

MIGRENA PRIN TRE ALȚI FACTORI DE RISC VASCULARI LA PACIENȚII CU BOALA PARKINSON. STUDIU CAZ-CONTROL.

Lilia Rotaru - dr. șt. med., conf. cercet.,

Laboratorul Neurologie Funcțională, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Diomid Gherman”.

Rezumat.

Legăturile dintre boala Parkinson și factorii de risc vasculari precum și bolile cardiovasculare sunt cunoscute. Acest studiu a evaluat performanța motorie și cognitivă la pacienți cu boala Parkinson și factori de risc vasculari și a comparat riscul cardiovascular în funcție de prezența sau absența migrenei.

Cuvinte-cheie: boala Parkinson, migrena, factori de risc vasculari, performanță cognitive, performanță motorie.

Summary. Migraine among other vascular risk factors in patients with Parkinson's disease. Case-control study.

The links between Parkinson's disease and vascular risk factors as well as cardiovascular disease are known. This study evaluated motor and cognitive performance in patients with Parkinson's disease and vascular risk factors and compared cardiovascular risk according to the presence or absence of migraine.

Key-words: Parkinson's disease, migraine, vascular risk factors, cognitive performance, motor performance.

Резюме. Мигрень среди других сосудистых факторов риска у больных болезнью паркинсона.

Связь между болезнью Паркинсона и сосудистыми факторами риска, а также сердечно-сосудистыми заболеваниями известна. В этом исследовании оценивались двигательные и когнитивные способности пациентов с болезнью Паркинсона с наличием сосудистых факторов риска, а также сравнивался риск сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от наличия или отсутствия мигрени.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, мигрень, сосудистые факторы риска, когнитивные способности, двигательная активность.

Material și metode:

În studiu au fost încadrați pacienți consecutivi cu diagnostic stabilit de boala Parkinson. Gravitatea afectării motorii a fost obiectivizată prin scala UPDRS II. În baza acestei scale au fost calculate scorurile pentru tremor – TrScore și pentru akinezie-rigiditate – ARScore. Pentru determinarea afectării calității vieții a fost utilizat chestionarul PDQ39. Iar performanța cognitivă a fost determinată prin intermediul scalei MoCA. La acești pacienți a fost estimată prezența factorilor de risc vascular (FRV), inclusiv prezența migrenei (Mg). Au fost determinate scorurile QRISK3 și riscul relativ cardiovascular. Datele au fost analizate statistic prin intermediul programului SPSS. Gravitatea bolii, afectarea calității vieții, performanța cognitivă, scorurile QRISK3 și riscul rela-

tiv au fost analizate la toți pacienții cu BP din studiu, apoi - în funcție de prezența/absența la pacienți a FRV, iar ulterior a Mg.

Rezultate:

Au fost examinați 29 pacienți cu boala Parkinson cu vârsta medie de $63,3 \pm 8,1$ cu o durată medie a bolii de $48,9 \pm 12,9$ luni și o vârstă medie de debut de $59,0 \pm 8,7$ ani,

Gravitatea bolii a fost apreciată prin scorul UPDRS în faza off, acesta fiind în mediu de $44,8 \pm 13$ puncte. Riscul cardiovascular a fost determinat prin aplicarea scalei QRISK 3. În întreg lotul studiat scorul QRISK3 a fost de $14,9 \pm 9,5$ puncte, iar riscul relativ – $2,95 \pm 8,3$.

La pacienții cu BP încadrați în studiu au fost determinate: prezența factorilor de risc vascular (FRV)

în special prezența migrenei (Mg) ca și factor de risc vascular. Astfel s-a constatat că din numărul total de pacienți cu BP studiați, 25 (86,2%) comportau FRV și doar 4 (13,8%) – nu comportau FRV. Migrena a fost prezentă la 41% din pacienții cu FRV din acest studiu.

Vârsta pacienților cu BP, cu și fără FRV, a fost similară. Pacienții cu BP și FRV au înregistrat scoruri mai mari decât cei fără FRV pentru indicii ce caracterizează gravitatea bolii: UPDRS II - $46,73 \pm 11,75$ (vs. $42,75 \pm 23,71$), TrScore - $0,94 \pm 0,56$ (vs. $0,88 \pm 0,33$), ARScore - $0,82 \pm 0,53$ (vs. $0,70 \pm 0,12$), precum și pentru afectarea calității vieții: PDQ39 - $52,78 \pm 27,81$ (vs. $41,25 \pm 20,16$); ei au înregistrat scoruri cognitive mai mici: MoCA - $21,75 \pm 4,07$ (vs. $22,60 \pm 3,29$), ne atingând, însă, semnificația statistică (tabelul 1).

