

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris
C.Z.U:616.857+[616.831+616.132.2]-005.4

MATICIUC Violeta

**Migrena la pacienți cu evenimente vasculare ischemice: cerebrale și
coronariene**

321.05 – NEUROLOGIE CLINICĂ

Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

Moldovanu Ion

doctor habilitat în medicină,
profesor universitar

/Consultant științific:

Grosu Aurel

doctor habilitat în medicină,
profesor universitar

Autorul:

CHIȘINĂU, 2016

© MATICIUC Violeta 2016

CUPRINS

ADNOTARE (limbile română, rusă, engleză).....	5
LISTA ABREVIERILOR.....	6
INTRODUCERE.....	9
1. ASOCIEREA DINTRE MIGRENĂ ȘI FENOMENE ISCHEMICE	17
1.1 Migrena - epidemiologie.....	17
1.2 Migrena ca un potențial factor de risc vascular (pentru fenomene ischemice cerebrale/cardiace).....	17
1.3 Migrena asociată cu fenomene ischemice cerebrale și/sau cardiace: prezentare, mecanisme patofiziologice comune, fenomenul de comorbiditate.....	26
1.4 Disfuncția endotelială și stresul oxidativ – factor de legătură între migrenă și fenomenele ischemice cerebrale și/sau cardiace.....	38
1.5 Concluzii la capitolul 1.....	46
2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE INVESTIGAȚIE.....	48
2.1 Materialul și design-ul cercetării.....	48
2.2 Metodele de cercetare utilizate în studiu.....	53
2.3 Concluzii la capitolul 2.....	56
3. REZULTATELE STUDIULUI CLINIC AL SUBIECȚILOR CU MIGRENĂ ȘI FENOMENE ISCHEMICE.....	57
3.1 Caracteristica generală a lotului de studiu.....	57
3.2 Caracteristica subiecților cu migrenă și fenomene ischemice asociate (cerebrale și/sau cardiace): date generale, particularitățile accesului cefalalgic, prezența factorilor de risc cardiovasculari.....	57
3.3 Caracteristica subiecților cu alte tipuri de cefalee și fenomene ischemice asociate (cerebrale și/sau cardiace): date generale, particularitățile accesului cefalalgic, prezența factorilor de risc cardiovasculari.....	67
3.4 Particularitățile de evoluție a accidentului vascular cerebral la subiecții cu migrenă și/sau alte tipuri de cefalee.....	85
3.5 Particularitățile a sindromului coronarian acut la subiecții cu migrenă și/sau alte tipuri de cefalee.....	101
3.6 Concluzii la capitolul 3.....	107

4. REZULTATELE STUDIULUI BIOCHIMIC AL DISFUNCȚIEI ENDOTELIALE, STRESULUI OXIDATIV ȘI ACTIVITĂȚII ANTIOXIDANTE TOTALE LA SUBIECȚII CU MIGRENĂ ȘI FENOMENE ISCHEMICE	109
4.1 Particularitățile disfuncției endoteliale la subiecții cu migrenă și fenomene ischemice (cerebrale și/sau cardiace)	109
4.2 Particularitățile stresului oxidativ și activității antioxidante totale la subiecții cu migrenă și fenomene ischemice (cerebrale și/sau cardiace)	122
4.3 Concluzii la capitolul 4.....	135
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE.....	137
BIBLIOGRAFIE.....	139
ANEXE.....	152
Anexa 1: Chestionarul structurat folosit în studiu.....	152
Anexa 2: Scala Rankin	159
Anexa 3: Caracteristicile pacienților cu migrenă și fenomene ischemice asociate	160
Anexa 4: Caracteristica subiecților investigați și stratificați după criteriul „migrenă - pozitiv” și „migrenă - negativ”	162
Anexa 5: Caracteristica subiecților cu cefalee	164
Anexa 6: Caracteristica subiecților investigați și stratificați conform criteriului „cefalee - pozitiv” „cefalee - negativ”	169
Anexa 7: Caracteristica aurei	172
Anexa 8: Caracteristica grupelor „accident vascular cerebral pozitiv”	173
Anexa 9: Rezultatele examinărilor biochimice (disfuncției endoteliale, stresului oxidativ).....	180
Anexa 10: Rezultatele examinărilor biochimice șe ale stresului oxidativ.....	181
Anexa 11. Acord informat de participare în studiu	186
Anexa 12: Acte de implementare	187
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII PERSONALE	190
CV-ul AUTORULUI.....	191

ADNOTARE

Maticiu Violeta

Migrena la pacienți cu evenimente vasculare ischemice: cerebrale și coronariene

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2016.

Structura tezei: Introducere, 4 capitole, concluzii, bibliografia 296 de surse, 12 anexe, 138 de pagini text de bază, 70 de figuri, 50 de tabele. Rezultatele sunt publicate în 8 lucrări științifice.

Cuvinte - cheie: migrenă, disfuncție endotelială, stres oxidativ, oxid nitric, S-nitrozotoli, dialdehida malonică, produse finale de glicare avansată, produși proteici de glicare avansată.

Domeniul de studiu al tezei: neurologie, cardiologie, biochimie.

Scopul și obiectivele tezei: Analiza rolului migrenei ca un potențial factor de risc vascular și relației ei cu alți factori de risc cunoscuți atestați la pacienții cu evenimente vasculare ischemice (cerebrale și coronariene), elucidarea particularităților clinice ale disfuncției endoteliale și stresului oxidativ la acești pacienți.

Noutatea și originalitatea științifică: S-a efectuat o analiză complexă a specificului și particularităților migrenei la pacienții cu accident cerebral ischemic și sindrom coronarian acut. A fost demonstrat că pacienții cu migrenă prezintă un grad mai avansat de dizabilitate motorie în comparație cu pacienții cu alte/fără cefalee. Investigarea parametrilor biochimici a permis estimarea particularităților disfuncției endoteliale și ale stresului oxidativ la pacienții cu migrenă.

Problema științifică soluționată în teză este aprecierea rolului migrenei, în paralel cu alți factori de risc în fenomenele ischemice cerebrale și coronariene, estimarea impactului migrenei asupra endoteliului vascular și al stresului oxidativ.

Semnificația teoretică. Rezultatele studiului nostru argumentează, că migrena poate fi privită ca un posibil factor de risc sporit pentru fenomene ischemice cerebrale și cardiace, care debutează la o vârstă mai tânără, prezintă un anumit impact asupra endoteliului vascular și provoacă dizabilitate mai gravă la pacienții cu migrenă comparativ cu pacienții fără migrenă. Aceasta impune o conduită corectă în vederea tratamentului/profilaxiei migrenei, cu scopul prevenirii unui accident ischemic cerebral și cardiac.

Valoarea aplicativă a lucrării. Evidențierea pacienților cu migrenă, care prezintă un risc înalt de accident ischemic cerebral sau cardiac, în vederea aplicării tratamentului profilactic. Această lucrare a stabilit oportunitatea evaluării disfuncției endoteliale și a stresului oxidativ la pacienții cu sindrom cefalalgic, în special la cei cu migrenă.

Implementarea rezultatelor științifice a fost realizată în cadrul INN (Secțiile Neurorecuperare, Cefalee și Tulburări Vegetative), Institutul de Cardiologie, Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”.

РЕЗЮМЕ

Виолета Матичук

Мигрень у пациентов с ишемическими сосудистых событиями: церебральными и коронарными

Диссертация кандидата медицинских наук, Кишинев, 2016.

Работа изложена на 138 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, библиографии из 296 источников, 12 приложений, 50 таблиц, 70 рисунков. Результаты исследования опубликованы в 8 научных работах.

Ключевые слова: мигрень, эндотелиальная дисфункция (ЕД), окислительный стресс (ОС), оксид азота, S-нитрозотиолы, продукты окисления белков и жиров.

Область исследования диссертации: неврология, кардиология, биохимия.

Цель и задачи диссертации: Анализ роли мигрени в качестве потенциального фактора риска и его взаимосвязи с другими известными факторами риска, которые встречаются у больных с ишемическим событиями (церебральными и коронарными), выяснения особенностей эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у этих пациентов.

Научная новизна. Был проведен всесторонний анализ специфики и особенностей мигрени у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) и острого коронарного синдрома (ОКС). Было доказано, что пациенты с мигренью представляют более высокую степень инвалидности, по сравнению с пациентами без мигрени. Биохимические исследования подтвердили сочетание ЕД и ОС у больных с мигренью.

Научная проблема, решенная в диссертации: Было проанализировано влияние и взаимосвязь мигрени, наряду с другими факторами сосудистого риска на ИИ и ОКС, и ее влияние на эндотелий и окислительный стресс.

Теоретическая значимость. Наши данные утверждают, что мигрень нужно рассматривать как возможный фактор риска для ишемических событий, которые дебютируют в более раннем возрасте, влияют на эндотелий. Всё это требует адекватного лечения/профилактики мигрени в предотвращении ИИ и ОКС.

Значение работы. Выделение пациентов с мигренью, которые имеют высокий риск развития ИИ и ОКС, с целью применения профилактического лечения. Данная работа установила целесообразность оценки ЕД и ОС у пациентов с мигренью.

Внедрение научных результатов в научную и клиническую деятельность Института Неврологии и Нейрохирургии, Института Кардиологии, Муниципальной Клинической Больницы „Sfinta Treime”

SUMMARY

Violeta MATICIUC

Migraine **in** patients with ischemic vascular events: cerebral and coronary

Thesis for degree of doctor in medical sciences, Chisinau, 2016

Structure: The thesis contains 138 pages of main text, 296 references, 50 tables and 70 figures. The obtained results were published in 8 scientific works.

Key words: migraine, endothelial dysfunction, oxidative stress, nitric oxide.

Domain of study: neurology, cardiology, biochemistry.

The aim and objectives of the study: analysis of role and particularities of migraine, as a potential vascular risk factor and its relation to other known vascular risk factors in patients with ischemic vascular events (stroke and acute coronary events) and of clinical features of endothelial dysfunction and oxydative stress in these patients.

Novelty and study originality: It was conducted a comprehensive analysis of the specifics and particularities of migraine, in patients with ischemic stroke and acute coronary syndrome. It has been demonstrated that patients with migraine have a more severe impact on the degree of motor disability than patients with other/or without headache. Investigation of biochemical parameters allowed to estimate particularities of the endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with migraine.

The scientific issue solved in the thesis: The impact and correlation of migraine were estimated, along with other risk factors, in the phenomenon of ischemic cerebral and coronary events, together with analysis of migraine influence on vascular endothelium and oxidative stress.

Theoretical value: Our study provided additional arguments that migraine can be regarded as a possible factor of risk for ischemia, beginning at a younger age, having an impact on vascular endothelium, and causing worse disability compared with patients without migraine and other headaches or without headache. This requires proper management in the treatment/prevention of migraine for prophylaxis of ischemic cerebral and cardiac attacks.

Practical value consisted in highlighting patients with migraine who have a high risk of ischemic stroke and heart attacks in order to apply preventive treatment. The current work determined the opportunity of assessment of endothelial dysfunction and oxidative stress in patients with headache syndromes, especially in those with migraine.

Implementation of scientific results was conducted in the Institute of Neurology and Neurosurgery (Departments of Rehabilitation, Headache and Autonomic disorders), Institute of Cardiology, The Municipal Hospital „Sfinta Treime”.

LISTA ABREVIERILOR

- AVC – accident vascular cerebral
- AGE - (Advanced glycation end products)- produse finale de glicare avansată
- AAT - Activitate antioxidantă totală
- AVC - accident vascular cerebral
- BCV – boală cerebrovasculară
- CPE - celule precursorare endoteliale
- DE - disfuncție endotelială
- DAM - dialdehidă malonică
- DZ - diabet zaharat
- FCC – frecvența contracțiilor cardiace
- IMA- infarct miocardic acut
- HTA – hipertensiune arterială
- HDL- colesterol (High-density lipoprotein)- lipoproteine cu densitate ridicată
- LDL- colesterol (Low-density lipoprotein)- lipoproteine cu densitate scăzută
- MPE - (endothelial microparticle) - microparticule endoteliale
- MA - migrenă cu aură
- MO - migrenă fără aură
- Mg - migrenă
- MTHFR - (Methylenetetrahydrofolat reductase)- metilentetrahidrofolat reductaza
- NO - oxid nitric
- PFO - foramen ovale patent
- PPOA - produse proteice de oxidare avansată
- PAF - (platelet –activating factor) - factor de activare trombocitară
- SCA - sindrom coronarian acut
- TA - tensiune arterială
- TAD - tensiune arterială diastolică
- TAS - tensiune arterială sistolică
- FvW - Factorul von Willebrand

INTRODUCERE

Actualitatea temei. Tulburările cefalalgice sunt foarte frecvente și au un impact major asupra sănătății publice. Recentele studii europene estimează că prevalența medie a cefaleei la adulți, pe durata de un an, constituie 51%, dintre care migrenei îi revine 14% [1]. În Republica Moldova, conform datelor epidemiologice recente, prevalența migrenei în mediul rural este de 22%, în mediul urban –18%, iar prevalența migrenei cronice a constituit 4.01% [2]. Migrena este considerată o patologie recidivantă, cronică, progresivă la persoane cu o predispoziție genetică și biologică [3, 4]. Din numărul total de persoane care suferă de această maladie, 60% nu au suspexții că suferă de ea [5]. Cronicizarea migrenei scade calitatea vieții și crește gradul de dizabilitate a pacienților, care solicită mai multe resurse financiare și umane pentru stoparea maladii [6].

Există dovezi observaționale, prospective și imagistice că migrena crește riscul de accident vascular cerebral ischemic de aproape două ori [7-9].

În ultimele decenii tot mai multă atenție se acordă unei posibile interacțiuni dintre migrenă și sindroamele coronariene acute (SCA) [10, 11].

Asocierea dintre migrenă și afectarea ischemică cardiacă vine din presupunerea că procesele de disfuncție endotelială, prezentă în migrenă, sunt localizate nu doar la nivel cerebral, dar, probabil este un proces mai difuz și poate fi răspândit și pe vasele coronariene [12, 13].

Unii cercetători au stabilit că migrena, în special migrena cu aură, este asociată cu un risc cardiovascular sporit, deoarece are loc activarea factorilor protrombotici și vasoactivi în perioada crizei migrenoase [14].

Mai multe studii recente asociază migrena (cu și fără aură) cu anumite fenomene ischemice, cum ar fi: angina pectorală, infarctul miocardic, procesele de revascularizare coronară, claudicația intermitentă a membrilor inferioare, precum și mortalitatea prin maladii cardiovasculare [10, 12, 15].

Asocierea dintre migrenă și AVC este mai frecventă la femeile tinere, fumătoare, ce administrează contraceptive orale [10].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Interacțiunea dintre migrenă și ictus ischemic este o problemă actuală, căreia i se acordă din ce în ce tot mai multă atenție [16-18]. Recentele studii vin cu argumente convingătoare, care demonstrează relația între ictus și migrenă. Există mai multe mecanisme potențiale pentru un risc majorat de accident vascular cerebral ischemic la pacienții cu migrenă. Migrena poate crește riscul de accident vascular cerebral ischemic printr-o hipoperfuzie cerebrovasculară, indusă de vasospasm [19], activarea trombocitară [20], creșterea agregării

plachetare [21], precum și prin majorarea concentrațiilor și activității factorilor de coagulare vasculară, cum ar fi endotelina 1 [22], factorul von Willebrand [23], factorul protrombinic 1.2 [24], homocisteina [25] și anticorpi antifosfolipidici [26].

O prevalență sporită a foramen ovale patent (FOP) la pacienții cu migrenă, de asemenea, poate predispuce la accidente vasculare cerebrale de natură embolică prin tranzitul unui cheag de sânge de la dreapta la stânga de circulație prin FOP [27].

Mecanismele care relaționează migrena cu bolile vasculare ischemice rămân incerte, fiind complexe. Expansiunea depresiei corticale, presupus substrat al aurei migrenoase, poate predispuce direct la leziuni cerebrale și care ar explica de ce migrena cu aură (MA) este în mod constant demonstrat ca un factor de risc pentru ischemie cerebrală, în timp ce pentru migrenă fără aură (MO), dovezile sunt mai puțin consistente. În plus, persoanele cu migrenă au o prevalență mai mare a factorilor de risc cunoscuți a fi asociați cu bolile cardiovasculare (BCV), inclusiv hipertensiunea arterială, diabetul zaharat și hiperlipidemia. Prevalența crescută a factorilor de risc ai bolilor cardiovasculare este, de asemenea, mai mare pentru MA în raport cu MO. MA este asociată cu un risc sporit de accident vascular cerebral ischemic și probabil, de asemenea, pentru alte evenimente cardiovasculare ischemice [12].

Relațiile dintre migrenă și ictusul cerebral pot fi mai ușor studiate în lipsa factorilor de risc tradiționali pentru dezvoltarea unei ischemiei [28]. Aceasta poate explica de ce aceste asocieri devin mai puțin actuale pe parcursul măririi vârstei pacienților, deoarece la pacienții din categoria mai mare de vârstă, importanța principală este atribuită, de regulă, altor factori de risc, așa ca diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, iar influența migrenei, ca factor de risc al ictusului cerebral, nu mai este luată în considerație.

Disfuncția endotelială, procesele stresului oxidativ pot fi cauze sau consecințe ale migrenei, anume aceste mecanisme ar putea explica legătura dintre migrenă, ictusul ischemic cerebral și boala ischemică cardiacă [29]. Stabilirea unui diagnostic precoce de migrenă, tratamentul și profilaxia ei ar putea preîntâmpina dezvoltarea unei eventuale ischemii, ce poate provoca dizabilitate neurologică care, după severitatea și impactul său social, nu poate fi comparată cu oricare alta dizabilitate [30].

O direcție nouă în cercetare este aspectul electrofiziologic al migrenei, prin EEG-tomografie funcțională, care poate oferi identificarea surselor de undă delta, ce indică afectarea structurilor cerebrale la acești pacienți și, posibil, noi abordări terapeutice [31].

Hipertensiunea arterială amplifică efectul migrenei asupra peretelui vascular, dereglează mecanismele de adaptare cerebrală prin alterarea debitului sanguinic cerebral, hiperemiei funcționale, alterarea autoreglării cerebrale regionale și alterarea funcției endoteliale [32].

Așadar, studierea particularităților migrenei, impactul ei asupra disfuncției endoteliale și stresului oxidativ, relația migrenei cu ceilalți factori de risc în afecțiunile ischemice (cerebrale și cardiace), constituie o problemă importantă și actuală pentru țara noastră, cercetarea noastră de unde și scopul pe care ni le-am propus:

Scopul și obiectivele tezei: Analiza rolului migrenei, ca un potențial factor de risc vascular și relației ei cu alți factori de risc principali (HTA, DZ, dislipidemiile, tabagismul) la pacienții cu evenimente vasculare ischemice (cerebrale și coronariene), elucidarea particularităților clinice ale disfuncției endoteliale și stresului oxidativ la acești pacienți.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea severității accidentului cerebral ischemic în dependență de prezența sau absența migrenei la acești pacienți (după scala Rankin).
2. Aprecierea particularităților sindromului cefalgic la pacienții cu evenimente ischemice (accident vascular cerebral și sindrom coronarian acut).
3. Aprecierea rolului factorilor de risc vasculari la pacienții cu migrenă și evenimente ischemice (cerebrale și coronariene).
4. Determinarea parametrilor serici ai disfuncției endoteliale (metaboliților oxidului nitric) și ai stresului oxidativ la pacienții cu accident cerebrovascular ischemic și sindrom coronarian acut cu și fără migrenă.

Metodologia cercetării științifice.

În vederea atingerii obiectivelor propuse au fost utilizate metode științifice moderne de cercetare și analiză statistică a datelor. Informațiile necesare studiului au fost obținute prin chestionarea directă a pacienților și din foile de observație ale acestora. În prima fază a cercetării a fost folosit un chestionar structurat, care identifică aspecte sociodemografice, caracteristica cefaleei, evaluarea comorbidităților, anamnestical eredocolateral, diverse date clinice etc [33]. Caracteristicile cefaleei (migrenă cu aură, migrenă fără aură, cefaleea de tip tensional, precum și alte tipuri de cefalee) au fost evaluate în baza criteriilor ICHD-I (International Classification of Headaches Disorders – II, 2013, versiunea beta) [34] și a inclus 28 de întrebări.

În cadrul studiului la toți pacienții cu AVC ischemic, diagnosticul a fost confirmat prin CT sau IRM cerebral în secția specializată a INN. De asemenea, a fost evaluat profilul cardiovascular la pacienții cu SCA, care au fost selectați în secțiile de profil, unde acest diagnostic a fost stabilit în baza investigațiilor speciale.

Evaluarea marcherilor disfuncției endoteliale și ai stresului oxidativ în serul pacienților a fost efectuată în Laboratorul Științific de Biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”. Datele

obținute au fost analizate statistic cu ajutorul programului Epi Info, au fost aplicate metode parametrice de analiză pentru variabilele repartizate uniform și metode neparametrice pentru variabilele repartizate neuniform în conformitate cu cerințele analizei variaționale.

Noutatea și originalitatea științifică:

- Pentru prima dată a fost efectuat un studiu de analiză complexă a specificului sindromului cefalalgic, în special al migrenei, la pacienții care au suportat accident vascular cerebral ischemic și sindrom coronarian acut.
- S-a constatat că pacienții care sufără de migrenă dezvoltă o ischemie cerebrală la o vîrstă mai tânără decât subiecții fără migrenă.
- A fost evaluată ponderea migrenei și impactul patologiilor comorbide în gradul de dizabilitate motorie la pațienții care au suportat accident vascular cerebral ischemic.
- S-a stabilit că pacienții cu accident cerebral ischemic și migrenă asociată prezintă un grad de dizabilitate motorie (Scala Rankin) mai avansat decât pacienții cu alte cefalee sau fără cefalee.
- În premieră a fost utilizată metoda biochimică de apreciere a disfuncției endoteliale, în toate grupele de pacienți, prin aprecierea metaboliților oxidului nitric, care a constatat că acest proces este mai sever exprimat la pacienții cu migrenă.
- S-a constatat că subiecții ce sufără de migrenă (cu accident vascular cerebral ischemic și sindrom coronarian acut) prezintă un grad de ateroscleroză mai avansat în raport cu pacienții fără migrenă (cu accident vascular cerebral ischemic și sindrom coronarian acut).
- Au fost apreciate valorile indicațiilor stresului oxidativ în toate grupele de cercetare care se manifesta prin niveluri ridicate la pacienții din grupele de referință, în comparație cu grupa de sănătoși.
- Au fost evidențiate particularitățile cefaleei și ale comorbidităților și impactul lor asupra endoteliului și al stresului oxidativ.

Problema științifică soluționată în teză este estimarea particularităților și impactului migrenei în fenomenele ischemice la nivel cerebral și cardiac. Aprecierea rolului fenomenului cefalalgic (în special al migrenei) asupra gradului de dizabilitate motorie la pacienții cu AVC ischemic în comparație cu pacienții cu alte/fără cefalee, precum și estimarea ratei disfuncției endoteliale și a stresului oxidativ la pacienții cu afectări ischemice. Toate acestea cere o anume vigilență din partea specialiștilor în vederea stabilirii diagnosticului de migrenă, profilaxiei

atacurilor de migrenă și instituirii tratamentului adecvat cu scopul prevenirii fenomenelor ischemice.

Semnificația teoretică. Această cercetare confirmă și extinde cunoștințele, tactica și necesitatea de cercetare a sindromului cefalalgic, în special al migrenei, la pacienții cu AVC ischemic și SCA. S-a demonstrat că subiecții cu migrenă pot dezvolta un eveniment ischemic cerebral la o vîrstă mai tîrnără, prezintă un proces de aterogeneză mai exprimat în comparație cu pacienții fără migrenă. De asemenea, prezentul studiu a constatat că subiecții ce sufără de migrenă prezintă un grad de dizabilitate motorie mai înalt (Scala Rankin) în comparație cu pacienții cu alte/fără cefalee. A fost efectuată o analiză amplă a parametrilor hemodinamici, comorbidităților, datelor anamnestice și rezultatelor de laborator și asocierii lor cu sindromul cefalalgic. Determinarea disfuncției endoteliale, prin aprecierea derivaților de oxid nitric, a constatat că aceasta este mai gravă la pacienții ce sufără de diferite tipuri de cefalee, în special la cei cu migrenă. De asemenea s-a apreciat gradul stresului oxidativ, care se manifestă mai pregnant la pacienții din grupele de cercetare în comparație cu grupa de control.

Valoarea aplicativă a lucrării.

Studiul efectuat a stabilit importanța analizei sindromului cefalalgic la pacienții cu ischemii cerebrale și la pacienții cu ischemii cardiace. Monitorizarea ambulatorie a crizelor de cefalee migrenoasă, cu administrarea tratamentului profilactic, va permite reducerea numărului și intensității crizelor, determinând eventual prevenirea proceselor ischemice la nivel sistemic. Rezultatele testărilor de laborator permit punerea în evidență a predispoziției sau a gradului de disfuncție endotelială și al stresului oxidativ la această categorie de pacienți. Examenul complex al subiecților cu migrenă, cu evaluarea concomitentă a celorlalți factori de risc vasculari (HTA, diabet zaharat, dislipidemiile, tabagism) permit stratificarea lor, pentru a scoate în evidență rolul migrenei ca factor de risc în mecanismele ischemiei la acești pacienți.

Rezultatele științifice înaintate spre susținere:

1. Cercetarea efectuată ne-a permis să conchidem cu certitudine că migrena este asociată cu anumite particularități de manifestare clinico-biochimică la pacienții cu patologie ischemică (cerebrală și cardiacă).
2. Pacienții cu migrenă care au suportat accident cerebral ischemic și migrenă asociată prezintă un grad de dizabilitate motorie (scala Rankin) mai sever în comparație cu pacienții cu alte cefalee sau fără cefalee.
3. La pacienții cu migrenă accidentul cerebrovascular ischemic debutează la o vîrstă mai tîrnără, față de pacienții fără migrenă.

4. În toate grupele de cercetare pacienții prezintă semne indirecte de disfuncție endotelială prin nivelul scăzut de S-nitrozotoli, în special la pacienții cu accident cerebrovascular și migrenă, sindrom coronarian acut și migrenă.

5. Manifestările clinice ale migrenei se caracterizează la pacienții cu sau fără patologie cerebro/cardiovasculară printr-un anumit polimorfism clinic în asociere cu anumite modificări biochimice, care reflectă nivelul stresului oxidativ și funcției endoteliale, a căror evidențiere contribuie la optimizarea diagnosticului și a monitorizării pacienților în aspect terapeutic și profilactic.

Implementarea rezultatelor științifice a fost realizată în procesul de cercetare și experiența clinică în Secțiile Neurorecuperare, Secția Cefalee și Tulburări Vegetative, ale Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, Secția Infarct Miocardic Acut, Secția Neurorecuperare ale Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”, Secția nr. 1 a Institutului de Cardiologie.

Aprobarea rezultatelor științifice:

Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate la foruri științifice naționale și internaționale: Conferințele științifice ale colaboratorilor și studenților USMF ”Nicolae Testemițanu” (2011, 2012, 2013, 2014), Simpozionul al XII-lea Internațional Chișinău - Iași al Neurologilor și Neurochirurgilor, Chișinău, Republica Moldova (9–10 iunie 2011), EHMTIC 2012–Congresul Internațional al Federației Europene de Cefalee și Migraine Trust, Londra, Marea Britanie (20–23 septembrie 2012), Congresul al XXIII - lea al Societății Europene de Neurologie, Barcelona, Spania (8–11 iunie 2013), Congresul al XXI-lea Mondial al Neurologilor, Viena, Austria (21–26 septembrie 2013), Simpozionul al XIII-lea Internațional (Iași–Chișinău) al Neurologilor și Neurochirurgilor, Iași, Romania (28-30 noiembrie 2013), EFNS 2013- Congresul Internațional al Neurologilor, Turcia, Istanbul (31.05-3.06.2014), EHMTIC 2014–Congresul Internațional al Federației Europene de Cefalee și Migraine Trust, Copenhaga, Danemarca (18-21 septembrie 2014), Congresul V al Neurologilor din Republica Moldova cu participare internațională, Simpozionul al XIV-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor, Chișinău – Iași (1-3 oct. 2015).

Publicații: la subiectul tezei au fost publicate 8 lucrări științifice, inclusiv 3 articole de sinteză, 2 articole în reviste de profil în reviste naționale (4 - categoria B și 1 - categoria C) și 8 comunicări rezumative incluse în materialele congreselor și conferințelor internaționale, 2 dintre publicațiile menționate sunt fără coautori, 3 reprezentate comunicări la foruri științifice de specialitate.

Volumul și structura tezei:

Conținutul tezei este expus pe 138 pagini text de bază, procesate la calculator, constituit din următoarele compartimente: rezumatele în limbile română, rusă și engleză, lista abrevierilor, introducere și 4 capitole. Compartimentul de bază al tezei se încheie cu concluzii, recomandări practice, bibliografie din 296 de surse și 12 anexe. Materialul ilustrativ include 50 de tabele și 70 de figuri. În introducere este descrisă situația în domeniul de studiu și argumentarea actualității temei de cercetare.

Capitolul 1. ASOCIEREA DINTRE MIGRENĂ ȘI FENOMENE ISCHEMICE. Se trec în revistă informațiile contemporane din literatura de specialitate autohtonă și străină, referitoare la problema de cercetare, privind următoarele compartimente: datele epidemiologice ale migrenei, interacțiunea ei cu afectările ischemice cerebrale și cardiace, rezultatele mai multor studii de cohorta prospective, unde migrenei este atribuit rolul unui posibil factor de risc în afecțiunile cardiovasculare. Sunt prezentate conceptele moderne patofiziologice ale migrenei, recente date privind mecanismele posibilele, cum ar fi: disfuncția endotelială, depresia corticală răspândită, vasospasmul, hipercoagulabilitatea. A fost pus în evidență rolul endoteliului și anume al celulelor precursorare endoteliale și ale microparticulelor endoteliale, care sunt considerate, după datele recente, un indice ferm în aprecierea stării endoteliului vascular. Rezultatele imagistice contemporane susțin tot mai des, că subiecții cu migrenă au un creier „compromis”. Fiecare subcompartiment vine cu argumente convingătoare ale actualității și necesității practice ale studiului efectuat.

Capitolul 2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE INVESTIGAȚIE. Se descrie metodologia, design-ul cercetării, caracteristicile clinice ale loturilor de cercetare. Studiul a fost efectuat pe 250 de subiecți cu AVC ischemic, SCA, cu/fără migrenă, subiecții de control și grupul pacienților cu migrenă. Design-ul cercetării a cuprins studiul clinic și biochimic. Cercetarea clinică a inclus analiza profilului de prezentare al sindromului cefalalgic cu ajutorul chestionarului structurat; cea biochimică a constatat în aprecierea disfuncției endoteliale (oxid nitric, s-nitrozotoli, nitrați, nitriți) și a stresului oxidativ (dialdehida malonică, produse finale de glicare avansată, produși proteici de glicare avansată, activitatea atioxidantă totală).

Capitolul 3. REZULTATELE STUDIULUI CLINIC AL SUBIECȚILOR CU MIGRENĂ ȘI FENOMENE ISCHEMICE. Aici sunt descrise și analizate rezultatele obținute în cadrul cercetării. A fost evidențiat rolul și particularitățile sindromului cefalalgic, în special al migrenei, și al altor tipuri de cefalee la pacienții care au suportat AVC ischemic și SCA. În lucrare sunt prezentate datele impactului migrenei și legătura ei cu alți factori de risc asupra

gradului de dizabilitate motorie, după scala Rankin. În studiul dat au fost exemplificate date privind particularitățile de evoluție ale AVC ischemic și ale SCA la subiecții cu migrena și/sau alte tipuri de cefalee. Sunt prezentate rezultatele de regresie logistică, analiza de regresie liniară a migrenei, altor cefalee în raport cu factorii de risc ischemici la subiecții care au suportat AVC cerebral ischemic și/sau SCA.

În Capitolul 4. REZULTATELE STUDIULUI BIOCHIMIC AL STRESULUI OXIDATIV LA SUBIECȚII CU MIGRENĂ ȘI FENOMENE ISCHEMICE. Sunt prezentate rezultatele obținute din studiul biochimic, care a inclus aprecierea disfuncției endoteliale (S-nitrozotoli, nitrații și nitriții) și a stresului oxidativ (dialdehida malonică, produși proteici de oxidare avansată, produse finale de glicare avansată și activitate antioxidantă totală). A fost efectuată o analiză a particularităților disfuncției endoteliale la pacienții cu/fără migrenă, la cei cu alte tipuri de cefalee și la subiecții fără cefalee în accidente ischemice cerebrale și coronariene. Sunt reflectate și analizate particularitățile stresului oxidativ și ale activității antioxidante totale la subiecții cu migrenă și fenomene ischemice cerebrale și coronariene. S-a analizat corelația datelor tuturor parametrilor biochimici din acest studiu în toate grupele de pacienți și gradul de disfuncție endotelială și al stresului oxidativ la acești pacienți.

1. ASOCIEREA DINTRE MIGRENĂ ȘI FENOMENE ISCHEMICE

1.1 Migrena- epidemiologie.

Tulburările cefalalgice reprezintă o problemă majoră pentru sistemul de sănătate publică, fiind larg răspândite în întreaga lume cu prevalență înaltă, manifestându-se în toate grupele de vîrstă. Rezumând datele privind prevalența tuturor tipurilor de cefalee la populația generală, s-a constatat că în medie durerile de cap au fost raportate la 46% dintre adulți, pentru prevalența de 1 an și de 64% pentru prevalența pe parcursul vieții. Cele mai multe studii efectuate cu referire la populația generală din Europa de Vest și America de Nord au raportat că migrena la adulți indică rate de prevalență între 5% și 9% la bărbați, la femei variază între 12% și 25%, iar la copii nu s-au constatat diferențe de gen în prevalența migrenei. Țările nonoccidentale raportează cifre mai mici de predominare a acestei maladii. Circa 4% din populația adultă suferă de migrenă cronică. Dintre ei aproximativ o treime de pacienți migrenoși suferă de MA [35].

