

REVIEW ARTICLES

Ophthalmic manifestations of chronic migraine

E. Bendelic¹, I. Moldovanu², *C. Curca¹

¹Department of Ophthalmology, Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy

²Institute for Neurology and Neurosurgery, Chisinau, the Republic of Moldova

*Corresponding author: ccrist@mail.ru. Manuscript received December 10, 2013; accepted April 05, 2014

Abstract

Background: Migraine is a common disorder and its pathogenesis remains still unclear. Several hypotheses about the mechanisms involved in the pathogenesis of migraine have been proposed, but the issue is still far from being fully clarified. Neurovascular system remains one of the most important mechanisms involved in the pathogenesis of migraine and it could be possible that hypo-perfusion might involve other areas besides brain, including the retina. This is, for example, of particular interest in a form of migraine, the retinal migraine, which has been associated with hypo-perfusion and vasoconstriction of the retinal vasculature. Although vasoconstriction of cerebral and retinal vessels is a transient phenomenon, the chronic nature of the migraine might cause permanent structural abnormalities of the brain and also of the retina. On this basis, a few studies have evaluated whether retina is involved in migraine patients. Migraine is divided into two major subtypes: migraine without aura and migraine with aura. Migraine without aura is characterized by at least five attacks of recurrent headache lasting somewhere from 4 to 72 h. The other major subtype is migraine with aura, characterized by recurrent attacks of reversible focal neurological symptoms that usually develop gradually over 5-20 min and last for less than 60 min. If aura-like phenomenon is persistent, and ophthalmic diseases are excluded, an examination through neurovisualization is recommended (MRI, CT).

Conclusions: Although the vasospasm of cerebral and retro-bulbar blood vessels is a transient phenomenon, the chronic nature of the disease might be a risk factor for structural abnormalities of the brain and perhaps the retina.

Key words: migraine, retro-orbital pain, photophobia.

Manifestările oftalmologice ale migrenei cronice

Migrena este o afecțiune cronică, dizabilitantă, frecvent întâlnită în rândurile populației, care constituie o problemă majoră de sănătate publică cu un impact socio-economic considerabil [7, 8, 10]. În raportul OMS (2000), migrena a fost inclusă ca a 19-a cauză de incapacitate pentru ambele sexe (a 9-a pentru femei) [8]. În plan clinic, migrena se caracterizează prin atacuri recurente de cefalee severă, pulsatilă, de obicei unilaterală, agravată de mișcare, cu durata de 4-72 de ore, acompaniată de disfuncție autonomă (greață, vomă), foto- și/sau fonofobie, precedată sau însoțită la unii pacienți de fenomene neurologice focale tranzitorii (*aură*).

Migrena este mai frecventă, în special, în cursul perioadei cele mai productive a vieții adulte, la vârsta de 20-50 de ani [7]. Câteva studii europene documentează influența negativă a migrenei asupra calității vieții subiectului, iar cercetările medico-economice denotă că în medie 15% dintre adulți au fost absenți de la serviciu pe motiv de atacuri de migrenă în cursul unui an [1, 8].

Prevalența migrenei. Estimările prevalenței migrenei sunt relatate în literatura de specialitate, extrem de variate, cu o rată diferită de la 10% până la 50%. Această diversitate de rezultate ar putea fi explicată prin diferențe de criterii de diagnostic utilizate în studii, precum și în metodologia studiilor [2]. Criteriile de diagnostic ale migrenei, propuse de Societatea Internațională de Cefalee (SIC) în 1988, apoi revizuite în 2004 și publicate în Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice (CITC, ediția a II-a) [9], cât și efectuarea studiilor conform unei metodologii acceptate, cu

selecționarea eșantioanelor în dimensiuni adecvate, au permis ameliorarea cercetărilor epidemiologice la acest subiect.

