

Migraine and Stroke

พญ.เพชรรัตน์ ดุสิตานนท์
นายแพทย์เชี่ยวชาญ
งานประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
โรงพยาบาลราชวิถี

Petcharat Dusitanond, MD

Neurology unit,
Department of medicine,
Rajavithi hospital

Corresponding author:

Petcharat Dusitanond, MD

Neurology unit,
Department of medicine,
Rajavithi hospital
2 ถนนราชวิถี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี
กรุงเทพ10400
Email: petcharatdusitanond@gmail.com

Abstract

Migraine and stroke may be related. From epidemiological data, patients who had migraine with aura had 2-fold increased risk of ischemic stroke and 1.5 fold increased risk of hemorrhagic stroke. Several hypotheses explained the association between both conditions including polymorphism of many genes, thrombophilia factors, abnormal vascular reactivity, cortical spreading depression and increased risk factors for cardiovascular diseases. Patient with migraine with aura were associated with increased deep white matter hyperintensities and usually had multiple lesions. Differential diagnosis between aura of migraine and transient ischemic attack is difficult in some patients. If the diagnosis is uncertain, physical examination and further investigations are recommended. Aspirin is indicated when thrombosis is found. Management of ischemic stroke patients who also had migraine is the same as other ischemic stroke patients. Migraine without aura patients were not associated with increased risk of stroke or slightly increased, so there is no specific treatment other than acute and preventive treatment for migraine when there is indication. For migraine with aura patients, search for modified cardiovascular risk factors and manage those risks. (*J Thai Stroke Soc. 2016; 15 (2): 82-104.*)

Keywords: migraine, stroke, migraine without aura, migraine with aura, ischemic stroke, hemorrhagic stroke

โรคปวดศีรษะไมเกรนและโรคหลอดเลือดสมอง

บทนำ

โรคปวดศีรษะไมเกรนเป็นโรคปวดศีรษะปฐมภูมิที่พบได้บ่อย คือประมาณร้อยละ 20 ของประชากรทั่วไป พบมากในเพศหญิง แบ่งเป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำ (migraine without aura) คือมีอาการปวดศีรษะข้างเดียว ปวดตุบๆ ความรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมาก และเมื่อมีการทำกิจกรรมต่างๆจะปวดมากขึ้น ปวดศีรษะครั้งละ 4-72 ชั่วโมง มีอาการคลื่นไส้และหรือกลัวแสงจ้าและกลัวเสียงดังร่วมด้วย โรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำนี้ พบประมาณร้อยละ 70 และโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำ (migraine with aura) คือมีอาการเห็นแสงผิดปกติ รู้สึกเป็นเหน็บหรือชา หรือมีอาการทางระบบประสาทอื่นๆที่ผิดไปจากปกติและหายได้เอง มักเป็นซีกหนึ่งของร่างกาย อาการเกิดขึ้นอย่างช้าๆในเวลา 5 นาทีขึ้นไปและเป็นอยู่นาน 5-60 นาที หรือมีอาการสองอย่างขึ้นไปต่อเนื่องกัน มักตามมาด้วยอาการปวดศีรษะแบบไมเกรนภายใน 60 นาที² โรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำพบประมาณร้อยละ 30

ในช่วงเวลาที่ผ่านมา มีหลายการศึกษาที่แสดงถึงความเชื่อมโยงระหว่างโรคปวดศีรษะไมเกรนและโรคหลอดเลือดสมอง³⁻¹³ โดยพบว่าผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดมากกว่าคนทั่วไปถึงสองเท่า¹⁴⁻¹⁶ ผู้ป่วยเพศหญิงอายุน้อยกว่า 45 ปีที่สูบบุหรี่และหรือใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมของเอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจน ผู้ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนบ่อยๆหรือผู้ที่มีอาการปวดศีรษะมาภายใน 1 ปีจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดเพิ่มขึ้น^{6,7,11,13,15,17} สำหรับผู้ป่วยเพศหญิงอายุ 45-49 ปีที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคสมองขาดเลือดเฉพาะในผู้ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงอื่นๆต่อการเกิดโรคหลอดเลือด เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ระดับไขมันในเลือดสูง^{6,9,11,13,18} ในขณะที่โรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือด³ นอกจากนี้ โรคปวดศีรษะไมเกรนยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองประมาณ 1.5

เท่า^{6,19} โรคหลอดเลือดสมองที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำจะเป็นชนิดที่มีหย่อมเนื้อสมองตายขนาดเล็ก (lacunar infarction) จึงฟื้นตัวได้ดี^{11,20} ข้อมูลในเพศชายซึ่งแสดงถึงความเชื่อมโยงระหว่างโรคปวดศีรษะไมเกรนและโรคหลอดเลือดสมองมีน้อย จึงยังไม่สามารถจะบอกความสัมพันธ์ระหว่างสองภาวะนี้ได้

เนื่องจากโรคปวดศีรษะไมเกรนและโรคหลอดเลือดสมองมีอาการบางอย่างคล้ายกันหรือเหมือนกันได้ เช่น ในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำ นอกจากอาการปวดศีรษะแล้ว จะมีอาการนำก่อนปวดศีรษะ ได้แก่ อาการนำทางตา (visual aura) เห็นแสงระยิบระยับตามด้วยอาการเห็นภาพมืดไป อาการนำทางการรับความรู้สึก (sensory aura) มีอาการชาแบบเป็นเหน็บ อาการอ่อนแรงครึ่งซีกที่พบในโรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีอาการอ่อนแรงครึ่งซีก (hemiplegic migraine) อาการของความผิดปกติที่ก้านสมองที่พบในโรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีอาการนำที่ก้านสมอง (migraine with brainstem aura) และผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนบางรายที่มีอาการนำเป็นเวลานาน อาการเหล่านี้ทำให้การวินิจฉัยแยกโรคจากโรคหลอดเลือดสมองทำได้ลำบากขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดก็อาจมีอาการปวดศีรษะหรือมีอาการบางอย่างเหมือนอาการนำของโรคปวดศีรษะไมเกรนได้ โดยเฉพาะเมื่ออาการเกิดขึ้นชั่วคราวแล้วดีขึ้นจนเป็นปกติ ทำให้การวินิจฉัยลำบากขึ้น

ในบทความนี้จะกล่าวถึงระบาดวิทยาของความสัมพันธ์ระหว่างโรคปวดศีรษะไมเกรนและโรคหลอดเลือดสมองทั้งภาวะสมองขาดเลือดและภาวะเลือดออกในสมอง สมมติฐานต่างๆที่เกี่ยวข้องกับความเชื่อมโยงกันระหว่างสองโรคนี้ เช่น ปัจจัยด้านพันธุกรรมและปัจจัยอื่นๆ ความผิดปกติที่พบในภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กสมองในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรน อาการและการวินิจฉัยแยกโรคกับโรคอื่นๆที่มีอาการคล้ายโรคปวดศีรษะไมเกรน ตลอดจนแนวทางการให้คำแนะนำและการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนร่วมด้วย

1. ระบาดวิทยาของโรคหลอดเลือดสมองและโรคหัวใจและหลอดเลือด

1.1 โรคหลอดเลือดสมองและโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด

การศึกษาที่เป็นการทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างโรคหลอดเลือดสมองกับโรคหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ โรคหลอดเลือดสมอง โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ประกอบด้วย การศึกษาที่เป็น case-control และ cohort ซึ่งมีความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานผู้ป่วยและคำจำกัดความที่ใช้สำหรับโรคหัวใจและหลอดเลือด มีดังนี้ การศึกษาจำนวน 9 การศึกษาในผู้ที่มีโรคหลอดเลือดสมองพบมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 1.73 เท่าต่อภาวะสมองขาดเลือด และเมื่อทำการวิเคราะห์เพิ่มเติมพบว่าผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดที่มีอาการนำมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นอย่างน้อยมีนัยสำคัญคือ 2.16 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับคนทั่วไป ในขณะที่ผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดที่ไม่มีอาการนำมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 1.23 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับคนทั่วไป เพศหญิงมีความเสี่ยง 2.08 เท่า ในขณะที่เพศชายมีความเสี่ยง 1.37 เท่า ปัจจัยอื่นที่เพิ่มความเสี่ยงของเพศหญิงในการเกิดภาวะสมองขาดเลือด คือ อายุน้อยกว่า 45 ปี สูบบุหรี่ ไขมันคอเลสเตอรอล การศึกษาจำนวน 8 การศึกษาในผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองพบว่ามีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 1.12 เท่า และการศึกษา 5 การศึกษาในผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองพบความเสี่ยงจากการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 1.03 เท่า และหนึ่งการศึกษาในเพศหญิงที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดที่มีอาการนำพบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 2 เท่าต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด สรุปจากการศึกษานี้ได้ว่าผู้ที่มีโรคหลอดเลือดสมองจะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือด 2 เท่า ซึ่งชัดเจนในผู้ที่มีโรคหลอดเลือดสมองชนิดที่มีอาการนำและไม่พบว่าโรคหลอดเลือดสมองสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดและการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือจำนวนการศึกษาไม่มาก

พอที่จะบอกความเสี่ยงที่จะเกิดขึ้นในผู้ที่มีโรคหลอดเลือดสมองแต่ละชนิดได้ นอกจากนี้ผู้ที่มีโรคหลอดเลือดสมองจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราวมากกว่าภาวะสมองขาดเลือด และไม่พบความเชื่อมโยงกับการเกิดเลือดออกในสมอง¹⁵

การศึกษา cohort ในผู้ป่วยวัยกลางคนที่มีโรคหลอดเลือดสมองกับการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ใช่โรคหลอดเลือดและสาเหตุอื่นๆ ทั้งหมด ศึกษาในประชากรที่เมืองเรคจาวิก (Rekjavic) ประเทศไอซ์แลนด์ จำนวน 18,725 ราย เพศชาย 9,044 ราย เพศหญิง 9,681 ราย อายุเฉลี่ย 52.8 ปี (33-81ปี) ร้อยละ 11 เป็นโรคหลอดเลือดสมอง ประกอบด้วยโรคหลอดเลือดสมองชนิดที่ไม่มีอาการนำร้อยละ 3 ชนิดที่มีอาการนำร้อยละ 8 ระยะเวลาการติดตามเฉลี่ย 25.9 ปี (0.1-40.2 ปี) มีผู้เสียชีวิตทั้งหมด 10,358 ราย เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 4,325 ราย กลุ่มที่มีอาการหลอดเลือดทั้งจากหลอดเลือดและจากสาเหตุอื่นๆ มีอายุน้อยกว่าผู้ที่ไม่ปวดศีรษะอย่างมีนัยสำคัญ ผลการศึกษาพบว่าผู้ที่มีโรคหลอดเลือดสมองชนิดที่มีอาการนำมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด 1.27 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีอาการปวดศีรษะ โดยเป็นความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นจากการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ 1.28 เท่าและโรคหลอดเลือดสมอง 1.40 เท่า เพศชายมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดสูงกว่าเพศหญิงเล็กน้อย ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือไม่ได้นำผู้ที่มีโรคหลอดเลือดน้อยกว่า 1 ครั้งต่อเดือนเข้าร่วมการศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษาจึงมีแต่ผู้ที่มีอาการปวดศีรษะค่อนข้างบ่อย²¹

การศึกษา cohort แบบศึกษาไปข้างหน้าในเพศหญิงเพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างโรคหลอดเลือดสมองและการเกิดโรคหลอดเลือด ได้แก่ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดต่างๆ การศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 115,541 ราย อายุ 25-42 ปี ไม่มีโรคหลอดเลือดใดๆ และมีผู้เป็นโรคหลอดเลือดสมอง 17,531 รายตอนเริ่มการศึกษา และเพิ่มอีก 6,389 รายระหว่างการติดตาม เมื่อติดตามไปมากกว่า 20 ปี พบว่าเกิดโรคหลอดเลือด 1,329 ครั้ง และ 223 รายเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือด ผลการศึกษาพบว่าผู้ที่มีโรคหลอดเลือดสมองจะมีความ

เสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดภาวะสมองขาดเลือด อาการเจ็บแน่นหน้าอกหรือต้องทำหัตถการเกี่ยวกับหลอดเลือดโคโรนารีเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด นอกจากนี้พบว่าผู้ที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคที่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมากกว่า ได้แก่ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง มีประวัติครอบครัวเป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ดัชนีมวลกาย 30 ขึ้นไป สูบบุหรี่ และมีแนวโน้มการใช้แอสไพรินพาราเซตามอล และยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์มากกว่า เมื่อได้ตัดปัจจัยที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดเหล่านี้แล้ว ก็ยังพบว่าโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดอยู่ จึงอธิบายว่าน่าจะเป็นจากพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นที่หลอดเลือดทุกส่วนในร่างกาย ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ ไม่มีข้อมูลว่าผู้ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนเป็นชนิดที่มีอาการนำหรือไม่²²

1.2 โรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด

โรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดชนิดที่มีอาการนำมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดมากกว่าคนทั่วไปถึงสองเท่า¹⁴⁻¹⁶ โดยเฉพาะผู้ที่อายุน้อยกว่า 45 ปี พบว่าโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดเป็นสาเหตุของภาวะสมองขาดเลือดร้อยละ 1-5²³⁻²⁷ การสูบบุหรี่และหรือใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมของเอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจนจะยิ่งทำให้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น^{6,11,13,15,17} สำหรับเพศหญิงอายุ 45-49 ปีที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดชนิดที่มีอาการนำมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดเฉพาะในผู้ที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือด เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ระดับไขมันในเลือดสูง^{6,9,11,13,18} ในขณะที่โรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดชนิดที่ไม่มีอาการนำไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือด³ ถึงแม้โรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดชนิดที่มีอาการนำจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือด แต่ในเพศหญิงอายุ 25-30 ปีมีโอกาสเกิดภาวะสมองขาดเลือดน้อยมาก ค่าความเสี่ยงสัมบูรณ์ (absolute risk) ประมาณ 3 ต่อ 100,000 คนต่อปี ดังนั้นความเสี่ยงในการเกิดภาวะสมองขาดเลือดในผู้ที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดชนิดที่มีอาการนำจะมีค่าความเสี่ยงสัมบูรณ์ 9 ต่อ 100,000 คน

