

HIPERVENTILAȚIA CA FACTOR PATOGENETIC ÎN DUREREA CRONICĂ

Ion Moldovanu¹² – dr. hab. șt. med., prof. univ.,

Stela Odobescu¹ – dr. hab. șt. med., conf. cercet.,

Galina Corcea¹ – dr. șt. med., cercet. șt.,

Oxana Grosu¹³ – dr. șt. med., cercet. șt.,

¹Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Laboratorul Neurologie Funcțională

²USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Neurologie

³Școala de Management în Sănătate Publică

Rezumat

Hiperventilația este o formă a sindromului disfuncțional respirator suspectată a fi implicată în patogeneza durerii cronice. *Scopul cercetării:* analiza datelor de literatură disponibile pentru elucidarea rolului hiperventilației în patogeneza durerii cronice. *Material și metodă:* a fost efectuată o analiză detaliată a resurselor electronice după cuvintele cheie și rezultatele obținute au fost prezentate sub formă de sinteză bibliografică. *Rezultate și discuții:* În literatura de specialitate sunt câteva cercetări care sugerează rolul posibil al sindromului disfuncțional respirator în patogeneza durerii cronice. Studii de neuroimagică au determinat activarea de către hiperventilație a structurilor cerebrale implicate și în modularea durerii, iar unele studii naționale au evidențiat rolul sindromului disfuncțional respirator în menținerea și perpetuarea durerii cronice pe modelul migrenei. *Concluzii:* Cercetările prezente sugerează rolul posibil al sindromului disfuncțional respirator în patogeneza durerii cronice. Sunt necesare cercetări ulterioare pentru confirmarea acestui fapt.

Cuvinte-cheie: hiperventilație, sindrom disfuncțional respirator, durere cronică

Summary. Hyperventilation as a pathogenic factor in chronic pain

Hyperventilation is a form of respiratory dysfunctional syndrome suspected of being involved in the pathogenesis of chronic pain. *Aim:* analysis of available data to elucidate the role of hyperventilation in the pathogenesis of chronic pain. *Material and method:* detailed analysis of the electronic resources was carried out and the results obtained presented in the form of review. *Results and Discussion:* There are some research in the literature that suggest the possible role of respiratory dysfunctional syndrome in the pathogenesis of chronic pain. Neuroimaging studies have shown that hyper-

ventilation activates the brain structures involved in pain modulation, some national studies have highlighted the role of respiratory dysfunctional syndrome in maintaining and perpetuating of chronic pain on the migraine model. *Conclusions:* The present research suggests the possible role of respiratory dysfunctional syndrome in the pathogenesis of chronic pain. Further studies are needed to confirm this.

Key words: hyperventilation, respiratory dysfunctional syndrome, chronic pain

Резюме. Гипервентиляция как патогенный фактор при хронической боли

Гипервентиляция – это форма респираторного дисфункционального синдрома, который может участвовать в патогенезе хронической боли. *Цель исследования:* анализ имеющихся литературных данных для выяснения роли гипервентиляции в патогенезе хронической боли. *Материал и метод:* детальный анализ электронных ресурсов проводился по ключевым словам и полученные результаты были представлены в виде библиографического синтеза. *Результаты и обсуждение:* В литературе есть некоторые исследования, которые предполагают возможную роль респираторного дисфункционального синдрома в патогенезе хронической боли. Исследования методами нейровизуализации показали, что гипервентиляция активизирует определенные структуры головного мозга, которые участвуют в модуляции боли. Некоторые национальные исследования подчеркнули роль респираторного дисфункционального синдрома в хронической боли, на модели мигрени. *Выводы.* В настоящем исследовании предполагается возможная роль респираторного дисфункционального синдрома в патогенезе хронической боли. Для выяснения этого необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: гипервентиляция, респираторный дисфункциональный синдром, хроническая боль

Introducere: Sindromul disfuncțional respirator este un termen-umbrelă care înglobează în sine mai multe forme de prezentare, cu denumiri diferite, printre care cea mai cunoscută și studiată este hiperventilația [1]. Sindromul disfuncțional respirator se manifestă în trei aspecte: a) biochimic (modificarea homeostazei gazoase cu hipo/hipercapnee); b) biomecanic (paternul respirator anormal, control respirator deficient) și c) clinic-simptome legate de respirație [2].

