

Agnieszka NOWAK
Aleksandra GERGONT
Małgorzata STECZKOWSKA

Ocena przepływu mózgowego po stymulacji świetlnej u dzieci z migreną i przewlekłymi bólami głowy typu napięciowego – wyniki wstępne

Assessment of cerebral blood flow after visual stimulation in children with a migraine and chronic tension-type headache – preliminary reports

Klinika Neurologii Dziecięcej
Katedry Neurologii Dzieci i Młodzieży,
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum,
Kraków

Kierownik Kliniki:
Prof. dr hab. n. med. *Marek Kaciński*

Dodatkowe słowa kluczowe:

przepływ mózgowy
migrena
napięciowe bóle głowy
dzieci
doppler przezczaszkowy

Additional key words:

cerebral blood flow
migraine
tension-type headache
children
transcranial doppler

Wstęp: Doppler przezczaszkowy umożliwia dynamiczną ocenę przepływu mózgowego, szczególnie cenną w migrenie związanej z zaburzeniami naczynioruchowymi. W dotychczasowych badaniach wykazano zaburzenia w mechanizmach autoregulacji przepływu, w większości u pacjentów z migreną z aurą. Występowanie aury wzrokowej i zwiększona wrażliwość na światło pacjentów z migreną sugerują występowanie zmian w drodze wzrokowej, a wykrycie nawet subklinicznych zaburzeń w jej przebiegu możliwe jest dzięki wzrokowym potencjałom wywołanym (VEP). **Cel pracy:** Celem pracy była ocena przepływu mózgowego w tętnicach środkowych mózgu w odpowiedzi na stymulację wzrokową oraz analiza parametrów VEP u dzieci z pierwotnymi bólami głowy. **Materiał i metody:** Badaniem objęto 15 dzieci w wieku 8-18 lat, które były hospitalizowane w Klinice Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Jagiellońskiego w okresie 5 miesięcy 2008 roku z powodu bólów głowy. Kryterium wyłączenia stanowiły wtórne bóle głowy. W badanej grupie było 8 pacjentów z migreną z aurą, 1 z migreną bez aury, 3 z migreną padaczkową oraz 3 z przewlekłymi bólami głowy typu napięciowego. Przepływ mózgowy badano w tętnicach mózgowych środkowych w okresie międzybólowym za pomocą aparatu Dopplera przezczaszkowego firmy Nicolet/EME Companion III. Oceniano kilka parametrów przepływu: prędkość skurczową, prędkość końcowo-rozkurczową, prędkość średnią przepływu mózgowego oraz wskaźniki: pulsacji (Goslinga) i oporu (Pourcelota). VEP rejestrowano podczas stymulacji wzrokowej wzorem naprzemiennie czarno-białej szachownicy, za pomocą aparatu Keypoint firmy Medtronic-Dantec. Badano latencje komponent N75, P100 i N135 oraz amplitudy N75/P100 i P100/N135. **Wyniki:** Wartość prędkości przepływu wzrosła o ponad

Background: Transcranial Doppler enables dynamic assessment of cerebral blood flow and is particular important in migraine, associated with impaired vasoreactivity. Majority of studies revealed disturbed mechanisms of autoregulation in patients with migraine with aura in predominance. Visual aura and increased photosensitivity in migraine patients suggest disorders of visual pathway and visually evoked potentials (VEP) enable to detect even subclinical pathologic changes in its course. **Aim of the study:** Aim of the study was evaluation of cerebral blood flow in middle cerebral arteries in response to visual stimulation and analysis of VEP values in children with primary headaches. **Material and methods:** 15 children were included, aged 8-18 years, hospitalized at Pediatric Neurology Department of Jagiellonian University in the first 5 months of year 2008 with headaches. Children with secondary headaches were excluded. 8 patients were with migraine with aura, 1 with migraine without aura, 3 with hemicrania epileptica and 3 with chronic tension-type headaches. Cerebral blood flow was measured in middle cerebral arteries during headache-free period with Transcranial Doppler Nicolet/EME Companion III. Evaluated parameters were: systolic velocity, end-diastolic velocity, mean velocity and indexes: pulsatility (Gosling's index) and resistive (Pourcelot's index). VEP were recorded during visual stimulation with black and white checkerboard pattern reversal with Keypoint/Medtronic-Dantec. Latencies N75, P100, N135 and amplitudes N75/P100, P100/N135 were examined. **Results:** Values of cerebral blood flow velocities increased over 10 cm/s in response to visual stimulation in 6 patients (2 with migraine with aura, 2 with hemicrania epileptica, 1 with migraine without aura, 1 with chronic tension-type headaches). In 5 of these

Adres do korespondencji:
Lek. med. Agnieszka Nowak
Klinika Neurologii Dziecięcej UJ CM
30-663 Kraków, ul. Wielicka 265
Tel./Fax: +48 12 6581870
e-mail: neupedkr@cm-uj.krakow.pl

10 cm/s w odpowiedzi na stymulację wzrokową u 6 pacjentów (2 z migreną z aurą, 2 z migreną padaczkową, 1 z migreną bez aury i 1 z przewlekłymi bólami głowy typu napięciowego). Wśród tych pacjentów u 5 zarejestrowano wartości amplitud N75/P100 przekraczające 20 mV, a u 2 również P100/N145. U 4 pacjentów z migreną z aurą, u których zarejestrowano wartości amplitud N75/P100 lub też P100/N135 przekraczające 20 mV, nie wykazano znaczących zmian w przepływie. Wnioski: Dotychczasowa równoczesna rejestracja zmian krążenia mózgowego po stymulacji wzrokowej i VEP wykazała wzrost wartości przepływu o ponad 10 cm/s u 6/15 pacjentów a u 5 z nich zarejestrowano również wartości amplitud N75/P100, lub też P100/N145 przekraczające 20 mV. Analiza uzyskanych danych nie pozwoliła jednak na identyfikację zmian charakterystycznych dla określonego rodzaju pierwotnych bólów głowy. Stąd potrzeba wykonania większej liczby badań w celu oceny przydatności badania dopplerowskiego w ich diagnostyce u dzieci.

