendrą gyvenimo kokybę. Tą objektyvizuoja Villani ir kt., kurie naudodami išsėtinei sklerozei specifinį MSQoL-54 klausimyną, pastebėjo, kad sergantieji migrena prasčiau įvertina savo sveikatos būseną, kasdienių veiklų atlikimą bei viso kūno skausmą nei IS sergantys asmenys be migrenos (130).

Išsėtinė sklerozei ir migrenai yra būdingi panašūs radiologiniai požymiai, kurie gali lemti tam tikrus diagnostinius iššūkius. Nors hiperintensiniai CNS židiniai, matomi MRT T2 režime, yra esminė IS diagnozės dalis, T2 hiperintensiniai baltosios medžiagos pažeidimai aptinkami ir migrena sergantiems asmenims. Dobrynina ir kt., vertindami įvairius migrenos tipus, baltosios medžiagos hiperintensinius židinius surado 38.7-44.4% migrenos pacientų, o patys židiniai visais atvejais buvo vidutiniškai 2.5 mm dydžio, jukstakortikaliai ir/arba gilesnėse baltosios medžiagos srityse kaktinėse, momeninėse arba smilkininėse galvos smegenų skiltyse (131). Tai kelia tam tikrą diferencinės diagnostikos problemą – Solomon ir kt. duomenimis, migrena ir kartu su, ir be kitų ligų buvo dažniausia neteisingai diagnozuotos IS priežastis (132). Ankstesniais migrenos, ypač su aura, priepuoliais galima neteisingai išpildyti išplitimo laike kriterijų, o hiperintensiniais židiniais MRT T2 režime (ypač jeigu jie yra atipiniai) – išplitimo erdvėje kriterijų (132). Papildomų diagnostinių bei gydymo keblumų kelia ir situacija, kai dėl galvos skausmų (tarp jų ir migrenos) yra paskiriamas galvos MRT ir vaizduose yra pastebimi IS būdingi pažeidimai (11). Galvos skausmas nėra laikomas klasikiniu IS simptomu, todėl yra diagnozuojamas RIS (radiologiškai izoliuotas sindromas), kuris 2/3 atvejų progresuoja ir 1/3 atvejų 2-5 metų bėgyje išpildo kliniškai izoliuoto sindromo arba IS kriterijus (11). Esant tikslesnei diagnostikai, RIS etapas galėtų tapti tinkamu langu pradėti IS gydymą.

Diferencinė diagnostika

Diferencinės diagnostikos tarp IS ir migrenos klaidų gali padėti išvengti ne tik kruopščiai išsiaiškinta ligos anamnezė, bet ir tam tikri MRT vaizdų ypatumai bei skirtingi režimai. Migrenai būdingi baltosios medžiagos hiperintensiniai židiniai lokalizuojasi subkortikinėse bei gilesnėse baltosios medžiagos srityse (gali būti ir šalia skilvelių) daugiausiai priekiniame smegenų kraujotakos regione, tačiau kartais galimi ir nebylūs infarktai užpakalinės galvos smegenų cirkuliacijos srityje

(ypač migrenos su aura atvejais) (133). Tuo tarpu IS būdingi židiniai didesni (bent >3 mm), ovalesni ir galvos smegenyse lokalizuojasi periventrikuliai, kortikaliai, jukstakortikaliai ir infratentorialiai bei gali švytėti suleidus gadolinio kontrastinę medžiagą (111,133). Kiti autoriai siūlo naudoti MRT DIR režimą arba diferenciniu atskyrio tašku laikyti 3 periventrikulinius židinius (124). Remdamiesi anksčiau atliktų autopsijų duomenimis įdomų fenomeną pastebėjo Solomon ir kt.: 3 T MRT FLAIR režime pacientams, sergantiems IS, hiperintensiniuose židiniuose buvo stebimas centrinis kraujagyslės ženklas (angl. *Central vessel sign; CVS*) subkortikinėje ir giliojoje baltojoje medžiagoje buvo stebimas žymiai dažniau nei pacientams su migrena (88% ir 19%) (134). Galiausiai išdiferencijuoti padėtų hiperintensiniai židiniai nugaros smegenyse ir oligokloninių juostų, kurios migrenai nėra būdingos, buvimas (11).

Kitas svarbus diferencinės diagnostikos aspektas yra atskirti IS atkrytį nuo migrenos su aura epizodo, kai asmuo serga abiejomis ligomis. Tipiškai IS atkryčiui galvos skausmas nėra būdingas, tačiau jam esant, ligas atskirti gali padėti židinių CNS simptomų pasireiškimo ypatumai (76). Išsėtinės sklerozės atkrytis yra apibūdinamas kaip ūmus ar poūmis monofazinis židinių arba daugiažidinių CNS simptomų atsiradimas, užtrunkantis bent 24 valandas, nesant karščiavimo ar infekcijos (121). Tuo tarpu auros simptomai išsivysto palaipsniui per 5 minutes ir turėtų netrukti ilgiau valandos (76). Kartais pasireiškia du ir daugiau auros simptomų, kurie išsivysto paeiliui – bendrai aura neturėtų trukti daugiau nei 180 minučių, išskyrus motorinius simptomus, kurie gali išlikti iki 72 valandų (76). Taip pat po auros simptomų 60 minučių bėgyje pasireiškiantis galvos skausmas turėtų indikuoti migrenos priepuolį. Vis dėlto, diferencinę diagnostiką gali apsunkinti prailgusios auros arba auros be galvos skausmo. Kitas skiriamasis požymis yra pačios židinių neurologinės simptomatikos pobūdis. Nors išsėtinės sklerozės ŽNS gali būti labai įvairi ir priklauso nuo židinių lokalizacijos, galimų auros simptomų tipai yra apibrėžti ICHD-3 klasifikacijoje. Dažniausiai pasitaiko vizualinė aura, sudaranti 90% visų atvejų (97). Vizualinė migrenos aura paprastai turi teigiamų simptomų, pavyzdžiui, scintiliuojanti skotoma, šviesos blyksniai, vingiuotos linijos, kurie palaipsniui išplinta abiejų akių vienoje regėjimo lauko pusėje. Tai skiriasi nuo IS charakteringo optinio neurito, kuriam būdinga labiau persistuojantis vienos akies lauko regos sutrikimas, lydimas skausmo judinant akį, sumažėjusio regėjimo aštrumo, spalvų suvokimo sumažėjimo bei aferentinio vyzdžio defekto (76). Hemisensorinė aura irgi daugiausiai pasižymi teigiamais simptomais (dilgčiojimais, tirpimais), kurie 30 minučių bėgyje išplinta galūnėje, veide ir/ar liežuvyje ir proceso pabaigoje pasireiškia hipestezija. IS atkryčiui taip pat gali būti būdingi tirpimai ir dilgčiojimai, tačiau jų pojūtis stiprėja lėčiau – valandomis ar dienomis (76). Be to, raumenų silpnumas dažnai pasireiškia, esant IS paūmėjimui, o migrenos su aura priepuolio metu pasitaiko itin retai ir beveik visada yra

lydimas tipinės sensorinės auros (76). Galiausiai, bilateralinis ŽNS pasireiškimas yra nereta IS simptomas, o, migrenos atveju, pasitaiko tik išsivysčius retam auros tipui – kamieninei aurai (76).

Be to, svarbu diferencijuoti migreną nuo kitų galvos skausmų asmenims, kurie serga IS. Kitos galvos skausmo priežastys gali būti tiek pirminės (pvz., įtampos tipo galvos skausmas), tiek antrinės (pvz., galvos ar kaklo traumos, aneurizmos, arterioveninės malformacijos). Jas išdiferencijuoti gali būti sudėtinga, todėl yra reikalingas kruopštus anamnezės ir skausmo charakteristikos surinkimas bei išsamus tolimesnis ištyrimas ieškant naujų ar atipinių neurologinių simptomų, būdingų migrenai ar IS (76). Dar daugiau, įvairaus pobūdžio galvos skausmai gali būti psichosomatinio pobūdžio, kadangi IS pacientai dažniau serga depresija bei nerimo sutrikimais (76). Specifiškesnė diferencinės diagnostikos problema, esant IS ir migrenos komorbidiškumui, yra LEM medikamentų sukeltas galvos skausmas. Vienas labiausiai su galvos skausmais asocijuojamų vaistų yra IFN-β. Prospektyvinio tyrimo duomenimis, daugiau nei pusei RR IS pacientų IFN-β reikšmingai sustiprino prieš susirgimą IS buvusius galvos skausmus ir galvos skausmus, atsiradusius kartu su IS (135). Papildomai, gydymas šiuo medikamentu sukėlė *de novo* galvos skausmus trečdaliui pacientų, kurie tokio simptomo nebuvo nurodę (135). Senos publikacijos duomenimis, pasitaiko atvejų, kai gydymas IFN-β pakeičia anksčiau jausto galvos skausmo charakteristiką iš įtampos tipo galvos skausmo į migrenos be auros (136). Nedidelės apimties tyrimas nurodė, kad pradėjus gydymą fingolimodu, jau pirmos savaitės metu gali pasireikšti galvos skausmas, trunkantis iki 3 mėnesių (137). Neseniai atliktos metaanalizės duomenimis, į B limfocitus nukreiptas LEM gydymas (okrelizumabas, ofatumabas, rituksimabas) nėra statistiškai reikšmingai susijęs su galvos skausmu, kaip nepageidaujama reakcija į vaistą (138). Vis dėlto, tokia asociacija buvo pastebėta su kladribinu (138). Kitoje metaanalizėje nustatyta, kad vartojant alemtuzumabą galvos skausmas pasireiškė dažniau nei vartojant placebo ar kitus didelio efektyvumo LEM vaistus (139). Natalizumabas nėra siejamas su migrenos sustiprinimu, nors yra duomenų apie trumpalaikį galvos skausmą, atsiradusį po vaisto infuzijos (133). Įrodymų, kad glatiramero acetatas, dimetilfumaratas ar teriflunomidas sukeltų galvos skausmą, nėra (133). Galiausiai, nereikėtų pamiršti, kad ilgas įprastinių vaistų nuo skausmo vartojimas gali sukelti galvos skausmą, o, sergant IS, tokių medikamentų suvartojimas gali būti didelis dėl dažnesnių kitų skausminių fenomenų, pavyzdžiui, dėl spastiškumo ar neuropatinio skausmo (133).

