

Wpływ stresu ortostatycznego na równowagę współczulno-przywspółczulną i przepływ mózgowy krwi u dzieci z migreną

Results of orthostatic challenge on sympatho-vagal balance and cerebral blood flow in children with migraine

Aleksandra Gergont^{1,2}, Sławomir Krocza², Marek Kaciński²

¹Pracownia Neurosonografii Dopplerowskiej, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie

²Katedra Neurologii Dzieci i Młodzieży Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Pacjenci chorujący na migrenę często zgłaszają objawy wskazujące na dysfunkcję autonomicznego układu nerwowego, a ryzyko wystąpienia omdlenia jest u nich większe niż u osób bez bólu głowy. Celem pracy była ocena wpływu stresu ortostatycznego na równowagę współczulno-przywspółczulną oraz przepływ mózgowy krwi u dzieci z migreną. **Materiał i metody:** Badaniem objęto 86 dzieci z migreną i 33 dzieci bez bólów głowy. W spoczynku, podczas 10-minutowej biernej, następnie 3-minutowej czynnej pionizacji przeprowadzono za pomocą aparatu Task Force Monitor 3030i/3040i zapis EKG i pomiar ciśnienia tętniczego, jednocześnie monitorując przepływ krwi w tętnicach mózgu środkowych, MCA za pomocą aparatu Nicolet Companion III. **Wyniki:** Migrenę bez aury rozpoznano u 36 dzieci, a z aurą u 47 pacjentów. Omdlenie wystąpiło podczas pionizacji biernej u 2,3% pacjentów z migreną bez aury (dodatkowo 2,3% zgłaszało objawy przedomdleniowe) oraz u 6,1% dzieci z grupy kontrolnej, towarzyszyło mu zmniejszenie rozkurczowej prędkości przepływu krwi w MCA. Zespół ortostatycznej tachykardii posturalnej, POTS rozpoznano u 5,8% dzieci z migreną. Nie było istotnych różnic wskaźnika niskich do wysokich częstotliwości zmienności rytmu serca i parametrów hemodynamicznych pomiędzy dziećmi z migreną i z grupy kontrolnej. **Wnioski:** W obecnym badaniu wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej oraz parametry hemodynamiczne krążenia systemowego i mózgowego u chorych z migreną w okresie bez bólu głowy, nie różniły się istotnie od wyników uzyskanych w grupie kontrolnej, zarówno w spoczynku, jak i podczas pionizacji. Nietolerancja stresu ortostatycznego towarzysząca migrenie może mieć charakter omdlenia lub POTS. Typowe dla omdlenia zmiany widma Dopplerowskiego w MCA rejestrowane są także w przypadku fałszywie dodatniego wyniku testu pionizacyjnego.

Słowa kluczowe: migrena, omdlenie, pionizacja

SUMMARY

Introduction: Migraine patients commonly describe symptoms of dysautonomia and they are also at higher risk for syncope than people without headaches. The aim of the study was to establish changes of sympatho-vagal balance as well as cerebral blood flow during an orthostatic challenge in children with migraine. **Material and methods:** The group consisted of 86 children with migraine and 33 without headaches. ECG and blood pressure monitoring using Task Force Monitor 3030i/3040i with parallel cerebral blood flow registration in middle cerebral arteries and MCA using Nicolet Companion III was performed during the rest, during a 10-min head-up tilt test and a 3-min active standing test. **Results:** Migraine without aura was diagnosed in 36 and with aura in 47 patients. Syncope occurred during a passive tilting in 2,3% of patients with migraine without aura (other 2,3% reported presyncopal symptoms), and in 6,1% of controls. During syncope preferential reduction in diastolic velocity was registered in MCA. Postural orthostatic tachycardia syndrome-POTS- was diagnosed in 5,8% of migraine patients. There were no significant differences of low to high frequency index of heart rate variability or hemodynamic parameters between children with migraine and controls. **Conclusions:** This research did not reveal significant differences of sympatho-vagal balance, or hemodynamic parameters of systemic and cerebral blood flow between patients with migraine during headache-free period and children without headaches both at rest and during an orthostatic challenge. Syncope or POTS can be both manifestation of an orthostatic intolerance associated with migraine. A typical transcranial Doppler pattern of blood flow in MCA during syncope can be registered during syncope, as well as a false positive head-up tilt test.

Key words: migraine, syncope, head-up tilting

WPROWADZENIE

Dysfunkcja autonomicznego układu nerwowego (ANS) rozpoznawana jest w wielu chorobach. Objawy obserwowane w przebiegu migreny również wskazują na istotny udział dysautonomii w jej patomechanizmie, chociaż wyniki badań nie są jednoznaczne. Wiele prac dotyczących bólu

głowy w ubiegłych latach koncentrowało się na próbach ustalenia, czy epizodyczne bóle głowy typu napięciowego (TTH) i migrena stanowią kontinuum, czy raczej migrena z aurą (MA) i migrena bez aury (Mo) są kontinuum jednego zaburzenia, czy poprzez różne objawy i dziedziczne

