

8. Viala K. Neurological complications of lymphomas. Rev Neurol (Paris). 2006 Dec;162(12):1273-8. Review. French. PubMed PMID: 17151523.

MIGRENĂ ASOCIATA LA PACIENȚI CU TULBURĂRI NEUROCOGNITIVE

Igor Usturoi, Olga Diacova, Maxim Vasian, Ion Moldovanu

Catedra Neurologie USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Associated migraine in patients with neurocognitive dysfunctions

Detailed study of all clinical data in patients with neurocognitive dysfunctions and associated migraine gives essential information about the patient's neurological status. The results of the analysis show that there are differences in these two groups of patients. This trial allows understanding the interrelations of cognitive disorders with migraine and the physiopathology of headache in both groups of patients. It will help to define the algorithm of evaluation the patient's status for optimal treatment.

Rezumat

Studiul detaliat a tuturor datelor la pacienții cu tulburări neurocognitive cu / fără migrenă asociată relevă o imagine clară despre statutul neurologic al bolnavului. Rezultatele prezentei analize demonstrează prezența unor deosebiri în aceste două categorii de bolnavi. Studiul a permis înțelegerea legităților interrelației migrenei și a tulburărilor cognitive, precum și elucidarea fiziopatologiei cefaleei la ambele grupe de pacienți. Aceasta va servi drept ajutor în aprecierea adecvată a evaluării stării pacientului pentru stabilirea tratamentului optimal.

Actualitatea

Durerea de cap (cefaleea sau cefalalgia) este una dintre cele mai frecvente acuze, prezentate medicului de către pacienți. Circa 90% din populația Europei și a SUA suferă periodic de cefalee. În majoritatea cazurilor cefaleele sunt primare, adică fără modificări cerebrale organice și doar în 8-10% din cazuri, cauza durerilor de cap este o maladie severă a creierului (tumoare, traumatism craniocerebral, ictus cerebral, neuroinfecții etc.). [10]

Migrena este o tulburare neurovasculară complexă, caracterizată prin accese recurente de cefalee, care diferă ca intensitate, frecvență și ca durată.

Scopul

Constă în cercetarea asocierii migrenei la pacienți cu tulburări neurocognitive și analiza publicațiilor studiate. Au fost analizate multiple lucrări științifice privind dezvoltarea migrenei și asocierea ei cu diferite tulburări cognitive: anxietate, depresie, agitație, și confuzie, deficitul de memorie, în funcțiile executive, și în unele aspecte ale atenției și dereglări de memorie verbală. Lucrarea se bazează pe studierea rezultatelor morfologiei creierului cu ajutorul metodelor imagistice moderne, în particular MRI și analiza rezultatelor studiilor efectuate privind asocierea disfuncțiilor cognitive la pacienți cu migrenă.

Introducere

Migrena și cefaleea

Migrena este o cefalee de tip idiopatic caracterizată prin atacuri de cefalee moderate sau severe, des unilaterale sau pulsatile, care sunt de regulă agravate prin activitatea fizică. [7] Atacurile unice sunt însoțite de pierderea apetitului (aproape în toate cazurile), greața (80%), voma (40-50%), fotofobia (60 %), fonofobia (50%) și sensibilitatea la miros (10%) Dacă

cefaleele sunt unilaterale, ele pot schimba părțile în timpul unui atac, sau de la un atac la altul. Cel puțin 5 atacuri se desfășoară pînă ce se stabilește un diagnostic de migrenă. [8] Frecvența și durata atacurilor de migrenă variază de al un individ la altul. Frecvența medie de atacuri este în jur de un atac lunar, iar durata medie este aproximativ 24 de ore, cu o rată de 4-72 de ore. În 15-30% de cazuri, cefaleea în migrenă este precedată de o dereglare recurentă care se manifestă prin atacuri de simpoame neurologice focale reversibile, care se dezvoltă de obicei gradual în perioada de 5-20 min și durează mai puțin de 60 de min. Acest semn neurologic, cunoscut sub denumire de aură, constă majoritar din fenomenele vizuale-de regulă, liniile zig-zag care se mișcă lent în jurul cîmpului vizual, urmat des de pierdere de vedere (scotom). Depresia corticală difuză subliniază aura vizuală de migrenă, pe baza unor evenimente clinice și electrofiziologice și sunt observate în experimentele pe animale. [26]

Studiile populaționale au demonstrat comorbiditatea migrenei cu diferite tulburări cognitive.

