

### Summary

Small fiber neuropathy (SFN) represents a subtype of sensory neuropathy that stay at the onset of any sensory or motor-sensory neuropathy. It is important to establish the etiology of SFN that can prevent the progressive evolution of the disease and later involvement of the myelinated fibers.

In a group of 56 consecutive patients with SFN we made an attempt to establish the possible etiological factor. Involvement of the small fibers was documented by skin sympathetic response and peripheral autonomic tests. The glucose tolerance was modified in 16 patients (28,57%). Diabetes mellitus was primary established in other 4 patients (7,14%). Alcohol abuse could be related to the neuropathy in 7 patients (12,5%). In 8 patients (14,29%) the neuropathy was induced by chronic use of toxic substances. 4 patients (7,14%) developed a polyneuropathic pain syndrome after an acute respiratory viral infection. In 2 cases (3,57%) the neuropathy was related to dietary restrictions. SFN are related to many possible etiological factors one of the leading being diabetes mellitus. It is necessary to perform the glucose tolerance test in each patient with SFN.

### Резюме

Невропатия с поражением тонких волокон является подтипом сенситивной невропатии, с которого дебютирует любая сенситивная или сенситивно-моторная невропатия. Важным является определение этиологического фактора невропатии, что могло бы предупредить прогрессирующее развитие невропатии и последующее вовлечение в патологический процесс толстых волокон.

У группы из 56-ти пациентов с полинейропатией с поражением тонких волокон был изучен возможный этиологический фактор, который способствовал развитию нейропатии. Вовлечение тонких волокон было доказано симпатическим кожным ответом и периферическими вегетативными тестами. Исследования определили у 16 пациентов (28,57%) патологическую толерантность к глюкозе. У 4 больных (7,14%) первично определился сахарный диабет. В 8 случаях (14,29%) невропатию можно было связать со злоупотреблением алкоголя. В других 8 случаях невропатия могла быть вызвана воздействием токсических веществ. У 4-х больных (7,14%) болевой полиневритический синдром развился после вирусной инфекции. В 2 случаях (3,57%) дебют невропатии мог быть вызван диетическими ограничениями, рекомендованными при хроническом панкреатите. Невропатия с поражением тонких волокон обусловлена воздействием множества факторов, основная роль отводится сахарному диабету. Каждому больному с полинейропатией необходимо выполнение теста на сахарную нагрузку.

## VARIABILITATEA RITMULUI CARDIAC LA PACIENȚII CU MIGRENĂ CRONICĂ

**Stela Odobescu**, dr. med., conf. cercet.,  
IMSP, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie;  
**Victor Lacusta**, acad. dr.hab.med., prof. univ.,  
USMF "Nicolae Testemițanu"

**Introducere.** Reglarea ritmului cardiac (RC) este efectuată de sistemul nervos vegetativ (SNV) și prin intermediul influențelor umoral-metabolice. SNV simpatic accelerează, iar cel parasimpatic scade frecvența contracțiilor cardiace (FCC). Reglarea centrală a RC este efectuată de centrii nervoși situați la 3 nivele: trunchiul cerebral, mezencefal și scoarța emisferială. În formația reticulată a bulbului rahidian sunt localizați centrul simpatic cardiostimulator și vasoconstrictor și centrul parasimpatic cardioinhibitor. Aceste centre reglează RC prin intermediul nervilor simpatici și vagi, asigurând homeostaza intrasistemică în sistemul cardiovascular și respirator.

Fiecare nivel de reglare a RC se caracterizează printr-o anumită periodicitate a undelor generale ale RC: cu cât este mai înalt nivelul de reglare, cu atât timpul este mai lung, iar frecvența mai joasă. Variațiile SNV parasimpatic provoacă modificări ale RC cu frecvența 0,15-0,04 Hz și se numesc *unde rapide* sau *unde respiratorii de frecvență înaltă* (HF – „high frequency”). Undele apărute ca urmare a fluctuațiilor activității SNV simpatic au o frecvență în diapazonul 0,15-0,04 Hz și se numesc *unde de frecvență joasă* (LF – „low frequency”). Sistemul umoral-metabolic (sistemul renin-angiotensin-aldosteron, hormonii hipofizei și glandei tiroide, concentrația electroliților în sânge etc.) dau naștere unor fluctuații ale RC cu frecvența 0,04-0,0033 Hz, care se numesc *unde de frecvență foarte joasă* (VLF – „very low frequency”).

Câteva cercetări s-au referit la analiza relației dintre migrenă și variabilitatea ritmului cardiac (VRC), relatând prezența disfuncției cardiace autonome la subiecții cu migrenă. Studiul condus de Perciaccante A., cu includerea a 28 de subiecți cu migrenă cu aură, monitorizați ECG timp de 24 de ore, cu analiza ulterioară spectrală și *time domain* a VRC, a demonstrat că pacienții aveau o VRC statistic semnificativ mai joasă, cu indici de hiperactivitate simpatică, în comparație cu subiecții grupului de control [18].