Rezumând datele de prevalență, în cursul unui an, rezultate din mai mult de 15 cercetări epidemiologice efectuate în diverse țări ale Europei de Vest, proporția estimată a adulților care au acuzat cefalee în Europa, este de 51%, migrenă – 13,7% (femei – 16,6%, bărbați – 7,5%), cefalee cronică – 3,5% (femei – 4,8%, bărbați – 1,9%) [8]. În SUA, migrena afectează în mediu 15% dintre adulți (femei – 17% și bărbați – 6%) [6].

Migrena episodică. Conform publicațiilor recente, migrena se divizează, în conformitate cu frecvența atacurilor pe lună în: migrenă rară (1-4 zile/lună cu cefalee), migrenă frecventă (5-14 zile/lună cu cefalee) și migrenă cronică (≥ 15 zile/lună cu cefalee cu durata > 4 ore/zi pentru cel puțin 3 luni) (MC) [10].

Așadar, pacienții cu migrenă episodică (ME) sunt considerați acei, care au o frecvență a atacurilor de migrenă de 1-14 zile pe lună.

Migrena cronică. MC constituie o complicație a ME, maladie progresiv evolutivă, formă clinică nouă inclusă în CITC (ediția II-a, 2004) [9]. Prevalența MC în populație este estimată la 3-4% [6, 7, 8], 60-80% dintre pacienții cu cefalee, care se adresează pentru consultație în centrele specializate de cefalee, sunt cu MC [6]. Circa 14% dintre pacienții cu ME dezvoltă MC în cursul unui an de evidență [10]. Mulți pacienți debutează cu migrenă de tip episodic rară, care treptat devine mai frecventă în cursul vieții până a ajunge să afecteze zilnic pacientul sau aproape zilnic. Cauza acestui

proces de cronicizare este necunoscută [10]. Unii cercetători consideră că procesul de cronicizare a migrenei este asociat cu abuz medicamentos, tulburări psihoafective, fumat, tulburări de somn, istoric de traumatism cranian sau cervical și nivel educațional jos [10]. Sexul feminin este considerat un factor de risc pentru cefalee, în general, însă nu pentru cronicizarea ei. În publicațiile de specialitate anterioare au fost relatate diverse aspecte sociodemografice și clinice ale pacienților cu migrenă [2, 3, 4, 10], dar există puține studii clinico-epidemiologice comparative ale formei cronice și celei episodice de migrenă.

A fost estimată prevalența migrenei episodice (16,5%) și a celei cronice (3,5%) în Republica Moldova. Studiul epidemiologic efectuat a permis elucidarea unor particularități ale pacienților cu MC: prevalează femeile (84,9%), din spațiul rural (67,7%), cu studii primare și medii (74,3%), care se ocupă mai mult cu munca fizică sau nu sunt angajați în câmpul muncii (64,5%), condițiile lor de trai și starea materială fiind medii și nefavorabile (72%), [5]. Fenomenul cefalgic la pacienții cu MC are următorul pattern clinic: pulsilitate (85%), unilateralitate (70%), afectarea activităților zilnice (96%), agravarea cefaleei la efort fizic (84%), prezența foto- și fonofobiei (88,2%) [11].

Manifestări neurooftalmologice ale migrenei

Fotofobia este unul din criteriile ICHD – 2 pentru definierea migrenei și este simptomul neurologic cel mai frecvent al cefaleei primare. Definiția uzuală a fotofobiei este nesatisfăcătoare. Conform IHS, ea este definită ca o sensibilitate excesivă la lumină, în timp ce alții o definesc în contextul cefaleei, ca o exacerbare a sensibilității după expunerea la lumină.

Unele date privind mecanismul fotofobiei sunt bazate pe studiile patogenezei migrenei, deoarece pacienții cu migrenă sunt mai sensibili la lumină, zgomot, miros, simț tactil, în comparație cu indivizii fără migrenă, chiar în timpul perioadei între atacuri. Persistența discomfortului vizual între atacurile de migrenă sugerează ideea, că acești pacienți prezintă o dezadaptare la hiperexcitabilitate sau hipersensibilitate corticală.