Relația problemele cognitive și cefalee este o problemă foarte controversată și care prezintă un deosebit interes științific. Astfel, tulburările cognitive sunt mai frecvent înregistrate la persoanele în vîrstă, la fel ca și migrena.

Tulburările cognitive

Către funcțiile cognitive se referă: memorie, atenție, orientarea în timp și în spațiu, vorbire, gîndire, percepere, capacitatea acumulării și păstrării calificativelor de mișcare.

Funcțiile cognitive se apreciază prin utilizarea metodelor de investigații speciale – a testelor neuropsicologice. Testele neuropsicologice reprezintă niște exerciții speciale cu scop de a cerceta funcțiile cognitive. [6]

Cauzele tulburărilor cognitive

Tulburările cognitive pot fi organice sau funcționale. Tulburările cognitive funcționale se dezvoltă în lipsa afectării directe a substanței creierului.

Cauzele tulburărilor cognitive pot fi supraoboseală, stress, supraîncărcarea fizică sau psihoemoțională, emoțiile negative. Tulburările cognitive funcționale se pot dezvolta la orice vîrstă. Ele nu sunt periculoase, și după înlăturarea cauzei dereglărilor funcțiile se restabilesc complet. Numai în unele cazuri poate fi o necesitate de tratament medicamentos. [5]

Tulburările cognitive organice apar în rezultatul afectării substanței creierului din cauza de oarecare patologii. Tulburările cognitive organice se întîlnesc mai des la persoane de vîrsta înaintată, și poartă un caracter mai stabil. Totuși un tratament adecvat duce la ameliorare a stării pacientului și previne apariția dereglărilor ulterioare. [11]

Studiul comorbidității cefaleei cu alte tulburări cognitive poate prezenta un interes aparte pentru că acesta poate oferi posibilitatea unei înțelegeri mai bune a acestora și poate releva direcții spre elucidarea fiziopatologiei cefaleei.

Imagistica structurală—modificările morfometrice în migrenă și performanța cognitivă.

Studiile ale morfologiei creierului erau anterior complet făcute pe materialul de autopsie. Situația s-a modificat cu introducerea modernă a metodelor imagistice in vivo, și în particular a MRI. Metodele recent dezvoltate bazate pe MR permit o evaluare semicantitativă ale acestor trăsături. Numărul de metode bazate pe măsurările de suprafață, formă sau volum, care capătă caracteristici morfologice complementare, se află în creștere stadială. [16]

Una din cele mai pe larg utilizate și valoroase tehnici morfometrice pentru a studia alterațiile structurale ale creierului este voxel-based morphometria (VBM), o metodă de analiză de rezoluție înaltă MRI preprocesată automat, care apreciază imaginile ca mărimile scalare în progresie. [4]

În relație cu migrenă, o cercetare fundamentală de-a lui Matharu et al. nu a descoperit nici un fel de modificări morfometrice semnificabile ale substanței albe sau cenușii la pacienții cu migrena episodică. [15] Totuși 5 cercetări recente au pus descoperirile lui Matharu et al.'s sub semnul întrebării. Prima din aceste cercetări a fost publicată de către Rocca et al. și a raportat

densitatea mărită ale substanței cenușii și ale punții dorsolaterale la pacienții cu migrenă.[19] Autorii au identificat o scădere în volumul substanței cenușii în cortexul cingulat anterior și ambele insule la pacienții cu migrenă. Descoperirea volumului micșorat a substanței cenușii a fost replicată în 4 cercetări independente [24,20,21,13], cu totul că nici una din investigațiile nu a stabilit o creștere de substanță cenușie în structurile trunchiului cerebral. O posibilă explicație pentru aceasta ar fi faptul că studiile laterale au utilizat 1.5 T scanner, pe când Rocca et al. au utilizat o forță de câmp mai înaltă (3 T), care poate permite detectarea unor diferențe mai puțin vizibile.