Migrena este cea mai frecventă cefalee la adulții tineri, cu o prevalență estimată la 4% înainte de pubertate și tocmai 25% la femei după 30 de ani [36]. Folosirea excesivă a analgezicilor sau a altor tratamente antimigrenoase abortive joacă un rol cert în transformarea migrenei episodice în migrenă cronică [37].

Migrena, în special cea cu aură, se consideră un factor de risc vascular asociat cu o probabilitate dublă de accident vascular cerebral ischemic, în special la femeile tinere, fără alți factori de risc tradiționali [7].

Pentru migrenă a fost demonstrată asocierea ei cu o constelație de patologii comorbide care pot fi grupate în următoarele categorii: vasculare (accident vascular cerebral, hipertensiune, hiperlipidemie, diabet zaharat, boală ischemică coronariană, sindromul Raynaud, foramen ovale persistent, prolaps de valvă mitrală, anevrism atrial septal), psihiatrice (anxietate, depresie, patologie bipolară), neurologice (epilepsie, sindromul Tourette) și idiopatice (sindromul colonului iritabil, fibromialgia, durere pelviană, astm bronhic, alergii, endometrioză, apnee în somn, lupus eritematos sistemic) [4, 29].

1.2 Migrena ca un potențial factor de risc vascular (pentru fenomene ischemice cerebrale/cardiace).

Charcot a fost primul care a recunoscut că migrena ar putea provoca un accident vascular cerebral când a scris că "oricare dintre simptomele care apar în timpul „migrenei oftalmice” pot deveni permanente" (citată după Fere) [38, 39]. Rezidentul lui, Fere a raportat un caz de "migrenă oftalmică cu atacuri repetate, urmate de moarte "la un bărbat în vîrstă de 53 de ani, care a avut atacuri de MA oftalmologică și disfazie încă din copilărie și care a murit după 2 luni cu dureri de cap pe stînga, tulburări vizuale și hemiplegie (nespecificată). Cazul acesta, este de obicei,

menționat ca primul caz de accident vascular cerebral migrenos letal, dar în absența necropsiei, cauza exactă a morții a rămas necunoscută [40, 41].

Înainte de prima Clasificare Internațională a Tulburărilor Cefalalgice (1998) [42], multe cazuri de "infarcte migrenoase" au fost raportate, inclusiv tulburări diverse cum ar fi "accidente vasculare cerebrale care apar la migrenoși", "accident vascular cerebral cu caracter migrenos", "accident vascular cerebral cu dureri de cap" și chiar "deficit neurologic de durată, fără accident vascular cerebral" [39]. Primele observații, privind coexistența unei legături între ictusul cerebral și migrena au fost descrise în 1881 la 12 pacienți, care sufereau de migrenă clasică, la care se observau dereglări permanente de vorbire și tulburări sensomotorii. În baza acestor observări, a fost expusă presupunerea, că un ictus la pacienții cu migrenă se dezvoltă ca rezultat al spasmului vaselor cerebrale. Mult timp aceste dereglări erau atribuite fenomenului de vasospasm cerebral tranzitoriu, deoarece examinările patomorfologice, în cazurile de ictus migrenos fatal, nu au depistat modificări morfologice caracteristice ictusului [43].

Mult mai târziu, pe la mijlocul anilor 50, s-a presupus că atacurile repetate de migrenă pot duce la afectarea locală a arterelor cerebrale, care, la rândul lor, pot predispuce la un ictus de natură tromboembolică sau la disecția arterială în perioada acută a migrenei. A fost formulată ipoteza afectării vasculare locale, care apare în perioada fazei dilatatoare a atacului migrenos și care explică afectările neurologice persistente în migrenă [44].

Studiile contemporane au arătat incidența ictusului migrenos, care din numărul total de accidente vasculare cerebrale (AVC) poate constitui cca 0,8 % și peste 4% la pacienții sub 50 de ani [45, 46]. Interacțiunea migrenă - ictusul ischemic prezintă o corelație semnificativă, care demonstrează majorarea riscului de ictus ischemic cerebral la pacienți cu migrenă. Relațiile între fenomenele ischemice cerebrale și migrenă sunt o problemă actuală pentru societate, deoarece ictusul migrenos constituie 10-15% din toate infarctele cerebrale la pacienți de pînă la 45 de ani [47]. Studiile de caz-control confirmă asocierea între accidentul vascular cerebral ischemic și migrenă (în special migrena cu aură), care se consideră a fi factor de risc pentru ictusul ischemic [36] Femeile cu migrenă au un risc mărit de afectare a substanței albe (OR 2.1) în comparație cu afectarea trunchiului cerebral (4.4% vs. 0,7%, $P=0.04$) [48].

Unele studii au stabilit că migrena, în special MA, este asociată mai departe cu un risc nefavorabil cardiovascular, fiindcă are loc activarea factorilor protrombotici și vasoactivi în perioada crizei. Deoarece disfuncțiile vasculare în migrenă se pot extinde și la arterele coronariene, este acceptabil faptul că migrena, în special cea cu aură, poate fi asociată și cu alte evenimente vasculare, nu doar cu ischemia cerebrală. Un studiu larg prospectiv de cohortă a constatat că migrena cu aură corelează cu mărirea riscului bolilor cerebrovasculare, infarctului

miocardic, ischemiei cerebrale și a decesului provocat de ischemia coronariană, precum și cu revascularizarea coronariană și anginei pectorale [14].

Conform datelor studiului populațional *Genetic Epidemiology of Migraine (GEM Study)*, a fost stabilit că pacienții cu MA mai des prezintă un profil nefavorabil cu hipercolesterolemie, mărirea tensiunii arteriale și un anamneștic precoce al afecțiunilor coronariene și cerebrale, în comparație cu persoanele fără antecedente migrenoase [49]. Femeile care sufereau de MA mai des foloseau contraceptive orale. Majoritatea cercetărilor care estimează asocierea migrenei cu evenimentele ischemice au constatat că riscul ictusului ischemic nu se micșorează după controlul factorilor de risc tradiționali la acești pacienți (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, dislipidemiile, dereglările de ritm cardiac, coagulopatiile și altele [50, 51].

Relațiile între migrenă și ictusul cerebral sunt mai ușor de controlat în lipsa factorilor de risc tradiționali de dezvoltare a unei ischemii [28]. Aceasta poate explica de ce aceste asocieri devin mai puțin actuale pe parcursul măririi vârstei pacienților, deoarece la pacienții din categoria de vârstă mai mare, importanță principală se atribuie, de regulă, altor factori de risc, așa ca diabetul zaharat, hipertensiunea arterială, iar influența migrenei, ca factor de risc al ictusului cerebral, cu vârsta nu mai este luat în considerație, deoarece este dificil de estimat ponderea factorului migrenos.

Disfuncția endotelială, procesele stresului oxidativ pot fi cauze sau consecințe ale migrenei și pot explica legătura dintre migrenă, factorul vascular și boala ischemică cardiacă [29]. Acest aspect al riscului de apariție a fenomenelor ischemice cerebrale și cardiace necesită o atenție deosebită, deoarece stabilirea unui diagnostic precoce de migrenă, tratamentul și profilaxia ei pot preîntâmpina dezvoltarea unei eventuale ischemii.

Implementarea IRM în practica clinică a permis ca cercetările ce țin de asocierile migrenei cu ictusul să avanseze. Un interes sporit prezintă cercetările IRM, care denotă la pacienții migrenosi afectarea substanței albe a creierului în cca. 30% de cazuri, în timp ce la persoanele sănătoase ele sunt depistate doar în 12% cazuri [28]. Acest moment este unul strategic în elaborarea unor metodologii de estimare a migrenei ca factor de risc în accidente ischemice.

Asocierea dintre migrenă și fenomene ischemice cerebrale a fost descrisă de numeroase studii pe parcursul ultimilor ani, începând cu Grupul Colectiv pentru Studiul de Accident Vascular Cerebral la femeile tinere (*Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women*) în anul 1975, care au identificat cazuri de AVC ischemic, apărut în timpul atacului de migrenă (infarct migrenos) și interictal, în special la femeile tinere cu aură migrenoasă [52, 53]. Asocierea migrenei și a AVC ischemic este independentă de alți factori de risc

cardiovasculari, acest fapt sugerează ipoteza că ar exista un subgrup de persoane cu migrenă și vasculopatii în absența bolii aterosclerotice [54].

Un studiu de cohortă prospectivă al riscului aterosclerotic în comunitate (*Atherosclerotic Risk in the Community Study*) efectuat pe un lot de 12.750 de bărbați și femei cu vârstă mai mare de 55 de ani, a constatat că MA prezintă un risc de trei ori mai mare de AVC ischemic comparativ cu persoanele fără migrenă [50]. Un alt studiu de cohortă, prospectiv de 39.000 de femei - Studiul sănătății femeilor (*Women's Health Study*), care a durat 10 ani, a stabilit că MA a fost asociată cu un risc avansat de IM, AVC și chiar cu deces din cauza ischemiei, precum și cu fenomenul de revascularizare coronariană și angină pectorală, în comparație cu femeile fără migrenă. Estimarea riscului relativ de IM după ajustarea factorilor de risc cardiovasculari este de 2,08 (95% CI, 1.30-3.31; P=0,002); pentru accident vascular cerebral ischemic -1,91 (95% CI, 1.17-3.10, p = 0,01); pentru angina pectorală - 1,71 (95% CI, 1.16-2.53, p = 0,007) și 2,33 (95% CI, 1.21-4.51; P=0,01) pentru deces prin boală cardiovasculară ischemică [55]. Aceste date ne confirmă că pacienții cu migrenă au un risc sporit de a dezvolta un proces ischemic cerebral sau coronarian, cu un risc dublu de deces din cauza acestor afecțiuni. Asocierea migrenei cu un risc dublu de IM, precum și AVC ischemic a fost subiect de dezbatere mult timp [55]. Chiar dacă numeroase studii anterioare au demonstrat un risc pronunțat preponderent la femeile cu MA, cercetările recente prezintă dovezi de riscuri similare și în grupa de bărbați [56].

Într-o cercetare de 20.084 de bărbați, cuprinși între vârstă de 40-48 ani, "Studiu de sănătate medical" (*Physicians Health Study*), care a durat 16 ani, s-a constatat o creștere de 42% a riscului de IM la cei cu migrenă și doar o majorare de 12% a riscului de AVC. Tot acest studiu a constatat că în cea mai tânără cohortă de pacienți cu migrenă (<55 de ani), există o creștere de 84% a AVC în comparație cu pacienții nonmigrenozși [56]. O incidență mai mare, comparativ cu cea estimată, a bolilor vasculare la pacienții cu migrenă sugerează că această maladie ar putea fi, în anumite cazuri, mai degrabă o patologie periculoasă decât doar o tulburare dureroasă, dar inofensivă după cum, de obicei, se considera. [39, 57].

Studiile recente constată o asociere mai frecventă dintre migrenă cu și fără aură cu anumite fenomene ischemice cum ar fi: angina pectorală, IM, procesele de revascularizare coronariană, claudicația intermitentă a membrelor inferioare, precum și mortalitatea prin maladiile CV [58]. Scher și colaboratorii săi au efectuat două studii referitoare la populația olandeză și au demonstrat că persoanele cu MA aveau un risc mai mare cu o prevalență mai înaltă a factorilor de risc bine cunoscuți, ce se asociază cu bolile CV: un profil lipidic nefavorabil, hipertensiune arterială, diabet zaharat, un scor Framingham majorat [59]. Un al

doilea studiu a examinat genotipul MTHFR677T (metilentetrahidrofolat reductaza (*methylenetetrahydrofolat reductaza*)) asociat cu niveluri crescute de homocisteina- un factor de risc cunoscut de AVC. După părerea autorilor, există, o problemă cu privire la posibilitatea asocierii migrenei cu genotipuri specifice, care s-au dovedit a fi legate de un risc crescut al bolilor CV [25]. Diverse studii au investigat asocierea dintre orice tip de migrenă și AVC [7]. Analizele rezultatelor acestor studii au indicat o probabilitate dublă de AVC în rândul persoanelor care au avut MA, în special la femeile tinere, fără asocierea altor factori de risc tradiționali (OR 2,16, CI 95% 1.53 - 3.03), comparativ cu persoanele care au avut MO (OR 1.23, CI 95% [0.90-1.69], P = 0,02). Mai multe rezultate au sugerat un risc de AVC mai mare în rândul femeilor (2,08, 1.13 - 3.84), în comparație cu grupul de bărbați (1.37, 0.89 - 2.11) [7]. Aceste riscuri sunt agravate de frecvența crizelor de migrenă, a fumatului, precum și utilizarea de contraceptive orale. Mecanismele care stau la baza acestei legături sunt, în mare parte, neelucidate, dar pot fi rezultatul prevalenței crescute a altor patologii, cum ar fi: vasculopatiile, stările de hipercoagulabilitate și foramen ovale persistent observate frecvent la pacienții cu MA [60].

Patofiziologia migrenei este incomplet înțeleasă și e privită ca o tulburare ereditară [61] a creierului, cu implicarea clară a mecanismelor vasculare. Printre cele mai importante mecanisme constatate la pacienții cu migrenă sunt disfuncția endotelială și hipercoagulabilitatea [62], precum și reactivitatea vasculară patologică [63]. În ultimele decenii tot mai multă atenție se acordă unei posibile interacțiuni dintre migrenă și SCA [15, 58]. Termenul de SCA cuprinde afecțiuni ischemice cardiace acute incluzând angina pectorală instabilă și infarctul miocardic. Relația dintre migrenă și afecțiunile ischemice, poate fi înțeleasă în contextul mecanismelor patofiziologice ale migrenei. Se presupune că peptidele protrombotice, proinflamatorii sau alte substanțe vasoactive eliberate în timpul atacului de migrenă pot dăuna endoteliului vascular, ceea ce poate duce la un risc crescut de ateroscleroză și evenimente vasculare [55]. Pe de altă parte, migrena poate fi asociată cu alți factori de risc vasculari, cum ar fi hiperlipidemia și hipertensiunea arterială, care prin în sine, contribuie la un risc crescut de boli vasculare [59].

Un studiu clinic realizat în Republica Moldova a constatat că migrena poate fi un factor de risc netradițional pentru SCA: migrenoșii fiind hipertensivi mai puțin timp anterior unui SCA și având tendința să aibă un profil CV mai alterat [64]. Relația dintre migrenă și afectarea cardiovasculară este important să o conștientizăm din mai multe motive [58]: identificarea subpopulațiilor suferinzi de migrenă, cu risc major pentru afecțiuni cardiovasculare (MA, femei tinere), pentru a beneficia de tratament țintit a acestor categorii, evitând, în același timp, temeri

inutile la persoane fără risc pentru aceste afectări. Odată ce subgrupele cu risc sporit sunt clar identificate, asocierea impune o vigență diagnostică. Deoarece unele analgezice sunt asociate cu un risc cardiovascular [65], opțiunile de tratament vor avea impact asupra acestei relații. Kruit et al., consideră că, cel puțin la pacienții cu MA, riscul afectărilor cerebrale crește cu frecvența atacurilor [66], fapt ce indică instituirea strategiilor preventive în reducerea frecvenței atacurilor de migrenă, aceasta fiind o țintă de a scădea prevalența accidentelor ischemice la acești pacienți.

În baza datelor disponibile, raportate până în prezent, pare puțin probabil ca riscul mai mare de boli cardiovasculare la pacienții cu migrenă să fie realizat de către orice factor de risc vascular aparte. Din acest motiv, rolul de interacțiune specific între factorii de risc, cu contribuția factorilor genetici, de mediu, personalitate și factorii psihologici, ar trebui să fie investigate în mod corespunzător [67].

În ciuda faptului că numeroase cercetări invocă argumente convingătoare a rolului migrenei în patologia procesului ischemic, unele studii nu confirmă aceste rezultate. Astfel, în studiul lui Velentgas P., nu s-a constatat o asociere între migrenă globală [68] sau MA [11] și evenimente coronariene. Un alt studiu de 905 femei, la care li s-a efectuat angioplastie coronariană, doar în 24% au raportat migrena în antecedente. Comparativ cu femeile fără migrenă, pacientele cu migrenă au avut scoruri angiografice de severitate ale modificărilor patologice coronariene mai mici și boală coronariană mai puțin severă [69]. După o cercetare care a durat cca 4,4 ani de evaluare a 873 de participante, femeile cu un istoric de migrenă nu au avut o probabilitate statistic semnificativă mai mare de apariție a evenimentelor vasculare ulterioare, deși estimarea riscului relativ pentru orice eveniment CV a fost în creștere (risc relativ, 1,21 95%CI, 0.93-1.58). Informațiile despre ponderea MA nu au fost luate în calcul în acest studiu [69], ceea ce diminuează importanța rezultatelor prezentate.

Unele studii de sinteză, efectuate recent, au evidențiat relația dintre migrenă și riscul cardiovascular. S-a stabilit asocierea dintre migrenă și leziunile cerebrale silențioase (Kurth, 2011; Scher, 2009; Kruit, 2004, 2005) [9, 16, 17, 70] câteva metaanalize au confirmat această asociere (Bashir, 2013; Swartz, 2004) [18, 71]. Asocierea migrenei cu accident cerebrovascular ischemic a fost demonstrată în mai multe studii (Kurth, 2006, Bigal, 2010; Kurth, 2005; Stang, 2005; Becker, 2007; MacClellan, 2007; Rist, 2010) [50, 51, 55, 72-75]. Exemplificăm câteva metaanalize ce au demonstrat asocierea între un proces ischemic și migrenă: Etminan, 2005; Schurks, 2009; Spector, 2010 [7, 8, 76]. Asocierea AVC hemoragic cu migrenă a fost constatată în studiile: Kuo, 2013; Sacco, 2013 [77, 78].

Nu s-a constatat asocierea migrenă cu accidente cerebrovasculare în alte studii (Chang, 1999; Carter, 2005), [79, 80]. Asocierea dintre evenimentele cardiace cu migrenă a fost

confirmată în următoarele studii: Bigal, 2007 [72], asocierea cu MA: Kurth, 2006; Stang, 2005 [50, 81]; în alte studii asocierea între migrenă și procesele cardiace nu a fost confirmată: Ahmed, 2006; Velentgas, 2004 [68, 69]. Asocierea dintre migrenă și moartea de cauză vasculară a fost confirmată de o metaanaliză (Schurks, 2010) [82]. Asocierea dintre migrenă și disfuncția endotelială a fost studiată bidirecțional, fiind considerată atât cauză, cât și consecință (Tietjen, 2009) [54].

Migrena – vasculopatie sistemică. Studiile epidemiologice sugerează că migrena este asociată cu afectarea vaselor cerebrale, coronariene, retinale, dermale și periferice. Mecanismul prin care se produc aceste modificări ar putea fi disfuncția endotelială, concepută drept cauză și efect [54]. Asocierea dintre migrenă și vasele cerebrale este explicată prin prezența modificărilor substanței albe cerebrale [9]. Aceste leziuni sunt asociate în special la subiecții cu MA și corelează cu frecvența acceselor de cefalee [9, 83]. Rămâne să găsim răspuns la întrebarea dacă aceste modificări ale vaselor cerebrale sunt cauzate de prezența migrenei sau sunt cauzate de patologia ischemică, care la rândul său, generează cefalee și aură.

După cum a fost menționat deja, asocierea dintre migrenă și fenomenele ischemice coronariene a fost descrisă atât la femei cât și la bărbați [9, 50]. Asocierea dintre migrenă și patologii cardiovasculare este diferită, în dependență de riscul vascular prezentat. Astfel, femeile cu MA și scor Framingham ridicat prezintă risc relativ pentru infarct de miocard de 3.34, iar pentru accident vascular cerebral de 1.00, pe când la femeile cu scor Framingham scăzut riscul relativ pentru fenomene ischemice coronariene este de 1.29, iar pentru fenomene ischemice cerebrale – 3.88. Aceste date ne vorbesc despre faptul că mecanismele patogenetice de asociere a migrenei cu fenomene ischemice coronariene și cerebrale sunt diferite, posibil în asociere cu SCA ateroscleroza are importanță, pe când cu AVC nu are. Același patern se păstrează și la stratificarea pe vîrstă, unde riscul pentru accident vascular cerebral este ridicat la subiecții cu vîrstă mai tânără, comparativ cu cei mai în vîrstă, deci este scăzut rolul altor factori de risc cardiovasculari cunoscuți, a căror frecvență crește odată cu vîrsta [11].

Migrena a fost asociată cu afectarea vaselor retinei [84]. Studiul ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) a demonstrat că subiecții cu migrenă sunt predispuși la retinopatii în comparație cu cei fără migrenă (OR 1.38, 95% CI= 0.96- 1.99), comparativ cu alte cefalee cu aură (OR 1.49, 95% CI= 1.05 -2.12), comparativ cu MO (OR 1.28, 95% CI = 0.99 – 1.65), asocierea a fost mai evidentă la subiecții fără istoric de diabet sau hipertensiune arterială [84].

Asocierea migrenei cu livedo reticularis a fost descrisă în câteva studii [85, 86], care este mai frecvent la subiecții cu accident vascular cerebral, cu sindromul Raynauds [87], preeclampsia [88].

Deci, asocierea dintre migrenă și AVC ischemic este mai pronunțată la cei cu MA, la femeii tinere (vârsta <45 de ani), fumătoare, care utilizează contraceptivele orale combinate (COC) cu migrenă activă, nu doar istoric de migrenă, ci cu accese frecvente (>12/an) în ultimul an [89], iar AVC ischemic cel mai des este ischemic tranzitoriu cu dizabilitate mică (Scala Rankin 0-1) [41, 75].

Mawet J., consideră că mecanismele care stau la baza procesului ischemic la pacienții cu migrenă sunt greșit înțelese și, probabil, au o cauză multifactorială, posibil prin declanșarea microembolică și sensibilitate sporită pentru leziuni ischemice la acești pacienți [90].

Asocierea dintre migrenă și leziunile cerebrale silențioase este mai pronunțată la subiecții cu MA, ei au predilecție pentru afectarea în circulația posterioară (cerebel). La pacienții cu accese frecvente (>1/lună), AVC ischemic este independent de administrarea de triptani sau de alți factori de risc cardiovasculari [9, 70].

Migrena și factorii de risc cardiovasculari convenționali. Relația dintre migrenă și factorii de risc cardiovasculari este un subiect controversat discutat pe larg în literatura de specialitate.

Hipertensiunea arterială. Relația dintre migrenă și hipertensiune arterială a fost abordată în mai multe studii cu rezultate contradictorii. Unele studii au determinat o asociere pozitivă între migrenă și hipertensiune arterială (Kuo 2013; Ikeda, 2012; Scher, 2005) [49, 77, 91], asociere negativă între ele s-a constatat în următoarele studii: Bensenor 2011, Gudmunson 2005; Hagen, 2002) [92-94] sau chiar relație inversă: Bensenor, 2011; Gudmundson, 2005; Tronvik, 2008; [92, 93, 95]. Studiul GEM (Ginkgo Evaluation of Memory) a descris că subiecții cu migrenă au risc relativ de 1.64 ori de a prezenta hipertensiune arterială comparativ cu cei fără migrenă [49]. Studiul HUNT (Nord-Trøndelag Health Study) menționează că prezența hipertensiunii arteriale ar putea fi un factor de protecție împotriva oricărui tip de durere și cefalee, în special [94].

Diabetul zaharat. Studiile ce au evaluat relația dintre diabetul zaharat și migrenă au prezentat lipsa asocierilor în următoarele studii: Kuo, 2013; Bensenor, 2011; Ikeda, 2012; Merikangas, 1997; Schwaiger, 2008; Burch, 2012 [77, 92, 96-99]. O asociere inversă a fost constatată în lucrările: Aamodt, 2007; Berge, 2013; Burn, 1984 [100-102]. Studiul NHANES (The National Health and Nutrition Examination) a demonstrat că migrenozii nu au risc crescut de a dezvolta diabet zaharat, nici cei cu diabet zaharat de a face migrenă [96].

Dislipidemia. Marea majoritate a studiilor efectuate a demonstrat o asociere pozitivă între profilul lipidic alterat și migrenă (Kuo, 2013; Ikeda, 2012; Scher, 2005; Schwaiger, 2008; Chen, 2012; Kurth, 2008; Saberi, 2011) [10, 49, 77, 99, 103-105], altele au prezentat rezultate contradictorii (Schwaiger, 2008; Winsvold, 2011; Rockett, 2013) [103, 106, 107]. Studiul GEM

a demonstrat că subiecții cu MA au valori crescute de colesterol total, HDL –colesterol comparativ cu lotul de control, dar nu prezintă asociere cu subiecții cu MO [59]. O analiză de regresie logistică a determinat o legătură inversă dintre subiecții cu MO și nivelul de colesterol [106].

Obezitatea. Multe studii sugerează ideea că migrenă și obezitatea sunt asociate iar obezitatea este un factor de cronicizare a migrenei [106, 108, 109]. Unele studii menționează că asocierea este mai pronunțată la subiecții mai tineri [110-112]. Studiul AMPP (The American Migraine Prevalence and Prevention) [113] a constatat că subiecții cu obezitate prezintă un risc crescut de migrenă comparativ cu cei neobezi. Alte cercetări au constatat că persoanele migrenoase au risc major de a avea o creștere ponderală comparativ cu cei fără migrenă [114, 115]. Alte studii nu au confirmat asocierea dintre migrenă și obezitate. [116]. O metaanaliză a demonstrat asocierea dintre obezitate și cefalee, în general, dar nu și cu migrena. [116].

Fumatul. Studiile existente menționează o asociere dintre migrenă și fumat (Scher, 2005; Winsvold, 2011; Molarius, 2008; Robberstad, 2010; Stam, 2013; Hozawa, 2006; Aamodt, 2006; Sarker, 2013) pe când alte studii [49, 106, 112, 117-121] nu confirmă aceste rezultate (Bensenor, 2011; Schwaiger, 2008; Fernandez de las Penas, 2010) [92, 103, 122]. Studiul NHANES a raportat o asociere pozitivă între istoricul de fumat și migrenă (OR 1.2, 95% CI= 1.0-1.3) [96]. De asemenea studiul GEM a demonstrat o asociere dintre antecedente de tabagism și migrenă (OR 1.25, 95% CI= 1.0-1.6), fumatul mai puțin de 20 de țigări/zi (OR 1.35, 95% CI= 1.0-1.8), fumatul mai mult de 20 de țigări în zi (OR 1.59, 95% CI= 1.2- 2.2), cât și între MA și fumatul mai mult de 20 de țigări/zi (OR 2.14, 95% CI = 1.3-3.5) [59]. Studiul HUNT a demonstrat un risc avansat de migrenă la subiecții mai tineri de 40 de ani comparativ cu cei care nu au fumat niciodată (OR 1.2, 95% CI = 1.1-1.4) [120]. Studiul prospectiv Bruneck a demonstrat lipsa asocierii dintre fumat și migrenă [103].

Consumul de alcool. Marea majoritate a studiilor disponibile menționează consumul scăzut de alcool la subiecții cu migrenă, comparativ cu cei fără migrenă [59]. Studiul NHANES a menționat lipsa riscului de migrenă la consumatorii de alcool comparativ cu cei care nu consumă (OR 1.1, 95% CI = 0.9-1.2) [123]. Rezultate contrare a prezentat un studiu german caz-control ce a constatat o asociere dintre consumul de vin și migrenă (OR 2.2, 95% CI = 1.1 – 4.3) [124].

Anamnesticele ereditare de patologie cardiovasculară la pacienții cu MIGRENA. Marea majoritate a studiilor indică prezența anamnesticii familiale de patologii cardiovasculare la subiecții cu migrenă. Istoric familial de SCA - la vârsta mai tânără de de 60 ani a fost determinat la subiecții cu migrenă în studiul GEM [25]. Studiul HUNT a demonstrat că migrenoșii cu aură prezintă un risc crescut de a avea un părinte cu IM, iar subiecții cu ambele tipuri de migrenă au risc potențial de a avea un părinte cu AVC ischemic [125]. Un studiu

japonez nu a determinat diferențe între migrenă cu și fără aură pentru riscul de boli cardiovasculare erodocolaterale [126].

Deci, studiile anterioare menționau că factorii de risc convenționali contribuie la creșterea riscului de evenimente vasculare prin mecanismul aterosclerotic. Sunt studii controversate referitoare la faptul că subiecții migrenoși sunt predispuși la ateroscleroză, comparativ cu cei fără migrenă [15, 127-129]. Studii referitoare la particularitățile AVC ischemic la subiecții migrenoși sunt puține și ele susțin că etiologia AVC nu este aterotrombotică [74, 75]. De asemenea, la subiecții cu migrenă nu a fost confirmată asocierea cu creșterea grosimii peretelui arterial ce este considerat un marker al aterosclerozei și factor de risc pentru evenimente cardiovasculare [118, 130-132] (Tzourio, 2003; Stam, 2013; de Hoon, 2003; Vanmolkot, 2007). Un alt factor important este faptul că factorii de risc convenționali nu sunt covariabili în asocierea dintre migrenă și patologii cardiovasculare, deci după ajustarea la acești factori asocierea dintre migrenă și patologii cardiovasculare nu dispare (Bigal, 2010; Carter, 2005; Kuo, 2013; Kurth, 2005,2006, 2007, 2010; Nightingale, 2004;) [48, 51, 55, 56, 72, 80, 133]. Unele studii au sugerat ideea că riscul cardiovascular este crescut la migrenoșii cu profil cardiovascular favorabil, cum ar fi: migrenoșii fără hipertensiune, fără diabet zaharat și nefumătorii, acești pacienți au risc avansat pentru patologii cardiovasculare [74]. Rezultatele studiului Women Health Study semnaleză că riscul cardiovascular la migrenoși este diferit în dependență de scorul Framingham: asocierea dintre femeile cu MA și AVC ischemic este mai pronunțată la cei cu scor Framingham scăzut, iar asocierea cu SCA este mai pronunțată la femeile cu MA și scor Framingham ridicat [134].

1.3 Migrena asociată cu fenomene ischemice cerebrale și/sau cardiace – prezentare, mecanisme patofiziologice comune, fenomenul de comorbiditate.

Având în vedere spectrul larg de diverse conexiuni între migrenă și ictus, K. Welch consideră că sunt posibile 4 tipuri de relații între migrenă și ictus [135, 136].

Categoria I. Coexistența ictusului și a migrenei.

Accidentul cerebral ischemic are loc la pacienții cu migrenă, însă în afara crizei de migrenă. Adică, pacienții cu istoric migrenos fac un accident ischemic cerebral, cauzat de alți factori, cum ar fi: sursă cardioembolică, ateroscleroza sau afectările microvasculare, precum și diabetul zaharat sau hipertensiunea arterială. Cele doua maladii pot coexista, fără ca migrena să fie un factor care contribuie la apariția ischemiei cerebrale. În această situație, accidentul cerebral vascular apare ca rezultat al altor mecanisme și cauze, diferite de migrenă, și între ele nu există o legătură patofiziologică. Adevărata cauză a ictusului la tinerii migrenoși poate fi greu de

demonstrat. În unele situații, aceste cauze pot fi legate de maladiile existente la pacienți: prolapsul valvei mitrale, prezența anticorpilor antifosfolipidici etc.

Categoria II include:

A) Migrenă simptomatică (Symptomatic migraine). În cazul *Migrenă simptomatică* leziunile structurale, precum malformațiile artereovenoase, cauzează simptome similare atacului de migrenă cu aură și stroke. Cu alte cuvinte, AVC ischemic la pacienții cu leziuni structurale cronice se manifestă prin simptome tipice pentru MA. De exemplu, malformațiile arteriovenoase se prezintă frecvent ca o criză de MA. AVC ischemic și migrena sunt trăsături de bază ale sindromului MELAS (encefalopatie mitocondrială, acidoza lactică și episoade ictus-like); atacurile de migrenă sunt, de asemenea, asociate în cadrul sindromului CADASIL (arteriopatie cerebrală autosomaldominantă cu infarcte corticale și leucoencefalopatie). Se consideră că mecanismele care cauzează atacul de migrenă (în cazurile descrise mai sus) apar, posibil, în instabilitatea și anomaliile semnalizării celulare, cauzând excitabilitatea membranelor neuronale, ce pot sta la bază.

B) Migrena mimică (Migraine mimic). În această categorie AVC ischemic se datorează afectărilor structurale acute și progresive, precum disecția arterială, care este însoțită de cefalee și o multitudine de semne neurologice progresive, aceste simptome fiind insesizabile de cele de migrena. Cu alte cuvinte, AVC ischemic se prezintă la pacienții suferinzi de migrenă ca o criză de migrenă, astfel mascând procesul ischemic cerebral.

Pentru a diferenția aceste patologii, recent au fost elaborate criterii imagistice prin tehnici de difuziune și perfuzie ce semnalizează că la subiecții cu migrenă deficitul de perfuzie nu se limitează la un anumit teritoriu vascular ci cuprinde mai multe teritorii vasculare [137].

Categoria III. Migrena ca inductor al accidentului cerebral ischemic (Migraine –induced stroke):

A) Fără factori de risc,

În cazul dat se consideră că s-a produs ictusul migrenos veritabil sau, mai bine zis, AVC indus de migrenă. În această situație AVC ischemic se produce în timpul unui atac de migrenă tipic, cu aură ≥ 60 min, identică crizelor precedente, cu modificări imagistice în focarul relevant, dar și atunci când alte cauze de ictus se exclud. Ictusul migrenos veritabil are loc destul de rar. Astfel, este necesar să utilizăm criterii stricte de diagnostic.

Ictusul migrenos: criterii de diagnostic (IM)

Criterii de diagnostic al IM (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) [34, 138]:

A) Atacul pentru un pacient cu migrenă cu aură este tipic (*identic crizelor precedente*), cu excepția că unul sau mai multe simptome ale aurei persistă mai mult de 60 min.

B) Neuroimagistica demonstrează infarctul ischemic într-o zonă relevantă.

