

STĂRILE SINCOPALE LA PACIENȚII CU MIGRENĂ. REVISTA LITERATURII

SYNCOPAL STATES AT PATIENTS WITH MIGRAINE. LITERATURE REVIEW

Galina CORCEA

IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Summary

Syncope represents a transient loss of consciousness due to short-lasting global cerebral hypoperfusion characterized by rapid onset, short duration, and spontaneous complete recovery. The frequent association of autonomic disturbances including syncope, postural orthostatic tachycardia syndrome and orthostatic hypotension with migraine has been observed. The recent usage of functional imaging with positron emission tomography (PET) and functional MRI (fMRI) emphasized a wide range activation of Central Nervous System structures known for involvement in central pain processing or autonomic and affective response to pain leading to a reappraisal of the common pathophysiological mechanisms of migraine and syncope.

Rezumat

Sincopa reprezintă o pierdere tranzitorie a stării de conștiență caracterizată prin debut rapid, durată scurtă de evoluție și recuperare spontană completă. Asocierea frecventă a tulburărilor vegetative, inclusiv sincopa, sindromul de tahicardie ortostatică posturală și hipotensiunea ortostatică cu migrena este frecvent constatată și pare să nu fie întâmplătoare. Utilizarea imagisticii funcționale, Tomografia cu emisie de pozitroni (PET) și Imagistica prin Rezonanță Magnetică funcțională (fMRI), a pus în evidență o activare a unor structuri cerebrale cunoscute ca fiind implicate în modularea durerii precum și răspunsului vegetativ și afective la durere, determinând necesitatea unei reevaluări ale mecanismelor fiziopatologice comune ale migrenei și sincopei.

Sincopa. Definiție. Aspecte epidemiologice

Menținerea stării de vigilență este asigurată de echilibrul funcțional al structurilor cerebrale specifice și componentele sistemului cardiovascular ce asigură perfuzia cerebrală și transportul substratului metabolic spre acestea.

Schimbarea poziției corpului, efortul fizic, precum și alte activități necesită implicarea mecanismelor neuro-cardiovasculare și umorale în procesul de modelare a perfuziei cerebrale. Consecințele activității defectuoase a uneia din componentele sus-numite determină apariția unei perioade de pierdere tranzitorie a stării de conștiență. Totodată este necesar de menționat că sincopa nu totdeauna depinde de un control fiziologic anormal. Răspunsul subiecților normali cu toleranță ortostatică înaltă pare să fie similar celui observat la majoritatea bolnavilor cu sincope. Diferența se reduce doar la gradul reacțiilor induse de același stres [24].

Sincopa este definită în conformitatea cu Ghidul de diagnostic și management al sincopei elaborat de către Societatea Europeană de Cardiologie drept *pierdere tranzitorie a stării de conștiență (PTSC) caracterizată prin debut rapid, durată scurtă de evoluție și recuperare spontană completă* [3].

Mecanismul fiziopatologic care stă la baza declanșării stărilor sincopale este hipoperfuzia cerebrală globală tranzitorie. Analiza publicațiilor din ultimii ani constată faptul că frecvent, asocierea hipocapniei și hipotensiunii arteriale anticipează apariția stărilor sincopale. Astfel, în prisma tulburărilor vegetative o importanță majoră în patogenia și simptomatologia stărilor sincopale o are nu doar disfuncția sistemul cardio-vascular, dar și a celui respirator, inclusiv sindromul de hiperventilație. În așa mod de către cercetătorii în domeniu,

sunt puse în evidență mecanisme cerebrale concrete, legate de un program suprasedimentar neadecvat al reglării paternului tulburărilor vegetative [Ion Moldovanu, 2010].

Interesul sporit al neurovegetologiei contemporane pentru studierea stărilor sincopale este determinat nu doar de incertitudinea mecanismelor fiziopatologice ale acestora, dar și de un șir de factori dintre care cei mai importanți sunt comorbiditatea, complexitatea simptomatologică și prevalență înaltă în populația generală.

Potrivit studiilor epidemiologice prevalența sincopei în populația generală este de 1-3,5%, cu o predominare la persoanele cu vârsta 10-30 ani, reprezentând 3-6% din adresările în instituțiile de urgență [3,52]. Aproximativ 30% din populația matură suportă cel puțin o stare sincopală pe parcursul vieții manifestată în perioada de adolescență sau adult tânăr și doar la 5% dintre subiecți PTSC debutează după 40 ani [19,36,50,56].

Sincopel vasovagale ca manifestare paroxistică de tulburare vegetativă suprasedimentară, este adesea asociată migrenei.

Migrena. Criterii de diagnostic. Aspecte epidemiologice

Migrena (MG) ca entitate nozologică este inclusă, în conformitate cu Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalagice (ediția II-a, 2004), în grupul cefaleelor primare pentru diagnosticul căreia sindromul cefalgic trebuie să întrunească următoarele criterii: cel puțin 5 atacuri de cefalee cu durată 4-72 ore în asociere cu cel puțin 2 din 4 caracteristici adiționale (localizare unilaterală, caracter pulsatil, intensitate moderat-severă, cefaleea poate să fie agravată de efort fizic de rutină). În plus, atacurile de cefalee trebuie să se asocieze cu

cel puțin 2 dintre următoarele simptome: greață (și/sau vomă), fotofobie și fonofobie.