Studiul a comparat pacienții cu migrena cu grupul de control sănătos, și a arătat că pacienții cu migrenă prezintă o scădere ne semnificată în substanța cenușie în cortexul orbitofrontal sting și în mezencefalul drept.

Este cunoscut faptul că senzația de durere, ca cefaleea spre exemplu, face mai dificilă performanța unei sarcini cognitive specifice. A fost dovedit faptul că pacienții cu durere cronică performă mai slab în comparație cu grupul de control sănătos în privința testelor neuropsihologice care implică atenție, viteza psihomotoră, sau memoria (Sjogren et al., 2000). Plus la aceasta, incapacitatea de a se gândi sau de a se concentra a fost stabilită la pacienții cu simptomele severe de migrenă. (Caro et al., 1998). Mecanismele neuronale care stau la baza influenței durerii asupra cogniției sunt necunoscute.

Necătfînd la faptul că migrena este o afecțiune de cefalee bine cunoscută și des întîlnită, relativ puține studii au fost făcute pentru investigarea performanței cognitive în suferințele de migrenă. Unele studii au documentat deficiențe de memorie, atenție, și timpul de reacție, și funcțiile visuospatiale la pacienții cu și fără aură, în timp ce altele investigații au descoperit intactul funcțiilor cognitive între atacuri. [14] Deficitele neuropsihologice sunt subtile, agravate în timpul atacurilor, și de obicei se restabilesc cel puțin parțial după intervenție terapeutică sau între atacuri. Dereglările de comportament și cele cognitive includ: anxietate, depresie, agitație, și confuzie, deficitul de memorie, în funcțiile executive, și în unele aspecte ale atenției, dyscalculia și dereglări de memorie verbală. [17]

Însă unele cercetări noi sugerează că, necătfînd la faptul că migrenele uneori se asociază cu diminuarea abilităților cognitive, pacienții suferiți de migrenă în vîrsta înăntată pot prezenta o dereglare de memorie mai ușoară comparativ cu oamenii sănătoși de aceeași vîrstă.

Analiza studiilor efectuate privind asocierea disfuncțiilor cognitive la pacienții cu migrenă.

Disfuncțiile cognitive sunt frecvente la pacienții cu migrenă, fiind raportate în rate de prevalență de 12-87% devenind astfel unul dintre cele mai frecvente sindroame identificate. Cogniția presupune atenția complexă, memoria verbală, abilități perceptuale, raționament și judecată, cunoaștere și conștientizare. Tulburările cognitive includ scăderea atenției, tulburări de memorie de lucru și disfuncție executivă (e. g. organizare și planificare). Nu este surprinzător faptul că prevalența disfuncției cognitive la pacienții cu migrenă în trecut sau prezent este mai mare decât la cei fără astfel de istoric. Pentru a detecta în mod obiectiv disfuncțiile cognitive în multe studii efectuate a fost utilizată bateria de teste de evaluare neuropsihologică standart validată de ACR 1999 precum și interviul Mini-Mental Status, ușor de utilizat. [18,1]

Deși un model unic de migrenă asociate cu disfuncții cognitive nu a fost găsit, de obicei identificate tulburări cognitive includ încetinirea generală a cogniției, scăderea atenției, tulburări de memorie, dificultăți de lucru și disfuncției executive (e.g. dificultate cu multitasking, organizare și planificare). Această variabilitate în prevalență și de model nu este de mirare, deoarece prezentarea de disfuncții cognitive poate fi la fel de heterogenă, precum cea a migrenei. Cogniția este suma de funcții intelectuale care implică gîndirea. Acesta include primirea de stimuli externi, de prelucrare a informațiilor, de învățare, de stocare și de exprimare. Perturbarea chiar și a uneia dintre aceste funcții poate duce la întreruperi de gîndire normală. Funcționarea cogniției este de multe ori concepută ca fiind compusă din domenii sau categorii. Domeniile implică integrarea complexă de o varietate de procese cognitive. Exemple de astfel de domenii includ o atenție complexă, memoria verbală, abilități perceptuale, raționament și judecată,