Pe măsură ce numărul studiilor clinice privind VRC cresc, această examinare se dovedește a fi una dintre cele mai promițătoare metode de investigație a

SNV, alături de alte măsurători, precum tensiunea arterială, temperatura etc. [18]. Majoritatea publicațiilor sunt consacrate *analizei spectrale* a RC, conform autorilor fiind una dintre cele mai informative metode de cercetare a VRC [9, 22]. De rând cu analiza spectrală a VRC, în studierea multor patologii ale SNV se aplică și alte metode: *time domain*, *pulsometria variațională* etc. La momentul actual nu există studii clinico-experimentale care ar demonstra informativitatea relativă a acestor 3 metode aplicate concomitent în diverse patologii vegetative și, în special, în MC.

**Scopul lucrării** a fost evidențierea specificului reglării vegetative în sistemul cardio-vascular la bolnavii cu MC, în funcție de vârstă, și aprecierea informativității diferitelor metode de analiză a VRC pentru diagnosticul diferențial al tulburărilor reglării vegetative la bolnavii cu MC.

**Material și metode.** Au fost studiați 109 pacienți cu migrenă cronică (MC), de diferite vârste: 15-25 ani (N=27), 26-44 de ani (N=52) și 45-55 de ani (N=30). Grupurile de control au fost constituite din 61 de bolnavi cu migrenă frecventă (MF) de diferite vârste: 15-25 de ani (N=15), 26-44 de ani (N=28), 45-55 de ani (N=18) și din 20 de persoane sănătoase.

Vârsta medie a pacienților cu MC era de  $38.3 \pm 10.7$  ani, iar a pacienților cu MF –  $36.5 \pm 9.1$  ani. Diagnosticul de migrenă a fost stabilit conform criteriilor Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, revizia II-a, 2004. Procesele de reglare vegetativă din sistemul cardiovascular au fost studiate prin înregistrarea ECG, utilizând complexul „Vegetotest” (compania „Neurosoft”, Rusia), cu aplicarea a 3 metode de studiere a VRC: analiza spectrală, *time domain* și *pulsometria variațională*. Investigația a fost realizată în condiții standardizate, în prima jumătate a zilei.

**Rezultate. 1. Reglarea vegetativă în sistemul cardiovascular la pacienții cu MC, de vârstă tânără (15-25 ani) (analiza comparativă a metodelor de studiere a VRC)**

**Analiza spectrală.** În rezultatul aplicării analizei spectrale a VRC la pacienții cu MC, cu vârsta 15-25 de ani, am obținut următorii indici:

INDICII VRC	MC (n=27)	MF (n=15)	PMC-MF
LF/HF	1,50±0,36	0,63±0,09	p<0.05
%VLF	31,63±5,76	16,43±3,41	p<0.05
%LF	32,53±2,97	32,02±3,50	-
%HF	35,83±5,99	51,56±2,89*	p<0.05
IRcv	52,38±8,75	48,77±8,02	-
IRav	72,52±16,74**	109,60±13,56***	-
IAS, u.c.	1,08±0,23	0,56±0,15	-
IC, u.c.	3,44±0,97	0,96±0,11*	-

Notă: \* – diferența statistică dintre grupurile de pacienți și persoanele sănătoase: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

Pacienții cu MC și cu MF se deosebesc statistic semnificativ de cei sănătoși conform indicelui IRav, care reflectă activitatea vagală, el fiind cel mai înalt la bolnavii cu MF. Indicele %HF, care de asemenea reflectă activitatea funcțională a SNV parasimpatic, este statistic semnificativ mai mare ( $51,56 \pm 2,89$ ) la pacienții cu MF, comparativ cu sănătoșii ( $33,8 \pm 5,60$ ). Acest indice nu se deosebește statistic semnificativ la persoanele cu MC în raport cu cele sănătoase. Aceste rezultate denotă că, odată cu cronicizarea migrenei, nivelul de funcționare a SNV parasimpatic are o tendință de diminuare.

La pacientele cu MC este statistic semnificativ mai înalt indicele raportului activității SNV simpatic și parasimpatic LF/HF, ce relevă o netă prevalență a activității SNV simpatic în MC. Având în vedere că raportul LH/HF nu se deosebește statistic semnificativ de valoarea lui la persoanele sănătoase ( $1,02 \pm 0,21$ ), se poate constata o prevalență relativă a activității SNV simpatic.

Activitatea centrelor suprasedgmentare este considerabil mai înaltă la pacienții cu MC în raport cu MF, caracterizată prin majorarea statistic semnificativă a indicelui VLF% ( $p < 0.05$ ), el fiind de 2 ori mai înalt în MC față de MF, și indicelui de centralizare (IC), care este de 3,6 ori mai mare la migrenozii cronici în raport cu MF.

Acest fapt constituie un indice al tensionării conturului central de reglare vegetativă a RC față de conturul autonom la pacientele cu MC, adică *crește gradul de centralizare* a reglării RC.

**Time domain.** Metoda *time domain* de analiză a VRC a scos în evidență următorii indici în grupurile pacienților cu MC și MF, cu vârsta de 15-25 de ani:

INDICII VRC	MC (n=27)	MF (n=15)	PMC-MF
RRNN, ms	762,42±18,27	754,60±58,77	-
SDNN, ms	67,33±7,97	168,40±61,82*	p<0.05
pNN50, %	15,55±3,69	51,30±13,16*	p<0.01

Notă: \* – diferența statistică dintre grupurile de pacienți și cei sănătoși: \*p<0.05, \*\*p<0.01.