Epidemiologic migrena este o patologie frecvent întâlnită. Prevalența acesteia este estimată în diferite studii între 3 și 22%, cu afectare predominant a femeilor (raportul b:f fiind de 1:3) variația largă fiind determinată de factori printre care adresabilitatea populației la medic, accesibilitatea la serviciile medicale, nivelul de pregătire profesională al neurologilor ș.a.

Comorbiditatea migrenei

Un studiu populațional masiv [53] a demonstrat prevalența înaltă atât a sincopei printre migrenosi (46%) comparativ cu grupul de control (12%), cât și a intoleranței ortostatice (32%) comparativ cu controlul (12%). La acești subiecți, a fost pusă în evidență semne de afectare a SNV fără a prezenta însă semne distincte interictale de disfuncție vegetativă.

Cercetătorii în domeniu constată, că *circa 50% din pacienți cu migrenă au una sau mai multe manifestări ale sindromului psiho-vegetativ sau neuro-vegetativ* [42], iar *prevalența asocierii nemijlocite a sincopei și migrenei în populația generală este de circa 40%*, fiind un fenomen manifest atât în perioada atacului migrenos cât și interictal, iar comorbiditatea acestora pare a fi mai mult decât o asociere întâmplătoare, esența căreia rămâne a fi puțin elucidată.

Rolul SNV în mecanismele patogenice ale migrenei și tulburărilor vegetative

Semne premonitorii vegetative și endocrine, deși invariabile, (schimbarea apetitului, sete, retenție lichidiană, senzație de frig, dereglări de somn, menstruație ș.a.) precum și semnele adiționale asociate în perioada atacului migrenos ca greață, vomă, diaree, paloare prin vasoconstricție cutanată sau vasodilatație, piloerecție și diaforeză vorbesc despre implicarea SNV în mecanismele patogenice ale migrenei [9,11,15,17].

Deși sistemul nervos vegetativ a fost exhaustiv studiat la migrenosi, în majoritatea cazurilor testele cardiovasculare au fost efectuate în perioada dintre atacurile migrenoase [51,57] iar rezultatele cercetărilor sunt contradictorii fiind raportată atât hiperfuncția [51] sau hipofuncția simpatică [27] cât și hiperfuncția [57] sau hipofuncția [28] parasimpatică.

S-a constata că la pacienții la care sunt prezente semne de afectare vegetativă migrena este mult mai localizată și mai severă comparativ cu pacienții ce nu prezintă semne vegetative. De asemenea, au fost descrise cazuri ale pacienților la care tulburările vegetative (sindromul de tahicardie posturală ortostatică și sincopă vasovagală) apăreau exclusiv în timpul atacului migrenos [8].

Identificarea mecanismelor comune migrenei și sincopei este dificilă atât timp cât nici fiziopatologia sincopei nu este deplin elucidată din cauza timpului relativ scurt de manifestare, interacțiunii complexe între factorii declanșatori, mecanismele reglatorii ale funcției cardiace, tonusului vascular, volemiei și metabolismului celular iar echilibrul periferic între simpatic și parasimpatic privind controlul tonusului vascular este neclar.

În plus, rezultatele studiilor existente în prezent sunt incomplete și frecvent contradictorii, determinate probabil de limitarea cercetărilor în aprecierea doar a unor aspecte fiziopatologice. În aceste condiții neglijarea variațiilor semnificative și în termeni reduși, ai indicilor ce exprimă activitatea

sau inactivitatea componentelor reglatorii pot determina rezultate irelevante.

Actualmente, este recunoscut faptul că sincopa mediată neural survine, în mod caracteristic, pe fundalul stărilor cu întoarcere venoasă diminuată, conducând la un volum-bătaie redus și la o majorare reflexă a activității simpatice.

Presupunând că răspunsul depresor indus de baroreceptori servește drept element declanșator al mecanismelor autoreglatorii ale circulației cerebrale au fost efectuate cercetări ale fluxului cerebral în timpul modificărilor ortostatice la pacienții cu sincopă. Acestea au relevat însă un răspuns vascular patologic și paradoxal exprimat prin vasoconstricție secundară hipoperfuziei [40].

În baza acestora a fost lansată ipoteza existenței unor *influențe reglatorii distincte asupra circulației intra și extracerebrale* [38], iar încercarea de a raporta direct modificările indicilor fizici în circuitul extra- și intracerebral ar părea să fie eronată.

Testele cardiovasculare, reacția vasomotorie la schimbarea temperaturii precum și testele farmacologice au demonstrat existența modificărilor de hipofuncție sau hiperfuncție a sistemului simpatic și parasimpatic sau ambele [23,27,28,57]. Aceste date inconstante pot fi explicate printr-un substrat patofiziologic diferit al dereglărilor vegetative, deoarece variații triggeri se pot implica în declanșarea sincopei prin componentele reglatorii ale activității cardio-vasculare: căile aferente, elementele SNC, căile eferente și mecanismele feed-back [48]. Rolul lor poate fi apreciat diferit: ca hipersensibilitate a receptorilor căilor aferente sau un răspuns inadecvat al structurilor ce procesează aferențele.