GYDYMAS

Išsėtinės sklerozės ir migrenos gydymo apžvalga

IS gydymas susideda iš 3 dalių – paūmėjimų gydymo, ligos eigą modifikuojančio gydymo ir simptominio gydymo. Paūmėjimams pirmo pasirinkimo gydymas yra gliukokortikosteroidai:

trumpas intraveninio metiprednizolono kursas, kurį seka ilgesnis peroralinio prednizolono vartojimas (panašiai efektyvūs yra deksametazono ir didelių dozių prednizolono kursai) (140). Esant neveiksmingam gydymui gliukokortikosteroidais, antro pasirinkimo gydymo galimybės apima plazmaferezę, intraveninį imunoglobuliną ir adrenokortikotropinį hormoną (140). Tolimesnį IS gydymo pagrindą sudaro LEM gydymas. Yra sukurta daugiau nei 20 LEM preparatų, kurių pritaikymas gydant išsėtinę sklerozę turėtų būti individualizuotas (141). Gydymo pasirinkimą lemia IS eiga, aktyvumas, atsakas į ankstesnį gydymą, vaisto prieinamumą, su pacientu susijusius rizikos faktorius ir paties sergančiojo nuomonę (141). Išskirtiniais atvejais gali būti svarstoma generalizuota imunosupresija ciklofosfamidų, metotreksatu ar mikofenolato mofetiliu bei autologinė kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacija (141). Galiausiai, siekiant pagerinti paciento gyvenimo kokybę yra svarbus ir simptomų, tokių kaip skausmas, šlapinimosi sutrikimai, tremoras, spastika, depresija, nuovargis, gydymas (140).

Migrenos gydymą galima suskirstyti į priepuolių ir profilaktinį gydymus. Nors nedidelio intensyvumo skausmui gali pakakti ir nespecifinio gydymo NVNU ar paracetamoliu, stipriam skausmui turi būti naudojami migrenai specifiniai vaistai – triptanai, gepantai, ditanai ar dihidroergotaminas (142). Be to, esant pykinimui, svarbus tampa antiemetikų vartojimas, nes vėmimas sumažina vaistų absorbciją. Profilaktinis migrenos gydymas yra taikomas, esant tam tikroms indikacijoms – dažnai pasitaikančiais migrenais (≥ 4 k/mėn), kasdienę veiklą sutrikdantiems migrenos priepuoliams, esant neefektyviam ar kontraindikuotinam priepuolių gydymui ir kt. (143). Pirmo pasirinkimo vaistai turėtų būti į CGRP veikimą nukreipti preparatai – anti-CGRP monokloniniai antikūniai arba gepantai (143). Jeigu šie preparatai yra neprieinami, migrenos prevencinis gydymas turėtų būti parenkamas pagal gretutinę patologiją (143). Tam vartojami gali būti antihipertenziniai vaistai, pavyzdžiui, propranololis, metoprololis, lizinoprilis, kandesartanas; antiepilepsiniai vaistai, tokie kaip, topiramatas ar natrio valproatas; ir antidepresantai, pavyzdžiui, amitriptilinas ar venlafaksinas (144). Iš nespecifinių vaistų dar verta paminėti botulino toksiną, kuris gali būti paskirtas sergant lėtine migrena (145). Tiek migrenos priepuoliui malšinti, tiek ligos profilaktikai tam tikrą efektyvumą yra parodžiusi ir neuromoduliacija (146).

Gydymo ypatumai, sergant išsėtine skleroze ir migrena

Esant IS ir migrenos komorbidiskumui, esminis dėmesys turėtų būti skiriamas pirmosios patologijos gydymui, kartu priderinant tinkamą migrenos gydymą. Dėl to išsėtinės sklerozės gydymas turėtų būti parenkamas pagal aspektus, būdingus bendrai sergančiųjų IS populiacijai. Papildomai, esant plačiam LEM vaistų pasirinkimui, galima iškart susilaikyti nuo preparatų, kurie yra asocijuojami su galvos skausmų klinikinių charakteristikų pablogėjimu arba naujų galvos skausmų

atsiradimu – tai plačiau aptarta ankstesniame *Diferencinės diagnostikos* skyriuje. Pačios IS gydymas gali pasitarnauti ir lengvinant migrenos klinikinę eigą. Nedidelės apimties prospektyviniame tyrime 74.4 % pacientų, kuriems IS pasireiškė galvos skausmu (bent 50% atitiko migrenos arba tikėtiną migrenos diagnozę), praėjus 4 savaitėms po didelių dozių metilprednizolono kurso, skausmas susilpnėjo ar visiškai išnyko (147). Be to, po 6 mėnesių nuo ligos pasireiškimo galvos skausmų dažnis sumažėjo nuo 9.5 d/mėn iki 5.9 d/mėn – autoriai tokį pokytį sieja ir su LEM gydymu, kuris buvo paskirtas 88% pacientų (147).

Migrenos gydymas, sergant IS, nesiskiria nuo bendros populiacijos, kadangi tyrimų šioje srityje trūksta. Galima svarstyti, kad sergantiesiems IS migrenos profilaktinio gydymo kartelė galėtų būti žemesnė, jeigu migrenos priepuolius sunku diferencijuoti su IS atkryčiais arba jie kelia nerimą pačiam pacientui (111). Be to, sprendžiant dėl vaistų nuo migrenos parinkimo reikia atsižvelgti ne tik į IS simptomus, bet ir paskirtus LEM preparatus dėl galimos vaistų sąveikos.

- Migrenos profilaktikai amitriptilinas pacientams su IS turi būti skiriamas atsargiai, nes gali sustiprinti šlapimo susilaikymą, obstipacijas bei IS įtakotus kognityvinius sutrikimus (76). Be to, vartojant amitriptiliną kartu su LEM priklausančiais sfingozino 1-fosfato receptorių modulatoriais (pvz., fingolimodu), padidėja ritmo sutrikimų tikimybė (124).
- Nuo betablokatorių ir kalcio kanalų blokatorių migrenos profilaktikai turėtų būti susilaikoma, jeigu IS pacientas yra gydomas sfingozino 1-fosfato receptorių modulatoriais, dėl galimos bradikardijos (124).
- Botulino toksinas naudojamas koreguojant IS sukeltą spastiką, todėl jo pritaikymas lėtinės migrenos profilaktikai, gali būti svarstomas dėl savo saugumo (124). Visgi, tuomet padidėja rizika susidaryti botuliną neutralizuojantiems antikūnams ir prarasti šį gydymo pasirinkimą.
- Mažai duomenų yra apie natrio valproato ar topiramato skyrimą asmenims su IS migrenos prevencijai dėl jų teratogeniškumo ir dėl to esančios kontraindikacijos vaisingo amžiaus moterims (76).

Atsiranda duomenų ir apie į CGRP veikimą nukreiptų vaistų vartojimą, sergant IS. Gonzalez-Martinez ir kt. pademonstravo, kad 9 pacientėms, sergančios IS ir gydomoms įvairiu LEM (rituksimabu, glatiramero acetatu, okrelizumabu, fingolimodu, dimetilfumaratu arba teriflunomidu), gydymas erenumabu, galkanezumabu ubrogepantu buvo saugus ir gerai toleruojamas (148). Vidutiniškai tokios gydymo kombinacijos trukmė buvo 15 mėnesių ir per šį laikotarpį nepasitaikė jokių sunkių nepageidaujamų reakcijų, vienam asmeniui EDSS padidėjo 0.5 balo ir vienam asmeniui

atsirado naujas židiny MRT (148). Likę tyrimai, nagrinėjantys į CGRP nukreiptų vaistų vartojimą migrenos profilaktikai, sergant IS, bus apžvelgti klinikinio atvejo diskusijoje. Vis dėlto, yra reikalingi tolimesni tyrimai, siekiant įrodyti tokio gydymo saugumą, todėl, pavyzdžiui, Mrabet ir kt. anti-CGRP monokloninius antikūnus profilaktiniam migrenos gydymui, sergant IS, laiko trečios eilės gydymu, pirmenybę teikdami betablokatoriams ir topiramatui (76). Atsargumas turėjo ir eksperimentinį pagrindą – nustatyta, kad EAE pelių modeliuose CGRP sukelia apsauginį efektą, mažindamas prouždegiminių citokinų koncentraciją (149). Visgi, neseniai publikuotame eksperimentiniame tyrime pastebėta, kad anti-CGRP monokloninis antikūnas fremanezumabas EAE modelyje su pelėmis nekeičia imuninio atsako ir neblogina ligos klinikinės eigos (150). Autorių nuomone, tai rodo, jog CGRP imunosupresinis poveikis kompleksinėje EAE patofiziologinėje kaskadoje yra nereikšmingas ir anti-CGRP preparatai turėtų būti saugūs IS pacientams (150).