C) Nu este atribuită altor maladii.

B) Cu factori de risc. În cel de-al doilea caz o ischemie cerebrală se întâmplă pe fundal de migrena cu aură în prezența altor factori de risc. Contraceptivele orale sporesc riscul de accident vascular cerebral ischemic și pot provoca un accident vascular cerebral, ce nu are legătură cu un atac de migrenă. Aceste medicamente pot majora riscul de coagulopatii, fără să inducă accident vascular cerebral în absența unui atac de migrenă. Dilema este dacă migrena provoacă un accident vascular cerebral numai din cauza factorilor de risc (unii poate încă ne cunoscuți), interacționând cu evenimentele patofiziologice în timpul atacului de migrenă.

Categoria IV. Incertă/Complexă (Uncertain/complex). Conform lui Welch, stroke-ul include cazurile complexe, în special cele care presupun mai mulți factori de importanță patogenetică (deocamdată neidentificați), factori ce includ hipersensibilitatea la medicamente și, posibil, efectele medicamentelor antimigrenozice [7,8]. Conform datelor contemporane, o variantă adaptată de la Welch, în această situație stroke-ul are loc în timpul migrenei fără aură [10].

Încercarea de a atribui cazurile observate în experiența clinică unora din categoriile sus-menționate, ne va ajuta să fim mai critici în abordarea problemei definiției ictusului migrenos, dar și să conștientizăm riscul majorat crescut de ictus la tinerii migrenozii.

Studiile de ultimă oră au arătat incidența ictusului migrenos, care din numărul total de accidente cerebrovasculare (AVC) poate constitui cca 0,8 % în toate categoriile de vârstă [139] și pînă la 10-14% a accidentelor ischemice cerebrale la pacienții sub 45 de ani [140].

Prezentarea clinică a cefaleei și accidentului vascular cerebral

Cefaleea este un simptom frecvent în debutul accidentului vascular cerebral, fiind raportată la 9.3% -38% dintre pacienți [141, 142]. Cefaleea persistentă după AVC a fost raportată doar în câteva studii cu incidență de 10.8% -23.3% în perioada de 2 ani după accident [143, 144].

Un studiu prospectiv pe 3 ani a evaluat relația dintre cefalee și accidentul vascular cerebral [141]. În studiu au fost incluși 222 de pacienți, evaluați timp de 6 luni, apoi reevaluați peste 3 ani. S-a demonstrat că 23% dintre subiecți au prezentat cefalee înainte de AVC, 21% au raportat agravarea cefaleei după AVC, 30.8% nu au avut modificări în severitatea acceselor înainte de și după AVC, iar 48.1% au menționat că accesele au devenit mai ușoare în intensitate. Cefalee de novo după AVC au dezvoltat 11.7% dintre subiecți. Cefalee atribuită AVC au

prezentat 7.2% dintre subiecți, iar la 18.8% cefaleea a fost zilnică, iar 81.2% au avut frecvența acceselor de la 2-14 ori pe lună. Durata acceselor a fost mai puțin de 1 oră la 18.8% din subiecți, mai puțin de 1 zi la 31.2%, 1-2 zile la 12.5%. Cefaleea a fost bilaterală în 43.8% și unilaterală la 56.2%. Imagistica a determinat localizarea afecțiunii în lobul frontal la 18.8% de cazuri, temporal – 50%, aria cerebrală posterioară la 12.5% cazuri. Riscul de a dezvolta cefalee atribuită AVC a fost atestat la 17.3% dintre pacienții cu cefalee preexistentă și 4.1% fără cefalee preexistentă. Alte studii au demonstrat că cefaleea atribuită AVC este mai frecventă la accidentul vascular posterior (OR 2.15, 95% CI 1.23 – 3.77).

Particularitățile clinice ale accidentului vascular cerebral la subiecții cu migrenă. La subiecții cu migrenă AVC ischemic poate surveni în două situații majore: la distanță de accesul de migrenă și în timpul accesului de migrenă (ictus migrenos). Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalagice criteriile pentru ictus migrenos sunt foarte stricte, din care motiv accidentele vasculare cerebrale ce se produc la subiecții cu migrenă în afara aurei nu se includ în criterii. Milhaud și coautorii (2001) [47] au efectuat un studiu amplu al aspectelor de evoluție a accidentului vascular cerebral la subiecții cu migrenă. În grupul subiecților cu AVC 3.7% sufereau de migrenă, 15.8% erau mai tineri de 45 de ani și 2.1% mai în vârstă de 45 de ani. Factorii de risc prezentați de subiecții cu migrenă și AVC au fost consumul de contraceptive orale la femeile cu vîrsta mai mică de 45 de ani comparativ cu lotul de control fără migrenă. După 45 de ani la femeile cu migrenă și AVC comparativ cu AVC fără migrenă s-a constatat că suferă mai puțin de HTA, prezintă un anamneștic de boli cardiovasculare mai mic și fumează mai puțin. Analiza topografiei accidentului vascular cerebral a demonstrat că la cei cu migrenă și AVC mai tineri de 45 de ani, mai frecvent este afectat teritoriul cerebral posterior, PICA (posterior inferior cerebellar artery) și talamusul comparativ cu cei fără migrenă sau mai în vîrstă de 45 de ani. Prezentarea clinică a AVC a arătat că subiecții cu migrenă și AVC mai tineri de 45 de ani au avut mai rar debut acut (44% vs. 73%), simptomatologia a debutat treptat timp de 1 oră la migrenoși în 26% de față de 5% în lotul de control. Atacuri ischemice tranzitorii au precedat debutul accidentului cerebral vascular 5% la migrenoși și 16 % la cei fără migrenă, deficitul motor a fost mai rar la migrenoși decât la cei fără migrenă (58% vs.80%), hemianopsia laterală omonimă a fost mai frecventă la migrenoși (12% vs. 5%). Subiecții cu migrenă au prezentat acces de cefalee în debutul accidentului vascular cerebral mai frecvent decât lotul de control (62% vs. 37%), în special cu localizare frontală (27% vs. 14%) și difuză (20% vs. 9%). În grupul mai mare de 45 de ani au prezentat diferențe statistice între migrenoși și cei fără migrenă doar pentru prezența cefaleei în debutul AVC (38% vs. 17%). Acest studiu a demonstrat că accidentul vascular cerebral se poate produce pînă la 36% de cazuri la subiecții cu migrenă fără aură. Un alt

studiu efectuat de Rist și autorii în 2010 [75], a demonstrat că subiecții cu migrenă au deficit motor, măsurat cu ajutorul scalei Rankin, modificat mai ușor decât cu cei fără migrenă.

Cefaleea și fenomenele ischemice cardiace. Cefaleea ca eveniment major de prezentare a infarctului de miocard este foarte rară, dar a fost reflectată în câteva studii [145]. Sampson a fost printre primii [146] care a observat prezența sindromului cefalalgic în cadrul unui proces ischemic cardiac. El a studiat 150 de persoane cu infarct miocardic, dintre care 6% au acuzat cefalee ca o singură acuză inițială a procesului ischemic cardiac. Această cefalee, după unele studii, este asociat cu un eveniment cardiovascular ischemic, fiind unica lui manifestare în 27% din cazuri [147]. Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice criteriile pentru cefaleea cardiacă includ: cefalee agravată de exercițiu, acompaniată de greață și fenomene ischemice coronariene, ce se ameliorează la tratamentul SCA. Studii anterioare au arătat că cefaleea, în cazul fenomenelor ischemice cardiace, poate apărea nu numai în timpul efortului fizic, dar și în repaus (Chatzizisis, 2010; Sendovschi, 2009; Cheng, 2010; Gutierrez, 2005; Wei, 2008) [148-152]. Conform acestor studii caracteristicile cefaleei cardiace pot fi diferite: unilaterală sau bilaterală, localizată sau iradiată, asociată sau fără durere retrosternală, ce se ameliorează la tratamentul ischemiei coronariene fără recurențe cu excepția cazurilor de reocluzie. Pentru migrenă se păstrează același scenariu și este greu de determinat dacă fenomenul ischemic cardiac este cauza unui acces de migrenă sau este cauzat de migrenă [145].

Mecanismele migrenoase care pot induce un proces ischemic cerebral

Din multitudinea de cercetări efectuate pentru stabilirea proceselor ce au un anumit rol în timpul cefaleei migrenoase, s-au identificat următoarele mecanisme, de o importanță clinică: **vasospasmul, hipercoagulabilitatea și depresia corticală răspândită** [29].

Depresia corticală răspândită. Migrena cu aură, anterior atribuită vasospasmului intracranian, este acum, în general, acceptată ca un rezultat al depresiei corticale răspândite. Depresia corticală răspândită (*cortical spreading depression*) este o undă de scurtă durată de depolarizare, care se deplasează pe cortex, cu viteza de 3-5 mm/min. Faza scurtă a excitației neuronale și rețelei astrogliale este urmată imediat de depresia celulară prelungită. Acest proces induce o scurgere de aminoacizi excitatori din celulele nervoase, creșterea metabolismului energetic, schimbări în gene, modificări ale factorilor de creștere - neurotransmițătorilor, mediatorilor inflamatori și neuromodulatori. Depresia corticală răspândită generează schimbări microvasculare, marcate de hiperemie corticală difuză, urmată de reducerea debitului sanguin cerebral (Leao, 1944). Depresia corticală propagată a fost descrisă și publicată pentru prima dată în 1944 de Leão [153, 154], efectuând cercetări în domeniul "epilepsiei experimentale" pe cortexul cerebral [138].

Leão a studiat activitatea electrică a unui creier de iepure, aflat sub anestezie generală. După stimularea electrică a creierului, rezultatele obținute au fost neașteptate și contradictorii. S-a observat că activitatea electrică a creierului în zona cea mai apropiată plasării electrozilor nu a crescut, ci a încetat aproape în întregime. Răspunsul s-a dovedit a fi o reducere a activității electrice, marcată, de durată, ce apare pentru prima dată în regiunea în care a fost stimulat creierul, apoi se extinde de la această regiune în toate direcțiile, ce implică, succesiv, mai multe și mai îndepărtate părți ale cortexului cerebral. Recuperarea durează, de obicei, 5-10 minute. S-a presupus că anume procesul de depresie corticală propagată ar putea fi legat de migrena cu aură, provocând, lent, scotoame și simptome senzoriale [155]. Într-o a doua lucrare Leão a descris un val de dilatare marcată a vaselor, care traversează ambele emisfere cerebrale [153].

Relația dintre depresia corticală propagată și migrenă a fost studiată pentru prima dată în anii '80, când oligemia răspândită a fost observată în timpul migrenei cu aură. Olesen cu colaboratorii sai [156] au propus acest mecanism de migrenă, când măsurarea fluxului sanguin cerebral regional în timpul aurei de migrenă a demonstrat o hiperemie inițială urmată de o oligemia răspândită. El a studiat aproximativ 250 de pacienți supuși arteriografiei carotidiene, utilizând un cateter plasat în artera carotidă prin tehnica Seldinger și angiografia cerebrală. Lucrarea lui Olesen și a colaboratorilor sai, cu privire la fluxul sanguin cerebral regional la pacienții cu migrenă cu aură a avut un impact important asupra conceptului „migrena ca o boală de creier” [156].

Lauritzen și colaboratorii sai în 1982, folosind autoradiografia cantitativă, au investigat fluxul sanguin cerebral regional (rCBF) la șobolani în timpul și în urma depresiei corticale propagate. Fluxul sanguin cortical a crescut cu 218% în timpul valului de depresie, dar, mai important, a scăzut la 15% - 27% după hiperemie pentru mai mult de 1 oră. Schimbările în fluxul de sânge s-au limitat, în mare parte, la cortexul cerebral. Aceasta a fost prima dată când oligemia a fost observată în legătură cu depresia corticală și autorii au presupus că "oligemia răspândită de migrenă cu aură poate fi un fenomen fiziologic legat de depresie corticală propagată " [157].

În 2001 Hadjikhani și colaboratorii sai, au investigat 3 pacienți în timpul aurei vizuale, folosind imagistica prin rezonanță magnetică funcțională (fMRI). În perioada de aură, provocată de exerciții, au arătat o creștere focală în semnalul BOLD (*Blood oxygen level dependent* - imagerie indirectă a extracției de oxigen) (probabil, reflectă vasodilatație), dezvoltat în cadrul cortexului extra striat, această schimbare în semnalul BOLD a progresat lent (3 mm/minut). Apoi semnalul BOLD s-a diminuat (posibil, vasoconstricție). Acest lucru e o dovadă că un

eveniment electrofiziologic precum depresia corticală propagată a generat aură în cortexul vizual [158].

Într-un studiu recent de imagistică prin PET (Positron emission tomography) în timpul de atacuri de migrenă spontană fără aură, investigate în termen de 4 ore de la debut, a fost observată o hipoperfuzie occipitală bilaterală. Această constatare a pus la îndoială separarea migrenei cu și fără aură, orientându-se după aspectele fiziopatologice [159]. Modificările cortexului cerebral în semnalul BOLD au fost interpretate ca o creștere a fluxului sanguin cu o durată de câteva minute, urmată de o scădere de durată mai mare a fluxului sanguin care a coborât sub valorile inițiale. Autorii au concluzionat că această succesiune de evenimente este similară cu ceea ce se observă în timpul depresiei corticale răspândite și documentate în mod repetat în cortex la pisici și la rozătoare [159].

Vasospasmul. Considerat a fi mecanismul migrenei cu aură în debutul atacului migrenos, vasospasmul este un presupus efect al eliberării în perioada acută a substanțelor vasoconstrictive, cum ar fi endotelina și serotonina. Dar el poate fi și o urmare a utilizării de către pacient a drogurilor vasoconstrictive, ce includ medicamente specifice migrenei ca și ergotaminele, triptanele, preparatele combinate [160]. Se presupune că substanțele vasoconstrictive, eliberate în perioada inițială a accesului de migrenă și în sistemul circulator, pot să cauzeze spasmul arterial, asociat și cu angina pectorală [15].

Hipercoagulabilitatea. Unele studii evocă ipoteza conform căreia, în timpul atacului migrenos, are loc o tromboză în vasele implicate în puseu. Pe de altă parte, hipercoagulabilitatea în cadrul ischemiei cerebrale poate induce depresie corticală propagată, adică migrenă simptomatică [161]. Atacul de migrenă cu aură, spre exemplu, este asociat cu trombocitoză și policitemie, asocierea ambelor condiții creează un risc crescut pentru declanșarea unui proces ischemic [162]. Câteva studii clinice au demonstrat că în perioada de criză migrenoasă se observă o agregare trombocitară și o creștere a nivelului factorului de activare trombocitară (*platelet –activating factor* (PAF)) și a Factorului von Willebrand (FvW) în comparație cu măsurările în perioadele dintre crize [163]. Când se produce o hipoxie, peptidul asociat genei calcitoninei (Calcitonin gene related peptide – (CGRP)), (eliberat de terminațiile trigeminale în timpul migrenei), induce eliberarea de factorul activator plachetar de către celulele endoteliale cerebrale, trombocite și mastocite care, la rândul lor, au ca țintă neuronii, celulele microgliale și gliale, celulele endoteliale, monocite și macrofagii. Acest proces este implicat în ischemia neuronală și apoptoză [163]. Un inductor puternic al activării și agregării trombocitare, PAF generează, de asemenea, eliberarea FvW o glicoproteină derivată din endoteliu, care afectează trombocite. FvW activează indirect trombocitele prin intermediul receptorilor IIb/IIIa - fapt

crucial în fixarea fibrinogenului, ceea ce conduce la hemostază primară [138, 154, 164]. Studiile clinice au confirmat aceste ipoteze, demonstrând că la pacienți în timpul crizelor de migrenă se atestă creșterea agregării plachetare, niveluri crescute de PAF și de FvW comparativ cu măsurările interictale [163, 165]. Se presupune că tromboza este potențată de vasospasm în timpul atacului de migrenă [29]. Alte studii arată că atacurile de MA au fost asociate cu trombocitoza și cu policitemia vera, ambele afecțiuni asociate cu risc crescut de afectări ischemice [162, 166].

Se consideră că contraceptivele orale măresc concentrația de fibrinogen [167], proteină care leagă trombocitele activate și, prin urmare, pot duce la o interacțiune de risc la pacienții suferinzi de migrenă dacă le folosesc. Contraceptivele orale cresc atât probabilitatea de migrenă [168], cât și riscul de AVC ischemic la persoanele cu migrenă [79].

Factori genetici. Studiile contemporane au confirmat rolul important al factorilor genetici în apariția ictusului migrenos. Acești factori cresc predispoziția stresului oxidativ, disfuncției endoteliale, posibil ictusului ischemic, include suprimarea enzimei de conversie a angiotensinei cu genotipul DD (ECA-DD), (*angiotensin - converting enzyme*) și polimorfismul al metilen tetra hidrofolat reductazei (MTHFR) (*methylenetetrahydrofolat reductase*) C677 – TT, care include înlocuirea citozinei (C) cu timidină (T) în poziția bazală 667. MTHFR are influență asupra proprietăților homeostatice normale ale endoteliului vaselor sangvine, care includ formarea tonusului vascular, hemostazei, inflamației și stresului oxidativ. La hipertensivi, FvW (un derivat al endoteliului) indirect activează receptorii II b/IIIb trombocitari (cruciali pentru legarea fibrinogenului, de primă importanță în hemostază) este asociat cu ECA-DD, care mediază stresul oxidativ prin disfuncția endotelială [29, 169]. Relația dintre genotipul ECA-DD cu ictusul ischemic și afecțiunea cardiovasculară este una controversată [170], dar considerată de mulți autori o verigă independentă în infarctul lacunar [171] și leucoaraioză [172]. Polimorfismul ECA-DD este asociat atât cu migrenă cu aură, cât și cu cea fără aură [173].

Disfuncția endotelială (*Endothelial dysfunction -DE*). Rolul decisiv în reglarea contractilității celulelor musculare netede ale vaselor a fost pe deplin conștientizat doar după descoperirea lui Fuchgott și Zawadski în 1980 [174]. Ei au demonstrat că un vas aflat în stare de contracție, după introducerea de noradrenalină, răspunde cu relaxare la mărirea dozei de acetilcolină, doar în prezența endoteliului. În situații, în care lipsesc celulele endoteliale la introducerea de acetilcolină, s-a observat o vasoconstricție sau lipsa reacției. Acest fapt a favorizat la descoperirea *substanței vasodilatatoare, eliberate de celule endoteliale*. Autorii nu au stabilit natura acestei substanțe și l-au numit *factor endoteliu- relaxant* [174]. Mai târziu el a fost conceput ca oxid nitric [175]. DE este mediată de mărirea stresului oxidativ, un propulsor

important în procesul inflamator [176]. O consecință recunoscută a DE este inflamația neurogenă aseptică, considerată o axiomă în patogeneza migrenei [177]. Puține studii demonstrează asocierea între migrenă și markerii inflamatori, dar multe studii evidențiază eficiența agenților antiinflamatori (aspirină, ibuprofen, Cox-2) în tratamentul migrenei [178].

Actualmente este cunoscut faptul că endoteliul controlează tonusul vascular, creșterea celulelor musculaturii netede a vaselor, formarea trombilor, fibrinolizei și a altor procese esențiale (figura 1.1). Este stabilit că endoteliul reglează tonusul vascular prin eliminarea factorilor vasodilatatori și vasoconstrictori și modulează activitatea constrictoare a celulelor musculaturii netede [179].

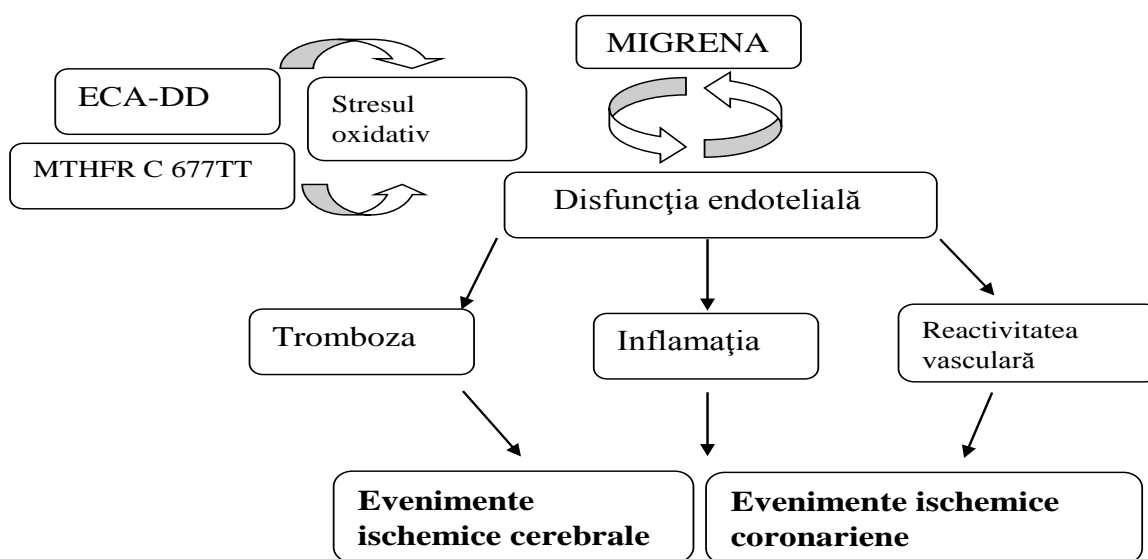


Fig.1.1 Mecanismul potențial al ischemiei în migrenă.

Migrena este asociată cu disfuncția endotelială prin procesele: 1) mediate de stresul oxidativ; 2) cauzând tromboza, inflamația și reactivitatea vasculară; 3) asociată cu afectarea vasculară (*Angiotensin - converting enzyme - ACE-DD*) și a metilen tetrahidrofolat reductaza (*methylenetetrahydrofolat reductaza - MTHFR*) [29].

Factorii de **vasodilatare** includ: factorul de hiperpolarizare a endoteliului, prostaciclina, oxidul nitric (NO), adrenomodulina, bradichinina. Factorii de **vasoconstricție** includ: endotelina-1, tromboxanul A2, prostaglandină F2a, angiotensina II, endoperoxida și altele [180].

Oxidul nitric este vasodilatatorul de bază, care previne contracția tonică a vasului ce alimentează structurile neuronale, endocrine. El are un rol important în homeostaza cardiovasculară, nu doar prin reglarea tonusului vascular, dar și prin inhibarea agregării trombocitelor circulare, prevenind proliferarea celulelor musculaturii netede a vaselor [175].

În condiții fiziologice predomină eliminarea factorilor relaxanți. Într-un endoteliu normal are loc o eliminare permanentă de NO necesar pentru susținerea vaselor în stare de dilatare. Dar, în anumite vase (vene periferice și vasele cerebrale mari), endoteliul normal are o particularitate specifică de a elimina substanțe vasoconstrictoare (anion super oxid, tromboxan A₂). În diferite patologii vasculare, capacitatea celulelor endoteliale de a produce factori relaxanți se micșorează, iar producerea substanțelor vasoconstrictoare se mărește, astfel se formează o stare, care se determină ca **disfuncție endotelială** [181].

Oxidul nitric se formează sub acțiunea fermentului NO – sintetaza, prin oxidarea atomului azotului terminal al guanidinei, din L –arginină (Palmer, 1988). NO - sintetaza există în 3 forme de bază, care poartă denumirea, după tipul celulelor unde au fost prima dată depistate, ca de exemplu NO-sintetaza neuronală (nNOS sau NOS I) sau NO sintetaza endotelială [182].

Studiile referitor la asocierea dintre migrenă și disfuncția endotelială au fost efectuate 17, ce au inclus de la 7 la 1422 subiecți. Au fost 5 studii ce au determinat nivelul crescut de nitrați/nitriți în urină sau plasmă comparativ cu lotul de control (Rodriguez - Osorio, 2012; Uzar, 2011; Gruber, 2010; Ciancarelli, 2003) [183-186], pe când alte două studii nu au determinat diferențe între grupe în aspectul DE și migrena [187, 188].

Studiul efectuat de Rodriguez- Osorio (2012) a inclus 70 participanți (migrenă cu aură – 14, migrenă fără aură – 33, control – 23). Din studiu au fost excluși subiecții cu patologii cardiovasculare, hipertensiune arterială, diabet zaharat, hipercolesterolemie, fumat, obezitatea. S-a demonstrat valori crescute de nitrați/nitriți la migrenoși comparativ cu lotul de control, fără diferențe între subgrupe [183].

Uzar și colaboratorii (2011) a inclus 90 de participanți (migrenă cu aură – 22 pacienți, migrenă fără aură – 37 pacienți, control – 31 pacienți). Au fost excluși subiecții cu patologii cardiovasculare, hipertensiune și diabet zaharat, medicație pentru profilaxia migrenei. S-au determinat valori crescute de nitrați și nitriți la subiecții cu migrenă comparativ cu lotul de control, fără diferențe între subgrupe [184].

Gruber și colaboratorii (2010) a efectuat un studiu ce a inclus 130 subiecți cu migrenă (migrenă cu aură – 20 p, migrenă fără aură – 34 p, control – 76 p). Criteriile de excludere au fost infecțiile. S-au determinat niveluri scăzute de nitrați și crescute de nitriți la subiecții cu migrenă, cât și la cei cu migrenă cu aură comparativ cu lotul de control. Același rezultat a fost obținut în studiul lui Tietjen [83] și autorii (2009) ce a inclus 175 subiecți cu migrenă, excluși au fost subiecții cu patologii cardiovasculare, vasculite, lupus.

Studiile efectuate de Silva (2006), [187] și Fidan (2006), [188] ce au inclus 75 și 50 respectiv subiecți cu migrenă, fără criterii de excludere nu au determinat diferențe între nivelul nitraților/nitriților la migrenozii și subiecții de control.

Studiile efectuate de Ciancarelli (2003), [186] și D'Amico (2002), [189] ce au inclus respectiv 73 și 74 subiecți cu migrenă au determinat niveluri crescute de nitrați și nitriți comparativ cu subiecții de control.

Studii ce au determinat prezența disfuncției endoteliale la subiecții cu migrenă au evaluat atât markerii de stres oxidativ cât și cei de tromboză și inflamație. Aceste studii au confirmat prezența disfuncției endoteliale deși natura acestei asocieri este speculativă. Dintre markerii stresului oxidativ substanțele reactive la acid tiobarbituric (TBARs), printre care și dialdehida malonică au prezentat valori crescute la subiecții cu migrenă comparativ cu lotul de control [186]. Biodisponibilitatea oxidului nitric scade în special în mediu de stres oxidativ [190], un studiu recent al cantității de nitrați/nitriți în urină a determinat valori scăzute comparativ cu lotul de control, și asocierea este mai puternică pentru migrenă cu aură.

Toate aceste cercetări pot fi clasificate în două grupe mari: cele care sugerează că migrena provoacă disfuncție endotelială și cele care sugerează că disfuncția endotelială provoacă migrenă [54].

Primul grup se axează pe ideea că fiecare acces de migrenă se asociază cu afectarea vasculară, hemodinamică și a barierei hematoencefalice (hipoxie, inflamație, modificarea diametrului vascular) ce în rezultat cauzează afectarea endoteliului vascular [54].

Al doilea grup menționează că unele patologii și factori nocivi (hipertensiunea, diabetul zaharat, fumatul) și factori genetici ce duc la disfuncția endotelială predispun către migrenă [191]. De asemenea un indice indirect ce sugerează că disfuncția endotelială duce la migrenă este faptul că medicamentele cum ar fi inhibitorii canalelor de Ca, ai enzimei de conversie și a receptorilor angiotensinei cunoscuți că ameliorează disfuncția endotelială sunt larg utilizați pentru profilaxia migrenei [54, 192].

Studii experimentale au sugerat că este diferență între funcția endotelială cerebrală și sistemică, mecanismele de promovare fiind diferite. Perko [193] și Vanmolkot [194] nu au determinat afectarea funcției endoteliale la subiecții cu migrenă fără comorbidități. Studiile au demonstrat că la migrenozii sunt diferențe între funcția endotelială cerebrală și sistemică, între circulația anterioară și posterioară [193].

Alte mecanisme patofiziologice din perioada interictală a evoluției migrenei ce pot induce un accident ischemic (cerebral și coronarian)

Printre varietatea de mecanisme presupuse, care pot induce un accident ischemic în perioada interictală (în afara crizei migrenoase) sunt: **a) disecția arterială; b) foramen ovale persistent și cardioembolismul** [29].

Disecția arterială

Disecția arterială este una dintre cauzele bine cunoscute ale ictusului ischemic la tineri și a fost argumentat faptul că este mai frecventă la pacienții cu migrenă, decât se considera [195]. O meta-analiză recentă a constatat o asociere certă dintre migrenă și disecția arterială. În această meta-analiză, migrena s-a asociat cu un risc de 2 ori mai înalt de disecție ale arterelor cervicale (OR, 2.06; 95% CI, 1.33-3.19) în comparație cu grupul de control. Deși asociația a fost oarecum mai puternic pentru MA, nu a existat nici o diferență semnificativă în funcție de prezența aurei sau predominarea după sex [196]. Mecanismul asociat procesului de disecție a intimii arteriale este legat cu creșterea activității elastazei serice, așa cum a fost documentată la pacienții cu migrenă [197] precum și a predispoziției genetice comune [198].

Foramen ovale persistent și cardioembolismul (FOP). O atenție deosebită în ultima perioadă se acordă legăturii dintre foramen ovale persistent (Patent foramen ovale) și migrenă, care se consideră că este o relație bidirecțională [199]. O revizuire sistematică făcută de Schwedt et al. al 8 studiilor au arătat că prevalența FOP la pacienții cu migrenă variază de la 39,8 la 72,0% față de 25% în populația generală. Pe de altă parte, prevalența migrenei la pacienții cu FOP a variat între 22.3 - 64.3%, față de o rată de aproximativ 13% în populația generală. PFO este un factor de risc pentru AVC la tineri. S-a constatat că acest factor este mai frecvent la pacienții care suferă de migrenă, decât în populația generală [200]. Legătura dintre migrenă și FOP este una incertă, dar există și dovezi că ambele afecțiuni au o predispoziție genetică [201]. O constatare recentă neașteptată, precum că închiderea chirurgicală a PFO reduce sau chiar stopează migrena, sugerează o relație de cauzalitate [202]. Astfel a fost emisă o ipoteză, că micro-embolii erupți din FOP în circulația sangvină, acționează ca trigger pentru criza migrenoasă, posibil prin crearea unei suprafețe de activarea coagulării și trombocitelor sau prin eliberarea de substanțe vasoactive [203]. Există și dovezi recente, că la persoanele cu MA, nu a s-a constatat nicio asociere a leziunilor substanței albe (presupuse AVC silențioase) și FOP [204]. Unii autori consideră, că nu există dovezi directe care leagă FOP, migrena și AVC. Prin urmare, închiderea FOP la pacienții cu migrenă neselectați nu poate fi recomandată pentru migrenă și prevenirea AVC [205].

Medicamentele antimigrenoase cresc riscul de fenomene ischemice. Este cunoscut că triptanele și ergotaminele au proprietăți vasoconstrictive și nu sunt indicate subiecților cu fenomene coronariene ischemice și hipertensiune arterială necontrolată [68, 206]. Ergotamina crește riscul

de internare din motiv de patologie cardiovasculară sau fenomene ischemice cerebrale (OR 2.55, 95% CI= 1.22-5.36) [207]. Inhibitorii recaptării serotoninei pot provoca sindromul de vasoconstricție cerebrală reversibilă ce poate determina accident vascular cerebral, hemoragie subarahnoidiană și edem cerebral [208].

Migrena induce fenomene ischemice prin modificarea stilului de viață. Migrena poate determina modificări în dispoziție și stilul de viață care pot la rândul lor crește paternele de comportament asociate unui risc cardiovascular crescut. Este cunoscută relația bidirecțională dintre migrenă și obezitate: migrena predispune la obezitate prin limitarea activității fizice și modul sedentar de viață ca strategii coping pasive pentru a evita exacerbarea acceselor de migrenă [111, 209], iar obezitatea poate produce migrena prin eliberarea de hormoni din țesutul adipos, cum ar fi adiponectin [210]. Consumul scăzut de alcool, pentru a nu trigeră accesele de migrenă sporește riscul cardiovascular prin eliminarea efectului cardioprotectiv al alcoolului consumat în cantități moderate [52, 210]. Migrenozii mai des fumează și utilizează terapie hormonală în menopauză [16]. Migrena este asociată cu depresia, cunoscut factor de risc pentru accident vascular cerebral [211].

1.4 Disfuncția endotelială și stresul oxidativ– factori de legătură între migrenă și fenomenele ischemice cerebrale și/sau cardiace.

Aspecte contemporane ale patofiziologiei disfuncției endoteliale.

Endoteliul este un organ endocrin și metabolic activ, care produce o mare varietate de substanțe și dispune de o multitudine de receptori. Un endoteliu sănătos este capabil să mențină un echilibru favorabil între vasodilatație și vasoconstricție, tromboliză și tromboză, proliferare și apoptoză [212]. Încă de la descoperirea endoteliului la examenul microscopic, DE a fost întotdeauna considerată a fi o căptușeală care acționează ca o barieră de oprire a coagulării intravasculare. Cu toate acestea, în ultimele decenii, recunoașterea funcțiilor sale multiple a demonstrat că el este un adevărat reglator de flux sangvin și al homeostaziei tisulare. Deși este un monostrat care acoperă suprafața interioară a întregului sistem vascular, greutatea sa totală este mai mare decât cea a unui ficat și are o masă egală cu cea a mai multe inimi sau, în cazul în care ar fi extins, ar acoperi o suprafață de câteva terenuri de tenis. Din aceste motive, a fost postulată teza că endoteliul este cea mai mare și cea mai importantă "glandă" endocrină a corpului [213]. Cercetătorii, încă în anii '90, au stabilit că disfuncția endotelială este caracterizată printr-o reducere a biodisponibilității substanțelor vasodilatatoare, în special, oxidul de azot (NO), în timp ce factorii de contractare a endoteliului sunt majorate [214].