În plus, în geneza sincopei pot fi implicate și unele mecanisme periferice: antagonismul accentuat al mediatorilor simpatici-parasimpatici pe receptorii postsinaptici, inhibiție presinaptică prin feed-back sau acțiunea unor mediatori de origine non-cateholaminici (VIP, CGRP, Adenozină) care fie că produc efect direct vasodilatator, fie că diminuează nivelul de eliberare a norepinefrinei.

Rolul sistemului descendent de modulare a durerii în mecanismele patogenice ale migrenei și sincopei

Sistemul serotoninergic, pe lângă faptul că este un component al sistemului descendent de modulare a durerii, este implicat și în patogenia sincopei prin conexiunile sistemului serotoninergic cu componentele vegetative spinale (atât simpatice cât și parasimpatice) și care se realizează prin fibre ce provin de la nucleul raphe pallidus, nucleul raphe obscurus și nucleul para-olivar, efectul excitator asupra acestora având un rol important în menținerea tonusului vascular [33,48].

Variația nivelului de cortizol și porlactină în sânge este considerată a fi un indice obiectiv al activării sistemului serotoninergic [146]. Agoniștii 5-HT (Fenfluramin, Clomipramin, Flexinoxan) sunt utilizați cu scop de evaluare a reactivității acestui sistem, inclusiv la pacienții cu sincopă. Unele medicamente cu efect agonist 5-HT₁ prezintă afinitate în același timp și față de receptorii β₂-adrenergici pe care îi blochează inducând bradicardie și sincopă. Deși acest efect pare să fie determinat mai mult de sistemul serotoninergic decât de cel adrenergic, trebuie menționat că *subiecții cu nivel normal al cateholaminelor pot prezenta o hipersensibilitate a receptorilor β-adrenergici la cateholamine* [18,48].

Oricum, dozarea nivelului epinefrinei, serotoninei și altor substanțe biologice active cu efect vasodilatator nu a adus argumente forte în susținerea originii neurohumorale a sincopelor atât timp cât rezultatele cercetărilor raportate sunt diverse și contradictorii, iar variația nivelului acestor substanțe poate fi legată de implicarea unor mecanisme distincte și în faze diferite de răspuns la o situație stresogenă.

Mai mult ca atât, este dificil de vorbit de o influență unidirecțională a sistemului descendent de modulare a durerii asupra SN autonom deoarece spectrul de mediatori produs de către fibrele vegetative postganglionare este foarte variat. Aproape toate fibrele preganglionare simplice produc acetilcholină și doar o mică parte sintetizează neurotensină, somatostatina, enkefaline, GABA, serotonină ș.a., iar fibrele simplice postganglionare sintetizează NA, adrenalina, 5-HT, ATP, Neuropeptida Y, DA. Fibrele parasimplice preganglionare sunt în totalitate colinergice iar cele postsinaptice mai produc VIP, NO, CGRP, galanin, peptide histidine methionine (PH) [21,22].

În acest context se poate afirma doar la major că *eferențele vegetative pot modela nocicepția*.

Existența conexiunilor între sistemul de percepere și modulare a durerii și sistemul nervos vegetativ face însă ipoteza existenței mecanismelor patogene comune viabile.

Sicuteri F. a susținut *ipoteza unei legături între MG și SNV argumentată prin prezența simptoamelor non-cefalalgice ale migrenei* (mediate prin DA) care sunt frecvent întâlnite la pacienți: semne premonitorii- somnolență, căscat, schimbarea dispoziției, iritabilitate, disfuncții gastrokinetice și variații ale TA în timpul accesului de migrenă sensibile la DA-antagoniști [9,15,45].

El pune la baza ipotezei existența unei hipersensibilități la monoamine (5-HT și DA) a receptorilor postsinaptici din structurile SNC implicate mecanismele de modulare a durerii și sistemul nervos autonom. Conform acesteia *hipersensibilitatea receptorilor este determinată de un deficit cronic de agonști 5-HT și DA*. [12,31,45].

Pacienții migrenoși pot avea o predispoziție genetică pentru dezvoltarea tulburărilor vegetative. Legătura dintre acestea este însă neclară deoarece disfuncția SNV poate fi implicată atât în creșterea susceptibilității pentru migrenă precum și de răspuns exagerat la triggerii [14].

Cercetările realizate de Mc Callum LK și colegii săi [39] au constatat o incidență crescută a asocierii migrenei cu mutații în gena ce codifică Dopamine β-hidroxilaza (DBH), enzimă ce asigură transformarea DA în NA. Rezultatul acestei sinteze deficitare a DBH fiind creșterea DA cu scăderea NA. Studiile efectuate pe un număr de 550 indivizi (275 cu migrenă vs 275 control) a stabilit asocierea frecventă a mutațiilor acestei alele cu migrena fără aură, fiind de 3 ori mai frecventă la bărbați [13].

