

# **m**igrena

NEWS

**SPRAWOZDANIE Z XII KONGRESU**  
Europejskiej Federacji Bólów Głowy

**SAMOISTNE PODCIŚNIENIE**  
**ŚRÓDCZASZKOWE** – opis przypadku

**ZWIĄZEK MIGRENY ZE ZMIANAMI**  
**STRUKTURALNYMI W MÓZGU**

**OBJAWY KLINICZNE MIGRENY**  
**PRZEDSIONKOWEJ**

**LEPIĘŻNIK W PROFILAKTYCE MIGRENY**

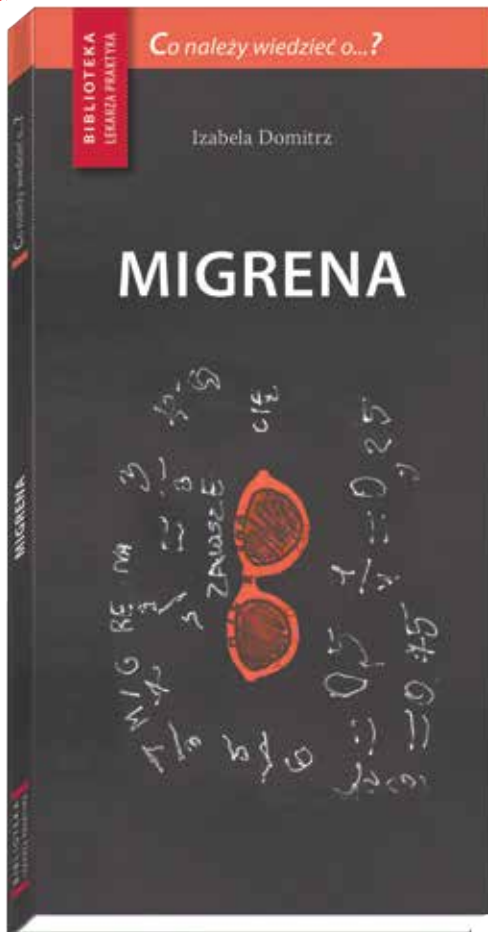


# MIGRENA

## w pytaniach i odpowiedziach

Dr hab. n. med. Izabela Domitrz

**NOWOŚĆ**



Prezentowana monografia jest poświęcona migrenie, jednej z najczęstszych chorób neurologicznych. Mimo że występuje ona bardzo często i pozornie uchodzi za dobrze znaną klinicytom jednostkę chorobową, to jednak wiedza o niej jest wciąż niewystarczająca. Nie tylko ogół społeczeństwa, pacjenci, lecz także wielu lekarzy nie posiada dostatecznej wiedzy dotyczącej migreny, jej rozpoznawania oraz leczenia. W niniejszym opracowaniu w bardzo prosty i przystępny sposób przedstawiono problem migreny, szczególnie w Polsce.

Książka przeznaczona jest przede wszystkim dla lekarzy pierwszego kontaktu, którzy stoją na początku medycznej drogi pacjenta migrenowego. Jednakże lekarze innych specjalności również z pewnością znajdą w niej praktyczne informacje. Z drugiej strony wielu pacjentów poszukuje wiadomości na temat swojej choroby – także oni mogą skorzystać z podstawowych informacji zawartych w książce.

### Książki Medical Education do nabycia w następujących punktach:



**GDAŃSK 1**  
ul. Korzenna 33/35, 80-851 Gdańsk  
tel. (58) 305 24 49; (58) 305 24 50  
fax (58) 305 24 49  
tel. kom. 510 111 467  
ksiegarnia.gdansk@pwn.com.pl

**GDAŃSK 2**  
ul. Narutowicza 11/12, 80-233 Gdańsk  
tel. (58) 347 11 25; tel. kom. 507 153 408  
ksiegarnia.gdansk2@pwn.com.pl

**KATOWICE**  
ul. Teatralna 2, 40-003 Katowice  
tel. (32) 258 13 47; fax (32) 258 13 46  
tel. kom. 504 221 433  
ksiegarnia.katowice@pwn.com.pl

**KRAKÓW**  
ul. Piłsudskiego 3/1, 31-110 Kraków  
tel. (12) 421 75 64; fax (12) 421 54 34  
tel. kom. 510 110 654  
ksiegarnia.krakow@pwn.com.pl

**ŁÓDŹ 1**  
ul. Więckowskiego 13, 90-721 Łódź  
tel. (42) 630 67 69; fax (42) 630 67 74  
tel. kom. 510 110 893  
ksiegarnia.lodz@pwn.com.pl

**ŁÓDŹ 2**  
ul. Kopcińskiego 31, 90-142 Łódź  
tel./fax (42) 678 39 20  
tel. kom. 510 110 574  
ksiegarnia.lodz2@pwn.com.pl

**POZNAŃ**  
ul. Mielżyńskiego 27/29, 61-725 Poznań  
tel. (61) 851 93 20; tel. kom. 510 110 719  
ksiegarnia.poznan2@pwn.com.pl

**WARSZAWA RESURSA**  
ul. Krakowskie Przedmieście 62, 00-322 Warszawa  
tel. (22) 828 18 16  
ksiegarnia.warszawa2@pwn.com.pl

**WROCLAW 1**  
ul. Kuźnica 56, 50-138 Wrocław  
tel. (71) 343 54 52; fax (71) 372 36 69  
tel. kom. 510 109 676  
ksiegarnia.wroclaw@pwn.com.pl

**WROCLAW 2**  
ul. Szczytnicka 51, 50-382 Wrocław  
tel. (71) 322 06 61; fax (71) 322 10 73  
tel. kom. 510 109 861  
ksiegarnia.wroclaw2@pwn.com.pl

### Książki można zamówić:

- przez stronę internetową
- wysyłając fax
- dzwoniąc
- wysyłając e-mail.

www.mededu.pl  
fax (22) 862 36 63 wew. 30  
tel. (22) 862 36 63 wew. 36  
marek.klebowski@mededu.pl; ksiazki@mededu.pl

## SPIS TREŚCI

- 73 **Słowo wstępne**
- 75 **Sprawozdanie z XII Kongresu Europejskiej Federacji Bólów Głowy (Florencja, 28–30 września 2018 r.)**  
Ewa K. Czapińska-Ciepiela
- 78 **Samoistne podciśnienie śródczaszkowe – opis przypadku**  
Katarzyna Stopińska, Agnieszka Andrzejczak-Sobocińska
- 86 **Związek migreny ze zmianami strukturalnymi w mózgu**  
Natalia Smolińska, Maria Łukasik
- 93 **Objawy kliniczne migreny przedstonkowej**  
Krystyna Mitosek-Szewczyk, Anna K. Szewczyk, Ewa Wierzchowska-Cioch
- 100 **Lepiężnik w profilaktyce migreny**  
Marcin Kopka

### Rada Naukowa

dr hab. n. med. Maria Łukasik  
prof. dr hab. n. med. Krystyna Mitosek-Szewczyk  
prof. nadzw. dr hab. n. med. Jacek J. Roźniecki  
prof. dr hab. n. med. Adam Stępień  
dr n. med. Maria Magdalena Wysocka-Bąkowska

### Wydawca

Medical Education Sp. z o.o.



ul. Kukielki 3a, 02-207 Warszawa  
tel.: (22) 862-36-63

### Prezes zarządu

Jagoda Kowalczyk

### Dyrektor zarządzający

Andrzej Kowalczyk  
andrzej.kowalczyk@mededu.pl

### Redaktor medyczny

Andrzej Jabłoński  
andrzej.jablonski@mededu.pl

### Product manager

Wioleta Gierek  
wiola.gierek@mededu.pl  
Agnieszka Szlanta  
agnieszka.szlanta@mededu.pl

### Dział graficzny

Agnieszka Jaworska-Bułdan,  
Katarzyna Gadamska-Rewucka

### Redakcja/korekta

Dominika Krokowska,  
Barbara Ramza-Kołodziejczyk,  
Barbara Walkusz

### Reklama

Dagmara Melanowicz  
dagmara.melanowicz@mededu.pl

Wersją pierwotną jest wersja drukowana.

Copyright © Medical Education

Wszelkie prawa zastrzeżone.  
Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.



## SŁOWO WSTĘPNE

---



*Szanowni Państwo, Drodzy Czytelnicy!*

*Przekazujemy do lektury kolejny numer naszego pisma. Mam nadzieję, że spełni on Państwa oczekiwania – znajdują się w nim zarówno prace przeglądowe, jak i opis przypadku.*

*Naszym celem jest omawianie trudnych diagnostycznie stanów, w których dominujący objaw to ból głowy. Swoimi doświadczeniami w tym zakresie dzielą się z nami lekarze z Kliniki Neurologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Zespół z Poznania podjął się przedstawienia bardzo istotnego problemu związku migreny ze zmianami strukturalnymi w mózgu. Ważne zagadnienia stanowią także migrena przedsionkowa i zawroty głowy u pacjentów z migreną, opracowane przez ośrodek lubelski. Kolejny artykuł został poświęcony leczeniu migreny lekiem galenowym – warto się w ten temat zagłębić.*

*Numer wzbogaca sprawozdanie z konferencji EHF autorstwa lek. Ewy K. Czapińskiej-Ciepieli, która dzieli się z nami zdobytą tam wiedzą.*

*Milej i owocnej lektury  
Dr hab. n. med. Izabela Domitrz*



# Sprawozdanie z XII Kongresu Europejskiej Federacji Bólów Głowy (Florencja, 28–30 września 2018 r.)

Tegoroczny Kongres Europejskiej Federacji Bólów Głowy (12<sup>th</sup> *European Headache Federation Congress*) przybliżył najnowsze zalecenia dotyczące przede wszystkim leczenia migreny i klastrowego bólu głowy oraz chorób i problemów medycznych współistniejących z migreną. Tematem najczęściej poruszonym było leczenie migreny za pomocą przeciwciał monoklonalnych. Nakreślone zostały też kierunki, w których będą się rozwijały badania nad nowymi lekami stosowanymi w terapii bólów głowy. Podkreślono, że według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) migrena jest najczęstszą przyczyną niesprawności na świecie u osób przed 50. r.ż.

Niewątpliwie przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP (*calcitonin gene-related peptide* – peptyd powiązany z genem dla kalcytoniny) lub przeciwko receptorowi dla tej substancji mają szansę zrewolucjonizować leczenie migreny. Przeciwciała testowane w ramach badań klinicznych w ciągu kilku ostatnich lat to: erenumab, fremanezumab, galcanezumab i eptinezumab. Z tych czterech obecnie tylko erenumab został zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w leczeniu migreny epizodycznej i przewlekłej. Fremanezumab został już zarejestrowany w tych samych wskazaniach przez Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w Stanach Zjednoczonych i obecnie oczekuje na aprobatę EMA.

Erenumab wykazał się bezpieczeństwem i skutecznością w leczeniu zarówno migreny epizodycznej, jak i przewlekłej w trakcie 12-miesięcznego badania klinicznego. Obecnie prowadzone jest również 5-letnie badanie w próbie otwartej z użyciem erenumabu. Lek ten był skuteczny także w grupie osób z rozpoznaniem nadużywania leków przeciwbólowych, oraz u pacjentów, u których zawiodły inne terapie prewencyjne migreny. Erenumab należy stosować u chorych, u których migrenowy ból głowy występuje przez co najmniej 4 dni w miesiącu. W trakcie kwalifikowania pacjenta do leczenia erenumabem należy jednak zwrócić uwagę na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, ponieważ ze względu na swój mechanizm działania lek ten może się przyczyniać do powstawania nadciśnienia tętniczego, choć nie zaobserwowano tego w próbach klinicznych. Większość działań ubocznych erenumabu była związana z odczynem w miejscu wkłucia i nie była poważna, a lek był dobrze tolerowany. Zalecana dawka to 70 mg w iniekcji podskórnej stosowanej raz w miesiącu, jednakże pacjenci z migreną przewlekłą mogą odnieść korzyść ze zwiększenia dawki do 140 mg na miesiąc. Nie ma medycznych przeciwwskazań do stosowania erenumabu jako leku pierwszego wyboru w leczeniu migreny ani do podawania go w politerapii z innymi lekami przeciwmigrenowymi przyjmowanymi przez pacjenta, w tym z tryptanami. Obecnie nie zaleca się go jednak w kombinacji z toksyną botulinową, gdyż możliwe interakcje między tymi dwoma lekami nie są znane. Odpowiedź na lek powinna być widoczna w maksymalnie pierwszych 3 miesiącach terapii, jednak z uwagi na to, że działa on już po kilku dniach, zwykle ko-

rzystny efekt ujawnia się już w pierwszym miesiącu jego podawania. Nie jest znany optymalny czas prowadzenia leczenia erenumabem.

Zalecenia Europejskiej Federacji Bólów Głowy dotyczące leczenia toksyną botulinową określają ją jako optymalną terapię migreny przewlekłej. Leczenie toksyną botulinową jest bezpieczne i dobrze tolerowane przez pacjentów w przeciwieństwie do leczenia topiramatem, który jest jedynym lekiem doustnym mającym wysoką siłę zaleceń do stosowania w migrenie przewlekłej. Leczenie topiramatem obarczone jest jednak często pojawiającymi się i uciążliwymi działaniami ubocznymi. Toksyna botulinowa powinna być stosowana w dawce 155 jednostek podanych według schematu w 31 punktów iniekcji ustalonych w badaniu PREEMPT, jednak efekt może być lepszy w przypadku ostrzyknięcia także punktów dodatkowych i podania w sumie 195 jednostek toksyny botulinowej. Leczenie należy podejmować w jak najkrótszym czasie od diagnozy migreny przewlekłej. W celu ustalenia, czy toksyna botulinowa jest skuteczna u danego pacjenta, konieczne jest zazwyczaj leczenie za pomocą iniekcji stosowanych w dwóch lub trzech cyklach co 12 tygodni. Skuteczność terapii definiuje się jako co najmniej 30-procentową redukcję liczby dni z bólem głowy w miesiącu, ale trzeba wziąć też pod uwagę poprawę w zakresie sprawności i funkcjonowania pacjenta oraz jego preferencje. Leczenie toksyną botulinową można prowadzić przez wiele lat, nie powodując wystąpienia działań niepożądanych. Przerwanie leczenia należy rozważyć, jeśli u pacjenta nastąpiła remisja do migreny epizodycznej z liczbą dni z bólem głowy nie większą niż 10 w miesiącu w ciągu ostatnich 3 miesięcy, jednakże niektórzy autorzy proponują w takiej sytuacji kontynuację leczenia toksyną botulinową jeszcze przez rok. W przypadku przerwania leczenia pacjent powinien być obserwowany pod kątem nawrotu migreny przewlekłej.

Niefarmakologiczne metody leczenia migreny obejmują stosowanie regularnego wysiłku fizycznego. W wielu badaniach udowodniono, że wysiłek fizyczny, zwłaszcza aerobowy, ma korzystne właściwości w prewencji migreny. Choć u wielu pacjentów intensywne ćwiczenia mogą być czynnikiem wywołującym napady migreny, to pod wpływem regularnych treningów dochodzi do adaptacji mózgu do wysokiego przepływu tlenu i ujawnienia się korzystnego wpływu wysiłku fizycznego na przebieg migreny.

Biorąc pod uwagę, że na migrenę chorują kobiety w wieku rozrodczym, wielu autorów podjęto się badań nad wpływem hormonalnych środków antykoncepcyjnych na przebieg migreny. Podsumowanie tych badań zaprezentowano na kongresie. Najpopularniejszą metodą antykoncepcji na świecie

jest obecnie dwuskładnikowa pigułka antykoncepcyjna złożona z estrogenu i progesteronu, zażywana przez 21 dni, po których następuje 7 dni przerwy w przyjmowaniu leku. Niestety, taka forma antykoncepcji przyczynia się do wzrostu ilości migrenowych bólów głowy, zwłaszcza w ciągu 7-dniowej przerwy, kiedy stężenie estrogenu gwałtownie spada. Aby temu zapobiec, zaleca się przyjmowanie tego typu tabletki antykoncepcyjnej w sposób ciągły, z pominięciem 7-dniowej przerwy. Według autorów badań przerwa ta nie ma bowiem uzasadnienia medycznego i nie musi być stosowana. W podobnym mechanizmie działa dwuskładnikowy plaster antykoncepcyjny, który stopniowo uwalnia hormony przez 28 dni, czy pierścień dopochwowy. Antykoncepcja hormonalna zawierająca estrogen i progesteron jest jednak przeciwwskazana u kobiet, u których rozpoznano migrenę z aurą, z powodu większego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Antykoncepcja dwuskładnikowa zwiększa ryzyko zakrzepicy zatok żylnych mózgu, udaru niedokrwiennego i innych incydentów niedokrwiennych. Alternatywę stanowi antykoncepcja jednoskładnikowa, zawierająca jedynie progesteron. Powoduje ona redukcję liczby dni z migreną w miesiącu, jest jednak obciążona działaniami niepożądanymi, takimi jak krwawienie w środku cyklu miesięcznego. Może być stosowana u osób z migreną z aurą, ponieważ nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego. W przypadku kobiet z migreną okołomiesiączkową po dwóch nieskutecznych próbach terapii lekami w prewencji migreny można rozważyć tabletkę progesteronową lub plaster hormonalny jako metodę leczenia migreny okołomiesiączkowej. Według zaleceń EMA z 2018 r. kwas walproinowy nie powinien być stosowany u kobiet w wieku rozrodczym w prewencji migreny z uwagi na wysokie potencjalne ryzyko teratogenności.

W trakcie spotkania omówiono przyczyny chronifikacji migreny z migreny epizodycznej do migreny przewlekłej. Czynniki sprzyjającymi takiemu przebiegowi choroby są: predyspozycja genetyczna, obecność innych zespołów bólowych, np. przewlekłych bólów pleców, a także współistniejący zespół lękowy, zaburzenia snu oraz czynniki psychospołeczne, np. traumatyczne przeżycia w okresie dzieciństwa. Do chronifikacji migreny prowadzi też nadużywanie leków przeciwbólowych, w tym tryptanów. Nadużywanie leków przeciwbólowych nie jest jednak spowodowane mechanizmami uzależnienia, jak wynika z badań, a jedynie próbą radzenia sobie przez pacjenta z bólem. Wyjątek stanowią leki zawierające opioidy, które prowadzą do uzależnienia w mechanizmie podobnym do uzależnienia od narkotyków. Obecnie w leczeniu bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków współistniejącego z migreną przewlekłą zaleca się trzymiesięczny okres detoksyfikacji, czyli wyłączenia leku, którego nadużywa pacjent, na rzecz innych leków przeciwbólowych oraz włączenie leczenia profilaktycz-



nego migreny. Najwyższe rekomendacje mają w tym wypadku toksyna botulinowa i erenumab.

