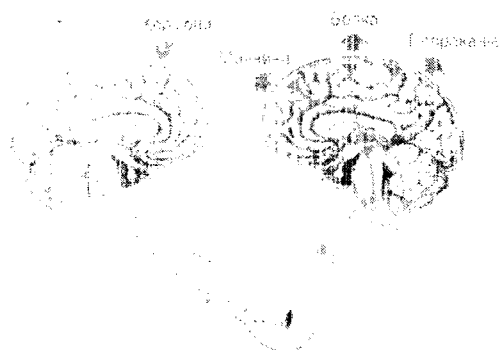


РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА МИНИСТЕРСТВО ЗА
ОБРАЗОВАНИЕ И НАУКА

ЗАВРШЕН ИЗВЕШТАЈ
ЗА НАУЧНОИСТРАЖУВАЧКИ ПРОЕКТ

**ГЕНЕТСКИ И НЕВРОФИЗИОЛОШКИ
ИСТРАЖУВАЊА КАЈ МИГРЕНА**

ПРОФ. ЛИЛЈАНА ИЛИЕВСКА



СКОПЈЕ, 2004

КРАТКА СОДРЖИНА НАПРОЕКТОТ ЗА МИГРЕНА

Мигрената иако е позната уште од античките времиња до денес физиопатологијата на мигренозниот напад останува енигма. Според статистичката анализа 23 милиони Американци страдаат од мигрена. Од ова се гледа колкав е проблемот на оваа болест, која бара подетални истражувања.

Според дијагностичките критериуми на Меѓународната комисија за класификации на главоболки и дијагностичкиот алгоритам за компјутерска обработка на главоболките вкупно се испитувани 308 болни со примарни главоболки, од кои 192 жени и 116 мажи, кое е прикажано во табела 6. Од ови болни главно дистрибуцијата на примарните главоболки беше следната: мигрена со аура вкупно 132 (69.5%) ; мигрена без аура 58 (30,5%) ; со зачестени мигренозни напади 4 (2%) ; кластер главоболки 7 (2.3%) ; епизодични тензиони главоболки 33 (10,7%) ; хронични тензиони главоболки 56 (18,2%) и ребоунд главоболки 17 (5.5 %).

Во понатамошните истражувања студирани се главно болните кои страдаат од мигренозни атаки, при што се опфатени вкупно 195 болни, од кои 143 (73,3%) жени и 52 (26.7%) мажи , со возраст од 15 до 60 години, средно 32 години.

Болните се класифицирани исто според овие дијагностички критериуми на Меѓународната Комисија за класификација на главоболките ,според која главните карактеристики се следните .

Дистрибуцијата на мигрената според полот е знатно позастапена кај жени што во апсолутни бројки изнесува 143 жени спрема 52 мажи , или 73 % жени спрема 27% мажи , кое е прикажано во кружниот дијаграм, каде тој однос на жени спрема мажи е 3:1 што е во согласност со наодоите на повеќе автори.

Во однос на страната на која се јавуваа мигренозните атаки почесто беа застапени мигренозните атаки кои се јавуваа на левата страна , кои беа застапени кај 105 (55,3%) од вкупно 190 случаи , додека на десната страна беа застапени кај 85 случаи (44,7 %) од случаите

Податоците добиени од испитуваните болни со мигренозни атаки покажаа дека како тригерни фактори беа застапени следните и тоа : стресот кај 7,2%, храната кај 5,1%, менструалниот циклус кај 18,5 % , емоционалните фактори кај 21,5 % , метеоролошки фактори кај 10.2 % и кај 37,5 % беа без податоци на тригерни фактори.

Мигренатата со аура беше пратена со една или повеќе епизоди на различни невролошки симптоми, пратени со умерени или тешки мигренозни атаки на главоболки, кои трајат од 4-72 часа, средно 19 часа. Невролошките симптоми беа транзиторни и трајат обично подолго од мигренозната главоболка. Овие невролошки испади беа присутни од 5 часа до неколку дена, а максимално беа присутни до 49 дена.

Невролошките симптоми кои беа застапени кај овие болни со мигрена со аура. Најчесто застапени се видните симптоми, како хемианпсија или

видни скотоми, кои беа присутни кај 90 (68%) од случаите обично здружени со испади на кранијалните нерви во 82 (62%) од случаите, каде особено беа зафатени булбомоторните нерви, од кои најчесто страда окуломоторниот нерв пратено клинички со птоза на страната на мигренозната атака. Понатаму кај 69 (52%) беа присутни сензитивни симптоми со слична застапеност и на вертебробазиларните симптоми кај 68 (52%), додека моторните симптоми беа нешто поретки и беа забележени кај 61 (46%) од случаите.