Scala Nijmegen este un instrument util în depistarea sindromului disfuncțional respirator. Valori crescute peste 23 puncte au specificitate de 91% și sensibilitate de 95% în diagnosticul hiperventilației simptomatice. Acest sindrom descris de Van Dixhorn se atribuie la tulburarea funcției de respirație cu hiperventilație, patern respirator anormal și senzații corporale specifice [3]. Inițial tulburările respiratorii erau clasificate ca hiperventilație sau sindrom de hiperventilație ce producea hipocapnie, acum s-a demonstrat că hipocapnia nu este un element primordial – simptome specifice pot apărea și în absența ei [4–6].

Studii naționale și internaționale au elucidat impactul modificărilor sistemului respirator asupra sistemului vegetativ [7,8], demonstrând rolul disfuncției respiratorii ca factor destabilizator al echilibrului psihovegetativ, neuro-endocrin, ce reduce pragul de durere, contribuind astfel la apariția și menținerea diverselor sindroame algice [9,10]. Asocierea hiperventilației la fenomenul algic devine un generator al senzațiilor vegetativ – intraseptive [11]. Schleifer și aut. în 2002 au arătat că durerea poate fi amplificată de sindromul disfuncțional respirator [12]. Terekhin și Foster (2006) utilizând fMRI tehnica BOLD au

evidențiat mecanisme, prin care hiperventilația influențează procesele algice [13]. Clause (2004) a arătat că efectul Bohr poate afecta excitabilitatea neuronală și afecta percepția durerii și controlul motor. Datchencko (2006) a observat că durerea lombară cât și cervicală, prezintă toate caracteristicile sensitizerii centrale și modificările proceselor de modulare a durerii sunt afectate de patternul de respirație [14].

Material și metodă. A fost efectuată o analiză detaliată a resurselor electronice disponibile pentru evaluarea rolului hiperventilației din cadrul sindromului disfuncțional respirator în patogeneza durerii cronice. Cuvintele cheie utilizate în căutare au fost: „durere cronică și hiperventilație”, „sindrom disfuncțional respirator și durere cronică”, „sindrom disfuncțional respirator și migrenă”, „chestionarul Nijmegen”. Rezultatele obținute în urma căutării după cuvintele cheie au fost selectate conform gradului de corespundere cu tema cercetată, analizate și prezentate sub formă de sinteză bibliografică.

Rezultate și discuții. Sindromul disfuncțional respirator (dysfunctional breathing) – este un termen care descrie un set de tulburări ale respirației unde modificările cronice în patternul respirator duc la dispnee și alte simptome în prezența sau absența unei patologii respiratorii sau cardiace. Cel mai recunoscut este sindromul de hiperventilație descris de Kerr în 1938. Simptomul principal al disfuncției respiratorii este senzația de respirație insuficientă, iar simptomele asociate pot fi atribuite hiperventilației (creșterea volumului respirator) și/sau alcalozei respiratorii (parestezii, amorțeli). Se poate manifesta prin dispnee, senzație de lipsă de aer sau suspin profund. Sindromul de hiperventilație este caracterizat printr-o varietate mare de simptome somatice produse de hiperven-

tilația anormală și care de obicei este produsă parțial sau total voluntar [2].

