

ICTUSUL MIGRENOS – VIZIUNI MODERNE

Violeta Maticiuc – medic neurolog,

IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

violetamaticiuc@yahoo.com tel. 079614921

Rezumat

Cercetările ultimilor ani au constatat cert, că migrena prezintă un factor de risc confirmat pentru un accident cerebro-vascular. Această ipoteză a fost confirmată printr-o multitudine de cercetări bazate pe investigații contemporane (PET, IRM-BOLD, fMRI, angiografie, arteriografia, determinarea substanțelor vasoconstrictoare, factorului von Willebrand). Au fost aduse argumente suficiente care demonstrează impactul migrenei (din cauza proceselor patofiziologice dezvoltate în timpul cefaleei) în apariția ictusului migrenos. Fiecare dintre mecanismele în perioada ictală, au o mare probabilitate de a dezvolta o ischemie cerebrală. Rămâne de elucidat ponderea fiecărui factor de risc, care este disponibilitatea patofiziologică a migrenei la subiectul concret și cine dintre pacienții cu migrenă va declanșa unul sau celalalt factor de risc. Aceasta este foarte important pentru o vigilență sporită în vederea prevenției unui ictus migrenos.

Summary. Migrainous infarction – modern insights

Research in recent years has certainly stated that migraine is a confirmed risk factor for a cerebrovascular accident. This hypothesis was confirmed by a variety of research based on contemporary investigations (PET, IMR-BOLD, fMRI, angiography, arteriography, determination of vasoconstrictor substances, von Willebrand factor). There have been given sufficient arguments which demonstrate the impact of migraine (due to pathophysiological processes developed during headache) in the occurrence of a migraine ictus. Each mechanism in ictal period has a high probability of developing cerebral ischemia. It remains to be elucidated the share of each risk factor; what is the pathophysiological availability on a specific subject and who of the patients with migraine will initiate one or another risk factor. This is very important for an increased vigilance in the prevention of a stroke migraine.

Резюме. Мигренозный инсульт – современные взгляды

Исследования последних лет безусловно подтвердили что мигрень является фактор риска для инсульта. Эта гипотеза была подтверждена с помощью различных исследований на основе современных исследований (ПЭТ, BOLD-MPT, фМРТ, МРТ, ангиография, артериографии, определение сосудосуживающих веществ, фактор Виллебранда, ЭЭГ). Были приведены достаточно аргументов, которые демонстрируют влияние мигрени (из-за патофизиологических процессов, возникающих во время головной боли) в развитии мигренозного инсульта. Каждый из механизмов развивающийся в иктальный период имеют высокую вероятность развития ишемии головного мозга. Предстоит еще выяснить доля каждого фактора риска, наличие патофизиологических механизмов мигрени у конкретного пациента, которые будут инициировать тот или иной фактор риска. Это очень важно для того чтобы проявлять бдительность в предотвращение мигренозного инсульта.

Introducere

Charcot a fost, probabil, primul care a recunoscut că migrena ar putea provoca un accident vascular cerebral când a scris că „oricare dintre simptomele care apar în timpul „migrenei oftalmice” pot deveni permanente” [1, 2].

Rezidentul lui, Fere a raportat un caz de „migrenă oftalmică cu atacuri repetate, urmate de moarte la un om în vârstă de 53 ani, care a avut atacuri de migrenă cu aură oftalmologică și disfație încă din copilărie și care a murit după 2 luni cu dureri de cap pe stânga, tulburări vizuale și hemiplegie (nespecificată). Cazul acesta este de obicei menționat ca primul caz de accident vascular cerebral migrenos letal, dar în absența necropsiei, cauza exactă a morții a rămas necunoscută [3].

Înainte de prima Clasificare Internațională a Tulburărilor Cefalgice (1998), multe cazuri de „infarcte migrenoase” au fost raportate, inclusiv tulbu-

rări diverse cum ar fi „accidente vasculare cerebrale care apar la migrenosi”, „accident vascular cerebral cu caracter migrenos”, „accident vascular cerebral cu dureri de cap” și chiar „deficit neurologic de durată, fără accident vascular cerebral” [2].

Aspecte epidemiologice

Migrena este o tulburare neurovasculară a creierului, care este estimată că afectează 13% din populația adultă, dintre ei 20% și 40% se confruntă cu migrenă cu aură (MA) [4].

Migrena, în special cea cu aură (MA), se consideră un factor de risc vascular asociat cu o probabilitate dublă de accident vascular cerebral ischemic, în special la femeile tinere, fără alți factori de risc tradiționali [5].