Wstęp

Ultrasonografia przezczaszkowa (TCD – *transcranial doppler*) jest nieinwazyjną metodą umożliwiającą ocenę przepływu mózgowego, wprowadzoną w 1982 roku przez Aaslida [1]. Badanie dopplerowskie okazuje się przydatne w diagnostyce migreny, uważanej za schorzenie którego istotną składową stanowią zaburzenia naczynioruchowe. Ponieważ nadal nie jest znany biologiczny marker dla tej jednostki chorobowej, istnieje potrzeba zwłaszcza u dzieci z odmiennym od dorosłych obrazem klinicznym migreny, dalszej modyfikacji kryteriów w celu zwiększenia ich czułości w rozpoznawaniu migreny.

Wyniki dotychczasowych badań przepływu mózgowego u pacjentów z migreną, zarówno w okresie międzybólowym jak i podczas napadu, nie są jednoznaczne. Wiele prac poświęcono ocenie reaktywności naczyń mózgowych w odpowiedzi na zadziałanie określonego bodźca, jak CO₂ [5, 7, 10, 19], wysięk [8], czy temperatura [13]. Ciągła rejestracja przepływu mózgowego w naczyniach zaopatrujących obie półkule mózgowe, umożliwiła jednocześnie detekcję niewielkich zmian przepływu w czasie całego badania i ocenę mechanizmów autoregulacyjnych krążenia mózgowego. U pacjentów z migreną, a zwłaszcza z migreną z aurą, w większości badań wykazano występowanie zaburzeń autoregulacji w porównaniu do osób zdrowych. Ważnym czynnikiem wpływającym na przepływ mózgowy okazała się u tych pacjentów stymulacja świetlna. Zwiększona wrażliwość na światło u pacjentów z migreną, zarówno w trakcie napadu jak i w okresie międzynapadowym oraz występowanie aury wzrokowej, sugerują możliwość zajęcia drogi wzrokowej u tych pacjentów. Przeprowadzenie takiej oceny umożliwiła rejestracja wzrokowych potencjałów wywołanych (VEP). Przeprowadzone badania wykazały różnice VEP u pacjentów z migreną w porównaniu z pacjentami z bólami głowy typu napięciowego oraz kontrolą [21]. Wykazano również istnienie korelacji pomiędzy zmianami przepływu mózgowego pod wpływem bodźca świetlnego a VEP [19].

W obecnej pracy dokonano analizy przepływu mózgowego po stymulacji świetl-

patients amplitudes N75/P100 and in 2 patients also P100/N135 over 20 mV were recorded. In 4 patients with migraine with aura with amplitudes N75/P100 or also P100/N135 over 20 mV, significant changes in cerebral blood flow were never observed. Conclusions: Simultaneous recording of cerebrovascular response to visual stimulation and VEP revealed increase of cerebral blood flow velocity over 10 cm/s in 6/15 patients and in 5 of them also amplitudes N75/P100 or also P100/N145 over 20 mV were recorded. However, analysis of the results did not allow to identify characteristic changes for each type of headache. In order to establish the role of doppler examination in childhood migraine diagnostics further study in this area is needed.

nej oraz próby korelacji z VEP u dzieci z samodzielnymi bólami głowy. Przeprowadzono je poprzez pomiar przepływu mózgowego krwi w tętnicach mózgu środkowych u dzieci z migreną oraz przewlekłymi bólami głowy typu napięciowego.

Materiał i metody

Badaniami objęto 15 dzieci w wieku 8-18 lat, które były hospitalizowane w Klinice Neurologii Dziecięcej Uniwersytetu Jagiellońskiego w pierwszych 5 miesiącach 2008 roku z powodu pierwotnych bólów głowy. Dzieci z wtórnymi bólami głowy były wyłączone z badania. W badanej grupie było ośmiu pacjentów z migreną z aurą (1 z aurą wzrokową, 2 z aurą czuciową, 2 z aurą wzrokową i czuciową, 1 z aurą wzrokową i dysfajczną, 1 z aurą wzrokową czuciową i dysfajczną oraz 1 z migreną typu podstawnego), jeden pacjent z migreną bez aury, troje z migreną padaczkową oraz troje z przewlekłymi bólami głowy typu napięciowego. Wśród pacjentów z migreną padaczkową aura miała charakter wzrokowy u jednego a u dwójga wzrokowo-czuciowy.

Badanie przepływu mózgowego przeprowadzono w okresie międzybólowym za pomocą aparatu *Dopplera* przezczaszkowego firmy Nicolet/EME Companion III. Jego wartości podane zostały dla tętnic mózgowych środkowych (MCA). Analizowano prędkość skurczową (SV), prędkość końcowo-rozkurczową (EDV), prędkość średnią przepływu mózgowego (MV) oraz wskaźniki pulsacji (PI=SV-EDV/MV, Goslinga) i oporu (RI=SV-EDV/SV, Pourcelot).

Badanie VEP przeprowadzone zostało za pomocą aparatu Keypoint firmy MedtronicDantec. Elektrody zostały umiejscowione według układu 10-20 zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Towarzystwa Neurofizjologii Klinicznej. Do badania wykorzystano trzy aktywne elektrody O1, O2, Oz, natomiast elektroda Fz stanowiła punkt odniesienia. Rejestrację przeprowadzono przy stymulacji obuocnej. U pacjentów z wadą wzroku badanie wykonano po jej odpowiedniej korekcji. Stymulacja wzrokowa przeprowadzona została za pomocą wzoru naprzemiennego czarno-białej szachownicy, o wielkości kątowej 12° oraz częstotliwości zmiany wzoru 1,5 Hz. Badanie przeprowadzono w przyciemnionym pomieszczeniu, a odległość pacjenta od monitora wynosiła 1 metr.

Analizę poddano latencji komponent N75, P100 i N135 oraz amplitudy N75/P100, P100/N135.