La bolnavii cu MC de vârstă tânără am depistat indici SDNN statistic semnificativ mai scăzuți, în comparație cu pacienții cu MF de aceeași vârstă ( $p < 0.05$ ), precum și o diminuare statistic semnificativă a parametrilor SDNN ( $p < 0.05$ ) și pNN50% ( $p < 0.01$ ), ceea ce reflectă o accentuare a influențelor simpatice asupra RC în MC.

**Pulsometria variațională.** În rezultatul utilizării metodei *pulsometriei variaționale* de analiză a VRC,

în grupurile pacienţilor cu MC, cu vârstă 15-25 de ani, au fost obţinuţi următorii indici:

INDICII VRC	MC (n=27)	MF (n=15)	PMC-MF
AMo, %	40,18±2,28	32,52±6,31*	-
ΔX, s	0,54±0,13*	1,37±0,51**	p<0.05
IEV, u.c.	105,12±15,56*	40,74±12,82***	p<0.01
SI, u.c.	69,44±10,42	26,46±7,93**	p<0.01

Notă: \* – diferenţa statistică dintre grupurile de pacienţi şi cei sănătoşi: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

Analiza IEV a evidenţiat că în ambele forme de migrenă el este statistic semnificativ redus faţă de persoanele sănătoase (146,9±13,68), însă diminuarea lui este mai considerabilă în grupul cu MF (p<0.01), comparativ cu MC (p<0.05), ceea ce evidenţiază prevalenţa activităţii SNV simpatic la bolnavii cu MC faţă de cei cu MF. Este important de menţionat că deosebiriile statistic semnificative dintre bolnavii cu MC şi MF se referă şi la activitatea SNV parasimpatic (ΔX, p<0.05).

**2. Reglarea vegetativă în sistemul cardiovascular la pacienţii cu migrenă cronică de vârstă medie (analiza comparativă a metodelor de studiere a VRC)**

**Analiza spectrală.** În rezultatul aplicării analizei spectrale a VRC la pacienţii cu MC de vârstă medie (26-44 de ani), au fost obţinuţi următorii indici:

INDICII VRC	MC (n=52)	MF (n=28)	PMC-MF
LF/HF	1,50±0,20	1,11±0,29	-
%VLF	33,90±3,49	27,69±4,79	-
%LF	33,75±1,66	31,86±3,06	-
%HF	32,35±2,94	40,46±4,23	-
IRcv	54,58±4,50**	51,00±7,46	-
IRav	59,18±7,96**	80,43±14,61***	-
IAS, u.c.	1,25±0,21	1,08±0,23	-
IC, u.c.	3,65±0,60	2,68±1,17	-

Notă: \* – diferenţa statistică dintre grupurile de pacienţi şi cei sănătoşi: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

Pacienţii cu MC se deosebesc de persoanele sănătoase conform indicilor activităţii centrelor vasomotor şi vagal, iar pacienţii cu MF – conform indicelui IRav. La persoanele cu MC, de vârstă medie, nici un indice al analizei spectrale nu se distinge statistic semnificativ de valorile acestor parametri la pacienţii cu MF. Valoarea indicelui LF/HF, care scoate în evidenţă raportul influenţelor simpatico/parasimpatice asupra RC, este cu 35% mai mare la pacienţii cu MC, în raport cu MF, cu toate că nu atinge o semnificaţie statistic distinctă, fapt ce confirmă o tendinţă uşoară spre simpaticotonie, care apare în procesul de cronicizare a migrenei.

Indicii activităţii structurilor suprasedimentare

(IAS, IC) la pacienţii cu MC de vârstă medie au tendinţa spre majorare, neatingând valori statistic semnificativ distincte de valorile lor la pacienţii cu MF de aceeaşi vârstă. Indicele IC este mai mare cu 36% la pacienţii cu MC. Deci, şi în această categorie de vârstă gradul de manifestare a centralizării are tendinţe de creştere la bolnavii cu MC faţă de MF.

**Time domain.** În rezultatul aplicării metodei *time domain* de analiză a VRC la pacienţii cu MC, de vârstă medie (26-44 de ani), au fost obţinuţi următorii indici:

INDICII VRC	MC (n=52)	MF (n=28)	PMC-MF
RRNN, ms	755,37±17,31	817,0±21,24*	p<0,05
SDNN, ms	53,69±6,84	91,14±15,15	p<0,05
pNN50, %	9,22±2,30***	17,09±3,62*	-

Notă: \* – diferenţa statistică dintre grupurile de pacienţi şi cei sănătoşi: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

La persoanele cu MC de vârstă medie, în raport cu persoanele sănătoase, indicele pNN50 se deosebesc statistic semnificativ (p<0.001) de valoarea lui la persoanele sănătoase, fapt care reflectă diminuarea activităţii SNV parasimpatic. La pacienţii cu MF, în comparaţie cu persoanele sănătoase, diferenţe statistic semnificative s-au depistat la indicii pNN50 (p<0.05) şi RRNN (p<0.05).