nie należą, podobnie jak w klasyfikacji bólów głowy do odrębnych kategorii zaburzeń. W tym celu przeprowadzono badanie populacyjne w Danii obejmujące dużą grupę bliźniaków, u których na podstawie ankiet rozpoznano Mo u 7% mężczyzn i 19% kobiet, natomiast MA odpowiednio u 7 i 8%, a uzyskane wyniki wskazywały na odrębności obu podtypów migreny [1]. TTH i migrena należą do najczęstszych pierwotnych bólów głowy nie tylko u dorosłych, ale także u dzieci, przy czym średni wiek wystąpienia migreny u chłopców to 7 rok życia, a u dziewczynek 11 rok życia. Z wiekiem migrena staje się częstsza (u 3% dzieci przedszkolnych, 4-11% uczniów szkół podstawowych i 8-23% ponadpodstawowych), a u nastolatków, podobnie jak u dorosłych dominuje ona u płci żeńskiej [2,3]. W populacji dzieci hospitalizowanych z powodu migreny, aura występowała u 26,2%, częściej u dziewczynek (32,6%), niż u chłopców (18,9%), ponadto MA ujawniała się później, a wywiad rodzinny w odniesieniu do migreny był częstszy 2,46 krotnie. W grupie tej obejmującej 262 hospitalizowanych dzieci 22,5% zgłaszało dodatkowo TTH, przy czym 2,8 krotnie częściej były to dziewczynki, rzadziej natomiast dzieci z MA. Dzieci wyłącznie z migreną obarczone były mniejszym ryzykiem współistnienia trudności szkolnych, które rozpoznano 2,7 krotnie częściej w przypadku współistnienia epizodycznych TTH i migreny. Argumenty te mogłyby przemawiać za większym podobieństwem epizodycznych TTH i Mo, w przeciwieństwie do MA [4,5]. Natomiast w kategoryzacji dotyczącej nasilenia bólu, koncepcja kontinuum potwierdziła się tylko dla młodych dorosłych oraz osób z bólami głowy o dużym nasileniu [6]. O ile przeciwnicy modelu ciągłości podkreślają odmienną charakterystykę obu najczęstszych pierwotnych bólów głowy, to jego obrońcy zwracają uwagę na obecność wspólnych cech [7]. Za koncepcją kontinuum przemawia też znaczenie stymulacji szynnych dróg aferentnych we wzbudzaniu obu tych pierwotnych bólów głowy [8]. W odniesieniu do ANS, dysfunkcja wykazana u pacjentów z TTH polega na opóźnionej adaptacji do stresu, zmniejszonym przepływie krwi w mięśniach, skurczu naczyń skóry utrzymującym się jeszcze w fazie zdrowienia po stresującym epizodzie, a w przypadku migreny wykazano hipofunkcję przywspółczulną (PNS), zmniejszenie poziomu noradrenaliny oraz zwiększoną wrażliwość receptorów adrenergicznych. W obu tych rodzajach bólów głowy większa była tendencja do somatyzacji, lęk, zmęczenie i gorsza jakość snu, która sama w sobie mogła wpływać na funkcję ANS u chorych z pierwotnymi bólami głowy, nawet po ich ustąpieniu [9].

W przeciwieństwie do TTH, migrena kojarzy się z większym ryzykiem udaru mózgu w wyniku niedokrwienia w obszarze dużych tętnic, również w mechanizmie zatorowym [10]. Natomiast fala depresji korowej (CSD) w przebiegu MA może predysponować do bezpośredniego naczyniopochodnego uszkodzenia kory mózgowej. Ponadto chorzy z migreną częściej chorują na nadciśnienie tętnicze i hiperlipidemię będące czynnikami ryzyka chorób naczyniowych [11]. Nie ma jednak danych wskazujących na możliwość stosowania działań profilaktycznych innych niż profilaktyka udaru [12]. Również przetrwały otwór owalny (PFO) częstszy jest w populacji osób z migreną

z aurą (54%) niż bez aury (25%) i w grupie kontrolnej [13]. Odmienne wyniki uzyskano u chorych z migreną i TTH po analizie NAA, 5-HIAA oraz aminokwasów i neurotransmiterów [14-16].

Badanie za pomocą ultrasonografii Dopplerowskiej pozwoliło na zarejestrowanie w mózgowym przepływie krwi spontanicznych oscylacji i wyróżnienie fal B mieszczących się w przedziale częstotliwości 0,5-3 oraz fal Mayera o częstotliwości 4-7 cykli/minutę. Badania eksperymentalne wskazują na znaczenie jąder pnia mózgu w generowaniu fal B, poprzez zakończenia monoaminergiczne i serotoninerгіczne, wpływające na małe naczynia mózgowe. Fale Mayera w krążeniu mózgowym nie posiadają ośrodkowego generatora, ale odzwierciedlają fale systemowego ciśnienia tętniczego, pozostającego pod wpływem obwodowej aktywności autonomicznej. Istotnie większą amplitudę fal B wykazano u chorych z migreną, co wskazuje na odmienną u nich aktywność jąder pnia mózgu, zaangażowanych w antynocycępcę i kontrolę naczyń mózgowych. Przeciwnie, u chorych z przewlekłymi TTH aktywność fal Mayera była mniejsza niż w grupie kontrolnej sugerując zaburzenie aktywności współczulnej. Wyniki te, zgodne z uzyskanymi za pomocą PET sugerują dysfunkcję jąder pnia mózgu w migrenie [17].

Na udział autonomicznego układu nerwowego (ANS) w patomechanizmie migreny wskazują objawy występujące podczas napadów, w tym wymioty, zawroty głowy, biegunka, bladeść, zmieniona potliwość, piloerekcja i nudności. Równowaga współczulnej (SNS, sympathetic nervous system) i PNS (parasympathetic nervous system) jego części w okresie bez bólu głowy w spoczynku i w stresie ortostatycznym były przedmiotem badań, ale wyniki nie są jednoznaczne. W badaniach snu chorych z migreną, analiza częstotliwościowa zmienności rytmu serca (HRV) z oceną proporcji niskich częstotliwości (low frequency, LF) do wysokich częstotliwości (high frequency, HF) wykazała w nocy mniejszą aktywność PNS [18]. Wskaźnik LF/HF pomimo wątpliwości, uważany jest za marker określający równowagę obu części ANS, wykazano bowiem dużą zależność HF od aktywacji przywspółczulnej, a LF od aktywacji współczulnej i przywspółczulnej oraz oddechu.