Pacienții migrenoși cu patologii vegetative tipice ca hipotensiunea ortostatică și sincopă vasovagală, precum și pacienții cu aură migrenoasă prelungită au fost candidați pentru cercetări genetice de elucidare a substratului patofiziologic comun al acestor patologii. Există studii ce au avut ca scop identificarea la subiecții migrenoși a unei mutații genetice în ARNm A3243G5, frecvent întâlnită la pacienții cu MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes), însă prezența acesteia nu a fost confirmată [7].

O altă dovadă a existenței unor elemente fiziopatologice comune între tulburările vegetative și migrena este comorbidi-

tatea acesteia cu sindromul de tahicardie posturală ortostatică (POTS).

POTS reprezintă o formă primară de afectare a SNV caracterizată prin tahicardie excesivă la trecerea în ortostatism. Aceasta are două forme: periferică și centrală. Forma periferică (parțială) este caracterizată prin semne de disautonomie periferică cu vasodilatație excesivă, redistribuție sanguină periferică ce determină apariția unei tahicardii compensatorii de până la 160 b/min însă cu afectarea minimă a valorilor TA [37,49]. Forma centrală este considerată a fi o formă „β hipersensibilă” generată de un răspuns feed-back inadecvat la informația transmisă de baroreceptori și este frecvent asociată cu cefalee de caracter migrenos, hipersudorație și tremor. Deși inițial răspunsul tahicardic este adecvat modificării posturale, structurile SNC „nu știu” când să stopeze acest răspuns reflex determinând apariția tahicardiei asociate cu HTA. Shannon și col au identificat gena implicată în apariția POTS centrală. Defectul este localizat în gena ce codifică proteina responsabilă de reciclarea norepinefrinei la nivel intrasynaptic și care determină drept rezultat acumularea unui nivel înalt de epinefrină [25,26,29].

Cercetările privind variația nivelului catecholaminelor (atât în sânge cât și în LCR) în perioada ictală și interictală a MG au arătat modificări contradictorii [5], însă oricum, mult mai definite pentru NA, deși veridicitatea rezultatelor este discutabilă deoarece catecholaminele sunt rapid inactivate prin mecanisme de recaptare.

Argumente ale imagisticii funcționale privind existența unor mecanisme patogene comune migrenei și sincopelor

Înregistrările efectuate prin imagistică funcțională la pacienții cu migrenă cronică au depistat multiple structuri active, atât în generarea durerii și în procesarea stimulilor algici, precum și semne de reorganizare structurală și funcțională a creierului uman sub influența durerii cronice.

Studiile PET la pacienții cu migrenă în faza acută au pus în evidență activarea unor structuri ale trunchiului cerebral, în special *regiunea dorso-laterală a punții care este considerată drept o zonă de generare a cefaleei de caracter migrenos* [1,2,6,55]. Aceste studii la fel au arătat activarea neuronală în *zone care sunt implicate în procesarea durerii (insula, cortexul cingulat, cortexul prefrontal și talamus)* iar aceste modificări funcționale sunt corelate și cu modificări structurale obiectivate prin Voxel-based morphometry [4]. Acestea au pus în evidență *pierderi ale substanței cenușii ale creierului în insulă, cortexul cingulat, prefrontal și cortexul parietal posterior al emisferei drepte* care pot evolua ca severitate până la atrofie în cazul pacienților cu accese cefalalgice frecvente [30].

M. Denuelle și col. primii au înregistrat *activarea hipotalamusului la pacienții cu MG* [11]. Mai mult ca atât, a fost înregistrată activarea și altor structuri (emisferele cerebelare, regiunea frontal-inferioară ipsilaterală, cortexul insular și cingular contralateral) rolul cărora în patogenia MG încă nu a fost deplin elucidat. *Activarea structurilor corticale persista și după regresia fenomenului cefalalgic sugerând implicarea acestor structuri fie cu predominanță în modularea descendentă a durerii, fie în procesele de analiză și răspuns afectiv la factorul stresogen* (fapt ce s-ar supune modelului bio-psiho-social al durerii) [11].

Deși este unanim acceptat că stimulii emoționali intensi sau fenomenele algice puternice pot determina reacții vaso-vagale (manifestate prin bradicardie și hipotensiune) acestea sunt realizate prin căi controlate de hipotalamus sau alte structuri ale SNC, dar care concurează cu aferențele cardiace și non-cardiace.

Astfel hipotalamusul, prin conexiuni complexe cu alte structuri ale sistemului descendent de modulare a durerii (nucleii rostroventrali medulari (RVM), nucleul tractului solitar (NTS), nucleul parabrachial (PBN), dorsal reticular (DRT), unele structuri corticale, interneuroni și neuroni de proiecție) influențează prin mecanisme facilitatorii sau inhibitorii transmiterea semnalelor nociceptive spre structurile implicate în procesarea aferențelor nociceptive, dar pot influența în același timp și unele componente diferite de cele implicate în nocicepție cum ar fi SNV [33].

Stimularea intensă a hipotalamusului diminuează răspunsul neuronilor nociceptivi la stimuli algici pe două căi: directă și indirectă. În răspunsul direct sunt implicați unele nuclee hipotalamice, cum ar fi: paraventricular, arcuat, tuberomamilar și cel posterior periventricular care trimit eferenți spre coarnele dorsale ale măduvei spinale. Mecanismele indirecte se realizează prin proiecția de fibre glutamatergice cu rol inhibitor (nucleul preoptic media) spre RVM și SCP (Substanța cenușie periapeductală), în acest caz însă, pot interfera cu mecanismele compensatorii noradrenergice [33].