**Pulsometria variaţională.** Metoda pulsometriei variaţionale de analiză a VRC a permis evidenţierea următorilor indici la bolnavii cu MC, de vârstă medie (26-44 de ani):

INDICII VRC	MC (n=52)	MF (n=28)	PMC-MF
AMo, %	53,97±2,72**	43,72±3,01	p<0.05
ΔX, s	0,37±0,05	0,63±0,90	p<0.01
IEV, u.c.	291,99±55,90	124,89±37,16	p<0.05
SI, u.c.	213,57±48,33*	81,87±26,70	p<0.05

Notă: \* – diferenţa statistică dintre grupurile de pacienţi şi cei sănătoşi: \*p<0.05, \*\*p<0.01.

La bolnavii cu MC, în comparaţie cu persoanele sănătoase, s-au evidenţiat diferenţe statistic semnificative ale indicilor AMo şi SI, ceea ce demonstrează o sporire considerabilă a activităţii SNV simpatic. La bolnavii cu MF, în comparaţie cu persoanele sănătoase, nici un indice al pulsometriei variaţionale nu se deosebesc statistic semnificativ.

Creşterea substanţială a SI (de 2,6 ori) la pacienţii cu MC de vârstă medie, în raport cu pacienţii cu MF, indică sporirea activităţii SNV simpatic, cu elemente de intensificare a centralizării reglării vegetative a RC în procesul cronicizării migrenei. Indicele de stres (SI) la pacienţii cu MC se află în diapazonul simpaticotoniei, iar la cele cu MF – în diapazonul normotoniei. Valoarea indicelui echilibrului vegetativ

IEV la bolnavii cu MC este mult mai mare față de cei cu MF ( $p < 0.05$ ), această sporire fiind realizată din contul măririi activității SNV simpatic (AMo%) și diminuării activității parasimpatice ( $\Delta X$ ).

**3. Reglarea vegetativă în sistemul cardiovascular la pacienții cu migrenă cronică, cu vârsta de 45-55 de ani (analiza comparativă a metodelor de studiere a VRC)**

**Analiza spectrală.** Metoda analizei spectrale a VRC a permis obținerea următorilor indici la pacienții cu MC, cu vârsta de 45-55 de ani:

INDICII VRC	MC (n=30)	MF (n=18)	PMC-MF
LF/HF	2,80±1,03*	1,24±0,36	-
%VLF	38,5±6,72	39,30±10,87	-
%LF	34,93±4,30	25,87±3,12	-
%HF	31,24±7,27	34,84±8,94	-
IRcv	61,06±12,66*	36,41±5,99	-
IRav	66,40±23,94*	78,07±32,10*	-
IAS, u.c.	1,19±0,40	1,95±0,76*	-
IC, u.c.	6,26±2,30*	5,03±2,42	-

Notă: \* – diferența statistică dintre grupurile de pacienți și cei sănătoși: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

La bolnavii cu MC, în comparație cu persoanele sănătoase, s-au evidențiat diferențe statistic semnificative ( $p < 0.05$ ) a indicilor LF/HF, IRcv, IRav, IC, iar la paciențele cu MF – diferențe importante ( $p < 0.05$ ) ale indicilor IRav și IAS. Însă diferențe statistic semnificative ale indicilor studiați la bolnavii cu MC față de MF nu am depistat.

**Time domain.** Metoda *time domain* de analiză a VRC a scos în evidență următorii indici la pacienții cu MC, cu vârsta de 45-55 de ani:

INDICII VRC	MC (n=30)	MF (n=18)	PMC-MF
RRNN, ms	795,70±28,38	775,29±38,26	-
SDNN, ms	53,80±11,68	65,28±21,19	-
pNN50, %	6,47±2,50**	8,15±4,60*	-

Notă: \* – diferența statistică dintre grupurile de pacienți și persoanele sănătoase: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

Nu am determinat diferențe statistic semnificative între bolnavii cu MC și cei cu MF ale acestor indici.

**Pulsometria variațională.** Metoda pulsometriei variaționale de analiză a VRC a permis evidențierea următorilor indici la pacienții cu MC, cu vârsta de 45-55 de ani:

INDICII VRC	MC (n=30)	MF (n=18)	PMC-MF
AMo, %	0,36±0,09	0,36±0,10	-
IEV, u.c.	432,49±171,74*	282,71±103,47*	-
SI, u.c.	290,30±125,61*	187,54±76,43*	-

Notă: \* – diferența statistică dintre grupele de pacienți și cei sănătoși: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ .

Diferențe statistic semnificative ale indicilor pulsometriei variaționale între bolnavii cu MC și cei cu MF nu am depistat. Indicele de stres la paciențele cu MC de această vârstă, cu toate că nu se deosebește statistic semnificativ de valoarea lui la bolnavii cu MF, este de 1,5 ori mai mare și se include în diapazonul simpaticotoniei.