cunoaștere și conștientizare. În funcție de natura și amploarea etiologică și de gradul de perturbare ulterioare, disfuncțiile cognitive ar putea fi limitate la un anumit domeniu (de ex. focale) sau extinse suficient pentru a determina o reducere globală. În populația generală sunt multe cauze posibile ale disfuncției cognitive, dintre care multe pot fi, de asemenea, prezente și în exacerbarea de migrenă. [3] Cauza disfuncției cognitive la pacienții cu migrenă necesită o atenție individuală. Cu toate acestea, prevalența, severitatea, evoluția și impactul disfuncțiilor cognitive asociate cu migrenă sunt mai mari decât cel în populația generală. Evenimente specifice ne sugerează că migrena, inclusiv manifestările sale și tratamentul, joacă un rol semnificativ în dezvoltarea disfuncțiilor cognitive. Multe studii au comparat ratele de tulburări cognitive între pacienții cu antecedente de migrenă și respectiv fără antecedente. [2] Astfel, nu este surprinzător faptul că prevalența disfuncției cognitive la pacienții cu migrenă în trecut sau prezent este mai mare decât la cei fără astfel de istoric, cu toate că aceasta nu este o constatare stabilă. În cele mai timpurii studii longitudinale a funcției cognitive la migrenosi, prezența de tulburări cognitive la intrarea în studiu prezice evenimente ulterioare neuropsihiatrice din punct de vedere clinic cu semnificație clinică de peste 5 ani de evoluție.[25]

Funcția cognitivă globală în funcție de severitatea cefaleei în migrenă, într-un studiu în care pacienții au fost clasificați prin intermediul indexului respectiv cu scoruri medii sau mari, performanța cogniției la pacienții cu migrenă activă a fost în mod constant mai redusă decât pacienții cu migrenă inactivă (cefaleea este mai puțin pronunțată) pe trei din cele patru teste de memorie imediate și atenția. [14,25]

În schimb, într-un alt studiu nu s-au determinat scoruri semnificative, ce urmează să fie asociate în mod semnificativ cu funcția cognitivă. Alte studii nu au identificat nici o asociere între prezența insuficienței cognitive și a activității migrenei cu ajutorul mai multor metode pentru a măsura activitatea globală a fenomenului.[17]

Pe lângă aceste studii s-a depistat că depresia și anxietatea chiar și în absența unui diagnostic psihiatric, sunt cunoscute de a influența funcționarea cogniției, precum și modificarea performanțelor la testele neuropsihologice. Prevalența înaltă a tulburărilor psihologice în migrenă au dus la ipoteza ca migrena asociată cu disfuncții cognitive este în primul rând din cauza impactului psihologic al bolii subiacente. Datele longitudinale sugerează că pacienții migrenosi cu antecedente de implicare psihiatrică au o îmbunătățire a cogniției și statutului psihiatric de la 1 an de urmărire, care nu se observă la pacienții cu tulburări psihice persistente. [9,22]

Depresia și anxietatea sunt simptome comune frecvent întâlnite în migrenă și apar în 24-57% dintre pacienți. Cu toate acestea, deoarece nu există caracteristici unice pentru pacienții cu migrenă ale acestor sindroame, există adesea incertitudinea cu privire la etiologia și atribuirea în cazuri individuale. Conform datelor epidemiologice tulburările anxioase luate împreună au o prevalență mai mare în populația generală (în jur de 25%) decât tulburările depresive (17%), lucru care contravine părerii generale precum depresia este liderul necontestat al tulburărilor psihice de care populația are de suferit (Kessler și colab.,1994).