MATERIAŁ I METODY

Zgodnie z prospektywną rejestracją chorych, stosując kryteria rozpoznania migreny opracowane przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (International Headache Society, IHS) i opublikowane w 2004 (ICHD II) oraz 2013 roku (III edycja, wersja beta) migrenę rozpoznano u 86 dzieci [19,20]. Grupę kontrolną stanowiło 33 dzieci bez bólów głowy, byli to zdrowi ochotnicy i dzieci hospitalizowane z powodu idiopatycznego porażenia obwodowego mięśni twarzy. Kryterium wykluczenia w obu grupach były przewlekłe choroby oraz farmakoterapia. Badanie uzyskało zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego. U wszystkich dzieci przeprowadzono badanie stosując jednolity protokół. W spoczynku, następnie podczas trwającego 10 minut testu pionizacyjnego pod kątem 70 stopni oraz na końcu w trakcie trwającej 3 minuty pionizacji czynnej prze-

prowadzono zapis EKG (z analizą „beat-to-beat” pozwalającą na ocenę HRV), nieinwazyjny pomiar systemowego ciśnienia tętniczego z automatyczną korektą względem oscylometrycznego ciśnienia krwi za pomocą aparatu Task Force Monitor (TFM) 3030i/3040i oraz jednocześnie monitorowanie przepływu krwi w tętnicach mózgu środkowych (MCA) za pomocą aparatu do badań przezczaszkowych, Nicolet Companion III. Do analizy statystycznej zastosowano statystyki opisowe, test chi-kwadrat Pearsona, test dokładny Fishera, test U Mnna-Whitney’a oraz Kruskala-Wallisa dla prób niezależnych.

WYNIKI

W obu grupach dzieci dominowała płeć żeńska, w tym w grupie dzieci z migreną było to 56 (65,1%), a w grupie kontrolnej 19 (57,6%) pacjentek. Nie stwierdzono istotnych różnic wieku i BMI pomiędzy grupami. Sport uprawiało aktywnie, poza zajęciami szkolnymi 30 (34,9%) dzieci z migreną oraz 5 (15,2%) dzieci z grupy kontrolnej. TTH współistniało u 12 (14%) dzieci z migreną, w tym 8 (22,2%) bez aury, a 4 (8,5%) z aurą. Wywiad rodzinny dodatni był w odniesieniu do migreny u 9 (25%) dzieci z migreną bez aury i u 14 (29,8%) z aurą.

Wynik testu pionizacyjnego na stole pochyleniowym był ujemny u większości dzieci, natomiast omdlenie wystąpiło u 2 pacjentów (2,3%) z migreną (wyłącznie bez aury) oraz u 2 dzieci z grupy kontrolnej (6,1%), u których był to wynik fałszywie dodatni, ponieważ wcześniej nigdy nie wystąpiło u nich omdlenie. Objawy przedomdleniowe wystąpiły tylko u 2 dzieci z migreną bez aury. Natomiast zespół ortostatycznej tachykardii posturalnej, POTS rozpoznano u 5 (5,8%) dzieci z migreną, w tym u 1 (2,8%) bez aury i u 4 (8,5%) z aurą, ale u żadnego dziecka w grupie kontrolnej. U chorych na migrenę zaburzenia pod postacią omdlenia, objawów przedomdleniowych i POTS wystąpiły łącznie u 10,4%. Wynik testu pionizacyjnego w grupie kontrolnej był ujemny u 93,9%, natomiast w dalszej obserwacji u jednej z pacjentek z dodatnim wynikiem testu pionizacyjnego wystąpiło omdlenie neurokardiogenne w szkole.

Wyniki monitorowania parametrów hemodynamicznych mieściły się w granicach normy w spoczynku i zmieniły podczas pionizacji. Pomiędzy grupami dzieci z grupy kontrolnej i pacjentów z migreną nie stwierdzono jednak istotnych różnic ciśnienia tętniczego (BP) oraz częstości uderzeń serca (HR), a także wyrzutu serca (CO) w poszczególnych fazach testu. Raport badania uzyskany u dziecka z grupy kontrolnej przedstawia ryc.1. Wyniki parametrów przepływu krwi w MCA mieściły się także w granicach normy i również zmieniały się w czasie pionizacji biernej i czynnej. Wyniki zostały przedstawione w tabeli I. Nie stwierdzono istotnych różnic parametrów przepływu krwi w MCA pomiędzy dziećmi z migreną i grupą kontrolną w spoczynku, podczas biernej i czynnej pionizacji, w tym prędkości skurczowych (PSV), rozkurczowych (EDV), średnich (MV) oraz wskaźników pulsacyjności (PI) i oporu (RI).

Nie stwierdzono też istotnych różnic wskaźnika LF/HF pomiędzy grupą dzieci z migreną oraz grupą kontrolną. Wyniki te zostały przedstawione w tabeli II. Przeprowadzona analiza statystyczna nie ujawniła w obecnym badaniu istotnych korelacji pomiędzy poszczególnymi parametrami. Przykład wyniku analizy HRV u dziecka z migreną, u którego dominują oscylacje w przedziale LF oraz u dziecka z grupy kontrolnej, u którego w spoczynku i podczas biernej pionizacji widoczne są oscylacje HF przedstawiają odpowiednio ryc. 2 i 3.