Najpierw rejestrowano przepływ mózgowy krwi w spoczynku, a rejestracja odbywała się z wykorzystaniem opcji monitoringu umożliwiającej przeprowadzenie pomiaru równocześnie w naczyniach zaopatrujących obie półkule mózgowe (MCA prawa i lewa). W drugiej części badania równocześnie rejestrowano VEP i przepływ mózgowy krwi po zadziałaniu bodźca wzrokowego. Analizowano wartości przepływu bezpośrednio po włączeniu stymulacji, po minucie stymulacji oraz bezpośrednio po wyłączeniu stymulacji świetlnej. Taki schemat rejestracji

przepływu został wybrany w oparciu o wyniki badań Bäckera i wsp. [3], którzy badając pacjentów z migreną oraz zdrowych, wykazali największe zmiany w przepływie wywołane stymulacją świetlną bezpośrednio po jej włączeniu. Następnie u pacjentów z migreną obserwowano jego stopniowy wzrost, który urzymywał się również bezpośrednio po wyłączeniu bodźca świetlnego.

Wszyscy pacjenci byli konsultowani okulistycznie i mieli przeprowadzone badanie dna oczu. U wszystkich dzieci przeprowadzono także diagnostykę neuroobrazową, u 13 wykonano MRI a u 4 TK głowy. Badanie MRA wykonano u 8 dzieci, u 6 z migreną z aurą i u 2 z przewlekłymi bólami głowy typu napięciowego. Badanie EEG wykonano u 14 pacjentów. U każdego z pacjentów dokonano wielokrotnych pomiarów ciśnienia tętniczego krwi.

Za istotną uznano zmianę wartości przepływu mózgowego o co najmniej 10 cm/s.

Wartości amplitud N75/P100 oraz P100/N135 przekraczające 20 mV uznawano za podwyższone.

Wyniki

Analiza wartości przepływu mózgowego w spoczynku, w trakcie stymulacji świetlnej oraz bezpośrednio po jej zakończeniu pozwoliła na wysunięcie pewnych spostrzeżeń.

U pacjenta z migreną typu podstawnego zarejestrowano obustronny wzrost prędkości końcowo-rozkurczowej (EDV) powyżej 10 cm/s bezpośrednio po włączeniu stymulacji wzrokowej. Po 1 minucie stymulacji zanotowano jego powolny spadek, natomiast bezpośrednio po wyłączeniu stymulacji ponowny wzrost. Obserwowano również zmiany w zakresie wartości wskaźników PI i RI, które były najniższe bezpośrednio po włączeniu stymulacji.

Podobne zmiany w przepływie, aczkolwiek bardziej zaznaczone, zaobserwowano u pacjenta z migreną bez aury. U tego pacjenta zmiany przepływu przekraczające 10 cm/s dotyczyły wszystkich rodzajów prędkości, z towarzyszącymi również zmianami wskaźników PI i RI.

U 1 pacjenta z migreną z aurą czuciową zarejestrowano stopniowy wzrost EDV w MCA, zaopatrującej półkulę mózgową odpowiedzialną za wystąpienie aury, w porównaniu do MCA po stronie przeciwnej, z wartością maksymalną po 1 minucie stymulacji wzrokowej. W tym punkcie pomiaru wartości wskaźników PI i RI osiągnęły najniższe wartości. U innego pacjenta z tym samym

Pacjent	Rozpoznanie	Głębokość	SV-L	SV-R	EDV-L	EDV-R	MV-L	MV-R	PI-L	PI-R	RI-L	RI-R
1	MA W CZ D	52	82	81	34	30	50	47	1,00	1,10	0,59	0,56
2	MA W CZ	52	90	96	46	48	61	64	0,73	0,75	0,49	0,5
3	MA W CZ	52	96	83	37	28	57	46	1	1,2	0,61	0,66
4	MA W D	52	82	84	32	32	49	49	1	1,1	0,61	0,62
5	MA W	50	106	111	46	47	66	68	0,91	0,94	0,57	0,60
6	MA CZ	46	92	77	43	37	59	50	0,83	0,79	0,53	0,63
7	MA CZ	50	79	101	35	47	50	65	0,89	0,83	0,56	0,53
8	MB	50	80	93	35	40	50	58	0,90	0,92	0,56	0,57
9	M	50	100	103	44	39	63	60	0,89	1,1	0,56	0,62
10	MP	48	100	93	42	40	61	58	0,95	0,92	0,58	0,52
11	MP	48	99	99	41	40	60	60	1,00	1,00	0,59	0,57
12	MP	46	110	108	41	48	64	68	1,10	0,88	0,63	0,58
13	BN	50	63	74	26	33	38	47	1,00	0,88	0,59	0,55
14	BN	50	93	100	36	46	55	64	1,00	0,84	0,61	0,54
15	BN	50	133	115	52	43	79	67	1,00	1,10	0,61	0,63

Tabela I

Wartości przepływu mózgowego zarejestrowanego w tętnicach mózgu środkowych (MCA) przed stymulacją wzrokową.

Values of cerebral blood flow recorded in middle cerebral arteries (MCA) before visual stimulation.

SV – prędkość skurczowa (systolic velocity), EDV – prędkość końcowo-rozkurczowa (end-diastolic velocity), MV – prędkość średnia (mean velocity), PI – wskaźnik pulsacji (pulsatility index), RI – wskaźnik oporu (resistant index), R – prawa strona (right side), L – lewa strona (left side).
M – migrena bez aury, MA – migrena z aurą, W – wzrokową, CZ – czuciową, D – dysfazyczną, MB – migrena typu podstawnego, MP – migrena padaczkowa, BN – przewlekłe bóle głowy typu napięciowego,
M – migraine without aura, MA – migraine with aura, W – visual, CZ – sensory, D – dysphasic, MB – basilar-type migraine, MP – hemispheric epileptic, BN – chronic tension-type headache

Tabela II

Wartości przepływu mózgowego zarejestrowanego w tętnicach mózgu środkowych (MCA) bezpośrednio po włączeniu stymulacji wzrokowej.

Values of cerebral blood flow recorded in middle cerebral arteries after switching on visual stimulation.