Femeile sunt pedeparte cele mai afectate (30,5%) fata de barbati (19,2%). Interesant este ca prevalenta anxietatii este mai mica la batrâni decat la tineri in populatia generala dar este mai mare la batranii care traiesc in institutii de profil (Stanley si Beck, 2000). In sectorul de medicina generala doar 50% din cazurile de tulburari anxioase sunt recunoscute ca atare, restul sunt confundate cu tulburari somatice, cu comorbiditatile psihiatrice (de ex. depresia) sau pur si simplu sunt ignorate (Kessler si colab, 2002).

Sensitivitatea anxioasa este definita ca frica de simptome si senzatii corporale, mai ales cele date de hiperetonia vegetativa (palpitatii, ameteli si transpiratii) bazata pe credinta ca acestea au o consecinta nefasta asupra sanatatii fizice si psihice si a functionarii sociale (Reiss si colab. 1986). Tot de sensitivitatea anxioasa apartine ci frica de a-si pierde controlul si frica de a fi observata de public problema pe care subiectul o are. Acest mecanism cognitiv care se bazeaza pe mistinterpretari si misatributii, pe o viziune catastrofica asupra simptomelor

corporale și este caracteristic subiecților cu tulburarea de panică sau cu atacuri de panică (Schmidt și colab. 1997, Plehn și Peterson, 2002). Tulburările anxioase alcatuiesc un grup heterogen de entități clinice care se suprapun parțial sau deosebesc uneori cu dificultate și clinicianul are probleme mai ales cu formele de anxietate subclinică care însoțesc alte tulburări mentale sau somatice, mai ales cele asociate cu migrenă. Aceste tulburări afective, cum ar fi depresia și anxietatea sunt deosebit de frecvente, și în timp ce există dovezi că acestea ar putea fi o consecință directă a migrenii, acestea trebuie studiate cu mare atenție, fiind incluse în studii alături de tulburări cognitive. [12].

Concluzii

Rezultatele cercetărilor arată că disfuncțiile cognitive se întâlnesc des la pacienți cu migrenă. Pe lângă aceasta, tulburările afective: depresia, anxietatea sunt de asemenea destul de frecvente, fiind o consecință directă a migrenii. Cauzele disfuncției cognitive la pacienți cu migrenă necesită o atenție individuală. Migrena, inclusiv manifestările sale și tratamentul, joacă un rol semnificativ în dezvoltarea acestor disfuncții. Datele investigațiilor imagistice contemporane confirmă schimbările caracteristice în substanța cenușie a creierului la pacienți cu tulburări cognitive și migrenă asociată. Dacă numărul unor astfel de leziuni este ridicat, probabilitatea ca funcțiile cognitive să fie afectate crește semnificativ. De asemenea, crește, în asemenea cazuri, și riscul apariției și dezvoltării diverselor forme de demență. Deci, a fost stabilit că senzația de durere, ca cefaleea spre exemplu, în migrenă face mai dificilă performanța unei sarcini cognitive specifice, treptat evoluând în disfuncție cognitivă.

Însă cu părere de rău, mecanismele neuronale care stau la baza influenței durerii asupra cogniției sunt necunoscute, rămânând în continuare un subiect perspectiv de cercetări.

Bibliografie

1. Benton AL, Eslinger PJ, Damasio AR. Normative observations on neuropsychological test performances in old age. *J Clin Neuropsychol* 1981;3:33–42.
2. Calandre EP, Bembibre J, Arnedo ML, Becerra D. Cognitive disturbances and regional cerebral blood flow abnormalities in migraine patients: their relationship with the clinical manifestations of the illness. *Cephalalgia* 2002;22:291–302.
3. Cutrer FM, Charles A. The neurogenic basis of migraine. *Headache*. Oct 2008;48(9):1411
4. Draganski, B. & May, A. Training-induced structural changes in the adult human brain. *Behav. Brain Res.* 192, 137–142 (2008).
5. Evers S, Bauer B, Suhr B, Husstedt IW, Grottemeyer KH. Cognitive processing in primary headache: a study on event-related potentials. *Neurology* 1997; 48: 108–113.
6. Gaist D, Pedersen L, Madsen C, et al. long-term effects of migraine on cognitive function: a population-based study of Danish twins. *Neurology* 2005;64:600–607.
7. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine – current understanding and treatment. *N Engl J Med.* 2002;346:257-270.
8. Gervil M, Ulrich V, Olesen J, Russell MB. Screening for migraine in the general population: validation of a simple questionnaire. *Cephalalgia* 1998;18:342–348.
9. Hagen K., Zwart JA, Vatten L, et al. Prevalence of migraine and non-migrainous headache-head-HUNT, a large populational based study. *Cephalalgia.* 2000;20:900-6.
10. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004;24 (Suppl.1):1-160
11. Jelicic M, van Boxtel MP, Houx PJ, Jolles J. Does migraine headache affect cognitive function in the elderly? Report from the Maastricht Aging Study (MAAS). *Headache* 2000;40:715–719.