ต่อปี และผู้ที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดชนิดที่มีอาการนำที่เข้ายาคูมก้าเนดชนิดเอสโตรเจนผสมโปรเจสโตรเจนจะมีค่าความเสี่ยงสัมบูรณ์ 18 ต่อ 100,000 คนต่อปี^{28,29} หญิงตั้งครรภ์ที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดจะเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าผู้ที่ไม่ใช่โรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดถึง 15 เท่า โดยจะเกิดภาวะสมองขาดเลือดเพิ่มขึ้นประมาณ 30 เท่า³⁰ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้มีข้อจำกัดเนื่องจากการวิเคราะห์ข้อมูลจากรหัส ICD-9 ที่บันทึกไว้ในแบบฟอร์มเมื่อผู้ป่วยกลับบ้าน จึงไม่ทราบว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดหรือเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดชนิดอื่นไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับอาการและความถี่ของอาการปวดศีรษะ ไม่ทราบว่าเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดเป็นชนิดที่มีอาการนำหรือไม่ นอกจากนี้อาการปวดศีรษะที่เกิดขึ้นอาจเป็นจากโรคหลอดเลือดสมองเอง เนื่องจากผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดมีอาการปวดศีรษะได้ร้อยละ 25³¹ โรคหลอดเลือดสมองที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดชนิดที่มีอาการนำจะเป็นชนิดที่มีหย่อมเนื้อสมองตายขนาดเล็ก (lacunar infarction) ไม่ได้เป็นจากหลอดเลือดแดงแข็งและตีบตัน (atherothrombotic) หรือจากลิ่มเลือดจากหัวใจ (cardioembolic) จึงฟันตัวได้ดี^{11,20} โรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดชนิดที่มีอาการนำสัมพันธ์กับภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราวและภาวะสมองขาดเลือดที่ฟันตัวดี (modified Rankin scale 0-1)^{11,20}

สำหรับโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดที่เป็นเหตุให้เกิดภาวะสมองขาดเลือด (migrainous infarction) นั้นผู้ป่วยจะมีอาการนำของโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือด 1 อย่างขึ้นไป ร่วมกับมีบริเวณของสมองขาดเลือดที่เห็นจากภาพถ่ายสมองในตำแหน่งที่ทำให้เกิดอาการนำร่วมกับมีอาการปวดศีรษะแบบไมเกรนและเกิดขึ้นในผู้ที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดชนิดที่มีอาการนำโดยอาการที่เป็นเหมือนกับครั้งก่อนหน้า ยกเว้นว่าอาการนำ 1 อย่างขึ้นไปนั้นเป็นนานกว่า 60 นาทีโดยไม่สามารถอธิบายจากสาเหตุอื่น ๆ ได้² โรคหลอดเลือดหัวใจขาดเลือดที่เป็นเหตุให้เกิดภาวะสมองขาดเลือดนี้มีอุบัติการณ์ต่ำมากคือประมาณ 0.8 ต่อ 100,000 คนต่อปี³³ ซึ่งคิดเป็นน้อยกว่าร้อยละ 1 ของภาวะสมองขาดเลือดทั้งหมด พบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย 2-3 เท่า^{34,35} ซึ่งเป็นไปตามความชุกของโรคที่พบในเพศหญิงมากกว่าและบริเวณที่เกิดภาวะสมองขาดเลือดมักเป็นบริเวณที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงยังสมองส่วนหลัง

(posterior circulation) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ฟื้นตัวดี อาการที่หลงเหลืออยู่ได้แก่ ลานสายตาคิดปกติ การรับความรู้สึกที่เสียไป อาการอ่อนแรงเล็กน้อย สำหรับผู้ที่เป็ นโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำที่กำนสมอง จะมีผลการรักษาที่แยกว่าและมีรายงานผู้เสียชีวิต³⁶

สำหรับการศึกษาในผู้ที่มีภาวะสมองขาดเลือด ร่วมกับการมีโรคปวดศีรษะไมเกรนมีดังนี้ การศึกษาในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่เมืองดิมง (Dijon) ประเทศฝรั่งเศส มีผู้ป่วยทั้งหมด 2,389 ราย ทำการศึกษาเป็น เวลา 11 ปี มีผู้ที่มีประวัติเป็นโรคปวดศีรษะไมเกรน ร้อยละ 2 เป็นเพศหญิงร้อยละ 2.8 เพศชายร้อยละ 1.1 เมื่อแยกตามชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง พบว่าผู้ที่มี ภาวะสมองขาดเลือดจากโรคเส้นเลือดขนาดใหญ่มี ประวัติโรคปวดศีรษะไมเกรนร้อยละ 1.9 สมองขาดเลือด จากโรคเส้นเลือดขนาดเล็กมีประวัติโรคปวดศีรษะ ไมเกรนร้อยละ 1.6 สมองขาดเลือดจากลิ่มเลือดหัวใจ มีประวัติโรคปวดศีรษะไมเกรนร้อยละ 1.4 และโรคปวด ศีรษะไมเกรนเป็นเหตุให้เกิดภาวะสมองขาดเลือดจำนวน 12 รายซึ่งเป็นผู้ป่วยที่อายุน้อย³³ และการศึกษาในผู้ที่มี ภาวะสมองขาดเลือดเพื่อหาความสัมพันธ์กับโรคปวด ศีรษะไมเกรนที่ทำการศึกษาในเพศหญิงอายุ 20-44 ปี พบว่าความเสี่ยงของการเกิดภาวะสมองขาดเลือดสูงขึ้น ในผู้ที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนมานานกว่า 12 ปี เป็น โรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำเป็นครั้งแรก และ ผู้ที่มีอาการปวดศีรษะมากกว่า 12 ครั้งต่อปี⁷ นอกจากนี้ การศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดอายุ 18-45 ปี เมื่อติดตามไปประมาณ 40 เดือนพบว่าผู้ที่มีโรคร่วมเป็น โรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำมีความเสี่ยงต่อ การเกิดภาวะสมองขาดเลือดซ้ำมากขึ้นเกือบ 2 เท่า³⁷ และพบว่าผู้ที่มีจุดขาดเลือดในสมองจากภาพถ่ายคลื่น แม่เหล็กมักมีโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำ มากกว่าผู้ที่ไม่ม่มีจุดขาดเลือดในสมอง ซึ่งจุดขาดเลือด ในสมองที่พบโดยไม่มีอาการนี้เป็นตัวทำนายอิสระของ การเกิดภาวะสมองขาดเลือดซ้ำ³⁸

1.3 โรคปวดศีรษะไมเกรนและภาวะเลือด ออกในสมอง

Kurth และคณะทำการศึกษา cohort ในเพศหญิง อายุ 45 ปีขึ้นไป จำนวน 27,860 รายที่ไม่สูบบุหรี่ ไม่มีโรคหลอดเลือดสมองและโรคเกี่ยวกับหลอดเลือด

อื่นๆ มีผู้ที่มีประวัติปวดศีรษะไมเกรนร้อยละ 18 ซึ่งใน กลุ่มนี้เป็นผู้ที่มีอาการปวดศีรษะในช่วง 1 ปีที่ผ่านมา ร้อยละ 70 และเป็นผู้ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ มีอาการนำร้อยละ 40 ติดตามไปเป็นเวลา 13.6 ปี พบว่าเกิดภาวะเลือดออกในสมอง 85 ราย เป็นเลือดออก ในเนื้อสมอง 44 ราย เลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมอง 36 ราย อีก 5 รายไม่สามารถแยกสองภาวะนี้ได้ จากการศึกษา นี้พบว่าผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำ ที่มีอาการปวดศีรษะในช่วง 1 ปีที่ผ่านมาเท่านั้นที่มี ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองเพิ่มขึ้น ประมาณ 2 เท่า ความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นนี้เห็นได้ชัดในผู้ที่มี เลือดออกในเนื้อสมอง ผู้ที่มีภาวะเลือดออกในสมอง ที่รุนแรงถึงแก่ชีวิตและเพศหญิงอายุ 55 ปีขึ้นไป¹⁹ ผลของการศึกษานี้ต่างจากการศึกษาที่ผ่านมาที่ไม่พบ ความสัมพันธ์ระหว่างสองภาวะนี้¹⁰ ซึ่งอาจเป็นเพราะ การศึกษานี้ใช้เวลาติดตามนานกว่า ข้อจำกัดของ การศึกษานี้คือผู้ที่เกิดภาวะเลือดออกในสมองมี จำนวนน้อย ข้อมูลจากการศึกษาโดย Kuo และคณะ เป็นการศึกษาคohort ในกลุ่มประชากรทั่วไปจำนวน 20,925 รายที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนและ 104,625 ราย ที่ไม่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรน ติดตามไปเป็นเวลา 2 ปี พบว่ากลุ่มที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนเกิดภาวะเลือดออก ในสมองประมาณ 2 เท่าของกลุ่มที่ไม่มีโรคปวดศีรษะ ไมเกรน โดยไม่ขึ้นกับว่าเป็นชนิดที่มีอาการนำหรือไม่มี อาการนำและเมื่อแยกชนิดของภาวะเลือดออกในสมอง พบว่าผู้ที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนมีเลือดออกใต้เยื่อหุ้ม สมองมากกว่า³⁹

สำหรับการศึกษาในผู้ที่มีภาวะเลือดออก ในสมองร่วมกับการมีโรคปวดศีรษะไมเกรนพบว่า ผู้ที่มีภาวะเลือดออกในเนื้อสมองมีประวัติโรคปวดศีรษะ ไมเกรนร้อยละ 3.6 ผู้ที่มีเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองมี ประวัติโรคปวดศีรษะไมเกรนร้อยละ 6.3 จากการศึกษา นี้สรุปว่าผู้ป่วยเพศหญิงที่มีภาวะเลือดออกในสมองจะมี ประวัติโรคปวดศีรษะไมเกรนมากกว่าคนทั่วไป³³ และจาก การศึกษาวิเคราะห์หรือภิมานในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะ ไมเกรนกับความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออก ในสมอง⁴⁰ จากการศึกษาทั้งหมด 8 การศึกษา เป็น การศึกษา case-control 4 การศึกษา และ cohort 4 การศึกษา ประกอบด้วยผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกในสมอง

1,600 ราย พบว่าผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นกว่ากลุ่มควบคุม 1.48 เท่า ความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกในสมองจะเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนเพศหญิงและอายุน้อยกว่า 45 ปี ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ มีข้อมูลในเพศชายน้อย จึงไม่สามารถเปรียบเทียบระหว่างเพศหญิงและเพศชายได้และไม่สามารถบอกความสัมพันธ์ระหว่างชนิดของโรคปวดศีรษะไมเกรนกับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองเนื่องจากการศึกษาที่แยกชนิดของโรคปวดศีรษะไมเกรนจำนวนน้อย^{6,19,39} และในการศึกษาวิเคราะห์ห้วงเวลานี้ไม่ได้วิเคราะห์ชนิดของภาวะเลือดออกในสมองว่าเป็นเลือดออกในเนื้อสมองหรือใต้เยื่อหุ้มสมอง เนื่องจากการศึกษาส่วนใหญ่กล่าวถึงชนิดเลือดออกใต้เยื่อหุ้มสมองเพียงอย่างเดียว⁴¹ หรือแยกชนิดของเลือดออกในเนื้อสมองหรือใต้เยื่อหุ้มสมองเฉพาะในผู้ที่เป็โรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำเท่านั้น¹⁹ ไม่ทราบข้อมูลระยะเวลาที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนและไม่ทราบว่าช่วงที่ทำการศึกษานั้นเป็นช่วงที่ผู้ป่วยมีอาการปวดศีรษะบ่อยหรือไม่มีอาการมานานมากแล้ว ระยะเวลาติดตามมีความแตกต่างกันมากตั้งแต่ 2 ถึง 13.6 ปี จึงทำให้เกิดอคติในการสรุปผลได้เพราะความสัมพันธ์ระหว่างโรคปวดศีรษะไมเกรนและภาวะเลือดออกในสมองจะเห็นได้ชัดในกรณีติดตามไปเป็นระยะเวลานานพอ¹⁹

2. สมมติฐานที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคปวดศีรษะไมเกรนและโรคหลอดเลือดสมอง

อาการของโรคปวดศีรษะไมเกรนถูกกำหนดจากอิทธิพลของสิ่งแวดล้อม⁴² พันธุกรรม^{43,44} และปัจจัยอื่นอีกหลายอย่าง ซึ่งปัจจัยต่างๆเหล่านี้มีความเกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดสมองและโรคหัวใจและหลอดเลือด ดังนี้

2.1 พันธุกรรม

การเปลี่ยนแปลง AC เป็น T ที่นิวคลีโอไทด์ 677 ในยีน MTHFR (methylentetrahydrofolate reductase) ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในการเมตะโบลิซึมของโฮโมซิสเตอีน (homocysteine) หลายการศึกษาแสดงให้เห็นว่ามีภาวะพหุสัณฐาน (polymorphism) ของยีนนี้ในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรน ทำให้ความเสี่ยงของโรคปวดศีรษะไมเกรนเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มี