Pacjent	Rozpoznanie	Głębokość	SV-L	SV-R	EDV-L	EDV-R	MV-L	MV-R	PI-L	PI-R	RI-L	RI-R
1	MA W CZ D	52	86	83	34	31	51	48	1,00	1,10	0,60	0,63
2	MA W CZ	52	97	98	49	50	65	66	0,74	0,73	0,49	0,49
3	MA W CZ	52	104	87	41	33	62	51	1	1,1	0,61	0,62
4	MA W D	52	76	85	30	30	45	48	1	1,1	0,61	0,65
5	MA W	50	102	114	41	47	61	69	1,00	1,00	0,60	0,59
6	MA CZ	46	95	83	45	45	62	58	0,81	0,66	0,53	0,46
7	MA CZ	50	76	101	33	47	47	65	0,91	0,83	0,57	0,53
8	MB	50	85	96	48	54	60	68	0,61	0,62	0,44	0,44
9	M	50	121	118	63	60	82	79	0,7	0,73	0,48	0,49
10	MP	48	108	94	50	45	69	61	0,84	0,80	0,54	0,52
11	MP	48	100	104	52	50	68	68	0,71	0,79	0,48	0,52
12	MP	46	116	103	55	51	75	68	0,81	0,76	0,53	0,50
13	BN	50	68	76	29	33	42	47	0,93	0,91	0,57	0,57
14	BN	50	94	99	41	43	59	62	0,90	0,91	0,56	0,57
15	BN	50	140	117	66	53	91	74	0,82	0,86	0,53	0,55

Tabela III

Wartości przepływu mózgowego zarejestrowanego w tętnicach mózgu środkowych (MCA) po minucie stymulacji wzrokowej.

Values of cerebral blood flow recorded in middle cerebral arteries after minute of visual stimulation.

Pacjent	Rozpoznanie	Głębokość	SV-L	SV-R	EDV-L	EDV-R	MV-L	MV-R	PI-L	PI-R	RI-L	RI-R
1	MA W CZ D	52	81	79	32	28	48	45	1,00	1,1	0,60	0,65
2	MA W CZ	52	96	99	48	50	64	66	0,75	0,74	0,5	0,49
3	MA W CZ	52	104	87	44	35	64	52	0,94	1	0,58	0,6
4	MA W D	52	73	79	33	31	46	47	0,86	1	0,55	0,61
5	MA W	50	94	108	34	41	54	63	1,10	1,10	0,64	0,62
6	MA CZ	46	87	81	46	48	60	59	0,69	0,56	0,47	0,41
7	MA CZ	50	72	99	31	36	45	57	0,92	1,1	0,57	0,64
8	MB	50	86	94	41	43	56	60	0,80	0,85	0,52	0,54
9	M	50	103	100	41	37	62	58	1	1,1	0,6	0,63
10	MP	48	109	99	50	43	70	62	0,85	0,91	0,54	0,57
11	MP	48	103	109	47	50	66	70	0,85	0,85	0,54	0,54
12	MP	46	110	102	42	44	65	63	1,10	0,92	0,62	0,57
13	BN	50	68	76	23	26	38	43	1,20	1,20	0,66	0,66
14	BN	50	91	94	38	45	56	61	1,00	0,80	0,58	0,52
15	BN	50	145	123	75	57	98	79	0,71	0,84	0,48	0,54

rodzajem aury obserwowano spadek prędkości przepływu, które osiągnęły najniższe wartości bezpośrednio po wyłączeniu stymulacji.

Natomiast u 1 pacjenta z migreną z aurą wzrokową zaobserwowano spadek wartości przepływu po 1 minucie stymulacji wzrokowej, z towarzyszącym mu wzrostem wskaźników PI i RI, a po wyłączeniu stymulacji wzrost przepływu z towarzyszącym spadkiem wartości wskaźników.

U 2 pacjentów z migreną z aurą wzrokową i czuciową, 1 z migreną z aurą wzrokową i dysfazyczną oraz u pacjenta z migreną z aurą wzrokową, czuciową i dysfazyczną, wartości przepływu nie zmieniły się o wartość powyżej 10 cm/s w żadnym punkcie pomiaru.

U wszystkich 3 pacjentów z migreną padaczkową zarejestrowano wzrost EDV bezpośrednio po włączeniu stymulacji (w tym u dwójga o ponad 10 cm/s), z towarzyszącym spadkiem wartości wskaźników PI i RI. U jednego pacjenta z tej grupy z jednostronnym bólem głowy, wzrost wartości EDV obserwowano w MCA po stronie przeciwnej do bólu.

Wśród pacjentów z przewlekłymi bólami głowy typu napięciowego, u jednego pacjenta z tej grupy z dodatkowym wywiadem rodzinnym w kierunku migreny zaobserwowano znaczący wzrost wartości przepływu z towarzyszącym spadkiem wartości wskaźników PI i RI. Zmiany te były największe w EDV i osiągnęły najwyższe wartości po 1 minucie stymulacji wzrokowej. U kolejnego

z pacjentów zaobserwowano natomiast największe zmiany prędkości przepływu bezpośrednio po wyłączeniu stymulacji, przy niewielkich zmianach w pozostałych punktach pomiarowych. U innego pacjenta zmiany w wartościach prędkości przepływu były nieznaczne i nie przekraczały 10 cm/s.

U 5 dzieci (1 z migreną z aurą czuciową, 1 z migreną typu podstawnego, 1 z migreną bez aury, 1 z migreną padaczkową i 1 z bólami głowy typu napięciowego), u których zarejestrowano wzrost wartości przepływu o co najmniej 10 cm/s w odpowiedzi na stymulację wzrokową, wykazano wartości amplitud N75/P100 a u 2 również P100/N135 przekraczające 20 mV. Natomiast u 4 dzieci (2 z migreną z aurą wzrokową i czuciową, 1 z migreną z aurą czuciową, 1 z

Tabela IV

Wartości przepływu mózgowego zarejestrowanego w tętnicach mózgu środkowych (MCA) bezpośrednio po wyłączeniu stymulacji wzrokowej.

Values of cerebral blood flow recorded in middle cerebral arteries after switching off visual stimulation.