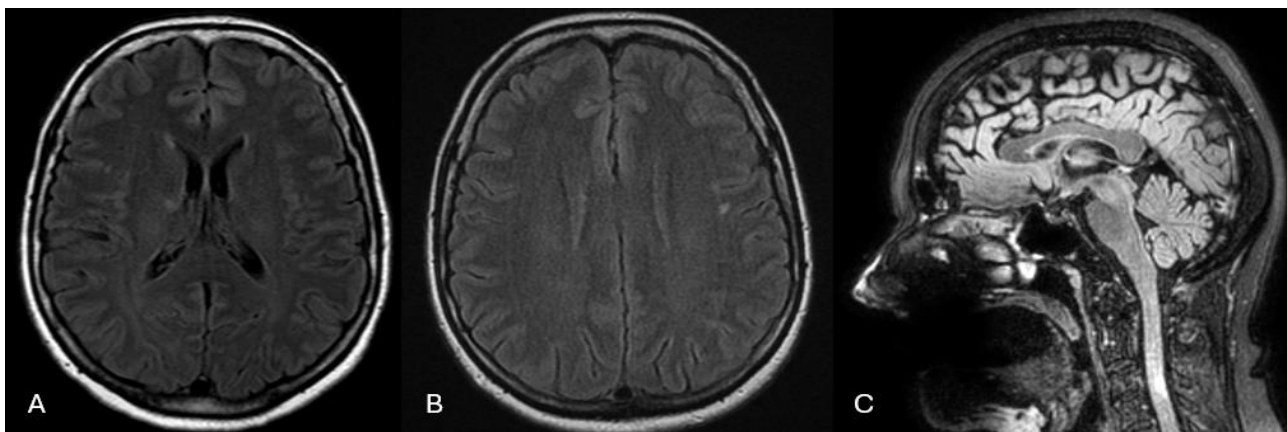
Galiausiai, tarp gydymo galimybių gali būti svarstoma ir bendrų rizikos veiksnių korekcija. Rūkymas ne tik pažeidžia kitas organizmo sistemas, bet ir yra asocijuotas su greitesne progresija į AP IS bei didina insulto riziką sergantiesiems migrena su aura (151,152). Nutukimas asmenims su IS yra asocijuotas su greitesne ligos progresija ir kognityvinių funkcijų sutrikimais, o svorio sumažinimas yra susijęs su migrenos skausmų charakteristikų pagerėjimu (153,154). Metaanalizės duomenimis, vitamino D skyrimas migrena sergantiems pacientams suretina priepuolių dažnį ir sumažina MIDAS balų skaičių, tačiau IS srityje šiuo metu dar trūksta įrodymų dėl gydymo vitaminu D efektyvumo (31,155). Yra duomenų, kad melatoninas, dalyvaujantis cirkadinio ritmo reguliavime, gali būti panaudotas tiek migrenos profilaktikai, tiek turėti vaidmenį IS gydyme, tačiau tam yra reikalingi tolimesni tyrimai šioje srityje (156,157). Žarnyno mikrobiotos pokyčiai turi įtaką abiem patologijoms, tačiau jų pakreipimas ligoms specifiniais terapiniais tikslais vis dar yra daugiau hipotezių lygmeny (158,159).

KLINIKINIS ATVEJIS

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

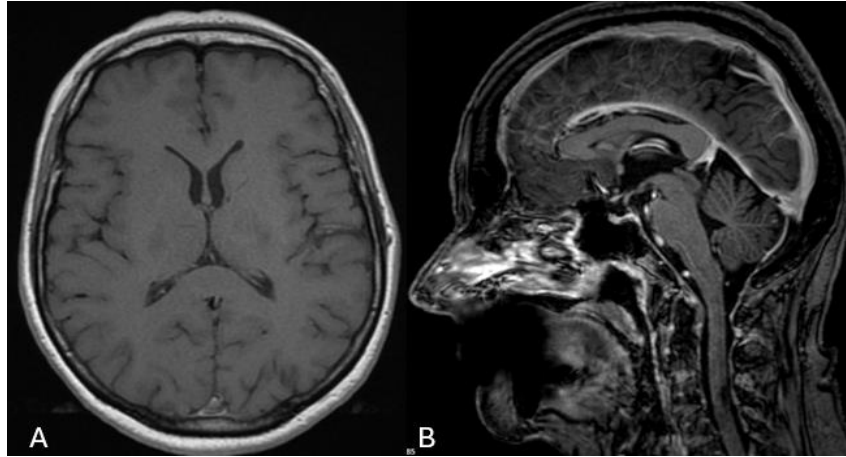
54 metų pacientė buvo stacionarizuota tolimesniam ištyrimui dėl prieš 3 metus prasidėjusio ir palaipsniui progresavusio neuropatinio rankų (labiau dešinės) skausmo ir tirpimo bei pakitimų ambulatoriškai atliktame galvos smegenų ir kaklinės stuburo dalies MRT. Be to, pacientę kamavo bendras nuovargis bei galvos skausmai. Kitas lėtines ligas pacientė neigė, jokių medikamentų pastoviai nevartojo.

Skyriuje neurologinio ištyrimo metu nustatyta distalinė rankų hipestezija, ryškesnė dešinėje pusėje, ir lengva rankų parėzė. Laboratoriniuose kraujo serumo ir likvoro tyrimuose reikšmingų pakitimų nebuvo, oligokloninių juostų nerasta, sukeltųjų potencialų tyrimas – normos ribose. Ambulatoriškai atliktame galvos smegenų ir kaklinės stuburo dalies MRT T2 ir FLAIR režimuose stebėti hiperintensiniai židiniai – keli supratentorialiai subkortikaliai frontalinėje skiltyje abipus, vienas dešinėje ties vidine kapsule ir vienas C3-C4 lygmenyje (1 pav.). Trūkstant duomenų už IS, nustatyta demielinizuojančio CNS susirgimo klinikinė diagnozė, EDSS 2,5 balo. Paskirtas metilprednizolono 1000 mg pulsterapijos 3 dienų kursas – nežymiai pagerėjo kairės rankos jėga ir aptirpimas, tačiau dešinės rankos skausmas ir silpnumas išliko.



1 pav. MRT T2 FLAIR sekos vaizdai. A – aksialinis pjūvis, demielinizacijos židiniai dešinėje subkortikaliai ir ties vidine kapsule. B – aksialinis pjūvis, demielinizacijos židinis subkortikaliai kairėje. C – sagitalinis pjūvis, demielinizacijos židinis C3-C4 lygyje.

Po metų pacientė hospitalizuota pakartotinai: stebėta ta pati neurologinė simptomatika, vėl nepakakus duomenų už IS nustatyta ta pati diagnozė, skirta metilprednizolono pulsterapija – subjektyvi savijauta pagerėjo, bet neurologiniai požymiai neregresavo. Tais metais atliktame MRT tyrime – židinių dydžio ir kiekio dinamikos, kontrastinės medžiagos kaupimo požymių nestebėta (2 pav.).



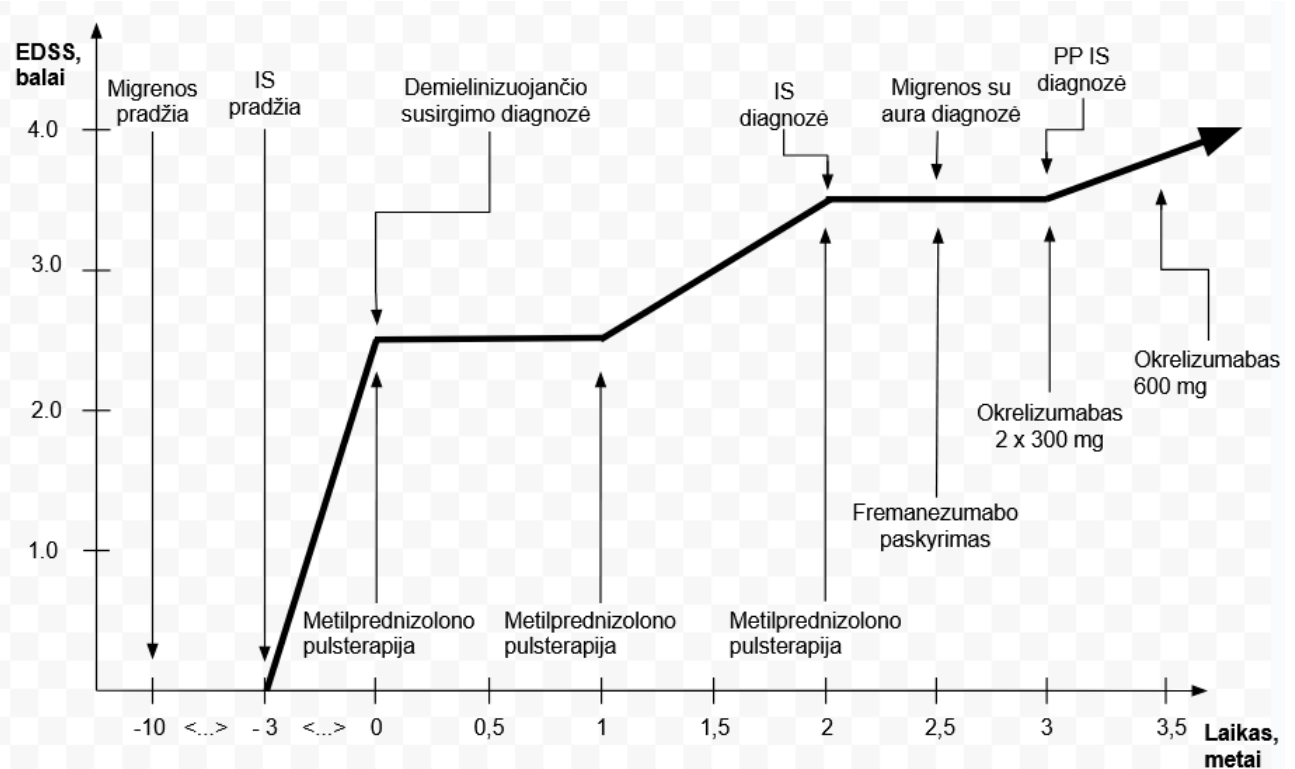
2 pav. MRT T1 sekos vaizdai po gadolinio kontrastinės medžiagos. A – aksialinis pjūvis, kontrastinės medžiagos kaupimo galvos smegenyse nėra. B – sagitalinis pjūvis, kontrastinės medžiagos kaupimo nugaros smegenų kaklinėje dalyje nėra.

Praėjus 6 mėnesiams šalia išlikusios neurologinės simptomatikos pamažu išsivystė dešinės kojos tirpimas ir parėzė, imperatyvus šlapinimasis. Atliktame MRT tyrime – dinamikos nestebėta. Po pusės metų hospitalizavus pacientę dėl paūmėjimo, diagnozuota IS (EDSS 3,5). Taikytas gydymas steroidais atsako neturėjo, ŽNS išliko.