**Discuții.** Studiind SNV la bolnavii cu migrenă prin analiza VRC, am evidențiat diferite modificări ale activității SNV, în funcție de vârsta pacienților, ceea ce demonstrează că acest factor trebuie luat în considerație în procesul diagnosticului și al monitorizării terapeutice a acestor pacienți. Unii autori, de asemenea, au observat deosebiri esențiale ale indicilor vegetativi la bolnavii cu migrenă episodică fără aură, în funcție de vârstă [5, 11, 16, 24, 25, 30]. De exemplu, în urma efectuării unor teste vegetative (în repaus, în timpul respirației lente profunde și al diferitelor teste ortostatice) a fost determinată o hiperreactivitate la migrenozii tineri și o hiporeactivitate la pacienții adulți cu migrenă [11]. Alți autori au emis ipoteza că această hiperreactivitate la tineri ar putea fi influențată de faptul că însuși efectuarea testelor vegetative constituie pentru tineri un stres mental, iar hiporeactivitatea la probele vegetative la adulți poate corespunde dezvoltării strategiilor *coping* pasive. Această interpretare este coroborată și de alte evidențe, care au demonstrat că la copiii cu migrenă TA crește exagerat la efectuarea testului cu efort fizic izometric [11], pe când la adulți aceste modificări sunt moderate. Acest lucru poate fi explicat prin echilibrul schimbător dintre diferitele părți ale substanței cenușii periapeductale (SCP) mezencefalice, cu accent special asupra activității părții ventrolaterale a SCP, care joacă un rol important și în patogenia migrenei.

De menționat, însă, că în literatură nu am găsit informații referitoare la relația dintre modificările SNV și vârsta pacienților cu MC. Studiul nostru a permis evidențierea în premieră a unor particularități importante ale reglării vegetative din sistemul cardiovascular relaționate cu vârsta: la tineri are loc afectarea echilibrului simpato-vagal, cu predominarea relativă a activității SNV simpatic și hipofuncție parasimpatică, cu grad înalt de centralizare a proceselor de reglare; la paciențele cu MC de vârstă medie – hipersimpaticotonie absolută, pe fundalul scăderii activității sistemului parasimpatic, cu grad mediu de centralizare; la vârstnici aceste diferențe sunt mult mai atenuate.

Mulți autori [12, 14, 18, 29, 31] menționează că activarea simpatică este componenta primară a răspunsului fiziologic la stres, el fiind cea mai citată cauză a migrenei. Posibil că predominarea ac-

tivității SNV simpatic la bolnavii mai tineri cu MC denotă o stresoreactivitate mai ridicată la acești pacienți și un diapazon adaptativ mai larg al funcțiilor vegetative. Predominarea vădită a activității SNV simpatic în sistemul cardiovascular la pacientele cu MC de toate vârstele, evidențiată în studiul nostru, este susținută și de rezultatele cercetării Profilului Vegetativ-Motor-II la pacienții cu MC, în comparație cu bolnavii cu tulburări anxioase fără cefalee (I. Moldovanu, S. Odobescu, 2011), care a relevat creșterea statistic semnificativă a valorilor scalelor dereglărilor cardiovasculare la pacienții cu MC, și anume ale subscalei ce ține de senzația de pulsație și celei a dereglărilor ortostatice.

Acest fapt subliniază importanța investigațiilor SNV în sistemul cardiovascular pentru obiectivizarea modificărilor proceselor vegetative reglatoare la această categorie de pacienți. Chiar și în cazul tulburărilor vegetative moderat exprimate clinic, cercetarea și analiza VRC dă posibilitatea de a evidenția și de a aprecia starea și gradul de perturbare a reglării vegetative la pacienții cu migrenă.

Insuficiența parasimpatică depistată la bolnavii cu MC din studiul nostru corespunde cu rezultatele cercetării efectuate de Mylius (2003), care a demonstrat că migrena este asociată cu reducerea influxurilor parasimpatice spre pupilă [21]. De asemenea, unele observații clinice au sugerat diminuarea importantă a intensității și frecvenței atacurilor de migrenă în urma stimulării nervului vag la pacienții tratați primar de epilepsie farmacorezistentă, care sufereau concomitent de migrenă [21]. Au mai fost raportate și cazuri similare de efect benefic al stimulărilor vagale la bolnavii cu atacuri de migrenă intratabile [20].

Faptul că la pacientele cu MC cu vârsta de 45-55 de ani din studiul nostru nu am depistat diferențe statistice între indicii activității SNV, în comparație cu cele cu MF de aceeași vârstă, ar putea fi explicat prin ștergerea hotarelor și subtilităților reglării vegetative odată cu înaintarea în vârstă, prin existența unor procese generale degenerative în structurile centrale responsabile de reglarea vegetativă. Altă explicație ar putea fi slăbirea proceselor de specializare dintre emisfere, emisfera dreaptă/stângă jucând un rol diferit în reglarea tonusului SNV simpatic/parasimpatic.