Fotofobia pare a fi o proprietate intrinsecă a indivizilor cu migrenă și poate fi considerată o formă a alodinie. Alodinia este definită ca o durere, provocată de stimuli nedureroși și e mediata parțial de neuronii senzitivi talamici, care procesează informația nociceptivă de la meninge și cea senzitivă de la țesutul cutanat al întregului corp. Deci, mecanismul alodinie la lumină integrează interrelația funcțională între celulele ganglionare retiniene, nervul optic, talamus, sistemul trigemenovascular.

Celulele ganglionare retiniene cu melanopsină (mRGC) mediază fotosensibilitatea, procesează lumina, pe când celelalte tipuri de celule ganglionare retiniene (RGC) se pot leza când sunt expuse la lumină. Celulele ganglionare retiniene cu melanopsină (mRGC) procesează lumina fără implicarea altor celule ganglionare retiniene (conuri și bastonașe), fiind maximal sensibile la spectrul albastru al luminii. În raport cu alte RGC, cele mRGC au pondere mică, axonii lor se proiectează pe nucleul suprachiasmatic (pentru a media ritmul circadian) și pe partea dorsală a talamusului posterior care,

deasemenea, conține neuroni senzitivi. Talamusul este „stația” centrală pentru căile conductoare ale durerii în creier.

Pentru atenuarea fotofobiei pot fi folosiți ochelarii tonați. S-a demonstrat că ochelarii FL-41, cu tonare de culoare roză, ameliorează starea pacienților cu fotofobie, asociată cu blefarospasm benign. Se mai folosește tonarea galbenă (în încăpere) și culoarea de chihlimbar (afară). Pacienții cu migrenă deseori folosesc ochelari cu ton întunecat, ceea ce este contraproductiv, și îi face să fie dezadaptați la lumină. Pentru ameliorarea stării de fotofobie a fost folosită și blocada ganglionilor simpatici cervicali, ceea ce a avut un efect evident.

Aura vizuală. Aura vizuală este caracterizată prin simptome vizuale pozitive (fosfene, fotopsii etc.) și negative (scotom, hemianopsie etc.), sau combinația lor.

În anii 1940, Lashley [19] a menționat că aura migrenoasă este manifestarea clinică a unei modificări, care se răspândește peste ariile corticale vizuale cu o viteză de 3-5 mm/minut. Neurofiziologul Leao [20] a publicat detaliile unui fenomen electrofiziologic de hiperexcitare corticală urmată de o supresie, fenomenul fiind inițiat prin stimulare mecanică sau chimică și putând migra pe suprafața corticală a creierului animalelor experimentale cu o viteză de 3-4 mm/minut. Acest fenomen, cunoscut astăzi ca depresia corticală Leao, a fost menționat în calitate de cauză a aurei migrenoase în baza vitezei lente de progresare corticală, similar cu manifestările aurei migrenoase [21]. Această idee este fortificată și de faptul că depresia corticală, la fel ca și aura, depășește teritoriile neurovasculare. Conform acestui scenariu, descreșterea fluxului sanguin, care are loc în timpul aurei migrenoase, este consecința directă a reducerii necesităților metabolice în neuronii funcționali afectați și nu este o cauză primară a simptomelor aurei. Expansiunea depresiei corticale (EDC) este legată fiziologic de aura vizuală, deși a fost depistată și la pacienții fără aură. EDC reprezintă o depolarizare intensă a membranelor neuronale și gliale, caracterizată prin pierderea rezistenței membranelor. Este asociată cu edem celular, schimbări ionice și neurochimice. Este o masivă eliberare a glutamatului și potasiului, ceea ce cauzează creșterea concentrației extracelulare a potasiului, cu creșterea sodiului și calciului intracelular. Inițial, fluxul sanguin cerebral se reduce pentru un scurt timp, apoi urmează o hiperemie profundă de scurtă durată, după care survine oligemia de lungă durată. Oligemia durează până la o oră, dar poate persista și mai multe zile. Factorii trigger ai EDC sunt: stimularea directă a cortexului, aplicațiile cu KCl, trauma, activitatea epileptică, hipoxia și ischemia severă. Femeile sunt mai receptibile la EDC decât bărbații; indivizii cu migrenă au pragul EDC mai redus. Conform datelor RMN funcționale și magnetoencefalografiei, substratul anatomic al aurei vizuale constă în schimbările neuronale ale cortexului striat și extrastriat. Aceste date s-au demonstrat la pacienții cu migrenă, la care aura vizuală a dispărut sau s-a modificat la afectarea căilor vizuale. De exemplu, fotopsiile în formă de zigzag nu se văd în regiunea defectului de câmp vizual, sau în ochiul slab văzător [21].