6 mėnesių bėgyje pacientė pastebėjo, kad galvos skausmai padažnėjo, dėl to beveik kasdien vartodavo migrenai nespacificinius vaistus nuo skausmo (ketorolaką ir su paracetamoliu kombinuotus preparatus nuo skausmo). Skausmai buvo vertinami kaip vidutinio stiprumo, juntami daugiau kairėje veido pusėje, lydimi pykinimo, kartais prieš skausmus pasireikšdavo scintiliacijos. Pasitikslinus anamnezę, paaiškėjo, kad panašūs skausmai pacientei prasidėjo prieš 10 metų, jie ir anksčiau pasireikšdavo dažnai (10-15 k/mėn), trukdavo iki 3 dienų. Be to, sutriko naujos informacijos įsisavinimas, ryškiai pablogėjo miego kokybė. Pacientei buvo diagnozuota migrena su regos aura ir paskirtas profilaktinis ligos gydymas Fremanezumabu 225 mg 1 k/mėn. Papildomai, paskirtas vitaminas D3. Pradėjus vartoti profilaktinį gydymą, stebėtas teigiamas efektas – galvos skausmų dažnis sumažėjo iki 3-5 k/mėn.

Aptariamuoju laikotarpiu ŽNS neregresavo, papildomai paryškėjo dešinės kojos pateliarinis refleksas, nežymiai susilpnėjo abiejų kojų jėga ($D > K$), tačiau galvos smegenų MRT su intraveniniu kontrastavimu esminės dinamikos, aktyvumo požymių, naujų židinių nestebėta – trūko kriterijų diagnozuoti PP IS ir skirti LEM gydymą. Vis dėlto, konsiliumo sprendimu po pusės metų buvo

paskirtas gydymas Okrelizumabu (2 kartai 300 mg, toliau 600 mg kas 6 mėn.), įvertinus, kad visą ilgą ligos stebėjimo laikotarpį yra nuolatinis klinikinis būklės blogėjimas, atitinkantis PP IS eigą. Paskirtą gydymą pacientė toleravo gerai ir buvo stebimas teigiamas efektas – geresnė subjektyvi savijauta, mažesnis nuovargis ir nutirpimas, pagerėjo vaikščiojimas, tačiau buvo stebima neįgalumo progresija (EDSS 4,0 balai) praėjus 6 mėnesiams po 3-ios Okrelizumabo dozės.



3 pav. Apibendrinamoji klinikinio atvejo ligų pasireiškimo, diagnozių patvirtinimo ir gydymo schema.

DISKUSIJA

Epidemiologiniu atžvilgiu klinikinis atvejis skiriasi nuo naratyviojoje literatūros apžvalgoje sudaryto tipinio išsėtine skleroze ir migrena sergančiojo paveikslu – pacientei pasireiškė vėlyvos pradžios PP IS forma ir migrena su aura. Neseniai atliktos metaanalizės duomenimis, vėlyvo pasireiškimo IS (>50 m.) sudaro apie 5% visų IS atvejų ir šioje populiacijoje žymiai dažniau pasitaiko progresuojančios ligos formos (apie 50%), lyginant su visais sergančiaisiais IS (160). Ne viename tyrime yra pastebėta, kad migrenos pasireiškimas yra reikšmingai dažnesnis, sergant būtent RR IS forma, o, kaip jau minėta literatūros apžvalgoje, progresuojančioms IS formoms labiau būdingi yra įtampos tipo galvos skausmai, tačiau jie linkę prasidėti jau susirgus liga, o ne prieš ją (128, 133). Vis dėlto, tyrimai, analizuojantys PP IS ir migrenos komorbiditškumo sąsają, rodo prieštaraujančius duomenis. Pavyzdžiui, didelės apimties (706 IS pacientai) pjūvinis tyrimas parodė, kad migrenos paplitimas buvo didžiausias būtent PP IS pacientų grupėje (35.7%), lyginant su kitomis ligos

formomis (161). Kita vertus, vienas atvejo kontrolės tyrimas statistiškai parodė, kad migrena gali būti laikoma apsauginiu veiksnio nuo PP IS (OR = 0.19, 95% CI: 0.05-0.67) (162). Papildomai, neseniai atliktoje metaanalizėje pastebėta, kad migrena su aura ir IS turi nedidelę atvirkštinę asociaciją, tačiau rezultatas nebuvo statistiškai reikšmingas (OR = 0.8, 95% CI: 0.29-2.20) (14). Dėl tokių neatitikimų yra reikalingi tolimesni didelės apimties tyrimai šioje srityje.

Medicininuose dokumentuose apie bendrus IS ir migrenos rizikos veiksnius duomenų nėra, tačiau klinikinis atvejis leidžia įžvelgti tam tikras ligų komorbidiškumo patogenezės teorijas. 7 metai prieš pasireiškiant IS prasidėjusi migrena su aura galėtų rodyti literatūros apžvalgoje aptartą PŽD poveikį autoimuninėms reakcijoms išsivystyti. Vis dėlto, 2025 m. publikuotas atvejo-kontrolės tyrimas parodė, kad nėra reikšmingos sąsajos tarp IS išsivystymo ir ankstesnio (>1 m.) migrenos pasireiškimo – asociacija buvo stebima tik tarp išsėtinės sklerozės ir kartu su ja prasidėjusių migrenos skausmų (163). Autorių nuomone, tokie radiniai stiprina hipotezę, kad migrena nėra IS prodrominis reiškinys ir nedidina rizikos ja susirgti, o toks ligų pasireiškimo eiliškumas gali būti paaiškinamas paprasčiau – migrena bendroje populiacijoje yra nepakankamai diagnozuojama, o sergantieji IS yra dažniau konsultuojami neurologų ir dėl to jiems migrena yra nustatoma dažniau (163). Panaši situacija išryškėjo ir klinikiname atvejuje, tačiau, papildomai, migrenos skausmų dažnis ir intensyvumas IS klinikinėje eigoje padidėjo – pacientei pagal ICHD-3 kriterijus vystėsi lėtinė migrena. Tą galėtų paaiškinti literatūros apžvalgoje paminėta sisteminio uždegimo įtaka. Išsėtinės sklerozės sąlygotas uždegiminių citokinų išsiskyrimas sąlygoja neuro-uždegiminį procesą (angl. *neuroinflammation*) CNS, o tai savo ruožtu gali sukelti trigeminocervikalinio komplekso periferinę sensitizaciją ir dėl to migrenos chronifikaciją (164,165). Be to, nors PP IS nėra būdingi išreikšti limfocitų folikulai smegenų dangaluose, sergant šia ligos forma yra stebimas meninginis uždegimas, kurį labiausiai sąlygoja B ląstelės – šis galimas mechanizmas taip pat galėtų įtakoti migrenos klinikinės eigos suintensyvėjimą (166). Kitas bendro komorbidiškumo patogenetines teorijas pritaikyti sunkiau: nors klinikiname atvejuje aprašytas pažeidimas C3-C4 srityje, kuri yra anatomiškai arti ir gali būti funkciškai siejama su trigeminocervikaliu kompleksu, mokslinėje literatūroje aprašomi tik pažeidimo PAG srityje sukelti migreniniai skausmai (102).

Nors migrenos komorbidiškumas su IS neįtakoja pastarosios ligos klinikinės išraiškos ir abi patologijos reiškiasi atskirais sau būdingais simptomais, kumuliacinė ligų įtaka didina kitų gyvenimo kokybę bloginančių būklių riziką. Klinikiname atvejuje pasireiškę neuropatinis skausmas, lėtinis nuovargis, kognityvinių funkcijų sutrikimai, pablogėjusi miego kokybė sergantiesiems IS ir migrena pasireiškia dažniau nei IS pacientams, kurie tokių galvos skausmų nepatiria (124). Šis komorbidiškumo aspektas plačiau aptartas literatūros apžvalgoje.

Klinikinis atvejis parodo ir galimą sudėtingą PP IS diagnostiką, sergant migrena. Metaanalizės, įtraukusios 3502 asmenis, duomenimis, baltosios medžiagos hiperintensiniai židiniai, matomi MRT T2 FLAIR sekose, yra stebimi pas 44% asmenis, sergančius migrena (167). Be to, tokie pakitimai dar dažniau yra sutinkami pas vyresnius pacientus, su ilgesne ligos trukme bei aura (167). Baltosios medžiagos hiperintensiniai židiniai pas migrenos pacientus tipiška yra stebimi subkortikaliai kaktinėse ir momeninėse skiltyse, tačiau pasitaiko ir kitose skiltyse bei jukstakortikaliai, periventrikuliai ir infratentorialiai (167). Dėl to, remiantis ilga pacientės migrenos trukme anamnezėje, nei vienas demielinizuojantis židiny galvos smegenyse negali būti tvirtai priskirtas vienos iš ligų etiologijai, tuo labiau, kad esminė židininė neurologinė simptomatika yra sukeliamą židinio nugaros smegenyse. Nesant teigiamų oligokloninių juostų, pakankamo židinių kiekio nugaros smegenyse ir esant sunkiai tarp IS ir migrenos išdiferencijuojamiems židiniams galvos smegenyse, tai yra, neišpildant 2017 m. McDonald'o kriterijų, tačiau stebint nuolatinę klinikinės būklės blogėjimą, kliniciams gali tekti kliniškai diagnozuoti PP IS, siekiant paskirti pacientui tinkamą gydymą. Hiperintensinių židinių kilmę diferencijuoti literatūros apžvalgoje aptartas centrinis kraujagyslės ženklas (angl. *Central vessel sign*; CVS) bei stebimas gadolinio kontrastinės medžiagos kaupimas, tačiau pastarasis fenomenas yra retai užfiksuojamas (168). Tyrime, kuriame buvo nagrinėti tiek sergančių, tiek nesergančių migrena IS pacientų MRT vaizdai, tarp PP IS pacientų kontrastinės medžiagos kaupimas nebuvo stebėtas, o kontrastinę medžiagą kaupusių židinių kiekio ir tūrio skirtumai tarp migreninius skausmus patiriančiųjų ir nepatiriančiųjų buvo stebimi RR IS pacientų grupėje (128).