Disfuncția endotelială alterează reactivitatea vasculară normală printr-o supraproducție de factori vasoconstrictori (endotelina, tromboxanul A₂, prostaglandină F₂, angiotensina II,

endoperoxizii) și printr-o producere insuficientă sau o degradare precoce a factorilor vasodilatatori (oxidul nitric, prostaciclina, bradikinina) [176]. Alterarea vasodilatației endotelium-dependente și o concentrație sporită de factori proagreganți/procoagulanți concomitent cu o micșorare a numărului de molecule de heparină, expuse pe suprafața endoteliului, creează condiții propice pentru alterarea reologiei la nivel microcirculator, ”sediment” eritrocitar, ischemie, micșorarea „turn-over-ului” endoteliului și realizarea de microfisuri în endoteliu. În aceste fisuri are loc precipitarea de molecule de colesterol (mai multe datorită hipercolesterolemiei și micșorării HDL) și inițierea procesului de aterogeneză. La persoanele cu migrenă a fost constatat în endoteliu o concentrație sporită de radicali liberi (OH^- , O_2^- , H_2O_2), care, de rând cu hipertensiunea arterială, constituie un factor de afectare suplimentar, având rolul de potențare a procesului de aterogeneză [177]. Cu alte cuvinte, DE, în afară de deficiențe în procesul de vasodilatație endotelium-dependentă include, de asemenea, o anumită stare de "activare endotelială", care se caracterizează printr-un mediu proinflamator, proliferativ, procoagulant și formare de cheaguri, precum și suprimarea substanțelor anticoagulante, toate acestea favorizând anumite etape de aterogeneză [176]. Având în vedere această relație între DE și ateroscleroză, putem presupune că starea funcției endoteliale ar putea să reflecte tendința dezvoltării bolii aterosclerotice și, astfel, prezența DE poate servi ca un marker al unui profil/prognoză CV nefavorabil [176].

Așadar, endoteliul nu este un organ inactiv, ci viceversa. Acesta funcționează ca un organ receptor-efector și răspunde la fiecare stimul fizic sau chimic cu eliberarea substanțelor corespunzătoare, cu care se pot menține echilibrul vasomotor și hemostaza vasculară. Acesta are proprietatea de a produce, în mod independent, ambele substanțe agoniste, și antagoniste care ajută la menținerea homeostazei și funcția sa nu este numai autocrină, dar, de asemenea, paracrină și endocrină. Celulele musculare netede vasculare se modulează, astfel producând o relaxare sau contracție și, prin urmare, vasodilatație sau vasoconstricție. Endoteliul reglează homeostaza prin controlul producției de componente protrombotice și antitrombotice, fibrinolitice și antifibrinolitice. De asemenea, intervine în proliferarea celulelor și migrației, în adeziunea leucocitelor și în activarea proceselor imunologice și procese inflamatorii [215].

O noua direcție de cercetare a endoteliului include un biomarker (factor) suplimentar în disfuncția endotelială - celulele precursorare endoteliale (CPE), (*Endothelial Progenitor Cells*). CPE este eliberată din măduva osoasă în circulația sanguină în scopul de a repara și regenera endoteliul deteriorat. Posedând abilitatea de a se diferenția, pentru a deveni parte funcțională a căptușelii endoteliale, CPE are un anumit rol în regenerarea endotelială și repararea vasculară [216]. Lee și colaboratorii prezintă dovezi pentru o altă posibilă legătură între migrenă și boala

vasculară; este vorba de o capacitate redusă de autoreparare endotelială [217]. În acest studiu, cercetătorii au măsurat nivelul de CPE, folosind cirtometria de flux la pacienții cu MA, MO și grupul de sănătoși. Ei au constatat niveluri mai scăzute de CPE la pacienții cu migrenă și în special la cei cu aură, precum și markeri crescuți de îmbătrânire ale CPE și scăderea capacităților migratoare. Aceste rezultate au fost interpretate ca fiind legate de inflamația cronică în migrenă și ca un semn de risc mai mare CV la acești pacienți în comparație cu grupul de sănătoși [217]. Alt studiu [183] a comparat pacienții cu migrenă (în timpul perioadei interictale) cu grupul de control într-un design de caz-control. Constatările au fost similare cu cele din studiul lui Lee, numărul de CPE a fost redus la pacienții cu migrenă, acesta fiind un indice de alterare endotelială [183]. Un studiu recent [218] a constatat că la pacienții cu migrenă este un număr mai mare de CPE activate decât în grupul de control, ceea ce ar putea fi considerat ca un marker pentru leziunile vasculare la pacienții cu migrenă. Cercetătorii în cauză nu au găsit diferențe semnificative între pacienții migrenosi cu sau fără aură [218].

Cercetările de ultimă ora afirmă că un indicator direct de activare a endoteliului sunt microparticulele endoteliale (*endothelial microparticle*- MPE). MPE sunt structuri complexe veziculare, care provin din membranele plasmatiche ale celulelor endoteliale activate sau apoptotice. Aceste structuri joacă un rol semnificativ în disfuncția vasculară prin alterarea proceselor de inflamație, coagulare și angiogeneza, având o importanță mare în patogeneza multor boli vasculare. De MPE circulante sunt legate multe boli vasculare, cum ar fi boala arterială coronariană, boală vasculară periferică, ischemia cerebrală și insuficiența cardiacă congestivă. Creșterea conținutului lor în plasmă este considerată ca un biomarker și un semnal al unui proces bioactiv de leziuni vasculare [219]. Autorii consideră că indicele crescut de EMP circulant reflectă gradul de disfuncție endotelială .

Disfuncția endotelială este caracterizat prin afectarea reactivității vasculare, evidențiată prin dilatarea scăzută mediată de flux (*flow-mediated dilatation – dilatare mediată de flux*) din rețeaua vasculară cerebrală și sistemică [216].

Așadar, în ultimele decenii tot mai convingător este argumentată ipoteza, precum că ED nu se limitează la arterele coronariene ci mai degrabă reprezintă o tulburare sistemică care afectează, de asemenea și paturi vasculare periferice [176]. Întrucât recunoașterea asociației dintre migrenă și afectările cardiace sunt relativ recente, legătura între migrenă și ischemia cerebrală a fost raportată, acum 30 de ani, cu publicații de AVC, care apare în timpul accesului de migrenă (infarct migrenos) și între atacurile de migrenă, în special la cei cu MA [29]. Asocierea dintre migrenă și afectarea ischemică cardiacă, vine din presupunerea că procesele de

disfuncție endotelială, prezentă în migrenă, este localizată nu doar la nivel cerebral, ci probabil este un proces mai difuz și se poate răspândi și în vasele coronariene [62, 63].

Disfuncția endotelială este asociată cu creșterea stresului oxidativ, un promotor important al proceselor inflamatorii [220]. Astfel, Tietjen G. consideră că DE, procesele stresului oxidativ, pot fi cauze sau consecințe ale migrenei și pot explica legătura dintre migrenă, factorul vascular și boala ischemică cardiacă. Disfuncția endotelială este mediată prin creșterea stresului oxidativ, cauzând tromboză, inflamație și reactivitatea vasculară, mecanisme, care se asociază cu ischemia cerebrală și cardiacă [29].

Oxidul nitric (*Nitric oxide - NO*). NO este o moleculă labilă cu o perioadă de înjumătățire de câteva secunde, sintetizată preponderent de endoteliu [221]. Poate fi rapid oxidat de oxigenul tisular până la produși finali stabili: nitrați (NO^3^-) și nitriți (NO^2^-). În circulația sanguină nitriții sunt convertiți la nitrați de către hemoglobină [222]. Indexul total de producere a oxidului nitric este concentrația totală a nitraților și nitriților. Unii autori sugerează ideea că NO este un mediator al inflamației neurogene a vaselor cerebrale, ce poate genera cefalee. În anii '90 a fost lansată ideea că NO joacă un rol de modulare a proceselor biologice, cum ar fi vasodilatația în cadrul accesului de migrenă [223]. Unii cercetători au conchis că pacienții cu migrenă, în special cu aură, sunt susceptibili la stresul oxidativ [224, 225]. Se credea că radicalii liberi sunt eliberați în cantități masive în timpul accesului de migrenă, cantități, ce la un moment dat, pot fi utilizate de mecanismele protective ale organismului [225]. NO poate reduce expresia mai multor mediatori inflamatorii endoteliali și moleculelor de adeziune, care cresc vulnerabilitatea plăcii aterosclerotice. Un alt efect important este mediat, în principal, prin inhibarea transcrierii factorul kB - nuclear, un reglator esențial al diferitor proteine inflamatorii, implicate în procesul de ateroscleroză. Disfuncția endotelială poate contribui la destabilizarea plăcii datorită potențialului său antiinflamator redus [176]. Oxidul nitric are câteva funcții terapeutice: inhibă agregarea trombocitară, reduce tonusul vascular, acționează atât ca neurotransmițător, cât și în reacția de autoapărare. S-nitrozotiolii sunt compuși endogeni ce se degradează pentru eliberarea de NO și au fost utilizați în studii clinice mici. Pentru prima dată acești compuși au fost observați în anul 1909, dar sintetizați clinic în 1990. Se includ în câteva grupe: S-nitrosoalbumin, S-nitrozoglutation, S-nitrozocysteine [222, 226, 227]. Tiolii plasmatici sunt devoratori fiziologici de radicali liberi și pot îndeplini funcția de antioxidanți prin mai multe mecanisme. Unii autori susțin că măsurarea tiolilor plasmatici totali este un indice de reflectare a excesului de formare a radicalilor liberi atât în condiții fiziologice, cât și patologice la oameni [228, 229].

Rolul oxidului nitric în timpul acceselor de migrenă a fost presupus demult, dar nu a fost confirmat. Se admitea presupus că modificările hemodinamice din timpul acceselor de migrenă

pot fi relaționate cu alterarea activității oxidului nitric. Oxidul nitric poate provoca vasodilatația cerebrală în timpul accesului [186]. Creșterea agregabilității trombocitare are un rol important în patofiziologia migrenei [230]. Trombocitele agregate produc oxid nitric, care, la rândul său, inhibă agregarea trombocitară [231] și produce vasodilatare [232].

În situații patologice excesul de NO este responsabil de vasodilatația excesivă în timpul șocului vasogenic, scăderea nivelului de NO este asociat cu hipertensiunea arterială, boala ischemică coronariană, ateroscleroza [233]. Nivelurile ridicate de NO pot fi atribuite unei contribuții genetice [234].

Dialdehida malonică (*Malondialdehida* -DAM) –aldehidă, rezultă din degradarea acizilor polinesaturați cu specii reactive de oxigen și servește ca un marker al peroxidării grăsimilor (inclusiv acțiunea radiațiilor) și al stresului oxidativ [235]. În ultimul timp se acordă atenție sporită aprecierii rolului cauzal al stresului oxidativ în multe stări de boală - fapt important în evaluarea sigură a peroxidării lipidelor. DAM este una dintre cele câteva produse finite cu greutate moleculară mică, formate prin descompunerea anumitor produse primare și secundare de oxidare a lipidelor [236]. Peroxidarea lipidelor sau reacția oxigenului cu lipide nesaturate generează o mare varietate de produși cu radicali liberi. Printre numeroasele aldehide, care pot fi formate ca produse secundare în timpul peroxidării lipidelor, (malondialdehida, propanal, hexanal, și 4-hydroxynonenal) (4-HNE) au fost studiate de Esterbauer și colegii lui în anii '80 [237]. DAM pare a fi produsul cel mai mutagen al peroxidării lipidelor. Odată formată, dialdehida malonică poate fi enzimatic metabolizată sau poate reacționa cu proteinele celulare și tisulare, sau ADN-ul, pentru a forma produși generatori de daune biomoleculare. DAM este un produs final al descompunerii acizilor grași polinesaturați, inițiată de radicali oxidativi. De aceea, este frecvent folosit ca un biomarker al stresului oxidativ [238]. Datele clinice au arătat că epitropii de tip DAM sunt proeminenți și predominanți având importanță în bolile cardiovasculare; astfel, aceste antigene sunt candidați – cheie, utilizate în caracterizarea răspunsurilor imune, relevante pentru ateroscleroza [239, 240]. The Veterans Affairs Diabetes Trial - un studiu clinic recent, care a investigat asocierea dintre DAM și diabetul zaharat, a arătat ca nivelurile de LDL-DAM în complexe imune circulante pot prezice apariția infarctului miocardic și evenimente cardiovasculare acute la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Cu toate acestea, mecanismul exact prin care DAM ar putea fi cauza citotoxicității endoteliale nu este cunoscut [241]. Radicalii liberi generează procesul de peroxidare a lipidelor în organism. Malondialdehida (DAM) este unul dintre produsele finale de peroxidare ale acizilor grași polinesaturați în celule. O creștere a radicalilor liberi provoacă supraproducția de DAM. Nivelul malondialdehidei este cunoscut ca un marker de stres oxidativ și al statutului

antioxidant la pacienții cancroși [242]. Dintre multele ținte biologice ale stresului oxidativ, lipidele sunt clasa de biomolecule cele mai implicate. Oxidarea lipidelor dă naștere la un număr de produse secundare, dialdehida malonică fiind principalul și cel mai studiat produs de peroxidare a acizilor grași polinesaturați. Această aldehydă este o moleculă foarte toxică și ar trebui să fie considerată ca fiind mai mult decât un marker de lipide peroxidate. Interacțiunea sa cu ADN și proteinele au fost adesea menționate ca efect posibil mutagen și aterogen [243].

Oxidul nitric a fost considerat ca fiind implicat în atacurile migrenoase, dar rolul de NO în patofiziologia migrenei rămâne neclar. Autorii au găsit valori de nitrați crescute semnificativ și scăzute de nitriți la pacienții cu migrenă în perioada interictală. Nivelurile de nitrați și nitriți au arătat o corelație semnificativă inversă. Regresia logistică a relevat un risc relativ de 3,6 ori pentru migrenă. Alți parametri ai căii NO nu au fost modificați la migrenoși și nu au corelat cu nitrații. Aceasta e o dovadă că pacienții cu migrenă suferă de stres nitrozativ crescut în perioada interictală, care este asociată cu un risc de 3,6 ori mai mare pentru pacienții cu migrenă. Rezultatele noastre arată în mod clar că la pacienții migrenoși nivelul crescut de nitrați și scăzut de nitriți serici se manifesta în perioada interictală. Creșterea de nitrați și scăderea de nitriți este întărită de constatarea că nitrații și nitriții au arătat o corelație semnificativă inversă. Nitrații sunt produși finali de NO prin interacțiunea cu radicalii liberi de oxigen, mai ales, prin intermediul peroxinitriților. Nitriții sunt produși de NO prin interacțiunea cu specii libere de azot, în special prin intermediul trioxidului de azot. Prin urmare, este clar că o combinație de niveluri crescute de nitrați și niveluri scăzute de nitriți poate fi explicată doar prin stres oxidativ adițional în migrenă. Concluzia autorilor este în conformitate cu mai multe studii și indică faptul că stresul oxidativ este implicat în fiziopatologia migrenei [185]. Un studiu de Tuncel și colaboratorii [244] arată că stresul oxidativ la migrenoși este mai pronunțat la pacienții cu MA, așa cum am găsit mai ridicate niveluri de NO la pacienții cu MA. Mecanismele moleculare ale migrenei nu au fost pe deplin clarificate încă. Creșterea stresului oxinitrozativ și oxidativ poate fi asociată cu episoade de migrenă. Trombocitele pot juca un rol important la pacienții cu migrenă și pot reflecta labilitatea țesuturilor la stresul oxinitrozativ/oxidativ. În studiul de față ne-am propus să determinăm nivelurile de markeri nitrozativi și de stres oxidativ la trombocitele pacienților cu migrenă în timpul perioadelor interictale. În studiu au fost incluși 56 de subiecți (22 cu migrenă fără aură, 14 cu migrenă cu aură, și 20 de subiecți sănătoși, de vîrsta și sex corespunzător). Au fost examinați metaboliții oxidului nitric (NO), dialdehida malonică și grupuri de tioli în trombocite. În timpul atacurilor de migrenă, nivelurile în trombocite de nitrați, nitriți și DAM au fost semnificativ mai mari la migrenoși față de subiecții din grupul de control ($p = 0,042$, $p = 0,005$ și $p = 0,042$, respectiv).

Prin contrast, în perioada interictală, nu au fost găsite diferențe semnificative statistice în nivelurile de nitrați, nitriți și DAM în trombocite între migrenosi și grupul de control ($p > 0,05$), deși creșterile majore au fost detectate la migrenosi. Aceste rezultate ne permit să conchidem biomarkerii avansați de stres nitrozativ și oxidativ din trombocite pot fi importanți la pacienții cu migrenă, în special în timpul atacurilor; creșterea metaboliților NO în trombocite în timpul atacurilor susține opinia că NO poate juca un rol modulator în procesele biologice, în special, prin vasodilatație în atacurile de migrenă. Prin urmare, DAM și metaboliții NO pot servi drept markeri utili pentru a arăta vulnerabilitatea la stresul nitrozativ și oxidativ la pacienții cu migrenă [245].

S-nitrozotolii, cunoscuți sub numele de thionitriți, sunt compuși organici sau grupe funcționale care conțin o grupare nitro atașată la atomul de sulf al unui tiol [246]. S-nitrozotolii sunt substanțe biologice derivate endogen din NO și se găsesc într-o varietate de țesuturi care exercită activitate NO-mimetică. Studii fundamentale privind aspectele chimice ale S-nitrozotolilor au devenit o parte integrantă a cercetării oxidului nitric, cu scopul de a înțelege în continuare numeroase funcții biologice atât ale NO, cât și ale S-nitrozotoli înșiși. E susținută ideea că S-nitrozotolii reprezintă un mijloc, pentru depozitarea sau transportul de NO, deși dovezile convingătoare pentru aceasta sunt rarissime. Mulți S-nitrozotoli au fost sintetizați chimic, iar în prezent se recomandă cel mai promițător medicament fiind utilizat în vederea de NO-donator în condiții clinice [247, 248]. S-nitrozotolii sunt considerați ca reprezentanți ai unui rezervor endogen circulant de oxid nitric (NO), care ar putea avea potențialul calitatea de donator de NO, diferit de agenții utilizați în prezent, și au proprietăți antitrombotice [227] (Richardson, 2002). Ca și NO, S-nitrozotolii relaxează celulele musculare netede vasculare, deși acest efect este observat la concentrații mai mari decât cele necesare pentru a inhiba funcția trombocitelor la subiecți umani sănătoși. O utilizare potențial terapeutică pentru efectul de relaxare vasculară al S-nitrozotolilor este în administrarea stărilor asociate cu vasospasmul cerebral (hemoragie subarahnoidiană) [249].

Produsele finite de glicare avansată (*Advanced glycation end products-AGE*) sunt proteine sau lipide care devin glicozilate după expunerea la zaharuri. AGE sunt predominante în vasculatura diabetică și contribuie la dezvoltarea aterosclerozei. Prezența și acumularea de AGE în multe tipuri diferite de celule pot afecta structura și funcția extracelulară și intracelulară [250]. AGE sunt modificări ale proteinelor sau lipidelor care devin neenzimatic glicozilate și oxidate după contactul cu zaharurile aldozei [251]. AGE contribuie la o varietate de complicații microvasculare și macrovasculare prin formarea de legături încrucișate dintre moleculele din membrana bazală a matricei extracelulare și prin cuplarea cu receptorul pentru produse finale

glicozilare avansate. AGE blochează activitatea NO în endoteliu și determină producerea de specii de oxigen reactiv. Din cauza dovezilor noi apărute cu privire la efectele negative ale AGE asupra sistemului vascular, preponderent la pacienții cu diabet zaharat, un număr impunător de tratamente pentru a inhiba AGE sunt în curs de investigare [252]. AGE sunt create printr-o reacție enzimatică între zaharuri reducătoare și grupări amino libere de proteine, lipide sau acizi nucleici. Această reacție este, de asemenea, cunoscută sub numele de Maillard sau reacția de rumenire [253]. Formarea AGE este o parte din metabolismul normal, dar dacă nivelurile excesiv de ridicate ale AGE sunt atinse în țesuturi și circulație, atunci formarea lor poate deveni patogenă [254]. Efectele patologice ale AGE sunt legate de capacitatea lor de a promova stresul oxidativ și inflamația prin legare cu receptorii de pe suprafața celulară sau legarea încrucișată cu proteinele corpului, modificând structura și funcția lor [255, 256]. Efectele AGE pot fi clasificate ca independente sau dependente de receptori și pot acționa intracelular sau circulant și pot acționa asupra receptorilor de suprafață celulară, cum ar fi receptorul de AGE. Glicarea avansată are loc pe o perioadă prelungită, modificând proteinele longevive. Componentele structurale ale matricei de țesut conjunctiv și, în special, componente ale membranei bazale, cum ar fi colagenul de tip IV, sunt ținte primare, dar și alte proteine de lungă durată pot suferi de asemenea glicarea avansată incluzând mielina, tubulina, plasminogen activator 1 și fibrinogen [257]. Legarea AGE de colagen de tipul I și elastină duce la rigiditate crescută a vaselor sanguine [258]. Este cunoscut faptul că AGE scad biodisponibilitatea și activitatea oxidului nitric produs de endoteliu. Deoarece NO inhibă multe dintre mecanismele care promovează ateroscleroza, cum ar fi: adeziunea leucocitelor de peretele vascular, dezvoltarea celulelor musculare netede vasculare, cât și agregarea trombocitară, atunci efectele AGE contribuie duc la dezvoltarea aterosclerozei [259-261]. Hogan și colaboratorii [262] au demonstrat că cuplarea cu celulele matricei celulare ale AGE inhibă efectele antiproliferative ale oxidului nitric, deci afectarea vasodilatației la subiecții cu diabet zaharat poate fi rezultatul inhibării activității NO de către AGE, fapt confirmat și de alte studii [259]. Nivelurile serice ale AGE la pacienții cu diabet zaharat tip 2 corelează cu gradul vasodilatației endotelial dependentă și independentă [263]. Au fost propuse câteva mecanisme prin care AGE acționează asupra NO, printre care AGE reduce durata de viață a NO-sintetazei endoteliale prin creșterea gradului de degradare a ARN-ului matriceal. AGE inhibă activitatea prostacilinei, deci acționează pe doi vasodilatatori importanți.

Produsele proteice de oxidare avansată (Advanced oxidation protein products-AOPPs) se realizează din proteinele plasmatică oxidate, în special albumină, și sunt factori de risc importanți pentru evenimente cardiovasculare la pacienții cu boala renală [264]. Prin urmare, rolul acestor produși în dezvoltarea bolilor cardiovasculare ar putea fi de o mare importanță

[265]. S-a demonstrat că nivelul produselor proteice de oxidare avansată corelează cu grosimea intimei carotide [266] cât și cu evenimente cardiovasculare aterosclerotice [267]. Cantități mari de AOPPs au fost determinate la subiecți diabetici [268, 269], subiecții nonuremici cu patologie coronariană [270], ceea ce dovedește că acumularea de AOPP promovează ateroscleroza. Studiile experimentați pe șoareci au demonstrat că la animalele hipercolesterolemice produsele proteice de oxidare avansată cresc placa de ateroscleroză, alături de AGE [257]. Prezența stresului oxidativ în timpul hiperlipidemiei a fost demonstrat în studiile ce au arătat o dereglare a balanței între sistemul oxidant și antioxidant [271, 272].

Cîteva studii recente au demonstrat asocierea dintre nivelurile inalte de stres oxidativ și migrenă, în particular, la copii, adolescenți și femei [273-276]. Sunt date indirecte care semnaleză rolul stresului oxidativ în migrenă, în special cu aură. La șoareci depresia corticală propagată activează gene implicate în stresul oxidativ [277]. Examinările neuroimagistice la pacienții cu MA aură determină afecțiuni cerebrale silențioase, ce pot fi considerate rezultatul stresului oxidativ cerebral, care corelează cu durata aurei și progresul în timp [278]. Evaluarea radicalilor liberi de nitrogen și oxigen este considerată a fi o strategie de viitor pentru managementul durerii, iar compușii folosiți ca analgezici, antiinflamatori sau preparate antimigrenoase pot acționa asupra stresului nitrozativ [279].

Concluzii la capitolul 1:

1. Recentele cercetări, bazate pe imagistica contemporană, au confirmat că pacienții cu migrenă au un creier „compromis”. Cercetătorii au demonstrat că aura migrenoasă, din cauza procesului de oligemie ce stă la bază ei, poate provoca un ictus ischemic migrenos. Ictusul migrenos prezintă o entitate clinică relativ nouă, care cere o anumită vigilență din partea specialiștilor în vederea stabilirii acestui diagnostic și a tratamentului specific.
2. Studiile contemporane au demonstrat că migrena (în special migrena cu aură) poate fi un factor de risc în dezvoltarea evenimentelor ischemice cerebrale și coronariene. Identificarea pacienților cu migrenă, aplicarea unui tratament profilactic, înnoirea endotelială, inhibiția agregării plachetare sau combinării tuturor strategiilor – pot fi o primă etapă de prevenție a unui accident vascular cerebral sau a unui eveniment coronarian acut la pacienții cu migrenă.
3. Înțelegerea mecanismelor ischemiei în migrenă poate fi utilă în determinarea strategiilor eficiente de prevenție a apariției ictusului ischemic și a evenimentelor coronariene. Pacienții cu migrenă, trebuie să evite fumatul, să controleze factorii de risc al unei ischemii, cum este hipertensiunea arterială, hiperlipidemia și diabetul zaharat. Femeile care suferă de migrenă în particular cele care au un factor de risc vascular (hipertensiunea, colesterolul mărit, fumatul, au antecedente personale sau familiale de tromboză) ar trebui să evite

contraceptivele orale, mai ales după vârsta de 35 de ani sau cele cu antecedente personale ori familiale de tromboză.

4. Studiile recente argumentează tot mai convingător, că migrena prezintă o legătură mai strânsă (decât se considera mai înainte) cu procesele ischemice, ceea ce determină un risc sporit pentru aceste fenomene, având ca țintă afectarea sistemului cardiovascular.
5. Rezultatele cercetărilor efectuate au elucidat cu certitudine mecanismele ce stau la baza afectării vasculare, în special, disfuncția endotelială.
6. Rămâne enigmatic răspunsul la întrebarea care dintre pacienții migrenoși pot dezvolta un anumit proces ischemic: la nivel cerebral sau cardiac? Problema este extrem de importantă în vederea prevenției unui accident vascular cerebral sau a unui eveniment coronarian acut.
7. Luând în considerație, că în literatura de specialitate există multe semne de întrebare la cele expuse mai sus, ne-am propus ca scopul acestei lucrări să fie analiza rolului migrenei, ca un potențial factor de risc vascular și relației ei cu alți factori de risc principali (HTA, DZ, dislipidemiile, tabagismul) la pacienții cu evenimente vasculare ischemice (cerebrale și coronariene), elucidarea particularităților clinice ale disfuncției endoteliale și stresului oxidativ la acești pacienți.
8. Deoarece relația migrenei și rolul ei cu evenimentele ischemice constituie o problemă actuală, ne-am propus ca obiective evaluarea severității accidentului cerebral ischemic în dependență de prezența sau absența migrenei la acești pacienți (după scala Rankin); aprecierea particularităților sindromului cefalalgic la pacienții cu evenimente ischemice (accident vascular cerebral și sindrom coronarian acut); aprecierea rolului factorilor de risc vasculari la pacienții cu migrenă și evenimente ischemice (cerebrale și coronariene), precum și determinarea parametrilor serici ai disfuncției endoteliale (metaboliților oxidului nitric) și ai stresului oxidativ la pacienții cu accident cerebrovascular ischemic și sindrom coronarian acut cu și fără migrenă.

2. CARACTERISTICA MATERIALULUI CLINIC ȘI A METODELOR DE INVESTIGAȚIE

2.1 Materialul și design-ul cercetării.

Studiul vizează pacienți selectați consecutiv din cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (Secția de Neurorecuperare, Secția Cefalee și Tulburări Vegetative); Spitalului Clinic Municipal „Sfânta Treime”: Secției Neurorecuperare și Secției Infarct Miocardic Acut, Secției nr.1 a Institutului de Cardiologie. Toți pacienții au fost selectați cu diagnosticele stabilite de AVC ischemic și SCA din secțiile specializare. Datele despre pacienți au fost colectate prin interviul personal cu pacientul și din foile de observație ale acestora. Subiecții care au întrunit criteriile de includere în studiu au fost supuși unei evaluări neurologice apoi biochimice. Subiecții cu cefalee, care au suportat accident vascular cerebral, au fost evaluați de medicul neurolog pentru a stabili diagnosticul de cefalee conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (2013 ediția III, versiunea beta) [280], după care au fost incluși în studiu. Subiecții care au suportat sindrom coronarian acut au fost evaluați de medicul cardiolog pentru stabilirea diagnosticului, apoi examinați de neurolog pentru stabilirea diagnosticului de cefalee, fiind ulterior incluși în studiu. Subiecții, aparent sănătoși, fără acuze la cefalee, accident vascular cerebral și sindrom coronarian acut din cadrul rudelor pacienților cercetați, au fost incluși în lotul de control.

Examenul clinic s-a bazat pe un chestionar structurat referitor la datele demografice, anamnestical erodocolateral, prezentarea clinică și evoluția sindromului cefalalgic, statutului neurologic [33]. Toți pacienții au semnat acordul informat de participare în studiu.

Criterii de includere:

- Certitudine maximală a prezenței migrenei la pacienții studiați (*International Classification of Headaches Disorders – II, 2013, versiunea beta*).
- Pacienți cu cefalee (migrenă și/sau alte tipuri de cefalee) cu/sau fără accident vascular cerebral
- Pacienți cu accident vascular cerebral la 3 luni după debut sau sindrom coronarian acut >2 săptămâni.
- Pacienți cu alte tipuri de cefalee (CTT, atribuită HTA, cefalee posttraumatică, cefalee neclasificabilă).
- Pacienți cu migrenă fără accident vascular cerebral și/sau sindrom coronarian acut.
- Ambele sexe cu vârsta cuprinsă între 18-65 de ani.
- Pacienți cooperanți.

Criteriile de excludere:

- Cefalee secundară, alta decît cefalee atribuită HTA; cefalee atribuită AVC, cefalee atribuită SCA (*International Classification of Headaches Disorders – II, 2013, versiunea beta*).
- Cefalee primară alta decît migrenă și cefalee tip tensional.
- Vîrsta <18>65 de ani.
- Pacienți cu afecțiuni organice renale, endocrine, metabolice sever exprimate
- Pacienți cu tulburări cognitive pronunțate (MMS \leq 18).

Astfel, conform criteriilor de includere, au fost selectați 250 de subiecți repartizați în patru grupe:

- 110 de pacienți cu accident vascular cerebral.
- 110 de pacienți cu sindrom coronarian acut.
- 15 pacienți cu migrenă.
- 15 subiecți sănătoși în lotul de control.

Conform tipului și prezenței cefaleei, pacienții au fost repartizați în grupe de cercetare:

1. Lotul I (de studiu) – 40 de pacienți cu accident vascular cerebral și migrenă (AVC+Mg).
2. Lotul II (de referință) – 40 de pacienți cu accident vascular cerebral și alte cefalei: cefalee atribuită HTA, cefalee de tip tensional, cefalee posttraumatică (AVC+alte cefalei).
3. Lotul III (de referință) – 30 de pacienți cu accident vascular cerebral, fără cefalee (AVC fără cefalee).
4. Lotul IV (de studiu) – 40 de pacienți cu sindrom coronarian acut și migrenă (SCA+Mg).
5. Lotul V (de referință) – 40 de pacienți cu sindrom coronarian acut și alte cefalei (SCA+alte cefalei).
6. Lotul VI (de referință) – 30 de pacienți cu sindrom coronarian acut fără cefalee (SCA fără cefalee).
7. Lotul VII (de control) – 15 pacienți cu migrenă, fără alte modificări (Migrenă pură).
8. Lotul VIII (de control) – 15 subiecți sănătoși.

Evaluarea clinică. Subiecții din studiu au fost examinați neurologic și conform unui chestionar structurat referitor la caracteristicile sindromului cefalalgic prezentat (localizarea, caracterul, durata, intensitatea, frecvența, simptomele asociate, comportamentul în timpul accesului, debutul și profilul de evoluție, condițiile de agravare și ameliorare, anamneșticul eredocolateral, tratamentul administrat și frecvența lui). S-a utilizat agenda de cefalee pentru monitorizarea acceselor de cefalee. Pentru excluderea cefaleelor secundare, altele decît cele din criteriile de includere, subiecții au fost evaluați neuroimagic (IRM, CT cerebral), biochimic și paraclinic. Subiecții au fost examinați neurologic și intervievați referitor la accidentul vascular suportat

(debutul, evoluția, tipul, emisfera afectată, bazinul vascular), gradul deficitului neurologic, gradul de dizabilitate.

Evaluarea cardiologică. Subiecții care au prezentat acuze la sindromul coronarian acut au fost examinați de către cardiolog, pentru stabilirea diagnozei și determinarea particularităților de evoluție ale sindromului coronarian acut. Ulterior pacienții au fost chestionați de către neurolog referitor la sindromul cefalalgic, cu evaluarea factorilor de risc cardiovasculari (ateroscleroza vaselor magistrale, hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, fumatul, obezitatea, dislipidemia, anamneșticul cardiovascular).

Evaluarea biochimică. De la subiecți a fost colectat sânge venos, ce a fost transportat la laboratorul biochimic, unde au fost investigați compușii oxidului nitric (NO) (S-nitrozotoli, nitrați, nitriți), produșii obținuți în urma stresului oxidativ: AGE (Advanced glycation end products) – produse rezultate din glicarea proteinelor sau lipidelor ($\mu\text{M/L}$); AOPPs (Advanced oxidation protein products) – produse rezultate din oxidarea avansată a proteinelor ($\mu\text{M/L}$); DAM (dealdehida malonică) – aldehydă rezultată din degradarea acizilor polinesaturați ($\mu\text{M/L}$), fiind marker de peroxidare și stres oxidativ; cât și activitatea antioxidantă totală (AAT) măsurată în procente sau mM/L.