Fenomene vizuale pozitive și “fulgi vizuali”

Primul raport despre această entitate îi aparține lui Lui

et al, care a descris 10 pacienți cu fenomene vizuale pozitive persistente. Trei dintre ei aveau simptome cu certitudine caracteristice migrenei, doi dintre ei aveau în anamneză migrenă cu aură, cu simptome care, posibil, aveau legătură cu migrena și cinci – cu fenomene vizuale persistente fără atacuri de migrenă. Patru din cinci pacienți, din ultimul grup, descriu fenomenul de “fulgi vizuali” pe tot câmpul vizual. Alții descriu acest fenomen ca o aeropsie sau “vederea aerului”. Majoritatea pacienților descriu imagini simple, neformate ca: puncte, crăpături, linii, cercuri, lumini sclipitoare, “furnici”, bucle în câmpul vizual. La o scanare SPECT a acestor pacienți s-a depistat o hipoperfuzie bilaterală parietală sau parieto-occipitală. Un pacient cu aură prelungită (episoade de “fulgi vizuali” și parestezii bilaterale timp de 5 zile) a prezentat tulburări de semnal în lobul occipital stâng pe hărțile ACD.

Pacienții care acuză “fulgi vizuali” sunt predominant activi, atenți la detalii, cu migrenă în anamneză, ceea ce sugerează ipoteza precum că starea de hiperexcitabilitate corticală este responsabilă pentru generarea fenomenului de “fulgi vizuali”.

Studiile recente sugerează că migrena și, în particular, migrena cu aură este un factor de risc pentru leziuni cerebrale anatomice [14, 15]. Deși simptomele clinice ale migrenei sunt foarte clar manifeste și invalidante, până la 50% dintre cei suferinzi sunt nediagnosticsați [16] și, drept rezultat, administrează tratamente improprii. Cercetările în domeniul migrenei au fost până de curând „frânate” de absența unor biomarkeri obiectivi [17]. Atunci când manifestările clinice, în baza cărora este stabilit diagnosticul clinic, nu reflectă heterogenitatea substraturilor biologice ale migrenei este nevoie de identificarea unor markeri biologici ai bolii. Din fericire, odată cu dezvoltarea unor tehnici neuroimagistice sofisticate, au fost stabilite anumite caracteristici funcționale și anatomice ale migrenei.

Markerii imagistici ai migrenei

Există două categorii extinse de modificări neuroimagistice asociate migrenei: biomarkeri funcționali și biomarkeri anatomici. Ambele tipuri au fost explorate în paralel în ultimele două decade și reprezintă manifestări ale aceluiași proces patofiziologic, care rezultă în manifestarea clinică deja cunoscută a migrenei [17].

Biomarkeri imagistici funcționali

Tehnicile neuroimagistice funcționale sunt cele implicate în studierea multiplelor modificări neurofuncționale în cadrul migrenei. Acestea includ: 1) tehnici de determinare a fluxului sangvin, care stabilesc rata de mișcare prin creier a moleculei-marker; 2) imagieria prin difuzie care stabilește viabilitatea celulară prin determinarea capacității neuronilor de a menține gradientele osmotice transmembranare normale 3) BOLD (blood oxygen level depending imaging), care stabilește abilitatea neuronilor de a răspunde stimulărilor fiziologice și 4) tehnici de rezonanță magnetică spectroscopică oferă informații despre funcția metabolică a neuronilor. Sarcina primordială a tehnicilor neuroimagistice funcționale a fost de a cuantifica meritele relative ale celor două teorii patogenice competitive ale migrenei: teoria vasogenă și teoria neurogenă.