Na kongresie przedstawiono także najnowsze wytyczne postępowania w klasterowym bólu głowy. Leczenie doraźne napadu klasterowego bólu głowy powinno być prowadzone za pomocą inhalacji 100% tlenu w przepływie co najmniej 12 l/min przez co najmniej 15 min. Alternatywą jest podanie 6 mg sumatryptanu w iniekcji podskórnej, który jednak nie może być stosowany częściej niż 2 razy dziennie. Do leczenia przejściowego pomiędzy leczeniem zapobiegawczym a doraźnym zaliczono blokady nerwu potylicznego większego powtarzane co 4 tygodnie w okresie trwania klasteru oraz stosowanie długo działających tryptanów. Leczenie profilaktyczne powinno się opierać na leku pierwszego wyboru – werapamilu, który może być podawany w maksymalnej dawce 960 mg w 3 dawkach podzielonych. W trakcie leczenia konieczne jest wykonanie zapisu EKG przy każdej wizycie, gdyż werapamil może powodować zaburzenia rytmu serca. Innymi działaniami ubocznymi tego leku są nudności, niedociśnienie, hiperprolaktynemia, hiperplazja dziąseł, zaparcia i obrzęk w okolicy kostek. Lekii drugiego wyboru to topiramát w dawce ok. 400 mg dziennie, melatonina w dawce 15 mg dziennie oraz lit, którego stężenie należy oznaczać we krwi. Długotrwała terapia litem może jednak powodować uszkodzenie tarczycy i nerek, dlatego w trakcie leczenia trzeba monitorować funkcje tych narządów. Do leków trzeciego wyboru zalicza się gabapentynę, kwas walproinowy, pizotyfen i lewetyracetam. Ich dawki powinny być wysokie, aby były skuteczne. Jeśli farmakoterapia zawodzi, należy zastosować blokady wielonerwowe, które obejmują jedno- lub obustronnie: nerw nadoczodołowy, nadbłoczkowy, uszno-skroniowy, potyliczny większy i potyliczny mniejszy oraz zwój skrzydłowo-podniebienny. Iniekcja wykonywana w ramach blokady powinna zawierać glikokortykosteroid i należy ją powtarzać co 3 miesiące. W razie niepowodzenia

leczenia należy rozważyć metody neuromodulacyjne, takie jak: stymulacja nerwu błędnego (przezskórna lub inwazyjna), stymulacja zwoju skrzydłowo-podniebiennego, nerwu potylicznego większego lub stymulacja regionu podwzgórza. Obecnie trwa badanie kliniczne galcanezumabu, przeciwciała przeciwko CGRP, w leczeniu klasterowego bólu głowy, a jego dotychczasowe wyniki wydają się obiecujące.

Omówiono również najczęstsze choroby współistniejące z migreną, do których należy padaczka. Padaczka i migrena mają wspólne tło genowe i środowiskowe. Około 20% chorych na padaczkę cierpi także z powodu migreny. Również osoby chore na migrenę częściej niż populacja ogólna chorują na epilepsję. Prawdopodobnie jest to spowodowane skłonnością mózgu do hiperekscytacji, która występuje u tych osób. W naszej praktyce klinicznej powinniśmy być czujni, gdyż niektóre epizody opisywane przez pacjentów z migreną mogą być epizodami padaczki, po których występuje ponapadowy ból głowy podobny do migrenowego, atak padaczkowy może bowiem aktywować szlaki bólowe nerwu trójdzielnego.

Nowe kierunki, w jakich zmierza leczenie bólów głowy, to przede wszystkim terapia przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko CGRP i receptorowi dla CGRP. Badania kliniczne poszczególnych substancji w różnych grupach pacjentów nie zostały jeszcze zakończone. Według naukowców kolejnym celem terapeutycznym może być białko PACAP (*pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide* – przysadkowy peptyd aktywujący cyklazę adenylową), które być może również bierze udział w patogenezie napadu migreny. Prawdą jest, że od co najmniej dwudziestu lat w leczeniu bólów głowy nie zmieniło się tak wiele, jak w ciągu kilku ostatnich lat, dlatego z niecierpliwością czekamy na kolejne doniesienia.

lek. Ewa K. Czapińska-Ciepiela

# Samoistne podciśnienie śródczaszkowe – opis przypadku

Spontaneous intracranial hypotension –  
case report

**lek. Katarzyna Stopińska, lek. Agnieszka Andrzejczak-Sobocińska**

Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

## STRESZCZENIE

Samoistne podciśnienie śródczaszkowe (SIH, *spontaneous intracranial hypotension*) jest następstwem idiopatycznego wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR). Charakteryzuje się ortostatycznymi bólami głowy u pacjentów bez wcześniejszego wywiadu urazu lub punkcji opony twardej. Po raz pierwszy choroba została opisana w 1938 r. przez Schatelbranda. Większość samoistnych wycieków PMR występuje w obrębie części szyjnej i piersiowej kanału kręgowego. Przypuszczalnym mechanizmem ich powstania są nieprawidłowości opony twardej, takie jak: uchyłki oponowe, miejscowe ubytki, torbiele okołokorzeniowe (Tarlova), a także samoistne rozdarcia opony twardej przez wyrośla kostne. Obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego mózgu i kanału kręgowego ułatwia rozpoznanie. Do charakterystycznych cech podciśnienia śródczaszkowego należą: wzmocnienie sygnału opony twardej, podtwardówkowe nagromadzenie się płynu i przemieszczenie struktur mózgu ku dołowi. Wiele przypadków SIH ma charakter samoograniczający się. Leczenie zachowawcze ogranicza się do reżimu łóżkowego, intensywnego nawadniania drogą doustną i podawania kofeiny. Leczeniem z wyboru u pacjentów z niepowodzeniem w leczeniu zachowawczym jest stosowanie nadtwardówkowej łąty z krwi własnej pacjenta.

**Słowa kluczowe:** samoistne podciśnienie śródczaszkowe, ból głowy, płyn mózgowo-rdzeniowy

Adres do korespondencji:

**lek. Katarzyna Stopińska**

Klinika Neurologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny

01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

tel./faks: (022) 569-02-39

e-mail: stopinska.katarzyna@gmail.com

## ABSTRACT

Spontaneous intracranial hypotension (SIH) is a result of an idiopathic cerebrospinal fluid (CSF) leak. It is characterised by postural headaches of patients without any history of trauma or dural puncture. For the first time the disease was described by Schaltenbrand in 1938. Most spontaneous CSF leaks occur at cervical and thoracic spine. Some of the proposed mechanisms are a variety of dura abnormalities such as meningeal diverticula, localized absence of dura, perineural cyst (Tarlov), as well as spontaneous dura tears by osteophyoma. Magnetic resonance imaging of the head and spine has improved the diagnosis. Characteristic features are: diffused pachymeningeal enhancement, subdural fluid collections and downward displacement of the cerebral structures. Many cases of SIH are self-limited. Conservative treatment of SIH is bed rest, intensive oral hydration and caffeine, treatment of choice those patients who have failed medical noninvasive approaches is epidural autologous blood patch.

**Key words:** spontaneous intracranial hypotension, headache, cerebrospinal fluid

Opis pierwszego przypadku pacjenta z układowymi zawrotami głowy oraz niestabilnością postawy w przebiegu niedociśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) został nakreślony przez Magendiego w 1825 r. Ponad wiek później, w 1938 r., Georg Schaltenbrand przedstawił zespół chorobowy charakteryzujący się pozycyjnym bólem głowy, któremu towarzyszyło niskie ciśnienie PMR [1].

Płyn mózgowo-rdzeniowy w przeważającej ilości wytwarzany jest przez spłoty naczyńiówkowe komór bocznych mózgu w ilości 0,3 ml/min (500 ml w ciągu doby). Ciśnienie PMR w warunkach prawidłowych, w horyzontalnej pozycji ciała, wynosi 50–180 mm H<sub>2</sub>O [2], u osób otyłych może być ono wyższe (średnio 167 ± 36 mm H<sub>2</sub>O) [6]. Objętość płynu mózgowo-rdzeniowego wynosi przeciętnie ok. 130–150 ml, w związku z czym dochodzi do jego kilkukrotnej

wymiany w ciągu doby. Jednocześnie ma miejsce stała re-sorbacja PMR, w dużej mierze z udziałem kosmków pajęczynówki do zatoki strzałkowej górnej oraz do żył śródczaszki. Jest on również absorbowany wzdłuż pochewek okołonerwowych wychodzących nerwów czaszkowych i rdzeniowych [3].

Zarówno wzrost, jak i obniżenie ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego może się objawiać bólami głowy. Wśród licznych przyczyn (tab. 1) [2, 4] spadku ciśnienia śródczaszkowego niekiedy nie udaje się ustalić jego źródła. Przypadki takie określane są mianem samoistnego podciśnienia śródczaszkowego (SIH, *spontaneous intracranial hypotension*). Do większości samoistnych wycieków PMR dochodzi na wysokości złącza szyjno-czaszkowego oraz w obrębie pier-siowego odcinka kanału kręgowego [4].

**TABELA 1.**

Przyczyny obniżonego ciśnienia śródczaszkowego [2, 4].

A	Przyczyny jatrogenne:
	• zabiegi chirurgiczne
	• punkcja lędźwiowa
	• blokady dolędźwiowe
	• przebyta kraniotomia
B	Urazy
	• złamanie podstawy czaszki
C	Samoistne podciśnienie śródczaszkowe
D	Samoistne pęknięcie pajęczynówki, uchyłków oponowych, torbieli okołokorzeniowych (Tarlova)
E	Miejscowe ubytki opony twardej
F	Choroby tkanki łącznej
	• zespół Marfana
	• zespół Ehlersa-Danlosa (typ II)
G	Nadmierny drenaż komorowo-otrzewnowy
H	Uszkodzenie opony przez wyrośla kostne

## OBRAZ KLINICZNY SAMOISTNEGO PODCIŚNIENIA ŚRÓDCZASZKOWEGO

Samoistne podciśnienie śródczaszkowe (choroba Schaltenbranda) jest chorobą rzadką. Przeprowadzone badania wskazują na częstotliwość 1–5/100 000. Podejrzewa się, że choroba ta w wielu przypadkach pozostaje niezdiagnozowana. Wiek zachorowania jest zróżnicowany. Najczęściej chorują osoby w wieku 30–50 lat, ale należy pamiętać, że choroba może się objawić również u dzieci oraz osób w wieku podeszłym. Nieznacznie częściej cierpią na nią kobiety niż mężczyźni [2, 4].

Charakterystycznym objawem jest ból głowy, który pojawia się po przyjęciu pozycji siedzącej lub stojącej (charakter ortostatyczny). Wśród objawów dodatkowych mogą wystąpić: zaburzenia widzenia, dwojenie (najczęściej niedowład nerwu VI), upośledzenie słuchu, nudności i wymioty, ból i uczucie sztywności karku, zawroty głowy, subiektywne zaburzenia słuchu. Wśród nietypowych objawów opisywane były przypadki parkinsonizmu, otępienia, objawy niedoczynności przysadki mózgowej, napady padaczkowe i śpiączka. Dolegliwości mogą być zapoczątkowane przez kaszel, śmiech, manewr Valsalvy lub stosunek płciowy [4].

W najnowszej, pochodzącej z 2018 r., Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3) stworzono kryteria diagnostyczne samoistnego niedociśnienia śródczaszkowego. Należy zaznaczyć, że rozpoznania nie powinno się ustalać u pacjentów, u których w ciągu miesiąca poprzedzającego wystąpienie bólu głowy wykonano nakłucie opony twardej [5].

Najczęściej ból głowy pojawia się nie wcześniej niż po minutach lub godzinach od wstania. Ulega zmniejszeniu

w pozycji leżącej po ok. 15–30 min. Typowo umiejscawia się w okolicy czołowej i potylicznej, może obejmować całą głowę. Opisywany jest jako tętniący lub rozpierający. Może przybierać formę codziennego przewlekłego bólu głowy i wówczas przestaje mieć komponentę ortostatyczną oraz nie jest łagodzony przyjęciem pozycji leżącej. Ważne staje się więc ustalenie początkowego ortostatycznego charakteru bólu głowy. Do powikłań samoistnego wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego należą przede wszystkim: krwaki podtwardówkowy, zakrzepica zatok żylnych mózgowia czy rzadko opisywana syderoza powierzchniowa [4].

Rozpoznanie podciśnienia śródczaszkowego nadal opiera się na wywiadzie i badaniu przedmiotowym, jakkolwiek obrazowanie mózgu za pomocą rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) po podaniu gadolinu staje się przydatne w jego ustaleniu. Do typowych cech charakterystycznych w MR mózgu po podaniu gadolinu należą: nagromadzenie płynu w przestrzeni podtwardówkowej, rozlane wzmocnienie sygnału opony twardej, obrzmienie struktur żylnych, przekrwienie przysadki mózgowej czy też przesunięcie mózgowia w dół, co może naśladować malformację Chiariego typu 1 (tab. 3) [4, 9–12].

**TABELA 3.**

Objawy SIH w badaniu obrazowym rezonansu magnetycznego – akronim SEEPS [4].

Podtwardówkowe nagromadzenie się płynu ( <i>Subdural</i> )
Wzmocnienie sygnału opony twardej ( <i>Enhancement</i> )
Obrzmienie z przekrwienia struktur żylnych ( <i>Engorgement</i> )
Przekrwienie przysadki mózgowej ( <i>Pituitary</i> )
Osiadanie mózgu ( <i>Sagging</i> )

**TABELA 2.**

Kryteria diagnostyczne samoistnego podciśnienia śródczaszkowego (ICHD-3) [5].

A	Każdy nowy ból głowy z co najmniej dwoma następującymi cechami: <ul style="list-style-type: none"><li>• ból głowy rozwija się wyłącznie po przyjęciu pozycji pionowej</li><li>• ból głowy zmniejsza się samoistnie w pozycji leżącej</li><li>• ból głowy obejmuje tył szyi, niekiedy rozprzestrzenia się ku górze, do okolicy potylicznej (<i>coat hanger distribution</i> – rozkład w kształcie wieszaka)</li></ul>
B	Niskie ciśnienie otwarcia PMR (< 60 mm H <sub>2</sub> O) lub cechy wycieku PMR w badaniu obrazowym <ul style="list-style-type: none"><li>• punkcja lędźwiowa nie jest konieczna w przypadku zmian typowych w obrazowaniu MR mózgu</li></ul>
C	Ból głowy rozwija się w związku czasowym z niskim ciśnieniem lub wyciekaniem PMR lub doprowadza do jego wykrycia
D	Nie spełnia kryteriów innego rozpoznania w ICHD-3
E	Wywiad negatywny w kierunku urazu i zabiegów z nakłuciem opony twardej (w ciągu ostatniego miesiąca)

PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy.

U ok. 20% pacjentów obraz MR mózgowia może być prawidłowy. Dalszym postępowaniem jest wykonanie punkcji lędźwiowej z oceną ciśnienia otwarcia. Stwierdzenie ciśnienia PMR poniżej 60 mm H<sub>2</sub>O stanowi kryterium rozpoznania, ale należy zaznaczyć, że nie jest bezwzględnym wymogiem. U ok. 25% pacjentów może być ono w granicach normy. Płyn mózgowo-rdzeniowy może wykazywać umiarkowaną pleocytozę oraz wzrost białka. Jest on bezbarwny i przejrzysty, może być ksantochromiczny. Punkcję lędźwiową zaleca się wykonywać po badaniu obrazowym, aby uniknąć wzmocnienia opony twardej po nakłuciu, co utrudnia ustalenie prawidłowego rozpoznania [1–4, 6].

W przypadku gdy wyniki badania MR mózgu i PMR pozostają niejednoznaczne, diagnostykę należy rozszerzyć o badanie obrazowe rdzenia kręgowego. W diagnostyce klinicznej w celu lokalizacji przesiąkania PMR przydatne są: mielografia TK z jodowym środkiem cieniującym, cyster-nografia radioizotopowa i mielografia MR w sekwencji T2 *heavy* (*heavy T2-weighted*) bez kontrastu [4, 7]. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek pacjentki z samoistnym podciśnieniem śródczaszkowym i wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego w odcinku szyjnym.

## OPIS PRZYPADKU

56-letnia pacjentka została przyjęta do kliniki neurologii z powodu bólów i zawrotów głowy. Ponadto chora zgłaszała szum uszny oraz ból ucha prawego. Bóle głowy występowały od ok. 3 lat, nasilały się przy zmianie pozycji ciała. Pacjentka podawała również narastające problemy z pamięcią i labilność emocjonalną od ok. roku. Chora była diagnozowana laryngologicznie – stwierdzono przewlekłe zapalenie zatok obocznych nosa, słuch w wykonanym badaniu pozostawał w normie. W wywiadzie ponadto przebyta tyreidektomia z powodu wola guzowatego tarczycy. Obecnie pozostaje w stadium eutyreozy, nie wymaga leczenia hormonalnego. W badaniu neurologicznym pacjentka była przytomna, z zachowanym pełnym kontaktem słowno-logicznym, objawy oponowe ujemne, obecny oczopląs poziomo-obrotowy w prawo, żywe odruchy ścięgniaste 4-kończynowo z przewagą strony lewej, brak odruchu podeszwowego obustronnie, tendencja do objawu Babińskiego po stronie prawej, w próbie Romberga lateralizacja w lewą stronę. W trakcie hospitalizacji wykonano MR mózgowia 2F, w którym uwidoczniono:

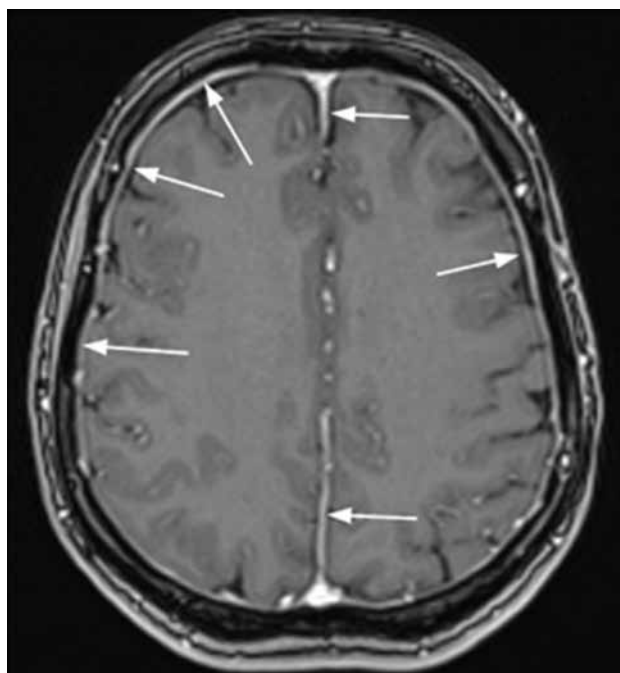
- jednolite wzmocnienie opon mózgowo-rdzeniowych w sekwencji T2 po podaniu gadolinu (ryc. 1)

- poszerzenie spływu zatok – objaw okrągłej zatoki strzałkowej (*venous distension sign*) (ryc. 3)
- powiększenie przysadki mózgowej (ryc. 4)
- objaw zwisającego płata ciała modzelowatego (ryc. 4A)
- kąt mostowo-śródmózgowiowy poniżej 50° (ryc. 4A).