Pacjent	Rozpoznanie	Głębokość	SV-L	SV-R	EDV-L	EDV-R	MV-L	MV-R	PI-L	PI-R	RI-L	RI-R
1	MA W CZ D	52	81	71	31	28	48	42	1,00	1,00	0,62	0,61
2	MA W CZ	52	92	94	46	52	61	66	0,75	0,64	0,5	0,45
3	MA W CZ	52	103	85	36	27	58	46	1,1	1,3	0,65	0,68
4	MA W D	52	74	81	27	27	43	45	1,1	1,2	0,64	0,67
5	MA W	50	100	111	45	45	63	67	0,87	1,00	0,55	0,59
6	MA CZ	46	89	80	42	43	58	55	0,82	0,67	0,53	0,46
7	MA CZ	50	72	98	25	33	41	55	1,2	1,2	0,65	0,66
8	MB	50	93	100	43	51	60	67	0,84	0,73	0,54	0,49
9	M	50	113	111	52	52	72	72	0,84	0,82	0,54	0,53
10	MP	48	109	96	44	40	66	59	1,00	1,00	0,60	0,58
11	MP	48	96	106	40	44	59	65	1,00	1,00	0,58	0,58
12	MP	46	112	102	53	50	73	67	0,81	0,77	0,53	0,51
13	BN	50	66	74	26	31	39	45	1,00	0,95	0,61	0,58
14	BN	50	104	114	43	52	63	73	1,00	0,85	0,59	0,54
15	BN	50	144	126	68	57	93	80	0,81	0,86	0,53	0,55

migreną z aurą wzrokową i dysfaticzną) z wartościami amplitud N75/P100 lub też P100/N135 przekraczającymi 20 mV, nie wykazano znaczących zmian w przepływie. Analiza latencji komponent N75, P100, N135 wykazała ich zbliżone wartości w badanych grupach.

Zapis EEG pacjentów z migreną z aurą u 2 wykazał zmiany zlokalizowane, u 2 uogólnione, a u pozostałych 4 był w granicach normy. U pacjenta z migreną bez aury wykazano zmiany uogólnione natomiast u pacjentów z migreną padaczkową zmiany zlokalizowane. U pacjenta z bólem głowy typu napięciowego wykazano zmiany zlokalizowane a u innego zmiany uogólnione.

U 5/14 pacjentów, u których wykonano badania EEG, oceniono wrażliwość zapisu na fotostymulację (FS), wykazując u 3 z nich (1 z migreną z aurą czuciową, 1 z migreną padaczkową, 1 z przewlekłymi bólami typu napięciowego) jedynie niewielką aktywację zapisu pod wpływem bodźca świetlnego. U 2 spośród nich ((1 z migreną z aurą czuciową, 1 z migreną padaczkową), występowały wartości amplitudy N75/P100 powyżej 20 mV oraz wzrost przepływu mózgowego pod wpływem stymulacji świetlnej o co najmniej 10 cm/s.

Wyniki badań neuroobrazowych pozwoliły na wykluczenie wtórnych przyczyn bólów głowy. Badanie dna oczu wykazało u jednego pacjenta cechy miopii u pozostałych było prawidłowe, a wartości ciśnienia tętniczego u wszystkich pacjentów mieściły się w granicach normy.

W tabeli I zestawiono wartości przepływu mózgowego zarejestrowane w spoczynku, a w tabeli II i III przedstawiono wyniki przepływu mózgowego zarejestrowane podczas stymulacji świetlnej (w tabeli II uzyskane bezpośrednio po włączeniu stymulacji, a w tabeli III po 1 minucie stymulacji). Tabela IV zawiera wyniki z pomiaru dokonane bezpośrednio po wyłączeniu stymulacji. W tabeli V zestawiono wartości amplitud N75/P100 oraz P100/N135.

Omówienie

TCD umożliwia ocenę przepływu krwi w naczyniach mózgowych i dlatego badanie to może być wykorzystane w diagnostyce zwężenia lub skurczu naczyniowego, a także w wykrywaniu zaburzeń przepływu zwią-

zanych z istnieniem malfornacji naczyniowych czy w zespole podkradania tętnicy podobojczykowej. Dzięki analizie parametrów przepływu oraz jego wskaźników możemy również wnioskować o wartości ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Możliwość ciągłej rejestracji przepływu mózgowego oraz równoczesnej rejestracji przepływu w naczyniach zaopatrujących obie półkule mózgowe, pozwala także na badanie mechanizmów autoregulacyjnych krążenia mózgowego po zadziałaniu różnych bodźców. Wiele dotychczas zrealizowanych prac poświęconych było badaniu wpływu CO₂ [5,7,10,19] oraz wpływu próby ortostatycznej [4] na parametry przepływu. Inne prace dotyczyły badania przepływu mózgowego w czasie wysiłku ergometrycznego [6] oraz testu oziębienia ręki [13].

Badanie przepływu mózgowego metodą TCD może być pomocne dla oceny zmian naczyniowych zachodzących zarówno w okresie międzybólówym jak i podczas napadu migrenowego bólu głowy. Podczas napadu migreny dochodzi bowiem do zaburzeń naczynioruchowych, jakkolwiek dokładny mechanizm odpowiedzialny za ich wystąpienie nie jest poznany. Szereg hipotez stara się wytłumaczyć patogenezę migreny, chociaż wciąż aktualna jest najstarsza z nich naczyniowa zaproponowana przez *Wolffa* [20]. Według niej podczas napadu migreny dochodzi do sekwencji zmian w obrębie naczyń mózgowych, skurczu-rokurczu-obręku naczyniowego. Badania regionalnego przepływu mózgowego przeprowadzone za pomocą tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT) u pacjentów z migreną z aurą, wykazały najpierw hiperperfuzyję w obszarze mózgu odpowiedzialnym za wystąpienie aury, a w czasie kolejnych etapów napadu hiperperfuzyję w tym obszarze [2]. Obecnie uznaje się, że zmiany naczyniowe mogą być wtórne do zjawiska szerzej się depresji korowej, opisanej przez *Leao* [12]. Powyższych zmian nie zaobserwowano u pacjentów z migreną bez aury, co może sugerować istnienie odmiennych mechanizmów patogenetycznych w obu typach migreny.