Până prin 1980, migrena era explicată prin teoria vasoge-

nă, care stipula că accesul de migrenă constă în manifestarea clinică a unei forme de dereglare cerebrovasculară. Această teorie afirmă că aura este cauzată de o ischemie, indusă de o vasoconstricție tranzitorie, iar cefaleea este cauzată de o vasodilatare – „rebound”, care activează axonii nociceptivi din pereții sau din jurul vaselor cerebrale [18]. Teoria era bazată pe distensia cunoscută a porțiunilor extracraniene ale carotidelor în timpul accesului de migrenă și de potență înaltă a ergotaminelor vasoconstrictoare de a întrerupe accesul migrenos.

Teoria alternativă neurogenă interpretează migrena ca pe o patologie a creierului, în care modificările vasculare sunt rezultatul unor disfuncții neuronale. Această teorie a fost favorizată de observațiile clinice, în care simptomele auri se răspândesc dincolo de hotarele anumitor teritorii neurovasculare.

Biomarkeri imagistici anatomici

Tomografia Computerizată (TC) și Rezonanța Magnetică Nucleară (IRM) reprezintă instrumentele principale ale medicului practician, utilizate pentru excluderea unei cauze secundare a cefaleei.

Leziunile substanței albe

Odată cu dezvoltarea IRM, s-a demonstrat o incidență sporită a leziunilor substanței albe la pacienții cu migrenă [24, 25]. La subiecții asimptomatici, ele pot fi identificate începând cu 11% în decada a patra a vieții și până la 83% în decada a șaptea a vieții. Acestea sunt niște leziuni nespecifice care ar putea fi cauzate de ischemie, demielinizare, patologie a țesutului conjunctiv și multe alte etiologii. Semnificația clinică a lor nu este cunoscută, dar numărul și extinderea lor corelează cu riscul pentru accidentul cerebrovascular [26]. Un studiu extins arată că 29,4% dintre pacienții migrenosi cercetați, cu vârsta de până la 40 de ani, au avut leziuni ale substanței albe, comparativ cu 11,2% dintre persoanele de aceeași vârstă din grupul de referință [17]. Rezultatele unor studii recente sugerează că riscul apariției leziunilor profunde ale substanței albe crește odată cu creșterea frecvenței acceselor migrenoase. De aceea autorii sugerează, că există o relație între accesele de migrenă și apariția leziunilor substanței albe, ceea ce susține ideea că migrena este o boală cerebrală progresivă [14, 15]. Un alt studiu recent al modificărilor cantitative morfometrice și de difuzie la pacienții migrenosi, în comparație cu subiecții-control, a stabilit locusuri de afectare predilectă a creierului la pacienții cu migrenă în lobii frontali, trunchiul cerebral și cerebel, precum și o corelație pozitivă între frecvența acceselor migrenoase și durata bolii, pe de o parte, și gradul de afectare a creierului, determinate prin tehnici neuroimagistice funcționale, pe de altă parte [27].

Unele studii au stabilit că migrena, în special migrena cu aură, este asociată cu un risc cardiovascular, fiindcă are loc activarea factorilor protrombotici și vasoactivi în perioada crizei [11, 14]. În migrena cu aură, disfuncțiile vizuale sunt condiționate de dereglări circulatorii în bazinul *a. cerebrale* posterioare. Deoarece disfuncțiile vasculare în migrenă se pot extinde și la arterele coronariene, putem accepta că migrena, în special cea cu aură, poate fi asociată și cu alte evenimente vasculare, nu doar cu ischemia cerebrală.

Retina este partea periferică a analizatorului vizual. Ea se dezvoltă din extremitatea cefalică a tubului neural, deaceia ea poate fi considerată ca o parte a creierului exteriorizată la periferie. Sistemul neurovascular rămâne a fi unul din mecanismele cele mai importante, implicate în patogeneza migrenei și este posibil ca hipoperfuzia să poată implica alte zone în afară de creier, inclusiv retina. Aceasta prezintă un interes special într-o formă a migrenei, și anume migrena retiniană, care este asociată cu hipoperfuzia și constricția vaselor retiniene.