Compușii de NO. Oxidul nitric este unul dintre cei mai potenți vasodilatatori produși de endoteliul vascular, cu o perioadă de viață de doar câteva secunde, din care motiv nu poate fi detectat prin metode biochimice obișnuite. Cercetătorii au reușit să determine câteva grupe de compuși rezultați din metabolizarea oxidului nitric, ce pot indica nivelul metabolismului NO în organism. Dintre compușii oxidului nitric în studiul dat au fost evaluate trei grupe de substanțe: S-nitrozotoli, nitriții, nitrații. S-nitrozotoli sunt considerați rezervor endogen circulant de NO, acționează ca vasodilatatori și donatori de NO. Nitriții se transformă în nitrați de către hemoglobina circulantă. Scăderea cantității de compuși de NO indică disfuncția endotelială.

AGE (Advanced glycation end products- produse finale de glicare avansată) - sunt proteine sau lipide ce devin glicozilate și oxidate după contactul cu glucoza, promovează aterogeneza și afectarea microvasculară, blochează activitatea NO și scad biodisponibilitatea compușilor de NO [250, 251]. Legarea AGE cu colagenul de tip I și elastina generează creșterea rigidității vaselor [258].

AOPPs (Advanced oxidation protein products- produși proteici de oxidare avansată) – produse rezultate din oxidarea avansată a proteinelor, se produc la expunerea albuminei la acid hipocloric. Se formează în timpul stresului oxidativ prin reacția proteinelor plasmatică cu oxidații clorați și este considerat marker al afectării proteice de oxidare. Sunt factori de risc cardiovasculari la pacienții cu boli renale [281].

DAM (dealdehida malonică) –aldehidă rezultată din degradarea acizilor polinesaturați, este marker de peroxidare și stres oxidativ [238]. Concentrația crește cu vârsta . S-au determinat valori ridicate de DAM la subiecții cu migrenă în plasmă, trombocite și urină [245]. *Activitatea antioxidantă totală (AAT)* -se consideră că acțiunea cumulată a tuturor antioxidantilor prezente în fluidele corporale și plasmă, oferind astfel un parametru integrat, mai degrabă, decât simpla sumă a antioxidantilor măsurabili, care se pot grupa în trei categorii: sisteme enzimatic, molecule mici, proteine [282].

Design-ul cercetării este prezentat în figura 2.1.

Design-ul cercetării

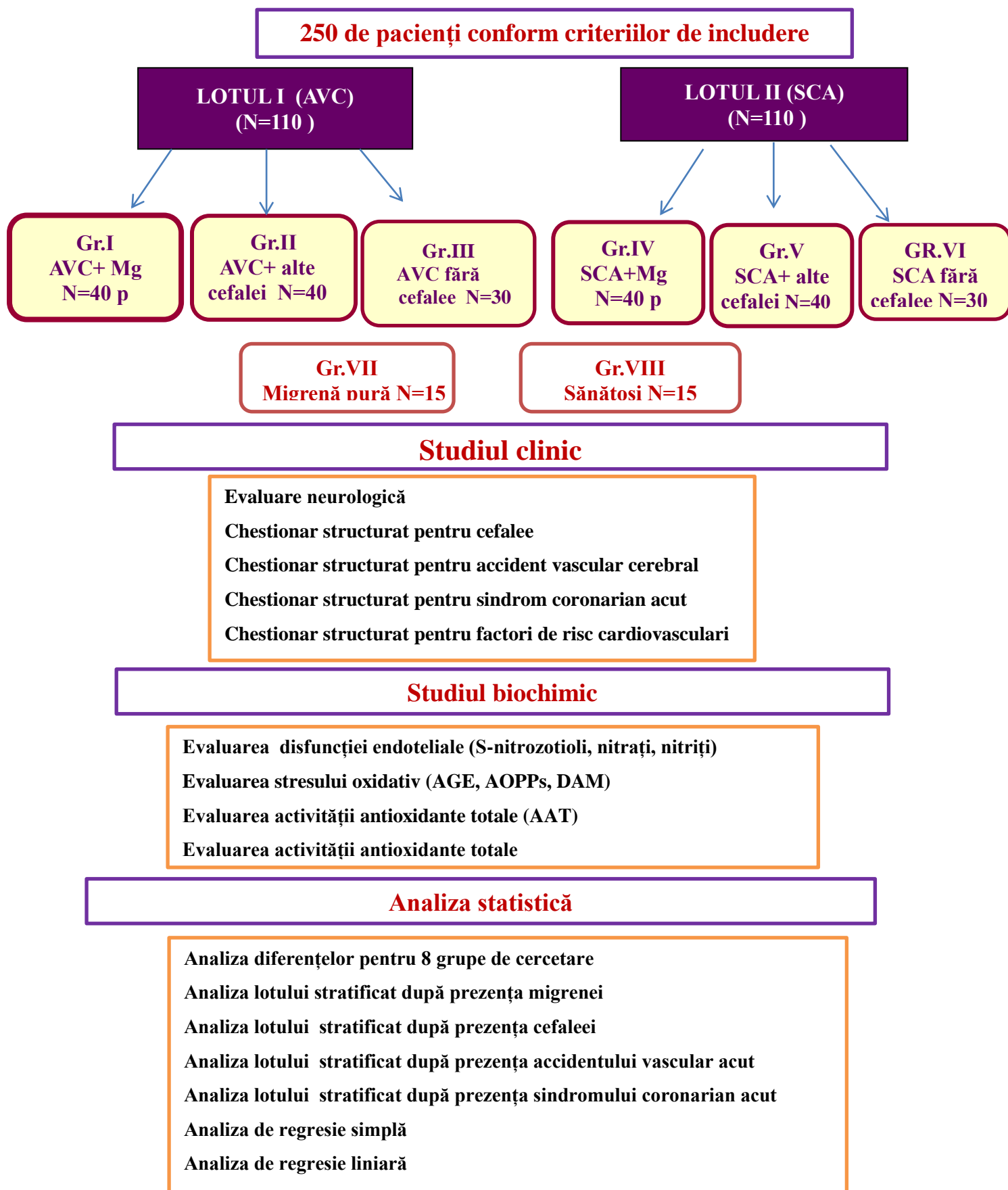


Fig. 2.1 Design-ul cercetării

2.2 Metodele de cercetare, utilizate în studiu

În studiu au fost utilizate următoarele metode de cercetare:

1. *Chestionar structurat, elaborat pentru evaluarea sindromului cefalalgic*, care conține câteva compartimente. Partea introductivă include întrebări referitoare la datele de buletin, sex, starea familială, nivelul educației, profesie, încadrarea în câmpul de muncă, starea financiară și condițiile de trai.

Partea a II-a conține întrebări referitoare la *aură*: prezența aurei, tipul, durata, frecvența, debutul, evoluția, localizarea fenomenelor aurei, lateralizare, forma, succesivitatea dezvoltării fenomenelor aurei, prezența aurei în debutul fenomenelor ischemice, aura fără cefalee, aura atipică.

Partea a III-a conține întrebări referitoare la cefalee: prezența cefaleei, vârsta de debut a cefaleei, evenimentul de debut, istoric de cefalee, durata accesului cefalalgic, localizarea, lateralizare, frecvența acceselor, intensitatea, caracterul, agravarea la efort, comportamentul în timpul accesului, semnele asociate (fonofobie, fotofobie, osmofobie, greață/vomă, lăcrămație, rinoree), factori declanșatori, tratamentul administrat, frecvența administrării medicației. Întrebări referitoare la posibilele tipuri de cefalee secundară: prezența cefaleei în debutul ischemiei, cefaleei atribuite hipertensiunii arteriale, cefaleei posttraumatice conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor cefalalgice (ediția III-a, 2013, versiune beta).

1. *Chestionar structurat referitor la accidentul vascular suportat*: confirmarea prezenței accidentului vascular cerebral ischemic (confirmat prin CT sau IRM cerebral), particularitățile de debut, evoluție, vârsta de debut, emisfera afectată, bazinul circulației cerebrale afectat, anamnezic personal și eredocolateral de fenomene ischemice cerebrale/cardiace, deficitul neurologic dezvoltat și gradul de dizabilitate motorie. Au fost colectate rezultatele investigațiilor instrumentale: Dopplerografia vaselor magistrale: artera carotidă comună, artera carotidă internă, artera cerebri media (ACC, ACI și ACM).

2. *Chestionar structurat referitor la sindromul coronarian suportat*: confirmarea prezenței sindromului coronarian acut, particularitățile de debut, evoluție, ECG, Echo-cordului, hipertensiunea în debutul sindromului coronarian, cefalee în debutul sindromului coronarian acut, aură în debutul sindromului coronarian acut, cefalee asociată angorului pectoral, anamneza personală și eredocolaterală de sindrom coronarian acut.

3. *Chestionar structurat referitor la factorii de risc cardiovasculari*:

- Hipertensiune arterială – prezența hipertensiunii arteriale (HTA), debutul, vârsta de debut, percepția valorilor tensionale ridicate, tratamentul antihipertensiv, tipul medicației antihipertensive.

- Diabet zaharat – prezența diabetului zaharat, vârsta de debut a diabetului zaharat, prezența tratamentului, medicația administrată.
- Obezitate – greutate corporală, indice de masă corporală.
- Hipercolesterolemie– prezența hipercolesterolemiei, valorile colesterolului, LDL-colesterol, HDL-colesterol, trigliceridelor, prezența tratamentului hipolipemiant.
- Fumat – prezența fumatului, durata fumatului, cantitatea de țigări fumate pe zi.
- Consum de alcool – prezența consumului de alcool, frecvența și cantitatea de alcool consumat.
- Ateroscleroza vaselor magistrale – prezența semnelor de ateroscleroză la examinarea prin USG Doppler a vaselor magistrale.
- Menopauza – prezența menopauzei, vârsta de debut a menopauzei, tratamentul hormonal, administrarea contraceptivelor orale combinate.

Analiza biochimică. Nivelul de NO în sânge s-a apreciat după metoda spectrofotometrică prin transformarea nitraților în nitriți în prezența cloratului de vanadiu, procedură realizată în Laboratorul de Biochimie al USMF (Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”). De la fiecare pacient s-au colectat câte 5 ml de sânge, care apoi a fost centrifugat (2500 tur/min timp de 10 min. la 22°C). Serul obținut s-a păstrat înghețat la temperatura de -18°C pînă la efectuarea analizelor. Aprecierea NO în ser s-a efectuat prin examinarea metaboliților stabili ai NO, a ionilor de NO₂ și NO₃. Serul a fost deproteinizat cu alcool etilic de 96° și apoi centrifugat la 2500 tur/min. timp de 20 min. Pentru aprecierea colorimetrică a ionilor de nitriți s-a utilizat reactivul Griss (părți egale de 0,05% N-naftil-etilendiamină în apă și soluție de 1% sulfanilamidă în 30% acid acetic). Transformarea nitraților în nitriți s-a efectuat în prezența clorurii de vanadiu, care, la rândul său, a fost pregătită prin dizolvarea a 400 ml de VC13 în 50 ml 1NHCL. Nivelul metaboliților NO (suma concentrației nitriților și nitraților) s-a apreciat prin metoda colorimetrică după apariția colorației roz, a cărei intensitate a fost apreciată spectrofotometric în reacția de azotare a sulfanilamidei, ce intră în componența reactivului Griss, de către ionul de nitrit. Intensitatea culorii s-a apreciat la spectrofotometrul SF-46 în cuva de 10 mm la 540 nm.

Determinarea nivelului de S-nitrozotoli în materialul biologic. Se operează conform procedurii de determinare a nivelului de S-nitrozotoli în materialul biologic (în eritrocite și serul sangvin, homogenat tisular descris de Haqqani A. S. și coautorii .

Principiul metodei: Metoda se bazează pe eliberarea și captarea NO₂ sub influența sulfamatului de amoniu și determinarea ulterioară a produsului fluorescent, care se formează la interacțiunea NO₂ cu reagentul ce conține 2.3-diaminonaftalen [283].

Procedeu de dozare a produselor finale de glicare avansată (AGE).

Reactivi: 0.05 M tampon fosfat pH 7.47. Tehnica de lucru: serul sanguin de la șoareci și șobolani se diluează 1:5 cu 0.05 M cu tampon fosfat pH 7.4 (20 ml ser sanguin se amestecă cu 80 ml tampon fosfat. Serul sanguin sau plasma sanguină umană se diluează 1:20 cu 0.05 M cu tampon fosfat de pH 7.4(5ml ser sanguin se amestecă cu 95 ml tampon fosfat). Cîte 100 μl de fiecare probă se transferă în godeurile microplăcii negre cu 96 godeuri. Se măsoară fluorescența 370 (excitare 10 nm) și 440 (emisie 10 nm). Calculul se efectuează folosind diluțiile de lucru ale soluției standard stock de AGE – albumină.

Activitatea antioxidantă totală cu ABTS

Soluția stock 7mM ABTS: 0,1920g se dizolvă în 50ml H₂O distilată. Se adaugă K₂S₂O₂ 0,0381g (concentrația finală -2.45 mM). Se maturizează la t° camerei 12-24 ore la întuneric. Se adaugă 2,0 mM ATP (50,7 migrena) pentru stabilizare. Se păstrează la t°-40° C. Soluția de lucru: la 20 ml 0,02 M tampon acetat pH 6,5 se adaugă 0,5 ml sol. stock 7 mM ABTS. Absorbția A trebuie să fie la 734 nm=0.7-0.9. Soluția standard stock Trolox 2mM se dizolvă 5 migrena reactiv în 10 ml etanol 96%.

Procedeu de dozare a produșilor proteici de oxidare avansată (AOPP).

Reagenți: Tampon fosfat salin 0,1M, pH 7,4 (PBS), Sol. acid acetic 10%, Sol. 1.16MKJ.(~19%=192,56g/l=19,3g/100ml), Sol. standard cloramină-T 0,1 mM/l. (~21,36g/l)=2,136g/100ml=0,214g/100ml.

Dozarea dialdehidei malonice (DAM). Se operează conform procedurii descris de Atasayar S. Principiul metodei se bazează pe determinarea spectrofotometrică a complexului trimetinic format prin interacțiunea dialdehidei malonice cu acidul tiobarbituric. Reagent de lucru: într-un pahar gradat se toarnă și se amestecă în raportul 1: 1: 1 sol. acid tiobarbituric 0,375%, sol. acid tricloracetic 15% și sol. acid clorhiuric 25 M.Tehnica de lucru: Intr-o eprubetă de centrifugare se toarnă 50 μl material biologic (ser sau omogenat) și 1,5 ml reagent de lucru. Se amestecă bine și se fierbe 30 min la baie cu apă, se răcește imediat într-o baie cu gheață. Se centrifughează timp de 5 min. la 3000 rotații/min. Se măsoară absorbanta la 532 nm și filtrul de referință 690 nm. Fluorescența a fost măsurată în plăci negre cu fundul transparent la 530 nm (excitare) și 549 nm (emisie).

Procedeu de dozare a oxidului nitric. Reactivi: Sol.ZnSO₄ 20%, Sol.2% sulfanilamidă,Sol. 0.1% (1-Napftyl ethlendiamine dihidrochloride în 2,5% acid ortofosforic (H₃ P₀₄); reagent Griess: se amestecă reactivii nr. 2 și nr. 3 în raport 1:1 (ex tempore); Sol.VCl₃ 0,8% în IM HCl: 200 migrena VC₁₃ se dizolvă în 25 ml 1 M HCl.

Metode de analiză statistică. Analiza statistică a datelor colectate în studiu a fost efectuată conform programului SPSS, versiunea 17, utilizând media, eroarea standard, deviația standard, testul student pentru diferențele între grupe luând în considerație valorile $p < 0.05$, coeficientul Pearson pentru stabilirea gradului de corelație. Toate variabilele continue au fost evaluate, pentru a determina normalitatea distribuției. Diferențele între două și mai multe grupe de variabile continue au fost analizate cu ajutorul metodei ANOVA (Analysis of Variance) cu ajustarea Bonferroni pentru multiple comparații. Au fost efectuate analiza de regresie simplă și logistică pentru determinarea asocierii dintre o variabilă dependentă și alte variabile independente.

Analiza statistică a fost efectuată în câteva etape, conform design-ului cercetării: analiza variațională conform celor 8 grupe de cercetare, analiza variațională pe grupe stratificate după prezența cefaleei, prezența migrenei, prezența accidentului vascular cerebral, prezența sindromului coronarian acut.

2.3 Concluzii la capitolul 2.

1. Design-ul cercetării și metodele aplicate permit elucidarea particularităților clinice și biochimice ale migrenei asociate cu fenomenele ischemice cerebrale și cardiace și particularitățile interacțiunii dintre ele.
2. Studiul clinic descrie particularitățile de prezentare a sindromului cefalalgic la subiecții cu migrenă și fenomene ischemice (cerebrale și/sau cardiace), particularitățile de evoluție a accidentului cerebral vascular și sindromului coronarian la subiecții cu migrenă.
3. Studiul biochimic elucidează aspecte ale disfuncției endoteliale, stresului oxidativ și activității antioxidante totale la subiecții cu migrenă și fenomene ischemice (cerebrale și/sau cardiace).

3. REZULTATELE STUDIULUI CLINIC AL SUBIECȚILOR CU MIGRENĂ ȘI FENOMENE ISCHEMICE ASOCIATE

3.1 *Caracteristica generală a lotului de studiu.*

Studiul clinic a cuprins 250 persoane selectate conform criteriilor de includere și repartizați în 8 grupe de cercetare. Vârsta medie în lotul de studiu constituie 52.84 ± 7.38 ani, cu minimum 27 de ani și maximum de 64 de ani. Repartizarea după criteriul de sex a apărut că bărbații constituie 44.8%, iar femeile - 55.2%. Greutatea corporală medie este 83.06 ± 15.05 kg, tensiunea arterială sistolică este de 127.59 ± 18.84 mmHg, tensiunea arterială diastolică este de 79.92 ± 9.21 mmHg, frecvența contracțiilor cardiace – 69.50 ± 13.14 b/min. Fumează 39.6% din subiecții lotului de studiu, prezintă diabet zaharat – 24.4%, hipertensiune arterială – 72.4%, ateroscleroză periferică – 24.4% și fibrilație atrială – 5.2%.

3.2. *Caracteristica subiecților cu migrenă și fenomene ischemice asociate (cerebrale și/sau cardiace): date generale, particularitățile accesului cefalgic, prezența factorilor de risc cardiovasculari.*

Pentru analiza separată a subiecților cu migrenă din lotul general de studiu au fost selectați 40 de subiecți cu accident vascular cerebral și migrenă (AVC+Mg), 40 de subiecții cu sindrom coronarian acut și migrenă (SCA+Mg), iar lotul martor a fost constituit din 15 subiecți cu migrenă pură.

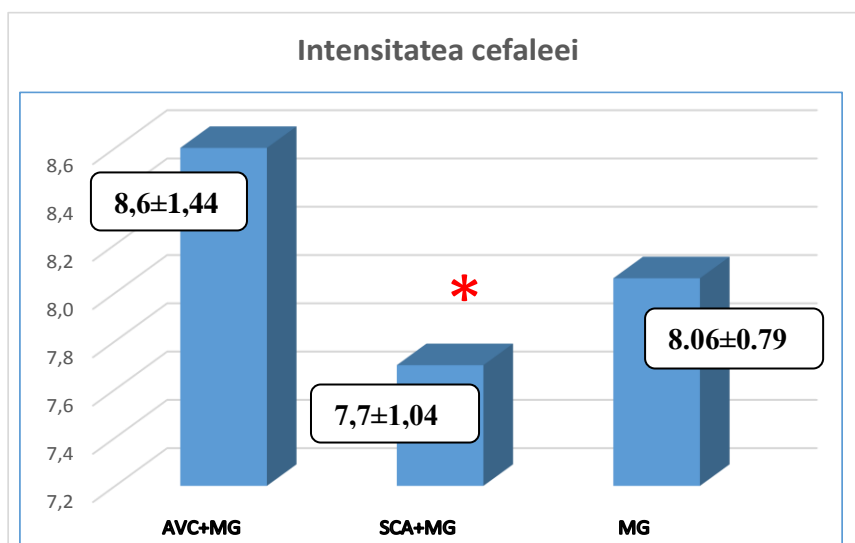
Vârsta medie în grupul AVC+Mg este de 51.88 ± 9.84 ani, în grupa SCA+Mg – 53.93 ± 6.63 ani, iar în grupa cu migrenă pură - 48.93 ± 7.19 ani. Analiza parametrului de vârstă a demonstrat că subiecții cu migrenă sunt puțin mai tineri, dar nu ating diferențe statistice semnificative. Dat fiind că nu sunt diferențe statistice după parametrul de vârstă între grupele cercetate, ele pot fi considerate omogene conform acestui parametru și pot fi comparate ulterior.

Vârsta de debut a cefaleei la subiecții cercetați a fost de 23.77 ± 7.18 ani în grupa AVC+Mg, de 22.25 ± 6.7 ani în grupa SCA+Mg și 18.0 ± 4.29 ani la subiecții cu migrenă pură. Analiza acestui parametru permite să concluzionăm că la subiecții din grupa AVC+Mg cefaleea a debutat la o vârstă mai mare comparativ cu subiecții cu SCA+Mg, la care cefaleea a debutat la vârstă mai tânără, deosebindu-se statistic semnificativ ($p=0.015$).

Istoricul de cefalee, durata episodului de cefalee, frecvența acceselor de cefalee nu au prezentat diferențe statistice semnificative și sunt prezentate în tabel (Tabelul A 3.1).

Intensitatea medie a episodului de cefalee măsurată în puncte pe scala vizual analogă (SVA) a fost de 8.6 ± 1.44 puncte în grupa AVC+Mg, 7 ± 1.04 puncte în grupa SCA+Mg, iar în grupa migrenă pură – 8.06 ± 0.79 puncte. Această analiză a dovedit că subiecții cu AVC+Mg prezintă intensitate mai mare a acceselor de cefalee conform SVA comparativ cu subiecții cu

SCA+Mg ($p=0.004$), dar nu și comparativ cu subiecții cu migrenă pură, pentru care diferența nu atinge semnificație statistică (Figura 3.1).

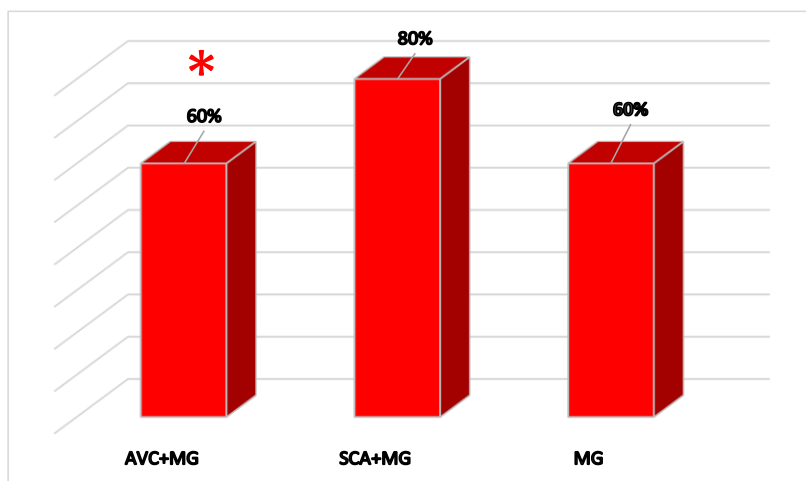


* $P<0.05$

Fig. 3.1. Intensitatea accesului de cefalee în grupele cercetate.

Analiza manifestărilor asociate accesului de cefalee migrenoasă a demonstrat că subiecții cu AVC+Mg au prezentat simptomul asociat greață și/sau vomă statistic semnificativ mai puțin (60%), comparativ cu subiecții cu SCA+Mg (80%) ($p<0.05$, $t=2$), dar indicele nu a atins semnificație statistică față de subiecții cu migrenă pură (Fig.3.2).

Celelalte semne asociate accesului de cefalee (fono-, fotofobie, lăcrămație, secreție nazală au fost fără diferențe statistice (Tabelul A 3.1).



* $p<0.05$

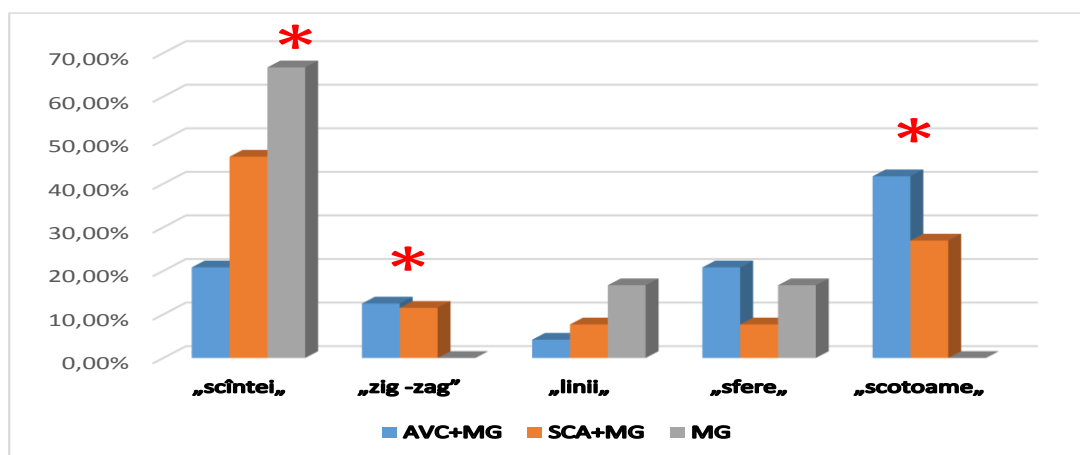
Fig. 3.2. Prezența fenomenului asociat greață/vomă la subiecții cu migrenă.

Au prezentat aură conform criteriilor Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (ediția a III-a, 2013, versiunea beta) 65% (26 p) dintre subiecții grupei AVC+Mg, 67.5% (27 p) dintre subiecții grupei SCA+Mg și 40% (6 p) dintre cei cu migrenă pură. Astfel, se relevă că

subiecții cu AVC+Mg și cei cu SCA+Mg au prezentat procentual mai frecvent aură, dar fără diferență statistică semnificativă.

Aspectele: durata medie a aurei, tipurile de aură, tipurile de aură vizuală („scânteii”, „linii”, „zig-zag”), au fost fără diferențe statistice semnificative (Tabelul A 3.1). Este de menționat faptul că atât pentru aura vizuală, cât și pentru cea senzitivă au fost aplicate criterii foarte stricte de includere în studiu pentru a face diferența dintre accesul de migrenă și un eventual accident vascular tranzitoriu.

Dintre tipurile de aură vizuală s-au evidențiat: „scânteii” - 20.8% (5 p.) în grupa AVC+Mg, 46.2% (12 p.) în grupa SCA+Mg și 66.7% (4 p.) în grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai scăzut în grupa cu AVC+Mg, comparativ cu grupa cu SCA+Mg ($p < 0.05$, $t = 2.59$) și comparativ cu grupa cu migrenă pură ($p < 0.01$, $t = 3.24$). „Scotoame” au prezentat 41.7% (10 p) în grupa AVC+Mg, 26.9% (7 p) în grupa SCA+Mg și 0 pacienți în grupa migrenă pură. Grupa AVC+Mg prezintă cel mai frecvent scotoame, fiind statistic semnificativ mai frecvent comparativ cu grupa migrenă pură ($p < 0.001$, $t = 5.34$), subiecții cu SCA+Mg și comparativ cu grupa migrenă pură ($p < 0.001$, $t = 3.83$) (Fig.3.3).

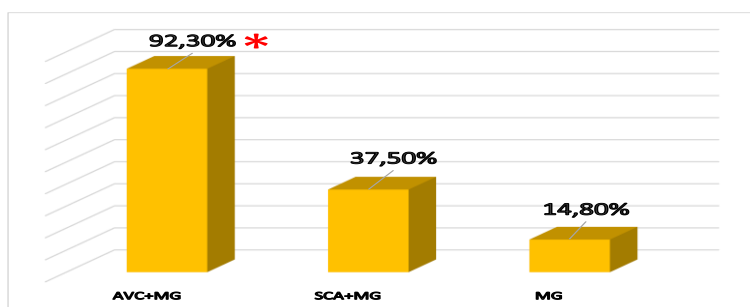


* $p < 0.05$ Fig. 3.3. Tipurile de aură vizuală la subiecții cercetați.

Obiectele din câmpul de vedere se rotesc în 88.9% cazuri în grupa AVC+Mg, în 68.4% în grupa SCA+Mg și în 66.7% cazuri în grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai mare în grupa AVC+Mg comparativ cu grupa SCA+Mg ($p < 0.05$, $t = 2.31$); obiectele oscilează în 11.1% cazuri din grupa SCA+Mg, în 31.6% din grupa SCA+Mg și 33.3% cazuri din grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai scăzut în grupa cu a AVC+Mg comparativ cu grupa cu SCA+Mg ($p < 0.05$, $t = 2.33$).

Amplasarea scotoamelor, migrarea obiectelor, culoarea fenomenelor vizuale, aura la debutul ischemiei - nu au constatat diferențe statistice (Tabelul A 3.1).

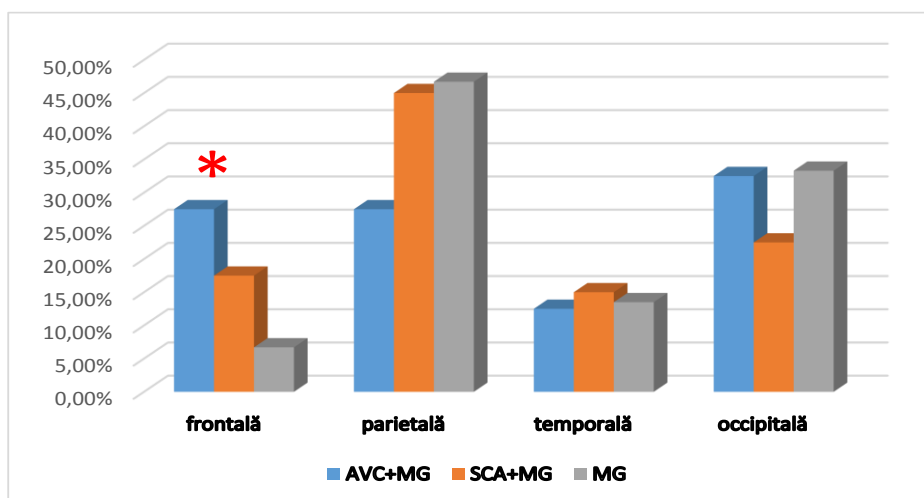
Aură fără cefalee au prezentat 92.3% (24p) din subiecți grupei AVC+Mg, 37.5% (9p) dintre subiecții grupei SCA+Mg, 14.8% (4p) subiecți din grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai crescut în grupa AVC+Mg comparativ cu grupa SCA+Mg ($p<0.001$, $t=5.24$), și cu grupa migrenă pură ($p<0.001$, $t=8.54$) (fig. 3.4).



* $p<0.05$

Fig. 3.4. Prezența aurei fără cefalee la subiecții cercetați.

Localizarea cefaleei a fost preponderent frontală în 27.5% (11 p.) de cazuri din grupa AVC+Mg, 17.5% (7 p.) din grupul SCA+Mg, 6.7% (1 p.) din grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai mare în grupa AVC+Mg, comparativ cu grupa migrenă pură ($p<0.05$, $t=2.13$). Celelalte tipuri de localizări (parietală, occipitală, temporală), fără diferențe statistice semnificative între grupe (Fig.3.5) (Tabelul A 3.1).



* $p<0.05$

Fig. 3.5. Localizarea cefaleei la subiecții cercetați.

Analiza parametrului de lateralizare a cefaleei a evidențiat localizarea preponderent pe dreapta în 22.5% (9 p.) de cazuri în grupa AVC+Mg, 2.5% (1 p.) în grupa SCA+Mg, 6.7% (1 p.) în grupa migrenă, deci statistic semnificativ mai frecvent în grupa AVC+Mg, comparativ cu grupa SCA+Mg ($p<0.01$, $t=2.83$); lateralizare preponderent pe stânga au prezentat 22.5% (9 p.) din cazuri în grupa AVC+Mg, 47.5% (19 p.) de cazuri în grupa SCA+Mg, 33.3% (15 p.) de cazuri în grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai frecvent în grupa SCA+Mg

comparativ cu grupa AVC+Mg ($p < 0.05$, $t = 2.42$). Fără tendință de lateralizare (localizare bilaterală) nu s-au observat anumite diferențe statistice (Tabelul A 3.1).

Caracter preponderent pulsatil al cefaleei au prezentat 85% (34 p) în AVC+Mg și 100% în grupele SCA+Mg și grupa migrenă pură, deci statistic semnificativ mai scăzut în grupa AVC+Mg comparativ cu grupa SCA+Mg ($p < 0.01$, $t = 2.65$) și grupa migrenă pură ($p < 0.05$, $t = 2.65$).

Comportament specific migrenos au prezentat 90% (36 p.) din subiecții grupei AVC +Mg și 100% din subiecți în grupele SCA+Mg, fiind statistic semnificativ mai scăzut în grupa cu AVC+Mg, comparativ cu grupa cu SCA+Mg ($p < 0.001$, $t = 11.92$) și cu grupa de subiecți cu migrenă pură ($p < 0.05$, $t = 2.10$).

Anamneștic eredocolateral de cefalee au prezentat 55% (22 p.) de cazuri cu subiecți din grupa AVC+Mg, 42.5% (17p) de cazuri cu subiecți din grupa SCA+Mg, 80% (12 p.) de cazuri cu subiecți din grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai crescut în grupa migrenă pură, comparativ cu grupa SCA+Mg ($p < 0.01$, $t = 2.83$).