12. Johnson W, McGue M, Gaist D, Vaupel JW, Christensen K. Frequency and heritability of depression symptomatology in the second half of life: evidence from Danish twins over 45. *Psychol Med* 2002;32:1175–1185.
13. Kim, J. H. et al. regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia* 28, 598–604 (2008).
14. Leijdekkers ML, Passchier J, Goudswaard P, Menges LJ, Orlebeke JF. Migraine patients cognitively impaired? *Headache* 1990;30:352–358.
15. Matharu, M. s., Good, C. D., May, A., Bahra, A. & Goadsby, P. J. No change in the structure of the brain in migraine: a voxel-based morphometric study. *Eur. J. Neurol.* 10, 53–57 (2003).
16. May, A. & Gaser, C. Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain. *Curr. Opin. Neurol.* 19, 407–411 (2006).
17. Palmer JE, Chronicle EP. Cognitive processing in migraine: a failure to find facilitation in patients with aura. *Cephalalgia* 1998;18:125–132.
18. Pavlik VN, de Moraes SA, Szklo M, Knopman DS, Mosley TH, Hyman DJ. Relation between cognitive function and mortality in middle-aged adults. *Am J Epidemiol* 2003;157:327–334.
19. Rocca, M. A. et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T Mri study. *Stroke* 37, 1765–1770 (2006).
20. Schmidt-Wilcke, T., Ganssbauer, s., Neuner, T., Bogdahn, U. & May, A. subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia* 28, 1–4 (2008).
21. Schmitz, N. et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache* 48, 1044–1055 (2008).
22. Sinforiani E, Farina S, Mancuso A, Manzoni GC, Bono G, Mazzucchi A. Analysis of higher nervous functions in migraine and cluster headache. *Funct Neurol* 1987;2:69–77.
23. Swartz RH, Zern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004;61:1366–1368.
24. Valfre, w., rainero, i., Bergui, M. & Pinessi, L. voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 48, 109–117 (2008).
25. Waldie KE, Hausmann M, Milne BJ, Poulton R. Migraine and cognitive function. A life-course study. *Neurology* 2002;59:904–908.
26. Welch KM. Contemporary concepts of migraine pathogenesis. *Neurology*. Oct 28 2003;61(8 Suppl 4):S2-8.
27. Zeitlin C, Oddy M. Cognitive impairment in patients with severe migraine. *Br J Clin Psychol* 1984;23:27–35.

DEREGLĂRILE NEURO-VEGETATIVE LA PACIENȚII CU ICTUS ISCHEMIC CEREBRAL

Inga Darii¹, Natalia Popovici², Ion Moldovanu¹

Catedra Neurologie, USMF „Nicolae Testemițanu”¹

Centrul Republican de Reabilitare Neurologică pentru Copii²

Summary

Autonomic Disorders in patients with ischemic stroke

The patients who have undergone an ischemic stroke, besides main symptoms, present different autonomic dysfunctions. This study was based on vegetative disorders caused by a single stroke event, trying to find a relationship between these vegetative disorders and the recovery period in which they occur most frequently. The study involved 64 persons, of which 32 patients with ischemic stroke, 12 of them having been examined in 1 month and 20 after 6