Tabelul 1

	BP+FRV	BP-FRV
Vârsta	$64,91 \pm 7,38$	$64,20 \pm 14,17$
UPDRS off	$46,73 \pm 11,75$	$42,75 \pm 23,71$
TrScore off	$0,94 \pm 0,56$	$0,88 \pm 0,33$
ARScore off	$0,82 \pm 0,53$	$0,70 \pm 0,12$
PDQ39	$52,78 \pm 27,81$	$41,25 \pm 20,16$
MoCA	$21,75 \pm 4,07$	$22,60 \pm 3,29$

Pacienții cu BP cu și fără Mg, la fel au avut vârste similare. Pacienții cu BP și Mg, comparativ cu cei cu BP fără Mg, au avut indicii de afectare a calității vieții PDQ39 mai mare: $55,00 \pm 31,12$ (vs. $48,88 \pm 24,35$), iar scorul cognitiv MoCA mai mic $21,48 \pm 4,20$ (vs. $22,09 \pm 3,90$), fără diferență statistic semnificativă. În schimb la pacienții cu BP și Mg riscul relativ cardiovascular a fost semnificativ mai mare decât la pacienții cu BP fără Mg - $2,80 \pm 6,84$ (vs. $1,53 \pm 0,66$, $p=0,02$) (tabelul 2).

Tabelul 2

	BP+Mg	BP-Mg
Vârsta	$64,74 \pm 8,22$	$65,00 \pm 7,61$
UPDRS off	$45,96 \pm 11,19$	$46,53 \pm 12,59$
TrScore off	$0,85 \pm 0,52$	$0,96 \pm 0,57$
ARScore off	$0,78 \pm 0,44$	$0,85 \pm 0,58$
PDQ39	$55,00 \pm 31,12$	$48,88 \pm 24,35$
MoCA	$21,48 \pm 4,20$	$22,09 \pm 3,90$
Risk Relativ	$2,80 \pm 6,84^{**}$	$1,53 \pm 0,66$

** - $p=0,02$

Discuții

Asocierile bolii Parkinson cu factorii de risc cardiovasculari și bolile cardiovasculare află de mult timp în centrul atenției. Legăturile sugestive între boala CV și BP nu sunt limitate doar la factorii de

risc, ci și la boala CV manifestă. Pacienții recent diagnosticați cu BP pot avea un risc statistic semnificativ crescut pentru un infarct miocardic ulterior (IM): studiul bazei de date a Agenției Naționale de Asigurări de Sănătate din Taiwan, a constatat un risc de IM la pacienții cu BP de 1,67. (IC 95%, 1,15-2,41) [15]. În momentul diagnosticării BP, boala ischemică a cordului (BIC) pare să fie la fel de frecventă ca și la persoanele non-BP (OR de 1,05 (IC 95%, 0,93-1,19) [6]. S-a constatat că un diagnostic anterior de accident vascular cerebral a fost mai frecvent la pacienții cu BP decât la lotul control non-PD (OR 5,00; IC 95%, 1,44-17,35) [22]. Riscul crescut pentru un diagnostic primar de după un accident vascular cerebral ar putea fi explicat, în parte, prin modificările vasculare și prin afectarea ischemică a creierului cauzată de un accident cerebrovascular. Un studiu mare din Regatul Unit a demonstrat un risc crescut de accident vascular cerebral ischemic după diagnosticul de BP (OR 1,55; IC 95%, 0,98-2,46) [6]. Luate împreună există dovezi, deși nu definitive, că riscul de IM și accident vascular cerebral poate fi crescut după diagnosticarea BP.