อาการนำ⁴⁵⁻⁴⁷ แต่จากการศึกษาโดย Oterino และคณะทำจีโนไทป์ในผู้ที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรน 230 ราย แยกเป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำ 152 ราย ชนิดที่มีอาการนำ 78 ราย และกลุ่มควบคุมที่ไม่มีอาการปวดศีรษะ 204 ราย ไม่พบความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญระหว่างผู้ที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนกับการมีภาวะพหุสัณฐานที่ยีน MTHFR แม้ว่าภาวะพหุสัณฐานนี้จะพบในผู้ที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำบ่อยกว่าในผู้ที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำ และกลุ่มควบคุมก็ตาม⁴⁸

มีการศึกษาไม่มากนักในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนที่มีอาการนำที่ประเมินปัจจัยด้านพันธุกรรมที่จำเพาะต่อการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง หลักฐานความเชื่อมโยงชัดเจนที่สุดคือ ภาวะพหุสัณฐานในยีน MTHFR ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือด⁴⁹ แต่ผลการศึกษาในเพศหญิงที่ยีน MTHFR 677 จีโนไทป์ TT จะเป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำน้อยกว่าและไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ผู้ที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำและมีจีโนไทป์ TT จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นมากที่จะเกิดภาวะสมองขาดเลือด⁵⁰ ดังนั้น ความสำคัญของ MTHFR ในการอธิบายความเชื่อมโยงระหว่างโรคปวดศีรษะไมเกรนและโรคหัวใจและหลอดเลือดยังคงไม่ชัดเจน

ผู้ที่มี MTHFR mutation บางรายมีระดับโฮโมซิสเตอีนเพิ่มขึ้น ซึ่งระดับโฮโมซิสเตอีนในเลือดที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดขนาดเล็กในสมองจากความผิดปกติของเยื่อบุผนังหลอดเลือด⁵¹ แต่ยังไม่ได้นำการตรวจระดับโฮโมซิสเตอีนในเลือดมาใช้ในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรน เนื่องจากความบกพร่องในยีน MTHFR นี้ไม่ได้เพิ่มระดับของโฮโมซิสเตอีนในเลือดของผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรน^{52,53}

ยีนอื่นๆที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคปวดศีรษะไมเกรนและโรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ ภาวะพหุสัณฐาน D/I (deletion/insertion) ของยีน ACE (angiotensin converting enzyme) โดยพบว่าผู้ที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำที่มีจีโนไทป์ DD/DI จะมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด แต่ในผู้ที่มีจีโนไทป์ ACE II ไม่เพิ่ม

ความเสี่ยงนี้⁵⁴ และเมื่อไม่นานนี้พบว่าภาวะพหุสัญญาณใน *MEPE* (matrix extracellular phosphoglycoprotein) และ *IRX4* (iroquois homeobox 4) แสดงถึงความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือด^{49,50,55,56}

การศึกษาความสัมพันธ์ของการทำงานของยีนทั้งระบบ (Genome-Wide Association Study) การศึกษาหนึ่ง แสดงให้เห็นว่าการแปรผันของลำดับดีเอ็นเอที่มีการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์หนึ่งตัวในจีโนม (single nucleotide polypeptides) มีผลกับการเกิดโรคหลอดเลือดต่างๆ โดยที่ rs7698623 ใน *MEPE* และ rs4975709 ใน *IRX4* ในเพศหญิงที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำอาจเชื่อมโยงกับภาวะสมองขาดเลือด ส่วน rs2143678 เกี่ยวข้องกับโรคหลอดเลือดขาดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และ rs1406961 เชื่อมโยงกับการตายจากโรคหลอดเลือด นอกจากนี้ rs1047964 ยังเชื่อมโยงกับการตายจากโรคหลอดเลือดในเพศหญิงที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนทั้งชนิดที่มีอาการนำและไม่มีอาการนำ ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ จำนวนของผู้ป่วยที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนที่เกิดโรคหลอดเลือดมีจำนวนเพียง 164 ราย ข้อมูลความเชื่อมโยงที่ได้ อาจไม่เป็นจริงและผู้ป่วยเป็นผู้แจ้งชนิดของโรคปวดศีรษะไมเกรน จึงอาจไม่ตรงตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ International classification of headache disorder⁵⁷

โรคทางพันธุกรรมอื่นๆ เช่น FHM (familial hemiplegic migraine) พบได้น้อยมาก เป็นรูปแบบหนึ่งของโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำเกิดจาก mutations ของยีนที่เท่าที่ทราบแล้ว 3 ยีน ได้แก่ ยีน *CACNA1A*⁵⁸ ยีน *SCN1A*⁵⁹ และยีน *ATP1A2*⁶⁰ ทำให้เพิ่มการกระตุ้นเซลล์ประสาทและเกิด CSD (cortical spreading depression) ได้ง่ายในทำนองเดียวกับที่พบในหนูทดลองที่มี *NOTCH3* human mutations ทำให้เกิด CADASIL (Cerebral Autosomal-Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) ซึ่งเป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีรอยโรคของหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก มีอาการเฉพาะคือภาวะสมองขาดเลือด ความจำเสื่อมจากโรคของหลอดเลือด และร้อยละ 30-40 มีโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำซึ่งจะเป็นอาการแรกที่เกิดในผู้ป่วย

CADASIL จากนั้น 10-20 ปีจึงเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ทั้งสองโรคนี้มีแนวโน้มจะเกิด CSD แต่ต่างกันที่ใน FHM ไม่พบรอยโรคในสมองและอาการสำคัญคืออาการปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำ ขณะที่ CADASIL มีรอยโรคในสมองและเป็นโรคของหลอดเลือดเป็นหลัก อาจมีหรือไม่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำก็ได้

ผู้ที่ เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนที่ไม่มีโรคหัวใจและหลอดเลือดมักมีประวัติบิดามารดาที่เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดตั้งแต่อายุน้อย ซึ่งบ่งถึงความเป็นไปได้ของปัจจัยทางพันธุกรรม ซึ่งส่งผลต่อการเกิดทั้งโรคหัวใจและโรคปวดศีรษะไมเกรน ในขณะที่ ยังไม่มีข้อบ่งชี้ในการตรวจทางพันธุกรรมในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรน

2.2 ความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือดและตัวบ่งชี้ภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ (thrombophilia markers)

ผู้ป่วยที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนมีการจับตัวกันของเกล็ดเลือดมากขึ้น^{61,62} และมีระดับของปัจจัยที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดและการทำงานของปัจจัยเหล่านี้เพิ่มขึ้น เช่น endothelin¹⁶³, vWF (von Willebrand factor)⁶⁴ F1.2 (prothrombin fragment 1.2)⁶⁵ โฮโมซิสเตอีน (homocysteine)⁴⁷ และแอนติบอดีต่อ aPL (antiphospholipid)⁶⁶ โดยเฉพาะในผู้ที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมและในผู้ที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนที่เป็นเหตุให้เกิดภาวะสมองขาดเลือด^{67,68} Kontula และคณะพบว่าผู้ป่วย 6 รายใน 9 รายที่มีภาวะสมองขาดเลือดและมี FVL (factor V Leiden) mutation มีประวัติโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำร่วมด้วย ซึ่งบ่งชี้ว่าเมื่อมีสองภาวะนี้ร่วมกัน จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือด⁶⁹ Amico และคณะพบว่าผู้ที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำและผู้ที่มีภาวะสมองขาดเลือดมีของการลดลงของ APCR (Activated protein C resistance) ซึ่งทำให้มีหลอดเลือดอุดตันเพิ่มขึ้นส่วนใหญ่มีสาเหตุจาก FVL และมีการขาด protein S มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ⁷⁰ อย่างไรก็ตาม ข้อมูลนี้ไม่ได้รับการยืนยันจากการศึกษาอื่น⁷¹⁻⁷³ การเพิ่มขึ้นของ F1.2 (prothrombin fragment 1.2) ในเลือดเป็นตัวบ่งชี้ที่มีความไวและความจำเพาะต่อการสร้าง

thrombin และอาจเป็นตัวบ่งชี้ว่ามีภาวะเลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 50 ที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำมีระดับของ F1.2 ในเลือดเพิ่มขึ้น ในขณะที่ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำและกลุ่มควบคุมไม่เพิ่มขึ้น ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามีการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำบางราย⁶⁵ ข้อมูลนี้ได้รับการสนับสนุนจากการศึกษาโดย D'Amico และคณะศึกษาผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำ 24 รายและผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำ 32 รายเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่มีอาการปวดศีรษะ 57 ราย พบว่าระดับของ F1.2 ในเลือดเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนทั้งสองชนิดเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม⁴²

มีการศึกษาจำนวนไม่มากนักเกี่ยวกับระดับโฮโมซิสเตอีนที่เพิ่มขึ้นในเลือดว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะสมองขาดเลือดในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนหรือไม่⁷⁵ ซึ่งผลที่ได้ยังมีความขัดแย้งกัน ดังนี้ Hering-Hanit และคณะได้ประเมินระดับโฮโมซิสเตอีนในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำจำนวน 56 รายและผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำจำนวน 22 ราย และไม่พบความแตกต่างของความชุกของระดับโฮโมซิสเตอีนที่เพิ่มขึ้นในเลือดระหว่างสองกลุ่มนี้และกลุ่มควบคุม⁷⁶ แต่การศึกษาโดย D'Amico และคณะ ศึกษาาระดับของโฮโมซิสเตอีนในเลือดของผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าค่าเฉลี่ยระดับของโฮโมซิสเตอีนในเลือดของผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนสูงกว่ากลุ่มควบคุมและเมื่อแยกเพศชายหญิง พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในเพศชาย⁷⁷

แม้ว่าการศึกษาเกี่ยวกับสภาวะที่สนับสนุนให้เกิดการแข็งตัวของเลือดมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันอยู่ แต่มีแนวโน้มว่าผู้ที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำมีความถี่ของยีนที่ทำให้มีสภาวะที่ช่วยให้เกิดการแข็งตัวของเลือดง่ายขึ้น จึงน่าจะอธิบายเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดโรคหลอดเลือดอุดตันได้มากขึ้น โดยเฉพาะเมื่อได้รับสิ่งกระตุ้นอื่นๆ เช่น ยาคุมกำเนิด patent foramen ovale การสูบบุหรี่ ระดับไขมันในเลือดสูง เป็นต้น

การศึกษาที่มีผู้เข้าร่วมการศึกษามากกว่านี้จะช่วยทดสอบสมมุติฐานนี้ได้⁷⁸

2.3 โครงสร้างและหน้าที่ของหลอดเลือด

ในการศึกษาภาคตัดขวาง (cross-section) เพื่อประเมินโครงสร้างและหน้าที่ของหลอดเลือดในผู้ที่มีประวัติปวดศีรษะไมเกรนมานานกว่า 1 ปีและน้อยกว่า 6 ปี จำนวน 50 ราย โดยทำการศึกษาคูสมบัติของหลอดเลือดในช่วงที่ไม่มีอาการปวดศีรษะเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่เคยมีประวัติปวดศีรษะไมเกรนที่มีอายุและเพศเทียบเคียงกับผู้ป่วยจำนวน 50 ราย พบว่าความยืดหยุ่นของหลอดเลือดแดงลดลงในผู้ที่มีประวัติโรคปวดศีรษะไมเกรน⁹⁷ การศึกษา case-control ในผู้ที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำจำนวน 12 รายและกลุ่มควบคุมที่สุขภาพดี 12 ราย วัดด้วยเครื่องวัดการไหลเวียนโลหิต (plethysmography) ของเลือดที่มาเลี้ยงบริเวณแขน เพื่อดูการตอบสนองของหลอดเลือด (vascular reactivity) จากส่วนที่เป็นเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (vascular smooth muscle cell components) และเยื่อผนังหลอดเลือด (endothelium) ในระหว่างที่ให้สารกระตุ้นหลอดเลือด (vasoactive agents) เข้าสู่หลอดเลือดแดง brachial และวัดปริมาณไนตริกออกไซด์และ cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ที่สร้างที่แขน พบว่าผู้ที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนมีความผิดปกติของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแสดงให้เห็นโดยการเสียการตอบสนองต่อไนตริกออกไซด์โดยดูจาก cGMP ที่เกิดขึ้นและการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนโลหิต⁸⁰

โรคปวดศีรษะไมเกรนอาจเป็นโรคที่ทำให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือดทั่วทั้งร่างกาย⁸¹ โดยพบว่าผู้ที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนมีการเปลี่ยนแปลงของการตอบสนองของหลอดเลือดตั้งแต่อายุน้อยกว่า 25 ปี⁷⁹ และส่งผลให้เกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนและเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจตั้งแต่อายุน้อย มีการศึกษาพบว่าการทำหน้าที่และจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิดของเยื่อผนังด้านในหลอดเลือด (endothelial progenitor cell) ลดลงในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำ⁸² ซึ่งส่งผลให้มี Framingham risk score เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี⁸³ และเพิ่มอัตราการตายจากโรคหัวใจและหลอดเลือด⁸⁴ สำหรับ