În plus, hipotalamusul periventricular este considerat elementul cheie al SNV datorită faptului că are legături cu aproape toate structurile vegetative [21,22]. Hipotalamusul periventricular și cel posterior sunt sursa principală de DA a sistemului descendent de modulare a durerii care induce un efect antinociceptiv prin stimularea SCP, iar prin fibrele preganglionare simpatică- efect hipotensiv și bradicardic [33].

În aceste condiții hipotalamusul poate fi privit din două ipostaze: ca un complex de structuri implicate în controlul componentelor vegetative și nociceptive ale durerii, asociat funcțional cu aria tegmentală ventrală și substanța cenușie periapeductală și în cea de-a doua ipostază ca structură generatoare a MG.

Rolul unor structuri în mecanismele de percepere și modulare a durerii sunt foarte complexe așa cum ar fi cazul diferitor regiuni corticale.

Cortexul somatosensoriu primar și secundar asigură transmiterea discriminativă a senzațiilor, cortexul premotor și prefrontal sunt considerați a fi mediatorii dimensiunii cognitive ai durerii, iar regiunea anterioară a cortexului cingular se consideră a fi un element determinant în modularea dimensiunilor afective și cognitive ale durerii.

NTS, localizat în regiunea dorso-medială a măduvei spinării, constituie un element de releu pentru aferențele viscerosensorii cu direcție spre centrul vegetativ de control. Este implicat în reflexe cardio-vasculare, gastro-intestinale, prin mecanisme de răspuns ce implică baro- și chimio-receptori. Eferențele de la NTS sunt îndreptate spre hipotalamusul, SCP, nucleele vagale preganglionare din bulb, nucleele simpatică preganglionare spinale [33].

PBN la fel ca și NTS este implicat în integrarea informațiilor somatosensorii și vegetative, în special cele ce vin de la sistemul cardio-vascular. Are multiple conexiuni cu structurile care determină dimensiunile afective și cognitive ale durerii.

Aceste nuclee mai integrează și aferențe de la hipotalamus, măduva spinării, trunchiul cerebral și pot fi influențați de substanțele neurohumorale circulante deoarece sunt localizați aproape de aria postrema unde bariera hemato-encefalică este fină.

SCP reprezintă o structură vegetativă la nivel de trunchi cerebral, conectată cu amigdală, aria preoptică și măduva spinării. Partea sa ventrolaterală este implicată în mecanismele de analgezie opioid-dependentă și inhibiție a eferențelor simpatică prin nucleele raphe medulare. Partea sa laterală mediază efecte de analgezie opioid-independente și activare simpatică prin eferențele sale la regiunea medulară ventro-laterală [33]. SCP are legături directe cu neuronii serotonergici și non-serotonergici ai RVM, cu nucleul A7 noradrenergic medular (pontin subcoeruleus), iar alte fibre au proiecție directă spre nucleul trigeminal.

Din șirul acestor expuneri se poate observa că tabloul funcțional al sistemului descendent de modulare a durerii se arată a fi foarte complex.

Există mai multe publicații ce prezintă modificările PET la pacienți în timpul accesului migrenos și doar câteva cercetări cu privire la modificările PET în perioada interictală la pacienții cu migrenă.

Studiu recent publicat de către Kim J. H. și col. privind modificările PET în faza interictală a arătat hipometabolism în regiunea insulară bilateral, cortexul cingular anterior și posterior bilateral, cortexul temporal superior bilateral inclusiv părți ale cortexului somatosensoriu secundar, cortexul premotor și prefrontal fără depistarea însă a unor zone cu hipermetabolism [30].

O corelare negativă evidentă a duratei bolii a fost observată cu regiunile insulare, regiunea frontală inferioară, cortexul parahipocampal, cingular, precum și cerebelul. O corelare pozitivă evidentă s-a constatat cu zone de substanță albă din lobul frontal și parietal stâng.

Modificările imagistice achiziționate în perioada interictală, publicate de către Kim J. H. și col. au fost însă foarte discrete, fiind considerate ca determinate mai probabil de afectarea cefalalgică cronică [30].

Studiul dat pune în discuție ipoteza unei insuficiențe a sistemului de modulare a durerii în patogenia migrenei și care determină susceptibilitatea pentru cronicizarea cefaleei, iar modificările cerebrale depistate sunt rezultatul atacului algic asupra SNC. În plus, nu au fost identificate careva modificări metabolice în hipotalamus comparativ cu rezultatele cercetărilor publicate anterior.

În conformitate cu rezultatele investigațiilor PET structurile cerebrale care au prezentat hipometabolism corespundeau cu structurile activate de către stimulii nociceptivi în timpul atacului migrenos sau sistemului de modulare al durerii fără a evidenția însă careva structuri specifice migrenei, deoarece acestea sunt de fapt zone cu implicare funcțională în generarea unui răspuns la stimuli algici repetați. Aceste modificări sunt determinate probabil de schimbarea perfuziei cerebrale, activării neuronale excesive, inflamației neurogene, excitotoxicității [30].