Este dificil de determinat prevalența sindromului disfuncțional respirator deoarece lipsește o clasificare clară și criterii standard pentru diagnostic. Prevalența hiperventilației se menționează de la 6-10% în populația generală, cu creșterea până la 29% în populația astmaticilor [15] $P=0.016$. Sunt descrise în literatură asocierea cu astmul bronșic și alte tulburări respiratorii [16], anxietatea și atacurile de panică [17], depresia, durerea cronică [18], oboseala cronică [19] fibromialgia [20], epilepsia și migrena [21].

Recent a fost propusă o clasificare a formelor de prezentare a disfuncției respiratorii: 1) sindromul de hiperventilație – asociat cu simptome relaționate cu alcaloza și hipocapnie; 2) suspin periodic profund – suspin profund cu patern respirator neregulat; 3) respirație predominant toracică – poate fi preponderent asociată unei patologii, în absența ei poate fi considerată disfuncțională și duce la dispnee; 4) expirație forțată abdominală – acești pacienți folosesc contracția musculară abdominală excesivă pentru a ajuta expirarea; 5) asincronie toraco-abdominală – este o întârziere de deplasare a cutiei toracice și contracția abdominală ce duce la respirație inefectivă [2].

Cea mai frecventă metodă de diagnostic este chestionarul Nijmegen, ce a fost dezvoltat de un grup de cercetători din Olanda și conține 16 întrebări; 7 țin de simptomele respiratorii, 4 de ventilația excesivă și 5 simptome ale sistemului nervos relaționate cu hipocapnia și tetania centrală [22,23]. Colla, Folgering. Procesul de validare a demonstrat o sensibilitate de 91% și o specificitate de 95%. Scorul > 23 este considerat limită, deși această limită este orientativă și a fost calculată la pacienții care au răspuns pozitiv la proba de hiperventilație forțată, care nu mai este considerată actualmente valabilă [4]. Subiecții au fost rugați să respire profund și au fost considerați pozitivi, dacă se reproduceau simptomele ce erau datorate dioxidului de carbon end-tidal scăzut, dar un studiu în Lancet a demonstrat o rată mare de răspunsuri fals pozitive, atunci când dioxidul de carbon end-tidal a fost verificat cu mască [5]. Alte metode de diagnostic sugerate sunt chestionarul Self Evaluation of breathing Questionnaire (SEQB), măsurarea dioxidului de carbon, timpul de menținere a respirației, și Manual assesment of respiratory motion (MARM) [24].

Hiperventilația este un fenomen frecvent întâlnit la pacienții cu migrenă. Unele studii sugerează că respirația poate influența balanța simpato-vagală și poate produce amplificarea de scurtă durată a activității parasimpatice în timpul unei activități stresorii [25]. Este cunoscut faptul că în timpul accesului de migrenă are loc activarea parasimpatică cu apariția

simptomelor asociate (greață, vomă). De asemenea hipocapnia afectează vasele cerebrale prin inhibarea tonusului miogen din endoteliu și se produce scăderea presiunii arteriale medii și a celei diastolice cerebrale [26].

Stresul este un factor trigger pentru durere cronică și este frecvent asociat cu hiperventilația. Hiperventilația produce mai multe procese fiziologice în creier prin alterarea eucarbiei, circulației cerebrale locale, oxigenării țesuturilor, Ph-lui și lactat [27]. De exemplu, hiperventilația încetinește EEG prin creșterea undelor delta și scăderea undelor alfa, modifică latența potențialelor somato-senzoriale, reduce pragul de excitație cerebrală determinate prin stimulare magnetică transcraniană [28]. În studii neuroimagistice, hiperventilația scade sau chiar anulează răspunsul cortexului occipital la stimuli vizuali [29]. Modificările fiziologice în creier corelează cu debutul hiperventilației induse experimental [30].