เซลล์ต้นกำเนิดของเยื่อผนังด้านในหลอดเลือดนั้น เป็นเหมือนเครื่องหมายทางชีวภาพที่แสดงถึงหน้าที่ การทำงานของหลอดเลือด เมื่อมีการลดลงของจำนวน เซลล์ต้นกำเนิดของเยื่อผนังด้านในหลอดเลือดจึง เพิ่มความเสี่ยงของโรคหัวใจและหลอดเลือด⁸⁵ เซลล์ต้น กำเนิดของเยื่อผนังด้านในหลอดเลือดจะแทนที่เซลล์ บัพผนังหลอดเลือดที่บาดเจ็บและป้องกันการเกิดผนัง หลอดเลือดที่หนาตัวขึ้นจากไขมัน แคลเซียมและ สารต่างๆที่มาสะสม (atherosclerotic plaques) จาก การศึกษาหนึ่งพบว่าค่าเฉลี่ยจำนวนของเซลล์ต้นกำเนิด ของเยื่อผนังด้านในหลอดเลือดโดยวัดเป็นหน่วยที่ใช้ ประเมินจำนวนเซลล์ (colony-forming units) ในผู้ป่วย โรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำมีจำนวนลดลง อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับโรคปวดศีรษะ ชนิดอื่นๆ และเซลล์ต้นกำเนิดของเยื่อผนังด้านใน หลอดเลือดจากผู้ที่เป็โรคปวดศีรษะไมเกรนจะมีความสามารถในการเคลื่อนย้ายเซลล์ลดลงและเสื่อม สภาพเร็วกว่าเซลล์ต้นกำเนิดของเยื่อผนังด้านใน หลอดเลือดจากผู้ที่เป็โรคปวดศีรษะชนิดกล้ามเนื้อ ตึงตัว (tension-type headache) และผู้ที่ไม่มีอาการ ปวดศีรษะ⁸²

2.4 PFO (Patent foramen ovale)

มีข้อมูลความสัมพันธ์ระหว่างโรคปวดศีรษะ ไมเกรนและ PFO จากการศึกษา case-control แสดงให้ เห็นว่าในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนจะมี PFO มากขึ้น และในผู้ที่ไม่มี PFO จะมีโรคปวดศีรษะไมเกรนมากขึ้น⁸⁶ ซึ่ง PFO ระหว่างหัวใจห้องบน (cardiac atria) นี้ อาจทำให้ มีการไหลของสารที่กระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือด เช่น เซโรโตนินและเป็นทางผ่านของลิ้มเลือดจากระบบ หลอดเลือดดำ แต่จากการศึกษาหลายการศึกษากลับ ไม่พบความสัมพันธ์ของสองโรคนี้⁸⁷⁻⁹⁰ อย่างไรก็ตาม อนุภาคเล็กๆและฟองอากาศที่เกิดขึ้นในผู้ที่ไม่มี PFO สามารถกระตุ้นให้เกิด CSD ได้⁹¹ ซึ่งสัมพันธ์กับการเกิด อาการนำในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรน⁹² จึงเป็นไปได้ ว่า PFO กระตุ้นอาการนำในโรคปวดศีรษะไมเกรนใน ผู้ป่วยบางรายได้

ในปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่า PFO เป็นปัจจัย เสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะ ไมเกรนเนื่องจากประมาณร้อยละ 25 ของประชากรที่มี

PFO ไม่ได้เพิ่มอุบัติการณ์ของการเกิดโรคหลอดเลือด สมอง⁹³ อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอายุ น้อยที่ไม่ทราบสาเหตุ การตรวจหาPFO เป็นส่วนหนึ่ง ของการตรวจวินิจฉัยหาสาเหตุ และการตัดสินใจผ่าตัด ปิด PFO ควรเป็นไปเพื่อป้องกันภาวะสมองขาดเลือด ไม่ใช่เพื่อการรักษาโรคปวดศีรษะไมเกรน

2.5 CSD (cortical spreading depression)

ลักษณะเฉพาะในสมองของผู้ป่วยโรคปวด ศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำคือเกิด CSD และเกิด ภาวะสมองขาดเลือดได้ง่าย CSD กระตุ้นระบบ trigeminovascular ทำให้มีอาการปวดศีรษะแบบ ไมเกรน⁹⁴ และเป็น substrate ของอาการนำและอาจ เพิ่มโอกาสในการเกิดรอยโรคในสมองเมื่อเกิด CSD ซ้ำๆ จากการลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงสมองและทำให้เกิด การอักเสบ^{95,96} จึงอาจเป็นเหตุให้ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะ ไมเกรนชนิดที่มีอาการนำมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิด ภาวะสมองขาดเลือด ขณะที่โรคปวดศีรษะไมเกรนชนิด ที่ไม่มีอาการนำไม่มีหลักฐานชัดเจนว่าเพิ่มความเสี่ยง

CSD และคลื่นที่ depolarize ไปตามผิวสมอง ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์และโมเลกุล ทำให้เกิดการสูญเสียความต่างของไอออนที่เยื่อหุ้มเซลล์ (membrane ionic gradient) ชั่วคราว พร้อมกับ การเพิ่มขึ้นของโปรตีนอักเสบ สารสื่อประสาทกลูตาเมต นอกเซลล์ แคลเซียมในเซลล์อย่างมาก^{92,97} ช่วงที่เกิด CSD อนุมูลอิสระออกซิเจน (oxygen free radicals) ไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) และ proteases ซึ่งเป็น ปัจจัยกระตุ้น MMP (matrix metalloproteinases) จะ เพิ่มขึ้นอย่างมากและทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง ความสามารถในการซึมผ่านได้ของทำนบระหว่าง หลอดเลือดและสมอง (blood-brain barrier) ผ่านทาง การกระตุ้น (MMPs)^{98,99} และส่งผลให้มีเลือดมาเลี้ยง สมองปริมาณมาก(hyperemia) เป็นเวลา 1-2 นาที ตามด้วยการที่มีเลือดมาเลี้ยงสมองน้อยลง (oligemia) 1-2 ชั่วโมง โดยจะลดลงร้อยละ 20-30 ซึ่งเกินกว่าสมอง จะทนต่อภาวะขาดเลือดนี้ได้¹⁰⁰

2.6 สภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดการอักเสบ (Proinflammatory state)

CRP (C-reactive protein) เป็นตัวบ่งชี้ว่ามีการอักเสบของหลอดเลือดซึ่งจะทำให้เกิดโรคหลอดเลือด

ตามมาได้ และพบว่าแต่ละครั้งที่ผู้ป่วยเกิดอาการปวดศีรษะไมเกรนจะมีการอักเสบของหลอดเลือดร่วมด้วยจึงน่าจะมี CRP สูงขึ้น จากการศึกษาค่า CRP ในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนจากฐานคลินิก พบว่า CRP จะสูงขึ้นมากในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนทั้งชนิดที่มีอาการนำและไม่มีอาการนำที่มีอาการปวดศีรษะรุนแรงหรือมีอาการมาก¹⁰¹ แต่จากการศึกษา Women's Health Study ซึ่งผู้เข้าร่วมการศึกษาคือเป็นผู้ตอบแบบสอบถามเองว่าเป็นโรคปวดศีรษะไมเกรน พบว่าผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนสัมพันธ์กับการเพิ่ม CRP เพียงเล็กน้อยเท่านั้น⁵³ เนื่องจากกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษต่างกัน ดังนั้น CRP ที่เพิ่มขึ้นอาจบ่งถึงความรุนแรงของโรคที่มากกว่า

2.7 มีปัจจัยเสี่ยงและโรคร่วมแบบเดียวกัน

ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนอาจมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจมากกว่าคนทั่วไปจึงเกิดโรคเหล่านี้เพิ่มขึ้น¹⁰² เช่น โรคอ้วน¹⁰³⁻¹⁰⁶ กลุ่มอาการอ้วนลงพุง (metabolic syndrome) ซึ่งได้แก่ระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดสูง โดยพบว่าผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนมีระดับอินซูลินเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม¹⁰⁷ ระดับไขมันในเลือดสูง ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำจะมีระดับไขมันในเลือดผิดปกติมากกว่า ความดันโลหิตสูงกว่า เพิ่ม Framingham risk score ในการเกิดโรคหลอดเลือดโคโรนารีมากกว่า¹⁰² แต่จาก Women's Health Study แสดงให้เห็นว่าผู้ที่มิโรคปวดศีรษะไมเกรนสัมพันธ์กับการเพิ่มระดับไขมันในเลือดเพียงเล็กน้อยเท่านั้น⁵³ ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนมีความเสี่ยงต่อการฉีกขาดของผนังด้านในของหลอดเลือดบริเวณคอเพิ่มขึ้น 2 เท่า¹⁰⁸ โดยเชื่อว่าเป็นจากปัจจัยทางพันธุกรรม¹⁰⁹ และการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์อีลาสเตส (elastase) ในซีรัมของผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรน¹¹⁰

2.8 การรักษาด้วยยาลดอาการปวดศีรษะไมเกรนในระยะเฉียบพลัน

การรักษาด้วยยาลดอาการปวดศีรษะไมเกรนในระยะเฉียบพลันโดยเฉพาะยาที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือด แต่ยังไม่พบว่า ergots หรือ triptans จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดหรือโรคหลอดเลือดอื่นๆ โดยเฉพาะเมื่อรับประทานตามขนาดที่แนะนำ และไม่พบ

ว่าการรับประทาน sumatriptan จะทำให้หลอดเลือดแดง middle cerebral หดตัวทั้งๆที่ช่วยลดอาการปวดศีรษะได้¹¹¹

จากข้อมูลการศึกษาระดับสูงที่กล่าวมาข้างต้นที่แสดงว่าโรคปวดศีรษะไมเกรนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองและยังไม่มีข้อมูลชัดเจนได้แก่ ภาวะพหุสัญญาณของยีน ACE จีโนไทป์ DD/DI ภาวะพหุสัญญาณและการแปรผันของลำดับดีเอ็นเอที่มีการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์หนึ่งตัวในจีโนมใน MEPE และ IRX4 และการเพิ่มขึ้นของ F1.2 ในเลือด อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีสมมติฐานใดอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างโรคปวดศีรษะไมเกรนและโรคหลอดเลือดสมองได้ทั้งหมด อาจเป็นไปได้ว่าเป็นจากหลายปัจจัยร่วมกัน

สมมติฐานส่วนใหญ่ระหว่างโรคปวดศีรษะไมเกรนและโรคหลอดเลือดสมองเป็นข้อมูลจากผู้ที่มิภาวะสมองขาดเลือด แต่สมมติฐานที่แสดงถึงความสัมพันธ์ระหว่างโรคปวดศีรษะไมเกรนและภาวะเลือดออกในสมองยังคงไม่ชัดเจน เชื่อว่าอาจเกิดจากความผิดปกติของผนังหลอดเลือด^{79,82} หรือจากโรคร่วมอื่นๆ เช่น ความดันโลหิตสูง ความผิดปกติของเกล็ดเลือด^{102,112} รอยโรคในสมอง เช่น ความผิดปกติของการเชื่อมต่อระหว่างหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ (arteriovenous malformations) ซึ่งผู้ป่วยจะมีอาการคล้ายโรคปวดศีรษะไมเกรนได้และยังเป็นสาเหตุของภาวะเลือดออกในสมองได้^{113,114} หรือจากความผิดปกติของการควบคุมอัตโนมัติของเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง (cerebral autoregulation)¹¹⁵ ซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกในสมอง^{116,117}

ความผิดปกติของภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กสมองในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรน

ในภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กสมองของผู้ที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนจะมี hyperintensity ที่ white matter เพิ่มมากขึ้น 4 เท่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมและมีจำนวนเพิ่มมากขึ้นเมื่อมีอาการปวดศีรษะไมเกรนถี่ขึ้น¹¹⁸ จุดขาดเลือดในสมองที่ไม่ก่อให้เกิดอาการก็เพิ่มขึ้นเช่นกัน¹¹⁹⁻¹²¹ โรคปวดศีรษะไมเกรนเพิ่มความเสี่ยงต่อการมีจุดขาดเลือดในสมองในตำแหน่งที่เสี่ยงด้วยหลอดเลือดที่ไปยังสมองส่วนหลัง โดยเฉพาะที่สมอง

น้อย¹¹⁹ จากการศึกษาMRI CAMERA (Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis) ที่เป็นฐานประชากรเพื่อดูลักษณะทางคลินิกและภาพถ่ายสมองในผู้ที่เป็โรคปวดศีรษะไมเกรนทั้งชนิดที่มีอาการนำ ชนิดที่ไม่มีอาการนำและกลุ่มควบคุม การศึกษานี้¹²² ใช้เครื่องถ่ายภาพคลื่นแม่เหล็กความแรง 1.5 เทสลา (tesla) มีผู้เข้าร่วมการศึกษา 435 ราย อายุ 30-60 ปี จากการศึกษาพบรอยโรคที่ตำแหน่งที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือดที่ไปยังสมองส่วนหลังร้อยละ 65 จากรอยโรคที่พบในสมองทั้งหมด 60 รอยโรค ร้อยละ 81 ของผู้ที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำมีสมองขาดเลือดที่ตำแหน่งที่เลี้ยงด้วยหลอดเลือดที่ไปยังสมองส่วนหลังซึ่งมากกว่าผู้ที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำและกลุ่มควบคุมซึ่งพบสมองขาดเลือดที่ตำแหน่งดังกล่าวเพียงร้อยละ 47 และร้อยละ 44 ตามลำดับ ตำแหน่งอื่นที่พบสมองขาดเลือด ได้แก่ pons และ thalamus ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลางของรอยโรคเฉลี่ย 7.1 มิลลิเมตร (2-21 มิลลิเมตร) ร้อยละ 69 อยู่ด้านขวา ค่าเฉลี่ยจำนวนรอยโรคต่อคนอยู่ที่ 1.8 รอยโรค ลักษณะรอยโรคมักกลมหรือรีและมีกรวมกลุ่มอยู่ที่ส่วนปลายของหลอดเลือดต่างๆ (border zone) การที่มีรอยโรคบริเวณนี้น่าจะเกิดจากเลือดมาเลี้ยงน้อยและลิ้มเลือดอุดตันจากการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงสมองและลักษณะของหลอดเลือดที่แคบลง^{123,124}

การศึกษาเพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการปวดศีรษะและปริมาตรของ hyperintensity ที่ white matter จุดขาดเลือดในสมองและความสามารถในการเรียนรู้ (cognition) ทำในฐานประชากรจำนวน 780 ราย อายุเฉลี่ย 69 ปี ใช้เครื่องถ่ายภาพคลื่นแม่เหล็กความแรง 1.0 เทสลา ผู้ที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนเป็นเพศหญิงมากกว่าไม่สูบบุหรี่ ไม่ค่อยดื่มแอลกอฮอล์ เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ปวดศีรษะ ทั้งผู้ที่เป็นโรคปวดศีรษะแบบไมเกรนและปวดศีรษะชนิดอื่นมีแนวโน้มจะมีประวัติครอบครัวมีอาการปวดศีรษะรุนแรง การศึกษานี้พบว่าผู้ที่มีประวัติปวดศีรษะรุนแรงจะมีปริมาตรของ hyperintensity ที่ white matter มากกว่าผู้ที่ไม่มประวัติปวดศีรษะรุนแรง 2 เท่า ทั้งในตำแหน่ง deep white matter และ periventricular white matter ผู้ที่มีประวัติ

ปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำมี hyperintensity ที่ white matter พอ ๆกับผู้ที่มีอาการปวดศีรษะชนิดอื่นๆ แต่ผู้ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำเท่านั้นที่มี hyperintensity และจุดขาดเลือดในสมองที่ deep white matter เพิ่มขึ้นและมักมีจุดขาดเลือดในสมองหลายตำแหน่ง ส่วนมากมักอยู่นอกสมองน้อยและก้านสมองและไม่พบว่าอาการปวดศีรษะชนิดใดจะทำให้ความสามารถในการเรียนรู้ลดลงและค่าเฉลี่ยคะแนน mini-mental state examination 27.6 คะแนน จากคะแนนเต็ม 30 คะแนน จากการศึกษาพบว่า hyperintensity ที่ white matter ไม่จำเพาะกับผู้ที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนเท่านั้นแต่ยังพบในผู้ที่อาการปวดศีรษะชนิดอื่น ได้แก่ปวดศีรษะจากกล้ามเนื้อตึงตัวด้วย¹²¹

การศึกษาในฐานประชากรวัยกลางคนในประเทศไอซ์แลนด์ อายุเฉลี่ย 51 ปี ติดตามไปมากกว่า 26 ปี และถ่ายภาพคลื่นแม่เหล็กสมอง พบ ILLs (infarct-like lesions) ร้อยละ 39.3 ในเพศชาย ร้อยละ 24.6 ในเพศหญิง โดยผู้ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำ 1 ครั้งต่อเดือนขึ้นไปมี ILLs เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่มีอาการปวดศีรษะและมีความสัมพันธ์กับรอยโรคที่สมองน้อยอย่างมีนัยสำคัญเฉพาะในเพศหญิง¹²⁰ อีกการศึกษาหนึ่งที่เป็นการศึกษาทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห้อภิมาณในผู้ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำและชนิดที่มีอาการนำกับความผิดปกติที่พบในภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กสมอง¹²⁵ ได้แก่ ความผิดปกติที่ white matter, ILLs และการเปลี่ยนแปลงปริมาตรของ grey และ white matter เป็นการศึกษาในฐานประชากร 6 การศึกษาและฐานคลินิก 13 การศึกษา พบว่าการเปลี่ยนแปลงของสมองที่พบทั้งสามอย่างข้างต้นพบบ่อยกว่าในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยเฉพาะในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำจากการวิเคราะห์ห้อภิมาณของความผิดปกติที่ white matter สนับสนุนว่าโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติที่ white matter เพิ่มขึ้น ในขณะที่โรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำไม่เพิ่มความเสี่ยงนี้ ส่วน ILLs ที่ไม่ทำให้เกิดอาการพบมากขึ้นในผู้ที่เป็นโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำที่ปวดศีรษะบ่อยๆ ในการศึกษา

CAMERA-2 พบว่าผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนที่มี ILLs มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าผู้ที่ไม่มี ILLs และได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคหลอดเลือดสมองมากกว่า¹²⁶ สำหรับการวิเคราะห์อภิมานของ ILLs แปลผลได้ยาก เนื่องจากมีเพียง 2 การศึกษาเท่านั้น ส่วนปริมาตรของ grey และ white matter มีแนวโน้มลดลงในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรน ตำแหน่งที่มีปริมาตรลดลง ได้แก่ insular สองข้าง frontal/prefrontal, temporal, parietal, occipital cortex, anterior cingulate cortex, basal ganglia และสมองน้อยและไม่จำเพาะกับโรคปวดศีรษะไมเกรนเท่านั้น แต่พบในปวดศีรษะจากกล้ามเนื้อตึงตัวด้วย ความผิดปกติที่พบทั้งสามอย่าง ยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าเกี่ยวข้องกับความถี่ของอาการปวดศีรษะหรือระยะเวลาที่เป็นโรคปวดศีรษะ และในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงความสำคัญของรอยโรคเหล่านี้ แนะนำว่าผู้ที่มีความผิดปกติที่ white matter ไม่ต้องวิตกกังวล ผู้มี ILLs ให้ตรวจหาปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมอง ในขณะที่การวัดปริมาตรของ grey และ white matter ยังอยู่ในขั้นตอนงานวิจัย

การวินิจฉัยแยกโรค

อาการนำของโรคปวดศีรษะไมเกรนส่วนใหญ่ มักเป็นอาการทางตาและอาการเวียนศีรษะ อาการอื่นๆ ที่พบได้ เช่น การตมกลืน การรบกวนหรือการได้ยินที่ผิดปกติไป ส่วนใหญ่เป็นรูปแบบปฐมภูมิหรือไม่เป็นรูปร่าง ตำแหน่งที่เกิดอาการอาจไม่เป็นที่ตำแหน่งเดิม และไม่จำเป็นว่าต้องมีอาการผิงตรงข้ามกับอาการปวดศีรษะ

การแยกระหว่างอาการนำของโรคปวดศีรษะไมเกรนและภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว (transient ischemic attack) เป็นเรื่องที่ทำไต่ยาก โดยเฉพาะในผู้ที่อายุ 60 ปีขึ้นไป ซึ่งมีโอกาสเกิดภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราวได้มากขึ้น และในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำบางรายไม่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนตามมา จึงยิ่งทำให้การวินิจฉัยแยกโรคลำบากขึ้น¹²⁷ สิ่งที่ช่วยบอกว่าจะน่าจะเป็นภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราวคืออาการเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลันและมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดตีบหรืออุดตัน ในขณะที่ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำจะมีอาการแบบ

ค่อยเป็นค่อยไป มักเป็นอาการแบบเดิมซ้ำๆ และส่วนใหญ่มีอาการปวดศีรษะตามมา อย่างไรก็ตามภาวะสมองขาดเลือดเองก็สามารถกระตุ้นให้เกิดอาการปวดศีรษะแบบไมเกรนได้¹²⁸

ในผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะแบบไมเกรนแต่ควรสงสัยว่าเป็นโรคปวดศีรษะทุติยภูมิ (secondary headache) ได้แก่ ปวดศีรษะรุนแรงที่สุดในชีวิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งเกิดขึ้นอย่างเฉียบพลัน ความถี่ ความรุนแรงและลักษณะอาการปวดศีรษะเปลี่ยนแปลงจากเดิม อาการปวดศีรษะที่เกิดขึ้นใหม่และคงอยู่หลายวัน ปวดศีรษะมากขึ้นเมื่อไอ จาม เบ่ง มีอาการทางระบบประสาทอื่นๆ เช่น เห็นภาพซ้อน อ่อนแรง เดินเซ ปวดศีรษะครั้งแรกตอนอายุมากกว่า 55 ปี ปวดศีรษะหลังได้รับอุบัติเหตุ ปวดศีรษะตื้อๆข้างเดียวเป็นเวลานาน มีไข้หรือคอแข็งตั้งร่วมด้วย อาการปวดศีรษะไม่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยโรคปวดศีรษะไมเกรนตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี อาการปวดศีรษะที่ไม่เป็นไปแบบแผนของโรคปวดศีรษะไมเกรน (atypical migraine) เช่น มีอาการนำเป็นระยะเวลานานกว่า 60 นาที ลักษณะอาการนำแปลกไปจากปกติ มีอาการสับสน พูดไม่ชัด แขนขาอ่อนแรงร่วมด้วย¹²⁹

ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนต้องวินิจฉัยแยกโรคจากโรคปวดศีรษะปฐมภูมิอื่นๆและโรคปวดศีรษะทุติยภูมิ ดังนี้

1. โรคปวดศีรษะปฐมภูมิ ได้แก่

- trigeminal autonomic cephalalgias² เป็นกลุ่มอาการปวดศีรษะที่มีอาการปวดศีรษะข้างเดียว บริเวณกระบอกตาหรือขมับ ปวดรุนแรงมาก ร่วมกับมีอาการของระบบประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาเทติกข้างเดียวกับอาการปวดศีรษะ ได้แก่ ตาแดง น้ำตาไหล คัดจมูก น้ำมูกไหล หน้าบวม ม่านตาหดลง หนังตาตก หนังตาบวม หรือมีอาการกระสับกระส่ายอยู่หนึ่งไม่ได้อีก

- primary stabbing headache² มีอาการปวดศีรษะเหมือนเข็มแทง อาการปวดศีรษะเป็นครั้งละ 2-3 วินาที อาจเป็นครั้งเดียวหรือเป็นหลายๆครั้งก็ได้ ส่วนใหญ่เป็นในตำแหน่งที่ไม่ได้เลี้ยงด้วยเส้นประสาทคู่ที่ 5 เปลี่ยนตำแหน่งได้ ไม่มีอาการของระบบประสาทอัตโนมัติ

- primary thunderclap headache² มีอาการปวดศีรษะเฉียบพลันและรุนแรง โดยอาการปวดมากที่สุดในเวลาน้อยกว่า 1 นาทีและปวดนาน 5 นาทีขึ้นไป อย่างไรก็ตาม primary thunderclap headache พบน้อยมาก ต้องหาสาเหตุอื่นๆ โดยเฉพาะสาเหตุจากโรคหลอดเลือดสมอง

- primary hypnic headache² มักเป็นในผู้ที่อายุมากกว่า 50 ปี มีอาการปวดศีรษะเฉพาะตอนหลับและทำให้ต้องตื่นขึ้นมา อาการปวดศีรษะคล้ายโรคปวดศีรษะจากกล้ามเนื้อตึงตัว อาการปวดศีรษะน้อยถึงปานกลาง เป็นแต่ละครั้งไม่เกิน 4 ชั่วโมง

- primary cough headache² มีอาการปวดศีรษะขึ้นอย่างรวดเร็วเมื่อไอหรือเบ่งและดีขึ้นในเวลาเป็นวินาทีหรือนาที มักปวดศีรษะสองข้างบริเวณท้ายทอย ภาวะนี้พบได้น้อยมาก และเกิดในผู้ที่อายุ 40 ปีขึ้นไป

2. โรคปวดศีรษะทุติยภูมิ ได้แก่

- ความดันโลหิตสูง ควรวัดความดันโลหิตในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนรายใหม่หรือเมื่ออาการปวดศีรษะแยลง

- โรคต่อหิน มีอาการปวดศีรษะมากบริเวณกระบอกตา ร่วมกับตามัวหรือมืดไป เห็นแสงรอบๆ สิ่งของ ตาแดง

- การฉีกขาดที่ผนังด้านในของหลอดเลือดแดงคาโรติด อาการปวดศีรษะมีได้หลายแบบส่วนมากจะแยกจากอาการปวดศีรษะไมเกรนด้วยอาการปวดตื้อๆ ไม่ใช่ตื้อๆ อย่างไรก็ตามอาจมี อาการเหมือนโรคปวดศีรษะไมเกรนและอาจมีอาการนำที่เป็นอาการทางตาได้ ควรถามถึงอาการปวดคอและตรวจหา Horner's syndrome

- พยาธิสภาพในสมองที่ทำให้ความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น ซึ่งในช่วงแรกอาจมีอาการปวดศีรษะเพียงอย่างเดียว อาจปวดศีรษะแบบไมเกรนได้ มีอาการปวดศีรษะทุกวันแบบเรื้อรังหรือกึ่งเฉียบพลัน ส่วนใหญ่มักมีอาการตอนเช้าร่วมกับมีอาการอาเจียนโดยไม่คลื่นไส้ ตามัวเป็นพักๆ เมื่อความดันในกะโหลกศีรษะเพิ่มขึ้น ความรู้สึกตัวจะลดลง มีความผิดปกติของเส้นประสาทคู่ที่ 6 ตรวจพบจอประสาทตาบวม

- โรคความผิดปกติของหลอดเลือดสมอง เช่น ความผิดปกติของการเชื่อมต่อระหว่างหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำจะมีอาการปวดศีรษะแบบไมเกรนได้ แต่จะเป็นตำแหน่งเดิมตลอด ผู้ป่วยบางรายมีอาการชัก มีเลือดออกในสมอง หรือมีอาการของภาวะสมองขาดเลือดได้

- เยื่อหุ้มสมองอักเสบ ถ้าเป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบเฉียบพลัน จะมีไข้ คอแข็ง หรือมีอาการทางระบบประสาทอื่นๆร่วมด้วย ถ้าเป็นเยื่อหุ้มสมองอักเสบเรื้อรังจากการติดเชื้อ การอักเสบที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อหรือจากโรคมะเร็ง มักมีอาการในระบบอื่นๆของร่างกายร่วมด้วย