Reieșind din cele expuse, este necesar de menționat că progresarea cunoștințelor despre implicarea sistemului nervos vegetativ în producerea migrenei poate fi așteptată de la cercetările de bază asupra modelelor experimentale în ansamblu

cu studiile pe subiecți umani și cu examinarea detaliată a fenomenologiei clinice. În sfârșit, este posibil ca sistemul nervos vegetativ (sistemul simpatic și simpato-adrenal) să fie implicat în generarea durerii, inclusiv a diferitor tipuri de cefalee prin mecanisme care sunt complet diferite de cele descrise mai sus.

Explorări clinice, paraclinice la pacienții cu migrenă asociată cu sincopă

Pacienții migrenoiși ce prezintă PTSC trebuie să fie minuțios întrebați cu privire la situațiile similare anterioare, să fie examinați clinic, evaluarea inițială având drept scop obținerea răspunsului dacă PTSC este sau nu sincopă, dacă este sincopa este episodică sau nu, care este etiologia acesteia și dacă există careva indicii de existență a unei patologii ce pune în pericol viața pacientului.

Pentru persoanele cu vârsta > 40 ani și cele cu un istoric cunoscut de patologie cardiacă este necesar evalua răspunsul la masajul carotidian de a efectua investigații electrofiziologice: ECG non-invaziv și invaziv, EcoCG, monitorizare Holter, cateterizare cardiacă, Doppler cervico-cranian care ar putea pune în evidență existența unei patologii organice ce necesită o altă abordare.

În prezent, manevrele clasice utilizate pentru declanșarea reacțiilor vagale prin masajul sinusului carotidian, testul Valsalva, testul de hiperventilație, manevra Danini-Asner nu mai sunt utilizate în examinarea pacienților, iar studierea fluctuației serice a NO și catecholaminelor se realizează doar în scopuri științifice.

O importanță deosebită o are evaluarea răspunsului cardiovascular la ortostatismul activ și tilt pasiv deoarece acestea sunt considerate a fi „standardul de aur” pentru diagnosticul de sincopă mediată neural.

Studierea răspunsului sistemului cardiovascular prin monitorizarea TA în ortostatism permite de a evalua funcția simpatică adrenergică.

În ortostatism sângele se concentrează în etajul infradiafragmal al corpului inducând un răspuns vegetativ tahicardic compensator. Pentru a omite influența contracțiilor musculare asupra drenajului venos se recomandă de a efectua evaluarea variației TA prin tilt pasiv inițial și peste 3 min de la modificarea poziției corpului.

Testul de înclinare prelungit (masa înclinată la 60-80 grade pentru o perioadă de 60 min) este mult mai complex, iar mecanismele fiziologice care apar sunt dificil de delimitat. În timpul testului de înclinare prelungită sângele se acumulează infradiafragmal (în special în membrele inferioare) determinând un răspuns vasoconstrictor și tahicardic prin creșterea descărcărilor simpatice și inhibiție parasimpatică. Această probă cardiovasculară este mai des utilizată pentru diagnosticul hipotensiunii ortostatice, hipotensiunii ortostatice întârziate și a sindromului de tahicardie indusă postural.

Evaluarea psihiatrică prin testele Spilberger și Beck pentru evidențierea semnelor de anxietate și respectiv depresie precum și examinarea neurologică are o importanță semnificativă pentru a diferenția PTSC non-sincopale, depistarea unor reacții adverse ale medicației psihotrope care poate cauza hipotensiune ortostatică sau aritmii cardiace.

Concluzii

- 1) Sincopa și migrena au o prevalență înaltă în populația generală iar comorbiditatea acestora este frecventă, semnele de tulburare vegetativă manifestându-se atât în perioada atacului migrenos cât și interictal.
- 2) Implicarea sistemului nervos vegetativ în mecanismele patofiziologice ale sincopei și migrenei se realizează în esență prin elementele sistemului descendent de modulare a durerii.
- 3) Evidențierea prin metodele imagisticii funcționale (PET, fMRI) a activării structurilor sistemului nociceptiv, sistemului descendent de modulare a durerii și a sistemului nervos vegetativ obiectivizează existența unui substrat anatomic și fiziopatologic comun migrenei și sincopei.
- 4) Suspectarea dezvoltării unor pierderi tranzitorii ale stării de conștiență la pacienții cu migrenă implică necesitatea unei examinări complexe a sistemului nervos vegetativ pentru depistarea stărilor sincopale.
- 5) Identificarea tulburărilor vegetative manifestate prin sincopă la pacienții cu migrenă este importantă prin faptul că poate redefini unele aspecte de managementul diagnostic și terapeutic al acestor pacienți.