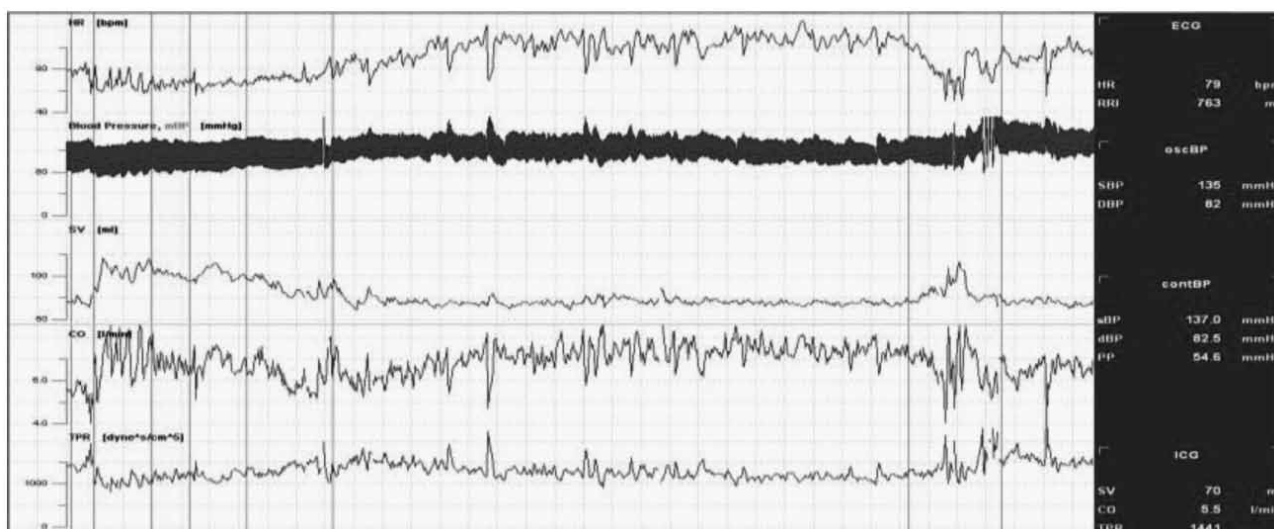
Pomimo nieistotnych różnic parametrów przepływu krwi w MCA pomiędzy grupami, podczas rozpoczynającego się omdlenia zarejestrowano typowe zmiany pod postacią zmniejszenia prędkości końcowo-rozkurczowej przepływu krwi oraz zwiększenie wskaźnika PI zarówno u dzieci z migreną, jak i z grupy kontrolnej. Wynik ultrasonografii Dopplerowskiej w spoczynku u dziecka z grupy kontrolnej przedstawia ryc. 4a, natomiast zmiany zarejestrowane u tego samego dziecka podczas rozpoczynającego się omdlenia neurokardiogenne ryc. 4b.

Tab. I. Wyniki parametrów przepływu krwi w tętnicy mózgu środkowej, w tym prędkości skurczowej, PSV, rozkurczowej EDV i średniej, MV oraz wskaźnika pulsacyjności PI w grupie dzieci zdrowych i pacjentów z migreną *Results of blood flow parameters in the middle cerebral artery including systolic velocity, PSV, diastolic EDV, mean MV and pulsatility index, PI in healthy children and in patients with migraine.*

Faza testu The stage of test	Grupa kontrolna Control group	Pacjenci z migreną Migraine patients
W spoczynku The rest	PSV=117 cm/s, EDV=48 cm/s, MV=71 cm/s, PI=0,97	PSV=117 cm/s, EDV=48 cm/s, MV=71 cm/s, PI=0,97
3 min pionizacji biernej Passive tilting, 3rd min	PSV=105 cm/s, EDV=44 cm/s, MV=64 cm/s, PI=0,95	PSV=105 cm/s, EDV=44 cm/s, MV=64 cm/s, PI=0,95
10 min pionizacji biernej Passive tilting, 10th min	PSV=101 cm/s, EDV=42 cm/s, MV=62 cm/s, PI=0,97	PSV=105 cm/s, EDV=42 cm/s, MV=63 cm/s, PI=1,02
Pionizacja czynna, 3 min Active standing, 3rd min	PSV=102 cm/s, EDV=45 cm/s, MV=64 cm/s, PI=0,9	PSV=104 cm/s, EDV=43 cm/s, MV=64 cm/s, PI=0,96

Tab. II. Wyniki wskaźnika LF/HF w grupie dzieci zdrowych i pacjentów z migreną *Results of LF/HF index in healthy children and in patients with migraine.*

Etap badania / The stage of test	Grupa / Group					
	Kontrola / Controls			Migrena / Migraine		
	Mediana	Percentyl 25	Percentyl 75	Mediana	Percentyl 25	Percentyl 75
w spoczynku <i>the rest</i>	0,9	0,6	1,3	1,0	0,8	1,5
bierna pionizacja <i>passive tilting</i>	1,8	0,9	3,5	1,8	1,2	3,3
czynna pionizacja <i>active standing</i>	2,1	1,2	4,7	2,4	1,4	4,2

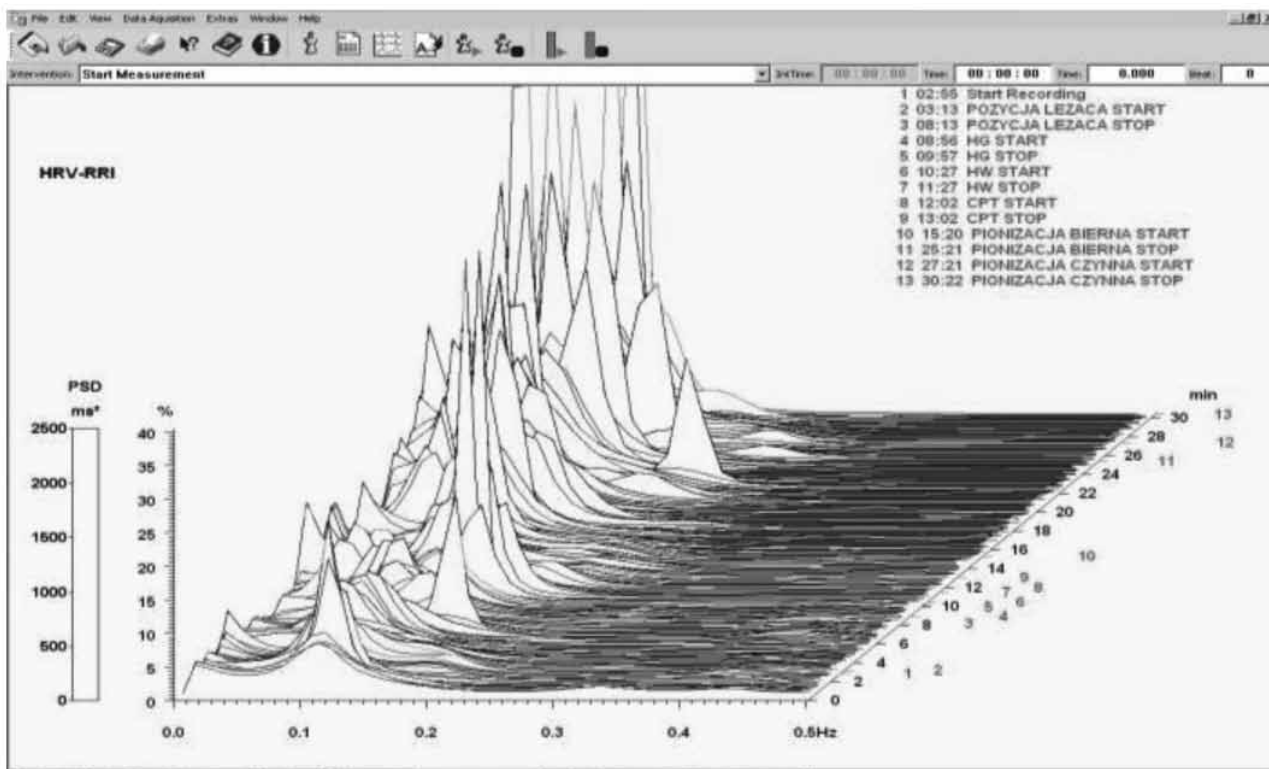
**Ryc. 1.** Przykład badania u dziecka z grupy kontrolnej z rejestracją ciśnienia tętniczego (BP), czynności serca (HR), wyrzutu serca (CO) oraz oporu naczyniowego (TPR) w spoczynku i podczas testów stymulacyjnych, w tym pionizacji biernej i czynnej. Ujemny wynik testu pionizacyjnego. *Report of the monitoring of blood pressure (BP), heart rate (HR), cardiac output (CO) and total peripheral resistance (TPR) in a control group participant during rest, as well as during tests, including head-up tilt and an active standing. Negative result of head-up tilt test.*