Studiile contemporane au arătat incidența ictusului migrenos, care din numărul total de accidente cerebrovasculare (AVC) poate constitui cca 0,8% în toate categoriile de vârstă [6] și până la 10-14% a

accidentelor ischemice cerebrale la pacienții sub 45 ani [7].

Ictusul migrenos- criterii de diagnostic (IM)

Criterii de diagnostic al IM (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version).

A) Atacul prezent la un pacient cu migrenă cu aură este tipic, (*identic crizelor precedente*) cu excepția că unul sau mai multe simptome ale aurei persistă mai mult de 60 min.

B) Neuroimaginga demonstrează infarctul ischemic într-o zonă relevantă.

C) Nu este atribuită altor maladii [8].

Mecanismele care pot induce un proces ischemic cerebral

Din multitudinea de cercetări care au fost efectuate, pentru stabilirea acelor procese ce au loc în timpul cefaleei migrenoase, s-au identificat următoarele mecanisme, care au o importanță clinică: **vasospasmul, hipercoagulabilitatea și depresia corticală răspândită** [9].

Vasospasmul

În debutul atacului de migrenă vasospasmul este considerat a fi mecanismul principal de aură migrenoasă. Acest mecanism este un presupus efect al eliberării în perioada acută ale substanțelor vasoconstrictoare puternice cum ar fi endotelina și serotonina, însă acest fenomen poate fi și ca o consecință a utilizării de către pacient a medicamentelor vasoconstrictoare așa ca triptanele, ergotriptanele [10]. Se presupune, că substanțele vasoconstrictoare eliberate ictal în circulația sistemică ar putea provoca, de asemenea, spasm coronarian, reprezentând asociere între angina pectorală și migrenă [11].

Hipercoagulabilitatea

Când se produce o hipoxie, peptidul asociat genei calcitoninei (CGRP) (eliberat de terminațiile trigeminale în timpul migrenei), induce eliberarea de factorul activator plachetar (PAF) de către celule endoteliale cerebrale, trombocite și mastocite care, la rândul său, au ca țintă neuronii, celule microgliale și gliale, celule endoteliale, monocite și macrofagii. Acest proces fiind implicat în ischemia neuronală și apoptoză [12].

Un inductor puternic al activării și agregării trombocitare, PAF generează, de asemenea, eliberarea factorului von Willebrand (FVW), o glicoproteină derivată din endoteliu, care afectează trombocite. Factor von Willebrand, activează indirect trombocitele prin intermediul receptorilor IIb/IIIa fapt crucial în fixarea fibrinogenului, ceea ce duce la hemostază primară [13].

Studiile clinice au confirmat aceste ipoteze, demonstrând că la pacienți în timpul crizelor de Mg, se constată concentrații crescute ale agregării plache-

tare, niveluri crescute de PAF și de FVW comparativ cu măsurările interictale [12, 14].

Se presupune, că tromboza este potențată de vasospasm în timpul atacului de migrenă [9].

Alte studii arată că atacurile de migrenă cu aură, au fost asociate cu trombocitoză și cu policitemia vera (PCV), ambele afecțiuni asociate cu risc crescut de afectări ischemice [15, 16].

Se consideră că contraceptivele orale măresc concentrația de fibrinogen [17], proteină care leagă trombocitele activate și, prin urmare, pot duce la o interacțiune de risc la pacienții suferinzi de migrenă ce le folosesc. Contraceptivele orale cresc atât probabilitatea de migrenă [18], cât și riscul de accident vascular cerebral ischemic la persoanele cu migrenă [19].

Depresia corticală răspândită

Durerea în cadrul unui atac de migrenă a fost atribuită dilatării vasculare, inflamației perivascularare și activării cailor nociceptive [20]. Nervul trigemen joacă un rol cheie (în apariția cefaleei), care provine din trunchiul cerebral și inervează „sistemul vascular”, deși natura exactă a conexiunii între aură și durere rămâne evazivă. Migrenă cu aură, odată atribuită vasospasmului intracranian, este acum în general acceptată ca o consecință a depresiei corticale răspândite (DCR) descrisă și publicate pentru prima dată în 1944 de Leão [21]. El a efectuat cercetări în domeniul „epilepsiei experimentale” pe cortexul cerebral.