W diagnostyce ambulatoryjnej wykonano badanie MR odcinka szyjnego kręgosłupa, w którym uwidoczniono szerokopodstawną wypuklinę C4/C5, tyłozmyk C4 o ok. 2 mm oraz osteofity kostne na tylnobocznych krawędziach trzonów. Na podstawie wywiadu chorobowego oraz obrazowania MR mózgu wysunięto podejrzenie samoistnego podciśnienia śródczaszkowego. Diagnostykę poszerzono o badanie MR kręgosłupa szyjnego i piersiowego, w którym uwidoczniono wielopoziomowe zmiany zwyrodnieniowo-dyskopatyczne, w tym szerokopodstawną wypuklinę na wysokości C4/C5 zmniejszającą przednią rezerwę płynową (ryc. 6). Z kolei w sekwencji T2 *heavy* stwierdzono obecność płynu mózgowo-rdzeniowego pod więzadłem podłużnym tylnym (ryc. 5, 7) oraz liczne torbiele okołokorzeniowe w odcinku szyjnym i piersiowym (ryc. 2). Wykonano nakłucie lędźwiowe z pomiarem ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, które wyniosło 150 mm H<sub>2</sub>O. Płyn makroskopowo był przejrzysty, wodojasny, białko 25 mg/dl, cytoza 2 komórki. Pacjentka, konsultowana neurochirurgicznie, została zakwalifikowana do leczenia operacyjnego.

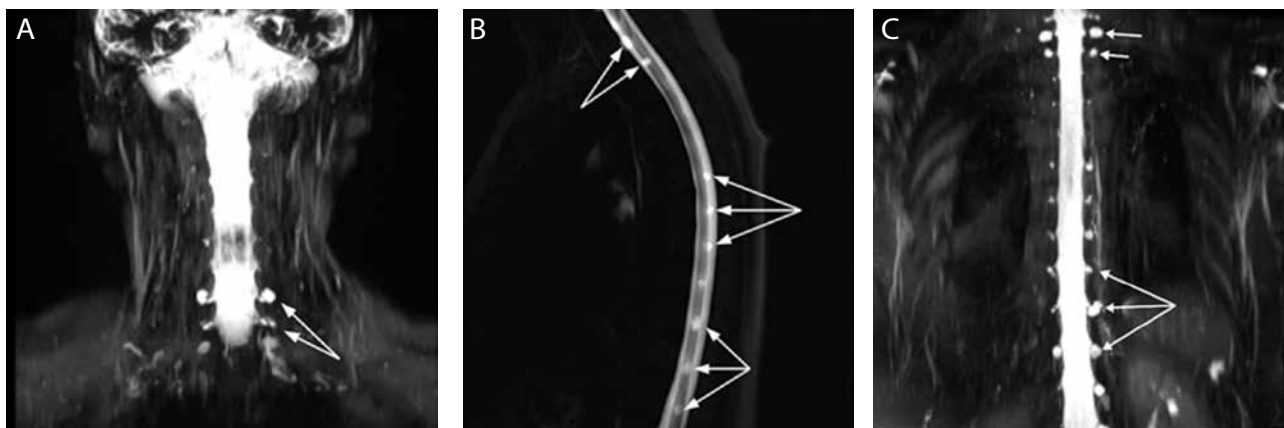
### RYCINA 1.

Obraz T1-zależny MR mózgu w płaszczyźnie poprzecznej po podaniu środka cieniującego ukazujący wzmocnienie sygnału opony twardej (strzałki).



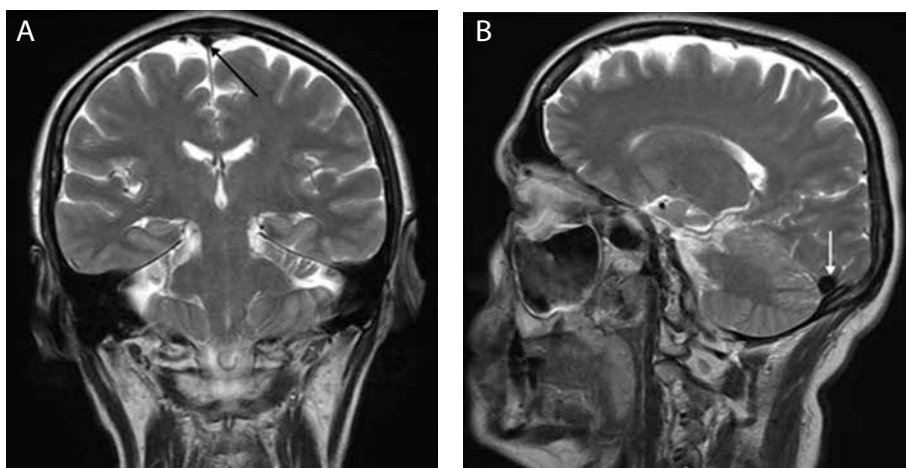
**RYCINA 2.**

Obraz MR T2 heavy przedstawiający liczne torbiele okołokorzeniowe w odcinku szyjnym i piersiowym rdzenia kręgowego.



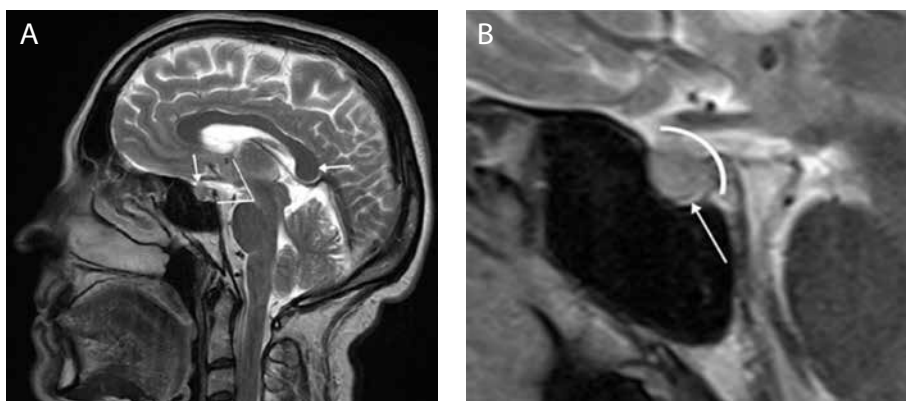
**RYCINA 3.**

MR mózgowia 2F; sekwencja T2 przedstawia obrzmienie/poszerzenie struktur żylnych. Objaw okrągłej zatoki strzałkowej na całym jej przebiegu (*venous distension sign*) w płaszczyźnie czołowej (czarna strzałka) oraz w płaszczyźnie strzałkowej (biała strzałka).



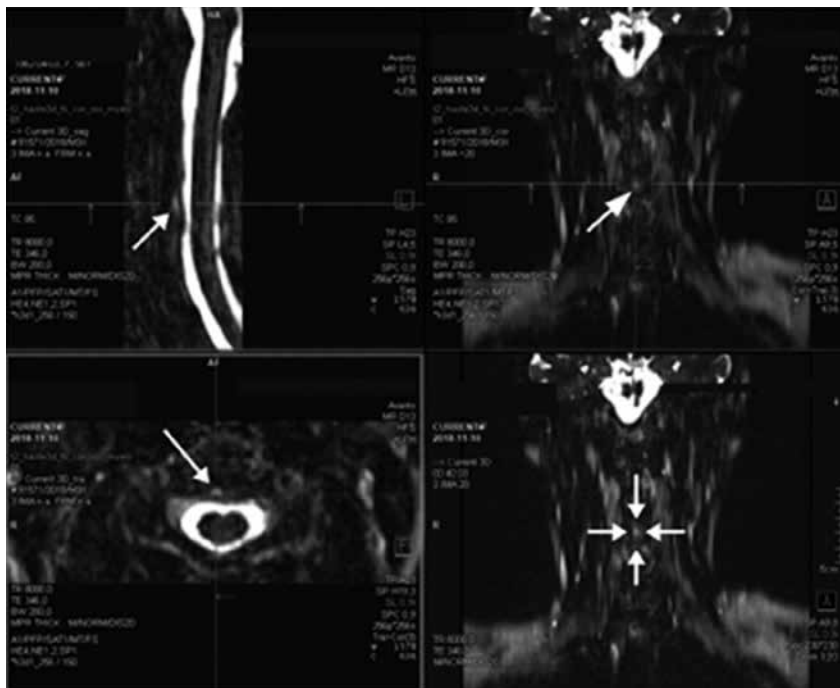
**RYCINA 4.**

Rezonans magnetyczny mózgowia 2F; sekwencja T1 przedstawia powiększoną przysadkę mózgową oraz obecność zatoki międzyjamistej dolnej (4B). Ponadto objaw zwisającego płata ciała modzelowatego (4A) i obniżony kąt mostowo-śródmózgowiowy poniżej 50° (4A).



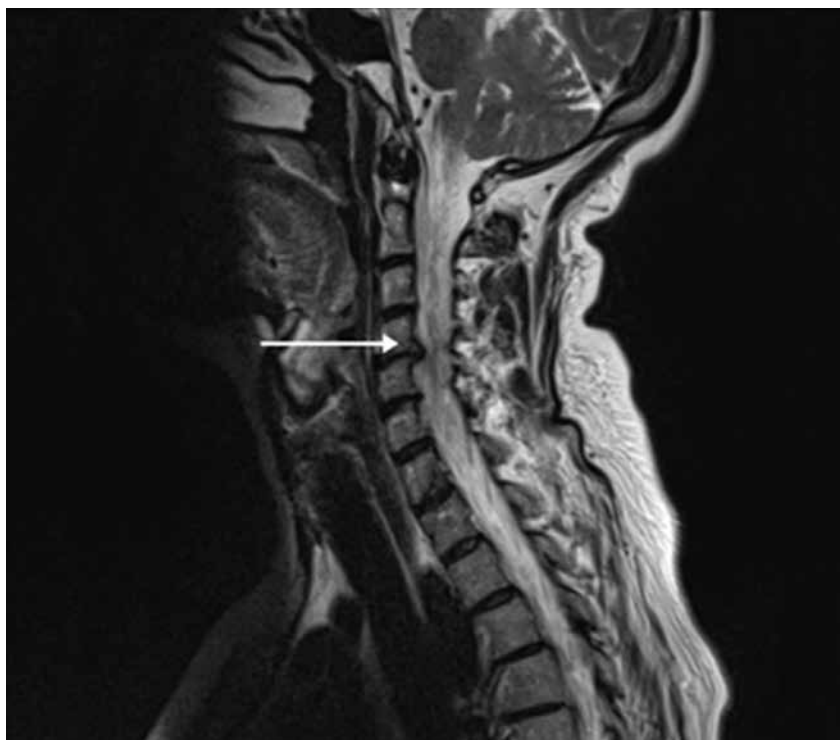
**RYCINA 5.**

Rezonans magnetyczny rdzenia kręgowego, sekwencja T2 *heavy* w płaszczyźnie podłużnej, poprzecznej i czołowej uwidaczniający miejsce przecieku płynu mózgowo-rdzeniowego pod więzadło tylne (strzałki).



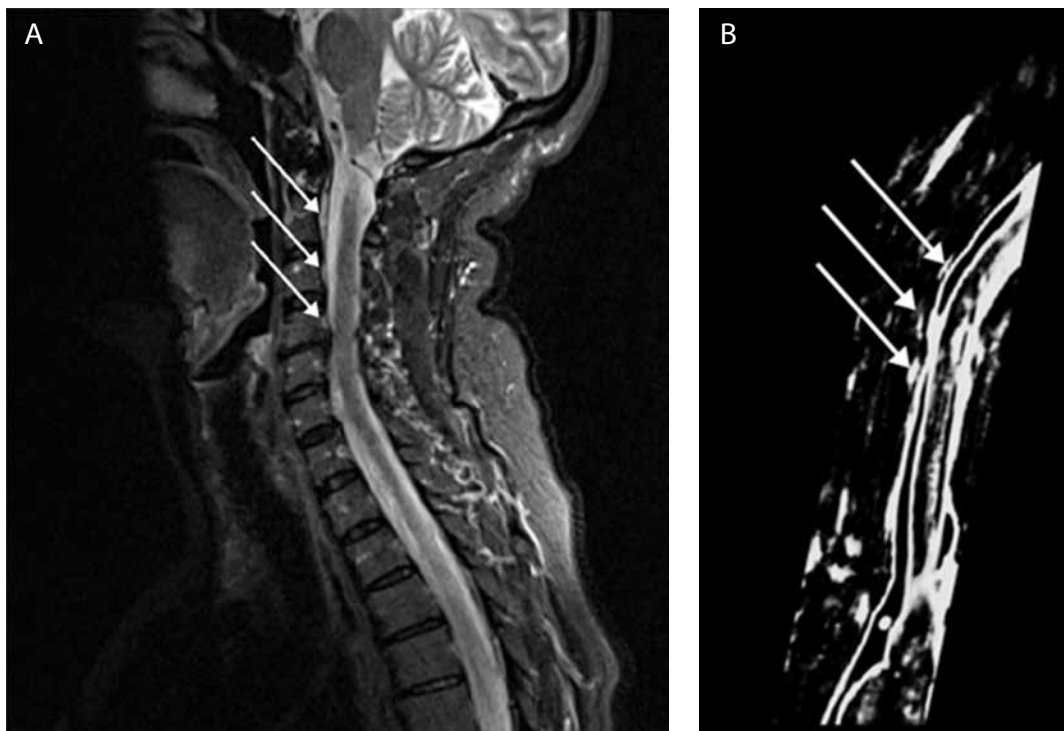
**RYCINA 6.**

Rezonans magnetyczny odcinka szyjnego kręgosłupa w płaszczyźnie podłużnej w sekwencji T2 bez kontrastu uwidaczniający szerokopodstawną wypuklinę na wysokości C4/C5 oraz osteofity będące najpewniej przyczyną uszkodzenia opony twardej i wycieku płynu mózgowo-rdzeniowego.



### RYCINA 7.

Rezonans magnetyczny odcinka szyjnego kręgosłupa w płaszczyźnie podłużnej w sekwencji T2 bez kontrastu (7A) i sekwencji T2 *heavy* (7B) uwidaczniający obecność płynu mózgowo-rdzeniowego pod więzadłem podłużnym tylnym (strzałki).



### LECZENIE

W większości przypadków choroba ma przebieg samoograniczający się. Czas potrzebny do ustąpienia objawów jest różny u każdego pacjenta. W postępowaniu zachowawczym należy zalecić reżim łóżkowy, nawadnianie drogą doustną bądź dożylną oraz podawanie kofeiny, jako leku zwężającego naczynia. W przypadku braku rezultatów podstawą leczenia jest zastosowanie nadtwardówkowo łąty z krwi. W tym celu wstrzykuje się do przestrzeni nadtwardówkowej kanału kręgowego ok. 10–20 ml własnej krwi pacjenta bezpieczniejsz w okolicę lędźwiową lub bezpośrednio na poziomie wycieku PMR pod kontrolą TK. Następnie pacjent umieszczany jest w pozycji Trendelenburga, w której pozostaje nawet do 24 h, tak aby podana krew mogła przemieścić się dogłowowo [8]. Procedurę tę można powtarzać wielokrotnie, aż do osiągnięcia trwałego efektu. Teoretycznie przyjmuje się, że im bliższe miejsce wycieku w stosunku do miejsca podania krwi, tym lepszy wynik leczenia. Dlatego też ważne staje się uwidocznienie w diagnostyce miejsca uszkodzenia opony twardej. W przypadkach opornych na leczenie, w których dolegliwości

uniemożliwiają funkcjonowanie, można rozważyć leczenie chirurgiczne, polegające na zszyciu, klipsowaniu czy użyciu kleju fibrynowego [8, 13].

### WNIOSKI

Uwidoczniono charakterystyczne cechy podciśnienia śródczaszkowego w badaniu MR mózgowia z kontrastem, jak również miejsce wycieku PMR w badaniu MR T2 *heavy* w odcinku szyjnym kręgosłupa. Najprawdopodobniej było ono spowodowane uszkodzeniem opony twardej przez wyrosła kostne na wysokości C4/C5 kręgosłupa szyjnego. Niewykluczone, że intermitujący wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego mógł być przyczyną prawidłowej wartości ciśnienia otwarcia PMR. Warto raz jeszcze wspomnieć, że u ok. 25% pacjentów ciśnienie otwarcia może być w granicach normy. Diagnostyka samoistnego ciśnienia śródczaszkowego powinna się opierać na wywiadzie klinicznym i obrazowaniu mózgu, jak również kanału kręgowego metodą rezonansu magnetycznego.



## Piśmiennictwo

1. Grimaldi D., Mea E., Chiapparini L. et al.: Spontaneous low cerebrospinal pressure: a mini review. *Neurol. Sci.* 2004; 25(supl. 3): S135-S137.
2. Stępień A.: Bóle głowy, patofizjologia, diagnostyka, leczenie. Wyd. 2. Medical Tribune, Warszawa 2017.
3. Duus P.: Diagnostyka topograficzna w neurologii. PZWL, Warszawa 1989.
4. Louis E.D., Mayer S.A., Rowland L.P.: *Merritt Neurologia*. Wyd. 13. Edra Urban & Partner, Wrocław 2018.
5. [online: [www.ichd-3.org](http://www.ichd-3.org)].
6. Whiteley W., Al-Shahi R., Warlow C.P. et al.: CSF opening pressure: Reference interval and the effect of body mass index. *Neurology* 2006; 67(9): 1690-1691.
7. Algin O., Taskapilioglu O., Zan E. et al.: Detection of CSF leaks with magnetic resonance imaging in intracranial hypotension syndrome. *J. Neuroradiol.* 2011; 38(3): 175-177.
8. Inamasu J., Nakatsukasa M.: Blood patch for spontaneous intracranial hypotension caused by cerebrospinal fluid leak at C1-2. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2007; 109(8): 716-719.
9. Shah L.M., McLean L.A., Heilbrun M.E. et al.: Intracranial hypotension: improved MRI detection with diagnostic intracranial angles. *Am. J. Roentgenol.* 2013; 200(2): 400-407.
10. Farb R.I., Forghani R., Lee S.K. et al.: The venous distension sign: a diagnostic sign of intracranial hypotension at MR imaging of the brain. *Am. J. Neuroradiol.* 2007; 28(8): 1489-1493.
11. Alcaide-Leon P., López-Rueda A., Coblentz A. et al.: Prominent Inferior Intercavernous Sinus on Sagittal T1-Weighted Images: A Sign of Intracranial Hypotension. *Am. J. Roentgenol.* 2016; 206(4): 817-822.
12. Kranz P.G., Amrhein T.J., Choudhury K.R. et al.: Time-Dependent Changes in Dural Enhancement Associated With Spontaneous Intracranial Hypotension. *Am. J. Roentgenol.* 2016; 207(6): 1283-1287.
13. Tyagi A.: Management of spontaneous intracranial hypotension. *Pract. Neurol.* 2016; 16(2): 87.