Frecvența medie a zilelor cu administrare de medicamente pentru calmarea acceselor de cefalee și absenteism de la serviciu nu au evidențiat anumite particularități și sunt prezentate în (Tabelul A 3.1).

Analiza parametrului de absenteism de la serviciu, școală sau viață socială din cauza acceselor de cefalee a constatat o frecvență medie a zilelor absente în grupa AVC+Mg de 1.07 ± 1.96 zile/lună, 0.17 ± 0.81 zile/lună în grupa SCA+Mg, 0.86 ± 1.3 zile/lună în grupa migrenă pură, indicele fiind statistic semnificativ mai înalt în grupa AVC+Mg comparativ cu grupa SCA+Mg ($p = 0.023$).

Astfel, analiza efectuată ne-a demonstrat că la subiecții cu accident vascular cerebral și migrenă accesul de migrenă a debutat la o vîrstă mai mare (23.77 ani), cu o intensitate mai înaltă a acceselor de cefalee, localizare preponderent frontală, lateralizare mai frecventă pe dreapta, cu o prezență mai rară a simptomelor asociate de grețuri și/sau vomă, cât și a caracterului pulsatil și comportamentului migrenos față de grupa de pacienți cu sindrom coronarian acut și migrenă și grupa cu migrenă pură.

Analiza subiecților cu migrenă și fără migrenă.

Pentru a efectua analiza subiecților cu migrenă a fost efectuată stratificarea subiecților din lotul general în subiecți „migrenă-pozitiv” – 95 de pacienți și „migrenă-negativ” – 155 de pacienți. Vîrsta medie în grupa „migrenă-pozitiv” a constituit 52.27 ± 8.31 ani, iar în grupa „migrenă-negativ” - 53.18 ± 6.75 ani, fără diferențe statistice între grupe. Deci, grupele pot fi considerate omogene și pot fi comparate.

Repartizarea pe sex în grupa „migrenă-pozitiv” a fost de 38.9% masculin, 61.1% - feminin, iar în grupa „migrenă-negativ” au fost 48.4% bărbați și 51.6% femei, fără diferențe statistic semnificative.

Analiza parametrilor de studii, statutului familial, condițiilor de trai și stării financiare, consum de alcool nu a evidențiat diferențe statistic semnificative între grupe (Tabelul A 4.1).

Parametrul diabet zaharat cu prezența diabetului zaharat, istoricului de diabet zaharat și formele de tratament nu prezintă diferențe statistice între grupe [284] (Tabelul A 4.2).

Greutatea corporală medie în grupa „migrenă - pozitiv” a fost de 80.03 ± 14.65 kg, iar în grupa „migrenă-negativ” - 84.90 ± 15.03 kg, fiind statistic semnificativ mai scăzută în grupa „migrenă-pozitiv” ($p=0.013$). Indicele masei corporale constituie 24.27 ± 4.34 în grupa „migrenă-pozitiv” și 25.76 ± 4.75 în grupa „migrenă-negativ”, deosebindu-se statistic semnificativ ($p=0.014$).

Analiza prezenței fibrilației atriale și valorilor de colesterol și trigliceride nu a relevat careva diferențe statistice între grupe [284] (Tabelul A 4.3).

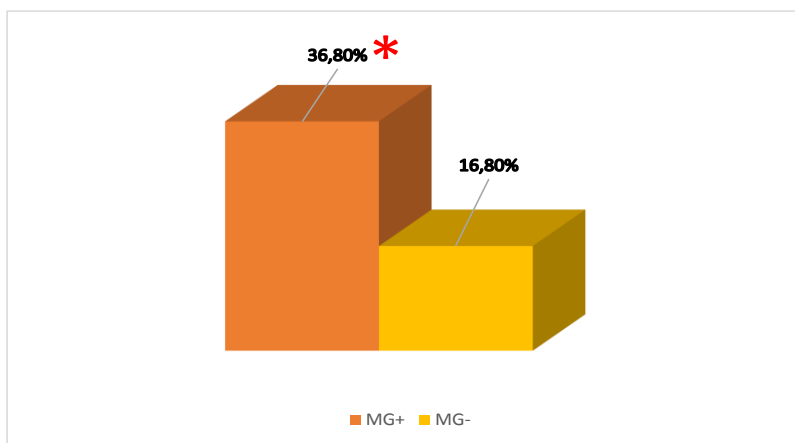
Parametrii tensiunii arteriale sistolice și tensiunii arteriale diastolice, vârsta de debut a HTA, precum și rata procentuală a pacienților ce suferă de HTA, esențială în ambele grupe, nu au prezentat diferențe statistice [284] (Tabelul A 4.4).

Tratamentul combinat al hipertensiunii arteriale a fost statistic semnificativ mai frecvent la pacienții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ($p<0.05$, $t=2.36$). Deci, subiecții cu migrenă administrează mai frecvent politerapie pentru managementul hipertensiunii arteriale în comparație cu subiecții fără migrenă (Tabelul A 4.4).

Parametrul de frecvență al contracțiilor cardiace (FCC) a fost de 65.84 ± 8.97 b/min în grupa „migrenă-pozitiv” și 73.84 ± 16.41 b/min în grupa „migrenă-negativ”, fiind statistic semnificativ mai scăzut în grupa „migrenă-pozitiv” comparativ cu grupul „migrenă-negativ” ($p=0.025$).

Fumători activi 25.3% (24p) din subiecți în grupa „migrenă-pozitiv” și 45.8% (71p) în grupa „migrenă-negativ”, fiind statistic semnificativ mai scăzut în grupa „migrenă-negativ” ($p<0.001$, $t=3.42$). Durata fumatului, cantitatea de țigări fumate pe zi - fără diferențe statistic semnificative între grupe [284] (Tabelul A 4.5).

Semne de ateroscleroză periferică (carotide, femurale) constatate prin USG Doppler au fost determinate în 36.8% (35 p) de cazuri în grupa „migrenă-pozitiv” și 16.8% de cazuri (26 p) în grupa „migrenă-negativ”, statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ($p<0.001$, $t=3.45$) (Fig.3.6).



*p<0.05

Migrena-pozitiv - subiecții cu migrena din loturile cercetate

Migrena-negativ - subiecții fără migrena din loturile de cercetare

Fig. 3.6. Prezența semnelor de ateroscleroză la subiecții cu migrenă și fără migrenă.

Debutul hipertensiunii arteriale (HTA) a fost ocazional în 38.9% (37 p.) de cazuri în grupa „migrenă - pozitiv” și 55.5% (86 p.) în grupa „migrenă-negativ”, fiind statistic semnificativ mai frecvent la subiecții fără migrenă ($p<0.01$, $t=2.59$). Debutul HTA a fost depistat prin acces de cefalee în 5.3% de cazuri în grupa „migrenă-pozitiv” și 0.6% cazuri în grupul „migrenă-negativ”, deci statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ($p<0.05$, $t=1.97$). Debutul HTA prin criză hipertensivă (manifestată prin cefalee, palpitații, roșeața tegumentelor, somnolență etc.) s-a manifestat în 27.4% de cazuri în grupa „migrenă-pozitiv” și 16.15% din cazuri în grupa „migrenă-negativ”, fiind statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ($p<0.05$, $t=2.07$). Deci, la subiecții cu migrenă debutul hipertensiunii arteriale s-a manifestat preponderent prin acces de cefalee sau criză hipertensivă (cu manifestări asociate), comparativ cu cei fără migrenă, la care hipertensiunea arterială a fost depistată ocazional.

Au menționat că simt valori crescute ale tensiunii arteriale 53.7% din subiecți în grupa „migrenă - pozitiv” și 38.1% din subiecți în grupa „migrenă-negativ”, indicele fiind statistic semnificativ mai mare la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ($p<0.05$, $t=2.42$). Au prezentat cefalee secundară, atribuită hipertensiunii arteriale conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (versiune beta, 2013) 36.8% din subiecți în grupa „migrenă - pozitiv” și 78.1% din subiecți în grupa „migrenă-negativ”, statistic semnificativ mai puțin la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ($p<0.001$, $t=6.93$).

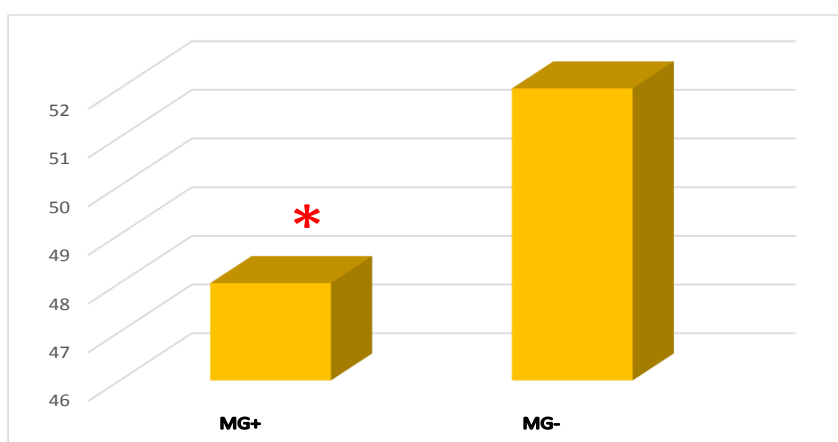
Au menționat traumatism craniocerebral în anamneză 45.3% din subiecți în grupa „migrenă - pozitiv” și 24.5% din subiecți în grupa „migrenă-negativ”, statistic semnificativ mai frecvent la pacienții cei cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ($p<0.001$, $t=3.37$). Acest fapt

poate fi datorat greșelilor de reamintire, specifică subiecților cu migrenă, care, de obicei, atribuie debutul cefaleei unor traume din antecedente (Tabelul A 4.6).

Au fost în menopauză 45.3% dintre femeile grupei „migrenă-pozitiv” și 25.2% din grupa „migrenă-negativ”, statistic semnificativ mai multe dintre femeile cu migrenă comparativ cu cele fără migrenă ($p < 0.01$, $t = 3.25$). Vârsta medie de debut a menopauzei nu prezintă diferențe statistic semnificative. (Tabelul A 4.6).

Au suportat sindrom coronarian acut 42.1% din pacienți în grupa „migrenă-pozitiv” și 45.2% din subiecți în grupa „migrenă-negativ,” iar accident vascular cerebral - 42.1% în grupa „migrenă-pozitiv” și 45.2% din subiecți în grupa „migrenă-negativ”, fără diferențe statistic semnificative între grupe, ceea ce confirmă omogenitatea lor după acest parametru și permite analiza statistică. Anamnezic de SCA și de AVC la subiecți în grupele „migrenă-negativ” și „migrenă-pozitiv” este fără diferențe statistice între grupe (Tabelul A 4.6).

Vârsta medie de debut a accidentului vascular cerebral a constituit 49.17 ± 9.65 ani în grupa „migrenă-pozitiv” și 52.70 ± 7.31 ani în grupa „migrenă-negativ”, fiind statistic semnificativ mai mică la subiecții cu migrenă comparativ cu cei fără migrenă ($p < 0.014$). Deci, la subiecții cu migrenă accidentul vascular cerebral survine la o vârstă mai tânără (Fig.3.7).



* $p < 0.05$

Migrena-pozitiv - subiecții cu migrenă din loturile cercetate

Migrena-negativ - subiecții fără migrenă din loturile de cercetare

Fig. 3.7. Vârsta de debut a accidentului vascular cerebral la subiecții cu migrenă și la cei fără migrenă.

Astfel, analiza efectuată a demonstrat că subiecții cu migrenă nu prezintă diferențe statistic semnificative după principalii factori de risc cardiovasculari: diabet zaharat, hipertensiune arterială, fibrilație atrială, consum de alcool, valorile TAS și TAD, valorile de colesterol și trigliceride, anamnezic de fenomene cardiovasculare și/sau cerebrovasculare, chiar prezentând valori medii de greutate corporală, fumează mai puțin, ceea ce nu influențează

procentul sporit de semne de ateroscleroză a vaselor magistrale, consum abuziv de preparate combinate pentru managementul hipertensiunii arteriale și vârsta mai tânără de debut al accidentului vascular cerebral. Subiecții cu migrenă mai des menționează că simt valori ridicate ale T/A, iar debutul HTA se manifestă mai frecvent prin acces de cefalee și/sau criză hipertensivă. De altfel, a fost emisă ipoteza că în migrenă disfuncția endotelială conduce spre un risc mai mare de ateroscleroză.

Discuții:

Relația dintre migrenă și fenomenele ischemice, în special accidentul vascular cerebral, prezintă un subiect controversat și foarte discutat în literatura de specialitate din secolul XIX [39, 40]. Welch a descris 4 tipuri de relații dintre migrenă și accident vascular cerebral, printre care și coexistența dintre cele două patologii, adică dezvoltarea unui accident ischemic cerebral la un pacient cu migrenă [136]. Rămîne controversată întrebarea care dintre pacienții migrenoși vor dezvolta un proces ischemic și unde (cerebral sau cardiac).

Prezentul studiu vine să dezvăluie unele aspecte ale particularităților de evoluție și prezentare a migrenei preexistente și a fenomenelor ischemice prezente concomitent la același pacient.

Asocierea dintre migrenă și fenomene ischemice cerebrale a fost descrisă de numeroase studii pe parcursul ultimilor ani, începînd cu Grupul colaborativ pentru studiul de accident vascular cerebral la femeile tinere (*Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women*) în anul 1975, care au identificat cazuri de AVC ischemic apărut în timpul atacului de migrenă (infarct migrenos) și interictal, în special la femeile tinere cu aură migrenoasă [52, 53].

Cefaleea în debutul AVC este raportată la 9.3% - 38 % dintre pacienți [141]. În acest studiu s-a constatat că 23% dintre subiecți au prezentat cefalee înainte de AVC, 21% au raportat agravarea cefaleei preexistente după AVC, 30.8% nu au avut modificări în severitatea acceselor iar 48.1% au menționat că accesele de cefalee preexistente au devenit mai ușoare [141]. Cefalee probabilă de tip tensional a fost determinată la 50% dintre pacienți, migrenă probabilă la 31.3% [141]. Cefalee în debutul AVC prezintă mai frecvent migrenoșii, fapt observat și constatat de primele studii în domeniu [285].

În studiul nostru, pentru a evalua particularitățile de evoluție a migrenei la subiecții cu fenomene ischemice, au fost constituite două grupe-țintă de cercetare: cu accident vascular ischemic și migrenă asociată și cu sindrom coronarian acut și migrenă asociată, grupa de referință fiind pacienții cu migrenă fără fenomene ischemice. Analiza acestor grupe a demonstrat că la subiecții cu accident vascular ischemic și migrenă asociată accesele de cefalee primară

(migrenă) au intensitate sporită, localizare preponderent frontală, lateralizare pe dreapta, mai rar manifestându-se caracterul pulsatil, greața și voma. Deci, migrena își păstrează caracteristicile principale preexistente, cu estomparea unor semne asociate, dar cu creșterea în intensitate a acceselor. Mulți pacienți menționează anterior debutului AVC prezența unor accese de migrenă cu aură preponderent vizuală și aură fără cefalee. Aceste fenomene pot fi interpretate ca fenomene ischemice tranzitorii, ce au precedat dezvoltarea accidentului ischemic cerebral.

Un studiu de cohorta prospectivă a riscului aterosclerotic în comunitate (*Atherosclerotic Risk in the Community Study*) efectuat pe un lot de 12750 de bărbați și femei cu vârsta mai mare de 55 de ani a constatat că migrena cu aură (MA) prezintă un risc de trei ori mai mare de accident vascular ischemic decât persoanele fără migrenă [50]. Un alt studiu de cohortă prospectiv de 39000 de femei - Studiul sănătății femeilor (*Women's Health Study*), care a durat 10 ani, a stabilit că MA a fost asociată cu un risc crescut de infarct miocardic, AVC și chiar cu deces din cauza ischemiei, precum și cu fenomenul de revascularizare coronariană și angină pectorală, spre deosebire de femeile fără migrenă. Estimarea riscului relativ de infarct miocardic după ajustarea factorilor de risc cardiovasculari este de 2,08 (95% CI, 1.30-3.31; P=0,002); pentru accident vascular cerebral ischemic - 1,91 (95% CI, 1.17-3.10, P=0,01); pentru angina pectorală - 1,71 (95% CI, 1.16-2.53, p=0,007) și 2,33 (95% CI, 1.21-4.51; P=0,01) pentru deces prin boală cardiovasculară ischemică [55]. Aceste date ne confirmă că pacienții cu migrenă au un risc sporit de a dezvolta un proces ischemic cerebral sau coronarian, cu un risc dublu de deces din cauza acestor afecțiuni. Asocierea dintre migrenă și un risc dublu de infarct miocardic, precum și de AVC, a fost subiectul de dezbatere mult timp [55] în literatura de specialitate. Asocierea migrenei și a accidentului vascular cerebral ischemic este independentă de alți factori de risc cardiovasculari, acest fapt ne sugerează ipoteza că există un subgrup de persoane cu migrenă și vasculopatii în absența bolii aterosclerotice [54].

Studiul dat a demonstrat că la subiecții cu accident ischemic cerebral și migrenă asociată nu sunt diferențe statistice semnificative după principalii factori de risc cardiovasculari cunoscuți, ceea ce dovedește că migrena poate influența de sine stătător dezvoltarea unui accident ischemic cerebral sau poate predispuce spre dezvoltarea unei patologii care, ulterior, ar putea provoca un AVC, cum ar fi ateroscleroza vaselor magistrale.

În studiul nostru s-a ajuns la concluzia că la subiecții cu migrenă mai frecvent se atestă semne de ateroscleroză a vaselor magistrale la examinarea prin USG doppler decât la cei fără migrenă. Acest subiect este controversat în literatura de specialitate: unii cercetători susțin că migrena este o vasculopatie sistemică ce determină afectarea vaselor cerebrale, coronariene, ale retinei [83], alții nu au confirmat asocierea dintre migrenă și grosimea peretelui arterial,

considerat un marker al aterosclerozei [130]. Mai multe rezultate converg spre un risc de AVC mai mare în rândul femeilor (2,08, 1.13 - 3.84), comparativ cu grupa de bărbați (1.37, 0.89 - 2.11) [7]. Aceste riscuri sunt agravate de frecvența crizelor de migrenă, a fumatului, precum și de utilizarea contraceptivelor orale. Mecanismele ce stau la baza acestei relații sunt, în mare parte, neelucidate, dar ar putea fi rezultatul prevalenței crescute a altor patologii, cum ar fi vasculopatiile, stările de hipercoagulabilitate și foramen ovale persistent observate la pacienții cu MA [60].

Asocierea dintre migrenă și fenomenele ischemice coronariene a fost descrisă atât la femei, cât și la bărbați [9, 50]. Asocierea dintre migrenă și patologii cardiovasculare este diferită, în dependență de riscul vascular prezentat. Astfel, femeile cu migrenă cu aură și scor Framingham ridicat prezintă risc relativ pentru infarct miocardic de 3.34, iar pentru accident vascular cerebral - de 1.00, în timp ce la femeile cu scor Framingham scăzut riscul relativ pentru fenomenele ischemice coronariene este de 1.29, iar pentru fenomene ischemice cerebrale – 3.88. Aceste date ne confirmă că mecanismele patogenetice de asociere a migrenei cu fenomene ischemice coronariene și cerebrale sunt diferite. Posibil, în asocierea cu SCA ateroscleroza are importanță mai semnificativă, pe când în AVC ischemic ateroscleroza joacă un rol mai puțin important la pacienții migrenoși. Același patern se păstrează și la stratificarea pe vîrstă, unde riscul pentru accident vascular cerebral este crescut la subiecții cu vîrstă mai tînăară comparativ cu cei mai în vîrstă, deci este și rolul altor factori de risc cardiovasculari cunoscuți care sunt mai puțin importanți, a căror frecvență crește odată cu vîrsta [15].

Deși subiecții cu și fără migrenă din studiul dat nu prezintă diferențe statistice semnificative după factorii de risc cardiovasculari convenționali, ei menționează că simt mai frecvent valorile tensionale crescute și utilizează mai multe medicamente pentru controlul tensiunii arteriale. La acești pacienți accidentul vascular ischemic debutează la o vîrstă mai tînăară, ceea ce determină afectarea populației din categoria de vîrstă reproductivă, aptă de muncă.

3.3 Caracteristica pacienților cu alte tipuri de cefalee și fenomene ischemice asociate : date generale, particularitățile accesului cefalalgic, prezența factorilor de risc cardiovasculari.

Pentru a analiza sindromul cefalalgic la subiecții studiați a fost efectuată o stratificare după criteriul de prezență a cefaleei. Analizei au fost supuși 40 de subiecți din grupa cu accident vascular cerebral și migrenă (AVC+Mg), 40 de subiecți din grupa cu accident vascular cerebral și alte cefalei (AVC+alte cefalei), 40 de subiecți din grupa cu sindrom coronarian acut și migrenă (SCA+Mg), 40 subiecți din grupa cu sindrom coronarian acut și alte cefalei (SCA

+alte cefalei), iar în calitate de grupa de control au fost 15 subiecți cu migrenă pură, fără alte patologii asociate.

Vârsta medie în grupa AVC+Mg a fost 51.88 ± 9.84 ani, în grupa AVC+alte cefalei – 53.18 ± 7.15 ani, în grupa SCA+Mg - 53.93 ± 6.63 ani, în grupa SCA+alte cefalei – 52.95 ± 5.65 ani, iar în grupa migrenă pură – 48.93 ± 7.19 , fără diferențe statistic semnificative între grupe. Deci, grupele pot fi considerate omogene raportate la acest criteriu și pot fi comparate.

Vârsta medie de debut a cefaleei, durata episodului de cefalee, istoricul cefaleei, frecvența episodului de cefalee sunt statistic semnificativ mai mari la pacienții din grupele cu migrenă (AVC+Mg, SCA+Mg) comparativ cu grupele AVC+alte cefalei, SCA+alte cefalei (**Tabelul A 5.1, Fig. A 5.1., Fig. A 5.2**).

Parametrul de intensitate medie a acceselor de cefalee conform SVA, precum și frecvența administrării medicamentelor analgezice pentru jugularea acceselor de cefalee în grupele cu migrenă (AVC+Mg, SCA+Mg) au fost statistic semnificativ mai mari în comparație cu grupele AVC+alte cefalei, SCA+alte cefalei (**Tabelul A 5.2**).

Parametrul de prezență a aurei și a semnelor asociate accesului de cefalee au fost prezente doar la subiecții cu migrenă, iar în grupele cu alte tipuri de cefalei au fost absente. (**Tabelul A 5.3**).

Localizarea preponderent frontală a acceselor de cefalee s-a relevat în grupa AVC+Mg în 27.5% de cazuri, în grupa AVC+alte cefalei – 35%, în grupa SCA+Mg a fost în 17.5% de cazuri, în grupul SCA+alte cefalei – 25% de cazuri, iar în grupa migrenă pură a fost în 6.7% de cazuri, fiind mai pronunțat în grupa cu AVC+Mg, comparativ cu grupa cu migrenă pură ($p < 0.05$, $t = 2.13$) și grupa cu accident vascular cerebral și alte cefalei comparativ cu grupa cu migrenă pură ($p < 0.01$, $t = 2.80$).

Localizarea preponderent parietală a acceselor de cefalee a fost observată în grupa AVC+Mg în 27.5% de cazuri, în grupa AVC+alte cefalei – 15%, în grupa SCA+Mg în 45% de cazuri, în grupa SCA+alte cefalei – 17.5% de cazuri, iar în grupa migrenă pură - în 46.7% de cazuri, fiind mai pronunțat în grupa cu migrenă pură comparativ cu grupa cu AVC+Mg ($p < 0.05$, $t = 3.18$) și grupa cu SCA+Mg comparativ cu grupa cu SCA+alte cefalei ($p < 0.01$, $t = 3.09$) și AVC+alte cefalei ($p < 0.01$, $t = 2.77$).

Localizarea preponderent occipitală a acceselor de cefalee nu a relevat diferențe statistic semnificative (**Tabelul A 5.2, fig. A 5.3**).

Localizarea preponderent temporală a acceselor de cefalee s-a remarcat în grupa AVC+Mg în 12.5% de cazuri, în grupa AVC+alte cefalei – 30%, în grupa SCA+Mg în 15% de cazuri, în grupa SCA+alte cefalei – 32.5%, iar în grupa migrenă pură - în 13.3% de cazuri, fiind

statistic semnificativ mai frecvent în grupa cu SCA+alte cefalei față de grupa cu AVC+Mg ($p<0.05$, $t=2.70$).

Lateralizarea preponderent pe dreapta a acceselor de cefalee s-a produs în grupa AVC+Mg în 22.5% de cazuri, în grupa AVC+alte cef. – 10%, în grupa SCA+Mg în 2.5% de cazuri, în grupa SCA+alte cefalei – 2.5% de cazuri, iar în grupa migrenă pură a fost în 6.7% de cazuri, fiind statistic semnificativ mai frecvent în grupa cu AVC+Mg comparativ cu grupa SCA+Mg ($p<0.01$, $t=2.83$) și grupa cu SCA+plus alte cefalei ($p<0.01$, $t=2.83$) (Tabelul A 5.2).

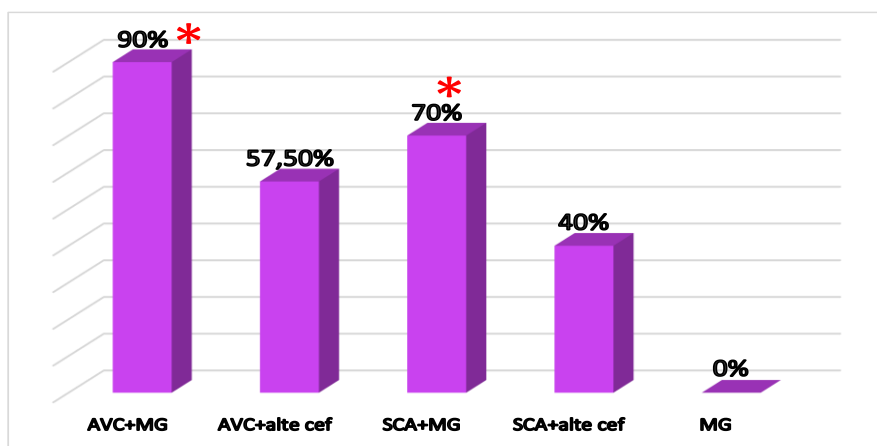
Lateralizarea preponderent pe stînga a acceselor de cefalee s-a evidențiat în grupa AVC+Mg în 22.5% de cazuri, în grupa AVC+alte cefalei – 25 %, în grupa SCA+Mg în 47.5% de cazuri, în grupa SCA+alte cefalei – 25% de cazuri, iar în grupa migrenă pură în 33.3 % de cazuri, fiind statistic semnificativ mai frecvent în grupa SCA+Mg, comparativ cu grupa AVC+Mg ($p<0.05$, $t=2.42$), grupa AVC+alte cefalei ($p<0.05$, $t=2.13$), grupa SCA+alte cefalei ($p<0.05$, $t=2.13$) (Tabelul A 5.2).

Fără lateralizare (localizare bilaterală) accesele de cefalee au fost în grupa AVC+Mg în 27.5% de cazuri, în grupa AVC+alte cefalei – 62.5%, în grupa SCA+Mg în 35% de cazuri, în grupa SCA+alte cefalei – 65% de cazuri, iar în grupa migrenă pură în 40% de cazuri, fiind statistic semnificativ mai frecvent în grupa cu accident vascular cerebral și alte tipuri de cefalee comparativ cu grupul cu accident vascular cerebral și migrenă ($p<0.01$, $t=3.36$) și grupul cu sindrom coronarian acut și migrenă ($p<0.05$, $t=2.55$); acelaș tablou s-a reflectat și în grupa cu sindrom coronarian acut și alte tipuri de cefalee, comparativ cu grupa cu accident vascular cerebral și migrenă ($p<0.01$, $t=3.63$) și grupa cu sindrom coronarian acut și migrenă ($p<0.01$, $t=2.81$). Deci, subiecții cu alte tipuri de cefalee au prezentat localizare preponderent bilaterală a acceselor de cefalee.

Caracter alternant al acceselor de cefalee au prezentat 27.5% din subiecți în grupa AVC+Mg, 2.5% în grupa AVC+alte cefalei, 15 % în grupa SCA+Mg, 7.5% în grupul SCA+alte cefalei și 20 % în grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu AVC+Mg comparativ cu subiecții cu AVC+alte cefalei ($p<0.01$, $t=3.34$), grupa cu SCA+alte cefalei ($p<0.001$, $t=2.43$). Caracter preponderent pulsatil au prezentat subiecții cu migrenă și fenomene ischemice, iar caracter preponderent constrictiv - subiecții cu alte tipuri de cefalee (Tabelul A 5.2).

Rudele de gradul I cu accese de cefalee au constituit 55% dintre subiecții grupei AVC+Mg, 15% dintre subiecții grupulei AVC+alte cefalei, 42.5% dintre subiecții grupei SCA+Mg, 15% în grupa SCA+alte cefalei și 80% în grupa migrenă pură, fiind statistic semnificativ mai frecvent în grupele cu migrenă, comparativ cu grupele cu alte tipuri de cefalee.

Au prezentat cefalee în debutul fenomenelor ischemice 90% dintre subiecții grupei AVC+Mg, 57.5% în grupa AVC+alte cefalei, 70% în grupa SCA+Mg și 40% în grupa SCA+alte cefalei, fiind statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu AVC+Mg, comparativ cu subiecții cu AVC+alte cefalei ($p<0.001$, $t=3.55$), subiecții cu SCA+alte cefalei ($p<0.001$, $t=5.50$), precum și pentru subiecții cu SCA+Mg, comparativ cu subiecții cu SCA+alte cefalei ($p<0.01$, $t=2.82$) (Fig.3.8).



* $p<0.05$

Fig. 3.8. Prezența cefaleei în debutul fenomenelor ischemice la subiecții examinați.

Conform statisticii examinate, subiecții cu migrenă și fenomene ischemice asociate au prezentat statistic semnificativ mai frecvent cefalee în debutul ischemiei, comparativ cu subiecții cu alte tipuri de cefalee, iar intensitatea cefaleei premergătoare fenomenului ischemic, în timpul sau după acesta era crescută la subiecții cu accident vascular cerebral și migrenă (Tab. 3.1).

Tab. 3.1. Intensitatea cefaleei în diferite perioade ale evenimentelor vasculare

Intensitatea cefaleei	AVC plus Migrenă (40p)	AVC- alte cef. (40p)	SCA+Migrena (40p)	SCA alte cef. (40p)	P
Înainte ischemiei	7,68±3,14 (38p)	5,18±2,55 (22p)	7,57±1,87 (28p)	6,43±2,03 (16p)	1/2=0,003, 2/4=0,009
În timpul ischemiei	8,68±2,36 (38p)	6,18±3,2 (22p)	7,67±1,82 (28p)	6,31±2,41 (16p)	1/2=0,001, 1/5=0,009
După ischemie	7,26±3,47	5,4±2,17	4,92±3,45	4,31±3,85	1/4=0,033, 1/5=0,021

Analiza efectuată a demonstrat că subiecții cu alte tipuri de cefalee și fenomene ischemice asociate prezintă un sindrom cefalalgic specific: cefaleea apare la o vîrstă mai avansată, cu istoric de cefalee mai scurt, durata episodului cefalalgic, intensitatea și frecvența sunt mai mici, localizare preponderent bilaterală și caracter constrictiv, ceea ce corespunde unui sindrom cefalalgic secundar, prezentat de această grupă de subiecți.

Analiza subiecților cu și fără cefalee.

Pentru a evalua prezența factorilor de risc stratificați conform prezenței cefaleei, au fost evaluați 175 de subiecți cu cefalee, calificați „cefalee-positiv” și 75 subiecți fără cefalee –

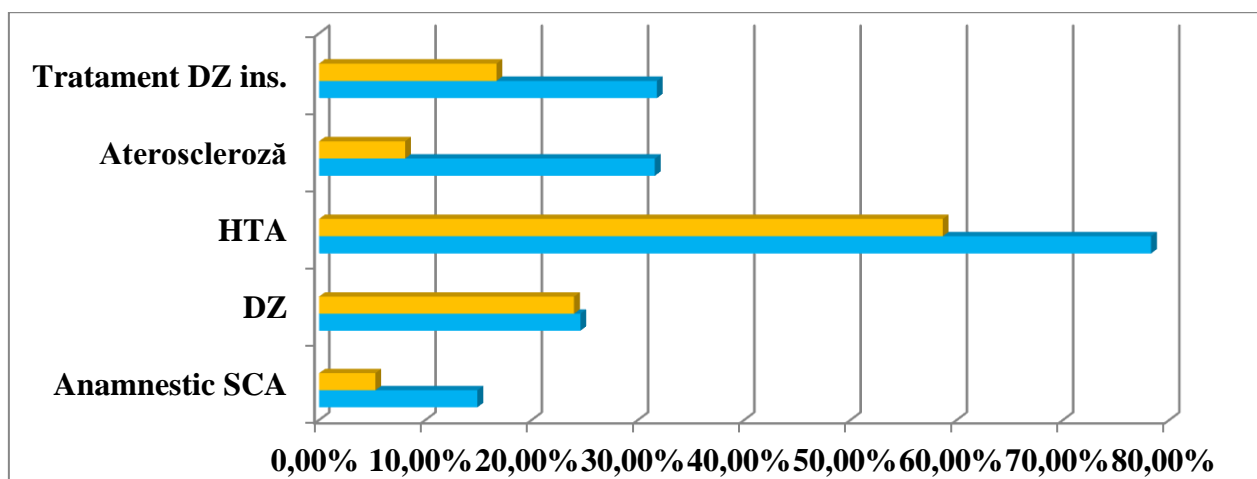
„cefalee-negativ”. Vârsta medie în grupul „cefalee-pozitiv” a fost de 52.63 ± 7.49 ani, iar în grupul „cefalee-negativ” – 53.31 ± 7.14 ani, fără diferențe statistice, deci, grupele erau omogene și au putut fi comparate.

Conform repartizării după sex, parametrii de studii, starea financiară, condițiile de trai și statutul familial diferențe între grupe nu s-au constatat (Tabelul A 6.1).