În literatura de specialitate sunt descrise cazuri de neuropatie optică ischemică anterioară și posterioară la pacienți după un episod de migrenă cu aură vizuală (migrenă clasică) și mai puțin frecvent, după un episod de aură vizuală fără cefalee (migrenă acefalgică) [28]. Deasemenea, sunt raportate cazuri de embolie a arterei centrale a retinei pe fond de atac migrenos [28]. Deși constricția vaselor cerebrale și retiniene este un fenomen tranzitoriu, caracterul cronic al migrenei poate cauza leziuni structurale permanente ale creierului și ale retinei. Reieșind din datele de mai sus, câteva studii au evaluat implicarea retinei în procesul patologic la pacienții cu migrenă. Tan et al. nu au găsit o diferență semnificativă în grosimea RNFL între pacienții cu migrenă și grupul de control [31].

Martines et al., în studiul lor, au constatat că grosimea medie a RNFL la pacienții cu migrenă era în limitele normei, însă grosimea RNFL în cadranul temporal a fost semnificativ mai mică decât cea a grupului de referință, 62,2 (10,8) mm vs 70,8 (12,4) mm, respectiv, ($p = 0,0001$). Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență între pacienții cu migrenă și grupul de referință în cadranele superior, inferior și nazal, $p = 0,8810$, $p = 0,1531$, $p = 0,8300$, respectiv. Având în vedere examenul clinic, grosimea RNFL, precum și parametrii discului optic, nimeni din grupul pacienților cu migrenă nu a fost diagnosticat cu glaucom. Concluzie: RNFL în cadranul temporal la pacienții cu migrenă este mai subțire decât în grupul de referință. În plus, s-a găsit o corelație între severitatea migrenei și parametrii RNFL [30].

Un alt studiu, efectuat de către Stefano Gipponi [32], care prevedea investigația a 40 de femei: 24 de paciente incluse în grupul de studiu și 16 incluse în grupul de referință, a constatat că pacientele cu migrenă prezentau o reducere semnificativă a RNFL în cadranul superior ($p < 0,005$). De asemenea, examinând ambii ochi la fiecare persoană cuprinsă în studiu, s-a observat o diferență semnificativă a grosimii fibrelor nervoase în același cadran la cele 2 grupuri ($p < 0,005$). Conform rezultatelor acestui studiu, pacienții cu migrenă prezintă o reducere a grosimii RNFL în cadranul retinian superior, în comparație cu grupul de referință.

În acest studiu, nu au fost incluși pacienții care administrase un tratament profilactic antimigrenos și pacienții după 45 de ani, pentru a exclude afecțiunea posibilă a acestor factori la grosimea RNFL. Spre deosebire de alte studii, în prezentul au fost incluși doar subiecți de gen feminin, pentru a exclude posibilele diferențe hormonal dependente. În timpul atacului migrenos, pacienții prezintă deseori dureri retroorbitale cu

senzație de presiune. În legătură cu aceasta, M. Etemadifar et al. au efectuat un studiu, în care au evaluat eficiența β -adrenergicelor locale la pacienții cu migrenă. În studiul clinic, au fost incluși 43 de pacienți cu migrenă (7 bărbați și 36 de femei) cu vârsta medie de 34,2 ani, durata medie a bolii fiind de 9,5 ani și 13,1 zile lunar cu cefalee. Acestor pacienți li s-a instilat sol. Timolol maleate 0,5%, de 2 ori pe zi și s-au prezentat la vizite programate săptămânal în prima lună, apoi în săptămâna a 8-a și a 12-a după începutul tratamentului. Severitatea atacurilor migrenoase a fost apreciată subiectiv de către pacienți. După tratament, frecvența atacurilor a scăzut la 3,4 zile lunar și durata atacului migrenos a scăzut de la 16,4 ore la 2,1 ore, ceea ce este statistic semnificativ ($p < 0,001$). Severitatea atacurilor, de asemenea a diminuat. Reacții adverse nu s-au raportat. Un neajuns al acestui studiu, este absența grupului de referință [33].