Thie i wsp. [17] wykazali, zarówno u pacjentów z migreną z aurą jak i bez aury, znacznie wyższe wartości przepływu mózgowego we wszystkich tętnicach wewnątrz-

Tabela V

Wartości amplitud N75/P100 oraz P100/N135 przy rejestracji obuocznej.

Values of amplitudes N75/P100 and P100/N135 during biocular registration.

Pacjent	Rozpoznanie	N75/P100	P100/N135
1	MA W CZ D	13,88	5,96
2	MA W CZ	24,9	16,1
3	MA W CZ	21,5	14,68
4	MA W D	23,76	20,25
5	MA W	15,27	15,02
6	MA CZ	26,2	15,7
7	MA CZ	26,7	13,61
8	MB	20,36	18,91
9	M	26,61	22,92
10	MP	19,34	15,1
11	MP	26,9	12,35
12	MP	8,29	9,33
13	BN	13,62	17,33
14	BN	7,37	6,76
15	BN	28,66	31,85

czaszkowych w porównaniu z kontrolą. Natomiast podczas napadu migreny zmiany w przepływie mózgowym były odmiennie w jej poszczególnych typach [18]. U pacjentów z migreną bez aury zaobserwowano redukcję przepływu mózgowego oraz zwiększenie pulsacyjności przepływu, natomiast u pacjentów z migreną z aurą w pomiarze podczas bólu głowy, zarejestrowano wzrost przepływu mózgowego oraz zmniejszenie jego pulsacyjności. W badaniu tym nie stwierdzono korelacji pomiędzy stroną po której występował ból głowy i objawy aury a lokalizacją zmian w przepływie mózgowym.

La Spina i wsp. [11] przedstawili wyniki badania dopplerowskiego przeprowadzonego w czasie kolejnych etapów napadu migreny z aurą. Badanie wykonane podczas trwania aury wykazało asymetrię przepływu, ze znacznie niższymi jego wartościami po stronie ogniskowych objawów neurologicznych. Natomiast podczas bólu głowy zarejestrowano wzrost wartości przepływu, z nadal obecną jego asymetrią. Dalszy wzrost wartości przepływu widoczny był również podczas badania wykonanego następnego dnia po bólu. Badanie kontrolne przeprowadzone w 1 miesiąc później wykazało już wartości prawidłowe, z zachowaną symetrią przepływu.

Parain i wsp. [15] w badaniach pacjentów z migreną z przedłużoną aurą, również wykazali asymetrię przepływu z wartościami niższymi po stronie półkuli odpowiedzialnej za wystąpienie migrenowego bólu głowy. W dodatku badanie SPECT wykonane w tym samym dniu wykazało hiperperfuzyję w tym obszarze. Następnego dnia po ustąpieniu objawów, w badaniu TCD widoczny był nieznaczny wzrost wartości przepływu a w SPECT hiperperfuzyja. Wyniki te potwierdzają hipotezę o występowaniu zmian naczyniowych u pacjentów z migreną z aurą, pozostających w związku z lokalizacją objawów aury oraz bólu głowy.

Natomiast *Zwetsloot* i wsp. [23] uzyskali odmiennie wyniki i nie wykazali zmian w przepływie mózgowym u pacjentów z migreną w porównaniu z kontrolą i to zarówno w okresie międzynapadowym jak i podczas napadu bólowego. Z kolei *Rosengarten* i wsp. [16] badając przepływ mózgowy u młodzieży z migreną oraz bólem głowy typu napięciowego, wykazali istotnie statystycz-

ną różnicę w przepływie mózgowym, ale tylko podczas napadu migrenowego. Natomiast *Kwieciński* i wsp. [10] zarejestrowali wyższe wartości przepływu mózgowego oraz ich zwiększoną reaktywność w odpowiedzi na hiperwentylację, zarówno u dzieci z migreną jak i bólem głowy typu napięciowego w okresie międzybólowym. Nasuwa to dodatkowe pytania o precyzję klinicznego rozpoznania pierwotnych bólów głowy.

Boasso i wsp. [4] w badaniach przepływu mózgowego u dzieci z migreną w okresie międzybólowym, wykazała podwyższone jego wartości u 37% z nich, a wśród tych u 96% asymetrię przepływu. Ponadto u 6,5% dzieci wykryli istnienie wczesnego skurczu naczyniowego. Obserwacja ta w kontekście możliwych powikłań migreny, zwłaszcza potencjalnego ryzyka wystąpienia udaru mózgu, wskazuje na potrzebę prowadzenia dalszych badań w celu oceny występowania tego zjawiska u dzieci z migreną.

U pacjentów z migreną często obserwuje się zwiększoną wrażliwość na światło i to zarówno w trakcie napadu jak i w okresie międzybólowym. Badanie wpływu bodźca wzrokowego na przepływ mózgowy u pacjentów z migreną mogłoby zatem być pomocne w wyjaśnianiu mechanizmów jej patogenezy. *Thie* i wsp. [17] w badaniu przepływu w tętnicy tyłnej mózgu (PCA) zauważyli, że u pacjentów z migreną podczas zamknięcia oczu dochodzi do większego spadku przepływu (o 14,1%) w porównaniu do obserwowanego (11,4%) u osób zdrowych. *Bäcker* i wsp. [3] zarejestrowali u pacjentów z migreną w porównaniu z kontrolą wyższe wartości przepływu mózgowego w odpowiedzi na stymulację wzrokową (*google*), wraz z utratą zdolności do adaptacji w MCA oraz wolniejszym powrotem do wartości wyjściowych w PCA. Zmiany te były bardziej nasilone u pacjentów z większą częstością napadów.

Z kolei *Rosengarten* i wsp. [16] porównywali reaktywność naczyń mózgowych w odpowiedzi na bodziec wzrokowy (czytanie komiksu) w okresie międzybólowym oraz podczas napadu w grupie młodzieży z migreną oraz bólem głowy typu napięciowego. Zmiany przepływu mózgowego w PCA, obserwowane podczas napadu migreny miały odmienny charakter w porównaniu do obserwowanych podczas bólu głowy typu napięciowego czy w grupie kontrolnej. Natomiast w okresie międzybólowym nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami.