Кај 11 од мигренозните пациенти имаа епизодична атаксија, која беше поврзана кај три случаи со мигрена без аура, четири со видна аура без парези, парестезии или дисфазија. Третманот со Acetazolamid дава позитивни резултати. Умерена до тешка атаксија беше присутна кај двете групи на пациенти. Нистамус беше обсервиран кај сите наши пациенти, кој најчесто беше хоризонтален и пареза на погледот во хоризонтала, но и вертикален нистагмус е најдено кај 2/11 пациенти, и кај 4/11 тој беше во сите правци. Церебеларна атрофија на МРИ беше најдена кај 5 од овие пациенти.

За одбележување е дека кај овие болни со мигрена кај кои има јасни невролошки дефицити, КТМ и Магнетната резонанца покажаа нормални наоди кај 83% од случаите, а структурални промени беа најдени кај 17%. Меѓутоа, најголем број од овие случаите имаа минимални структурални промени и не беа релевантни за докажување на причините за мигрена. Кај еден случај на 41 годишен пациент со историја на мигренозни атаки со видни симптоми беше најдено лезија во десниот виден кортекс веројатно во однос на ниска перфузија и хиперемија на менингелните крвни садови, кои преставуваа транзиторни МРИ промени сврзани со мигрена. Исто кај друг случај на мигренозна инфаркција после серија на мигренозни атаки со КТМ и МРИ е најдено цистична енцефаломалација во десната таламична и хипоталамична регија.

Резултатите од екстра кранијалната и транскранијалната колор дуплекс сонографија покажаа кај 6 случаи умерено бзадебелување на интимата на сидот на АЦЦ билатерално.

СПЕКТ беа направени кај 3 случаи непосредно по мигренозната атака со аура, каде наодите упатуваа на промени во церебралната перфузија (rCBF) и се покажа присуство на хипоперфузија во територијата на постериорните церебрални артерии (PCA).

Овие истражувања од технички причини не се направени кај поголем број на пациенти и затоа се препорачува овие истражувања кај мигрена да бидат продолжени во тој правец со оглед да главните патофизиолошки механизми во последно време ја потврдуваат хипотезата за хипоперфузија во постериорните регии, односно тн "cortical spreading depression", а деполаризационите бранови се пропагираат преку мозочниот кортекс од 2-3 мм/ми и се сврзани со транзиторна депресија на спонатната и евоцирана невронална активност. Мигрената е потврдена како невровакуларна болест, при која васкуларните и невроналните компоненти играат важна патофизиолошка улога. Во патогенезата се вклучени јадрата на мозочното стебло, што е потврдено и со нашите

наоди на зафаќање на јадрата на кранијалните нерви од мозочното стебло.

Електроенцефалографската регистрација беше направена кај сите пациенти во повеќе наврати најчесто во време измеѓу мигренозните атаки, а само кај 8 случаи се направени завреме на мигренозната атака.

Од вкупно 190 случаи со мигрена кај 35 случаи беа присутни и епилептични напади, од кои 27 (77%) беа асоцирани со мигрена со аура, додека 8 (23%) епилептични напади беа присутни кај мигрената без аура.

Патолошки променет ЕЕГ беше почесто регистриран кај случаите на мигрена со аура, односно 42 (32%) случаи беа со нормален ЕЕГ, а кај 90 (68%) случаи беа со абнормален ЕЕГ наод. Спротивно од ова нормални ЕЕГ наоди беа почесто регистрирани кај мигрена без аура, односно кај 44 (75%), наспроти патолошките наоди кои беа кај 14 (25%) од случаите.

Патолошките ЕЕГ наоди беа откриени кај 6 пациенти со нормални еег наоди кога е направена регистрација по целоноќна депривација на сонот, при што се добиени пароксизмални избувања или фокални промени, особено во споро брановото спиење.

Овие абнормалности на еег упатуваат на функционални промени кај болни со мигрена кои се присутни и во период кога се асимптоматски, односно измеѓу атаки, при што не се најдени било какви морфоструктурални промени со помош на КТМ или НМР, како и ангиографија.

ЕЕГ наодите беа гранични кај 18 случаи при мигрена без аура, кај 9 случаи при мигрена со аура и кај 10 случаи на псеудоепилептична мигрена, односно кај пациенти кои имаа мигренозни атаки кои наликуваа на епилептични атаки. Понатаму иритативни промени на ЕЕГ беа забележани кај 9 случаи при мигрена без аура, кај 57 случаи при мигрена со аура, кај 4 случаи на епилептична псеудомигрена каде атаките на мигрена беа асоцирани со епилептични напади, и кај 23 случаи на тн псеудоепилептична мигрена. Пароксизмални промени се забележани кај 2 случаи на мигрена без аура и кај 21 случај мигрена со аура, како и кај 17 случаи на тн епилептична псеудомигрена и 3 случаи на псеудоепилептична мигрена. Дизритмични промени беа забележани кај 3 случаи на мигрена без аура и кај 12 случаи на мигрена со аура, односно кај 7 случаи на епилептична псеудомигрена.