Joo-Hyun Park și col. au efectuat cel mai mare studiu populațional de cohortă de pînă în prezent, raportul pacienților cu BP și non-BP în vîrstă de >40 ani, fiind de 1:5, cu 25624 și 128120 persoane incluse respectiv, cu o supraveghere din 2010 pînă în 2017 pentru apariția infarctului miocardic (IM), accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic și insuficienței cardiace congestive (ICC). În grupul pacienților cu BP, comparativ cu grupul de pacienți non-BP, s-au constatat riscuri mai mari pentru IM (HR 1,43; CI 1,28 – 1,59), pentru AVC ischemic (HR 1,42; CI 1,31 – 1,54), pentru ICC (1,65; CI 1,52 – 1,78) și pentru mortalitatea generală (HR 2,7; CI 2,60 – 2,81). Efectul BP asupra dezvoltării IM și AVC a fost mai exprimat la femei decât la bărbați, iar asupra dezvoltării AVC ischemic, ICC și mortalității generale a fost mai exprimat la pacienții mai tineri decât la cei mai în vîrstă.

Acest studiu a demonstrat că pacienții cu BP comportă un risc mai mare de IM, AVCI, ICC și mortalitate generală decât pacienții non-BP. Mecanismele ce stau la baza acestei asocieri nu sunt clare, însă la ea ar putea contribui: disfuncția autonomă, stresul oxidativ, inflamația, medicația anti-parkinsoniană, precum și comorbiditățile.

Conform studiilor, co-morbiditatea vasculară este semnificativ asociată cu afectarea cognitivă și a mersului la pacienții cu PD precoce, care poate avea implicații prognostică și de tratament [17]

Rezultatele actualului studiu găsește o afectare mai mare cognitivă și motorie, dar nesemnificativă,

probabil indicând necesitatea extinderii lotului de studiu. În schimb migrena se evidențiază ca și factor de risc vascular. În continuare vor fi prezentate relațiile BP și Mg.

Conexiunile bolii Parkinson cu migrena. Studiile clinice și epidemiologice au sugerat că unele tulburări de mișcare sunt prezente mai frecvent la indivizii care suferă de migrenă [11]. Mecanismele plauzibile care leagă migrena cu tulburările de mișcare includ lezarea structurilor cerebrale relevante asociate anterior cu migrenă [5], disfuncția dopaminei (care a fost presupusă drept factor cauzal în patogeniza migrenei) [8], parkinsonism din cauza unei leziuni cerebrale sau a unei boli vasculare ischemice (ambele legate de migrenă) [9, 10, 18] sau leziuni legate de depunerea fierului în ganglionii bazali și structurile conexe (de asemenea, anterior au fost legate de migrenă) [23].

Migrena este cea mai frecventă afecțiune neurologică atât la bărbați, cât și la femei [13]. Dincolo de impactul său asupra sănătății publice, migrena este de interes științific datorită condițiilor cu care este comorbidă, manifestărilor sale variate și a profilului epidemiologic caracteristic de-a lungul vieții. Simptomele migrenei și caracteristicile asociate variază în funcție de vârstă, începând de la echivalenți ai migrenei la vârste fragede sau posibili precursori, până la simptome asemănătoare cu aura, dar fără dureri de cap [7]. Studiile populaționale anterioare au constatat că migrenoșii, în special cei cu aură, au un risc crescut de boli cerebrovasculare (leziuni subclinice de tip infarct, accident vascular cerebral evident și hipertensiuni ale materiei albe) și BCV (infarct miocardic, factori de risc CVD) [20]. În mai multe studii, subiecții cu migrenă au avut cote înalte de Sindromul Picioarelor Neliniștite, în comparație cu cei fără dureri de cap [20, 25].

Este plauzibil ca migrena să fie legată de tulburări de mișcare și de simptome motorii. Afectarea dopaminergică, comună atât la parkinsonism cât și la SPN, a fost presupusă drept factor cauzal în patogeniza migrenei timp de mai mulți ani. Se consideră că simptomele asociate ale migrenei, precum cășcătul excesiv, greața și vomela ar putea fi cauzate de stimularea receptorilor dopaminergici, iar studiile farmacologice ale agoniștilor de dopamină sugerează prezența unei hipersensibilități dopaminergice la pacienții cu migrenă [4]. Natura relației este probabil complicată, deoarece dopamina poate fi atât terapeutică cât și patogenă în migrenă [4, 8], iar în unele studii [2, 24] s-a sugerat că BP poate avea un efect favorabil asupra migrenei după diagnostic.