Diferențele între grupe lipsesc și în cazul repartizării după numărului de fumători, durata fumatului, cantitatea de țigări fumate pe zi (Tabelul A 6.1).

Diabetul zaharat a fost prezent la 24.6% dintre subiecți din grupa „cefalee-pozitiv” și 24% subiecți din grupa „cefalee-negativ”, fără diferențe statistice între grupe. Prezintă diferență doar parametrul tratamentului cu insulină a diabetului zaharat, la subiecții - „cefalee-pozitiv” fiind de 31.8%, comparativ cu 16.7% - la subiecții „cefalee-negativ” (Fig. 3.9).

Semne de ateroscleroză periferică prezintă 31.6% dintre subiecții „cefalee-pozitiv” și 8.1% dintre subiecții „cefalee-negativ”, fiind statistic semnificativ ($p < 0.001$, $t = 4.08$) (Fig. 3.9).



* $p < 0.05$ ■ -cefalee pozitiv, ■ -cefalee negative

Fig. 3.9. Factorii de risc cardiovasculari la subiecții cu cefalee și fără cefalee.

Sufără de hipertensiune arterială 78.3% dintre subiecții grupei „cefalee-pozitiv” și 58.7% dintre subiecții grupei „cefalee-negativ”, fiind statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu cefalee comparativ cu cei fără cefalee, ($p < 0.01$, $t = 3.24$) (fig. 3.13). Vârsta medie de debut la hipertensiuni arteriale a fost de 43.62 ± 10.51 ani în grupa „cefalee-pozitiv” și 48.06 ± 10.44 ani în grupa „cefalee-negativ”, fiind statistic semnificativ, demonstrând că la subiecții cu cefalee hipertensiunea arterială debutează la o vîrsta mai tînă.

Debutul hipertensiunii arteriale a fost depistat ocazional în 64.2% de cazuri în grupa „cefalee-pozitiv” și 81.8% de cazuri în grupa „cefalee-negativ”, fiind statistic semnificativ mai crescut la subiecții fără cefalee ($p < 0.01$, $t = 2.81$), iar debut prin acces de cefalee au prezentat 4.4% dintre subiecții cu cefalee, debut prin criză hipertensivă cu manifestări mixte (palpitații,

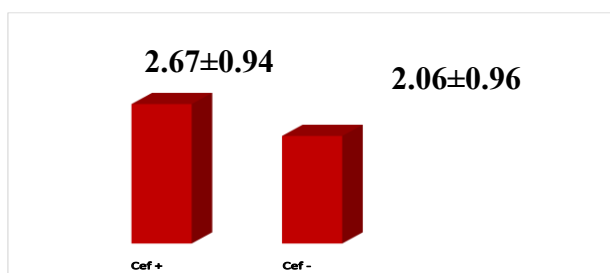
roșeața tegumentelor, somnolență etc.) au prezentat 31.4% de subiecții grupei „cefalee-pozitiv” și 18.2% din grupa „cefalee-negativ”, fiind statistic semnificativ mai crescut la subiecții cu cefalee comparativ cu cei fără cefalee ($p < 0.05$, $t = 2.16$).

Persoanele investigate menționează că simt valorile crescute tensionale: 69.4% din grupa „cefalee-pozitiv” și 23.3% din grupa „cefalee-negativ”, fiind statistic semnificativ mai crescut la subiecții cu cefalee, comparativ cu cei fără cefalee ($p < 0.001$, $t = 7.42$). Prezintă cefalee atribuită hipertensiunii arteriale, conform criteriilor clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (2013 ediția a III, versiunea beta) 51.9% dintre subiecți din grupa „cefalee-pozitiv”.

Administrează tratament antihipertensiv în 77.2% de cazuri în grupa „cefalee-pozitiv” și doar 50% de cazuri în grupa „cefalee-negativ”, fiind statistic semnificativ mai crescut la subiecții cu cefalee, comparativ cu cei fără cefalee ($p < 0.001$, $t = 4.42$). Dintre medicamentele administrate predomină inhibitorii enzimei de conversie în 23.9% de cazuri din grupa „cefalee-pozitiv” și 13% de cazuri din grupa „cefalee-negativ”, fiind statistic semnificativ ($p < 0.05$, $t = 1.96$).

Prezintă anamnesthic sugestiv de angină pectorală agravată sau infarct miocardic acut 14.9% dintre subiecți din grupa „cefalee-pozitiv” și 5.3% din grupa „cefalee-negativ”, fiind statistic semnificativ mai crescut la cei cu cefalee, comparativ la subiecții fără cefalee ($p < 0.05$, $t = 2.15$) (fig. 3.13). Anamnesthic de AVC prezintă 16% dintre subiecți din grupa „cefalee-pozitiv” și 9.3% din grupa „cefalee-negativ”, dar nu atinge semnificație statistică.

A fost efectuată o analiză suplimentară a subiecților cu cefalee ce au suportat AVC și determinată scala de dizabilitate Rankin. S-a constatat, că media scorului în grupa „cefalee-pozitiv” a fost 2.67 ± 0.94 vs. 2.06 ± 0.96 în grupa „cefalee-negativ” ($p = 0.004$). Deci, subiecții cu cefalee ce suportă un AVC ischemic prezintă un grad mai mare de dizabilitate, comparativ cu cei fără cefalee (Fig. 3.10).



* $p < 0.05$

Fig. 3.10. Scala de dizabilitate Rankin la subiecții cu cefalee comparativ cu cei fără cefalee.

Analiza efectuată a demonstrat că subiecții cu cefalee și fenomene ischemice (cerebrale și/sau cardiace), comparativ cu subiecții fără cefalee, prezintă mai frecvent semne de ateroscleroză periferică, prezența anamnesthicului sugestiv de angină pectorală agravată, istoric de infarct miocardic acut, mai frecvent suferă de hipertensiune arterială, administrează respectiv mai frecvent tratament antihipertensiv, în special inhibitorii enzimei de conversie menționează că

simt mai frecvent valorile crescute tensional. Hipertensiunea arterială debutează la o vîrstă mai tînă, iar cei care suportă accident vascular cerebral prezintă un grad crescut de dizabilitate.

Analiza de corelație

Pentru a determina particularitățile de prezentare a sindromului cefalalgic la subiecții cu fenomene ischemice, a fost efectuată analiza de corelație a variabilelor continue.

Frecvența aurei, măsurată în procente, a corelat statistic semnificativ cu parametrul de durată a aurei, vîrsta de debut a hipertensiunii arteriale, greutatea corporală, indicele de masă corporală, tensiunea arterială diastolică, frecvența contracțiilor cardiace (Tab.3.2). Asocierea dintre frecvența aurei migrenoase și vîrsta de debut a hipertensiunii arteriale, precum și frecvența contracțiilor cardiace au semnificație negativă, ceea ce denotă că, odată cu creșterea vârstei de debut a hipertensiunii arteriale și a FCC, scade frecvența aurei, deci, cu cât mai tîrziu apare HTA, cu atît persoana are un grad mai mic de probabilitate că va manifesta aură la accesele de cefalee (Fig.3.11) sau cu cît scade mai mult FCC, cu atît crește frecvența aurei (Fig.3.12).

Tab. 3.2. Analiza de corelație a parametrului de frecvență a aurei în accesul de cefalee

Parametru	Coefficient de corelație	P
Durata aurei	0.314	0.017
Vîrsta debut a HTA	-0.431	0.005
Greutatea corporală	0.283	0.035
IMC (indicele masei corporale)	0.265	0.048
TAD	0.315	0.025
FCC	-0.459	0.018

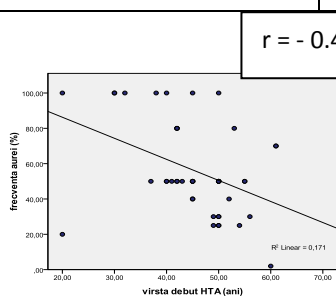


Fig. 3.11. Analiza de corelație dintre parametrul de frecvență a aurei și HTA.

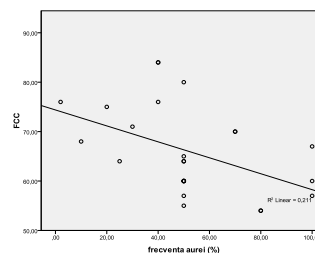


Fig. 3.12. Analiza de corelație dintre parametrul de frecvență a aurei și frecvența contracțiilor cardiace.

Pentru următoarea etapă analiza de corelație a fost efectuată stratificat pentru subiecții cu migrenă și fără migrenă. Au prezentat indice de corelație statistic semnificativă doar subiecții cu migrenă, cei cu alte tipuri de cefalee nu au prezentat asociere dintre frecvența aurei și alți parametri din studiu. Astfel, la subiecții cu migrenă parametrul de frecvență a aurei a prezentat corelație cu durata aurei, vîrsta de debut a HTA, greutatea, TAD, FCC (Tab.3.3). Pentru parametrul vîrsta de debut a HTA și FCC asocierea se menține cu conotație negativă, ceea ce demonstrează că la creșterea unui parametru are loc scăderea altui parametru.

Tab. 3.3. Analiza de corelație a parametrului frecvența aurei la subiecții cu migrenă

Parametru	Coeficient de corelație	P
Durata aurei	0.314	0.017
Vârsta debut HTA	-0.413	0.005
Greutatea	0.283	0.035
TAD	0.315	0.025
FCC	-0.459	0.018

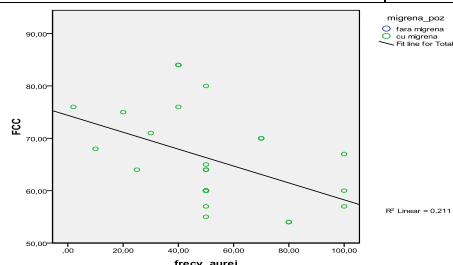


Fig. 3.13. Analiza de corelație a parametrului de frecvență a aurei cu FCC la subiecții cu Mg.

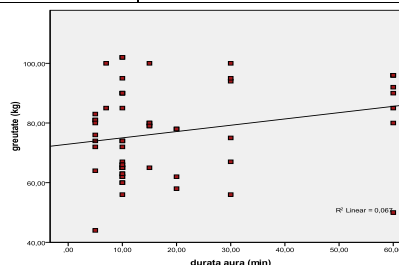


Fig. 3.14. Corelația pozitivă dintre durata aurei și greutatea corporală.

Pentru următoarea etapă a fost efectuată aceeași analiză cu stratificare pentru parametrul de sex, ce a demonstrat că frecvența aurei prezintă asociere statistic semnificativă doar la femeii și nici un parametru nu corelează cu frecvența aurei la bărbați. La femeii frecvența aurei a corelat cu durata aurei, vârsta de debut a HTA, greutatea corporală și TAD. Pentru vârsta de debut a hipertensiunii arteriale semnificația se păstrează negativă (Tab. 3.4).

Tab. 3.4. Analiza de corelație a parametrului frecvența aurei la femeii

Parametru	Coeficient de corelație	P
Durata aurei	0.373	0.023
Vârsta debut HTA	-0.612	0.000
Greutatea corporală	0.359	0.029
TAD	0.315	0.025

Așadar, analiza a demonstrat că **frecvența aurei** corelează pozitiv cu greutatea corporală, tensiunea arterială diastolică, în special, la subiecții cu migrenă și la femeii (Fig.3.13).

Pentru parametrul **durata aurei** a fost efectuată aceeași analiză de corelație, ce a demonstrat o asociere statistic semnificativă cu frecvența aurei, vârsta de debut a HTA, greutatea corporală, tensiunea arterială în debutul ischemiei și parametrul PPOA. Astfel, odată cu creșterea frecvenței aurei crește și durata ei, la fel, cu creșterea greutății corporale, are loc creșterea duratei aurei (Fig.3.14, Tab.3.5).

Tab. 3.5. Analiza de corelație a parametrului durata aurei în lotul general de studiu

Parametru	Coeficient de corelație	P
Frecvența aurei	0.314	0.017
Vârsta debut HTA	-0.302	0.039
Greutatea corporală	0.260	0.049
HTA ischemie	0.373	0.039
PPOA	0.304	0.048

Analiza stratificată după prezența sau absența migrenei a demonstrat că durata aurei corelează cu aceiași parametri la subiecții cu migrenă și nu relevă corelații statistice semnificative la subiecții fără migrenă (cu alt tip de cefalee) (Tabelul A 7.1).

Analiza stratificată după parametrul de sex a demonstrat că la bărbați durata aurei corelează cu vârsta de debut a hipertensiunii arteriale, durata fumatului, AAT (activitatea antioxidantă totală) măsurată mM/l și PPOA (Fig.3.15) (Tabelul A 7.2).

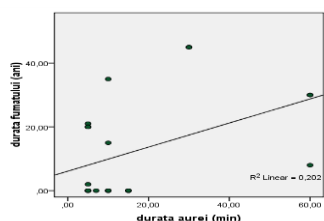


Fig. 3.15. Corelația dintre durata aurei și durata fumatului la bărbați.

La femei durata aurei corelează statistic semnificativ doar cu frecvența aurei și cu vârsta de debut a hipertensiunii arteriale (Tabelul A 7.3).

Deci, odată cu creșterea greutății corporale și frecvenței aurei, are loc majorarea duratei ei, ceea ce este un fenomen de ischemie cerebrală tranzitorie. Durata aurei este un criteriu pentru aprecierea riscului cardiovascular, deoarece aura prelungită este considerată un fenomen ischemic.

Durata accesului de cefalee în lotul general de studiu corelează statistic semnificativ cu frecvența acceselor, intensitatea acceselor de cefalee, frecvența medicației, intensitatea cefaleei înainte de ischemie, intensitatea cefaleei în timpul ischemiei, durata fumatului, cantitatea de țigări fumate pe zi, greutatea corporală, IMC, FCC și cantitatea de S-nitrozotoli (Tab.3.6).

Tab. 3.6. Analiza de corelație a parametrului durata acceselor de cefalee în lotul general de studiu.

Parametru	Coeficient de corelație	P
Frecvența acceselor	-0.348	0.000
Intensitatea acceselor	0.509	0.000
Frecvența medicației	0.338	0.000
Intensitatea cefaleei înainte de ischemiei	0.196	0.046
Intensitatea cefaleei în timpul ischemiei	0.352	0.000
Durata fumatului	-0.196	0.009
Cantitate țigărilor fumate/zi	-0.166	0.028
Greutatea corporală	-0.241	0.001
IMC	-0.209	0.006
FCC	-0.294	0.010
S-nitrozotoli	0.229	0.007

Pentru parametrul frecvența acceselor de cefalee, durata fumatului, cantitatea țigări fumate/zi, greutatea corporală, indicele de masă corporală și frecvența contracțiilor cardiace,

asocierea cu parametrul de durată a acceselor de cefalee are semnificație negativă, deci, odată cu creșterea acestor parametri, are loc scăderea duratei acceselor de cefalee (Fig. 3.16).

Analiza de corelație stratificată după prezența sau absența migrenii a demonstrat că la subiecții fără migrenă durata acceselor de cefalee nu corelează statistic semnificativ cu anumiți parametri, iar la subiecții cu migrenă corelează cu intensitatea cefaleei din timpul ischemiei și cantitatea de nitrați în sânge (Tabelul A 7.4).

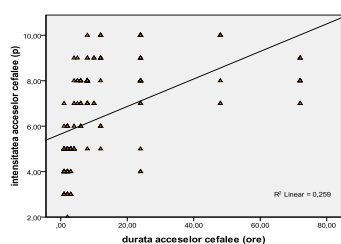


Fig. 3.16. Corelația pozitivă dintre durata și intensitatea acceselor de cefalee în lotul general.

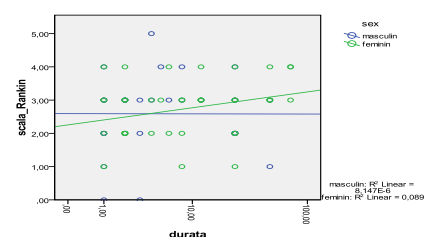


Fig. 3.17. Corelația pozitivă dintre durata acceselor de cefalee și scala de dizabilitate Rankin la femei.

Etapa ulterioară a inclus analiza de corelație stratificată după parametrul de sex, ce a demonstrat că la bărbați durata accesului de cefalee corelează cu vârsta, vârsta de debut a cefaleei, frecvența acceselor, intensitatea acceselor, intensitatea cefaleei înaintea ischemiei, intensitatea cefaleei în timpul ischemiei, unde vârsta și vârsta de debut a cefaleei au semnificație negativă (Tabelul A 7.5).

Pentru sexul feminin durata acceselor de cefalee corelează cu vârsta de debut a cefaleei, intensitatea acceselor, frecvența acceselor, greutatea corporală, frecvența contracțiilor cardiace, scala de dizabilitate Rankin, cantitatea de S-nitrozotolioli în sânge (Tabelul A 7.6).

După cum se vede din figură, există o corelație statistic semnificativă dintre durata acceselor de cefalee și scala de dizabilitate Rankin doar la femei (Fig. 3.17).

Parametrul de *frecvență a acceselor de cefalee* corelează statistic semnificativ cu intensitatea acceselor de cefalee, frecvența medicației, intensitatea cefaleei înainte/în timpul ischemiei, durata fumatului, cantitatea de țigări fumate în zi. Parametrul de durată a fumatului și cantitatea de țigări fumate în zi au semnificație negativă (Tab. 3.7, Fig. 3.18).

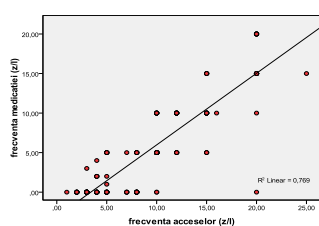


Fig.3.18. Corelația dintre frecvența acceselor de cefalee și frecvența administrării medicației analgezice.

Tab. 3.7. Analiza de corelație a parametrului frecvența acceselor de cefalee în lotul general de studiu.

Parametru	Coeficient de corelație	p
Intensitatea acceselor	0.542	0.000
Frecvența medicației	0.877	0.000
Intensitatea cefaleei înaintea ischemiei	0.273	0.005
Intensitatea cefaleei în timpul ischemiei	0.315	0.001
Durata fumatului	-0.215	0.001
Cantitate țigări/zi	-0.174	0.021

A fost evaluată și analiza de corelație stratificată pe prezența migrenei, ce a demonstrat o corelare statistic semnificativă a frecvenței acceselor de cefalee cu intensitatea acceselor de cefalee și durata fumatului la persoanele fără migrenă, iar la subiecții cu migrenă - doar cu parametrul de tensiune arterială diastolică (Tabelul A. 7.7, Tabelul A 7.8).

Analiza de corelație a parametrului de frecvență a acceselor de cefalee stratificată după sex a scos în evidență că la bărbați corelarea cu vârsta, durata acceselor de cefalee, intensitatea acceselor de cefalee, vârsta de debut a accidentului vascular cerebral, valoarea tensiunii arteriale în debutul ischemiei, vârsta de debut a cefaleei (Tab.3.8).

Tab. 3.8. Analiza de corelație a frecvenței acceselor de cefalee la bărbați

Parametru	Coeficient de corelație	P
Vârsta	-0.329	0.004
Vârsta debut cefalee	-0.399	0.000
Durata acceselor cefalee	0.358	0.001
Intensitatea acceselor cefalee	0.584	0.000
Vârsta debut AVC	-0.358	0.018
TA la debutul ischemiei	-0.326	0.029

La femei frecvența acceselor de cefalee corelează statistic semnificativ cu vârsta de debut a cefaleei, durata acceselor de cefalee, intensitatea acceselor de cefalee, durata fumatului, cantitatea de țigări fumate în zi, tensiunea arterială diastolică. Vârsta de debut a cefaleei, durata fumatului și cantitatea țigări/zi au semnificație negativă, adică odată cu creșterea lor are loc scăderea frecvenței acceselor de cefalee (Tab.3.9).

Tab. 3.9. Analiza de corelație a frecvenței acceselor de cefalee la femei

Parametru	Coeficient de corelație	P
Vârsta debut cefalee	-0.285	0.004
Durata acceselor cefalee	0.325	0.001
Intensitatea acceselor cefalee	0.485	0.000
Durata fumat	-0.276	0.006
Cantitate fumat	-0.297	0.003
TAD	0.222	0.037

După cum ne demonstrează această analiză, frecvența acceselor de cefalee corelează pozitiv, în special, cu frecvența medicației și tensiunea arterială diastolică, ceea ce confirmă studiile efectuate anterior și corelează negativ cu vârsta persoanei, vârsta de debut a cefaleei și vârsta de debut a accidentului vascular cerebral, adică, cu cât vârsta este mai tânără, cu atât frecvența acceselor crește și invers, cu cât vârsta de debut a cefaleei sau accidentului vascular este mai avansată, cu atât frecvența acceselor este mai scăzută, ceea ce dovedește rolul cefaleei în dezvoltarea fenomenelor ischemice, în special la tineri.

Parametrul de *intensitate a acceselor de cefalee* corelează statistic semnificativ cu frecvența acceselor de cefalee, intensitatea cefaleei înainte de ischemie, în timpul ischemiei, și după ischemie, durata fumatului, greutatea corporală, scala de dizabilitate Rankin, cantitatea de S-nitrozotoli și PPOA (Tab.3.10).

Analiza stratificată după criteriul de prezență a migrenei a determinat că la subiecții fără migrenă intensitatea acceselor de cefalee corelează statistic semnificativ cu frecvența acceselor, scala de dizabilitate Rankin și PPOA (produși proteici de oxidare avansată) (Tabelul A 7.9).

Tab. 3.10. Analiza de corelație a parametrului intensitatea acceselor de cefalee în lotul general

Parametru	Coeficient de corelație	p
Frecvența acceselor	0.581	0.000
Intensitatea cefaleei înaintea ischemiei	0.455	0.000
Intensitatea cefaleei în timpul ischemiei	0.503	0.000
Intensitatea cefaleei după ischemie	0.243	0.013
Durata fumatului	-0.211	0.005
Greutatea corporală	-0.176	0.020
Scala Rankin	0.275	0.014
S nitrozotoli	0.259	0.002
PPOA (<i>produși proteici de oxidare avansată</i>)	-0.225	0.009

Analiza stratificată după criteriul de prezență a migrenei a determinat că la subiecții fără migrenă intensitatea acceselor de cefalee corelează statistic semnificativ cu frecvența acceselor, scala de dizabilitate Rankin și PPOA (produși proteici de oxidare avansată) (Tabelul A 7.9).

La subiecții cu migrenă intensitatea acceselor de cefalee corelează cu intensitatea acceselor de cefalee înainte și în timpul ischemiei (Tabelul A 7.10).

Analiza de corelație stratificată după criteriul de sex a demonstrat că la bărbați intensitatea acceselor de cefalee corelează statistic semnificativ cu vârsta de debut a cefaleei, durata acceselor de cefalee, frecvența acceselor de cefalee, intensitatea cefaleei înainte de ischemie și în timpul ischemiei, cantitatea de trigliceride, cantitatea de S-nitrozotoli și PPOA (Tab.3.11).

Astfel, corelația dintre intensitatea acceselor de cefalee și vârsta de debut a cefaleei, nivelul trigliceridelor și produșilor proteici oxidați are semnificație negativă.

Tab. 3.11. Analiza de corelație a parametrului intensitatea acceselor de cefalee la bărbați

Parametru	Coeficient de corelație	p
Vârsta debut cefalee	-0.462	0.000
Durata acceselor cefalee	0.615	0.000
Frecvența acceselor cefalee	0.584	0.000
Intensitatea cefaleei înainte ischemie	0.437	0.003
Intensitatea cefaleei în timpul ischemiei	0.411	0.006
Trigliceride	-0.327	0.014
S- nitrozotoli	0.343	0.008
PPOA	-0.309	0.017

În subgrupa de femei intensitatea acceselor de cefalee corelează cu vârsta de debut a cefaleei, durata acceselor, frecvența acceselor, durata fumatului, cantitatea de țigări fumate în zi, intensitatea cefaleei înainte de ischemie, în timpul ischemiei și după ischemie, greutatea corporală, frecvența contracțiilor cardiace (Tab.3.12).

Tab. 3.12. Analiza de corelație a parametrului intensitatea acceselor de cefalee la femei

Parametru	Coeficient de corelație	p
Vârsta debut cefalee	-0.603	0.000
Durata acceselor cefalee	0.466	0.000
Frecvența acceselor cefalee	0.485	0.000
Durata fumatului	-0.281	0.005
Intensitate cefalee înainte ischemie	0.466	0.000
Intensitate cefalee în timpul ischemiei	0.535	0.000
Intensitate cefalee după ischemie	0.277	0.005
Țigări fumate/zi	-0.291	0.004
Greutatea corporală	-0.208	0.039
FCC	-0.337	0.038

Deci, intensitatea acceselor de cefalee la femei crește odată cu majorarea duratei și frecvenței acceselor de cefalee, mai corelează, de asemenea, cu intensitatea cefaleei înainte, în timpul și după ischemie.

Parametrul *vârsta de debut a cefaleei* corelează în lotul general cu durata acceselor de cefalee, frecvența, intensitatea acceselor de cefalee, frecvența medicației, intensitatea cefaleei înainte și în timpul ischemiei, durata fumatului, vârsta de debut a accidentului ischemic cerebral, vârsta de debut a hipertensiunii arteriale, nivelul sanguin, cantitatea de S- nitrozotoli (Tab.3.13).

Tab. 3.13. Analiza de corelație a parametrului vârsta de debut a cefaleei în lotul general

Parametru	Coeficient de corelație	P
Durata acceselor	-0.359	0.000
Frecvența acceselor	-0.342	0.000
Intensitatea acceselor	-0.539	0.000
Frecvența medicației	-0.350	0.000
Intensitatea cefalee înainte ischemie	-0.224	0.022
Intensitate cefalee în timpul ischemie	-0.307	0.002
Durata fumatului	0.168	0.026
Vârsta debut AVC	0.305	0.006
Vârsta debut HTA	0.213	0.013
S-nitrozotoli	-0.173	0.044

Pentru marea majoritate a parametrilor corelația are semnificație negativă, de unde concluzia că, odată cu creșterea vârstei de debut a cefaleei, scade intensitatea acceselor, frecvența și durata lor, intensitatea cefaleei în timpul ischemiei, cantitatea de S-nitrozotoli, crește doar vârsta de debut a accidentului vascular cerebral și vârsta de debut a hipertensiunii arteriale și invers: odată cu scăderea vârstei de debut a cefaleei, are loc creșterea intensității acceselor, frecvenței și duratei lor, iar accidentul ischemic cerebral și hipertensiunea arterială debutează la o vârstă mai tânără a pacienților (Fig.3.19).

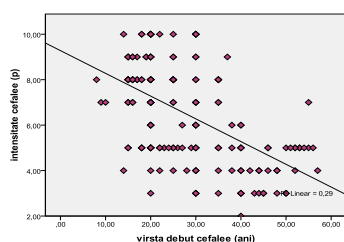


Fig. 3.19. Corelația dintre vârsta de debut a cefaleei și intensitatea acceselor de cefalee în lotul general.

Analiza stratificată după criteriul de prezență a migrenei a determinat că la subiecții fără migrenă vârsta de debut a cefaleei corelează cu vârsta de debut a accidentului vascular cerebral, vârsta de debut a hipertensiunii arteriale și nivelul sanguin de colesterol (Tab. A 7.11).

La subiecții cu migrenă vârsta de debut a cefaleei corelează statistic semnificativ cu istoricul de diabet zaharat și nivelul sanguin de trigliceride (Tab.3.14).

Tab. 3.14. Analiza de corelație a parametrului vârsta de debut a cefaleei la subiecții cu migrenă

Parametru	Coeficient de corelație	p
Istoric DZ	0.326	0.001
Trigliceride	-0.270	0.032

Analiza de corelație stratificată după criteriul de sex a reliefat că la bărbați vârsta de debut a cefaleei corelează cu vârsta persoanei, durata auzului, durata acceselor, frecvența și intensitatea acceselor de cefalee, vârsta de debut a accidentului vascular cerebral și a hipertensiunii arteriale (Tab. A.12).

La femei vârsta de debut a acceselor de cefalee corelează statistic semnificativ cu durata, frecvența și intensitatea acceselor de cefalee, durata fumatului, cantitatea de țigări fumate pe zi, istoricul de diabet zaharat și cantitatea de S-nitrozotolioli (Tabelul A 7.13).

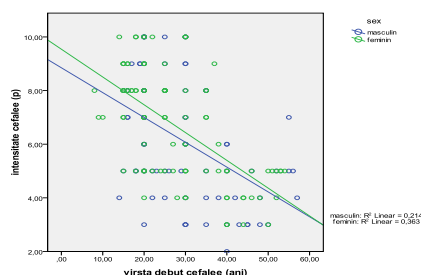


Fig. 3.20. Corelația dintre vârsta de debut a cefaleei și intensitatea cefaleei stratificată după criteriul de sex.

Figură dată evidențiază o corelație negativă dintre vârsta de debut a cefaleei și intensitatea acceselor. Deci, dacă cefaleea debutează la o vârstă mai avansată, accesele au intensitate mai scăzută, deoarece este vorba preponderent despre cefalee secundară (Fig. 3.20).

Parametrul *frecvența medicației* constată numărul de zile din lună în care persoana consumă medicamente analgezice pentru jugularea acceselor de cefalee. Pentru a determina parametrii care prezintă asocieri cu frecvența medicației, a fost efectuată analiza de corelație. S-a constatat că în lotul general frecvența utilizării medicamentelor analgezice corelează statistic semnificativ cu vârsta de debut a cefaleei, durata acceselor de cefalee, frecvența acceselor de cefalee și intensitatea lor, intensitatea cefaleei înainte de ischemie și în timpul ischemiei, durata fumatului, frecvența contracțiilor cardiace, valoarea tensiunii arteriale în timpul ischemiei și punctajul pe scala de dizabilitate Rankin (Fig. 3.21) (Tabelul A 7.14).

După cum se vede din figură 3.22, relația dintre frecvența utilizării medicamentelor analgezice și valoarea TA pe care o dezvoltă subiecții în timpul ischemiei, este cu semnificație negativă, prin urmare odată cu creșterea zilelor de administrare a medicamentelor analgezice, scade valoarea tensiunii arteriale în timpul ischemiei (Fig. 3.22)

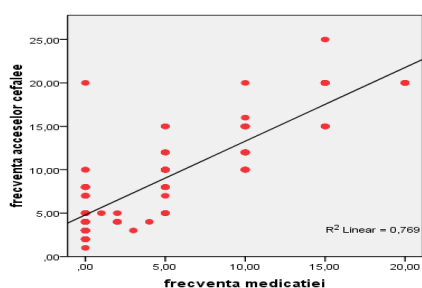


Fig. 3.21. Corelația dintre frecvența medicației și frecvența acceselor de cefalee.

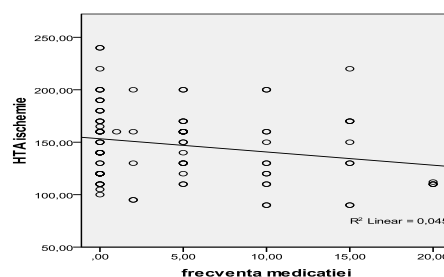


Fig. 3.22. Corelația dintre frecvența medicației și valoarea TA.

Se păstrează corelația pozitivă dintre frecvența utilizării medicației și frecvența și intensitatea acceselor de cefalee, ceea ce este relatat și în alte studii epidemiologice referitoare la

migrenă cronică și cefaleea de abuz medicamentos. Odată cu majorarea frecvenței utilizării medicației analgezice, crește și gradul de dizabilitate al pacienților.

Pentru etapa ulterioară analiza de corelație a fost efectuată cu utilizarea stratificării după criteriul de prezență a migrenei la subiecții examinați. S-a determinat că la subiecții fără migrenă frecvența utilizării medicamentelor analgezice corelează statistic semnificativ cu vârsta persoanei și frecvența acceselor de cefalee. La subiecții cu migrenă acest parametru corelează cu frecvența acceselor de cefalee, intensitatea cefaleei înainte de ischemie, nivelul de colesterol, tensiunea arterială diastolică, valoarea tensiunii arteriale în timpul ischemiei și nivelul de S-nitrozotoli (fig. 3.23) (Tabelul A 7.15).

Analiza de corelație a fost efectuată prin stratificarea după criteriul de sex. S-a demonstrat că la bărbați frecvența medicației corelează statistic semnificativ cu vârsta persoanei, vârsta de debut a cefaleei, durata, frecvența și intensitatea acceselor de cefalee, intensitatea cefaleei în timpul ischemiei, vârsta de debut a accidentului ischemic cerebral, greutatea corporală și valoarea tensiunii arteriale în timpul ischemiei (Fig. 3.24, Tabelul A 7.16).

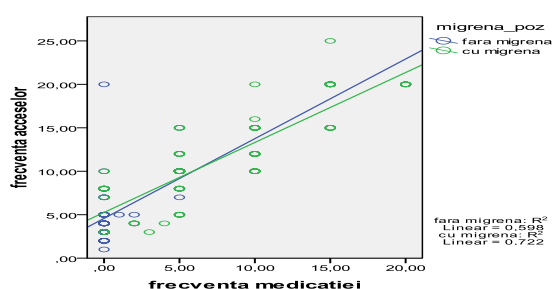


Fig. 3.23. Corelația dintre frecvența medicației și frecvența acceselor de cefalee stratificată după prezența migrenei.

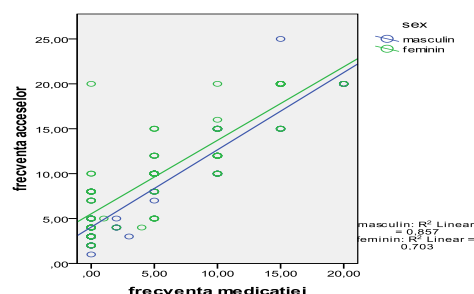


Fig. 3.24. Analiza de corelație a frecvenței medicației și frecvenței acceselor de cefalee stratificată după sex.