DYSKUSJA

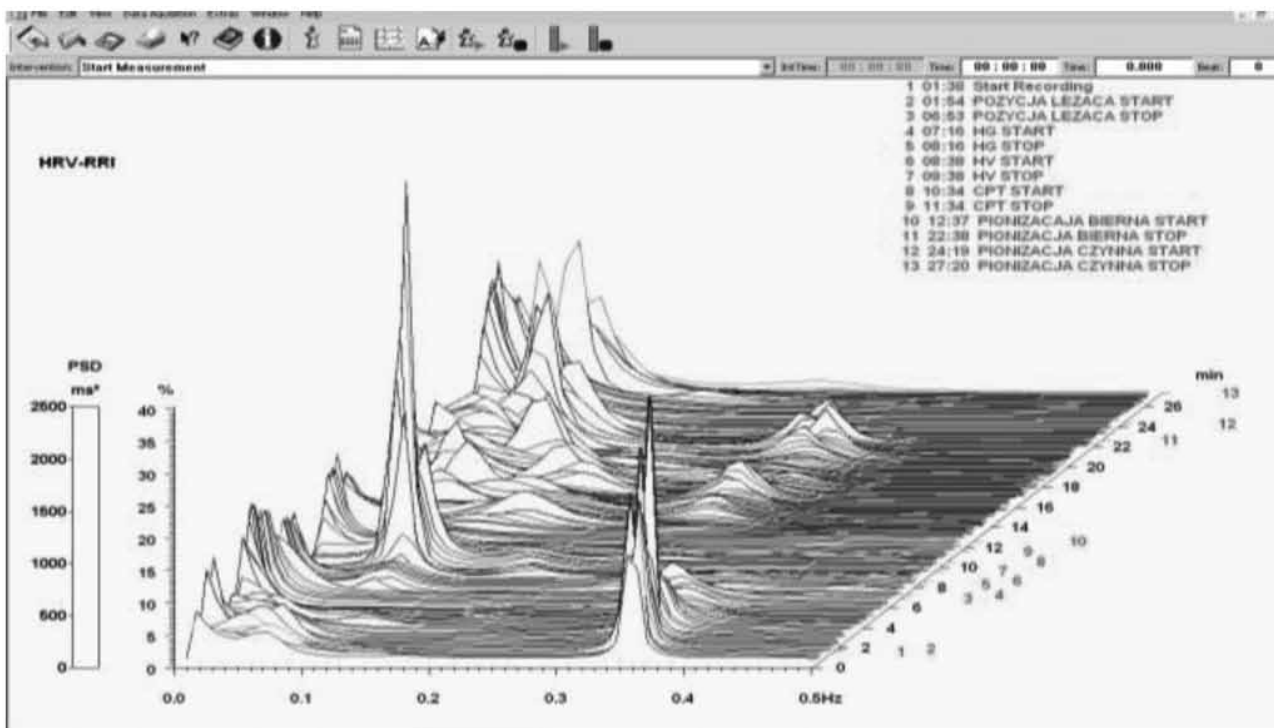
Wyniki obecnego badania wskazują na zaburzenia tolerancji biernej pionizacji, odmienne u dzieci bez bólu głowy i u pacjentów chorych na migrenę, w tym bez aury i z aurą. Podczas obecnego badania wynik biernego testu pionizacyjnego był dodatni, czyli wystąpiło omdlenie neurokardiogenne u dwojga dzieci z migreną bez aury, a u kolejnych dwojga z tej grupy objawy przedomdleniowe. Omdlenie nie wystąpiło u żadnego dziecka z migreną z aurą. Wynikiem, który mógł wpłynąć na uzyskane parametry hemodynamiczne był dodatni wynik testu także u dwojga z grupy kontrolnej, chociaż nigdy wcześniej u dzieci tych nie wystąpiło omdlenie. Test pionizacyjny pozostaje nadal złotym standardem diagnostycznym omdleń, a pionizacja czynna uaktywnia inne mechanizmy adaptacyjne. Omdlenia współistnieją często z migreną, inni autorzy wykazali dysfunkcję endotelium zarówno u osób z migreną, jak i omdleniami, a dysfunkcja ta mogłaby wynikać z zaburzonej kontroli przez ANS. W obecnym badaniu przeciwieństwo do grupy kontrolnej, POTS wystąpił wyłącznie u dzieci z migreną, częściej z aurą (odpowiednio 2,8% u pacjentów z migreną bez aury i 8,5% 42