Leão a studiat activitatea electrică a unui creier de iepure aflat sub anestezie generală. După stimularea electrică a creierului (pentru cercetarea activității electrice a creierului) rezultatele obținute au fost neașteptate și contradictorii. S-a observat, că activitatea electrică a creierului în zona cea mai apropiată plasării electrozilor, nu a crescut, dar a încetat aproape în întregime. Răspunsul s-a constatat a fi o reducere a activității electrice, marcată, de durată, care apare pentru prima dată în regiunea în care a fost stimulat creierul, apoi se extinde de la această regiune în toate direcțiile, care implică succesiv mai multe și mai îndepărtate părți ale cortexului cerebral. Recuperarea durează de obicei, 5-10 minute. S-a presupus, că anume procesul de DCR ar putea fi legat de migrenă cu aură, provocând lent scotoame și simptome senzoriale ale migrenei cu aură [22].

Într-o a doua lucrare Leão a descris un val de dilatare marcată a vaselor, care traversează ambele emisfere cerebrale [21].

Depresia corticală răspândită este un val de depolarizare de scurtă durată ce traversează creierul cu o viteză de 3- 5 mm/min. Scurta fază de excitație neuronală și a rețelei astrogliale este urmată

imediat de depresie celulară. Acest proces induce o „scurgere” de aminoacizi din celulele nervoase, îmbunătățește metabolismul energetic și modificări ale genelor, factorilor de creștere, neurotransmițătorilor, neuromodulatorilor și ai mediatorilor inflamatori. CSD, de asemenea, generează schimbări microvasculare, care sunt marcate de o scurtă hiperemie corticală răspândită, urmată de o durată mai lungă oligemie corticală răspândită [9].

Relația dintre DCR și migrenă pentru prima dată a fost studiată în anii 1980, când oligemia răspândită a fost observată în timpul migrenei cu aură. Olesen et al. [23] a propus acest mecanism de migrenă, când măsurarea fluxului sanguin cerebral regional în timpul aurei de migrenă, a demonstrat o hiperemie inițială urmată de o oligemie răspândită. El a studiat aproximativ 250 de pacienți supuși arteriografiei carotidiene, utilizând un cateter plasat în arteria carotidă, prin tehnica Seldinger și angiografia cerebrală. Lucrarea lui Olesen și colaboratorii, cu privire la fluxul sanguin cerebral regional la pacienții cu migrenă cu aură și investigațiile lor de cercetare ale rCBF și CSD, au avut un impact important asupra conceptului „migrena ca o boală de creier” [23].

Lauritzen et al., în 1982 folosind autoradiografia cantitativă, au investigat fluxul sanguin cerebral regional (rCBF) la șobolani în timpul și în urma DCR. Fluxul sanguin cortical a crescut cu 218% în timpul valului CSD, dar, mai important, a scăzut la 15% - 27% după hiperemie pentru mai mult de 1 oră după DCR. Schimbările în fluxul de sânge s-au limitat în mare parte la cortexul cerebral. Aceasta a fost prima dată când oligemia a fost observată în legătură cu DCR și autorii au presupus că „oligemia răspândită de migrenă cu aură poate fi un fenomen fiziologic legat de constatare de oligemie după DCR [24].

În 2001 Hadjikhani et al., investigat de 3 pacienți în timpul aurei vizuale folosind imagistica prin rezonanță magnetică funcțională (fMRI). În perioada de aură provocată de exerciții, au arătat o creștere focal în semnal BOLD (probabil reflectă vasodilatație), dezvoltat în cadrul cortexul extrastriate și această schimbare în semnalul BOLD a progresat lent (3 mm / minut). Apoi semnalul BOLD diminuat (posibil vasoconstricție reflectând). Acest lucru a indicat că un eveniment electrofiziologic precum CSD generat aura în cortexul vizual [25].

Într-un studiu recent de imagistică prin PET (Positron emission tomography) în timpul de atacuri de migrenă spontană, fără aură investigate în termen de 4 ore de la debut, a fost observată o hipoperfuzie occipitală bilaterală. Această constatare a pus la îndoială separarea migrenei cu și fără aură orientându-se după aspectele fiziopatologice [26]. Modificările cor-

texului cerebral în semnal BOLD (*Blood oxygen level dependent* - imagerie indirectă a extracției de oxigen) au fost interpretate în primul rând, ca o creștere a fluxului sanguin cu durată de câteva minute, urmată de o scădere de durată mai mare a fluxului sanguin care a scăzut sub valorile inițiale. Autorii au concluzionat că această succesiune de evenimente este similară cu ceea ce se observă în timpul depresiei corticale răspândite și documentate în mod repetat în cortex la pisici și la rozătoare [26].