Fenomenul cronicizării migrenei n-a fost studiat anterior în aspectul reglării vegetative. Noi, aplicând concomitent 3 metode diferite de analiză a VRC, am evidențiat unele aspecte anterior mai puțin cunoscute ale reglării vegetative din sistemul cardiovascular în caz de MC și MF. Este necesar de subliniat că, indiferent de metoda aplicată de analiză a VRC, fiecare dintre ele depistează, în linii generale,

dereglările vegetative existente în sistemul cardiovascular caracteristice pentru bolnavii cu MC, însă informativitatea relativă a metodelor este diferită, în funcție de vârsta bolnavilor. La tinerii cu MC indicii analizei spectrale sunt informativi pentru diferențierea cu MF, însă aplicarea acestei metode la pacienții de vârstă medie și la cei cu vârsta mai mare de 45 de ani nu este informativă. Totodată, pentru vârsta medie au importanță alte 2 metode – pulsometria variațională (mai informativă) și *time domain* (mai puțin informativă). Sistemizarea rezultatelor obținute permite formularea unor recomandări practice, în vederea aplicării metodelor menționate de analiză a VRC pentru evidențierea și diferențierea dereglărilor vegetative din sistemul cardiovascular la bolnavii cu MC și MF.

### Concluzii

1. Evoluția MF în MC este asociată de modificarea proceselor de reglare vegetativă în sistemul cardiovascular, care are un anumit specific în funcție de vârsta bolnavilor: la persoanele tinere (15-25 de ani) și vârstă medie (26-44 de ani) dereglarea echilibrului vegetativ se exprimă prin majorarea activității SNV simpatic și insuficiență parasimpatică, cu prezența semnelor de centralizare patologică a reglării vegetative mai pronunțate la persoanele tinere; la persoanele cu vârsta de 45-55 de ani echilibrul vegetativ și gradul de centralizare a proceselor de reglare vegetativă în stadiul cronicizării nu se modifică esențial.

2. La bolnavii cu MC (în comparație cu persoanele sănătoase) nivelul activității centrilor trunchiulari implicați în reglarea vegetativă din sistemul cardiovascular este diferit, în funcție de vârsta pacienților: la bolnavii cu vârsta de 15-25 de ani se evidențiază mărirea esențială a activității centrilor vagali; la pacienții de 26-55 de ani are loc sporirea esențială a activității centrilor vagali și vasomotori.

3. Valoarea diferențial-diagnostică (MC în raport cu MF) a diverselor metode de analiză a VRC este diferită, în funcție de vârsta pacienților: la tineri sunt informative analiza spectrală, *time domain* și pulsometria variațională; la pacienții de vârstă medie este informativă metoda pulsometriei variaționale, iar la pacienții cu vârstă 45-55 de ani nici o metodă a VRC nu este semnificativ de importantă pentru diferențierea dereglărilor vegetative din sistemul cardiovascular.

### Bibliografie

1. Anthony M. *Biochemical indices of sympathetic activity in migraine*, Cephalalgia, 1981; 1: 83-89.
2. Appel S., Kuritzky A., Zahavi I., Zigelman M., Akselrod S. *Evidence for instability of the autonomic nervous*

system in patients with migraine headache, *Headache*, 1992; 32: 10–17.

3. Avnon Y., Nitzan M., Sprecher E., Rogowski Z. and Yarnitsky D. *Autonomic asymmetry in migraine: augmented parasympathetic activation in left unilateral migraineurs*, *Brain* (2004), 127:2099-2108.

4. Bannister R., Mathias C.J. *Testing autonomic reflexes*. Bannister R. (ed.). *Autonomic Failure: a Textbook of Clinical Disorders of the Autonomic Nervous System*, 2nd edn., Oxford University Press, 1988; 289–307.

5. Barantke M., Krauss T., Ortak J. et al. *Effects of Gender and Aging on Differential Autonomic Responses to Orthostatic Maneuvers*, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2008; 19: 1296–1303.

6. Bruehl S., Chung Ok Y. *Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of possible alterations in chronic pain*, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2004; 28:395–414.

7. Chambers A.S., Allen J.J. *Sex differences in cardiac vagal control in a depressed sample: Implications for differential cardiovascular mortality*, *Biological Psychology*, 2007, vol. 75, Issue 1:32-36.

8. Corino V.D., Matteucci M., Mainardi L.T. *Analysis of heart rate variability to predict patient age in a healthy population*. 2007; *Methods Inf. Med.*, 46(2):191-195.

9. Cortelli P., Pierangeli G. et al. *Autonomic nervous system function in migraine without aura*, *Headache*, 1991; 31: 457–462.

10. De Marinis M., Strano S., Granata M., et al. *Sympathetic-parasympathetic activation during spontaneous attacks of cluster headache: evaluation by spectral analysis of heart-rate fluctuations*, *Cephalalgia*, 1995; 15:504–510.

11. Ebinger F., Kruse M., Just U & Rating D. *Cardiorespiratory regulation in migraine. Results in children and adolescents*, *Cephalalgia*, 2006; 26:295–309.

12. Ewing D.J. *Analysis of heart rate variability and other noninvasive tests with special reference to diabetes mellitus*, Bannister R. and Mathias C.J., (Eds.) *Autonomic failure*, Oxford University Press, 1992:312-333.

13. Havanka-Kanninen H., Tolonen U. and Myllylä V.V. *Autonomic Dysfunction in Adult Migraineurs*, *Headache*, 1986; 26:425-430.