Un studiu internațional, efectuat în Italia, a analizat cum hiperventilația indusă experimental modifică potențialele vizuale evocate (PVE) la pacienții cu migrenă [29]. Deoarece activitatea corticală este dirijată de talamus și circuitele talamo-corticale, modificările depistate la PVE arată o hiperpolarizare talamică, ceea ce corelează cu studiile anterioare care au arătat că leziuni ale porțiunii anterioare a talamusului reduc răspunsul cortical la hiperventilația provocată. A doua structură corticală implicată în modificările EEG induse de hiperventilație este formațiunea reticulară, care este sensibilă la CO_2 la fel ca și centrele respiratorii iar hipocapneea poate activa neuronii latenți din formațiunea reticulară ceea ce sincronizează activitatea corticală și se manifestă ca undă – lentă pe EEG. Hipercapnia poate produce atât activare cât și depresie corticală, acționând direct pe structurile mezencefalice responsabile pentru modularea durerii. Nuclei pontini care modulează conexiunea talamo-corticală și excitabilitatea corticală conțin neuroni noradrenergici, serotoninergici și histaminergici care sunt sensibili la modificările CO_2 . Datele prezentate care au arătat că nucleii serotoninergici din raphe dorsalis își cresc activitatea în timpul hipercapniei explică rolul lor în reglarea respiratorie și starea de conștiență [29].

La nivel național au fost efectuate câteva cercetări care au evaluat rolul sindromului disfuncțional respirator în durere, pe modelul migrenei. A fost aplicat chestionarul Nijmegen pentru depistarea gradului de hiperventilație, iar analizele efectuate au stratificat subiecții după prezența sau absența sindromului disfuncțional respirator. Rezultatele obținute sugerează, că prezența sindromului disfuncțional respirator modifică modul de prezentare și percepție a durerii,

deci ar putea avea un rol important în patogeneza sindromului algic sau procesului de cronicizare a durerii [31,33].

Primul studiu național a evaluat rolul sindromului disfuncțional respirator la pacienți cu migrenă cronică și frecventă. S-a determinat prezența a două variante clinice distincte în dependență de prezența sau absența hiperventilației. Prima variantă, cu asocierea hiperventilației, demonstrează un impact nociv masiv a hiperventilației asupra echilibrului vegetativ, iar asocierea fenomenului de hiperventilație la cel algic migrenos constituie un generator puternic al senzațiilor vegetativ-intracerebrale, determinând prăbușirea pragurilor algice viscerale și musculo-scheletale, ceea ce determină cronicizarea migrenei prin procesul de sensibilizare centrală și periferică [34].

Un alt studiu național a evaluat subiecții cu migrenă și sincopă asociată (migrenă sincopală), stratificându-i după prezența sindromului disfuncțional respirator. S-a demonstrat că subiecții cu migrenă și migrenă sincopală ce au prezentat valori crescute pe scala Nijmegen, deci sindrom disfuncțional respirator asociat, au avut intensitate și frecvență crescută a acceselor de cefalee și dezvoltare mai rapidă a cronicizării durerii [35].

Concluzii

Sindromul disfuncțional respirator (hiperventilație) este insuficient studiat în literatura de specialitate din motivul absenței unei definiții clare, unanim acceptate și a unui test de diagnostic standard. Studiile epidemiologice existente sugerează o prevalență înaltă în populația generală a sindromului disfuncțional respirator, asocierea lui cu mai multe patologii cum sunt: astmul bronșic, anxietatea, depresia, durerea cronică, epilepsia, migrena. Studiile de neuroimaging demonstrează rolul hiperventilației în activarea unor zone corticale și subcorticale (talamus, formațiunea reticulară) ce participă și în procesele de modulare a durerii, sugerând rolul sindromului disfuncțional respirator în patogeneza durerii cronice. Unele studii naționale au evidențiat importanța sindromului disfuncțional respirator în apariția și cronicizarea durerii, pe modelul migrenei cronice și migrenei sincopale. Sunt necesare cercetări ulterioare pentru confirmarea rolului pe care îl are hiperventilația în patogeneza durerii cronice.