Okrelizumabas yra vienintelis LEM preparatas pacientams su PP IS. 3 fazės tyrime, skirtame PP IS populiacijai, galvos skausmų pasireiškimas okrelizumabą gavusių pacientų grupėje statistiškai reikšmingai nesiskyrė nuo placebo grupės (14,0% ir 13,8%) (169). Mokslinėje literatūroje taip pat nėra duomenų, kad šis vaistas sustiprintų ar sukeltų galvos skausmus, tarp jų ir migreninius. Klinikiniame atvejyje žymiai aktualesnis yra pasirinktas profilaktinis migrenos gydymas fremanezumabu, kuris pacientei buvo efektyvus ir nesukėlė nepageidaujamų reakcijų, nors buvo stebėtas EDSS proresavimas. Į CGRP veikimą nukreipti vaistiniai preparatai, ypač monokloniniai antikūnai, kuriems priklauso ir fremanezumabas, yra įrodę savo efektyvumą ir saugumą migrenos gydyme, o, būdami nukreipti į labai specifinį taikinį, turėtų būti saugiai derinami su kitų vaistų, pavyzdžiui, LEM, vartojimu (150). Vis dėlto, tyrimų, rodančių šių vaistų grupės saugumą, sergant IS, nėra daug. Pirmojo ir mažiausios apimties (9 pacientai) bei eksperimentinio tyrimų rezultatai buvo apžvelgti literatūros apžvalgoje. Pratęsiant šią temą, neseniai atliktame retrospektyviniame kohortiniame tyrime (27 tiriamieji) Mason ir kt. parodo anti-CGRP monokloninių antikūnų (fremanezumabas vartotas 3 tiriamųjų) efektyvumą ir saugumą, sergant IS ir taikant įvairų LEM

gydymą (okrelizumabą vartojo 8 pacientai) (170). Per stebėjimo laikotarpį nebuvo stebėtas IS progresavimas, pasitaikė tik lengvos nepageidaujamos reakcijos (11%), o galvos skausmo dažnis sumažėjo 92.6% tiriamųjų, >50% dažnio sumažėjimas stebėtas 70.4% pacientų (170). Kitas restrospektyvinis kohortinis tyrimas įtraukė 27 pacientus, sergančius IS ir migrena ir vartojančius LEM ir anti-CGRP monokloninius antikūnus (iš jų okrelizumabu gydėsi 7, fremanezumabu 5, o jų kombinacija – 2 pacientai) (171). Rezultatai atskleidžia, kad anti-CGRP monokloniniai buvo efektyvūs – 80% pacientų buvo stebimas >50% galvos skausmo dienų skaičiaus sumažėjimas – ir saugūs – 2 pacientai patyrė lengvas nepageidaujamas reakcijas (obstipacijas) (171). 12% pacientų nutraukė migrenos profilaktinį gydymą dėl neefektyvumo ir 3 tiriamiesiems buvo stebėtas klinikinis arba radiologinis atkrytis, tačiau 2 pacientams jis gali būti siejamas su žemo/vidutinio efektyvumo LEM vaisto vartojimu (171). Nors maža šių tyrimų imtis neleidžia tvirtai teigti, jog gauti rezultatai bus nuoseklūs visiems pacientams, gydomiems LEM ir anti-CGRP monokloniniais antikūnais, tai yra tam tikri įrodymai, leidžiantys kliniciams su atsarga taikyti tokią gydymo kombinaciją ir tokiu būdu atlikti tolimesnius tyrimus su daugiau tiriamųjų.

IŠVADOS

1. Išsėtine skleroze sergančiųjų populiacijoje migrena pasireiškia 24-31% pacientų, o labiausiai būdingas yra migrenos be auros pasireiškimas.
2. Išsėtinės sklerozės ir migrenos etiologija dalinasi nemažu kiekiu rizikos veiksnių – genetiniai veiksniai, vitamino D trūkumas, rūkymas, nutukimas, žarnyno mikrobiotos pokyčiai bei moteriškų lytinių hormonų svyravimai.
3. Nors abiejų ligų patogenezės yra skirtingos, yra keletas išsėtinės sklerozės ir migrenos komorbidiškumą paaškinančių teorijų bei keli bendri patofiziologiniai sankirtos taškai.
4. Abi ligos reiškiasi sau būdingais simptomais, tačiau išsėtinės sklerozės ir migrenos komorbidiškumas yra susijęs su didesne lėtinio skausmo, nuovargio, depresijos, kognityvinių funkcijų bei miego sutrikimų rizika ir apskritai blogesne gyvenimo kokybe.
5. Ligų komorbidiškumas yra svarbus diagnostiniu atžvilgiu – migrena su aura gali būti išsėtinės sklerozės atkryčio diferencinės diagnostikos dalis dėl savo galimo klinikinio pasireiškimo, o MRT tyrime stebimi migrenos hiperintensiniai židiniai gali apsunkinti ne tik diferencinę diagnostiką, bet ir pačios IS diagnostiką, vertinant pagal 2017 m. McDonald'o kriterijus.
6. Abi ligos yra gydomos atskirai, tačiau migrenos nespecifinis profilaktinis gydymas yra pritaikomas prie su išsėtine skleroze ir pacientu susijusių klinikinių ypatumų. Daugėja

įrodymų, kad anti-CGRP monokloniniai antikūnai gali būti saugiai ir efektyviai derinami su ligos eigą modifikuojančiu gydymu.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Dighriri IM, Aldalbahi AA, Albeladi F, Tahiri AA, Kinani EM, Almohsen RA, et al. An Overview of the History, Pathophysiology, and Pharmacological Interventions of Multiple Sclerosis. *Cureus*. 15(1):e33242.
2. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2020 Dec;26(14):1816–21.
3. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Jan 1;172(1):3–13.
4. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Mar 1;18(3):269–85.
5. Wallin MT, Culpepper WJ, Campbell JD, Nelson LM, Langer-Gould A, Marrie RA, et al. The prevalence of MS in the United States. *Neurology*. 2019 Mar 5;92(10):e1029–40.
6. Valadkeviciene D, Kavaliunas A, Kizlaitiene R, Jocys M, Jatuzis D. Incidence rate and sex ratio in multiple sclerosis in Lithuania. *Brain Behav*. 2018 Nov 28;9(1):e01150.
7. Drulovic J, Basic-Kes V, Grgic S, Vojinovic S, Dincic E, Toncev G, et al. The Prevalence of Pain in Adults with Multiple Sclerosis: A Multicenter Cross-Sectional Survey. *Pain Med*. 2015 Aug 1;16(8):1597–602.
8. Gklinos P, Mitsikostas DD. Headache disorders in multiple sclerosis: Is there an association? A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 May 1;85:105536.
9. Steiner TJ, Stovner LJ. Global epidemiology of migraine and its implications for public health and health policy. *Nat Rev Neurol*. 2023 Feb;19(2):109–17.
10. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019 Nov;37(4):631–49.
11. Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F, Zettl UK. Headache in the course of multiple sclerosis: a prospective study. *J Neural Transm*. 2019 Feb 1;126(2):131–9.
12. Portaccio E, Magyari M, Havrdova EK, Ruet A, Brochet B, Scalfari A, et al. Multiple sclerosis: emerging epidemiological trends and redefining the clinical course. *Lancet Reg Health – Eur*. 2024 Sep 1.
13. Dodick DW. Migraine. *The Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1315–30.
14. Mohammadi M, Kankam SB, Salehi S, Mohamadi M, Mohammadi A, Firoozabadi SRD, et al. The association between multiple sclerosis and migraine: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2023 Nov 1;79:104954.
15. Mirmosayyeb O, Barzegar M, Nehzat N, Shaygannejad V, Sahraian MA, Ghajarzadeh M. The prevalence of migraine in multiple sclerosis (MS): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2020 Sep 1;79:33–8.
16. Wang L, Zhang J, Deng ZR, Zu MD, Wang Y. The epidemiology of primary headaches in patients with multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2021;11(1):e01830.
17. Lazibat I, Rubinić-Majdak M, Županić S. MULTIPLE SCLEROSIS: NEW ASPECTS OF IMMUNOPATHOGENESIS. *Acta Clin Croat*. 2018 Jun;57(2):352.
18. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, Rafique N, Latif R, Saif SA, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomed Pharmacother*. 2021 Jul 1;139:111557.

19. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2017 Jan;13(1):25–36.
20. Horton MK, Robinson SC, Shao X, Quach H, Quach D, Choudhary V, et al. Cross-Trait Mendelian Randomization Study to Investigate Whether Migraine Is a Risk Factor for Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2023 Mar 28;100(13):e1353.
21. Plantone D, Primiano G, Manco C, Locci S, Servidei S, De Stefano N. Vitamin D in Neurological Diseases. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 21;24(1):87.
22. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Mei IV der, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Oct 1;82(10):1132–41.
23. Beretich B, Beretich T. Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis. *Mult Scler J*. 2009 Aug 1;15(8):891–8.
24. Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Fatty fish intake is associated with decreased occurrence of multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2014 May 1;20(6):726–32.
25. Balasooriya NN, Elliott TM, Neale RE, Vasquez P, Comans T, Gordon LG. The association between vitamin D deficiency and multiple sclerosis: an updated systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2024 Oct 1;90:105804.
26. Sotirchos ES, Bhargava P, Eckstein C, Van Haren K, Baynes M, Ntranos A, et al. Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016 Jan 26;86(4):382–90.
27. Carlberg C, Mycko MP. Linking Mechanisms of Vitamin D Signaling with Multiple Sclerosis. *Cells*. 2023 Sep 30;12(19):2391.
28. Liampas I, Siokas V, Brotis A, Dardiotis E. Vitamin D serum levels in patients with migraine: A meta-analysis. *Rev Neurol (Paris)*. 2020 Sep 1;176(7):560–70.
29. Das S, Roy A, Behera SK, Selvarajan S, Kamalanathan S, Sahoo JP, et al. Effects of Vitamin D on Migraine: A Meta-Analysis. *Neurol India*. 2023 Aug;71(4):655.
30. Zhang Y feng, Xu Z qiang, Zhou H jie, Liu Y zhen, Jiang X jiang. The Efficacy of Vitamin D Supplementation for Migraine: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Clin Neuropharmacol*. 2021 Feb;44(1):5.
31. Hu C, Fan Y, Wu S, Zou Y, Qu X. Vitamin D supplementation for the treatment of migraine: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Am J Emerg Med*. 2021 Dec 1;50:784–8.
32. Papasavva M, Vikelis M, Siokas V, Katsarou MS, Dermitzakis EV, Raptis A, et al. Genetic Variability in Vitamin D Receptor and Migraine Susceptibility: A Southeastern European Case-Control Study. *Neurol Int*. 2023 Sep;15(3):1117–28.
33. García-Martín E, Navarro-Muñoz S, Ayuso P, Rodríguez C, Serrador M, Alonso-Navarro H, et al. Vitamin D receptor and binding protein genes variants in patients with migraine. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023 Aug 8;10(10):1824.
34. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun*. 2017 Dec 1;85:78–97.
35. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*. 2021 Nov 3;11(11):1624.
36. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler J*. 2007 Jun 1;13(5):610–5.
37. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and Multiple Sclerosis: An Updated Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2011 Jan 13;6(1):e16149.
38. Hedström AK, Bäärnhielm M, Olsson T, Alfredsson L. Tobacco smoking, but not Swedish snuff use, increases the risk of multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Sep;73(9):696–701.
39. Weinberger AH, Seng EK. The Relationship of Tobacco Use and Migraine: A Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep*. 2023 Mar 11;27(4):39.

40. Hagen K, Åsberg AN, Stovner L, Linde M, Zwart JA, Winsvold BS, et al. Lifestyle factors and risk of migraine and tension-type headache. Follow-up data from the Nord-Trøndelag Health Surveys 1995–1997 and 2006–2008. *Cephalalgia*. 2018 Nov 1;38(13):1919–26.
41. Le H, Tfelt-Hansen P, Skytthe A, Kyvik KO, Olesen J. Association between migraine, lifestyle and socioeconomic factors: a population-based cross-sectional study. *J Headache Pain*. 2011 Apr;12(2):157–72.
42. Yuan S, Daghlis I, Larsson SC. Alcohol, coffee consumption, and smoking in relation to migraine: a bidirectional Mendelian randomization study. *PAIN*. 2022 Feb;163(2):e342.
43. Taylor FR. Tobacco, Nicotine, and Headache. *Headache J Head Face Pain*. 2015;55(7):1028–44.
44. Munger KL, Chitnis T, Ascherio A. Body size and risk of MS in two cohorts of US women. *Neurology*. 2009 Nov 10;73(19):1543–50.
45. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler J*. 2013 Sep 1;19(10):1323–9.
46. Hedström AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014 Mar 11;82(10):865–72.
47. Hedström A, Olsson T, Alfredsson L. Body mass index during adolescence, rather than childhood, is critical in determining MS risk. *Mult Scler J*. 2016 Jun 1;22(7):878–83.
48. Mokry LE, Ross S, Timpson NJ, Sawcer S, Smith GD, Richards JB. Obesity and Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLOS Med*. 2016 Jun 28;13(6):e1002053.
49. Gianfrancesco MA, Glymour MM, Walter S, Rhead B, Shao X, Shen L, et al. Causal Effect of Genetic Variants Associated With Body Mass Index on Multiple Sclerosis Susceptibility. *Am J Epidemiol*. 2017 Feb 1;185(3):162–71.
50. Zeng R, Jiang R, Huang W, Wang J, Zhang L, Ma Y, et al. Dissecting shared genetic architecture between obesity and multiple sclerosis. *eBioMedicine*. 2023 Jul 1;93:104647.
51. Asghar A, Sheikh N. Role of immune cells in obesity induced low grade inflammation and insulin resistance. *Cell Immunol*. 2017 May 1;315:18–26.
52. Correale J, Marrodan M. Multiple sclerosis and obesity: The role of adipokines. *Front Immunol*. 2022 Nov 15;13.
53. Walsh JS, Bowles S, Evans AL. Vitamin D in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017 Dec;24(6):389.
54. Jahromi SR, Martami F, Morad Soltani K, Togha M. Migraine and obesity: what is the real direction of their association? *Expert Rev Neurother*. 2023 Jan 2;23(1):75–84.
55. Gelaye B, Sacco S, Brown WJ, Nitchie HL, Ornello R, Peterlin BL. Body composition status and the risk of migraine. *Neurology*. 2017 May 9;88(19):1795–804.
56. Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Degan D, Tiseo C, Carolei A, et al. Migraine and body mass index categories: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Headache Pain*. 2015 Mar 28;16(1):27.
57. Hatami M, Soveid N, Lesani A, Djafarian K, Shab-Bidar S. Migraine and Obesity: Is There a Relationship? A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *CNS Neurol Disord - Drug Targets*. 20(9):863–70.
58. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016 Aug;12(8):455–64.
59. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine. *Neurology*. 2006 Feb 28;66(4):545–50.
60. Kristoffersen ES, Børte S, Hagen K, Zwart JA, Winsvold BS. Migraine, obesity and body fat distribution – a population-based study. *J Headache Pain*. 2020 Aug 6;21(1):97.
61. Pavlovic JM, Vieira JR, Lipton RB, Bond DS. Association Between Obesity and Migraine in Women. *Curr Pain Headache Rep*. 2017 Aug 25;21(10):41.

62. Rivera-Mancilla E, Al-Hassany L, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Metabolic Aspects of Migraine: Association With Obesity and Diabetes Mellitus. *Front Neurol*. 2021 Jun 9;12.
63. Ordoñez-Rodríguez A, Roman P, Rueda-Ruzafa L, Campos-Rios A, Cardona D. Changes in Gut Microbiota and Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Mar 6;20(5):4624.
64. Altieri C, Speranza B, Corbo MR, Sinigaglia M, Bevilacqua A. Gut-Microbiota, and Multiple Sclerosis: Background, Evidence, and Perspectives. *Nutrients*. 2023 Feb 14;15(4):942.
65. Correale J, Hohlfeld R, Baranzini SE. The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2022 Sep;18(9):544–58.
66. Thirion F, Sellebjerg F, Fan Y, Lyu L, Hansen TH, Pons N, et al. The gut microbiota in multiple sclerosis varies with disease activity. *Genome Med*. 2023 Jan 5;15:1.
67. Cámara-Lemarroy CR, Rodríguez-Gutierrez R, Monreal-Robles R, Marfil-Rivera A. Gastrointestinal disorders associated with migraine: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 28;22(36):8149–60.
68. Chen J, Wang Q, Wang A, Lin Z. Structural and Functional Characterization of the Gut Microbiota in Elderly Women With Migraine. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020 Jan 29;9:470.
69. Tang Y, Liu S, Shu H, Yanagisawa L, Tao F. Gut microbiota dysbiosis enhances migraine-like pain via TNF α upregulation. *Mol Neurobiol*. 2020 Jan;57(1):461–8.
70. Kang L, Tang W, Zhang Y, Zhang M, Liu J, Li Y, et al. The gut microbiome modulates nitroglycerin-induced migraine-related hyperalgesia in mice. *Cephalalgia*. 2022 May 1;42(6):490–9.
71. Lanza M, Filippone A, Ardizzone A, Casili G, Paterniti I, Esposito E, et al. SCFA Treatment Alleviates Pathological Signs of Migraine and Related Intestinal Alterations in a Mouse Model of NTG-Induced Migraine. *Cells*. 2021 Oct 14;10(10):2756.
72. Spekker E, Nagy-Grócz G. All Roads Lead to the Gut: The Importance of the Microbiota and Diet in Migraine. *Neurol Int*. 2023 Sep 13;15(3):1174–90.
73. Kiecka A, Szczepanik M. Migraine and the microbiota. Can probiotics be beneficial in its prevention? - a narrative review. *Pharmacol Rep*. 2024 Apr 1;76(2):251–62.
74. Murgia F, Giagnoni F, Lorefice L, Caria P, Dettori T, D'Alterio MN, et al. Sex Hormones as Key Modulators of the Immune Response in Multiple Sclerosis: A Review. *Biomedicines*. 2022 Dec 1;10(12):3107.
75. Godley F, Meitzen J, Nahman-Averbuch H, O'Neal MA, Yeomans D, Santoro N, et al. How Sex Hormones Affect Migraine: An Interdisciplinary Preclinical Research Panel Review. *J Pers Med*. 2024 Feb 7;14(2):184.
76. Mrabet S, Wafa M, Giovannoni G. Multiple sclerosis and migraine: Links, management and implications. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Dec 1;68:104152.
77. Parikh SK, Delbono MV, Silberstein SD. Chapter 10 - Managing migraine in pregnancy and breastfeeding. In: Wang SJ, Lau CI, editors. *Progress in Brain Research*. Elsevier; 2020. p. 275–309. (Update on Emerging Treatments for Migraine; vol. 255).
78. Sances G, Granella F, Nappi R, Fignon A, Ghiotto N, Polatti F, et al. Course of Migraine During Pregnancy and Postpartum: A Prospective Study. *Cephalalgia*. 2003 Apr 1;23(3):197–205.
79. Silberstein SD. Headaches in pregnancy. *Neurol Clin*. 2004 Nov 1;22(4):727–56.
80. Bridge F, Butzkueven H, Van der Walt A, Jokubaitis VG. The impact of menopause on multiple sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2023 Aug 1;22(8):103363.
81. Karageorgiou V, Lambrinoudaki I, Goulis DG. Menopause in women with multiple sclerosis: A systematic review. *Maturitas*. 2020 May 1;135:68–73.
82. Sparaco M, Bonavita S. The role of sex hormones in women with multiple sclerosis: From puberty to assisted reproductive techniques. *Front Neuroendocrinol*. 2021 Jan 1;60:100889.
83. Chakraborty B, Byemerwa J, Krebs T, Lim F, Chang CY, McDonnell DP. Estrogen Receptor Signaling in the Immune System. *Endocr Rev*. 2023 Feb 1;44(1):117–41.