- โรคหลอดเลือดที่ขมับอักเสบ (Temporal arteritis) ลักษณะเฉพาะของอาการปวดศีรษะในโรคนี้คือ ปวดตื้อๆ อาจปวดศีรษะแบบไมเกรนได้ เจ็บบริเวณหนังศีรษะ ปวดกราม น้ำหนักลด อ่อนเพลีย ปวดกล้ามเนื้อ มักเกิดในผู้ที่อายุมากกว่า 60 ปี ถ้าสงสัยโรคนี้ ให้รีบสืบค้นอย่างเร่งด่วนเพื่อป้องกัน ภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดตามมา

- กลุ่มอาการที่หลอดเลือดสมองหดตัวแบบที่หายได้ (Reversible cerebral vasoconstriction syndrome) มีอาการปวดศีรษะรุนแรงหรืออาจมีอาการทางระบบประสาทอื่นๆร่วมด้วย ร่วมกับมีหลอดเลือดหดตัวที่เห็นได้จากการตรวจทางรังสีวิทยาหลอดเลือดสมอง (cerebral angiography) อาการปวดเป็นลักษณะรุนแรงเฉียบพลัน¹³⁰ พบสาเหตุประมาณ 2 ใน 3 ได้แก่ เกิดช่วงหลังคลอด ความดันโลหิตสูง จากยาเสพติดบางชนิด¹³¹

ประโยชน์ที่สามารถนำไปใช้ในเวชปฏิบัติ มีดังนี้

1. การวินิจฉัยแยกโรค ในผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางชั่วคราวซึ่งเข้าได้กับทั้งโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำและภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราว¹³²⁻¹³⁴ ถ้าไม่แน่ใจในการวินิจฉัยโดยเฉพาะในผู้ที่มีอายุ 50 ปีขึ้นไปและมีอาการเป็นครั้งแรก แนะนำให้ตรวจตา ตรวจทางระบบประสาท ถ่ายภาพสมองตรวจหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงสมอง ถ้าพบว่ามีหลอดเลือดตีบ ควรให้แอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดภาวะสมองขาดเลือด โรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งได้ประโยชน์ทั้งในผู้ที่มีและไม่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนร่วมด้วย¹³⁵

2. การสืบค้นเพิ่มเติมและแนวทางการรักษา
ในผู้ที่มีภาวะสมองขาดเลือด การสืบค้นเพิ่มเติมและแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดในระยะเฉียบพลันและการป้องกันการเกิดภาวะสมองขาดเลือดซ้ำในผู้ป่วยที่มีโรคหลอดเลือดสมองร่วมด้วยนั้นไม่ต่างจากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองรายอื่นๆ ได้แก่ การควบคุมปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน งดสูบบุหรี่ และหยุดใช้ยาคุมกำเนิดหรือฮอร์โมนเสริมในช่วงวัยหมดประจำเดือน เมื่อปวดศีรษะห้ามใช้ ergotamine หรือ triptans ใช้ได้เฉพาะยาแก้ปวดและยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ ให้รับประทานยาป้องกันภาวะสมองขาดเลือดทุกวัน มีข้อควรระวังบางอย่างในผู้ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรน คือการรับประทาน dipyridamole อาจทำให้เกิดอาการปวดศีรษะอย่างรุนแรง¹³⁶ จึงต้องเปลี่ยนไปใช้ยาป้องกันภาวะสมองขาดเลือดตัวอื่นแทน

3. ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนกับความ
เสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือด ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนส่วนใหญ่เป็นชนิดที่ไม่มีอาการนำซึ่งไม่ได้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือมีความเสี่ยงเพิ่มเพียงเล็กน้อย จึงควรแนะนำไม่ให้วิตกกังวล และไม่มีกรการรักษาจำเพาะใดๆ นอกจากการให้ยาลดอาการปวดศีรษะไมเกรนและให้ยาป้องกันอาการปวดศีรษะในรายที่มีข้อบ่งชี้ สำหรับผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดและโรคหลอดเลือดอื่นๆ แพทย์จึงควรตรวจหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดที่ปรับเปลี่ยนได้และให้การรักษา เช่น ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน งดสูบบุหรี่ ในเพศหญิงที่ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิด ให้ใช้โปรเจสโตรเจนเดี่ยวๆ แทนยาคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมของเอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจนหรือใช้วิธีคุมกำเนิดวิธีอื่นแทน และให้ออกกำลังกายสม่ำเสมอในวัยหลังหมดประจำเดือน ไม่ได้มีข้อห้ามในการให้ฮอร์โมนทดแทนแต่ต้องพิจารณาถึงความเสี่ยงในการเกิดภาวะสมองขาดเลือดด้วย¹³⁷ และควรทำการตรวจภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กสมองในรายที่อาการปวดศีรษะมีรูปแบบที่ไม่เหมือนอาการปวดศีรษะไมเกรนตามปกติ โรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำที่เริ่มครั้งแรก

ตอนอายุมาก ความถี่ของอาการปวดศีรษะเพิ่มขึ้น มีอาการนำซ้ำเดิมและปวดศีรษะฝั่งตรงข้ามทุกครั้ง¹³⁸ ในกรณีที่ตรวจพบจุดขาดเลือดในสมองโดยไม่มีอาการจากการตรวจภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กสมอง แนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด ตรวจหัวใจ และหลอดเลือดสมองอย่างละเอียด¹³⁹

4. การใช้ยาป้องกันและยาลดอาการปวด
ศีรษะ และยาเม็ดคุมกำเนิดในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะ
ไมเกรน ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำส่วนใหญ่มีอาการปวดศีรษะไม่บ่อย จึงมักไม่ได้ใช้ยาป้องกันอาการปวดศีรษะ และยังไม่ทราบว่าทำให้ยาป้องกันอาการปวดศีรษะไมเกรนจะมีผลอย่างไรต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดในอนาคต แต่ควรหลีกเลี่ยงการให้ beta-blockers เนื่องจากเพิ่มความถี่ของอาการนำ¹⁴⁰

ยาที่ใช้ลดอาการปวดศีรษะไมเกรนในระยะเฉียบพลันทั้งสองชนิด ได้แก่ ergot alkaloids และ triptans ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว แต่ไม่พบว่า triptans ทำให้เกิดภาวะสมองขาดเลือด¹⁴¹ ในขณะที่การใช้ ergotamine เกินขนาดทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดเพิ่มขึ้น¹⁴² จึงควรระมัดระวังในการใช้ ในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำเมื่อมีอาการปวดศีรษะสามารถใช้ triptans ได้แต่ให้ใช้เมื่ออาการนำผ่านไปแล้วและเริ่มมีอาการปวดศีรษะเนื่องจากไม่มีประโยชน์ถ้าให้ขณะเกิดอาการนำและอาจทำให้เลือดไปเลี้ยงสมองลดลง

ไม่มีข้อบ่งชี้ในการให้แอสไพรินเพื่อป้องกันภาวะสมองขาดเลือดในผู้ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำที่ไม่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดอื่นๆ เนื่องจากโอกาสเกิดภาวะสมองขาดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีน้อยมากและการให้แอสไพรินมีผลข้างเคียงต่างๆและทำให้เลือดออกง่ายขึ้น

ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำให้ใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดผสมได้และให้หยุดใช้ในกรณีที่อาการนำเกิดขึ้นมา นอกจากนี้ก่อนสั่งจ่ายยาเม็ดคุมกำเนิดชนิดผสม ต้องพิจารณาปัจจัยเสี่ยงอื่นๆ ก่อน ได้แก่ เช่น อายุมากกว่า 35 ปี สูบบุหรี่ ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง โรคอ้วน (BMI มากกว่า 30) และเบาหวาน เป็นโรคหลอดเลือดอยู่เดิม เป็นโรคทาง

พันธุกรรมที่ทำให้เลือดแข็งตัวง่าย มีความผิดปกติเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด มีประวัติครอบครัวเป็นโรคของหลอดเลือดแดงก่อนอายุ 45 ปี^{143,144}

5. โรคปวตศีรษะไมเกรนที่เป็นเหตุให้เกิดภาวะสมองขาดเลือด เนื่องจากภาวะนี้พบได้น้อยมาก ต้องทำการสืบค้นเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุอื่น ๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยมีอาการแบบโรคปวตศีรษะไมเกรนและเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมอง จะได้ให้การวินิจฉัยและให้การดูแลรักษาที่ถูกต้อง การสืบค้นที่ควรทำ ได้แก่ การตรวจเอกซเรย์หลอดเลือด การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจด้วยการใส่สายตรวจผ่านหลอดเลือด (transesophageal echocardiography) และการทดสอบการแข็งตัวของเลือด

แนะนำให้หลีกเลี่ยงยาที่ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวในช่วงที่ผู้ป่วยกำลังมีอาการนำ ข้อมูลเกี่ยวกับยาที่ใช้ป้องกันอาการปวตศีรษะไมเกรนจะช่วยลดระยะเวลาและความรุนแรงของอาการนำได้หรือไม่ยังมีอยู่น้อย มีเพียง lamotrigine ที่ออกฤทธิ์ที่ sodium channels และยับยั้งการหลั่งกลูตาเมต (glutamate) จึงช่วยลดอาการนำในผู้ป่วยโรคปวตศีรษะไมเกรนได้แต่ต้องใช้เวลานาน จึงไม่มีประโยชน์ในระยะเฉียบพลัน¹⁴⁵ และแนะนำให้รับประทานแอสไพรินขนาด 75-150 มิลลิกรัม แม้ว่าจะช่วยลดความเสี่ยงได้ไม่มากนักก็ตาม^{146,147}

วิจารณ์

บทความที่รวบรวมมานี้ให้รายละเอียดของระบาดวิทยาของความสัมพันธ์ระหว่างผู้ป่วยโรคปวตศีรษะไมเกรนและโรคหลอดเลือดสมอง สมมติฐานที่เกี่ยวข้อง แนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์แก่ผู้อ่าน อย่างไรก็ตาม ข้อมูลที่ได้มาจากการศึกษาซึ่งแต่ละการศึกษามีระเบียบวิธีวิจัยกลุ่มประชากร ระยะเวลาในการติดตามแตกต่างกันออกไป ทำให้มีข้อจำกัดต่างๆ ข้อมูลบางอย่างยังมีความขัดแย้งกันหรือยังไม่มีข้อสรุป ซึ่งต้องรอผลจากการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่และที่จะทำในอนาคต

บทสรุป

ผู้ที่มีโรคปวตศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำมีความเสี่ยงในการเกิดภาวะสมองขาดเลือดมากกว่าคนทั่วไปสองเท่า การสูบบุหรี่และหรือใช้ยาเม็ดคุมกำเนิดที่มีส่วนผสมของเอสโตรเจนและโปรเจสโตรเจนจะยิ่งทำให้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น ภาวะสมองขาดเลือดที่พบบ่อยเป็นรอยโรคขนาดเล็กและผู้ป่วยมักฟื้นตัวดี ความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองเพิ่มขึ้น 1.48 เท่าในผู้ที่มีโรคปวตศีรษะไมเกรน แต่ข้อมูลไม่มากพอที่จะแยกชนิดของอาการปวตศีรษะไมเกรนได้

การเกิดโรคปวตศีรษะไมเกรนเป็นผลจากอิทธิพลของสิ่งแวดล้อม พันธุกรรม และปัจจัยอื่นอีกหลายอย่าง ซึ่งปัจจัยต่างๆเหล่านี้มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะสมองขาดเลือดด้วย ได้แก่ ภาวะพหุสัญญาณของยีนต่างๆ เช่น MTHFR, ACE, MEPE, IRX4 ซึ่งภาวะพหุสัญญาณของยีนต่างๆเหล่านี้พบในผู้ที่มีโรคปวตศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำบ่อยกว่า ระดับของปัจจัยที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดบางตัวเพิ่มขึ้นในผู้ที่มีโรคปวตศีรษะไมเกรนจึงทำให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เกิดโรคหลอดเลือดอุดตันได้มากขึ้นและยังพบว่าผู้ที่มีโรคปวตศีรษะไมเกรนมีความผิดปกติของหลอดเลือดทั่วร่างกายสำหรับ cortical spreading depression นั้นเป็น substrate ของอาการนำและเมื่อเกิดขึ้นซ้ำๆอาจเพิ่มโอกาสในการเกิดรอยโรคในสมอง นอกจากนี้ผู้ป่วยโรคปวตศีรษะไมเกรนอาจมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจมากกว่าคนทั่วไป สำหรับ patent foramen ovale ยังไม่ชัดเจนว่าเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยโรคปวตศีรษะไมเกรน จะเห็นได้ว่าข้อมูลจากการศึกษาต่างๆยังคงมีความขัดแย้งกันอยู่ในบางเรื่อง และยังคงต้องการศึกษาเพิ่มเติมอีกหลายเรื่อง จึงยังไม่สมมติฐานใดอธิบายความสัมพันธ์ระหว่างโรคปวตศีรษะไมเกรนต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้ทั้งหมด อาจเป็นไปได้ว่าเป็นจากหลายปัจจัยร่วมกัน

ผู้ที่มีอาการปวตศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำเท่านั้นที่มีจุดขาดเลือดในสมองที่ deep white matter เพิ่มขึ้นและมักมีหลายตำแหน่ง ผู้ป่วยโรคปวตศีรษะไมเกรนที่มี infarct-like lesions มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าผู้ที่ไม่ใช่และเป็นโรคหลอดเลือดสมองมากกว่า