Alte studii au sugerat că migrenoșii, mai frecvent decât nonmigrenoșii, au acumulări crescute de

fier în nucleele cerebrale profunde [23]. Fierul este esențial pentru funcția neuronală normală, inclusiv reglarea dopaminei [12]. Depunerea fierului non-hem, în special în ganglionii bazali, în mod normal, crește până la vârsta mijlocie timpurie, după care rata acestei creșteri încetinește sau se menține în platou. A fost observată o creștere relativă sau o scădere a acumulării de fier într-o varietate de tulburări cronice ale creierului, inclusiv în ambele BP, unde fierul este crescut în substanția nigra și SPN, unde există dovezi în unele studii privind scăderea depozitelor de fier. Depunerea fierului poate fi ea însăși patogenă, un marker al deteriorării țesuturilor datorate altor procese sau un epifenomen reversibil [5]. În caz că, depunerea crescută de fier observată la migrenoși reflectă (direct sau indirect) leziunea neuronală, acest lucru ar fi în concordanță cu simptomele parkinsoniene apărute mai târziu.

În cele din urmă, bolile cerebrovasculare și leziunile traumatiche ale creierului (LTC) sunt ambele motive plauzibile pentru care migrena ar putea fi legată de parkinsonism, deoarece ambele au fost asociate separat cu migrena și ambele pot fi cauze ale parkinsonismului [10, 14]. Disfuncția DA a fost considerată drept un mecanism central al patologiei după leziunea traumatică a creierului [1] și durerea de cap posttraumatică este printre cele mai frecvente manifestări ale leziunii traumatiche a creierului [16].

Studiile anterioare [2, 24] au sugerat că BP poate avea un efect favorabil asupra prognosticului migrenei - poate datorită modificărilor în nocicepție sau poate datorită medicamentelor administrate pentru tratamentul BP [3].

Într-un studiu au fost cercetate 5.620 persoane cu vârste cuprinse între 33 și 65 de ani timp de 25 de ani. La momentul lansării studiului, 3924 dintre participanți nu aveau dureri de cap, 1028 aveau dureri de cap non-migrenoase, 238 aveau migrene fără aură și 430 aveau migrene cu aură. Scopul studiului a fost de a constata mai târziu la care grup de studiu vor apărea mai târziu simptomele Parkinson. Conform acestui studiu 2,4% dintre persoanele care au suferit de migrenă cu aură au dezvoltat ulterior Parkinson, comparativ cu 1,1% dintre cei fără dureri de cap. Cei care au avut migrene cu aură au avut un risc de 3,6 de a raporta cele puțin patru simptome cardinal ale Parkinson; cei care au avut migrenă fără aură au avut un risc de 2,3 de a prezenta simptomele bolii Parkinson. De asemeni, acest studiu a constatat că femeile ce sufereau de migrenă cu aură, mai frecvent au avut un istoric familial de boală Parkinson, comparativ cu persoanele care nu aveau dureri de cap.

Scher I. et al. [19] au testat relația migrenei la vârsta mijlocie cu parkinsonismul de mai târziu. În acest

scop cohorta AGES-Reykjavik (născuții în 1907-1935) a fost urmărită din 1967. Durerile de cap au fost clasificate pe baza simptomelor evaluate la vârsta mijlocie. Din 2002 până în 2006, 5764 de participanți au fost reexaminați pentru a evalua simptomele de parkinsonism, diagnosticarea bolii Parkinson (BP) și constatarea istoricului familial de BP.

Subiecții cu migrenă la vârsta mijlocie, în special cei cu migrenă cu aură (MA), au avut o probabilitate mai mare decât alții de a avea simptome parkinsoniene (OR MA = 3,6 [IC 95% 2,7–4,8]) și BP diagnosticată (OR MA = 2,5 [95% CI 1,2–5,2]). Femeile cu MA au avut mai multe șanse să aibă un părinte (OR MA = 2,26 [IC 95% 1,3–4,0]) sau o soră (OR MA = 1,78 [IC 95% 1,1–2,9]) cu BP. Asociațiile au fost independente de bolile cardiovasculare și leziunile ischemice la IRM. Acest studiu sugerează că ar putea exista o vulnerabilitate comună a pacienților pentru migrenă și parkinsonism sau unele consecințe ale migrenei s-ar putea să joace un rol în apariția parkinsonismului. Pentru a identifica mecanismele candidate responsabile de constelația comorbidităților ar fi necesare studii observaționale genetice și longitudinale.