Bibliografie

1. AFRIDI SK, GIFFIN NJ, KAUBE H, FRISTON KJ, WARD NS, FRACKOWIAK RS, GOADSBY PJ. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol* 2005; 62: 1270–5.
2. AFRIDI SK, MATHARU MS, LEE L, KAUBE H, FRISTON KJ, FRACKOWIAK RS, GOADSBY PJA. "PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate." *Brain* 2005; 128: 932–9.
3. ANGEL MOYA et al, "Guidelines for the diagnosis and management of syncope (version 2009)" *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ ehp298
4. ASHBURNER J., FRISTON K., "Voxel-based morphometry— the methods.", *Neuroimage* 2000; 11: 805–21.
5. AVNON Y., NITZAN M., SPRECHER E., ROGOWSKI Z., YARNITSKY D., "Autonomic asymmetry in migraine: augmented parasympathetic activation in left unilateral Migraineurs", *Brain* 2004; 127, 2099–2108
6. BAHRA A, MATHARU MS, BUCHEL C, FRACKOWIAK RS, GOADSBY PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet* 2001; 357: 1016–17.
7. BENDITT D., "Neurally Mediated Syncopal Syndromes: Pathophysiological Concepts and Clinical Evaluation" *PACE* 1997; 20 (2): 572-584
8. BENJELLOUN H, BIROUK N, SLAOU I et al. Autonomic profile of patients with migraine. *Neurophysiol Clin* 2005;35:127-134.
9. BLAU J., Migraine prodromes separated from the aura: complete migraine. *BMJ* 1980; 281:658–60
10. BLITSHEYN S., CHESHIRE W., Correspondence to the article "Syncope in migraine: The population-based CAMERA study", *NEUROLOGY*, 2007; 68: 878-9
11. D'ANDREA G., WELCH K., GRUNFELD S., JOSEPH R., NAGEI-LEIBY S., "Platelet Norepinephrine and Serotonin Balance in Migraine", *Headache* 1989; 29:657-659
12. DABIRE H, CHERQUI C, FOURNIER B, SCHMITT H. Comparison of effects of some 5-HT1 agonists on blood pressure and heart rate of normotensive anaesthetized rats. *Eur J Pharmacol* 1987; 140:259 –266.