# Związek migreny ze zmianami strukturalnymi w mózgu

The correlation between migraine and structural lesions in the brain

**Ilek. Natalia Smolińska, dr hab. n. med. Maria Łukasik**

Klinika Neurologii,

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Wojciech Kozubski

## STRESZCZENIE

Migrena jest schorzeniem nieuleczalnym, zazwyczaj o przebiegu przewlekłym z okresami zaostrzeń. W powszechnej opinii uchodzi za chorobę łagodną, która tylko w wyjątkowych sytuacjach powoduje utrwalony deficyt neurologiczny. Większa dostępność badań metodą rezonansu magnetycznego wskazuje jednak, że w mózgowiu chorych z migreną, przede wszystkim kobiet cierpiących na migrenę z aurą, częściej niż w populacji ogólnej obserwuje się zmiany ogniskowe w istocie białej, które przypuszczalnie mogą być efektem dysfunkcji naczyń mózgowych, m.in. na poziomie śródbłonna. Za etiologią niedokrwienną powyższych zmian przemawia pewne podobieństwo zmian obserwowanych w migrenie oraz w mikroangiopatii mózgowej. Przedmiotem kontrowersji pozostaje nadal związek migreny ze zmianami strukturalnymi w istocie szarej, a także z poszerzeniem przestrzeni okołonaczyniowych i mikrokrwotokami. Rozbieżności w wynikach badań wskazują na konieczność prowadzenia prac wielośrodkowych, o spójnej metodologii i na dużych grupach chorych.

**Słowa kluczowe:** migrena, mózg, zmiany strukturalne, mikroangiopatia

*Adres do korespondencji:*

**dr hab. n. med. Maria Łukasik**

Klinika Neurologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

60-635 Poznań, ul. Przybyszewskiego 49

tel.: (61) 869-15-35, e-mail: mlukasik@ump.edu.pl

## ABSTRACT

Migraine is an incurable disease, usually of a chronic course with periods of exacerbation. It is generally considered to be a mild condition, which only in exceptional cases results in a permanent neurological deficit. The greater availability of magnetic resonance imaging indicates, however, that in the brain of a certain migraine population, mainly women suffering from migraine with aura, focal lesions in the white matter are more common than in the general population. It may be the result of cerebral vessel dysfunction, apparently at the endothelial level. Moreover, the ischemic etiology of the above-mentioned changes is suggested by some similarity of lesions observed in migraine and in cerebral microangiopathy. However, the relationship between migraine and structural changes in the gray matter, the dilatation of perivascular spaces and cerebral microhemorrhages remains controversial. Discrepancies in the research results indicate the necessity of multicenter studies, with consistent methodology and large groups of patients.

**Key words:** migraine, brain, structural lesions, microangiopathy

Migrena jest spowodowana nieprawidłową transmisją nocycyptywną w układzie trójdzielno-naczyniowym, przy czym przez lata uznawana była za chorobę, choć nieuleczalną, to – poza sytuacjami wyjątkowymi – łagodną w przebiegu i niepowodującą utrwalonych zmian strukturalnych w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Dopiero wprowadzenie badań metodą rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) do rutynowej diagnostyki bólów głowy ujawniło, że w mózgowiu chorych na migrenę, częściej niż w grupach kontrolnych, występują zmiany ogniskowe o różnej lokalizacji i obrazie. Istnieje coraz więcej dowodów na to, że migrena jest niezależnym czynnikiem ryzyka występowania w mózgowiu subklinicznych zmian strukturalnych [1, 2]. Ich etiologia nie została dotychczas wyjaśniona, jednak w świetle wyników przeprowadzonych badań biochemicznych, histologicznych, genetycznych oraz obrazowych wydaje się prawdopodobne, że zmiany te są pochodzenia naczyniowego, a opisywane w MR nieprawidłowości mogą być radiologicznym wykładnikiem mikroangiopatii.

Związek migreny z powstawaniem ogniskowego uszkodzenia mózgu należy rozpatrywać na trzech płaszczyznach:

- migrenowego udaru niedokrwiennego występującego w przebiegu napadu migreny
- migreny jako czynnika ryzyka udaru niedokrwiennego
- subklinicznych zmian ogniskowych stwierdzanych w badaniach obrazowych mózgu.

Ponieważ dwóm pierwszym zagadnieniom poświęcono prace przeglądowe w polskim piśmiennictwie [3, 4], w niniejszej publikacji podejmujemy próbę usystematyzowania informacji i podsumowania obecnego stanu wiedzy na temat zmian w mózgowiu, które uważa się za klinicznie nieme. Ich radiologiczny obraz jest bardzo zróżnicowany i obejmuje zlokalizowane w istocie białej ogniska o zwięk-

szonej intensywności sygnału w opcji T2-zależnej w badaniu MR, zmiany udaropodobne, poszerzenie okołonaczyniowych przestrzeni Virchowa-Robina, zanik tkanki nerwowej, zwłaszcza istoty szarej, a nawet mikrokrwawienia. Czym pod względem histologicznym są opisywane fenomeny radiologiczne? Czy mają znaczenie kliniczne i czy wpływają na rokowanie – oto pytania, które nadal pozostają przedmiotem badań i kontrowersji.

## ZMIANY OGNISKOWE W ISTOCIE BIAŁEJ

### Hiperintensywne ogniska w istocie białej mózgu

Ogniska hiperintensywne w obrazach T2-zależnych w istocie białej (WMH, *white matter hyperintensities*) są wykrywane u 11–24% populacji ogólnej po 60. r.ż. i u ponad 90% populacji po 80. r.ż., częściej u kobiet, a ich obecność koreluje z występowaniem czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, udaru mózgu, otępienia, a także zgonu [5–8].

Częstość występowania WMH u chorych na migrenę, szacowana na podstawie wielu badań, wynosi od 4% do 59% [1]. W badaniu populacyjnym CAMERA-1 (*Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis 1*) nie wykazano istotnych różnic ilościowych w WMH między osobami z migreną a grupą kontrolną, jednak ryzyko takich zmian zlokalizowanych podnamiotowo było większe u kobiet, przy czym nie miało związku z aurą, ale korelowało pozytywnie z częstością napadów migreny. W kolejnym badaniu obserwowano u chorych z migreną częstsze występowanie zmian podnamiotowych (4,4% u chorych vs 0,7% w grupie kontrolnej) [9]. W prospektywnym projekcie CAMERA-2, po okresie 9-letniej obserwacji, w grupie cho-

rych z migreną potwierdzono progresję w zakresie liczby i objętości głęboko położonych podnamiotowych WMH, ale tylko u kobiet i niezależnie od tego, czy cierpiały one na migrenę z aurą, czy bez aury [10]. W badaniu EVA (*The Epidemiology of Vascular Ageing*) wykazano istotnie więcej WMH u chorych z migreną, ale również u osób z bólami głowy o innej etiologii. Z kolei rezultaty prospektywnego populacyjnego badania ARIC (*Atherosclerosis Risk in Communities*) sugerowały większą objętość WMH u chorych z migreną bez aury i brak progresji tych zmian po 8–12 latach obserwacji. W metaanalizie Bashira i wsp., która jednak nie obejmowała badania ARIC, potwierdzono zwiększone ryzyko WMH u pacjentów z migreną z aurą (OR 1,68; 95% CI 1,07–2,65), ale nie u chorych z migreną bez aury [11].

### Nieme klinicznie zmiany udaropodobne

Nieme klinicznie zmiany udaropodobne (ILL, *infarct-like lesions*) są ogniskami niedającymi efektu masy, o intensywności sygnału zbliżonej do płynu mózgowo-rdzeniowego i wielkości 3–20 mm. Częstość ich występowania wynosi ok. 10% w populacji osób w wieku 60 lat, 28% po 75. r.ż. i jest większa u kobiet [12].

W dużych badaniach populacyjnych spójnie potwierdzono u chorych z migreną częstsze występowanie ILL podnamiotowo, zwłaszcza w mózdzku, u kobiet oraz u chorych z napadami aurycznymi. Z kolei Kurth i wsp. obserwowali zmiany o charakterze ILL przede wszystkim w głęboko położonych strukturach istoty szarej, nie potwierdzili natomiast, by typową lokalizacją zmian udaropodobnych były pień mózgu i mózdzek [13]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Bashira i wsp. nie potwierdzono większego ryzyka ILL u chorych z migreną, ale wykazano, że jest ono większe u pacjentów z migreną z aurą w porównaniu z ryzykiem obserwowanym w migrenie bez aury (OR 1,44; 95% CI 0,96–1,87) [11].

Przypuszcza się, że WMH i ILL są zmianami o etiologii niedokrwiennej, za czym przemawia m.in. pewne podobieństwo między lokalizacją ILL a umiejscowieniem, również w krążeniu tylnym, ognisk niedokrwiennych w przebiegu udaru migrenowego. Ponadto ryzyko wystąpienia udaru migrenowego, podobnie jak ryzyko niemych klinicznie zmian podnamiotowych, jest większe u kobiet.

Mimo braku badań autopsyjnych u chorych z migreną dysponujemy badaniami histopatologicznymi przeprowadzonymi *post mortem* u osób, u których przyżyciowo stwierdzono w mózgu obecność WMH. Zmiany te w badaniach histopatologicznych mają różnorodną morfologię: od

rozrzedzenia zrębu tkanki nerwowej, poprzez zwiększenie przestrzeni pozakomórkowej, lipohialinozę i zwłóknienie ściany naczyń, po gliozę, przerwanie ciągłości wyściółki oraz utratę aksonów. Zmiany te zakwalifikowano jako naczyniowe i uznano, że przyczyną tych procesów jest niedokrwienie i niedotlenienie tkanki nerwowej jako konsekwencja hipoperfuzji wywołanej przez zaburzoną regulację autonomiczną ściany naczyniowej, rozszczelnienie bariery krew–mózg, zmiany neurodegeneracyjne i angiopatię amyloidową [14]. Nie stwierdzono natomiast gliozy astrocytów ani przerwania ciągłości mieliny [15].

### ZANIK MÓZGU

Zanik mózgu definiuje się jako zmniejszenie jego objętości niezwiązane ze swoistym i z widocznym makroskopowo uszkodzeniem w przebiegu np. udaru czy urazu [16]. Jest naturalnym zjawiskiem towarzyszącym procesom starzenia. Badania wolumetryczne z użyciem rezonansu magnetycznego, wykorzystujące technikę morfometrii opartej na woksela (VBM, *voxel based morphometry*), pozwalają ocenić objętość określonych elementów mózgowia. Przeprowadzane u osób z migreną badania VBM mózgu wykazują mniejszą objętość istoty szarej przede wszystkim w korze zakrętu obręczy i wyspy, a także w korze czołowej, skroniowej, ciemieniowej, potylicznej, w mózdzku oraz w pniu mózgu [17–19]. Potwierdzono też ujemną korelację pomiędzy częstością napadów migreny i czasem trwania choroby a objętością istoty szarej [20]. Mechanizmy odpowiedzialne za to zjawisko nie są znane. Prawdopodobnie może być ono wynikiem wstecznej degeneracji aksonów, które biegną przez makroskopowo widoczne ogniska uszkodzenia istoty białej [17]. Inni badacze jako możliwą przyczynę zaniku wskazują nadmierną aktywność układów neuronalnych, zapalenie neurogenne lub ekscytotoksyczność [21, 22]. Możliwe jest też, że proces zaniku jest efektem przewlekłej i powtarzanej stymulacji struktur mózgu odpowiedzialnych za przewodzenie i przetwarzanie bólu [23]. Pelzer i wsp. opisali przypadek chorej ze stwierdzoną sporadyczną migreną hemiplegiczną, u której postępujący zanik mózgu został zahamowany przez włączenie leczenia profilaktycznego migreny [24]. Nie jest jednak jasne, czy zanik istoty szarej stanowi przyczynę, czy efekt powtarzanej stymulacji bólowej, tym bardziej że zjawisko to występuje również w innych zespołach bólowych, co może świadczyć o tym, że nie jest on cechą swoistą tylko dla migren [20]. Co więcej, w jednym z badań wykazano zwiększoną gęstość ciał komórek nerwowych w istocie szarej okołowodociągowej (PAG, *periaqueductal gray*) u pacjentów z migreną, szczególnie z aurą [17], a po-

nieważ PAG jest uważana za generator napadu migreny, odkrycie to przeczy teorii, w której zanik istoty szarej stanowi efekt przewlekłej stymulacji bólowej.

## POSZERZENIE PRZESTRZENI OKOŁONACZYNIOWYCH VIRCHOWA-ROBINA

Przestrzenie okołonaczyniowe Virchowa-Robina (PVS, *perivascular spaces*) to wypełnione płynem śródmiąższowym przestrzenie znajdujące się pomiędzy wypustkami opony miękkiej a przydanką tętnic i żył przesywających istoty szarej i białej mózgu. W badaniach obrazowych o wysokiej rozdzielczości PVS opisywane są jako struktury linijne, owalne lub okrągłe, izointensywne we wszystkich sekwencjach w stosunku do płynu mózgowo-rdzeniowego, z widocznym centralnie położonym naczyniem krwionośnym. W przeciwieństwie do udarów zatokowych przestrzenie okołonaczyniowe nie posiadają hiperintensywnego pierścienia w sekwencji T2 i FLAIR, a ich średnica nie przekracza 3 mm [16].

Przestrzenie okołonaczyniowe najczęściej zlokalizowane są w jądrach podstawy, wzdłuż tętnic soczewkowo-prążkowiowych oraz w istocie białej półkul mózgu i śródmózgowiu, rzadko natomiast w mózdzku. Odpowiadają one za drenaż płynu zewnątrzkomórkowego z komórek nerwowych i regulację jego odpływu do układu limfaticznego, a ponadto biorą aktywny udział w utrzymaniu homeostazy OUN i stanowią istotny element bariery krew-mózg. Wśród przyczyn poszerzenia przestrzeni okołonaczyniowych bierze się pod uwagę zaburzenia ultrastruktury śródbłonna, zwiększoną przepuszczalność ściany naczyniowej, dysfunkcję bariery krew-mózg, a także zaburzenia krążenia płynu śródmiąższowego oraz mózgowo-rdzeniowego [25]. Istnieją badania kliniczne, w których zaobserwowano pozytywną korelację pomiędzy migreną a występowaniem poszerzonych przestrzeni okołonaczyniowych, jednak w badaniu populacyjnym HUNT MRI tej zależności nie potwierdzono [26–28]. Poszerzone przestrzenie częściej też występują u dzieci z padaczką, a także z bólami głowy o różnej etiologii [27]. Przez długi czas poszerzone przestrzenie Virchowa-Robina uznawane były za zmiany łagodne, bez znaczenia klinicznego, jednak w ostatnich latach coraz częściej uważa się je za jeden z radiologicznych markerów choroby małych naczyń. Występowanie tych zmian jest silnie związane z wiekiem, nadciśnieniem tętniczym, miażdżycą, udarami zatokowymi oraz retinopatią cukrzycową, ponadto uznaje się je za jeden z charakterystycznych objawów radiologicznych autosomalnej mózgowej dominującej arteriopatii z pod-

korowymi zawałami i leukoencefalopatią (CADASIL, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*) [29–31].

## MIKROKRWOTOKI MÓZGOWE

Mikrokrwotoki mózgowie widoczne są w badaniu MR jako małe, okrągłe lub owalne, dobrze odgraniczone ogniska obniżonego sygnału, o średnicy 2–5 mm (maksymalnie do 10 mm) odpowiadające złogom hemosyderyny znajdującym się w makrofagach lub erytrocytach, które migrowały przez uszkodzoną ścianę naczynia do przestrzeni okołonaczyniowej [16]. Najbardziej czułą metodą obrazowania mikrokrwotoków jest wysokopolowe badanie MR w sekwencji GRE-T2\* oraz SWI [32].

Arkin i wsp. potwierdzili, że u osób starszych między 73. a 85. r.ż. z migreną bez aury istotnie częściej niż w grupie kontrolnej (14% vs 4%) występują podnamiotowe mikrokrwotoki. Co więcej, osoby z migreną i mikrokrwotokami częściej zapadały na udar mózgu. Wyniki te mogą sugerować istotny związek migreny z patologią małych naczyń [33]. W prospektywnej pracy Kurth i wsp. zaobserwowali zwiększoną częstość występowania udaru krwotocznego u kobiet z migreną z aurą, a Kuo i wsp. potwierdzili związek pomiędzy migreną i udarem krwotocznym, jednak nie wykazali różnic zależnych od płci, wieku i typu migreny [34, 35]. Przeprowadzona przez Sacco i wsp. metaanaliza potwierdziła zwiększone ryzyko wystąpienia krwotoku śródmózgowego u osób z migreną [36].

## MIGRENA JAKO WASKULOPATIA

Ponieważ występowanie migreny wiąże się z większym ryzykiem nie tylko udaru niedokrwinnego i krwotocznego, lecz także zawału mięśnia sercowego, choroby niedokrwiennej serca, migotania i trzepotania przedsionków, nadciśnienia tętniczego, a ponadto zakrzepicy żyłnej, naczyniopochodnego chromania, stanu przedzrzucawkowego, objawu Raynauda i zespołu Sneddon, o chorobie tej należy myśleć również w kontekście angiopatii [37–45]. Zależności te są szczególnie wyraźne u kobiet z napadami aurycznymi. W jednej z ostatnich metaanaliz potwierdzono, że u chorych na migrenę występuje zwiększone ryzyko późnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych [46].

Wspólnym mianownikiem tych schorzeń wydaje się zaburzona funkcja śródbłonna. Mimo że współczesna teoria obwodowej i ośrodkowej hipersensytyzacji odsuwa na

drugi plan znaczenie układu naczyniowego w patofizjologii migreny, wieloletnie badania na tym polu potwierdzają różnice w funkcjonowaniu śródbłonna naczyń mózgowych i systemowych u pacjentów z migreną, a niektórzy badacze wręcz uważają migrenę za uogólnioną waskulopatię [39, 47, 48]. Wyniki badań biochemicznych świadczą o zwiększonej u chorych na migrenę aktywności prozapalnej i prokoagulacyjnej śródbłonna, która może być zwiastunem zmian strukturalnych ściany naczyniowej. Zaburzenia dotyczą przede wszystkim szlaku powiązanego z syntezą tlenu azotu (NO) [39].

W grupie z migreną wykazano również większe stężenie w osoczu substancji, których głównym źródłem jest właśnie śródbłonek, m.in.: peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), czynnika von Willebranda, tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA), białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*), endoteliny 1, VEGF, interleukiny (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10 oraz histaminy [49–51].