14. Jänig W. *The Integrative Action of the Autonomic Nervous System. Neurobiology of Homeostasis*, Cambridge University Press, 2006, 610 p.

15. Lobnig B.M., Bender R., Maslowska-Wessel E. *Repeatability of Heart Rate Variability Measured via Spectral Analysis in Healthy*, *Journal of Clinical and Basic Cardiology*, 2003; 6 (Issue 1-4): 29-33.

16. Manis G., Nikolopoulos S., Alexandridi A., Davos C. *Assessment of the classification capability of prediction and approximation methods for HRV analysis*, *Comput. Biol. Med.*, 2007;37(5):642-654.

17. Nilsen K.B., Tronvik E., Sand T., Gravidahl G.B., Stovner L.J., *Increased baroreflex sensitivity and heart rate variability in migraine patients*, *Acta Neurol. Scand.*, 2009; 120: 418–423.

18. Perciaccante A., Perciaccante M.V. *Autonomic Nervous System, Insulin, and Migraine*, *Headache*, 2008, 1381 p.

19. Pinna G.D., Maestri R., Torunski A. Danilowicz-Szymanowicz L., Szwoch M., La Rovere M.T., Raczak G. *Heart rate variability measures: a fresh look at reliability*, *Clin. Sci.* 2007; 113(3):131-140.

20. Pogacnic T., Sega S., Pecnik P., Kiauta T. *Autonomic function testing in patients with migraine*, *Headache*, 1993; 33: 545–550.

21. Sanya E.O., Brown C.M., von Wilmowsky C. Neundo E.B., Hilz M.J. *Impairment of parasympathetic baroreflex responses in migraine patients*, *Acta Neurol. Scand.*, 2005; 111: 102–107.

22. Shechter A. et al. *Migraine and autonomic nervous system function. A population-based, case-control study*, *Neurology*, 2002; 58:422-427.

23. Yamamoto Y., Kiyono K., Struzik Z.R. *Measurement, analysis, and interpretation of long-term heart rate variability*, SICE 2004 Annual Conference, 2004, vol. 3, p. 2598-2605.

24. Zhang J. *Effect of age and sex on heart rate variability in healthy subjects*, *J. Manipulative Physiol. Ther.*, 2007; 30(5):374-379.

25. Ziegler D., Laux G., Dannehl K., Spüler M., Mühlen P., Mayer P. and Gries F.A. *Assessment of cardiovascular autonomic function: age related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, and standard tests of heart rate and blood pressure responses*, *Diabet Med.*, 1992; 9:166–175.

26. Zigelman M., Kuritzky A., Appel S., Davidovitch S., Zahavi I., Hering R., Akselrod S. *Propranolol in the Prophylaxis of Migraine – Evaluation by Spectral Analysis of Heart Rate Fluctuations*, *Headache*, 1992; 32:169-174.

27. Баевский Р.М. *Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика*, Клиническая информатика и телемедицина, 2004; 1(1): 54-64.

28. Вейн А.М., Дюкова Г.М., Воробьева О.В., Данилов А.Б. *Панические атаки*, Медицинская литература, Москва, 408.

29. Данилова Н.Н., Коршунова С.Г. и др., *Зависимость сердечного ритма от тревожности как устойчивой индивидуальной характеристики*, Журнал ВНД им. Павлова, 1995; т. 45., вып. 4.

30. Коркушко О.В., Шатило В.Б., и др. *Методы анализа и возрастные нормы вариабельности ритма сердца*, Мет.рекоменд., Киев, 2003; 25 с.

31. Михайлов В.М. *Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода*, Ивановская государственная медицинская академия, 2003; 290 с.

32. Ноздрачев А.Д., Баженов Ю.И., Баранникова И.А. и др. *Начала физиологии*, СПб.: Лань, 2002; 1088 с.

33. Хаспекова Н.Б. *Диагностическая информативность мониторинга вариабельности ритма сердца*, Вестник аритмологии, 2003; 32:15-23.

### Rezumat

A fost studiată variabilitatea ritmului cardiac (VRC) la 109 pacienți cu migrenă cronică (MC) și 61 de pacienți cu migrenă frecventă (MF), prin 3 metode: analiza spectrală, *time domain* și pulsometria variațională. Raportul

activității sistemului nervos vegetativ (SNV) simpatic și celui parasimpatic – indicele LF/HF a fost statistic semnificativ mai înalt la pacienții cu MC în raport cu MF ( $1,50 \pm 0,36$  vs.  $0,63 \pm 0,09$ ,  $p < 0,05$ ), fapt care relevă o netă prevalență a activității SNV simpatic în MC. Activitatea centrilor suprasedimentari a fost considerabil mai înaltă la pacienții cu MC, evidențiindu-se o majorare statistic semnificativă a indicelui VLF% ( $31,63 \pm 5,76$  vs.  $16,43 \pm 3,41$ ,  $p < 0,05$ ) și a indicelui de centralizare (IC) ( $3,44$  vs.  $0,96$ ,  $p < 0,01$ ). A fost relevat următorul specific al reglării vegetative în sistemul cardiovascular la bolnavii cu MC: intensificarea relativă a activității SNV simpatic, diminuarea activității SNV parasimpatic, cu semne de intensificare a activității structurilor suprasedimentare de reglare vegetativă.