การแยกแยะระหว่างอาการนำของโรคปวดศีรษะไมเกรนและภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราวเป็นเรื่องที่ทำได้ยาก โดยเฉพาะในผู้ที่อายุ 60 ปีขึ้นไปซึ่งมีโอกาสเกิดภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราวได้มากขึ้น และในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำบางรายไม่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนตามมา ถ้าไม่แน่ใจในการวินิจฉัย แนะนำให้ตรวจตา ตรวจทางระบบประสาท ถ่ายภาพสมอง ตรวจหลอดเลือด ถ้าพบว่ามีหลอดเลือดตีบ ควรให้แอสไพรินเพื่อป้องกันการเกิดภาวะสมองขาดเลือด โรคหัวใจและหลอดเลือด ผู้ป่วยภาวะสมองขาดเลือดที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนร่วมด้วยให้ดูแลรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยที่มีภาวะสมองขาดเลือดตามปกติ

ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนส่วนใหญ่เป็นชนิดที่ไม่มีอาการนำซึ่งไม่ได้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือมีความเสี่ยงเพิ่มเพียงเล็กน้อย จึงควรแนะนำให้หยุดสูบบุหรี่ และให้ยาลดอาการปวดศีรษะไมเกรนและให้ยาป้องกันอาการปวดศีรษะเมื่อมีข้อบ่งชี้ สำหรับผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดและโรคหลอดเลือดอื่นๆ แพทย์จึงควรตรวจหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดที่ปรับเปลี่ยนได้ และให้การรักษา ยาที่ใช้เมื่อมีอาการปวดศีรษะไมเกรน ได้แก่ ergotamine และ triptans ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว แต่ไม่พบว่า triptans ทำให้เกิดภาวะสมองขาดเลือด ส่วน ergotamine เมื่อได้รับเกินขนาดจะทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดเพิ่มขึ้น จึงควรระมัดระวัง

ข้อจำกัดของบทความนี้ เนื่องจากเป็นการรวบรวมข้อมูลจากหลายการศึกษา ซึ่งแต่ละการศึกษามีรูปแบบการศึกษาแตกต่างกันออกไป ข้อมูลที่ได้จึงมีความหลากหลายและบางส่วนมีความขัดแย้งกันอยู่ ข้อมูลในบางเรื่องยังไม่เพียงพอที่จะสรุปหรือยังอยู่ระหว่างดำเนินการศึกษาอยู่

ประโยชน์ที่จะได้รับจากบทความนี้ดังที่สรุปไว้ในบทความ และในอนาคตยังมีการศึกษาเพื่ออธิบายความเชื่อมโยงของสองภาวะนี้เพิ่มเติม และการศึกษาเกี่ยวกับยาที่ใช้เพื่อลดความถี่ของอาการปวดศีรษะไมเกรนว่าจะช่วยลดโอกาสในการเกิดโรคหลอดเลือดสมองได้หรือไม่

เอกสารอ้างอิง

1. Lipton RB, Bigal ME. The epidemiology of migraine. *Am J Med* 2005;118 Suppl 1:3S-10S.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.
3. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology* 2010;74:628-35.
4. Buring JE, Hebert P, Romero J, Kittross A, Cook N, Manson J, et al. Migraine and subsequent risk of stroke in the Physicians' Health Study. *Arch Neurol* 1995;52:129-34.
5. Carolei A, Marini C, DeMatteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet* 1996;347:1503-6.
6. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ* 1999;318:13-8.
7. Donaghy M, Chang CL, Poulter N. On behalf of the European Collaborators of The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Duration, frequency, recency, and type of migraine and the risk of ischaemic stroke in women of childbearing age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:747-50.
8. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004;62:563-8.
9. Henrich JB, Horwitz RI. A controlled study of ischemic stroke risk in migraine patients. *J Clin Epidemiol* 1989;42:773-80.
10. Kurth T, Slomke MA, Kase CS, Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women: a prospective study. *Neurology* 2005;64:1020-6.

11. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke* 2007;38:2438–45.
12. Tzourio C, Iglesias S, Hubert JB, Visy JM, Alperovitch A, Tehindrazanarivelo A, et al. Migraine and risk of ischaemic stroke: a case-control study. *BMJ* 1993;307:289–92.
13. Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglésias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ* 1995;310:830–3.
14. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and metaanalysis of observational studies. *BMJ* 2005;330:63.
15. Schürks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3914.
16. Spector JT, Kahn SR, Jones MR, Jayakumar M, Dalal D, Nazarian S. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. *Am J Med* 2010;123:612–24.
17. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Buring JE. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009;73:581–8.
18. Kurth T, Schürks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:a636.
19. Kurth T, Kase CS, Schürks M, Tzourio C, Buring JE. Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ* 2010;341:c3659.
20. Rist PM, Buring JE, Kase CS, Schürks M, Kurth T. Migraine and functional outcome from ischemic cerebral events in women. *Circulation* 2010;122:2551–7.
21. Gudmundsson LS, Scher AI, Aspelund T, Eliasson JH, Johannsson M, Thorgeirsson G, et al. Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ* 2010;341:c3966.
22. Kurth T, Winter AC, Eliassen AH, Dushkes R, Kenneth J Mukamal KJ, et al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 2016;353:i2610.
23. Kristensen B, Malm J, Carlberg B, Stegmayr B, Backman C, Fagerlund M, et al. Epidemiology and etiology of ischemic stroke in young adults aged 18 to 44 years in Northern Sweden. *Stroke* 1997;28:1702–9.
24. Kittner SJ, Stern BJ, Wozniak M, Buchholz DW, Earley CJ, Feeser BR, et al. Cerebral infarction in young adults: the Baltimore-Washington Cooperative Young Stroke Study. *Neurology* 1998;50:890–4.
25. Adams Jr HP, Kappelle LJ, Biller J, Gordon DL, Love BB, Gomez F, et al. Ischemic stroke in young adults. Experience in 329 patients enrolled in the Iowa Registry of Stroke in young adults. *Arch Neurol* 1995;52:491–5.
26. Rasura M, Spalloni A, Ferrari M, De Castro S, Patella R, Lisi F, et al. A case series of young stroke in Rome. *Eur J Neurol* 2006;13:146–52.
27. Putaala J, Metso AJ, Metso TM, Konkola N, Kraemer Y, Haapaniemi E, et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke: the Helsinki Young Stroke Registry. *Stroke* 2009;40:1195–203.
28. Petitti DB, Sidney S, Quesenberry CP, Allan Bernstein. Incidence of stroke and myocardial infarction in women of reproductive age. *Stroke* 1997;28:280–83.
29. Evans W, Becker MD. Migraine and oral contraceptives. *Headache* 2006;46:328–31.
30. Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *BMJ* 2009;338:b664.
31. Vestergaard K, Andersen G, Nielsen M, Jensen T. Headache in stroke. *Stroke* 1993;24:1621–4.
32. Gorelick P, Hier D, Caplan L, Langenberg P. Headache in acute cerebrovascular disease.

- Neurology 1986;36:1445–50.
33. Sochurkova D, Moreau T, Lemesle M, Menassa M, Giroud M, Dumas R. Migraine history and migraine-induced stroke in the Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology* 1999;18:85–91.
 34. Arboix A, Massons J, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Balcells M, Targa C. Migrainous cerebral infarction in the sagrat cor hospital of Barcelona Stroke Registry. *Cephalalgia Int J Headache* 2003;23:389–94.
 35. Laurell K, Arto V, Bendtsen L, Hagen K, Kallela M, Meyer EL, et al. Migrainous infarction: a Nordic Multicenter Study. *Eur J Neurol* 2011;18:1220–6.
 36. Marshall N, Maclaurin WA, Koulouris G. MRA captures vasospasm in fatal migrainous infarction. *Headache* 2007;47:280–3.
 37. Pezzini A, Grassi M, Lodigiani C, Patella R, Gandolfo C, Zini A, et al. on behalf of the Italian Project on Stroke in Young Adults (IPSYs) Investigators. Predictors of long-term recurrent vascular events after ischemic stroke at young age: the Italian Project on Stroke in Young Adults. *Circulation* 2014;129:1668–1676.
 38. Gioia LC, Tollard E, Dubuc V, Lanthier S, Deschaintre Y, Chagnon M, et al. Silent ischemic lesions in young adults with first stroke are associated with recurrent stroke. *Neurology* 2012;79:1208–1214.
 39. Kuo CY, Yen MF, Chen LS, Fann CY, Chiu YH, Chen HH, et al. Increased risk of hemorrhagic stroke in patients with migraine: a population-based cohort study. *PLoS One* 2013; 8:e55253.
 40. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and Hemorrhagic Stroke : A Meta-analysis. *Stroke* 2013;44:3032–8.
 41. Carter KN, Anderson N, Jamrozik K, Hankey G, Anderson CS; Australasian Co-operative Research on Subarachnoid Haemorrhage Study (ACROSS) Group. Migraine and risk of subarachnoid haemorrhage: a population-based case-control study. *J Clin Neurosci* 2005;12:534–7.
 42. Schurks M, Buring JE, Kurth T. Migraine features, associated symptoms and triggers: a principal component analysis in the Women's Health Study. *Cephalalgia* 2011;31:861–9.
 43. Anttila V, Stefansson H, Kallela M, Todt U, Terwindt GM, Calafato MS, et al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet* 2010;42:869–73.
 44. Chasman DI, Schurks M, Anttila V, de Vries B, Schminke U, Launer LJ, et al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet* 2011;43:695–8.
 45. Kowa H, Yasui K, Takeshima T, Urakami K, Sakai F, Nakashima K. The homozygous C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is a genetic risk factor for migraine. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2000;96:762–4.
 46. Kara I, Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kilic G. Association of the C677T and A1298C polymorphism in the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Mol Brain Res* 2003;111:84–90.
 47. Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, Kruit MC, Blom HJ, Kowa H, et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol* 2006;59:372–5.
 48. Oterino A, Valle N, Bravo Y, Munoz P, Sanchez-Velasco P, Ruiz-Alegria C, et al. MTHFR T677 homozygosis influences the presence of aura in migraineurs. *Cephalalgia* 2004;24:491–8.
 49. Pezzini A, Grassi M, Del Zotto E, Giossi A, Monastero R, Dalla Volta G, et al. Migraine mediates the influence of C677T MTHFR genotypes on ischemic stroke risk with a stroke-subtype effect. *Stroke* 2007;38:3145–51.
 50. Schurks M, Zee RY, Buring JE, Kurth T. Interrelationships among the MTHFR 677C>T polymorphism, migraine, and cardiovascular disease. *Neurology* 2008;71:505–13.
 51. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial

- dysfunction. *Brain* 2004;127:212–9.
52. Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. *Stroke* 2009;40:2977–82.
 53. Kurth T, Ridker PM, Buring JE. Migraine and biomarkers of cardiovascular disease in women. *Cephalalgia* 2008;28:49–56.
 54. Schürks M, Zee RY, Buring JE, Kurth T. ACE D/I polymorphism, migraine, and cardiovascular disease in women. *Neurology* 2009;72:650–6.
 55. Schürks M, Kurth T, Ridker PM, Buring JE, Zee RY. Association between polymorphisms in the β 2-adrenoceptor gene and migraine in women. *Headache* 2009;49:235–44.
 56. Schürks M, Rist PM, Kurth T. MTHFR 677C>T and ACE D/I polymorphisms in migraine: a systematic review and meta-analysis. *Headache* 2010;50:588–99.
 57. Schürks M, Buring JE, Ridker PM, Chasman DI, Kurth T. Genetic determinants of cardiovascular events among women with migraine: a genome-wide association study. *PLoS One* 2011;6:e22106.
 58. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543–52.
 59. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, Babini E, Lorenz-Depiereux B, Biskup S, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005;366:371–7.
 60. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003;33:192–6.
 61. D’Andrea G, Hasselmark L, Alecci M, Cananzi A, Perini F, Welch KM. Platelet secretion from dense and alpha-granules in vitro in migraine with or without aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:557–61.
 62. Zeller JA, Frahm K, Baron R, Stिंगele R, Deuschl G. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:984–7.
 63. Gallai V, Sarchielli P, Firenze C, Trequattrini A, Paciaroni M, Usai F, et al. Endothelin 1 in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand* 1994;89:47–55.
 64. Tietjen GE, Al-Qasbi MM, Athanas K, Dafer RM, Khuder SA. Increased von Willebrand factor in migraine. *Neurology* 2001;57:334–6.
 65. Hering-Hanit R, Friedman Z, Schlesinger I, Ellis M. Evidence for activation of the coagulation system in migraine with aura. *Cephalalgia* 2001;21:137–9.
 66. Tanasescu R, Nicolau A, Caraiola S, Ticmeanu M, Cojocaru IM, Frăsineanu A, et al. Antiphospholipid antibodies and migraine: a retrospective study of 428 patients with inflammatory connective tissue diseases. *Rom J Intern Med* 2007;45:355–63.
 67. Crassard I, Conard J, Bousser MG. Migraine and hemostasis. *Cephalalgia* 2001;21:630–6.
 68. Robbins L. Migraine and anticardiolipin antibodies –case reports of 13 patients and the prevalence of antiphospholipid antibodies in migraineurs. *Headache* 1991;31:537–9.
 69. Kontula K, Ylikorkala A, Miettinen H, Vuorio A, Kauppinen-Makelin R, Hamalainen L. Arg506Gln factor V mutation (factor V Leiden) in patients with ischemic cerebrovascular disease and survivors of myocardial infarction. *Thromb Haemost* 1995;73:558–80.
 70. D’Amico D, Moschiano F, Leone M, Ariano C, Ciusani E, Erba N, et al. Genetic abnormalities of the protein C system: shared risk factors in young adults with migraine with aura and with ischemic stroke? *Cephalalgia* 1998;18:618–21.
 71. Corral J, Iniesta JA, Gonzales-Conejero R, Lozano ML, Rivera J, Vicente V. Migraine and prothrombotic genetic risk factors. *Cephalalgia* 1998;18:257–60.
 72. Soriani S, Borgna-Pignatti C, Trabetti E, Casartelli A, Montagna P, Pignati PF. Frequency of Factor V