W badaniach funkcjonalnych śródbłonna u chorych na migrenę wykorzystywano różnorodne techniki. Większość z nich opierała się na ocenie dylatacji tętnicy ramiennej (FMD, *flow-mediated dilatation*), tonometrii za pomocą amplitudy tętna (PAT, *pulse amplitude tonometry*) lub na ocenie rozszerzenia naczyń obwodowych w odpowiedzi na stymulację farmakologiczną. Niektórzy autorzy badali za pomocą cytometrii przepływowej zdolność regeneracji śródbłonna, oceniając ilościowo krążące komórki progenitorowe śródbłonna (EPC, *endothelial progenitor cells*) lub dojrzałe, złuszczone komórki endotelium, które są wykładnikiem jego uszkodzenia. O ile badania cytometryczne wydają się potwierdzać u osób z migreną mniejszą liczbę krążących EPC i większą komórek dojrzałych [52], o tyle wyniki prac z wykorzystaniem FMD, PAT czy farmakostymulacji są niespójne. Co prawda potwierdzono u pacjentów z migreną mniejszą FMD [53, 54], ale jednocześnie obserwowano zwiększoną FMD u pacjentów z migreną z aurą [55]. Z kolei badanie populacyjne HUNT 3 nie wykazało żadnego związku między FMD a migreną [56].

Z metodologicznego punktu widzenia ocena funkcji śródbłonna nie jest łatwa. Ponieważ w grupie badanej zazwyczaj dominują kobiety, na etapie projektu czy analizy statystycznej wskazane jest uwzględnienie m.in. takich zmiennych jak faza cyklu miesięczkowego czy status hormonalny, które istotnie wpływają na stan funkcjonalny endotelium. Zazwyczaj badania takie nie mają charakteru populacyjnego, zatem wprowadzenie kolejnych zmiennych do analizy wieloczynnikowej badań przekrojowych prowa-

dzonych na małych grupach może prowadzić do rozbieżnych wniosków.

Interesujące, że w porównaniu z badaniami nad funkcją śródbłonna, prace, w których określano sztywność tętnic poprzez ocenę szybkości fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) czy współczynnik wzmocnienia ciśnienia (AIx, *augmentation index*), są jednoznaczne. Wykazano w nich większe wartości badanych parametrów, co świadczy o mniejszej elastyczności naczyń tętnicznych u chorych z migreną [53, 57, 58]. Prawdopodobnym wyjaśnieniem tych różnic jest zaburzona struktura ściany naczyniowej. Stan taki może być efektem pierwotnej patologii wpisanej w patofizjologię migreny, np. zwiększonego napięcia układu współczulnego, ale nie można wykluczyć, że jest konsekwencją stosowania tryptanów i/lub pochodnych ergotaminy. Nie wiadomo też, czy czas trwania choroby oraz częstota i nasilenie napadów, a także płeć, wpływają na sztywność naczyń tętnicznych.

Ponadto opisane powyżej zmiany strukturalne w OUN chorych z migreną sugerują związek tego schorzenia z chorobą małych naczyń mózgowych. Opracowane w 2013 r. przez grupę STRIVE radiologiczne kryteria mikroangiopatii mózgowej wśród zmian typowych dla choroby oprócz nieodległych w czasie małych zawałów podkorowych i leukoarozy wymieniają opisywane również u chorych z migreną hiperintensywne ogniska w istocie białej o prawdopodobnie naczyniowym pochodzeniu, lakuny będące odpowiednikiem obserwowanych w migrenie niemych klinicznie zmian udaropodobnych, zanik mózgu, poszerzenie przestrzeni okołonaczyniowych, a także mikrokrwotoki [16]. Mikroangiopatia może być również uwarunkowana genetycznie. Do tych rzadkich schorzeń należą m.in. autosomalna lub recesywna mózgową dominująca arteriopatía z podkorowymi zawałami i leukoencefalopatią (CARASIL, *cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), w których obrazie klinicznym dominują bóle głowy o morfologii migrenowej, co może przemawiać za wspólnym podłożem patofizjologicznym i histopatologicznym migreny i mikroangiopatii mózgowej [59, 60]. Migrena, mimo że w pewnych grupach chorych powoduje nawet znaczny uszczerbek na zdrowiu, to w ogólnym ujęciu choroba o nieporównywalnie łagodniejszym przebiegu niż przewlekłe postępująca choroba małych naczyń mózgowych, która jest przyczyną udaru niedokrwienego i krwotocznego mózgu, otępienia, depresji, zaburzeń chodu, a w efekcie zwiększonej śmiertelności [61–63]. Co prawda kohortowe badanie HUNT nie wykazało, by migrena była związana ze zwiększoną śmiertelnością z powodu

chorób sercowo-naczyniowych ani z żadnych innych przyczyn [64], jednak w innych badaniach kohortowych, jak np. *Reykjavik Study* czy *Nurses' Health Study II*, potwierdzono zwiększone ryzyko zgonu, w tym z przyczyn naczyniowych, u chorych z migreną z aurą (OR 1,37; 95% CI 1,02–1,83) [42, 65]. Zatem pytanie, czy migrenę można zaliczyć do łagodnych mikroangiopatii, wciąż pozostaje otwarte.

## PODSUMOWANIE

Związek migreny z chorobami naczyniowymi nie budzi wątpliwości. Jest to szczególnie widoczne w populacji kobiet i w przypadku migreny z aurą. Ale już jednoznaczne stwierdzenie, że podłożem migreny jest uogólniona patologia naczyń, nie jest możliwe, choć istnieją przesłanki, które nie wykluczają takiej hipotezy. Również znaczenie kliniczne stwierdzanych u chorych z migreną zmian strukturalnych OUN pozostaje niejasne. Niestety badania nad aspektem

naczyniowym w patofizjologii migreny niejednokrotnie prowadzą do rozbieżnych wniosków, co sprawia duże problemy interpretacyjne. Wiele wskazuje na to, że przyczyna może tkwić w metodologii prowadzonych prac. Jest ona tak zróżnicowana, że przeprowadzenie metaanalizy wydaje się zadaniem bardzo ryzykownym i niejednokrotnie zaskakuje rezultatami. Mimo że migrena to choroba powszechna, większość badań prowadzona jest na małych grupach chorych, co uniemożliwia analizę wieloczynnikową uzyskanych wyników. Z kolei duże badania populacyjne w większości opierają się przede wszystkim na danych ankietowych lub systemowych, w których można podawać w wątpliwość już same kryteria rozpoznania migreny. Wydaje się, że dalsze prace w tym obszarze powinny skupić się na ujednoczeniu metod i narzędzi badawczych oraz prowadzeniu większej liczby badań wielośrodkowych umożliwiających rekrutację grup o odpowiedniej liczebności i badanych według spójnej metodologii.

## Piśmiennictwo

1. Bashir A., Lipton R.B., Ashina S. et al.: Migraine and structural changes in the brain: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 81: 1260-1268.
2. Kruit M.C., van Buchem M.A., Launer L.J. et al.: Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010; 30: 129-136.
3. Łukasik M., Kozubski W.: Udar kryptogeny – drożny otwór owalny – migrena z aurą: przypadkowa triada czy związek przyczynowo-skutkowy? Część II. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2012; 46: 169-175.
4. Kaźmierski R.: Migrenowy udar niedokrwienny mózgu. *Pol. Przegl. Neurol.* 2011; 7: 88-96.
5. Garde E., Mortensen E.L., Krabbe K. et al.: Relation between age-related decline in intelligence and cerebral white-matter hyperintensities in healthy octogenarians: a longitudinal study. *Lancet* 2000; 356: 628-634.
6. Vermeer S.E., Hollander M., van Dijk E.J. et al.: Silent Brain Infarcts and White Matter Lesions Increase Stroke Risk in the General Population: The Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003; 34: 1126-1129.
7. Sabayan B., van der Grond J., Westendorp R.G. et al.: Accelerated progression of white matter hyperintensities and subsequent risk of mortality: a 12-year follow-up study. *Neurobiol. Aging* 2015; 36: 2130-2135.
8. Hamedani A.G., Rose K.M., Peterlin B.L. et al.: Migraine and white matter hyperintensities: the ARIC MRI study. *Neurology* 2013; 81: 1308-1313.
9. Kruit M.C.: Migraine as a Risk Factor for Subclinical Brain Lesions. *JAMA* 2004; 291: 427.
10. Palm-Meinders I.H., Koppen H., Terwindt G.M. et al.: Structural Brain Changes in Migraine. *JAMA* 2012; 308: 1889.
11. Bashir A., Lipton R.B., Ashina S. et al.: Migraine and structural changes in the brain: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 81: 1260-1268.
12. Vermeer S.E., Koudstaal P.J., Oudkerk M. et al.: Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002; 33: 21-25.
13. Kurth T., Mohamed S., Maillard P. et al.: Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ* 2011; 342: c7357.
14. Young V.G., Halliday G.M., Kril J.J.: Neuropathologic correlates of white matter hyperintensities. *Neurology* 2008; 71: 804-811.
15. Aradi M., Schwarcz A., Perlaki G. et al.: Quantitative MRI studies of chronic brain white matter hyperintensities in migraine patients. *Headache* 2013; 53: 752-763.
16. Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al.: Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013; 12: 822-838.
17. Rocca M.A., Ceccarelli A., Falini A. et al.: Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke* 2006; 37: 1765-1770.
18. Valfrè W., Rainero I., Bergui M. et al.: Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008; 48: 109-117.
19. Palm-Meinders I.H., Arkink E.B., Koppen H. et al.: Volumetric brain changes in migraineurs from the general population. *Neurology* 2017; 89: 2066-2074.
20. Kim J.H., Suh S.I., Seol H.Y. et al.: Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxel-based morphometry study. *Cephalalgia* 2008; 28: 598-604.
21. Pietrobon D., Striessnig J.: Neurobiology of migraine. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4: 386-398.
22. Waeber C., Moskowitz M.A.: Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology* 2005; 64: S9-S15.
23. Schmidt-Wilcke T., Gänssbauer S., Neuner T. et al.: Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia* 2008; 28: 1-4.
24. Pelzer N., Hoogveen E.S., Ferrari M.D. et al.: Brain atrophy following hemiplegic migraine attacks. *Cephalalgia* 2018; 38: 1199-1202.

25. Kwee R.M., Kwee T.C.: Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radiographics* 2007; 27: 1071-1086.
26. Rollins N.K., Deline C., Morriss M.C.: Prevalence and clinical significance of dilated Virchow-Robin spaces in childhood. *Radiology* 1993; 189: 53-57.
27. Biedroń A., Steczkowska M., Kubik A. et al.: Dilatation of Virchow-Robin spaces in children hospitalized at pediatric neurology department. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2014; 48: 39-44.
28. Husøy A.K., Indergaard M.K., Honningsvåg L.M. et al.: Perivascular spaces and headache: A population-based imaging study (HUNT-MRI). *Cephalalgia* 2016; 36: 232-239.
29. Heier L.A., Bauer C.J., Schwartz L. et al.: Large Virchow-Robin spaces: MR-clinical correlation. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 1989; 10: 929-936.
30. Zhu Y.C., Tzourio C., Soumaré A. et al.: Severity of dilated Virchow-Robin spaces is associated with age, blood pressure, and MRI markers of small vessel disease: a population-based study. *Stroke* 2010; 41: 2483-2490.
31. Yao M., Hervé D., Jouvent E. et al.: Dilated perivascular spaces in small-vessel disease: a study in CADASIL. *Cerebrovasc. Dis.* 2014; 37: 155-163.
32. Greenberg S.M., Vernooij M.W., Cordonnier C. et al.: Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 165-174.
33. Arkink E.B., Terwindt G.M., de Craen A.J.M. et al.: Infratentorial Microbleeds: Another Sign of Microangiopathy in Migraine. *Stroke* 2015; 46: 1987-1989.
34. Kurth T., Kase C.S., Schürks M. et al.: Migraine and risk of haemorrhagic stroke in women: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 341: c3659.
35. Kuo C.Y., Yen M.F., Chen L.S. et al.: Increased risk of hemorrhagic stroke in patients with migraine: a population-based cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e55253.
36. Sacco S., Ornello R., Ripa P. et al.: Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2013; 44: 3032-3038.
37. Rose K.M., Wong T.Y., Carson A.P. et al.: Migraine and retinal microvascular abnormalities: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology* 2007; 68: 1694-1700.
38. Facchinetti F., Allais G., Nappi R.E. et al.: Migraine is a risk factor for hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study. *Cephalalgia* 2009; 29: 286-292.
39. Tietjen G.E.: Migraine as a Systemic Vasculopathy. *Cephalalgia* 2009; 29: 989-996.
40. Bigal M.E., Kurth T., Santanello N. et al.: Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology* 2010; 74: 628-635.
41. Wang Y.C., Lin C.W., Ho Y.T. et al.: Increased risk of ischemic heart disease in young patients with migraine: a population-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. *Int. J. Cardiol.* 2014; 172: 213-216.
42. Kurth T., Winter A.C., Heather Eliassen A. et al.: Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ* 2016; i2610.
43. Ikeda K., Kashihara H., Hosozawa K.I. et al.: Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005; 65: 1683; author reply 1683.
44. Schurks M., Rist P.M., Bigal M.E. et al.: Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 339: b3914-b3914.
45. Adelborg K., Szépligeti S.K., Holland-Bill L. et al.: Migraine and risk of cardiovascular diseases: Danish population based matched cohort study. *BMJ* 2018; k96.
46. Mahmoud A.N., Mentias A., Elgendy A.Y. et al.: Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. *BMJ Open* 2018; 8: e020498.
47. Rajan R., Khurana D., Lal V.: Interictal cerebral and systemic endothelial dysfunction in patients with migraine: a case – control study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2014; 86: 1253-1257.
48. Perko D., Pretnar-Oblak J., Šabovič M. et al.: Associations between cerebral and systemic endothelial function in migraine patients: a post-hoc study. *BMC Neurol.* 2011; 11: 146.
49. Hamed S.A., Hamed E.A., Ezz Eldin A.M. et al.: Vascular risk factors, endothelial function, and carotid thickness in patients with migraine: relationship to atherosclerosis. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2010; 19: 92-103.
50. Rodríguez-Osorio X., Sobrino T., Brea D. et al.: Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology* 2012; 79: 474-479.
51. Fidan I., Yüksel S., Ymir T. et al.: The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. *J. Neuroimmunol.* 2006; 171: 184-188.
52. Lee S.T., Lee S., Chu K. et al.: Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology* 2008; 70: 1510-1517.
53. Vanmolkot F.H., Van Bortel L.M., de Hoon J.N.: Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology* 2007; 68: 1563-1570.
54. Yetkin E., Ozisik H., Ozcan C. et al.: Increased dilator response to nitrate and decreased flow-mediated dilatation in migraineurs. *Headache* 2007; 47: 104-110.
55. Vernieri F., Moro L., Altamura C. et al.: Patients with migraine with aura have increased flow mediated dilation. *BMC Neurol.* 2010; 10: 18.
56. Larsen J.S., Skaug E.A., Wisløff U. et al.: Migraine and endothelial function: The HUNT3 Study. *Cephalalgia* 2016; 36: 1341-1349.
57. Ikeda K., Hirayama T., Iwamoto K. et al.: Pulse wave velocity study in middle-aged migraineurs at low cardiovascular disease risk. *Headache* 2011; 51: 1239-1244.
58. Schillaci G., Sarchielli P., Corbelli I. et al.: Aortic stiffness and pulse wave reflection in young subjects with migraine: A case-control study. *Neurology* 2010; 75: 960-966.
59. Fukutake T.: Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL): from discovery to gene identification. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2011; 20: 85-93.
60. Mehndiratta P., Manjila S., Ostergard T. et al.: Cerebral amyloid angiopathy-associated intracerebral hemorrhage: pathology and management. *Neurosurg. Focus* 2012; 32: E7.
61. Pantoni L.: Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 689-701.
62. Rensma S.P., van Sloten T.T., Launer L.J. et al.: Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2018; 90: 164-173.
63. Conijn M.M.A., Kloppenborg R.P., Algra A. et al.: Cerebral small vessel disease and risk of death, ischemic stroke, and cardiac complications in patients with atherosclerotic disease: the Second Manifestations of ARterial disease-Magnetic Resonance (SMART-MR) study. *Stroke* 2011; 42: 3105-3109.
64. Åsberg A.N., Stovner L.J., Zwart J.A. et al.: Migraine as a predictor of mortality: The HUNT study. *Cephalalgia* 2015; 36: 351-357.
65. Gudmundsson L.S., Scher A.I., Aspelund T. et al.: Migraine with aura and risk of cardiovascular and all cause mortality in men and women: prospective cohort study. *BMJ* 2010; 341: c3966.



# Objawy kliniczne migreny przedsionkowej

## Clinical symptoms of vestibular migraine

**prof. dr hab. n. med. Krystyna Mitosek-Szewczyk<sup>1</sup>, lek. Anna K. Szewczyk<sup>2</sup>,  
dr n. med. Ewa Wierzchowska-Cioch<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Klinika Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 4 w Lublinie

<sup>3</sup> Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Leczenia Udarów Mózgu, Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki im. Papieża Jana Pawła II w Zamościu

### STRESZCZENIE

Migrena przedsionkowa (VM) jest najczęstszą przyczyną epizodycznych zawrotów głowy występujących zarówno u dorosłych, jak i dzieci. Patomechanizm VM dotychczas nie został do końca poznany. Klasyfikacji migreny przedsionkowej dokonuje się całkowicie na podstawie klinicznych objawów zgłaszanych przez pacjenta. Dokładna diagnoza VM stanowi nadal duże wyzwanie dla lekarzy klinicystów. Biorąc pod uwagę wysokie rozpowszechnienie migreny przedsionkowej i jej duży wpływ na jakość życia pacjentów, niezbędne są dalsze badania mające na celu zrozumienie procesu chorobowego oraz optymalizację opieki nad pacjentami.

**Słowa kluczowe:** migrena przedsionkowa, ból głowy, zawroty głowy

### ABSTRACT

Vestibular migraine (VM) is the most common cause of episodic dizziness occurring in both adults and children. The pathomechanism of VM has not been fully understood so far. Vestibular migraine is classified only on the basis of clinical symptoms reported by the patient. The accurate diagnosis of VM is still a big challenge for clinicians. With the high prevalence of vestibular migraine and the high impact of the disease on the quality of life of patients, it is necessary to further understand the disease process and optimize the patient care.

**Key words:** vestibular migraine, headache, dizziness, vertigo

*Adres do korespondencji:*

prof. dr hab. n. med. Krystyna Mitosek-Szewczyk  
Klinika Neurologii Dziecięcej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie  
20-093 Lublin, ul. prof. Antoniego Gębali 6

## ZAWROTY GŁOWY

Zawroty są subiektywnym objawem nieprawidłowego funkcjonowania jednego z elementów układu równowagi, przekazującego sygnały z różnych okolic ciała do odpowiednich ośrodków zlokalizowanych w mózgu. Trzy główne składowe tego układu to:

1. Narząd wzroku pozwalający na ustalenie położenia oraz poruszania się ciała w przestrzeni.
2. Receptory czuciowe zlokalizowane w skórze, mięśniach oraz stawach (proprioceptory) przesyłające informacje dotyczące ułożenia i poruszania kończyn i innych części ciała.
3. Ucho wewnętrzne zawierające błędnik wraz z układem przedsionkowym odpowiedzialne za utrzymanie prawidłowej postawy i równowagi.