z aurą), co wskazuje na przewlekłą nietolerancję pionizacji, jednak o odmiennym charakterze, niż w przypadku omdleń. Pacjenci z POTS zgłaszają podczas pionizacji objawy pod postacią zawrotów głowy, nudności, bóle głowy oraz zmęczenie, natomiast ciśnienie tętnicze w tym czasie nie wskazuje na hipotonię, a HR przekracza 120/min przez pierwsze 10 minut pionizacji lub zwiększa się odpowiednio o 40/min u młodzieży lub o 30/min u dorosłych. Analiza HRV w przebiegu POTS przeprowadzona przez innych autorów wskazuje na dysfunkcję PNS, przy zachowanej aktywności SNS i odruchu z baroreceptorów. Do objawów towarzyszących POTS należą zaburzenia pamięci i koncentracji uwagi, trudności z doбором słów, co może być skutkiem zaburzeń mózgowego przepływu krwi. Ponadto badania wskazują na zaburzenia autoregulacji biernej i czynnej, jednak w obecnym badaniu zbyt mała liczba chorych nie pozwala jeszcze na analizę podgrupy dzieci z POTS [21-23].

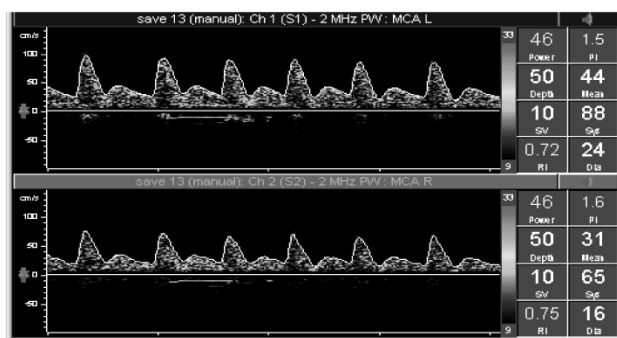
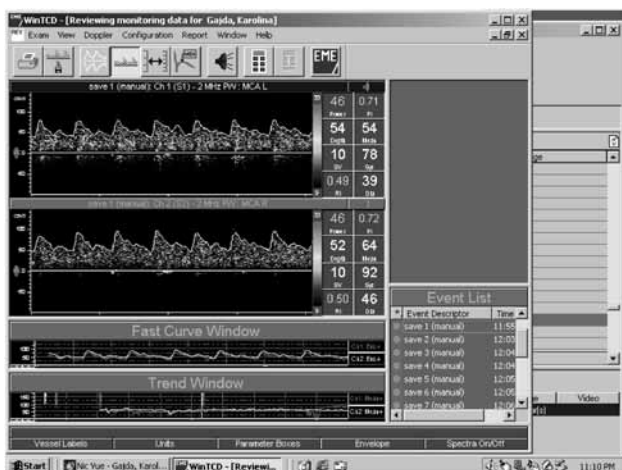
W obecnym badaniu nie analizowano też problemu izolowanych TTH, jednak częstsze ich współistnienie z Mo może przemawiać za continuum objawów, i wskazuje



Ryc. 2. Wynik analizy HRV u pacjenta z migreną przedstawiający tendencję do przesunięcia w stronę oscylacji niskiej częstotliwości, LF (0,04-0,15 Hz) w czasie spoczynku (faza 2-3), biernej pionizacji (faza 10-11) oraz czynnej pionizacji (faza 12-13). *Results of HRV analysis in a patient suffering from migraine, presenting the tendency to low frequency oscillations, LF (0,04-0,15 Hz) during rest (stage 2-3), passive tilting (stage 10-11) and active standing (stage 12-13).*



Ryc. 3. Wynik analizy HRV u dziecka z grupy kontrolnej przedstawiający tendencję do przesunięcia w stronę oscylacji wysokiej częstotliwości, HF (0,15-0,4 Hz) w spoczynku (faza 2-3) oraz równowagi LF/HF podczas biernej pionizacji (faza 10-11). *Results of HRV analysis in a child from control group, presenting the tendency to high frequency oscillations, HF (0,15-0,4 Hz) during rest (stage 2-3) and LF/HF balance during a passive tilting (stage 10-11).*



Ryc. 4 a. Wynik monitorowania przepływu krwi w tętnicy mózgu środkowej za pomocą ultrasonografii Dopplerowskiej przezczaszkowej u dziecka z grupy kontrolnej w spoczynku. *Results of monitoring of the cerebral blood flow in a middle cerebral artery using transcranial Doppler during rest, in a child from a control group.*

Ryc. 4 b. Spektrum przepływu krwi zarejestrowane za pomocą ultrasonografii Dopplerowskiej w tętnicach mózgu środkowych u tego samego dziecka z grupy kontrolnej w czasie objawów przedomdleniowych, ze zmniejszeniem prędkości przepływu krwi szczególnie w czasie rozkurczu i zwiększeniem wskaźnika PI. *Spectrum of the blood flow in middle cerebral arteries registered using cerebrovascular Doppler during head-up tilting triggered presyncope in the some child from a control group, presenting the decrease of velocities of the blood flow, mainly diastolic and the increase in PI index.*

na konieczność różnicowania epizodycznych bólów głowy typu napięciowego i migreny bez aury. Obecne badanie wskazuje jednak na różnice pomiędzy Mo, w przebiegu której wystąpiło omdlenie lub stan przedomdleniowy, oraz MA, w przebiegu której pionizacja wywoływała raczej POTS. We wcześniejszej analizie wskaźnika LF/HF u dzieci z MA wykazano za pomocą testu Kruskala-Willisa dla prób niezależnych istotnie wyższe wartości wskaźnika LF/HF w czasie biernej pionizacji u dzieci z migreną z aurą czuciową, co zostało opublikowane wcześniej [21].