References

1. Bigal ME, Lipton RB. Concepts and mechanisms of migraine chronification. *Headache*. 2008;48:7-15.
2. Henry P, Auray JP, Gaudin AF, et al. Prevalence and clinical characteristics of migraine in France. *Neurology*. 2002;59:232-7.
3. Köseoglu E, Naçar M, Talaslioglu A, et al. Epidemiological and clinical characteristics of migraine and tension-type headache in the case of 1146 women from Kayseri, Turkey. *Cephalalgia*. 2003;23:381-8.
4. Lu S-R, Fuh JL, Chen WT, et al. Chronic daily headache in Taipei, Taiwan: prevalence, follow-up and outcome predictors. *Cephalalgia*. 2001;21:980-6.
5. Moldovanu I, Odobescu S. The prevalence of headache disorders in the Republic of Moldova: a population-based study. *Cephalalgia*. 2007;27:673.
6. Scher A, Midgette LA, Lipton RB. Risk factors for headache chronification. *Headache*. 2008;48:16-25.
7. Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27:193-210.
8. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, et al. Epidemiology of headache in Europe. *European Journal of Neurology*. 2006;13:333-345.
9. The International classification of headache disorders, 2nd edition. *Cephalalgia*. 2004;24(Suppl 1):1-160.
10. Wiendels NJ. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. *Cephalalgia*. 2006;26:1434-1442.
11. Bigal Marcelo E, Lipton Richard. *Headache*. 2008;48(1):7-15.
12. Gantenbien AR, Sandor PS. Physiological parameters as biomarkers of migraine. *Headache*. 2006;46:1069-1074.
13. Granziera C, DaSilva AF, Snyder J, et al. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Med*. 2006;3:e402.
14. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004;291:427-434.
15. Kruit MC. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 2005;128:2068-2077.
16. Lipton RB. Migraine diagnosis and treatment: results of the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41:638-645.
17. Cutrer Michael F, Black David F. Imaging Findings of Migraine. *Headache*. 2006;46(7):1095-1107.
18. Wolff HG. Headache and Other Head Pains. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1963.
19. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry*. 1941;46:331-339.
20. Leão AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359-390.
21. Milner P. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *EEG Clin Neurophysiol*. 1958;10:705.

22. Cicek Wober-Bingol. Magnetic Resonance Imaging for Recurrent Headaches in Childhood and Adolescence. *Headache*. 1996;36:83-90.
23. Tood J. "Benign" imaging abnormalities in children and adolescents with headache. *Headache*. 2006;46:387-398.
24. Fazekas F, Koch M, Schmidt R, et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: A MRI study. *Headache*. 1992;32:287-291.
25. Cooney BS. Frequency of magnetic resonance imaging abnormalities in patients with migraine. *Headache*. 1996;36:616-621.
26. Kuller LH, Longstreth WT Jr, Arnold AM, et al. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: A predictor of stroke. *Stroke*. 2004;35:1821-1825.
27. Schmitz N. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache*. 2008;48(7):1044-105.
28. Lee AG. Posterior ischemic optic neuropathy associated with migraine. *Headache*. 1996;36(8):506-10.
29. Kurth T. Migraine and risk of cardiovascular diseases in women. *JAMA*. 2006;296(3):283-291.
30. Martinez A, Proupim N, Sanchez M. Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(8):1069-75.
31. Tan FU, Akarsu C, Güllü R. Retinal nerve fiber layer thickness is unaffected in migraine patients. *Acta Neurol Scand*. 2005;112(1):19-23.
32. Gipponi S, Scaroni N, Venturelli E, et al. Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in migraine patients. *Neurol Sci*. 2013;34(6):841-5.
33. Etemadifar M, Abedi MR. The preventive role of topical timolol in treatment of migraine headaches. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2005;10(5):288-291.