Zawroty są objawem, u którego podłoża leżą zaburzenia funkcji układu przedsionkowego; same w sobie nie stanowią jednostki chorobowej. Nieprawidłowości te obejmują błędnik, jego unerwienie obwodowe, czyli nerw przedsionkowy, oraz ośrodki w pniu mózgu, mózdzku, jądrach podkorowych i korze mózgowej.

Zawroty głowy dzieli się na dwa odmienne typy dolegliwości:

- zawroty prawdziwe (*vertigo*) – uczucie niestabilności podłoża, falowania, ruchu własnego ciała (zawroty **układowe**) jako efekt uszkodzenia narządu przedsionkowego wynikający z zakłócenia przekazywania bodźców nerwowych pomiędzy narządem przedsionkowym a jądrami przedsionkowymi w pniu mózgu
- niebędące zawrotami (*dizziness*) niespecyficzne objawy – wrażenie oszołomienia (*lightheadedness*), osłabienia, stan przedomdleniowy, zawroty ośrodkowe (**nieukładowe**) – zakłócenie interpretacji informacji na poziomie jąder przedsionkowych.

Według różnych źródeł zawroty występują z różną częstością, przy czym należą do jednych z najczęściej zgłaszanych dolegliwości przez pacjentów. Badania Brandta i wsp. [1], obejmujące 4790 pacjentów, potwierdziły, że największą grupę (18,3%) stanowią chorzy z łagodnymi położeniowymi zawrotami głowy. Kolejna grupa, której odsetek sięgał 15,9%, to pacjenci z lękowymi zaburzeniami posturalnymi. Uszkodzenie części ośrodkowej narządu przedsionkowego stanowiło 13,5%, migrena przedsionkowa – 9,6%, zapalenia nerwu przedsionkowego – 7,9%, a 4,2% zawrotów miało nieustaloną etiologię.

W innych badaniach [2] zawroty głowy będące następstwem uszkodzenia obwodowego narządu przedsionko-

wego stanowiły 44%, zawroty wynikające z uszkodzenia ośrodkowego narządu przedsionkowego – 11%, a zawroty o podłożu psychicznym – 16%.

## MIGRENA PRZEDSIONKOWA

Współwystępowanie objawów zawrotów głowy z bólami głowy to zjawisko często obserwowane przez neurologów klinicznych. Korelacji objawów przedsionkowych z migreną zostało poświęconych kilka badań [3–5]. Używano różnych terminów, aby opisać tę kombinację zdarzeń, m.in.: *migrenowe zawroty głowy*, *zawroty głowy związane z migreną*, *migrena przedsionka*, *zawroty głowy czy łagodny napadowy zawrót głowy*. W 1999 r. Dieterich i Brandt [6] po raz pierwszy użyli terminu *migrena przedsionkowa* (VM, *vestibular migraine*).

W II edycji Klasyfikacji Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (IHS, *International Headache Society*) jako *vertigo* określano objawy migreny podstawnej. Termin *migrena przedsionkowa* pojawia się dopiero w III edycji IHS, w dodatku (ICHD). *Migrena przedsionkowa* to obecnie przyjęta nazwa objawów przedsionkowych przyczynowo związanych z migreną. IHS i Międzynarodowe Towarzystwo Neurologii im. Barany'ego opracowały uzgodniony dokument zawierający kryteria diagnostyczne dla VM, co zostało uwzględnione w dodatku do nowej klasyfikacji [7].

Migrena przedsionkowa jest odmianą migreny, w której oprócz objawów typowych dla tego schorzenia pojawiają się objawy przedsionkowe. Badania kliniczne wykazały, że dolegliwość ta występuje częściej u pacjentów z zawrotami głowy niż w dobranej pod względem płci i wieku grupie kontrolnej. Podobnie zawroty głowy pojawiają się częściej u pacjentów z migreną niż w grupie kontrolnej [4, 8, 9]. Uważa się, że migrena przedsionkowa jest najczęstszą przyczyną nawracających, spontanicznych zawrotów głowy. Szacunkowo rozpowszechnienie migreny przedsionkowej wynosi ok. 1% w całej populacji, a roczna prevalencja – 0,9% w populacji ogólnej i 11% u pacjentów z zawrotami głowy leczonych przez specjalistów [10, 11]. Ostatnie dane dotyczące chińskiej populacji wskazują na występowanie migreny przedsionkowej u 10,3% pacjentów z migreną [12]. Migrena przedsionkowa występuje od 1,5 do 5 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn [4].

Chociaż VM może się rozwijać w każdym wieku [4], to zazwyczaj dotyczy osób z długotrwałą historią migreny. Średnie opóźnienie rozpoznania tej postaci migreny wynosi 8,4 roku w stosunku do pierwszego ataku choroby [4]. U ko-

biet w okresie postmenopauzalnym ataki migreny przedsionkowej mogą zostać zastąpione izolowanymi atakami zawrotów głowy [13].

Dane epidemiologiczne potwierdzają, że objawy związane z migreną przedsionkową stanowią jedną z najczęstszych przyczyn zawrotów głowy zarówno u osób dorosłych, jak i dzieci [14]. Zawroty głowy występujące w dzieciństwie przebiegają bez bólu głowy i są to najczęściej łagodne zawroty głowy zwane zespołem prekursorowym migreny. Charakteryzują się krótkimi atakami trwającymi sekundy lub minuty i może im towarzyszyć oczopląs. Pojawiają się u dzieci ok. 4. r.ż. i w ciągu kilku lat zanikają lub przechodzą w migrenę przedsionkową [15].

Obserwacje kilku rodzin pomogły udokumentować rodzinne występowanie łagodnych zawrotów głowy u dzieci. Prawdopodobnie zawroty są dziedziczone autosomalnie dominująco z obniżoną penetracją u mężczyzn [16]. Stwierdzono, że charakterystyczne dla rodzinnej migreny przedsionkowej są *loci* na chromosomie 5q35 i dziedziczenie niejednorodne na chromosomie 22q12 [17].

W dodatku do 3. edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy z 2018 r. [7] uwzględniono kryteria diagnostyczne migreny przedsionkowej (poniżej). W przeprowadzonych dotychczas badaniach, w których brak wystarczających dowodów, przedstawione kryteria badawcze nie zostały jednoznacznie zweryfikowane.

## KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

Kryteria diagnostyczne migreny przedsionkowej [7]:

A1.6.6. Migrena przedsionkowa – kryteria diagnostyczne:

- A. Co najmniej 5 epizodów spełniających kryteria C i D.
- B. Obecne lub wcześniejsze występowanie migreny bez aury lub migreny z aurą
- C. Objawy przedsionkowe o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim, trwające od 5 min do 72 h.
- D. Co najmniej połowa epizodów jest związana z przynajmniej 1 z następujących 3 cech migreny:
  1. Ból głowy z co najmniej 2 z następujących 4 cech:
    - a. lokalizacja jednostronna
    - b. charakter pulsujący
    - c. umiarkowana lub ciężka intensywność
    - d. zaostrzenie przez rutynową aktywność fizyczną
  2. Światłowstręt i fonofobia
  3. Aura wzrokowa
- E. Żadne inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń.

Migrena przedsionkowa dzieli się na:

- spontaniczne zawroty głowy
- wewnętrzne zawroty głowy (fałszywe wrażenie ruchu własnego ciała)
- zewnętrzne zawroty głowy (fałszywe wrażenie wizualne, że otoczenie wiruje lub płynie).

Obejmuje również:

- pozorne zawroty głowy występujące po zmianie pozycji głowy
- zawroty głowy wywołane przez złożony lub duży ruchomy bodziec wzrokowy
- zawroty głowy wywołane ruchem głowy i występujące podczas jego wykonywania
- zawroty głowy wywołane ruchem głowy z towarzyszącymi nudnościami.

Zawroty głowy charakteryzuje uczucie zakłócenia orientacji przestrzennej. Innych ich form obecnie nie uwzględniono w klasyfikacji migreny przedsionkowej.

Objawy przedsionkowe są oceniane jako umiarkowane, gdy powodują zakłócenie, ale nie przerwanie codziennych aktywności życiowych, oraz poważne, gdy pacjent nie jest w stanie kontynuować codziennych czynności [18, 19]. Czas trwania epizodów zawrotów głowy jest bardzo zmienny. Około 30% pacjentów zgłasza epizody trwające minuty, u 30% ataki trwają godziny, a u kolejnych 30% – przez kilka dni. U pozostałych 10% ataki trwają tylko kilka sekund i występują wielokrotnie podczas ruchu głową, stymulacji wzrokowej lub po zmianie pozycji głowy. W tej grupie pacjentów czas trwania epizodu definiuje się jako całkowity okres, w którym krótkie ataki się powtarzają. Na drugim końcu spektrum znajdują się osoby, u których epizody mogą trwać nawet 4 tygodnie, przy czym po ustaniu ataku pacjenci w pełni powracają do zdrowia. Czas trwania epizodu rzadko przekracza u nich 72 h [20, 21].

Wystąpienie jednego objawu pozwala zaliczyć epizod do migreny przedsionkowej, jednak podczas kolejnych epizodów mogą się pojawiać inne objawy. Powiązane objawy mogą poprzedzać epizod, wystąpić w jego trakcie albo następować po nim.

U podłoża ataków migreny może leżeć stymulacja przedsionkowa, dlatego diagnoza różnicowa powinna obejmować inne zaburzenia przedsionkowe komplikowane przez nakładające się napady migreny. Przejściowe objawy słuchowe, nudności, wymioty, osłabienie i podatność na chorobę lokomocyjną mogą być związane z migreną przedsion-

kową, ale nie są uwzględniane jako kryteria diagnostyczne, ponieważ występują również w innych zaburzeniach przedsionkowych.

Diagnozę migreny przedsionkowej stawia się na podstawie objawów podmiotowych zgłaszanych przez pacjenta. Podobnie jak w przypadku migreny, w VM nie ma biologicznych markerów pomagających ustalić jej rozpoznanie.

Niestety wyniki takich testów, jak: posturografia, miogenne przedsionkowe potencjały wywołane (VEMP, *vestibular evoked myogenic potentials*) i badanie subiektywnego postrzegania pionu (SVV, *subjective visual vertical*), nie są jednoznaczne. Wyniki badania posturograficznego pacjentów z VM mogą wskazywać na zwiększone kołysanie postawy [22, 23]. W badaniu VEMP miogenne przedsionkowe potencjały wywołane są nieobecne, opóźnione lub wykazują zmniejszoną amplitudę [24–26]. Pomiar SVV u pacjentów z VM nie różni się od zarejestrowanych u osób zdrowych [27]. Zaleca się wykonanie badań audiometrycznego i elektroencefalograficznego (EEG) oraz rozważenie badania neuroobrazowego.

W okresie wolnym od napadów wyniki badania neurologicznego, audiometrycznego, funkcje przedsionkowe i EEG powinny być prawidłowe lub w granicach normy. Objawy i testy przedsionkowe mogą być nieprawidłowe krótko po ataku, ale nie są one wystarczające i specyficzne jako kryteria diagnostyczne. W okresie wolnym od objawów głębokie nieprawidłowości, takie jak ciężki ubytek słuchu i całkowita jednostronna lub obustronna utrata funkcji przedsionków, zwykle skłaniają do ustalenia innego rozpoznania [20].

Rozpoznanie migreny przedsionkowej opiera się na nawracających objawach przedsionkowych z historią migreny bez aury lub z aurą oraz na czasowym powiązaniu objawów przedsionkowych i objawów migreny. Ważne jest wykluczenie innych przyczyn prowokujących te objawy.

Diagnostyka różnicowa obejmuje: chorobę Ménière'a, migrenę z aurą z pnia mózgu, łagodne napadowe zawroty głowy, przemijające ataki niedokrwienne (TIA, *transient ischemic attack*), przedsionkowe paroksyzmy, psychogenne zawroty głowy i migrenę indukowaną aktywacją przedsionków.

W pierwszym roku po wystąpieniu objawów różnicowanie między chorobą Ménière'a a migreną przedsionkową może stanowić duże wyzwanie. Choroba Ménière'a może być monosymptomatyczna – we wczesnym jej stadium występują tylko objawy przedsionkowe. Należy podkreślić, że mi-

grena pojawia się dwa razy częściej u pacjentów z chorobą Ménière'a niż w grupie kontrolnej. Wielu pacjentów z cechami choroby Ménière'a zgłasza migrenę przedsionkową. Udokumentowano, że migrena i choroba Ménière'a mogą być dziedziczone jako klaster objawów [28]. Chorobę Ménière'a i migrenę przedsionkową można również rozpatrywać jako część szerokiego spektrum zaburzeń o możliwym wspólnym dziedziczeniu genetycznym [29]. Cechą różnicującą obie jednostki są zaburzenia słuchu. W migrenie przedsionkowej mogą wystąpić wahania ubytku słuchu i szumy uszne, przy czym ubytek słuchu nie jest głęboki. Atakom choroby Ménière'a niejednokrotnie towarzyszą bóle migrenowe, światłowstręt, a nawet aura migrenowa [30]. Nadal niejasny pozostaje związek patofizjologiczny między migreną przedsionkową a chorobą Ménière'a.

Diagnozę choroby Ménière'a należy ustalić w przypadku spełnienia kryteriów jej rozpoznania, przede wszystkim udokumentowanego w badaniu audiometrycznym ubytku słuchu (nawet w sytuacji, gdy objawy migreny pojawiają się podczas ataków przedsionkowych). Tylko u pacjentów, u których występują dwa różne rodzaje ataków, mianowicie jeden spełniający kryteria migreny przedsionkowej, a drugi – choroby Ménière'a, trzeba ustalić jednocześnie oba rozpoznania [7].

Kryteria diagnostyczne migreny z aurą z pnia mózgu obejmują [7]:

- A. Ataki spełniające kryteria migreny z aurą i kryterium B (poniżej).
- B. Aura z obydwoma objawami z poniższych:
  1. Co najmniej 2 z następujących w pełni odwracalnych objawów z pnia mózgu:
    - a. dyzartria
    - b. zawroty głowy (*vertigo*)
    - c. szum w uszach
    - d. osłabienie słuchu
    - e. podwójne widzenie
    - f. ataksja niezwiązana z deficytem sensorycznym
    - g. obniżony poziom świadomości (GCS < 13).
  2. Brak objawów motorycznych lub z siatkówki.

Należy zaznaczyć, że tylko niewielka część pacjentów z migreną przedsionkową doświadcza zawrotów głowy zdefiniowanych jako objawy aury w czasie 5–60 min. Jeszcze mniejsza grupa cierpi na zawroty głowy bezpośrednio przed bólem głowy zgodnie z kryteriami przyjętymi dla aury z bólem głowy.

Aż 60% pacjentów z migreną z aurą z pnia mózgu zgłasza zawroty, jednak do ustalenia rozpoznania konieczna jest jeszcze

obecność 2 objawów z pnia mózgu – objawów wzrokowych oraz czuciowych lub dysfatorycznych. Okazuje się, że kryteria te spełnia mniej niż 10% pacjentów z migreną przedsionkową.

Należy zaznaczyć, że migrena przedsionkowa i migrena z aurą z pnia mózgu nie są równoznaczne, chociaż u pacjentów mogą występować jednocześnie objawy spełniające kryteria diagnozy dla obu zaburzeń [22, 31].

Kryteria diagnostyczne łagodnych napadów zawrotów głowy obejmują [7]:

- A. Co najmniej 5 ataków spełniających kryteria B i C.
- B. Zawroty głowy występujące bez ostrzeżenia, o maksymalnym nasileniu na początku, ustępujące spontanicznie po minutach do godzin bez utraty przytomności.
- C. Co najmniej 1 z 5 następujących powiązanych objawów lub oznak:
  1. oczopląs
  2. ataksja
  3. wymioty
  4. błądź
  5. lęklność.
- D. Prawidłowe badanie neurologiczne i audiometryczne, a także prawidłowe funkcje przedsionkowe między atakami.
- E. Żadne inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń.

Łagodne napadowe zawroty głowy są zespołem prekursorowym migreny. Zaburzenia tego typu występują u dzieci, a ich pierwsze objawy pojawiają się w wieku 2–4 lat. Łagodne napadowe zawroty głowy występują w grupach, czyli klastarach, w ciągu kilku dni. Zanikają ok. 8. r.ż.

Nie ma ograniczenia wiekowego występowania migreny przedsionkowej, może się ona przejawiać pozytywnymi zawrotami głowy lub naśladować łagodne napadowe zawroty. Pomocna w różnicowaniu łagodnych napadów zawrotów głowy może być obserwacja oczopląsu w trakcie fazy ostrej. W migrenie przedsionkowej oczopląs zazwyczaj występuje trwale w trakcie ataku.

Diagnoza VM wymaga 5 epizodów zawrotów głowy pojawiających się bez ostrzeżenia i ustępujących spontanicznie po minutach lub godzinach. Wyniki badań neurologicznego, audiometrii, EEG oraz funkcji przedsionkowych między napadami są prawidłowe.

Tylko u dzieci z innymi rodzajami ataków zawrotów głowy, np. z krótkotrwałymi epizodami trwającymi mniej niż 5 min

lub epizodami dłuższymi niż 5 min, należy postawić obie diagnozy [22, 31].

Przemijające ataki niedokrwienne powinno się rozważyć u pacjentów w podeszłym wieku z naczyniowymi czynnikami ryzyka. Objawy zachorowania mają nagły początek, a całkowita historia ataków choroby jest krótsza niż rok. Ustalenie rozpoznania wymaga wykonania dodatkowych badań – ultrasonografii dopplerowskiej lub angiografii [22, 31].

W diagnostyce różnicowej powinniśmy również wziąć pod uwagę przedsionkowe paroksyzmy. Jest to kontrowersyjne schorzenie spowodowane prawdopodobnie uciskiem naczyniowym na nerw przedsionkowy. W efekcie pojawiają się krótkie ataki zawrotów głowy trwające od jednej do kilku sekund, które powtarzają się kilka razy dziennie. Skutecznym leczeniem wspierającym postawienie tej diagnozy jest podanie karbamazepiny [22, 31].

Wyodrębnia się również psychogenne zawroty głowy. Powodują je lęk i depresja, przy czym mogą je komplikować zaburzeniami równowagi. Prowokacja sytuacyjna, intensywna aktywacja autonomiczna, myśli katastroficzne i osobowość lękliwa (unikająca) są czynnikami wywołującymi niepokój i związane z nimi zawroty głowy. Sugeruje się, że ponad 50% pacjentów z migreną przedsionkową cierpi na współistniejącą chorobę psychiczną [22, 31–33].

Wyróżnia się również migrenę wywołaną aktywacją przedsionka. Zawroty głowy powoduje stymulacja kaloryczna, która często, szczególnie u pacjentów z migreną, wywołuje także ataki migreny w trakcie kolejnych 24 h. Napady migreny u osób podatnych na nie mogą być efektem wtórnym do aktywacji przedsionkowej, a nie jej przyczyną. Prawdopodobnie wysoki wskaźnik bólów głowy i inne objawy migreny podczas ataków choroby Ménière'a można wytłumaczyć tym samym mechanizmem [22, 34].