Wyniki uzyskane w obecnym badaniu nie wskazują na istotne różnice parametrów hemodynamicznych pomiędzy pacjentami chorymi na migrenę i dziećmi bez bólu głowy, zarówno w spoczynku, jak i podczas pionizacji biernej i czynnej. Badanie nie obejmowało oceny przepływu w tętnicach szyjnych. Jednak już u młodych dorosłych z migreną wykazano większą grubość kompleksu intima-media w tętnicy szyjnej, odzwierciedlający stopień zaawansowania miażdżycy, co w przyszłości może zwiększyć ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u tych chorych [24].

W obecnym badaniu równowaga współczulno-przywspółczulna oceniona za pomocą wskaźnika LF/HF nie była odmienna w obu grupach. Czynniki, które mogły wpłynąć na uzyskane wyniki był dodatni wynik testu pionizacyjnego u zdrowych ochotników z grupy kontrolnej, a wystąpienie POTS u pacjentów z migreną. A ponadto sport uprawiało znacznie więcej dzieci z migreną. W grupie tej wywiad wskazywał na współistnienie TTH u 14%, co mogło wpłynąć na ocenę aktywności ANS, zwłaszcza PNS. Sieć połączeń nerwu błędnego z drogami przewodzenia bólu wpływa nie tylko na odczuwanie bólu, ale także na uwalnianie cytokin prozapalnych. Mniejszą aktywność PNS w analizie HRV wykazano już wcześniej u chorych z przewlekłym bólem kręgosłupa, fibromyalgią

i zespołem jelita drażliwego, jednak choroby te nie współistniały z bólami głowy u badanych obecnie dzieci. Autorzy innych badań wykazali dominację SNS i hipofunkcję PNS u chorych z bólami głowy, szczególnie u chorych na migrenę, nawet w nocy, z zaburzeniem rytmu dobowego. Duża aktywność PNS wskazuje na lepszą zdolność adaptacyjną, przeciwnie przewaga SNS występuje częściej u osób z depresją i zaburzeniami nastroju, a te są czynnikami sprzyjającymi wystąpieniu napadu migreny. Dysfunkcja połączeń korowo-limbicznych mogłaby mieć swój udział w patomechanizmie migreny. Wprawdzie SNS promuje zdolność do większej aktywności i walki, jednak stan przewlekłej dominacji współczulnej zwiększa ryzyko nadciśnienia tętniczego, zaburzeń rytmu serca, a nawet cukrzycy, podobnie jak będące wynikiem stresu zaburzenia snu, napady lęku i paniki. Osoby uczestniczące w obecnym badaniu nie były objęte oceną psychologiczną.

Uzyskane przez innych autorów wyniki badań parametrów przepływu krwi w tętnicach mózgowych nie są jednoznaczne, co wynika z rozkładu badanych populacji oraz zastosowanych metod. Wykonywano dotychczas zarówno badania spoczynkowe, jak i czynnościowe z oceną rezerwy w przebiegu hiper lub hipokapni. U młodych dorosłych z migreną bez aury wykazano już w spoczynku wyższe wartości prędkości średniej [25-27]. W obecnym badaniu zarówno parametry spoczynkowe, jak i uzyskane w czasie biernej i czynnej pionizacji nie różniły się istotnie. Uzyskane przez innych autorów wyniki wskaźnika LF/HF u osób z omdleniami wskazują na różnice parametrów HRV. O ile u osób zdrowych pionizacja bierna wywołuje aktywację współczulną i zahamowanie przywspółczulne, to u osób z tendencją do omdleń pionizacja nie wywołuje natychmiastowych zmian równowagi współczulno-przywspółczulnej, gdyż oba parametry wskaźnika LF/HF zmieniają się równolegle. Tuż przed omdleniem również

oba parametry zwiększają się, z przewagą SNS co prowadzi do zwiększenia wskaźnika LF/HF. W obecnym badaniu wskaźnik LF/HF najwyższy był podczas biernej pionizacji u dzieci z migreną z aurą czuciową, nie było natomiast istotnych różnic pomiędzy grupami dzieci zdrowych i pacjentów z migreną. Ze względu na krótki czas pionizacji biernej i czynnej nie analizowano oddzielnie początkowej i końcowej fazy pionizacji, co być może pozwoliłoby na wysunięcie dodatkowych wniosków.

Wprawdzie nie wykazano obecnie istotnych różnic hemodynamicznych pomiędzy badanymi grupami, zarówno w spoczynku, jak i podczas pionizacji biernej i czynnej, ani też nie znaleziono korelacji pomiędzy poszczególnymi parametrami przepływu krwi w MCA oraz ciśnienia tętniczego, jednak monitorowanie przepływu krwi w MCA pozwoliło zarejestrować podczas rozpoczynającego się omdlenia obecność typowych zmian pod postacią preferencyjnego zmniejszenia prędkości przepływu krwi w fazie rozkurczowej. Pojawienie się tej cechy pozwala przerwać pionizację przed wystąpieniem utraty przytomności. W przyszłości wskazane byłoby stworzenie podgrupy dzieci z omdleniami, co pozwoliłoby na poznanie mechanizmów prowadzących do omdlenia u osób z migreną. Wcześniejsze badania wykazały bowiem obecność zaburzeń autoregulacji mózgowej u chorych z migreną z aurą [26]. Typowa dla omdlenia neurokardiogennej zmiana Dopplerowskiego widma przepływu

krwi w MCA pod postacią preferencyjnego zmniejszenia prędkości przepływu krwi w fazie rozkurczu wystąpiła podczas omdlenia i objawów przedomdleniowych u dzieci z migreną i z grupy kontrolnej, wraz ze zwiększeniem wskaźnika PI. Oba te parametry świadczą o zwiększeniu oporu naczyniowego.