- Leiden in juvenile migraine with aura. *Headache* 1998;38:779–81.
73. Haan J, Kapelle LJ, de Ronde H, Ferrari MD, Bertina RM. The factor V Leiden is not a major risk factor for migrainous cerebral infarction. *Cephalalgia* 1997;17:605–7.
 74. D’Amico D, Rigamonti A, Corsini E, Parati EA, Bussone G. Activation of the coagulation system in migraine patients. *Cephalalgia* 2003;23:750–1.
 75. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke. *JAMA* 2002;288:2012–22.
 76. Hering-Hanit R, Gadoth N, Yavetz A, Gavendo S, Sela B. Is blood homocysteine elevated in migraine? *Headache* 2001;41:779–81.
 77. D’Amico D, Moschiano F, Attanasio A, Erba N, Ciusani E, Schieron F. Hyperhomocysteinemia in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2003;23:742.
 78. Moschiano F, D’Amico D, Ciusani E, Erba N, Rigamonti A, Schieron F, et al. Coagulation abnormalities in migraine and ischaemic cerebrovascular disease: a link between migraine and ischaemic stroke? *Neurol Sci* 2004; 25:S126–8.
 79. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology* 2007;68:1563–70.
 80. Napoli R, Guardasole V, Zarra E, Matarazzo M, D’Anna C, Saccà F, et al. Vascular smooth muscle cell dysfunction in patients with migraine. *Neurology* 2009;72:2111–4.
 81. Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy. *Cephalalgia* 2009;29:987–96.
 82. Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim DH, Kim EH, Choe VN, et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology* 2008;70:1510–7.
 83. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348: 593–600.
 84. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353:999–1007.
 85. Kunz GA, Liang G, Cuculi F, Gregg D, Vata KC, Shaw LK, et al. Circulating endothelial progenitor cells predict coronary artery disease severity. *Am Heart J* 2006;152:190–5.
 86. Diener HC, Kurth T, Dodick D. Patent foramen ovale, stroke, and cardiovascular disease in migraine. *Curr Opin Neurol* 2007;20:310–9.
 87. Rundek T, Elkind MS, Di Tullio MR, Carrera E, Jin Z, Sacco RL, et al. Patent foramen ovale and migraine: a cross-sectional study from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circulation* 2008;118:1419–24.
 88. Garg P, Servoss SJ, Wu JC, Bajwa ZH, Selim MH, Dineen A, et al. Lack of association between migraine headache and patent foramen ovale: results of a case-control study. *Circulation* 2010;121:1406–12.
 89. Woods TD, Harmann L, Purath T, Ramamurthy S, Subramanian S, Jackson S. Small- and moderate-size right-to-left shunts identified by saline contrast echocardiography are normal and unrelated to migraine headache. *Chest* 2010;138:264–9.
 90. Feurer R, Sadikovic S, Sepp D, Esposito L, Schleef M, Bockelbrink A, et al. Patent foramen ovale is not associated with an increased risk of stroke recurrence. *Eur J Neurol* 2010;17:1339–45.
 91. Nozari A, Dilekoz E, Sukhotinsky I, Stein T, Eikermann-Haerter K, Liu C, et al. Microemboli may link spreading depression, migraine aura, and patent foramen ovale. *Ann Neurol* 2010;67:221–9.
 92. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med* 2011;17:439–47.
 93. Thaler DE, Saver JL. Cryptogenic stroke and patent foramen ovale. *Curr Opin Cardiol* 2008;23:537–44.
 94. Goadsby PJ. Current concepts of the pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* 1997;15:27–42.
 95. Moskowitz MA. Genes, proteases, cortical spreading depression and migraine: impact on pathophysiology

- and treatment. *Funct Neurol* 2007;22:133–6.
96. Moskowitz MA, Kurth T. Blood vessels, migraine, and stroke. *Stroke* 2007;38:3117–8.
 97. Lauritzen M, Dreier JP, Fabricius M, Hartings JA, Graf R, Strong AJ. Clinical relevance of cortical spreading depression in neurological disorders: migraine, malignant stroke, subarachnoid and intracranial hemorrhage, and traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2011;31:17–35.
 98. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermpohl D, Jin H, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest* 2004;113:1447–55.
 99. Imamura K, Takeshima T, Fusayasu E, Nakashima K. Increased plasma matrix metalloproteinase-9 levels in migraineurs. *Headache* 2008;48:135–9.
 100. Lauritzen M, Skyhoj Olsen T, Lassen NA, Paulson OB. Changes in regional cerebral blood flow during the course of classic migraine attacks. *Ann Neurol* 1983;13:633–41.
 101. Welch KM, Brandes AW, Salerno L, Brandes JL. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. *Headache* 2006;46:197–9.
 102. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005;64:614–20.
 103. Scher AI, Stewart WF, Ricci JA, Lipton RB. Factors associated with the onset and remission of chronic daily headache in a population-based study. *Pain* 2003;106:81–9.
 104. Bigal ME, Lipton RB. Obesity is a risk factor for transformed migraine but not chronic tension-type headache. *Neurology* 2006;67:252–7.
 105. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Obesity and migraine: a population study. *Neurology* 2006;66:545–50.
 106. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease. Possible mechanisms of interaction. *Neurology* 2009;72:1864–71.
 107. Cavestro C, Rosatello A, Micca G, Ravotto M, Marino MP, Asteggiano G, et al. Insulin metabolism is altered in migraineurs: a new pathogenic mechanism for migraine? *Headache* 2007;47:1436–42.
 108. Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schurks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia* 2011;31:886–96.
 109. DeBette S, Markus HS. The genetics of cervical artery dissection: a systematic review. *Stroke* 2009;40:e459–66.
 110. Tzourio C, El Amrani M, Robert L, Alperovitch A. Serum elastase activity is elevated in migraine. *Ann Neurol* 2000;47:648–51.
 111. Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, van der Geest RJ, Koning Pv, Larsson HB, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol* 2011; 69: 635–45.
 112. Borgdorff P, Tangelder GJ. Migraine: possible role of shear-induced platelet aggregation with serotonin release. *Headache* 2012;52:1298–318.
 113. Sacco S, Olivieri L, Bastianello S, Carolei A. Comorbid neuropathologies in migraine. *J Headache Pain* 2006;7:222–30.
 114. Sacco S, Cerone D, Carolei A. Comorbid neuropathologies in migraine: an update on cerebrovascular and cardiovascular aspects. *J Headache Pain* 2008;9:237–48.
 115. Heckmann JG, Hilz MJ, Katalinic A, Marthol H, Muck-Weymann M, B Neundörfer. Myogenic cerebrovascular autoregulation in migraine measured by stress transcranial Doppler sonography. *Cephalalgia* 1998;18:133–7.
 116. Smeda JS. Cerebral vascular changes associated with hemorrhagic stroke in hypertension. *Can J Physiol Pharmacol* 1992;70:552–64.
 117. Daneshmandi N, Smeda JS. Alterations in the modulation of cerebrovascular tone and blood flow by nitric oxide synthases in SHRsp with stroke. *Cardiovasc Res* 2010;86:160–8.
 118. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004;61:1366–8.
 119. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004;291:427–34.
 120. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, Ghambaryan

- A, Aspelund T, Eiriksdottir G, et al. Migraine headache in middle age and late- life brain infarcts. *JAMA* 2009;301:2563–70.
121. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing- MRI study. *BMJ* 2011;342:c7357.
122. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari M, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005;128:2068–77.
123. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli(washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol* 1998;55:1475–82.
124. Reinhard M, Schork J, Allignol A, Weiller C, Kaube H. Cerebellar and cerebral autoregulation in migraine. *Stroke* 2012;43:987–93.
125. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013;81:1260–8.
126. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, Launer LJ, Konishi J, Moonen JM, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA* 2012;308:1889–97.
127. Wijman CA, Wolf PA, Kase CS, Kelly- Hayes M, Beiser AS. Migrainous visual accompaniments are not rare in late life: the Framingham Study. *Stroke* 1998;29:1539–43.
128. Olesen J, Friberg L, Olsen TS, Andersen AR, Lassen NA, Hansen PE, et al. Ischaemia-induced (symptomatic) migraine attacks may be more frequent than migraine-induced ischaemic insults. *Brain* 1993;116:187–202.
129. Angus-Leppan H. Migraine: mimics, borderlands and chameleons. *Pract Neurol* 2013;13:308–18.
130. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain* 2007;130:3091–101.
131. Call GK, Fleming MC, Sealfon S, Levine H, Kistler JP, Fisher CM. Reversible cerebral segmental vasoconstriction. *Stroke* 1988;19:1159–70.
132. Bousser MG, Welch KM. Relation between migraine and stroke. *Lancet Neurol* 2005;4: 533–42.
133. Fisher CM. Late-life migraine accompaniments as a cause of unexplained transient ischemic attacks. *Can J Neurol Sci* 1980;7:9–17.
134. Izenberg A, Aviv RI, Demaerschalk BM, Dodick DW, Hopyan J, Black SE, et al. Crescendo transient aura attacks: a transient ischemic attack mimic caused by focal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009;40:3725–29.
135. Kurth T, Diener HC, Buring JE. Migraine and cardiovascular disease in women and the role of aspirin: subgroup analyses in the Women's Health Study. *Cephalalgia* 2011;31:1106–15.
136. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Risk indicators for development of headache during dipyrindamole treatment after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:437–9.
137. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
138. Detsky ME, McDonald DR, Baerlocher MO, Tomlinson GA, McCrory DC, Booth CM. Does this patient with headache have a migraine or need neuroimaging? *JAMA* 2006;296:1274–83.
139. Zhu YC, Dufouil C, Tzourio C, Chabriat H. Silent brain infarcts: a review of MRI diagnostic criteria. *Stroke* 2011;42:1140–5.
140. Hedman C, Andersen AR, Andersson PG, Gilhus NE, Kangasniemi P, Olsson JE, et al. Symptoms of classic migraine attacks: modifications brought about by metoprolol. *Cephalalgia* 1988;8:279–84.
141. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology* 2004;62:563–8.
142. Wammes-van der Heijden EA, Rahimtoola H, Leufkens HG, Tijssen CC, Egberts AC. Risk of ischemic

- complications related to the intensity of triptan and ergotamine use. *Neurology* 2006;67:1128–34.
143. Allais G, Gabellari IC, De Lorenzo C, Mana O, Benedetto C. Oral contraceptive in migraine. *Expert Rev Neurother* 2009;9:381–93.
144. Edlow AG, Bartz D. Hormonal contraceptive options for women with headache: A review of the evidence. *Rev Obstet Gynecol* 2010;3:55–65.
145. Lampl C, Katsarava Z, Diener HC, Limmroth V. Lamotrigine reduces migraine aura and migraine attacks in patients with migraine with aura. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1730–2.
146. Rothrock J, North J, Madden K, Lyden P, Fleck P, Dittrich H. Migraine and migrainous stroke: risk factors and prognosis. *Neurology* 1993;43:2473–6.
147. Laurell K, Lundström E. Migrainous Infarction: Aspects on Risk Factors and Therapy. *Curr Pain Headache Rep* 2012;16:255–60.

บทคัดย่อ

โรคปวดศีรษะไมเกรนและโรคหลอดเลือดสมองอาจมีความเชื่อมโยงกัน จากข้อมูลทางระบาดวิทยาพบว่าผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะสมองขาดเลือดมากกว่าคนทั่วไปประมาณสองเท่าและมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะเลือดออกในสมองมากขึ้นประมาณ 1.5 เท่า สมมติฐานหลายอย่างที่อยู่เบื้องหลังความสัมพันธ์ของสองภาวะนี้ได้แก่ ภาวะพหุสัญญาณของยีนต่างๆหลายตัว ปัจจัยที่ทำให้เลือดแข็งตัวง่ายผิดปกติ มีความผิดปกติของหลอดเลือด การเกิด cortical spreading depression และมีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดและหัวใจมากกว่าคนทั่วไป ผู้ที่มีอาการปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำมีความสัมพันธ์กับการมีจุดขาดเลือดในสมองที่ deep white matter เพิ่มขึ้นและมักมีหลายตำแหน่ง การวินิจฉัยแยกโรคระหว่างอาการนำของโรคปวดศีรษะไมเกรนและภาวะสมองขาดเลือดชั่วคราวเป็นเรื่องที่ทำได้ยากในผู้ป่วยบางราย ถ้าไม่แน่ใจในการวินิจฉัย แนะนำให้ตรวจร่างกายและสืบค้นเพิ่มเติมและให้แอสไพรินเมื่อพบว่ามีหลอดเลือดตีบหรืออุดตัน การดูแลรักษาผู้ป่วยภาวะสมองขาดเลือดที่มีโรคปวดศีรษะไมเกรนร่วมด้วยเป็นเช่นเดียวกับผู้ป่วยภาวะสมองขาดเลือดรายอื่นๆ ผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำไม่ได้มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองหรือมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย จึงไม่มีการรักษาจำเพาะใดๆนอกจากการให้ยาลดอาการปวดศีรษะไมเกรนและให้ยาป้องกันในรายที่มีข้อบ่งชี้ สำหรับผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำ ควรตรวจหาปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดที่ปรับเปลี่ยนได้และให้การรักษา

คำสำคัญ: โรคปวดศีรษะไมเกรน, โรคหลอดเลือดสมอง, โรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่ไม่มีอาการนำ, โรคปวดศีรษะไมเกรนชนิดที่มีอาการนำ, ภาวะสมองขาดเลือด, ภาวะเลือดออกในสมอง