Objawy migreny podczas zawrotów głowy nie dowodzą jednoznacznie diagnozy migreny przedsionkowej, toteż zawsze trzeba brać pod uwagę inne potencjalne przyczyny.

Od dawna wiadomo, że niektóre czynniki mogą prowokować epizod migreny i być wskazówką diagnostyczną. Należą do nich: miesiączka, stres, brak snu, odwodnienie i niektóre pokarmy. Z uwagi na to, że ich wrażliwość i specyficzność nie zostały jeszcze odpowiednio przebadane, nie uwzględniono ich jako kryteriów diagnostycznych migreny przedsionkowej.

## BADANIA KLINICZNE

Ponieważ mechanizmy leżące u podstaw VM nie zostały do końca poznane, w postępowaniu farmakologicznym stosuje się różne rodzaje substancji. W leczeniu migreny przedsionkowej można zastosować typowe zabiegi abortyjne, leczenie doraźne i profilaktyczne.

Leczeniu migreny przedsionkowej poświęcono tylko kilka randomizowanych badań, w których rozważano doraźne i profilaktyczne leczenie ataku.

W leczeniu doraźnym stosuje się leki przeciwmigrenowe, przeciwdepresyjne i przeciwwymiotne.

W ramach leczenia doraźnego badano zastosowanie tryptanów. W badaniu z użyciem zolmitryptanu (5 mg) obejmującym małą grupę pacjentów z migreną przedsionkową (n = 10) lek okazał się skuteczny u 38% z nich, natomiast u 22% osób wykazano poprawę po podaniu placebo [35]. Badanie z zastosowaniem ryzatryptanu (podwójnie ślepe, randomizowane, kontrolowane placebo) dowiodło również skuteczności tego leku, szczególnie przy bodźcach prowokujących objawy przedsionkowe, takich jak obroty czy próba kaloryczna [36].

Pozytywna reakcja na leki przeciwmigrenowe może wspierać podejrzenia migreny przedsionkowej, nie jest jednak wiarygodnym kryterium dla ustalenia rozpoznania.

Przykłady doraźnego postępowania terapeutycznego, odnoszącego się do migreny przedsionkowej, znajdują się w raportach przypadków, publikacjach retrospektywnych badań kohortowych oraz prób otwartych.

W leczeniu profilaktycznym VM wykorzystuje się: propranolol, bisoprolol, flunaryzynę i metoprolol.

Przeprowadzono kilka prób dotyczących profilaktyki VM. Baier i wsp. [37] dokonali oceny retrospektywnej badania wpływu terapii profilaktycznej obejmującego grupę 100 pacjentów z VM. 74 pacjentów było leczonych profilaktycznie, a 26 otrzymywało placebo. Wszyscy pacjenci leczeni profilaktycznie zgłaszali skrócenie czasu trwania, intensywności i częstotliwości występowania epizodów zawrotów głowy po zastosowaniu następujących leków: metoprololu (49 pacjentów, 69%; mediana dawki 150 mg) lub propranololu (6 pacjentów, 31%; mediana dawki 160 mg), kwasu walproinowego (6 pacjentów, 8%; mediana dawki 600 mg), topiramatu (6 pacjentów, 8%; mediana dawki 50 mg),

ekstraktu z lepiężnika (4 pacjentów, 5%; mediana dawki 50 mg), lamotryginy (3 pacjentów, 4%; mediana dawki 75 mg), amitryptyliny (2 pacjentów, 100 mg i 75 mg), flunaryzyny (1 pacjent, 5 mg), magnezu (3 pacjentów, mediana dawki 400 mg). W grupie kontrolnej zastosowano zmianę trybu życia i diety [33, 38].

Przeprowadzono również badanie 48 pacjentów z migreną przedsionkową, w którego trakcie przez 12 tygodni przyjmowali oni flunaryzynę 10 mg dziennie lub betahistynę 16 mg dziennie, a jednocześnie wykonywali ćwiczenia przedsionkowe. Flunaryzyna zmniejszyła częstotliwość i nasilenie zawrotów głowy w podobnym stopniu jak betahistyna. Dodatkowo jednak efektami ubocznymi stosowania flunaryzyny były przyrost masy ciała oraz senność [39]. Flunaryzyna w dawce 10 mg dziennie jest skuteczna u pacjentów, u których występują znaczne objawy przedsionkowe.

W ocenie retrospektywnej 61 pacjentów z migreną przedsionkową odnotowano nieco wyższy wskaźnik odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu propranololu (73%) niż cynaryzyny (68%) [40]. W kolejnym otwartym, retrospektywnym badaniu przez 4 miesiące stosowano 100 mg lamotryginy dziennie u 19 pacjentów z VM, w tym 13 kobiet i 6 mężczyzn. Częstość zawrotów i bólów głowy się zmniejszyła, ale wyniki nie były istotne statystycznie [41].

W ramach terapii migreny przedsionkowej przeprowadza się różne próby z zastosowaniem leków skutecznych w leczeniu migreny i zawrotów głowy. Warto podkreślić, że wykonane próby oceniające wyniki leczenia VM w małej grupie chorych i z często nieprawidłowo ustalonym rozpoznaniem nie dają jednoznacznej odpowiedzi, które leki są naprawdę skuteczne.

Okazuje się, że zastosowanie rehabilitacji przedsionkowej jest skuteczne u pacjentów z migreną przedsionkową jako leczenie uzupełniające terapię farmakologiczną lub jako niezależna opcja lecznicza [42].

## PODSUMOWANIE

Dokładna diagnoza migreny przedsionkowej nadal stanowi duże wyzwanie dla lekarzy klinicystów. Biorąc pod uwagę wysokie rozpowszechnienie migreny przedsionkowej oraz jej duży wpływ na jakość życia pacjentów, niezbędne są dalsze badania mające na celu zrozumienie procesu chorobowego oraz optymalizacja opieki nad pacjentami.

## Piśmiennictwo

1. Brandt T., Dieterich M., Stupp M.: Vertigo and dizziness. Multisensory syndromes. Springer, London 2005.
2. Kroenke K., Hoffmann R.M., Einstadter D.: How common are various causes of dizziness? A critical review. *South Med. J.* 2000; 93: 160-167.
3. Cutrer F.M., Baloh R.W.: Migraine-associated dizziness. *Headache* 1992; 32: 300-304.
4. Neuhauser H., Leopold M., von Brevern M. et al.: The interrelations of migraine, vertigo and migrainous vertigo. *Neurology* 2001; 56: 436-441.
5. Vukovic V., Plavec D., Galinovic I. et al.: Prevalence of vertigo, dizziness, and migrainous vertigo in patients with migraine. *Headache* 2007; 47: 1427-1435.
6. Dieterich M., Brandt T.: Episodic vertigo related to migraine (90 cases): vestibular migraine? *J. Neurol.* 1999; 246(10): 883-892.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> ed. *Cephalalgia* 2018; 38(1): 1-211.
8. Dieterich M., Obermann M., Celebisoy N.: Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo. *J. Neurol.* 2016; 263(supl. 1): S82-S89.
9. Akdal G., Ozge A., Ergöç G.: The prevalence of vestibular symptoms in migraine or tension-type headache. *J. Vestib. Res.* 2013; 23: 101-106.
10. Neuhauser H.K., Radtke A., von Brevern M. et al.: Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology* 2006; 67: 1028-1033.
11. Thakar A., Anjaneyulu C., Deka R.C.: Vertigo syndromes and mechanisms in migraine. *J. Laryngol. Otol.* 2001; 115: 782-787.
12. Zhang Y., Kong Q., Chen J. et al.: International Classification of Headache Disorders 3rd edition beta-based testing of vestibular migraine in China: demographic, clinical characteristics, audiometric findings and diagnosis statuses. *Cephalalgia* 2016; 36: 240-248.
13. Lempert T., Neuhauser H., Daroff R.B.: Vertigo as a symptom of migraine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009; 1164: 242-251.
14. Batu E.D., Anlar B., Topcu M., Turanlı G.: Vertigo in childhood: a retrospective series of 100 children. *Eur. J. Paed. Neurol.* 2015; 19: 226-232.
15. Jahn K., Langhagen T., Heinen F.: Vertigo and dizziness in children. *Curr. Opin. Neurol.* 2015; 28: 78-82.
16. Oh A.K., Lee H., Jen J.C. et al.: Familial benign recurrent vertigo. *Am. J. Med. Genet.* 2001; 100: 287.
17. Bahmad F. Jr, DePalma S.R., Merchant S.N. et al.: Locus for familial migrenous vertigo disease maps to chromosome 5q35. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2009; 118: 670.
18. Neuhauser H., Radtke A., von Brevern M. et al.: Migrainous vertigo: prevalence and impact on quality of life. *Neurology* 2006; 67: 1028-1033.
19. O'Connell Ferster A.P., Priesol A., Isildak H.: The clinical manifestations of vestibular migraine: A review. *Auris. Nasus. Larynx.* 2017; 44: 249-252.
20. Cass S.P., Ankerstjerne J.K.P., Yetiser S. et al.: Migraine-related vestibulopathy. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 1997; 106: 182-189.
21. Cho S.J., Kim B.K., Kim B.S. et al.: Vestibular migraine in multicenter neurology clinics according to the appendix criteria in the third beta edition of the International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia* 2016; 36: 454-462.
22. Lempert T., Olesen J., Furman J. et al.: Vestibular migraine: diagnostic criteria. Consensus document of the Bárány Society and the International Headache Society. *J. Vestib. Res.* 2012; 22: 167-172.
23. Celebisoy N., Goökcay F., Sirin H., Biçak N.: Migrainous vertigo: clinical, oculographic and posturographic findings. *Cephalalgia* 2008; 28: 72-77.
24. Roceanu A., Allena M., De Pasqua V. et al.: Abnormalities of the vestibulo-colic reflex are similar in migraineurs with and without vertigo. *Cephalalgia* 2008; 28: 988-990.
25. Baier B., Stieber N., Dieterich M.: Vestibular-evoked myogenic potentials in vestibular migraine. *J. Neurol.* 2009; 256: 1447-1454.
26. Bolding M.I., Ljøstad U., Mygland A., Monstad P.: Vestibular sensitivity in vestibular migraine: vEMPs and motion sickness susceptibility. *Cephalalgia* 2011; 31: 1211-1219.
27. Kandemir A., Çelebisoy N., Köse T.: Perception of verticality in patients with primary headache disorders. *Int. Adv. Otol.* 2014; 10: 138-143.
28. Radtke A., Lempert T., Gresty M.A. et al.: Migraine and Ménière's disease: is there a link? *Neurology* 2002; 59: 1700-1704.
29. Cha Y.H., Kane M.J., Baloh R.W.: Familial clustering of migraine, episodic vertigo, and Ménière's disease. *Otol. Neurotol.* 2008; 29: 93-96.
30. Neff B.A., Staab J.P., Eggers S.D. et al.: Auditory and vestibular symptoms and chronic subjective dizziness in patients with Ménière's disease, vestibular migraine and Ménière's disease with concomitant vestibular migraine. *Otol. Neurotol.* 2012; 33: 1235-1244.
31. Ashley P., Ferster O., Priesol A., Isildak H.: The clinical manifestation of vestibular migraine: A review. *Auris Nasus Larynx.* 2017; 44: 249-252.
32. Best C., Tschan R., Eckhardt-Henn A., Dieterich M.: Who is at risk for ongoing dizziness and psychological strain after a vestibular disorder? *Neuroscience* 2009; 164: 1579-1587.
33. Dieterich M., Obermann M., Celebisoy N.: Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo. *J. Neurol.* 2016; 263(supl. 1): S82-S89.
34. Murdin L., Davies R.A., Bronstein A.M.: Vertigo as a migraine trigger. *Neurology* 2009; 73: 638-642.
35. Neuhauser H., Radtke A., von Brevern M., Lempert T.: Zolmitriptan for treatment of migrainous vertigo: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 882-883.
36. Furman J.M., Marcus D.A., Balaban C.D.: Rizatriptan reduces vestibular-induced motion sickness in migraineurs. *J. Headache Pain* 2011; 12: 81-88.
37. Baier B., Winkenwerder E., Dieterich M.: "Vestibular migraine": effects of prophylactic therapy with various drugs. A retrospective study. *J. Neurol.* 2009; 256: 436-442.
38. Maldonado F.M., Birdi J.S., Irving G.J. et al.: Pharmacological agents for the prevention of vestibular migraine (Review). *Cochrane Libr. Issue* 2015; 6: 1-35.
39. Lepcha A., Amalanathan S., Augustine A.M. et al.: Flunarizine in the prophylaxis of migrainous vertigo: a randomized controlled trial. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2014; 271: 2931-2936.
40. Van Ombergen A., Van Rompaey V., Van de Heyning P., Wuyts F.: Vestibular migraine in an otolaryngology clinic: prevalence, associated symptoms, and prophylactic medication effectiveness. *Otol. Neurotol.* 2015; 36(1): 133-138.
41. Mikulec A.A., Faraji F., Kinsella L.J.: Evaluation of the efficacy of caffeine cessation, nortriptyline, and topiramate therapy in vestibular migraine and complex dizziness of unknown etiology. *Am. J. Otolaryngol.* 2012; 33: 121-127.
42. Vitkovic J., Winoto A., Rance G. et al.: Vestibular rehabilitation outcomes in patients with and without vestibular migraine. *J. Neurol.* 2013; 260: 3039-3048.

# Lepięznik w profilaktyce migreny

## Petasites in the prophylaxis of migraine

**dr n. med. Marcin Kopka**

Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej

Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Rafał Rola, prof. WIML

### STRESZCZENIE

Leczenie prewencyjne jest stosowane w celu zmniejszenia częstości napadów migreny oraz zapobiegania progresji choroby. Szacuje się, że ok. 38% chorych na migrenę może odnieść korzyści z leczenia profilaktycznego, jednak praktyka kliniczna pokazuje, że leczonych jest tylko ok. 13%. Główny powód stanowi występowanie nietolerowanych działań niepożądanych farmakoterapii. W ostatnich dekadach coraz więcej chorych interesuje się medycyną alternatywną. Mechanizm działania lepiężnika nie jest znany. Główne substancje czynne w lepiężniku to petazyna i izopetazyna. Działają one przeciwzapalnie oraz rozkurczają tętnice mózgowe poprzez hamowanie syntezy leukotrienów. Po raz pierwszy informacje o korzyściach klinicznych z zastosowania lepiężnika w leczeniu prewencyjnym migreny opublikowali Grossmann i Schmidramsl w 2000 r. Zostało to potwierdzone w innych randomizowanych badaniach kontrolowanych. Wyciąg z korzenia lepiężnika zmniejszał częstość napadów migreny o ok. 60% w ciągu 3 miesięcy leczenia. Wyciąg z lepiężnika jako jedyny „naturalny” suplement uzyskał poziom A w rekomendacjach Amerykańskiej Akademii Neurologicznej. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktów z lepiężnika ze względu na ryzyko toksycznego uszkodzenia wątroby. Konieczne są dalsze badania, aby potwierdzić skuteczność oraz bezpieczeństwo lepiężnika w dłuższym czasie. Nie powinien być on stosowany przez kobiety w ciąży, małe dzieci oraz osoby z poważnymi schorzeniami wątroby i nerek.

**Słowa kluczowe:** migrena, leczenie profilaktyczne, lepiężnik

*Adres do korespondencji:*

**dr n. med. Marcin Kopka**

Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej

01-755 Warszawa, ul. Krasińskiego 54/56

e-mail: mkopka@wiml.waw.pl



## ABSTRACT

The preventive treatment of migraine is used to decrease attack frequency and to prevent disease progression. It is estimated that 38% of patients with migraine could benefit from prevention therapy. However, in clinical practice only about 13% of them use this treatment. The main reason are intolerable side effects of pharmacological treatment. In recent decades more and more patients are interested in alternative medicine. The mode of action of butterbur in migraine prevention is not known. The main pharmacologically active components in butterbur are petasin and izopetasin. They exert anti-inflammatory and vasodilatory effects on the cerebral arteries by inhibiting leukotriene synthesis. The information on clinical benefit of butterbur in migraine prevention has been published by Grossmann and Schmidramsl in 2000. It was confirmed in other randomized controlled trials. Petasites hybridus extract decreased frequency of migraine attacks by approx. 60% during three months of treatment. Butterbur extract is the only natural supplement to have a level A in recommendations of American Academy of Neurology. Caution should be exercised regarding the use of products of butterbur because of risk of liver toxicity. The future studies are needed to confirm the efficacy and safety of butterbur in prolonged use. It should not be used during pregnancy or lactation, in young children or in people with severe kidney or liver disease.

**Key words:** migraine, preventive treatment, butterbur

## WPROWADZENIE

Wyniki badań epidemiologicznych sugerują, że 38% chorych na migrenę powinno stosować leczenie profilaktyczne [1]. Praktyka kliniczna pokazuje, że w ten sposób leczonych jest tylko ok. 13% z nich [1]. Jak wynika z metaanaliz, leczenie prewencyjne najczęściej jest przerywane z powodu wystąpienia działań niepożądanych [2]. Ma to niewątpliwie wpływ na podejmowane przez chorych decyzje o wyborze innych, naturalnych metod leczenia, postrzeganych przez nich jako bezpieczniejsze [3]. Chociaż nie ma jednej obowiązującej definicji medycyny uzupełniającej lub alternatywnej (CAM, *complementary and alternative medicine*), amerykańskie Narodowe Centrum CAM definiuje ją jako „grupę różnych praktyk i produktów niebędących obecnie przedmiotem zainteresowania medycyny konwencjonalnej” [4]. Zgodnie z wynikiem badania kwestionariuszowego przeprowadzonego w Niemczech oraz Austrii w 2009 r. 81,7% ankietowanych z bólami głowy deklaroowało, że stosowało CAM co najmniej raz w życiu [5]. Wyniki te były zgodne z rezultatami badania przeprowadzonego na mniejszej grupie w Stanach Zjednoczonych [6]. Ponadto ¼ chorych nie informuje o tym fakcie lekarzy prowadzących [7]. Należy pamiętać i uświadaczać pacjentów, że terapie w ramach CAM nie podlegają nadzorowi urzędów regulacyjnych, takich jak amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*), i w odróżnieniu od leków w większości państw rejestrowane są jako suplementy diety [8]. Uważa się, że terapie CAM działają m.in. poprzez modulację funkcji mitochondriów oraz hamowanie kanałów (np. NMDA) [3]. Niniejszy artykuł stanowi podsumowanie naukowych danych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania lepiężnika w leczeniu profilaktycznym migreny.