84. Krause DN, Warfvinge K, Haanes KA, Edvinsson L. Hormonal influences in migraine — interactions of oestrogen, oxytocin and CGRP. *Nat Rev Neurol*. 2021 Oct;17(10):621–33.
85. Strasser A, Puthalakath H, O'Reilly LA, Bouillet P. What do we know about the mechanisms of elimination of autoreactive T and B cells and what challenges remain. *Immunol Cell Biol*. 2008;86(1):57–66.
86. Rodríguez Murúa S, Farez MF, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2022 Jan 24;17:121–39.
87. Tarlinton RE, Martynova E, Rizvanov AA, Khaiboullina S, Verma S. Role of Viruses in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Viruses*. 2020 Jun 13;12(6):643.
88. Vasileiou ES, Fitzgerald KC. Multiple Sclerosis Pathogenesis and Updates in Targeted Therapeutic Approaches. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023 Sep 1;23(9):481–96.
89. Liu R, Du S, Zhao L, Jain S, Sahay K, Rizvanov A, et al. Autoreactive lymphocytes in multiple sclerosis: Pathogenesis and treatment target. *Front Immunol*. 2022 Sep 23;13:996469.
90. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primer*. 2018 Nov 8;4(1):1–27.
91. Faissner S, Plemel JR, Gold R, Yong VW. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov*. 2019 Dec;18(12):905–22.
92. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019 Jun;25(3):596.
93. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016 Jul 1;139(7):1987–93.
94. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018 Feb 1;17(2):174–82.
95. Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. *Brain*. 2014 Jan 1;137(1):232–41.
96. Lai J, Dilli E. Migraine Aura: Updates in Pathophysiology and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020 May 19;20(6):17.
97. Lucas C. Migraine with aura. *Rev Neurol (Paris)*. 2021 Sep 1;177(7):779–84.
98. Ferrari MD, Goadsby PJ, Burstein R, Kurth T, Ayata C, Charles A, et al. Migraine. *Nat Rev Dis Primer*. 2022 Jan 13;8(1):1–20.
99. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache J Head Face Pain*. 2018;58(S1):4–16.
100. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev*. 2017 Apr;97(2):553–622.
101. Husain F, Pardo G, Rabadi M. Headache and Its Management in Patients With Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2018 Mar 24;20(4):10.
102. Adamczyk B, Morawiec N, Boczek S, Dańda K, Herba M, Spyra A, et al. Headache in Multiple Sclerosis: A Narrative Review. *Medicina (Mex)*. 2024 Mar 30;60(4):572.
103. Gee JR, Chang J, Dublin AB, Vijayan N. The Association of Brainstem Lesions With Migraine-Like Headache: An Imaging Study of Multiple Sclerosis. *Headache J Head Face Pain*. 2005;45(6):670–7.
104. Mokhtar M, Singh P. Neuroanatomy, Periaqueductal Gray. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
105. Papadopoulou A, Naegelin Y, Weier K, Amann M, Hirsch J, Von Felten S, et al. MRI characteristics of periaqueductal lesions in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2014 Jul;3(4):542–51.
106. Pravata E, Riccitelli GC, Sestieri C, Sacco R, Cianfoni A, Gobbi C, et al. Migraine in Multiple Sclerosis Patients Affects Functional Connectivity of the Brain Circuitry Involved in Pain Processing. *Front Neurol*. 2021 Aug 12;12.

107. Kursun O, Yemisci M, van den Maagdenberg AMJM, Karatas H. Migraine and neuroinflammation: the inflammasome perspective. *J Headache Pain*. 2021 Jun 10;22(1):55.
108. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin Gene-Related Peptide: Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2014 Oct;94(4):1099–142.
109. Merkler D, Klinker F, Jürgens T, Glaser R, Paulus W, Brinkmann BG, et al. Propagation of spreading depression inversely correlates with cortical myelin content. *Ann Neurol*. 2009 Sep;66(3):355–65.
110. Pakpoor J, Handel AE, Giovannoni G, Dobson R, Ramagopalan SV. Meta-Analysis of the Relationship between Multiple Sclerosis and Migraine. *PLOS ONE*. 2012 Sep 14;7(9):e45295.
111. Gelfand AA, Gelfand JM, Goadsby PJ. Migraine and multiple sclerosis: Epidemiology and approach to treatment. *Mult Scler Relat Disord*. 2013 Apr 1;2(2):73–9.
112. Arima Y, Kamimura D, Atsumi T, Harada M, Kawamoto T, Nishikawa N, et al. A pain-mediated neural signal induces relapse in murine autoimmune encephalomyelitis, a multiple sclerosis model. Rath S, editor. *eLife*. 2015 Jul 20;4:e08733.
113. Kister I, Munger KL, Herbert J, Ascherio A. Increased risk of multiple sclerosis among women with migraine in the Nurses' Health Study II. *Mult Scler J*. 2012;18(1):90–7.
114. Hamamcı M, Göcmen AY, Say B, Alpua M, Badem ND, Ergün U, et al. Why do multiple sclerosis and migraine coexist? *Mult Scler Relat Disord*. 2020 May 1;40:101946.
115. Wijeratne T, Murphy MJ, Wijeratne C, Martelletti P, Karimi L, Apostolopoulos V, et al. Serial systemic immune inflammation indices: markers of acute migraine events or indicators of persistent inflammatory status? *J Headache Pain*. 2025 Jan 10;26(1):7.
116. Mann CLA, Davies MB, Boggild MD, Alldersea J, Fryer AA, Jones PW, et al. Glutathione S-transferase polymorphisms in MS. *Neurology*. 2000 Feb 8;54(3):552–552.
117. Saygi S, Erol I, Alehan F, Yalçın YY, Kubat G, Ataç FB. Superoxide dismutase and catalase genotypes in pediatric migraine patients. *J Child Neurol*. 2015;30(12):1586–90.
118. Gasperoni F, Turini P, Agostinelli E. A novel comprehensive paradigm for the etiopathogenesis of multiple sclerosis: therapeutic approaches and future perspectives on its treatment. *Amino Acids*. 2019 May 1;51(5):745–59.
119. Ong JC, Taylor HL, Park M, Burgess HJ, Fox RS, Snyder S, et al. Can Circadian Dysregulation Exacerbate Migraines? *Headache*. 2018 May 4;58(7):1040.
120. Imai N. Molecular and Cellular Neurobiology of Circadian and Circannual Rhythms in Migraine: A Narrative Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 13;24(12):10092.
121. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018 Feb 1;17(2):162–73.
122. Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(8):501–14.
123. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia Int J Headache*. 2018 Jan;38(1):1–211.
124. Sparaco M, Bonavita S. Clinical Insights and Radiological Features on Multiple Sclerosis Comorbid with Migraine. *J Clin Med*. 2025 Jan 16;14(2):561.
125. Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, Apostolos-Pereira SL, Carneiro MAD, Chikota EM, et al. Migraine in 746 patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Sep 23;77:617–21.
126. Fiest KM, Fisk JD, Patten SB, Tremlett H, Wolfson C, Warren S, et al. Comorbidity is associated with pain-related activity limitations in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015 Sep 1;4(5):470–6.
127. Kister I, Caminero AB, Monteith TS, Soliman A, Bacon TE, Bacon JH, et al. Migraine is comorbid with multiple sclerosis and associated with a more symptomatic MS course. *J Headache Pain*. 2010 Oct;11(5):417–25.

128. Graziano E, Hagemeyer J, Weinstock-Guttman B, Ramasamy DP, Zivadinov R. Increased contrast enhancing lesion activity in relapsing–remitting multiple sclerosis migraine patients. *NeuroImage Clin.* 2015 Aug 1;9:110–6.
129. Salter A, Lancia S, Kowalec K, Fitzgerald KC, Marrie RA. Comorbidity and Disease Activity in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2024 Nov;81(11):1170–7.
130. Villani V, Prosperini L, Pozzilli C, Salvetti M, Sette G. Quality of life of multiple sclerosis patients with comorbid migraine. *Neurol Sci.* 2011 May 1;32(1):149–51.
131. Dobrynina LA, Suslina AD, Gubanova MV, Belopasova AV, Sergeeva AN, Evers S, et al. White matter hyperintensity in different migraine subtypes. *Sci Rep.* 2021 May 25;11:10881.
132. Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, Applebee A, Skidd PM, Howard DB, et al. The contemporary spectrum of multiple sclerosis misdiagnosis. *Neurology.* 2016 Sep 27;87(13):1393–9.
133. Sîrbu CA, Rotaru AR, Antochi FA, Plesa A, Manole AM, Roceanu AM. Headache and Other Pain Syndromes in Multiple Sclerosis: A Narrative Review. *Life.* 2024 Jan 5;14(1):87.
134. Solomon AJ, Schindler MK, Howard DB, Watts R, Sati P, Nickerson JP, et al. “Central vessel sign” on 3T FLAIR* MRI for the differentiation of multiple sclerosis from migraine. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015 Dec 16;3(2):82–7.
135. Elmazny A, Hamdy SM, Abdel-Naseer M, Shalaby NM, Shehata HS, Kishk NA, et al. Interferon-Beta-Induced Headache in Patients with Multiple Sclerosis: Frequency and Characterization. *J Pain Res.* 2020 Mar 11;13:537–45.
136. Mantia LL, D’Amico D, Rigamonti A, Mascoli N, Bussone G, Milanese C. Interferon treatment may trigger primary headaches in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J.* 2006 Aug 1;12(4):476–80.
137. Fragoso YD, Adoni T, Gomes S, Goncalves MVM, Matta AP da C, Mendes MF, et al. Persistent Headache in Patients With Multiple Sclerosis Starting Treatment With Fingolimod. *Headache J Head Face Pain.* 2015;55(4):578–9.
138. Mavridis T, Papagiannakis N, Breza M, Vavougiou GD, Patas K, Daponte A, et al. B-Cell Targeted Therapies in Patients with Multiple Sclerosis and Incidence of Headache: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med.* 2022 Sep 8;12(9):1474.
139. Śladowska K, Kawalec P, Holko P, Osiecka O. Comparative safety of high-efficacy disease-modifying therapies in relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *Neurol Sci.* 2022 Sep 1;43(9):5479–500.
140. Hauser SL, Cree BAC. Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *Am J Med.* 2020 Dec;133(12):1380-1390.e2.
141. Yamout B, Al-Jumah M, Sahraian MA, Almalik Y, Khaburi JA, Shalaby N, et al. Consensus recommendations for diagnosis and treatment of Multiple Sclerosis: 2023 revision of the MENACTRIMS guidelines. *Mult Scler Relat Disord.* 2024 Mar 1;83:105435.
142. Burch R. Acute Treatment of Migraine. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2024 Apr;30(2):344.
143. Puledra F, Sacco S, Diener HC, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia.* 2024 Sep 1;44(9):03331024241269735.
144. Tronvik E, Giri S, Young W. Chapter 5 - Preventive treatment of migraine: Non-specific oral agents. In: Swanson JW, Matharu M, editors. *Handbook of Clinical Neurology.* Elsevier; 2024. p. 67–86. (Migraine Management; vol. 199).
145. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives NJ, et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ Open.* 2019 Jul 1;9(7):e027953.
146. Lipton RB. Preventive Treatment of Migraine. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2024 Apr;30(2):364.