Fotofobia jak również obecność aury wzrokowej, sugerują możliwość istnienia zmian w drodze wzrokowej u pacjentów z migreną. *Zgorzalewicz* w badaniach dzieci z migreną oraz bólem głowy typu napięciowego, wykazała znaczące różnice zarówno w amplitudach jak i latencjach VEP pomiędzy grupami [22]. *Zaletel* i wsp. rejestrując VEP równocześnie badali przepływ mózgowy. Do stymulacji wzrokowej wykorzystali model włączania/wyłączania wzoru czarno-białej szachownicy, a ponadto badali reakcję przepływu oraz VEP na wzrastający kontrast wzoru [20]. Rodzaj kontrastu znacząco wpływał na oba badane parametry, zarówno u osób z migreną jak i u zdrowych. Zmiany w przepływie spowodowane bodź-

cem wzrokowym były jednak znacznie większe u pacjentów z migreną niż w grupie kontrolnej, natomiast nie zanotowano istotnych różnic w wartościach VEP pomiędzy grupami. Wykazano też korelację pomiędzy zmianami przepływu mózgowego wywołanymi stymulacją światłą a VEP. Powyższe obserwacje skłaniają do wniosku, że u pacjentów z migreną istnieje wzmożona zależność pomiędzy aktywacją kory a reakcją naczyniową w odpowiedzi na stymulację wzrokową. W dostępnym piśmiennictwie nie ma prac badających tę zależność u dzieci.

W przeprowadzonym obecnie badaniu u 6 pacjentów (2 z migreną padaczkową, 1 z migreną typu podstawnego, 1 z migreną z aurą czuciową, 1 z migreną bez aury i 1 z przewlekłymi bólami głowy typu napięciowego) wartość przepływu wzrosła o ponad 10 cm/s w odpowiedzi na bodziec wzrokowy pod postacią wzoru naprzemiennej czarno-białej szachownicy. Największe zmiany dotyczyły prędkości końcowo-rozkurczowej. U pacjentów z migreną padaczkową, z migreną typu podstawnego oraz z migreną bez aury, u których podczas napadu bólu głowy występowały objawy towarzyszące pod postacią nudności, wymiotów i/lub fotofobii oraz fonofobii, największe zmiany przepływu zarejestrowano bezpośrednio po włączeniu stymulacji. W tej grupie pacjentów wywiad rodzinny w kierunku migreny był dodatni u 3/6 z nich. Natomiast u 3 pacjentów z migreną z aurą (2 z aurą wzrokową i czuciową i 1 z aurą wzrokową i dysfatoryczną) oraz z silnie wyrażonymi objawami towarzyszącymi, wartości przepływu nie zmieniły się o wartość powyżej 10 cm/s w żadnym punkcie pomiaru. Również u pacjenta z migreną z aurą wzrokową, czuciową i dysfatoryczną, u którego ostatni napad wystąpił 2 lata wcześniej, zarejestrowano tylko nieznaczne zmiany w przepływie. W rodzinach każdego z tych pacjentów występowała migrena.

Z kolei u pacjenta z przewlekłymi bólami głowy typu napięciowego, z nasileniem częstości ich występowania oraz dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku migreny, zarejestrowano zmianę w przepływie mózgowym również bezpośrednio po włączeniu stymulacji, jednak z najwyższymi wartościami po 1 minucie stymulacji.

Reakcja krążenia mózgowego na bodziec wzrokowy jest uzależniona od wielu czynników. Zarówno rodzaj bólów głowy, ciężkość przebiegu choroby (ilość objawów towarzyszących, częstość napadów, czas jaki upłynął od ostatniego napadu), jak i uwarunkowania genetyczne mogą mieć wpływ na typ uzyskanej odpowiedzi. Przeprowadzone badanie wskazuje na dużą zmienność w tym zakresie, co powoduje trudności w identyfikacji czynnika, który w największym stopniu jest odpowiedzialny za występujące zmiany. Analiza wartości VEP oraz poszukiwanie ich korelacji ze zmianami przepływu mózgowego wywołanymi stymulacją wzrokową, również wykazała dużą rozbieżność uzyskanych wyników. W przeprowadzonym obecnie badaniu u 5/6 pacjentów, u których stwierdzono wzrost przepływu o co najmniej 10 cm/s zarejestrowano wartości amplitud N75/P100 przekraczające 20 mV, a w dwóch przypadkach też P100/N135. Natomiast u 4 dzieci z migreną z aurą oraz z wartościami

amplitud N75/P100 lub też P100/N135 przekraczającymi 20 mV, nie wykazano znaczących zmian w przepływie.

Diagnostyka migreny, zwłaszcza u dzieci, często bywa źródłem poważnych trudności, a przecież trafne rozpoznanie jest niezbędne dla podjęcia prawidłowego leczenia. Wiek rozwojowy stanowi szczególne wyzwanie dla klinicysty, nie tylko ze względu na częsty brak współpracy pacjenta, ale także odmienny obraz kliniczny w porównaniu z dorosłymi. Kryteria diagnostyczne migreny Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD 2004) [14] zostały opracowane właściwie dla pacjentów dorosłych. *Hershey* i wsp. badając czułość kryteriów ICHD w rozpoznawaniu migreny u dzieci wykazali, że wynosi ona jedynie 61,9% a po uwzględnieniu krótszego kryterium czasowego trwania napadu (1-72 godziny) wzrasta do 73,9% [9]. Po zmodyfikowaniu kryteriów i dostosowaniu ich do populacji pediatrycznej, pod względem nie tylko czasu trwania napadu, ale i lokalizacji bólu głowy oraz objawów towarzyszących, czułość wzrosła do 84,4%. Powyższe spostrzeżenia kliniczne skłaniają do poszukiwania coraz lepszych metod diagnostycznych migreny. I to właśnie badanie dopplerowskie, umożliwiając ocenę przepływu mózgowego w czasie rzeczywistym i będąc badaniem nieinwazyjnym oraz możliwym do wielokrotnego powtórzenia, przyczynia się do poprawy diagnostyki migreny w wieku rozwojowym. Konieczne jest jednak prowadzenie liczniejszych badań dla oceny przydatności tego badania w rozpoznawaniu migreny u dzieci.