### Summary

Our study included 170 patients with migraine: 109 with chronic migraine (CM) and 61 with frequent migraine (FM). In all subjects, a 5-min ECG recording during paced breathing was performed, and heart rate variability (HRV) was analyzed in time and frequency domain. Low frequency/high frequency ratio representing an index of sympathovagal balance was statistically higher in patients with CM vs. FM ( $1.50 \pm 0.36$  vs.  $0.63 \pm 0.09$ ,  $p < 0.05$ ), a fact suggestive for sympathetic hyperactivity in CM. The activity of suprasedimental centers was considerably higher in CM patients compared with FM with a statistically significant higher value of VLF % index ( $31.63 \pm 5.76$  vs.  $16.43 \pm 3.41$ ,  $p < 0.05$ ) and index of centralization IC ( $3.44$  vs.  $0.96$ ,  $p < 0.01$ ). So, the specific features of autonomic regulation of cardiovascular system in CM as compared with FM are the over-activation of sympathetic nervous system, a reduction of parasympathetic influences with signs of important intensification of suprasedimental autonomic structures' activity.

### Резюме

Была исследована вариабильность ритма сердца (ВРС) у 109 больных с хронической мигренью (ХМ) и 61 больного с частой мигренью (ЧМ) при помощи спектрального анализа, *time domain* и вариационной пульсометрии. Индекс симпатико-парасимпатического равновесия LF/HF был статистически достоверно более высоким у пациентов с ХМ по сравнению с ЧМ ( $1,50 \pm 0,36$  vs.  $0,63 \pm 0,09$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о существенном преобладании активности симпатической ВНС у больных ХМ. Активность надсегментарных центров была значительно выше у пациентов с ХМ по сравнению с ЧМ, судя по параметрам VLF% ( $31,63 \pm 5,76$  vs.  $16,43 \pm 3,41$ ,  $p < 0,05$ ) и индексу централизации IC ( $3,44$  vs.  $0,96$ ,  $p < 0,01$ ). Наше исследование выявило следующий паттерн вегетативной регуляции в кардио-васкулярной системе у больных ХМ: усиление активности симпатической ВНС на фоне понижения активности парасимпатической ВНС с признаками значительного усиления надсегментарных вегетативных влияний.

## STIMULAREA ELECTRICĂ TRANSCRANIANĂ ÎN TRATAMENTUL MIGRENEI CRONICE

Stela Odobescu <sup>1</sup>, dr.med., conf.,

Lilia Rotaru <sup>1</sup>, cerc.științ.,

Victor Rotaru <sup>2</sup>, dr. med., conf.,

Nicolae Gurschi <sup>2</sup>, dr. med., conf.,

Ion Moldovanu <sup>1 2</sup>, dr.hab. med., prof.

<sup>1</sup>Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

”Nicolae Testemițanu”

**Introducere.** *Stimularea electrică transcraniană* (SET) este un termen colectiv pentru a defini o varietate de procedee terapeutice noninvazive neuromodulatoare de stimulare a creierului, care utilizează curentul electric prin intermediul unor electrozi plasați pe scalpul subiectului.

Ca metodă, SET a fost propusă pentru prima dată cu scop de electroanestezie de către Leduc în anul 1902 (Franța), iar în 1947 – de către Giliarovski în Rusia, pentru inducerea electrosomnului. Până în prezent au fost elaborate diferite metode de SET, fiind definite prin diverși termeni, așa ca: *stimulare electrică transcutanată craniană, stimulare electroterapeutică craniană, electrostimulare cu curent mic „low curent”* etc. Totuși, doar tipul de SET dezvoltat de investigatorii Limoge (Franța) și Lebedev (Rusia) sunt apreciate ca fiind potente de a induce efecte clinice semnificative de anestezie, analgezie și somn [9].

Academicianul Lebedev V. P. a propus și a utilizat combinarea dintre curentul direct (CD) și curentul alternativ (CA) cu impulsuri, cu un raport mediu dintre CD/CA de 2(3):1. O succesiune de impulsuri de CA este livrată la o frecvență optimă de 77,5 Hz pentru 3,5 până la 4,0 msec., separate de următoarea succesiune de impulsuri printr-un interval de 8 msec. Două secvențe succesive de stimulare cu curent alternativ sunt urmate de un flux de curent direct continuu timp de 4 msec. Această metodă de stimulare a fost inițial utilizată în tratamentul stresului, tulburărilor afective din diferite stări neurofiziologice [8]. Ulterior această schemă de stimulare electrică a fost preluată de către majoritatea cercetătorilor, atât din Rusia, cât și din Occident.

Avantajul major al metodei cu utilizarea tipului de curent propus de Limoge și Lebedev, raportat în multiple cercetări, este posibilitatea de a provoca o analgezie intraoperatorie și a de a determina beneficii în tratamentul nemedicamentos al stărilor algice cronice. Totuși, lipsa studiilor clinice randomizate, dublu-oarbe, placebo-controlate în domeniul aplicării