147. Gebhardt M, Kropp P, Hoffmann F, Zettl UK. Headache at the Time of First Symptom Manifestation of Multiple Sclerosis: A Prospective, Longitudinal Study. *Eur Neurol*. 2018 Oct 26;80(3–4):115–20.
148. Gonzalez-Martinez A, Bose G, Chitnis T. Anti-CGRP therapies for migraine in multiple sclerosis patients. *Mult Scler J*. 2022 Nov 1;28(13):2149–50.
149. Rossetti I, Zambusi L, Finardi A, Bodini A, Provini L, Furlan R, et al. Calcitonin gene-related peptide decreases IL-1 β , IL-6 as well as Ym1, Arg1, CD163 expression in a brain tissue context-dependent manner while ameliorating experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol*. 2018 Oct 15;323:94–104.
150. Pistolesi A, Molli A, De Cesaris F, Chiarugi A, Buonvicino D. The anti-CGRP mAb Fremanezumab reverts the anti-inflammatory effects of CGRP *in vitro* but does not alter disease evolution in a mouse model of progressive multiple sclerosis. *Eur J Pharmacol*. 2025 May 15;995:177415.
151. Ramanujam R, Hedström AK, Manouchehrinia A, Alfredsson L, Olsson T, Bottai M, et al. Effect of Smoking Cessation on Multiple Sclerosis Prognosis. *JAMA Neurol*. 2015 Oct 1;72(10):1117–23.
152. de Falco FA, de Falco A. Migraine with aura: which patients are most at risk of stroke? *Neurol Sci*. 2015 May 1;36(1):57–60.
153. Wu J, Alfredsson L, Olsson T, Hillert JA, Hedström AK. Obesity Affects Disease Activity and Progression, Cognitive Functioning, and Quality of Life in People With Multiple Sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2025 Jan;12(1):e200334.
154. Di Vincenzo A, Beghetto M, Vettor R, Tana C, Rossato M, Bond DS, et al. Effects of Surgical and Non-surgical Weight Loss on Migraine Headache: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2020 Jun 1;30(6):2173–85.
155. Boltjes R, Knippenberg S, Gerlach O, Hupperts R, Damoiseaux J. Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: an expert opinion based on the review of current evidence. *Expert Rev Neurother*. 2021 Jun;21(6):715–25.
156. Long R, Zhu Y, Zhou S. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jan 18;98(3):e14099.
157. Muñoz-Jurado A, Escribano BM, Caballero-Villarraso J, Galván A, Agüera E, Santamaría A, et al. Melatonin and multiple sclerosis: antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulator mechanism of action. *Inflammopharmacology*. 2022;30(5):1569–96.
158. Bronzini M, Maglione A, Rosso R, Matta M, Masuzzo F, Rolla S, et al. Feeding the gut microbiome: impact on multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2023 May 25;14:1176016.
159. Arzani M, Jahromi SR, Ghorbani Z, Vahabizad F, Martelletti P, Ghaemi A, et al. Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review. *J Headache Pain*. 2020 Feb 13;21(1):15.
160. Naseri A, Nasiri E, Sahraian MA, Daneshvar S, Talebi M. Clinical Features of Late-Onset Multiple Sclerosis: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021 May 1;50:102816.
161. Poursadeghfard M, Houshyar N, Salehi MS, Hooshmandi E, Bayat M. Prevalence pattern and associations of migraine headaches in multiple sclerosis: Insights from a large-scale cross-sectional study. *Mult Scler Relat Disord*. 2025 May 1;97:106395.
162. Maroufi H, Moghadasi AN, Rezaei-Aliabadi H, Sahraian MA, Eskandarieh S. Medical history risk factors in primary progressive multiple sclerosis: A case-control study. *Curr J Neurol*. 2021 Apr 4;20(2):86–94.
163. Schoeps VA, Smith JB, Langer-Gould A. Migraines, the multiple sclerosis prodrome, and multiple sclerosis susceptibility. *Mult Scler J*. 2025 Feb 19;13524585251318293.
164. Göbel K, Ruck T, Meuth SG. Cytokine signaling in multiple sclerosis: Lost in translation. *Mult Scler J*. 2018 Apr 1;24(4):432–9.

165. Edvinsson L, Haanes KA, Warfvinge K. Does inflammation have a role in migraine? *Nat Rev Neurol*. 2019 Aug;15(8):483–90.
166. Correale J, Gaitán MI, Ysraelit MC, Fiol MP. Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. *Brain*. 2017 Mar 1;140(3):527–46.
167. Zhang W, Cheng Z, Fu F, Zhan Z. Prevalence and clinical characteristics of white matter hyperintensities in Migraine: A meta-analysis. *NeuroImage Clin*. 2023 Jan 3;37:103312.
168. Eisele P, Fischer K, Szabo K, Platten M, Gass A. Characterization of Contrast-Enhancing and Non-contrast-enhancing Multiple Sclerosis Lesions Using Susceptibility-Weighted Imaging. *Front Neurol*. 2019 Oct 18;10.
169. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017 Jan 19;376(3):209–20.
170. Mason A, Fragapane L, Toledo-Nieves Z, Moreo N, Aungst A, Robertson D, et al. Use of Calcitonin Gene-Related Peptide Monoclonal Antibodies for the Treatment of Migraines in Individuals With Multiple Sclerosis. *Int J MS Care*. 2024;26(3):104–7.
171. Nociti V, Romozzi M, Annovazzi P, Fantozzi R, Tortorella C, Vercellino M, et al. Effectiveness, safety, and impact on multiple sclerosis course of anti-CGRP monoclonal antibodies. *J Neurol Sci*. 2025 Feb 15;469:123392.

PRIEDAI

1 priedas. Tarpinis atsiskaitymas

4 priedas. Tarpinis atsiskaitymas. Pildo studentas ir vadovas
TARPINIS BAIGIAMOJO DARBO RENGIMO ATSISKAITYMAS

Studijų programa: Medicina, kursas: VI

Studentas: Jonas Navalinskas, parašas



Baigiamojo darbo tema: Išsėtinė sklerozė ir migrena: klinikinis atvejis.

Vadovas: doc. dr. Rasa Kizlaitienė, katedra, klinika ar institutas Neurologijos ir neurochirurgijos klinika.

TRUMPAS ATLIKTO DARBO APRAŠYMAS, ĮGYVENDINTI PLANAI

Sudėliotas magistrinio darbo rašymo planas. Pradėtas klinikinio atvejo aprašymo leidimo gavimo procesas. Pradėti rinkti ir analizuoti literatūros šaltiniai, atitinkantys baigiamojo darbo temą. Susipažinta su parinktu klinikiu atveju, išskirtos pagrindinės problemos tolimesniam jo nagrinėjimui.

Studento numatomi darbo planai, apimtis, kylantys sunkumai ir galimi sprendimai, studento lūkesčiai vadovui ar konsultantui, darbo rengimo sunkumų ir privalumų refleksijos.

Numatoma tęsti literatūros apžvalgą, konkretizuojant straipsnius pagal iškeltas klinikinio atvejo problemas. Siekiama plačiau susipažinti su klinikiu atveju, ieškant papildomų sąlyčio taškų su nagrinėjama literatūra. Tikimasi laikytis sudėlioto magistrinio darbo rašymo plano ir preliminarinių terminų.

Vadovo lūkesčiai ir atlikto darbo vertinimas – grįžtamasis ryšys, numatomi darbo atlikimo terminai

*Baigiamojo darbo rengimo
vykdymas pagal planą.*

Vadovo parašas



2 priedas. VULSK sutikimas dėl paciento duomenų naudojimo



VIEŠOJI ĮSTAIGA VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ SANTAROS KLINIKOS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto
Dekanui prof. D. Jatužiui
mf@mf.vu.lt

2025-02-21 Nr. SR- 1211
| 2025-02-19 Nr. GR-1697

jonas.navalinskas@gmail.com

DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso medicinos studijų programos studentas **Jonas Navalinskas** rengdamas mokslinį darbą „Išsėtinė sklerozė ir migrena: klinikinis atvejis“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentui teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė R. Kizlaitienė.

Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorė valdymui

Jolita Jakutienė