WNIOSKI

W obecnym badaniu wskaźnik równowagi współczulno-przywspółczulnej oceniany za pomocą zmienności rytmu serca oraz parametry hemodynamiczne krążenia systemowego i przepływu mózgowego krwi u chorych z migreną w okresie bez bólu głowy, nie różniły się istotnie od wyników uzyskanych w grupie kontrolnej, zarówno w spoczynku, jak i podczas pionizacji, co wskazuje na konieczność odrębnej analizy podtypów migreny oraz grup ze współistniejącymi omdleniami i bólami głowy typu napięciowego w przyszłości.

Nietolerancja stresu ortostatycznego towarzysząca migrenie może mieć charakter omdlenia i objawów przedomdleniowych lub zespołu ortostatycznej tachykardii posturalnej.

Preferencyjne zmniejszenie prędkości przepływu krwi w tętnicach mózgu środkowych podczas rozpoczynającego się omdlenia jest cechą charakterystyczną widma Dopplerowskiego, nawet w przypadku fałszywie dodatniego wyniku testu pionizacyjnego.

PIŚMIENNICTWO:

- [1] Russel M.B., Ulrich V., Gervil M., et al.: Migraine without aura and migraine with aura are distinct disorders. A population-based twin survey. *Headache* 2002; 42: 332-336.
- [2] Bille B.: A 40-year follow up of school children with migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 488-491.
- [3] Mortimer M.J., Kay J., Jaron A.: Epidemiology of headache and childhood migraine in an urban general practice using Ad hoc, Vahlquist and HIS criteria. *Dev Med Child Neurol* 1992; 34: 1095-1101.
- [4] Genizi J., Matar A.K., Zelnik N., et al.: Frequency of pediatric migraine with aura in a clinic-based sample. *Headache* 2016; 56: 113-117.
- [5] Genizi J., Matar A.K., Schertz M., et al.: Pediatric mixed headache-the relationship between migraine, tension-type headache and learning disabilities in a clinic-based sample. *J Headache Pain* 2016; 17: epub. www.ncbi.nlm.nih.gov.
- [6] Turner D.P., Smitherman T.A., Black A.K., et al.: Are migraine and tension-type headache diagnostic types or points on severity continuum? An exploration of the latent taxometric structure of headache. *Pain* 2015; 156: 1200-1207.
- [7] Vargas B.B.: Tension-type headache and migraine: two points on a continuum? *Curr Pain Headache Rep*. 2008; 12: 433-436.
- [8] Watson D.H., Drummond P.D.: Head pain referral during examination of the neck in migraine and tension-type headache. *Headache* 2012; 52: 1226-1235.
- [9] Leistad R.B., Sand T., Nilsen K.B., et al.: Cardiovascular responses to cognitive stress in patients with migraine and tension-type headache. *BMC Neurol* 2007; 7: 23.
- [10] Malik R., Freilinger T., Winsvold B.S., et al.: Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: a genome-wide analysis of common variants. *Neurology* 2015; 84: 2132-2145.
- [11] Bigal M.E., Kurth T., Hu H., et al.: Migraine and cardiovascular disease: possible mechanism of interaction. *Neurology* 2009; 72: 1864-1871.
- [12] Sacco S., Kurth T.: Migraine and the risk for stroke and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16: 534.
- [13] Domitrz I., Mieszkowski J., Kamińska A.: Relationship between migraine and patent foramen ovale: a study of 121 patients with migraine. *Headache* 2007; 47: 1311-1318.
- [14] De Tommaso M., Ceci E., Pica C., et al.: Serum levels of N-acetyl-aspartate in migraine and tension-type headache. *J Headache Pain* 2012; 13: 389-394.
- [15] Milovanović D.D., Majkić-Sinđ N., Mirković D., et al.: Plasma and urinary 5-hydroxyindol-3-acetic acid in adults with migraine and tension-type headache. *Adv Exp Med Biol* 1999; 467: 191-197.
- [16] Alam Z., Coombes N., Waring R.H., et al.: Plasma levels of neuroexcitatory amino acids in patients with migraine or tension headache. *J Neuro Sci* 1998; 156: 102-106.
- [17] Sliwka U., Harsher S., Diehl R.R., et al. Spontaneous oscillations in cerebral blood flow velocity give evidence of different autonomic dysfunctions in various types of headache. *Headache* 2001; 41: 157-163.
- [18] Matei D., Constantinescu V., Corciova C., et al.: Autonomic impairment in patients with migraine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19: 3922-3927.
- [19] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 2nd ed. *Cephalalgia* 2004; 24: Suppl. 1, 24-149.
- [20] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd ed. (beta version). *Cephalalgia* 2013.
- [21] Gergont A., Gajda B., Wesolowska E.: Wyniki oceny funkcji autonomicznych u dzieci z migreną z aurą wzrokową i czuciową. *Przegl Lek*. 2016; 73: 143-147.

- [22] Sabri M.R., Dehghan B., Yaghini O., Endothelial dysfunction state in migraine headache and neutrally mediated syncope in children and young adults. *J Res Med Sci.* 2015; 20: 771-776.
- [23] Ocon A.J., Medow M.S., Taneja I., et al.: Decreased upright cerebral blood flow and cerebral autoregulation in normocapnic postural tachycardia syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: H664-H763.
- [24] Besir F.H., Koçer A., Dikici S., et al.: The evaluation of atherosclerosis in migraine patients. *Pain Practice* 2012; 13: 41-45.
- [25] Arjona A., Perula de Torres L.A., Serrano-Castro P.J., et al.: A transcranial Doppler study in interictal migraine and tension-type headache. *J Clin Ultrasound*, 2007; 35: 372-375.
- [26] Reinhard M., Schork J, Allignol A., et al.: Cerebellar and cerebral autoregulation in migraine. *Stroke* 2012; 43: 987-993.

Correspondence:

Aleksandra Gergont, ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków, e-mail: agergon@cm-uj.krakow.pl