Concluzii:

1. Pe parcursul anilor, datorită metodelor performante de examinări, s-au efectuat cercetări fundamentale în patogeneza migrenei și în special a cefaleei de tip migrenos.
2. Cercetătorii, au demonstrat că aura migrenoasă, datorită procesului de oligemie care sta la baza ei, poate provoca un ictus ischemic migrenos.
3. Recentele cercetări bazate pe imagistica contemporană au confirmat că pacienții cu migrenă au un creier „compromis”.
4. Ictusul migrenos prezintă o entitate clinică relativ nouă, care cere o vigilență din partea specialiștilor, în vederea stabilirii acestui diagnostic și aprecierea tratamentului specific.

Bibliografie

1. Fere C. Contribution à l'étude de la migraine ophthalmique. Rev Med. 1881;1:625-49.
2. Bousser M.G., Welch K. Relation between migraine and stroke. Lancet Neurol 2005;4:533-42.
3. Fere C. Note sur un cas de migraine ophtalmique à accès répétés suivis de mort. Rev Med (Paris). 1883;3:194-201.
4. Lipton R.B., Bigal M.E., Diamond M., Freitag F., Reed M.L., Stewart W.F. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007;68(5):343-9.
5. Schurks M., Rist P.M., Bigal M.E., Buring J.E., Lipton R.B., Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2009;339:b3914.
6. Bono G., Minonzio G., Mauri M., Clerici A.M. Complications of migraine: migrainous infarction. Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993). 2006;28(3-4):233-42.
7. Arboix A., Massons J., Garcia-Eroles L., Oliveres M., Balcells M., Targa C. Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. Cephalalgia. 2003;23(5):389-94.
8. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia. 2013;33(9):629-808.
9. Tietjen G.E. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. Cephalalgia. 2007;27:981-7.
10. Meschia J.F., Malkoff M.D., Biller J. Reversible segmental cerebral arterial vasospasm and cerebral infarc-

tion: possible association with excessive use of sumatriptan and Midrin. *Arch Neurol*. 1998;55(5):712-4.

11. Rose K.M., Carson A.P., Sanford C.P., Stang P.E., Brown C.A., Folsom A.R., et al. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology*. 2004;63(12):2233-9.

12. Sarchielli P., Alberti A., Coppola F., Baldi A., Gallai B., Floridi A., et al. Platelet-activating factor (PAF) in internal jugular venous blood of migraine without aura patients assessed during migraine attacks. *Cephalalgia*. 2004;24(8):623-30.

13. McCrary J.K., Nolasco L.H., Hellums J.D., Kroll M.H., Turner N.A., Moake J.L. Direct demonstration of radiolabeled von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib and IIb-IIIa in the presence of shear stress. *Annals of biomedical engineering*. 1995;23(6):787-93.

14. G.E. T. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia*. 2007;27:981-7.

15. Michiels J.J., Berneman Z., Schroyens W., Koudstaal P.J., Lindemans J., Neumann H.A., et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets*. 2006;17(8):528-44.

16. Matijevic N., Wu K.K. Hypercoagulable states and strokes. *Current atherosclerosis reports*. 2006;8(4):324-9.

17. Conard J., Samama M.M. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and haemostasis. *Cephalalgia*. 2000;20(3):175-82.

18. Whitty C.W., Hockaday J.M., Whitty M.M. The effect of oral contraceptives on migraine. *Lancet*. 1966;1(7442):856-9.

19. Chang C.L., Donaghy M., Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Bmj*. 1999;318(7175):13-8.

20. Moskowitz M. Pathophysiology of Headache—Past and Present. *Headache*. 2007;47 [Suppl 1]:S58-S63.

21. Leão A., P., P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of neurophysiology*. 1944;7:359-90.

22. Leão A. A., P. Pial circulation and spreading depression of activity in cerebral cortex. *Journal of neurophysiology*. 1944;7:391-6.

23. Olesen J., Larsen B., Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol*. 1981;9(4):344-52.

24. Lauritzen M., Jorgensen M.B., Diemer N.H., Gjedde A., Hansen A.J. Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. *Ann Neurol*. 1982;12(5):469-74.

25. Hadjikhani N., Sanchez Del Rio M., Wu O., Schwartz D., Bakker D., Fischl B., et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(8):4687-92.

26. Denuelle M., Fabre N., Payoux P., Chollet F., Gerard G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*. 2007;47(10):1418-26.