Bibliografie

1. Bass C. Hyperventilation syndrome: A chimera? *Journal of Psychosomatic Research*. 1997;42(5):421–6.
2. Courtney R. Dysfunctional Breathing: Its Parameters, Measurement and Relevance. 2011;(February):300.
3. Hagman C, Janson C, Emtner M. Breathing retraining - A five-year follow-up of patients with dysfunc-

ional breathing. *Respir Med* [Internet]. 2011;105(8):1153–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2011.03.006>.

4. Hornsvelt H, Garssen B. The low specificity of the hyperventilation provocation test. *J Psychosom Res*. 1996;41(5):435–49.

5. Hornsvelt H, Garssen B. Hyperventilation syndrome: An elegant but scientifically untenable concept. *Neth J Med*. 1997;50(1):13–20.

6. Hornsvelt HK, Garssen B, Fiedeldij Dop MJC, Van Spiegel PI, De Haes JCJM. Double-blind placebo-controlled study of the hyperventilation provocation test and the validity of the hyperventilation syndrome. *Lancet*. 1996;348(9021):154–8.

7. Bobeiko LA, Moldovanu I V, Kolosova OA. [The role of hyperventilation and neuromuscular excitability in the clinical picture and pathogenesis of migraine headaches]. *Zhurnal Nevrol i psikiatrii Im SS Korsakova* [Internet]. 1994 [cited 2017 Sep 16];94(5):10–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7900438>.

8. Vein AM, Moldovanu I V. [Hyperventilation syndrome in neurological practice]. *Sov Med* [Internet]. 1988 [cited 2017 Sep 16];(4):54–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3406822>.

9. Shpitalnikova NG, Moldovanu I V, Vinogradova N V. The role of hyperventilation in symptom formation in patients with vegetative paroxysms. *Zhurnal Nevropatol i Psikiatrii Im SSKorsakova* [Internet]. 1991 [cited 2017 Sep 16];91(5):29–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1654697>.

10. Besleaga T, Blum M, Briot R, Vovc V, Moldovanu I, Calabrese P. Individuality of breathing during volitional moderate hyperventilation. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2016 Jan 23 [cited 2017 Sep 16];116(1):217–25. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00421-015-3260-3>.

11. Odobescu S. Migrena cronică: studiu clinico-epidemiologic. 2004;38–43.

12. Schleifer LM, Ley R, Spalding TW. A hyperventilation theory of job stress and musculoskeletal disorders. In: *American Journal of Industrial Medicine*. 2002. p. 420–32.

13. Terekhin P, Forster C. Hypocapnia related changes in pain-induced brain activation as measured by functional MRI. *Neurosci Lett* [Internet]. 2006 May 29 [cited 2017 Sep 16];400(1–2):110–4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394006001522?via%3Dihub>.

14. Flor H. New developments in the understanding and management of persistent pain. *Curr Opin Psychiatry* [Internet]. 2012;25(2):109–13. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001504-201203000-00008>.

15. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* [Internet]. 2001;322(7294):1098–100. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=31263&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