Електроенцефалографските промени беа забележани главно кај сите случаи кај кои мигрената е асоцирана со епилептични напади. Ова е од посебен интерес и побудува подетални истражувања. Мигрената и епилепсијата имаат многу заеднички карактеристики: се јавуваат и двете во атаки кои се повторуваат; може да имаат и двете електроенцефалографски промени, како и слично на епилептогениот праг може да се претпостави дека на истоветен начин постои мигренски праг на кој влијаат повеќе фактори, меѓу кои: генетски фактори, возраста, полот, хормонални фактори, хронични стресни состојби, психолошката состојба на пациентот и тн. Исто кај мигрена симптомите на аура може да произлегуваат од вазоконстрикцијата која причинува исхемија или се веројатно консеквенца на "кортикалната ширечка депресија" која се

шири од постериорните регии према напред и може да биде заедничка со патофизиолошките механизми со епилепсија па оттука и честата асоцијација на мигрена со епилепсија.

Соматоензорните евоцирани потенцијали беа студирани кај овие пациенти кои страдаа со мигрена со или без аура завреме на интерикталниот период со стимулација на н. медианус за горните екстремитети и н. тибialis постериор за долните екстремитети.

При стимулација на медијалниот нерв за одбележување е дека се добиени сигнификантни вредности во продолжување на латенцата на Н20 ($p > 0,01$) и П25 ($p > 0,001$) компонентата и скратување на амплитудите на Н20/П25 ($p > 0,01$) и П25/Н30 ($p > 0,001$).

Овие абнормалности на СЕП не корелираа со возраста, траењето на болеста или честоката на атаките. СЕП абнормалностите обсервирани при мигрена упатуваат на примарно невронално растројство кое базира на хронична допаминергична дисфункција. Ова од друга страна води до зголемена реактивност на соматосензорниот инпут кај болни со мигрена што може да биде значаен фактор во патофизиологијата на мигрената.

Наодите на визуелните евоцирани потенцијали ВЕП беа регистрирани кај 90 случаи со мигрена со аура (т.е класична мигрена) во интеркритичниот период ,и кај 16 случаи се направени регистрации завреме на мигренозната атака. Резултатите упатуваат на сигнификантно зголемување на латенците и амплитудите на П100 бранот завреме на мигренозната атака.

Овие наоди упатуваат дека кај пациентите со мигрена во периодот на мигренозната атака може да има хиперексцитабилност на визуелните патишта и да доведе до зголемена амплитуда на ВЕП при атаката што е резултат на " кортикална ширечка депресија "

Во согласност со наодите на ВЕП и СЕП и БАЕП потенцијалите покажуваат абнормални наоди кај болните со мигрена, кои може да бидат консеквенца на ниска 5- НТ трансмисија и оштетување на кортикалниот енергетски метаболизам.

Анализирани се амплитудата на IV-от и V-от бран кај 68 пациенти со мигрена и 8 пациенти завреме на мигренозната атака. БАЕП амплитудата беше дефинирана како разлика меѓу највисоките вертекс-позитивни бранови IV и V-ти. За одбележување е дека има сигнификантно зголемување на вредностите на амплитудата на овие бранови завреме на мигренозната атака при 70 dB.

Направени се прихолошки тестирања кај сите испитувани случаи со мигрена, кои покажуваа главно промени во афективната свера со депримираност, песимизам, и преосетливост на личноста.

Фамилијарната агрегација на мигренозните болни и нивната асоцијација со други заболувања е студирана преку педигреите на 30 фамилии, каде за одбележување е трансмијата на болеста во сите три генерации доминантно наследно. Исто од овие фамилијарни педигре јасна е асоцијацијата на мигрената со епилепсијата која се јавува кај другите членови од истата фамилија или кај истите членови здружена со мигрената, што упатува на заедничките патофизиолошки механизми на мигрена и епилепсија. истовремено има асоцијација и со алергични

заболувања, како и тумори на овариум и холилителијаза, кои се поретко застапени.

Кај 11 пациенти од овие фамилии е направено изолација на ДНА со ин-ситу хибридизација при што е најдено кај 5 члена абнормален 19 хромозом, што е во согласност со податоците од литература. Овие генетски истражувања упатуваат на понатамошно истражување и продолжување на оваа студија во вид на научен проект.

Генетските фактори се од значај при мигрената и фамилијарните педигреи може да бидат клуч кој води до корените на мигрената. Кога двата родители страдаат од мигрена 55% од децата имаат вероватнока за мигрена, а 35% ако страда еден од родителите. Постојат статистички анализи кај кои оваа инциденца уште е повисока, но оттука произлегува и значајот на ова истражување на проблемот на фамилијарната агрегација на мигрената, што беше и предмет на истражување на нашите студии.

Општо речено генетските модификации кај мигрена може да бидат причина за една невронална централна хиперексцитабилност со која се објаснува фактот дека специфичниот реактивитет кај болните од мигрена имаат мултипли егзогени и ендогени фактори.