Concluzii:

Pacienții cu BP care comportă și factori de risc vascular sunt mai puternic afectați din punct de vedere al performanței motorii și cognitive. Printre factorii de risc vascular se remarcă migrena, a cărei prezență sporește semnificativ riscul cardiovascular al pacienților.

Bibliografie:

1. Bales JW, Wagner AK, Kline AE, Dixon CE. Persistent cognitive dysfunction after traumatic brain injury: a dopamine hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; **33**: 981–1003.
2. Barbanti P, Fabbrini G, Vanacore N, et al. Dopamine and migraine: does Parkinson's disease modify migraine course? *Cephalalgia* 2000; **20**: 720–723
3. Barbanti P, Fabbrini G. Migraine and the extrapyramidal system. *Cephalalgia* 2002; **22**: 2–11
4. Barbanti P, Fofi L, Aurilia C, Egeo G. Dopaminergic symptoms in migraine. *Neurol Sci* 2013; **34** (suppl 1):S 67–S70
5. 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–
6. Becker C, Jick SS, Meier CR. Risk of stroke in patients with idiopathic Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2010; **16**: 31-35
7. Bigal ME, Liberman JN, Lipton RB. Age-dependent prevalence and clinical features of migraine. *Neurology* 2006; **67**: 246–251
8. Charbit AR, Akerman S, Goadsby PJ. Dopamine: what's new in migraine? *Curr Opin Neurol* 2010; **23**: 275–281.

9. Colosimo C, Morgante L, Antonini A, et al. Non-motor symptoms in atypical and secondary parkinsonism: the PRIAMO Study. *J Neurol* 2010; **257**:5–14

10. de Laat KF, van Norden AG, Gons RA, et al. Cerebral white matter lesions and lacunar infarcts contribute to the presence of mild parkinsonian signs. *Stroke* 2012; **43**: 2574–2579

11. d'Onofrio F, Barbanti P, Petretta V, et al. Migraine and movement disorders. *Neurol Sci* 2012; **33** (suppl 1):S55–S59

12. Dusek P, Jankovic J, Le W. Iron dysregulation in movement disorders. *Neurobiol Dis* 2012; **46**:1–Stankiewicz J, Panter SS, Neema M, Arora A, Batt CE, Bakshi R. Iron in chronic brain disorders: imaging and neurotherapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2007; **4**: 371–386

13. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, Mohamed M, Chaudhuri AR, Zalutsky R. How common are the „common” neurologic disorders? *Neurology* 2007; **68**: 326–337

14. Jafari S, Etminan M, Aminzadeh F, Samii A. Head injury and risk of Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord* 2013; **28**:1222–1229

15. Liang HW, Huang YP, Pan SL. Parkinson disease and risk of acute myocardial infarction: A population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Am Heart J* 2015; **169**: 508-514

16. Lucas S, Hoffman JM, Bell KR, Walker W, Dikmen S. Characterization of headache after traumatic brain injury. *Cephalalgia* 2012; **32**: 600–606

17. Naveed M, Lawton M.A. 2, Diane M A Swallow D., et al. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016, **31**(10):1518-1526

18. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, et al. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol* 2012; **72**:893–901

19. Scher I., Webster G., Sigurdur S., et al. Midlife migraine and late-life parkinsonism: AGES-Reykjavik study. *Neurology*, 2014; vol. 83(14): p.1246-1252.

20. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; **339**:b3914.

21. Schurks M, Winter AC, Berger K, Buring JE, Kurth T. Migraine and restless legs syndrome in women. *Cephalalgia* 2012; **32**: 382–389

22. Skeie GO, Muller B, Haugarvoll K, Larsen JP, Tysnes OB. Parkinson disease: associated disorders in the Norwegian population based incident ParkWest study. *Parkinsonism Relat Disord* 2013; **19**: 53-55

23. Tepper SJ, Lowe MJ, Beall E, et al. Iron deposition in pain-regulatory nuclei in episodic migraine and chronic daily headache by MRI. *Headache* 2012; **52**:236–243

24. van Hilten JJ. The migraine-dopamine link: do migraine and Parkinson's disease coexist? *Clin Neurol Neurosurg* 1992; **94**(suppl):S168–S170

25. Winter AC, Schurks M, Berger K, Buring JE, Gaziano JM, Kurth T. Migraine and restless legs syndrome in men. *Cephalalgia* 2013; **33**: 130–135