13. DALKVIST J, EKBOM K, WALDENLIND E. Headache and mood: A times-series analysis of self-ratings. *Cephalalgia*. 1984; 4:45-52.
14. DI GENNARO G., BUZZI M., CICCARELLI O., et al. "Assessing the relative incidence of mitochondrial DNA A3243G in migraine without aura with maternal inheritance.", *Headache* 2000; 40:568-571.
15. FANCIULLACCI M., ALESSANDRI M., DEL ROSSO A., "Dopamine involvement in the migraine attack", *Funct Neurol* 2000; 15(3):171-81
16. FUMAL A, LAUREYS S, DI CLEMENTE L, BOLY M, BOHOTIN V, VANDENHEEDE M, et al. "Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine.", *Brain* 2006; 129: 543-50.
17. FURMAN J., BALABAN C., JACOB R., MARCUS D., "Migraine-anxiety related dizziness (MARD): a new disorder?", *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2005;76:1-8
18. GALLAI V., SARCHIELLI P., FIRENZE C., TREQUATRINI A., PACIARONI M., USAI F., PALURNBO R. "Endothelin 1 in migraine and tension-type headache", *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 47-55
19. Ganzeboom KS, Colman N, Reitsma JB, Shen WK, Wieling W. Prevalence and triggers of syncope in medical students. *Am J Cardiol* 2003; 91:1006-1008.
20. Golubev
21. GONDA X., RIHMER Z., JUHASZ G., ZSOMBOK T., BAGDY G., "High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism", *Psychiatry Research*, 2007; 149:261-266
22. GONDA X., RIHMER Z., JUHASZ G., ZSOMBOK T., BAGDY G., "High anxiety and migraine are associated with the s allele of the 5HTTLPR gene polymorphism", *Psychiatry Research*, 2007; 149:261-266
23. GOTOH F., KOMATSUMOTO S., ARAKI N., GOMI S., "Noradrenergic nervous activity in migraine." *Arch Neurol* 1984; 41:951-955.
24. Grosu A.,
25. GRUBB B., CALKINS H., ROWE P., "Postural tachycardia, orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome. In: Grubb B, Olshansky B. *Syncope: Mechanisms and Management*. Malden, Mass: Blackwell- Futura Press; 2005:225-244.
26. GRUBB BP, KOSINSKI D, BOEHM K, KIP K. The postural tachycardia syndrome: a neurocardiogenic variant identified during head upright tilt table testing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1997; 20:2205-2212.
27. HAVANKA-KANNIAINEN H., TOLONEN U., MYLLYLÄ V., "Autonomic dysfunction in adult migraineurs." *Headache*. 1986; 26: 425-430.
28. HAVANKA-KANNIAINEN H., TOLONEN U., MYLLYLÄ V., "Autonomic dysfunction in migraine: a survey of 188 patients.", *Headache* 1988;28:465-470
29. KANJWAL Y., KOSINSKI D., GRUBB B., "The postural tachycardia syndrome: definitions, diagnosis and management.", *Pacing Clin Electrophysiol*. 2003; 26:1747-1757.
30. KIM J., KIM S., SUH S., KOH S., et al. "Interictal Metabolic Changes in Episodic Migraine: A Voxel-Based FDG-PET Study", *Cephalalgia* 2010 30: 53
31. KURTH T., GAZIANO J., COOK N., BUBES V., LOGROSCINO G., DIENER H., BURING J., "Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Men", *Arch Intern Med*. 2007; 167:795-801
32. LAKIN M., MILLER C., STOTT M., WINTERS W., "Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia" *Life Sciences*, 1981; 29: 2543-51
33. LAZAROV N, PILGRIM C. Localization of D1 and D2 dopamine receptors in the rat mesencephalic trigeminal nucleus by immunocytochemistry and in situ hybridization. *Neurosci Lett* 1997; 236:83-6
34. LAZAROV N, PILGRIM C. Localization of D1 and D2 dopamine receptors in the rat mesencephalic trigeminal nucleus by immunocytochemistry and in situ hybridization. *Neurosci Lett* 1997; 236:83-6.
35. LEZOUALC'H F, SPARAPANI M, BEHL C., "N-acetyl-serotonin (normelatonin) and melatonin protect neurons against oxidative challenges and suppress the activity of the transcription factor NF- κ B", *J Pineal Res* 1998; 24:168-178
36. LOMBROSO CT, LERMAN P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infantile syncope). *Pediatrics* 1967; 39:563-581.
37. LOW P, NOVAK Y, NOVAK P, SANDRONI P, SCHONDORF R, OPFER-GEHRKING L. Postural tachycardia syndrome. In: Low P, ed. *Clinical Autonomic Disorders*. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 1997:681-698.
38. MASCIA A., AFRA J., SCHOENEN J., "Dopamine and migraine: a review of pharmacological, biochemical, neurophysiological and therapeutic data", *Cephalalgia*, 1998; 18:174-82.
39. MAC CALLUM L., FERNANDEZ F., QUINLAN S., MACARTNEY D., LEA R., GRIFFITHS L., "Association study of a functional variant in intron 8 of the dopamine transporter gene and migraine susceptibility" *Eur J Neurol* 2007; 14:706-7.
40. MAZZUCHELLI C., PANNACCI M., NONNO R., LUCINI V., FRASCHINI F., STANKOV B., "The melatonin receptor in the human brain: cloning experiments and distribution studies" *Molecular Brain Research*, 1996; 39:117-126
41. MIKAMO K., TAKESHIMA T., TAKAHASHI K., "Cardiovascular sympathetic hypofunction in muscle contraction headache and migraine.", *Headache*. 1989;29: 86-89
42. Moldovanu Ion Cefaleea
43. MONTAGNA P., "Molecular genetics of migraine headaches: a review", *Cephalalgia*, 2000; 20:3-14
44. OLESEN J, FRIBERG L, OLESEN TS, IVERSEN HK, LASSEN NA, ANDERSEN AR & KARLE A. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol*. 1990; 28:791-798.
45. PERES MF, SANCHEZ DEL RIO M, SEABRA ML, et al. Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 71:747-751.
46. PIOVESAN E., SOBREIRA C., SCOLA R., LORENZONI P., LANGE M., WERNECK L., SMITH D., SILBERSTEIN S., "Episodic migraine associated with postural orthostatic tachycardia syndrome and vasovagal syncope", *Arq Neuropsiquiatr*, 2008; 66(1):77-79
47. RAMAGE AG, VILLALÓN CM "5-hydroxytryptamine and cardiovascular regulation", *Trends Pharmacol Sci*. 2008 Sep; 29(9):472-81.
48. RAMAGE AG. Influence of 5-HT1A receptor agonists on sympathetic and parasympathetic nerve activity. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990;15(suppl 7):S75-S85
49. ROZEN T., SHANSKE S., OTAEGUI D., et al. "Study of mitochondrial DNA mutations in patients with migraine with prolonged aura." *Headache* 2004; 44:674-677.
50. SERLETIS A, ROSE S, SHELDON AG, SHELDON RS. Vasovagal syncope in medical students and their first-degree relatives. *Eur Heart J* 2006; 27:1965-1970, i9-i17.
51. SHECHTER A., STEWART W., SILBERSTEIN S., LIPTON R., "Migraine and autonomic nervous system function: a population-based, case-control study" *Neurology*. 2002; 12;58(3): 422-7
52. SOTERIADES E., EVANS J., LARSON M., CHEN M., CHEN L., BENJAMIN E., LEVY D. "Incidence and prognosis of syncope", *N Engl J Med*. 2002; 19; 347(12):878-85.
53. THIJS R., KRUIT M., VAN BUCHEM M., et al., "Syncope in migraine: the population-based CAMERA study", *Neurology* 2006; 66:1034-1037
54. WAEBER C., MOSKOWITZ M., "Migraine as an inflammatory disorder", *NEUROLOGY* 2005; 64 (Suppl 2) S9-S15
55. WEILLER C., MAY A., LIMMROTH V., JUPTNER M., KAUBE H., SCHAYCK R., et al. "Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks.", *Nat Med* 1995; 1: 658-60
56. WIELING W, GANZEBOOM KS, SAUL JP. Reflex syncope in children and adolescents. *Heart* 2004; 90:1094-1100.
57. YAKINCI C., MUNGEB B., ER H., DURMAZY., KARABIBER H., "Autonomic nervous system function in childhood migraine.", *Pediatr Int*. 1999, 41(5):529-33.