16. Bruton A, Holgate ST. Hypocapnia and asthma: A mechanism for breathing retraining? Vol. 127, Chest. 2005. p. 1808–11.
17. Niccolai V, Van Duinen MA, Griez EJ. Respiratory patterns in panic disorder reviewed: A focus on biological challenge tests. Vol. 120, Acta Psychiatrica Scandinavica. 2009. p. 167–77.
18. Wilhelm FH, Gevirtz R, Roth WT. Respiratory Dysregulation in Anxiety, Functional Cardiac, and Pain Disorders: Assessment, Phenomenology, and Treatment. Behav Modif [Internet]. 2001;25(4):513–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11530714>5Cn<http://bmo.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0145445501254003>.
19. Bogaerts K, Hubin M, Van Diest I, De Peuter S, Van Houdenhove B, Van Wambeke P, et al. Hyperventilation in patients with chronic fatigue syndrome: The role of coping strategies. Behav Res Ther. 2007;45(11):2679–90.
20. Naschitz JE, Mussafia-Priselac R, Kovalev Y, Zaigraykin N, Slobodin G, Elias N, et al. Patterns of hypocapnia on tilt in patients with fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, nonspecific dizziness, and neurally mediated syncope [Internet]. Vol. 331, American Journal of the Medical Sciences. 2006. 295-303 p. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L43916717%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1097/00000441-200606000-00001%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00029629&id=doi:10.1097/00000441-200606000-00001&atitle=Patterns+o>.
21. Fried R, Grimaldi J. The psychology and physiology of breathing: In behavioral medicine, clinical psychology, and psychiatry. [Internet]. The psychology and physiology of breathing: In behavioral medicine, clinical psychology, and psychiatry. 1993. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=psyc3&NEWS=N&AN=1993-98651-000>.
22. van Dixhoorn J, Folgering H. The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. ERJ Open Res [Internet]. 2015;1(1):00001–2015. Available from: <http://openres.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/23120541.00001-2015>.
23. van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. J Psychosom Res. 1985;29(2):199–206.
24. Courtney R, Greenwood KM, Cohen M. Relationships between measures of dysfunctional breathing in a population with concerns about their breathing. J Bodyw Mov Ther [Internet]. 2011;15(1):24–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbmt.2010.06.004>.
25. Nogawa M, Yamakoshi T, Ikarashi A, Tanaka S, Yamakoshi KI. Assessment of slow-breathing relaxation technique in acute stressful tasks using a multipurpose non-invasive beat-by-beat cardiovascular monitoring system. In: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings. 2007. p. 5323–5.
26. Boulding R, Stacey R, Niven R, Fowler SJ. Dysfunctional breathing: A review of the literature and proposal for classification [Internet]. Vol. 25, European Respiratory Review. 2016. p. 287–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0088-2015>.
27. Hering-Hanit R, Friedman Z, Schlesinger I, Ellis M. Evidence for activation of the coagulation system in migraine with aura. Cephalalgia [Internet]. 2001;21(2):137–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11422096>.
28. Sparing R, Dafotakis M, Buelte D, Meister IG, Noth J. Excitability of human motor and visual cortex before, during, and after hyperventilation. J Appl Physiol [Internet]. 2007;102(1):406–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990503>.
29. Coppola G, Currà A, Sava SL, Alibardi A, Parisi V, Pierelli F, et al. Changes in visual-evoked potential habituation induced by hyperventilation in migraine. J Headache Pain. 2010;11(6):497–503.
30. Burykh ÉA. Interaction of hypocapnia, hypoxia, brain blood flow, and brain electrical activity in voluntary hyperventilation in humans. Neurosci Behav Physiol. 2008;38(7):647–59.
31. Odobescu S. Dereglări ale paternului de respirație la pacienții cu tulburări vegetative suprasegmentare : Studiu clinic, psihologic, fiziologic. Teza de doctor în științe medicale. USMF „Nicolae Testemițanu”; 2000.
32. Ciobanu L, Moldovanu I, Odobescu S, Coțonoaga M. Patternul respirator în afecțiunile perinatale ale sistemului nervos la copiii primului an de viață. 2005;24:36–40.
33. Odobescu S, Golubev O, Moldovanu I, Vovc V, Ecaterina C. Patternul respirator la pacienții cu durere cronică. Bul Acad Științe a Republicii Mold Științe Medicale [Internet]. [cited 2017 Sep 16];119–21. Available from: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/Pattern-ul respirator la pacientii cu durere cronica.pdf.
34. Odobescu S. Migrena cronică și sistemul nervos vegetativ. Chisinau: Bibliograf; 2012. 264 p.
35. Corcea G. Stările sincopale la pacienții cu migrenă (studiu clinic și neurofiziologic). Teza de doctor în științe medicale. 2013.