Podsumowanie

W przeprowadzonym badaniu u 6/15 pacjentów (2/8 z migreną z aurą, 1 z migreną bez aury, 2/3 z migreną padaczkową, 1/3 z bólem głowy typu napięciowego) wykazano wzrost wartości przepływu o ponad 10 cm/s w odpowiedzi na bodziec świetlny. Największe zmiany dotyczyły wartości prędkości końcowo-rozkurczowej i były rejestrowane bezpośrednio po włączeniu stymulacji wzrokowej. Wyniki uzyskane u tak niewielkiej liczby dzieci nie pozwalają na przypisanie danemu rodzajowi bólu głowy charakterystycznego typu odpowiedzi. Najprawdopodobniej jest on wynikiem nakładania się różnych czynników wpływających na parametry krążenia mózgowego.

Wartości amplitud wzrokowych potencjałów wywołanych, N75/P100 lub też P100/N135 przekraczające 20 mV zarejestrowano u 5/6 pacjentów ze zwiększonym przepływem mózgowym, ale obserwowano je również u 4/6 pacjentów z migreną z aurą bez znaczących zmian przepływu mózgowego. Pomimo stwierdzenia zmian VEP u 6/8 dzieci z migreną z aurą, potrzebne jest wykonanie większej liczby badań dla ustalenia zależności pomiędzy przepływem mózgowym wywołanym bodźcem wzrokowym a VEP w tej grupie, jak również u dzieci z innymi typami pierwotnych bólów głowy.

Piśmiennictwo

1. Aaslid R., Markwalder T.M., Nornes H.: Non-invasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1982, 57, 769.

2. **Andersen A.R., Friberg L., Olsen T.S., Olsen J.:** Delayed hyperemia following hypoperfusion in classic migraine. Single photon emission computed tomographic demonstration. *Arch Neurol.* 1988, 45, 154.
3. **Bäcker M., Sander D., Hammes M.G. et al.:** Altered cerebrovascular response pattern in interictal migraine during visual stimulation. *Cephalalgia* 2001, 21, 61.
4. **Boasso L. E., Fischer A.Q.:** Cerebral vasospasm in childhood migraine during intermigrainous period. *J. Neuroimaging* 2004, 14, 158.
5. **Dora B., Balkan S.:** Exaggerated intercranial cerebrovascular reactivity but normal blood flow velocities in migraine with aura. *Cephalalgia* 2002, 22, 288.
6. **Ebinger F., Kruse M., Just., Rating D.:** Cardiorespiratory regulation in migraine. Results in children and adolescents and review of the literature. *Cephalalgia* 2006, 26, 295
7. **Fiermonte G., Pierelli F., Pauri F. et al.:** Cerebrovascular CO₂ reactivity in migraine with aura and without aura. A transcranial Doppler study. *Acta Neurol. Scand.* 1995, 92, 166.
8. **Heckmann J.G., Hilz M.J., Katalinic A. et al.:** Myogenic cerebrovascular autoregulation in migraine measured by stress transcranial Doppler sonography. *Cephalalgia* 1998, 18, 133.
9. **Hershey A.D., Winner P., Kabbouche M. A. et al.:** Use of the ICHD-II criteria in the diagnosis of pediatric migraine. *Headache* 2005, 45, 1288.
10. **Kwieciński J., Biernawska J., Kapustecki J. i wsp.:** Dopplerowskie spektrum przepływu krwi w tętnicach mózgowych u dzieci z bólami głowy. *Neur. Dziec.* 2001, 20, 37.
11. **La Spina I., Calloni M.V., Porazzi D.:** Transcranial Doppler monitoring of a migraine with aura attack from the prodromal phase to the end. *Headache* 1994, 34, 593.
12. **Leao A.A.:** Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 1944, 7, 359.
13. **Micieli G., Tassorelli C., Bosone D. et al.:** Increased cerebral blood flow velocity induced by cold pressor test in migraine: a possible basis for pathogenesis? *Cephalalgia* 1995, 15, 494.
14. **Olesen J., Bousser M. G., Diener H. et al.:** The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition. *Cephalalgia* 2004, 24 (Suppl. 1), 1.
15. **Parain. D., Hitzel A., Guegan-Massardier E. et al.:** Migraine aura lasting 1-24 h in children: a sequence of EEG slow-wave abnormalities vs. vascular events. *Cephalalgia* 2007, 27, 1043.
16. **Rosengarten B., Sperner J., Gorgen-Pauly U., Kaps M.:** Cerebrovascular reactivity in adolescents with migraine and tension type headache during headache-free interval and attack. *Headache* 2003, 43, 458.
17. **Thie A., Fuhlendorf A., Spitzer K., Kunze K.:** Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part I. Ultrasonic features during headache-free period. *Headache* 1990, 30, 201.
18. **Thie A., Fuhlendorf A., Spitzer K., Kunze K.:** Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part II. Ultrasonic features during attacks. *Headache* 1990, 30, 209.
19. **Thomsen L.L., Iversen H.K., Olesen J.:** Increased cerebrovascular pCO₂ reactivity in migraine with aura - a transcranial Doppler study during hyperventilation. *Cephalalgia* 1995, 15, 211.
20. **Wolff H.G.:** Headache and other head pain. Oxford Univ. Press, New York 1963.
21. **Zaletel M., Štručl M., Bajrović F.F., Pogačnik T.:** Coupling between visual evoked cerebral blood flow velocity responses and visual evoked potentials in migraineurs. *Cephalalgia* 2005, 25, 567.
22. **Zgorzalewicz M.:** Wzrokowe potencjały wywołane u dzieci i młodzieży szkolnej z migreną i z bólem głowy typu napięciowego. Korelacje kliniczno-neurofizjologiczne. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005, 39 Supl. 1, 26.
23. **Zwetsloot C.P., Caekebeke J.F.V., Ferrari M.D.:** Lack of asymmetry of middle cerebral artery blood velocity in unilateral migraine. *Stroke* 1993, 24, 1335.