Extrahepatic bile ducts

S. Suman

Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, School of Public Health Management Nicolae Testemitsanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, the Republic of Moldova
Corresponding author: sumanser@yahoo.com. Manuscript received October 02, 2013; accepted February 15, 2014

Abstract

Background: It is well-known that the extrahepatic bile ducts diseases has a permanent growing rate in the overall structure of human morbidity and, therefore, their treatment takes a special place in modern surgical science. Current surgical practice has revealed a vast individual anatomical variability of the bile ducts. It is considered that 10-20% of the Earth's population have different variants of the extrahepatic bile ducts. Taking into consideration a considerable number of the blood vessels network individual peculiarities of the region, as well, variants of, their overall proportion reaches to 40-50%. An increasing number of publications in scientific journals, textbooks and atlases are dedicated to the anatomical variants of the extrahepatic bile ducts.

Conclusions: Theoretically, it may be found that every second person is a carrier of an individual variant of the location of the arterial and bile systems from hilum and hepatic pedicle. Moreover, their relationship with the level of hepatic peduncle frequently changes on the background of inflammation of the gall bladder or of the adjacent formations. Each encounter with the situation of an atypical location of anatomical structures of the hepato-duodenal ligament put in front of the surgery a dilemma and very often fosters the emergence of serious disabling complications, the frequency of which has no tendency to decrease. Thus, the extra-hepatic biliary ducts modify their form, dimensions, itinerary depending on the age, normal or pathological condition, affection of the organs in the neighbourhood, etc. Together with the variations of the fusion angle of the common hepatic duct with the cystic one, their topographic co-relations also vary very much, therefore the hepatic duct is oftener located medially to the cystic duct, even if other variants are not excluded either: lateral or posterior side of the common hepatic duct in regard to the cystic one, their repeated crossing, etc. The systematized information in question may condition or even determine, to a certain extent, the strategic aspects in the terms of diagnosis, treatment and prognosis.

Key words: extrahepatic bile ducts, individual anatomical variability.

Căile biliare extrahepatice

La tema în cauză se cunosc numeroase publicații, care elucidează diverse variante structurale și topografice cu referire la căile biliare, atât intra- cât și extrahepatice [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10].

Totuși, actualmente, se cere o analiză amplă a informației acumulate, atât în aspect medico-biologic, cât și aplicativ.

Așadar, cea mai voluminoasă glandă a corpului uman – ficatul, își drenează secretul/excretul în duoden. Conform obiectivelor trasate în actualul reviu, am vrea să ne referim succint numai la căile biliare extrahepatice. Morfologia lor este influențată de tipul de alimentație și de modalitatea de digestie [11, 12].

Ductul hepatic comun, de obicei, are drept surse de formare ductul hepatic drept și ductul hepatic stâng care, la un nivel sau altul, fuzionează. După unirea canalului hepatic comun cu ductul cistic apare coledocul – calea biliară principală. Iar calea biliară accesorie (numită și aparat diverticular) este reprezentată de vezicula biliară și ductul cistic. În literatura

de specialitate, canalul coledoc este cunoscut și sub denumirea de duct hepatocolodoc [13, 14].

Astfel, ductul hepatic drept se formează în hilul hepatic, uneori – intraorganic. Corelațiile lui spațiale cu ramurile lobare ale *v. portae* și ale *a. hepatica propria* variază mult de la subiect la subiect. Cele menționate se referă, pe de o parte, la numărul afluenților biliari care participă la formarea ductelor hepatice drept și stâng, pe de altă parte – la nivelul fuzionării acestor canale care colectează bila de la sectoarele ficatului.

După cum s-a menționat, interes atât în aspect fundamental cât și aplicativ, prezintă numărul surselor de formare a ductelor hepatice cu formațiuni anatomice adiacente. Așadar, de cele mai dese ori (în 51% din cazuri conform datelor relatate de C. Couinaud, 1957), ductul hepatic drept rezultă din fuzionarea a două canale, care drenează bila de la lobul hepatic drept; lungimea (la fel și diametrul) variază într-un diapazon vast. El poate fi scurt sau în număr de două canale care la unul și același nivel fuzionează cu ductul hepatic stâng.