## LEPIEŹNIK

Lepięźnik (*Petasites*) jest rośliną z rodziny astrowatych rosnącą w strefie klimatów umiarkowanych [9]. W średniowieczu używano go do leczenia m.in. padaczki oraz dżumy [7]. Chociaż mechanizm jego działania nie jest znany, to wiadomo, że istotną rolę odgrywają w nim petazyna i izopetazyna, zawarte głównie w korzeniach [10]. Wyniki badań laboratoryjnych wskazują, że mają one działanie przeciwbólowe oraz przeciwskurczowe, które stanowi skutek hamowania syntezy leukotrienów [11], należących do mediatorów istotnych w kaskadzie zapalnej w migrenie. Przypuszcza się również, że lepiężnik wpływa na blokowanie kanałów wapniowych [3]. Taki mechanizm działania ma jeden z leków rekomendowanych w leczeniu prewencyjnym migreny – flunaryzyna. Przeciwskurczowe i przeciwzapalne działanie lepiężnika oraz możliwe blokowanie kanałów wapniowych stanowią uzasadnienie prób jego zastosowania w profilaktyce napadów migreny.

Lepięźnik zawiera również alkaloidy pirolizydynowe (*pyrrolizidine alkaloids*). W 2012 r. Europejska Agencja Lekowa (EMA, *European Medicines Agency*) opublikowała raport o ich szkodliwości oraz ryzyku uszkodzenia wątroby związanym z ich zastosowaniem [12]. Zaleca się, aby do czasu przeprowadzenia dalszych badań lepiężnik nie był przyjmowany przez kobiety w ciąży, a także osoby ze schorzeniami nerek oraz wątroby [12]. Metoda ekstrakcji toksycznych alkaloidów z korzeni lepiężnika została opatentowana w 1988 r. [13]. Na świecie, a szczególnie w Stanach Zjednoczonych, dostępnych jest wiele produktów zawierających lepiężnik. Mogą się one różnić między sobą zawartością substancji czynnych, a w konsekwencji działaniem [14]. Zapewnienie stałej jakości produktów opartych na zio-

łach jest dużym wyzwaniem dla przemysłu farmaceutycznego [15]. Należy podkreślić, że skuteczność w leczeniu profilaktycznym migreny potwierdzono tylko w przypadku oryginalnego produktu, będącego zastrzeżonym ekstraktem zawierającym co najmniej 15% petazyny [16]. Zgodnie z zapewnieniami producenta nie zawiera on toksycznych alkaloidów.

## LECZENIE PROFILAKTYCZNE MIGRENY

Pierwsze doniesienie o skuteczności lepiężnika w leczeniu profilaktycznym migreny zostało opublikowane przez Grossmana i Schmidramsla w 2000 r. [17]. Przeprowadzili oni randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kontrolowane grupą placebo, do którego włączyli 60 chorych (32 kobiety i 28 mężczyzn) z migreną potwierdzoną zgodnie z kryteriami ICHD oraz co najmniej 3 napadami w miesiącu. Randomizowano ich do grup leczonych lepiężnikiem (w dawce 25 mg) lub placebo – 2 razy dziennie. Głównym punktem końcowym była zmiana częstości napadów w ciągu miesiąca. W grupie terapeutycznej częstość napadów migreny w ciągu 3 miesięcy terapii zmniejszyła się o 60%, co było statystycznie istotne ( $p < 0,05$ ). Ponadto 5 badanych przyjmujących lepiężnik nie miało żadnego napadu w okresie leczenia, natomiast doświadczyli ich wszyscy z grupy placebo. Generalnie terapia była dobrze tolerowana. Ukończyło ją 58 z 60 włączonych chorych. Nie odnotowano poważnych działań niepożądanych. Podsumowując wyniki, autorzy stwierdzili, że lepiężnik może być skuteczny u chorych w profilaktyce napadów migreny [17]. Ponieważ zdaniem niektórych badaczy zastosowane w pracy metody statystyczne były nieodpowiednie, przeprowadzono ponowną analizę wyników za pomocą innych metod [18]. Wykazała ona, że wyciąg z lepiężnika redukował odsetek napadów o 45%, co również było statystycznie istotne [18]. Skuteczność lepiężnika potwierdzono także w innych randomizowanych badaniach kontrolowanych [19, 20]. W jednym z nich Lipton i wsp. porównywali skuteczność wyciągu z lepiężnika podawanego w wyższych dawkach: 50 mg lub 75 mg, 2 razy dziennie [20]. Do badania włączano chorych z potwierdzoną migreną oraz od 2 do 6 napadów migreny w miesiącu. Badanie ukończyło 202 z 245 uczestników. Wykazano skuteczność lepiężnika podawanego w wyższej dawce (w tej grupie odsetek napadów zmniejszył się o 45%) w porównaniu z niższą dawką oraz placebo (spadek liczby napadów odpowiednio o 32% i 28%) – wyniki były istotne statystycznie ( $p < 0,04$ ) [20]. W badaniach klinicznych leczenie prewencyjne uznaje się za skuteczne, jeśli prowadzi w ciągu 3 miesięcy do zmniejszenia częstości napadów migreny co najmniej o 50% [21]. Odsetek chorych w grupie leczonej lepiężnikiem w dawce 75 mg, u których liczba napadów zmniejszyła się co najmniej o połowę, wynosił 68% [20]. Podobnie jak w poprzednim omawianym badaniu leczenie było dobrze

tolerowane i nie odnotowano poważnych działań niepożądanych. W opublikowanych w 2012 r. rekomendacjach Amerykańskiej Akademii Neurologicznej (AAN, *American Academy of Neurology*) lepiężnik w prewencji napadów migreny uzyskał poziom A [10].

## BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA

W badaniach na szczurach nie wykazano toksycznego wpływu wyciągu z lepiężnika na wątrobę, pomimo że podawane dawki były 10–60 razy większe niż zalecane u ludzi [22]. Zgodnie z wynikami przeglądu badań opublikowanego w 2003 r. jedynym istotnym działaniem niepożądanym u osób leczonych lepiężnikiem było odbijanie (występowało u 7–20% badanych) [23]. W ramach badań klinicznych lepiężnik stosowano łącznie u 397 chorych [17, 20]. U 12 chorych zgłoszono podejrzenie działań niepożądanych związanych z jego wdrożeniem [24]. U wszystkich z nich odnotowano przemijające zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Od 1972 r. do 2015 r. poza badaniami klinicznymi zgłoszono 233 podejrzenia działań niepożądanych u osób leczonych lepiężnikiem – 12 z nich zakwalifikowano jako poważne [25]. Warto zaznaczyć, że tylko jeden przypadek odwracalnego zapalenia wątroby odnotowano u chorego leczonego oryginalnym wyciągiem z lepiężnika, który, jak wspomniano wcześniej, uważany jest za produkt wolny od toksycznych dla wątroby alkaloidów pirolizydynowych. W 2008 r. został on usunięty z rynku w Niemczech przez tamtejszy urząd regulacyjny z powodu stwierdzenia zmian w procesie jego produkcji. Zdaniem urzędników zmiana rozpuszczalnika ekstrakcyjnego spowodowała istotne zmiany w składzie produktu [22]. Nie zgadza się z tym jego wytwórca. Obecnie lepiężnik nadal jest dostępny w Stanach Zjednoczonych oraz Kanadzie. Należy podkreślić, że dane z badań klinicznych obejmują stosunkowo krótki okres leczenia (wynoszący od 3 do 4 miesięcy). W związku z tym ocena długoterminowego bezpieczeństwa stosowania wyciągu z lepiężnika nie jest znana i wymaga dalszych badań.

## PODSUMOWANIE

Dla niektórych chorych atrakcyjną alternatywną metodą leczenia profilaktycznego migreny może być stosowanie wyciągu z lepiężnika. Jego skuteczność potwierdzono w kilku badaniach klinicznych [17, 20]. Uzyskał on również rekomendację AAN [10]. U każdego chorego należy rozważyć potencjalne korzyści z zastosowanego leczenia oraz wiążące się z nim ryzyko. U pacjentów akceptujących ryzyko związane z terapią zaleca się monitorowanie funkcji wątroby [3]. Warto podkreślić, że znaczny odsetek chorych nie informuje lekarzy prowadzących o stosowanych samodzielnie terapiach. Mogą mieć one poten-

cjalny wpływ na skuteczność prowadzonego u nich leczenia oraz występowanie działań niepożądanych. Ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa długoterminowego stosowania wyciągów z lepiężnika wymaga dalszych badań.

## Piśmiennictwo

1. Lipton R., Bigal M., Diamond M. et al.: The American Migraine Prevalence and Prevention Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007; 68: 343-349.
2. Hepp Z., Bloudek L., Varon S. et al.: Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J. Manag. Care Pharm.* 2014; 20: 22-33.
3. Tepper S.: Nutraceutical and Other Modalities for the Treatment of Headache. *Continuum (Minneap Minn)* 2015; 21(4 Headache): 1018-1031.
4. National Center for Complementary and Alternative Medicine. What is complementary and alternative medicine (CAM)? [WWW document]. [online: <http://nccam.nih.gov/health/whatiscam>].
5. Gaul C., Eismann R., Schmidt T. et al.: Use of complementary and alternative medicine in patients suffering from primary headache disorders. *Cephalalgia* 2009; 29: 1069-1078.
6. Peter S., Ting W., Scrivani S. et al.: Survey on the use of complementary and alternative medicine among patients with headache syndromes. *Cephalalgia* 2002; 22: 395-401.
7. Gaul C., Eismann R., Schmidt T. et al.: Use of complementary and alternative medicine in patients suffering from primary headache disorders. *Cephalalgia* 2009; 29(10): 1069-1078.
8. Evans R., Taylor F.: Natural or alternative medications for migraine prevention. *Headache* 2006; 46: 1012-1018.
9. [online: [https://pl.wikipedia.org/wiki/Lepi%C4%99%C5%BCnik#cite\\_note-2](https://pl.wikipedia.org/wiki/Lepi%C4%99%C5%BCnik#cite_note-2)].
10. Holland S., Silberstein S., Freitag F. et al.: Evidence-based guideline update: NSAIDs and other complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology* 2012; 78(17): 1346-1353.
11. Bucher K.: The antispastic principles in *Petasites officinalis*. *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* 1951; 213: 69-71.
12. European Medicines Agency. Working Party on Community Monographs and Community List. Public statement on the use of herbal medicinal products containing toxic, unsaturated pyrrolizidine alkaloids (PAs). 2012 [online: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2013/11/WC500154224.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2013/11/WC500154224.pdf)].
13. Koch V., Rittinghauser R.: Composition containing pyrrolizidine-alkaloid-free petasites. US Patent 6,551,626 B1. 2003.
14. Avula B., Wang Y., Wang M. et al.: Simultaneous determination of sesquiterpenes and pyrrolizidine alkaloids from the rhizomes of *Petasites hybridus* (L.) G.M. et Sch. and dietary supplements using UPLC-UV and HPLC-TOF-MS methods. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2012; 70: 53-63.
15. Mosihuzzaman M.: Herbal medicine in healthcare – an overview. *Nat. Prod. Commun.* 2012; 7(6): 807-812.
16. Linpharma Inc. Petadolex®. Linpharma Inc, Oldsmar, FL, USA 2013 [online: <http://www.petadolex.com>].
17. Grossmann M., Schmidramsl H.: An extract of *Petasites hybridus* is effective in the prophylaxis of migraine. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2000; 38(9): 430-435.
18. Diener H., Rahlfs V., Danesch U.: The first placebo-controlled trial of a special butterbur root extract for the prevention of migraine: reanalysis of efficacy criteria. *Eur. Neurol.* 2004; 51(2): 89-97.
19. Oelkers-Ax R., Leins A., Parzer P. et al.: Butterbur root extract and music therapy in the prevention of childhood migraine: an explorative study. *Eur. J. Pain* 2008; 12(3): 301-313.
20. Lipton R., Gobel H., Einhaupl K. et al.: *Petasites hybridus* root (butterbur) is an effective preventive treatment for migraine. *Neurology* 2004; 63(12): 2240-2244.
21. Silberstein S.: Preventive Migraine Treatment *Continuum (Minneap Minn)*. 2015; 21(4 Headache): 973-989.
22. Mauskop A.: Butterbur – we no longer recommend it. *New York Headache Blog*. July 24, 2012 [online: <http://www.nyheadache.com/blog/butterbur-we-no-longer-recommend-it/>].
23. Danesch U., Rittinghausen R.: Safety of a patented special butterbur root extract for migraine prevention. *Headache* 2003; 43(1): 76-78.
24. Diener H., Freitag F., Danesch U.: Safety profile of special butterbur extract from *Petasites hybridus* in migraine prevention with emphasis on the liver. *Cephalgia Reports* 2018; 1: 1-8.
25. Periodic Safety Update of Weber & Weber International GmbH & Co.KG, 2016.21, 2015.

## REGULAMIN ZAMIESZCZANIA PRAC

---

Kwartalnik „Migrena news” zamieszcza prace oryginalne, poglądowe i inne z zakresu problematyki jednostki chorobowej, jaką jest migrena.

### Prawa autorskie

Przyjmując pracę do druku, wydawca nabywa na zasadzie wyłączności prawa autorskie do wydrukowanych prac (w tym prawo do wydawania drukiem, na nośnikach elektronicznych oraz w Internecie). Dopuszcza się jedynie drukowanie streszczeń bez zgody wydawcy.

### Format prac

- Objętość (łącznie z piśmiennictwem, tabelami i rycinami) nie powinna przekraczać 10 standardowych stron w przypadku prac oryginalnych, doświadczalnych i klinicznych, 7 w przypadku prac kazuistycznych, 12 w przypadku prac poglądowych, 5 w przypadku pozostałych prac.
- Prace powinny być nadesłane e-mailem na adres redakcji: [izabela.domitrz@wum.edu.pl](mailto:izabela.domitrz@wum.edu.pl)
- Prosimy o zachowanie następujących zasad formatowania tekstu: wielkość czcionki 12 punktów, odstępy między wierszami 1,5 linii, margines lewy 2 cm, margines prawy 3 cm.
- Na pierwszej stronie pracy należy podać:
  - pełne imię i nazwisko autora (autorów),
  - tytuł pracy (polski i angielski),
  - streszczenie i słowa kluczowe (polskie i angielskie),
  - pełną nazwę ośrodka (ośrodków), z którego (których) praca pochodzi,
  - tytuł naukowy oraz imię i nazwisko kierownika ośrodka,
  - adres, na jaki autor życzy sobie otrzymywać korespondencję, wraz z tytułem naukowym, pełnym imieniem i nazwiskiem oraz numerem telefonu (prosimy o zaznaczenie, czy autor wyraża zgodę na publikację numeru telefonu) i adresem poczty elektronicznej.
- Streszczenie powinno zawierać ok. 150–250 słów. Nie należy stosować skrótów. Po streszczeniu należy podać słowa kluczowe (3–5) w językach polskim i angielskim.
- Do pracy należy dołączyć zgodę wszystkich autorów na publikację. Zgoda na publikację jest równoznaczna z oświadczeniem autorów, że praca nie była publikowana w całości w innym czasopiśmie medycznym.
- Tekst pracy oryginalnej powinien się składać z następujących części: wstęp, cel pracy, materiał i metody, wyniki, omówienie, wnioski, piśmiennictwo, ryciny i opisy do nich. Wszystkie skróty muszą być wyjaśnione w artykule przy ich pierwszym użyciu, a także dodatkowo w każdym opisie wszystkich tabel i rycin w obydwu wersjach językowych.
- W pracy nie należy podawać nazw handlowych produktów leczniczych.

### Piśmiennictwo

- Piśmiennictwo powinno być ułożone według kolejności cytowania w pracy. Liczba cytowanych prac w przypadku prac oryginalnych i poglądowych nie powinna przekraczać 25 pozycji.
- Przy opisach artykułów z czasopism należy podać: nazwisko autora, pierwszą literę imienia (przy większej niż 3 liczbie autorów podaje się tylko pierwszych trzech i adnotację „et al.”), tytuł pracy, skrót tytułu czasopisma, rok wydania, numer tomu (rocznika), numery stron, na których zaczyna się i kończy artykuł. Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J.: Zasady publikacji prac naukowych. *Migrena news* 2018; 1(1): 32.
- Przy opisach książek należy podać: nazwisko autora, pierwszą literę imienia, tytuł, oznaczenie kolejności wydania, wydawnictwo, miejsce i rok wydania, numery stron; przy pracach zbiorowych nazwisko redaktora odpowiedzialnego podaje się po tytule książki i skrócie „red.”. Należy zachować zapis i interpunkcję ściśle według poniższego przykładu: Kowalski J.: Zasady publikacji prac naukowych. *Medical Education*, Warszawa 2013: 354–366.

### Zdjęcia, grafiki

- Jeśli zdjęcia i grafiki mają rozmiar większy niż 8 MB, powinny być nadesłane na adres Redakcji na CD-ROM-ie lub DVD w jednym z podanych formatów: \*.jpg, \*.eps, \*.bmp, \*.gif, \*.tif, \*.cdr, \*.ai.
- Materiały skanowane powinny mieć rzeczywisty rozmiar, jaki ma być użyty w publikacji, oraz rozdzielczość 300 dpi.
- Wszystkie dostarczone materiały powinny być dokładnie opisane.

## ZAMÓW PRENUMERATĘ W ATRAKCYJNEJ CENIE

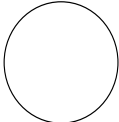
### Prenumerata – 4 numery za 60,00 zł

Prenumeratory chcący otrzymać fakturę VAT proszeni są o przekazanie pełnych danych (nazwa, adres, NIP) faksem lub e-mailem.

Zaprenumerować pismo można również:

- pod numerem 601-353-925
- wysyłając e-mail na adres: [marek.klebowski@mededu.pl](mailto:marek.klebowski@mededu.pl)
- zamówić na stronie: [www.mededu.pl](http://www.mededu.pl)

Wpłaty prosimy kierować na numer konta podany na załączonym formularzu.

<b>nazwa odbiorcy</b> Medical Education ul. Kukielki 3a, 02-207 Warszawa	<b>nazwa odbiorcy</b> M E D I C A L E D U C A T I O N
<b>nr rachunku odbiorcy</b> 65 1910 1048 2788 3983 7806 0001	<b>nazwa odbiorcy cd.</b> U L K U K I E Ł K I 3 A 0 2 - 2 0 7 W - W A
<b>kwota</b> 60,00 zł	<b>nr rachunku odbiorcy</b> 6 5 1 9 1 0 1 0 4 8 2 7 8 8 3 9 8 3 7 8 0 6 0 0 0 1
<b>imię, nazwisko i adres wpłacającego</b> ..... ..... .....	<b>kwota słownie</b> W P * P L N 6 0 , 0 0
<b>tytułem</b> Prenumerata - MIGRENA NEWS od nr: ..... do nr: .....	<b>kwota słownie</b> .....
<b>ODCINEK DLA WPŁACAJĄCEGO</b>	<b>nazwa zleceniodawcy</b> .....
<b>opłata - podpis</b> <b>stempel</b>	<b>nazwa zleceniodawcy cd.</b> .....
	<b>tytułem</b> P R E N U M E R A T A
	<b>tytułem cd.</b> M I G R E N A N E W S
	<b>data - pieczęć - podpis zleceniodawcy</b>
	<b>opłata - podpis</b> <b>stempel</b>
	<b>opłata - podpis</b> <b>stempel</b>
	<b>ODCINEK DLA POCZTY</b>

\* P - polecenie przelewu  
W - wpłata gotówkowa