Analiza de corelație a fost efectuată prin stratificarea după criteriul de sex. S-a demonstrat că la bărbați frecvența medicației corelează statistic semnificativ cu vârsta persoanei, vârsta de debut a cefaleei, durata, frecvența și intensitatea acceselor de cefalee, intensitatea cefaleei în timpul ischemiei, vârsta de debut a accidentului ischemic cerebral, greutatea corporală și valoarea tensiunii arteriale în timpul ischemiei (Fig. 3.24, Tabelul A 7.16).

La femei parametrul de utilizare a medicamentelor analgezice corelează statistic semnificativ cu vârsta de debut a cefaleei, durata, frecvența și intensitatea acceselor de cefalee, intensitatea cefaleei înainte și în timpul ischemiei, durata fumatului și tensiunea arterială diastolică (Tabelul A 7.17).

Discuții:

Cefaleea este un simptom frecvent întâlnit în debutul accidentului vascular cerebral, fiind raportată la 9.3% -38% dintre pacienți [141, 142]. Cefaleea persistentă după AVC a fost constatată doar în câteva studii cu incidență de 10.8% - 23.3% în perioada de 2 ani după accident [143, 144].

În studiul nostru 90% dintre subiecții cu migrenă preexistentă au prezentat cefalee în debutul accidentului vascular ischemic și 70 % în debutul sindromului coronarian acut, ceea ce confirmă rezultatele unor studii care au estimat că la migrenosi cefaleea în debutul ischemiei a fost mai frecventă decât la cei cu alte tipuri de cefalee sau fără cefalee (Matias, 1975).

Un studiu prospectiv timp pe 3 ani a evaluat relația dintre cefalee și accidentul vascular cerebral [141]. În studiu au fost incluși 222 de pacienți, supravegheați timp de 6 luni, apoi reevaluați peste 3 ani. S-a demonstrat că 23% dintre subiecți au prezentat cefalee înainte de AVC, 21% au raportat agravarea cefaleei după AVC, 30.8% nu au avut modificări în severitatea acceselor înainte și după AVC, iar 48.1% au menționat că accesele au devenit mai ușoare în intensitate după AVC. Chestionarul HIT – 6 a arătat că cefaleea a avut un impact sever în 25.5% din cazuri, substanțial-în 15.7% din cazuri, moderat-în 17.6% de cazuri și fără impact-în de 41.2% cazuri. Cefalee de novo după AVC au dezvoltat 11.7% dintre subiecți. Analiza a două grupe de subiecți (cu cefalee de novo după AVC și fără) nu a anumite diferențe după factorii de risc cardiovasculari sau particularitățile AVC, cu excepția fibrilației arteriale, care a fost mai puțin frecventă la cei ce au dezvoltat cefalee de novo după AVC(11.8% vs. 13.4%, $p=0.035$). Cefaleea de novo după AVC a fost asociată mai frecvent cu localizarea AVC în emisfera dreaptă cerebrală în raport cu cea stângă (73.1% vs. 50.0%, $p=0.027$). Cefalee atribuită AVC au prezentat doar 7.2% din pacienți, dintre care la 18.8% cefaleea a fost zilnică, iar la 81.2% frecvența acceselor era de 2-14 zile pe lună. Durata acceselor a fost mai mică de 1 oră la 18.8% din subiecți, mai puțin de 0 zi la 31.2%, 1-2 zile-la 12.5% din pacienți. Cefaleea a fost bilaterală în 43.8% din cazuri și unilaterală-la 56.2% din pacienți. Risc de a dezvolta cefalee atribuită AVC au prezentat 17.3% dintre pacienții cu cefalee preexistentă și 4.1% din subiecți fără cefalee preexistentă [141].

În studiul nostru cefaleea prezentată de subiecți în debutul ischemiei se caracterizează prin anumite particularități: cefaleea a apărut la o vîrstă mai avansată, cu istoric de cefalee mai scurt, durata episodului cefalalgic, intensitatea și frecvența lui fiind mai mici, cu o localizare preponderent bilaterală și caracter apăsător, ceea ce corespunde unui sindrom cefalalgic secundar.

La stratificarea subiecților cu cefalee (primară și secundară) și fără cefalee s-a determinat că subiecții cu cefalee (indiferent de tip) prezintă mai frecvent semne pronunțate de ateroscleroză a vaselor magistrale, anamnestice cardiovasculare agravate și dezvoltă un grad mai mare de dizabilitate după accident vascular ischemic.

Aceste date coroborează studiile efectuate anterior, unde la subiecții cu cefalee și migrenă, în special, sunt descrise profiluri cardiovasculare nefavorabile [59], istoric familial de sindrom coronarian acut la vîrstă mai tînră de 60 de ani [59]. Studiul HUNT a demonstrat că subiecții cu migrenă au o probabilitate mai mare de a avea un părinte cu fenomene ischemice cardiovasculare [125], deși alte studii nu au determinat diferențe între subiecții cu migrenă cu aură și fără pentru a dezvolta anamnestice de boli cardiovasculare [99].

Analiza de corelație efectuată în studiul dat a elucidat unele aspecte importante ale particularităților de prezentare a sindromului cefalalgic la subiecții cu fenomene ischemice cerebrale și cardiovasculare. Din motivul design-ului tip caz-control, și nu de cohortă, nu putem vorbi de cauzalitate, dar putem constata o asocieră dintre variabile. Astfel, în acest studiu frecvența aurei corelează pozitiv cu greutatea corporală și tensiunea arterială diastolică, în special la femeile cu migrenă, ceea ce ne sugerează ideea că, odată cu creșterea greutății corporale și TAD la femeile cu migrenă, are loc majorarea frecvenței aurei, ce se asociază acceselor de cefalee. Multe studii au demonstrat legătura bidirecțională dintre migrenă și obezitate [106, 108], în special la femei, obezitatea fiind considerată un factor de cronicizare a migrenei [90]. În studiul nostru frecvența aurei corelează negativ cu vîrsta de debut a hipertensiunii arteriale și frecvența contracțiilor cardiace, ceea ce denotă, că cu cât este mai mică vîrsta de debut a hipertensiunii arteriale și FCC, cu atît crește frecvența aurei, în special la femeile migrenoase.

Durata aurei este un factor de risc pentru evenimentele ischemice cerebrale și cardiovasculare și corelează pozitiv cu greutatea corporală și valoarea TA în timpul ischemiei la subiecții cu migrenă, deci, o greutate corporală mai mare este asociată cu majorarea duratei aurei, ceea ce poate determina valori tensionale mai ridicate în timpul AVC. Durata aurei corelează negativ cu vîrsta de debut a hipertensiunii arteriale la subiecții migrenoși, atît la bărbați cît și la femei, deci cu cât mai tînră este persoana cînd debutează hipertensiunea arterială, cu atît mai prelungită va fi aura. Legătura de cauzalitate nu poate fi determinată pentru a răspunde la întrebarea: aura prelungită determină apariția precoce a hipertensiunii arteriale sau apariția hipertensiunii la vîrstă tînră determină prelungirea aurei? Putem vorbi doar de asocierea acestor factori și prezența unui posibil factor patogen comun.

Un studiu recent a abordat asocierea dintre migrenă și hipertensiunea arterială și a conchis că subiecții cu ambele patologii au risc cardiovascular avansat, iar patologiile se influențează reciproc într-un mod nefavorabil [286].

În studiul nostru durata acceselor de cefalee corelează cu intensitatea și frecvența lor. Aceste date, corelate cu rezultatele studiilor internaționale, sunt piloni de rezistență a tezei că, odată cu creșterea în frecvență a acceselor de cefalee, are loc majorarea intensității și frecvenței lor [58]. În studiul nostru pentru prima dată s-a constatat faptul că durata acceselor de cefalee corelează cu gradul de dizabilitate Rankin, în special la femei. Studiile anterioare susțin că accidentul vascular ischemic la subiecții cu migrenă de cele mai multe ori este tranzitoriu și nu dezvoltă un grad înalt de dizabilitate [90]. Aceeași tendință se conturează și în corelația pozitivă dintre intensitatea acceselor de cefalee, gradul de dizabilitate Rankin și frecvența medicației analgezice. Asemenea date nu sunt relatate în alte studii, efectuate anterior, și poartă un caracter inovator. Ele promovează ideea că, odată cu creșterea în intensitate și durată a acceselor de cefalee și cu majorarea utilizării medicației analgezice, are loc intensificarea gradului de dizabilitate, rezultat în urma accidentului vascular cerebral, în special la femei. Unii cercetători înclină să creadă, că medicamentele antimigrenoase (triptani, ergotamine) pot genera sporirea riscului fenomenelor ischemice [206]. În ce ne privește, pacienții nu administrau frecvent aceste medicamente, de aceea accentuarea gradului de dizabilitate poate fi explicată prin mecanismele patofiziologice ale însuși accesului de migrenă, și nu prin influența medicamentelor antimigrenoase

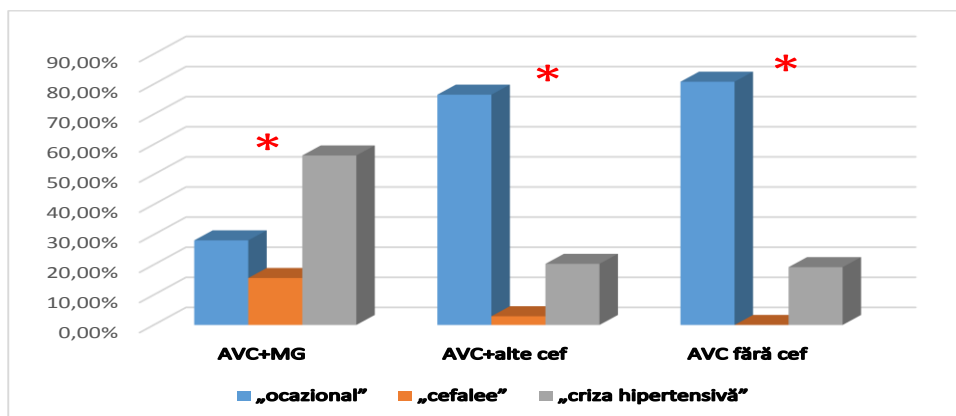
3.4 Particularitățile de evoluție ale accidentului vascular cerebral la subiecții cu migrenă și/sau alte tipuri de cefalee.

Pentru a cerceta particularitățile de evoluție a accidentului vascular cerebral la subiecții examinași au fost selectați doar pacienții care au suportat AVC. Astfel, în analiză au fost implicați 40 de subiecți cu accident vascular cerebral și migrenă (AVC+Mg), 40 de subiecți cu accident vascular cerebral și de cefalei (AVC+alte cef.) și 30 de subiecți cu accident vascular cerebral fără cefalee în anamnestic (AVC fără cefalee).

Vârsta medie a fost de 51.88 ± 9.84 ani în grupa AVC+Mg, 53.18 ± 7.15 ani în grupa AVC +alte cefalei și 53.9 ± 7.35 ani în grupa AVC fără cefalee, fără diferențe statistice între grupe. Grupele nu prezintă diferențe după parametrul de vârstă și pot fi considerate omogene în baza după acestui parametru și se pretează analizei statistice.

Hipertensiune arterială au prezentat 80% dintre subiecții grupei AVC+Mg, 85% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei și 86.7% dintre subiecții grupei AVC fără cefalee, fără diferențe statistice între grupe (Fig.3.29). Debutul hipertensiunii arteriale a fost ocazional, fără

manifestații clinice la 28.1% dintre subiecții grupei AV+Mg, la 76.5% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei și la 80.8% dintre subiecții grupei AVC fără cefalee, fiind statistic semnificativ mai rar la pacienții cu AVC+Mg comparativ cu cei cu AVC+alte cefalei ($p<0.01$, $t=4.95$) și cei cu AVC fără cefalee ($p<0.001$, $t=5.21$). Debutul HTA prin acces de cefalee a fost atestat la 15.6% dintre subiecții grupei AVC+Mg, la 2.9% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei și la 0% dintre subiecții grupei AVC fără cefalee, fiind statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu AVC+Mg comparativ cu cei cu AVC+alte cefalei ($p<0.05$, $t=2.00$) și cei cu AVC fără cefalee ($p<0.001$, $t=2.71$) (Fig. 3.25).



* $p\leq 0.05$

Fig. 3.25. Debutul hipertensiunii arteriale la subiecții investigați.

Debutul HTA prin criză hipertensivă cu manifestări mixte (palpitații, roșeața tegumentelor, somnolență etc.) a fost identificat la 56.3% dintre subiecții grupei AVC+Mg, la 20.6% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei și la 19.2% dintre subiecții grupului AVC fără cefalee, fiind statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu AVC+Mg comparativ cu cei cu AVC+alte cefalei ($p<0.001$, $t=3.52$) și cei cu AVC fără cefalee ($p<0.001$, $t=3.48$). Deci, la pacienții cu AVC+Mg hipertensiunea arterială debutează preponderent prin criză hipertensivă și prin acces de cefalee, iar la subiecții cu AVC+alte cefalei și/sau fără cefalee debutul HTA era preponderent ocazional, fără manifestări clinice (Fig. 3.25).

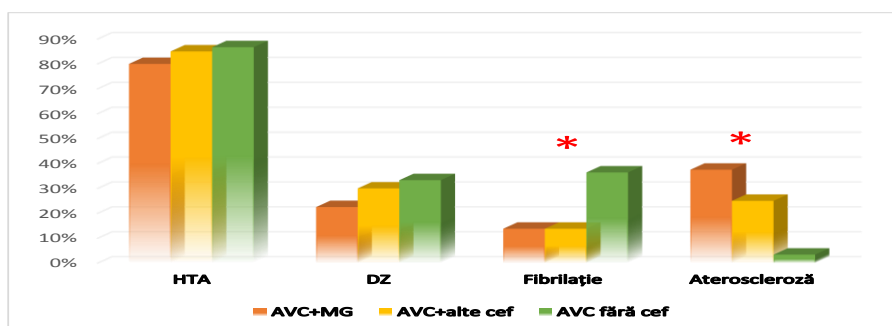
Tratament antihipertensiv administrează 67.5% dintre pacienții grupei AVC+Mg, 78.8% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei și 53.6% dintre subiecții grupei AVC fără cefalee, statistic semnificativ mai puțini pacienți cu AVC fără cefalee ($p<0.05$, $t=2.25$). Subiecții cu AVC fără cefalee administrează mai rar tratament antihipertensiv decât cei cu cefalee (migrenă și/sau alte tipuri de cefalee), ceea ce înseamnă că prezența cefaleei determină administrarea tratamentului antihipertensiv și, ca urmare, un management corect al HTA.

Simt valorile tensionale ridicate 66.7% dintre pacienții grupei AVC+Mg, 67.6% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei și doar 26.9% dintre subiecții grupei AVC fără cefalee,

statistic semnificativ mai puțini la subiecți cu AVC fără cefalee comparativ cu cei cu AVC+Mg ($p < 0.001$, $t = 3.61$) și AVC+alte cefalei ($p < 0.001$, $t = 3.71$).

Conform altor factori de risc, cum ar fi: fumatul, diabetul zaharat, obezitatea, consumul de alcool etc., nu au fost constatate diferențe statistic semnificative între grupe (Tabelul A 8.1).

Fibrilație atrială au prezentat 13.8% dintre pacienții grupei AVC+Mg, 13.8% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei și 36.4% dintre subiecții grupei AVC fără cefalee, statistic semnificativ mai mulți pacienți cu AVC fără cefalee comparativ cu pacienții cu AVC+Mg ($p < 0.05$, $t = 2.18$) și cei cu AVC+alte cefalei ($p < 0.05$, $t = 2.18$) (Fig.3.26).

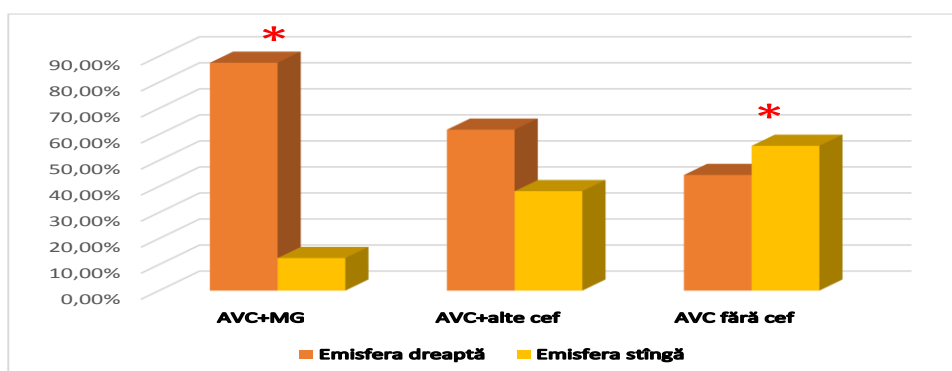


* $p < 0.05$

Fig. 3.26. Factorii de risc cardiovasculari la subiecții examinați.

Semne de ateroscleroză a vaselor magistrale s-au depistat la 37.5% dintre pacienții grupului AVC+Mg, 25% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei și 3.4% dintre subiecții grupului AVC fără cefalee, statistic semnificativ mai rar la pacienții cu AVC fără cefalee comparativ cu pacienții cu AVC+Mg ($p < 0.001$, $t = 4.08$) și cei cu AVC+alte cefalei ($p < 0.01$, $t = 2.84$) (Fig.3.26).

Cefalee în debutul ischemiei au prezentat 90% dintre pacienții grupei AVC+Mg, 57.5% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei, statistic semnificativ mai frecvent la pacienții cu AVC+Mg comparativ cu cei cu AVC+alte cefalei ($p < 0.001$, $t = 3.55$).

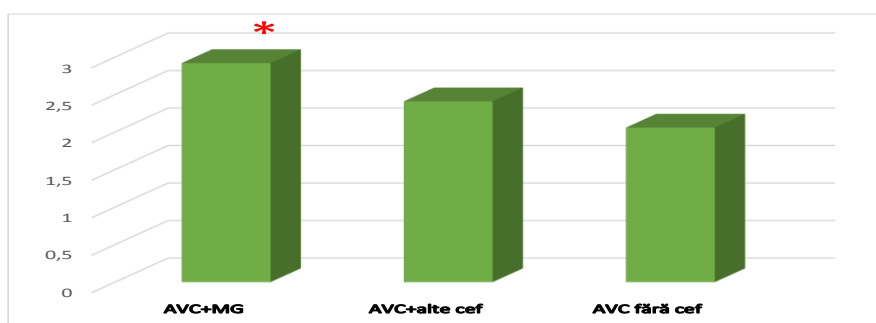


* $p < 0.05$

Fig. 3.27. Afectarea emisferială la subiecții investigați.

Examinarea prin imagistică cerebrală a demonstrat că afectarea emisferei drepte a fost la 87.5% din subiecții grupei AVC+Mg, 61.8% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei și 44.4% dintre subiecții grupei AVC fără cefalee, statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu

AVC+Mg, comparativ cu subiecții cu AVC+alte cefalei ($p<0.01$, $t=2.76$) și cei cu AVC fără cefalee ($p<0.001$, $t=4.11$). Afectarea emisferei stîngi a fost înregistrată la 12.5% dintre subiecții grupei AVC+Mg, 38.2% dintre subiecții grupei AVC+alte cefalei și 55.6% dintre subiecții grupei AVC fără cefalee, statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu AVC fără cefalee comparativ cu subiecții cu AVC+Mg ($p<0.01$, $t=2.76$) și subiecții cu AVC+alte cefalei ($p<0.001$, $t=4.11$). Subiecții cu AVC+Mg prezentau afectarea, preponderent, a emisferei drepte, iar cei fără cefalee – a emisferei stîngi (Fig.3.27).



* $p<0.05$

Fig. 3.28. Scala de dizabilitate Rankin la subiecții investigați.

Analiza scalei de dizabilitate Rankin a demonstrat valori medii de 2.92 ± 0.91 la subiecții grupei AVC+Mg, 2.41 ± 0.9 la subiecții grupei AVC+alte cefalei și 2.06 ± 0.96 la subiecții grupului AVC fără cefalee, fiind statistic semnificativ mai înalte la subiecții cu accident vascular cerebral și migrenă comparativ cu cei cu accident vascular cerebral și alte cefalei ($p=0.045$) și cei cu accident vascular cerebral fără cefalee ($p=0.001$) (Fig.3.28) [46].

Analiza pe grupe a subiecților cu AVC a relevat că nu sunt prezente diferențe între grupe pentru principalii factori de risc cardiovasculari: tabagism, DZ, obezitate, HTA, etc. (Tabelul A 8.2).

Subiecții cu AVC+Mg au menționat că debutul hipertensiunii arteriale s-a manifestat preponderent prin criză hipertensivă și acces de cefalei, simt valori tensionale ridicate mai frecvent, mai des apar semne de ateroscleroză a vaselor magistrale, mai frecvent au avut cefalee în debutul ischemiei, afectare preponderentă a emisferei cerebrale drepte și un grad crescut de dizabilitate motorie, comparativ cu subiecții cu AVC+alte cefalei, care au prezentat un debut al hipertensiunii preponderent ocazional și mai frecvent cefalee atribuită hipertensiunii arteriale. Subiecții cu accident AVC fără cefalee au prezentat doar semne de afectare preponderentă a emisferei cerebrale stîngi și fibrilație atrială, care poate fi considerat factorul determinant al apariției accidentului vascular în absența altor factori de risc cardiovasculari.

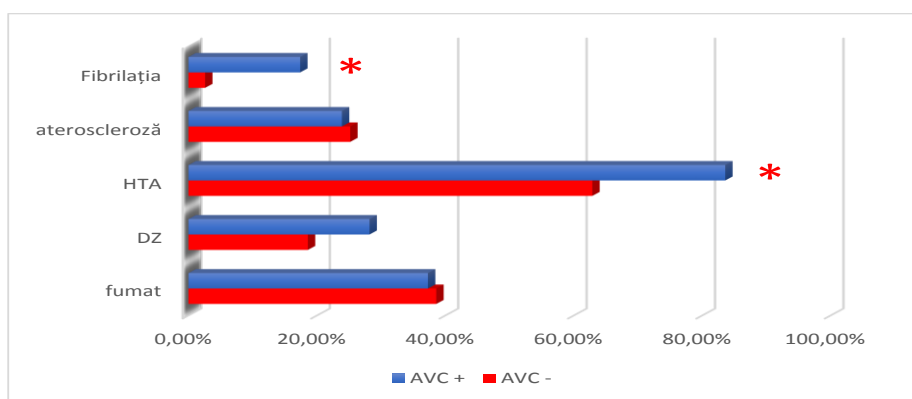
Pentru a evalua impactul factorilor de risc asupra evoluției accidentului vascular cerebral subiecții lotului de studiu au fost stratificați conform prezenței sau absenței accidentului vascular cerebral. În analiză au fost incluși 140 de subiecți „AVC negativ” și 110 subiecți „AVC pozitiv”.

Vârsta medie în grupa „AVC pozitiv” constituia 52.9 ± 8.24 ani, iar în grupa „AVC negativ” a fost de 52.79 ± 6.65 ani, fără diferențe între grupe.

Au declarat că consumă des alcool 3.6% dintre subiecții „AVC negativ” și 12.7% dintre pacienții „AVC pozitiv”, statistic semnificativ mai frecvent subiecții cu accident vascular cerebral comparativ cu cei fără accident vascular ($p < 0.05$, $t = 2.56$).

Ne-au informat că suferă de hipertensiune arterială 83.6% dintre subiecții „AVC pozitiv” și 62.9% dintre subiecții „AVC negativ”, statistic semnificativ mai mult pentru subiecți cu accident vascular cerebral comparativ cu cei fără AVC ($p < 0.001$, $t = 3.83$) (Fig.3.29).

Fibrilație atrială s-a depistat la 17.4% dintre subiecții „AVC pozitiv” și la 2.6 % dintre subiecții „AVC negativ”, statistic semnificativ mai frecvent la subiecții cu accident vascular cerebral comparativ cu cei fără AVC ($p < 0.001$, $t = 3.83$) (Fig.3.29).



* $p < 0.05$

Fig. 3.29. Factorii de risc cardiovasculari la subiecții cu/și fără accident vascular cerebral.

Din cele relatate putem menționa că subiecții cu accident vascular cerebral au mai frecvent hipertensiune arterială, fibrilație atrială și anamnezic de consum de alcool, comparativ cu subiecții fără accident vascular cerebral, fără diferențe pentru ceilalți factori de risc cardiovasculari cunoscuți.

Analiza prin regresie logistică.

Pentru a evidenția factorii care pot determina apariția accidentului cerebral acut la subiecții supuși examinării, a fost efectuată analiza de regresie logistică. Această analiză determină ce factori numiți variabile independente pot influența apariția sau dezvoltarea unui rezultat, cum ar fi accidentul vascular cerebral, numit variabilă dependentă. În cazul în care variabila dependentă (AVC) este o variabilă categorială ce ia valori da/nu se utilizează metoda regresiei logistice. Deoarece studiul efectuat este tip caz-control, și nu epidemiologic sau de cohortă, rezultatul obținut nu ne vorbește de cauzalitate (relație cauză-efect), ci de asociere dintre o variabilă dependentă și una sau mai multe variabile independente, sau de apartenența la o

anume grupă. De exemplu, subiecții cu setul dat de valori independente pot mai probabil să fie AVC pozitivi sau AVC negativi.

Prima etapă în efectuarea unei analize de regresie este depistarea existenței unei legături dintre variabila dependentă (AVC) și posibilele variabile independente (de ex. HTA, DZ, FA, fumat, obezitate, hipercolesterolemie etc.) prin metoda de corelație.

Tab. 3.30. Corelația parametrului accidentul vascular cerebral

Parametru	Coeficient de corelație (r)	P
Migrenă cu aură	0.202	0.000
Consum alcool	-0.179	0.005
Anamneză AVC	0.223	0.000
Anamneză SCA	-0.154	0.015
HTA	0.223	0.000
Hipercolesterolemie	0.191	0.002
Fibrilație atrială	0.228	0.000
Aură vizuală	0.102	0.022
Greută	0.201	0.019
Aură fără cefalee	0.172	0.007
Cefalee HTA	0.140	0.021
Colesterol	-0.142	0.048
AGE	0.348	0.000
Nitrați	0.222	0.002

Au prezentat corelație statistic semnificativă cu prezența accidentului vascular acut următoarele variabile: diagnosticul de cefalee (MA, MO, alte cef., fără cefalee), prezența de aură vizuală, prezența de aură fără cefalee, prezența de cefalee la debutul ischemiei, starea de greutate, asociată accesului de cefalee, consumul de alcool, anamnestical de fenomene ischemice cerebrale, anamnestical de fenomene ischemice coronariene, apariția HTA, prezența de cefalee atribuită HTA, hipercolesterolemia, FA, nivelul de colesterol, AGE, nitrații (Tab.3.30).

Toate aceste variabile au fost introduse într-un model matematic de calcul al probabilităților, ce identifică variabilele independente cel mai bine relaționate cu variabila dependentă și pot fi factori predictivi în apariția accidentului vascular acut. În modelul matematic variabilele independente sunt introduse în trepte și doar acelea ce trec pragul de semnificație statistică.

Astfel a fost obținut un model matematic de combinare a variabilelor independente ce ar putea prezice pînă la 80.4% din variabila dependentă (accidentul vascular cerebral).

În acest model au fost incluse următoarele variabile: anamneza de fenomene ischemice cerebrale (B=1.40, OR=4.07, CI 95% [1.21-13.69], p=0.023), apariția hipertensiunii arteriale (B=1.76, OR=5.82, CI 95% [1.97-17.16], p=0.001), prezența cefaleei atribuite HTA (B= - 2.04, OR=0.13, CI 95% [0.043-0.39], p=0.000), prezența fibrilației atriale (B=3.75, OR=42.58, CI

95% [3.97-45.69], p=0.002), prezența semnului asociat greață/vomă a accesului de cefalee (B= - 1.93, OR= 0.14, CI 95% [0.038-0.55], p=0.005), consum rar de alcool (B= - 2.64, OR=0.071, CI 95% [0.011-0.46], p=0.006), istoric de diabet zaharat (B=0.10, OR=1.11, CI 95% [1.00-1.22], p=0.034), migrenă cu aură (B=2.09, OR=8.13, CI 95% [2.16-30.58], p=0.002), alte tipuri de cefalee (B=3.07, OR=21.57, CI 95% [5.69-81.65], p=0.000), AGE (B=0.003, OR=1.003, CI 95% [1.00-1.006], p=0.028). Toate aceste variabile independente doar împreună au valoare predictivă asupra accidentului vascular cerebral la subiecții noștri, separat multe din aceste variabile pierd din valoare predictivă cu excepția: anamnezic de fenomene ischemice cerebrale (B=1.34, OR= 0.26, CI 95% [0.12-0.57], p=0.001), apariția hipertensiunii arteriale (B=1.07, OR=0.34, CI 95% [0.18-0.62], p=0.001), prezența fibrilației atriale (B=2.83, OR=0.059, CI 95% [0.008-0.45], p=0.007), AGE (B=0.005, OR=1.005, CI 95% [1.003-1.008], p=0.000) (tab.3.31).

Tab. 3.31. Analiză prin regresie logistică pentru parametrul accident vascular cerebral

PARAMETRU	B	OR	95% CI	P
ANAMNEZA AVC	1.40	4.07	1.21-13.69	0.023
HTA	1.76	5.82	1.97- 17.16	0.001
CEFALEE HTA	-2.04	0.13	0.043-0.39	0.000
FIBRILAȚIE ATRIALĂ	3.75	42.58	3.97- 45.69	0.002
GREAȚĂ	-1.93	0.14	0.038- 0.55	0.005
CONSUM RAR DE ALCOOL	-2.64	0.071	0.011-0.46	0.006
ISTORIC DZ	0.10	1.11	1.00- 1.22	0.034
MIGRENĂ CU AURĂ	2.09	8.13	2.16 – 30.58	0.002
ALTE TIPURI DE CEFALEE	3.07	21.57	5.69- 81.65	0.000
AGE	0.003	1.003	1.00- 1.006	0.028

Analiza prin regresie logistică a demonstrat, că în studiul de față efectuat apariția accidentului vascular cerebral este asociată cu prezența hipertensiunii arteriale, fibrilației atriale, anamnezicului de fenomene ischemice cerebrale, prezența migrenei cu aură, altor tipuri de cefalee secundare, și AGE. Asocierea dintre accidentul vascular cerebral și consumul rar de alcool, prezența cefaleei atribuite HTA și semnul asociat greață/vomă poartă semnificație negativă, ceea ce înseamnă că sunt factori protectivi (odată cu creșterea variabilei independente scade variabila dependență). Ex: cu cât este mai rar consumul de alcool, cu atât mai rar apare accidentul vascular cerebral și invers.

Analiză prin regresie liniară.

Un alt parametru ce determină particularitățile de evoluție ale accidentului cerebral vascular la subiecții din studiul efectuat din obiectivul tezei este scala Rankin. Această scală măsoară gradul de dizabilitate în viața cotidiană a subiectului cu deficit neurologic, rezultat în urma suportării unui accident vascular cerebral. Studiul în cauză a demonstrat că subiecții cu accident vascular cerebral și migrenă prezintă valori mai înalte pe scala Rankin, în comparație cu alte grupe de subiecți examinați, adică atestă un grad avansat de dizabilitate. Apare întrebarea:

care sunt factorii ce determină valoarea obținută pe scala Rankin a subiecților din studiu? Pentru a răspunde la această întrebare, a fost realizată o analiză de regresie simplă, unde valoarea obținută pe scala Rankin a fost considerată valoare dependentă, iar ceilalți parametri-valori independente, ce ar putea influența valoarea dependentă. Pentru a cunoaște care dintre parametrii studiați ar putea fi considerați valori independente, a fost efectuată analiza de corelație

Tab. 3.32. Analiza de corelație a parametrului scala de dizabilitate Rankin

Parametru	Coeeficientul de corelație	p
Migrena pozitiv	0.327	0.001
Aura	0.261	0.006
Aură fără cefalee	0.210	0.029
Intensitatea cefaleei	0.275	0.014
Frecvența medicației	0.241	0.033
Durata fumatului	-0.205	0.033
Anamneza AVC	0.208	0.030
Vârsta AVC	-0.192	0.047
Ateroscleroza vaselor magistrale	0.281	0.003
Emisfera afectată	-0.271	0.007
Bazinul circulației cerebrale	-0.214	0.027

Această analiză a arătat că valorile obținute pe scala Rankin sunt asociate cu prezența migrenei, prezența aurei, prezența aurei fără cefalee, cu intensitatea cefaleei declarate de pacient, frecvența medicației analgezice măsurată în zile pe lună, durata fumatului, anamneza de fenomene ischemice cerebrale, vârsta de debut a accidentului vascular cerebral, prezența aterosclerozei vaselor magistrale, emisfera afectată și bazinul circulației cerebrale deteriorate (Tab.3.32).

A fost elaborat un model matematic, în care s-au introdus doar variabilele independente, ce au trecut pragul de semnificație statistică.

Tab. 3.33. Analiză prin regresie simplă a parametrului scala de dizabilitate Rankin

<i>Parametru</i>	R	B	p
<i>Migrena</i>	0.327	0.660	0.001
<i>Aura</i>	0.261	0.596	0.006
<i>Aură fără cefalee</i>	0.210	0.400	0.029
<i>Intensitatea cefaleei</i>	0.275	0.110	0.014
<i>Frecvența medicației</i>	0.241	0.043	0.033
<i>Cefalee debut ischemie</i>	0.238	0.471	0.013
<i>Durata fumatului</i>	0.205	-0.014	0.033
<i>Anamneza AVC</i>	0.208	0.482	0.030
<i>Vârsta AVC</i>	0.192	-0.022	0.047
<i>Ateroscleroza</i>	0.281	0.642	0.003

Astfel, în model au au fost incluse următoarele variabile independente ce au influențat asupra gradului de dizabilitate a subiecților care au suportat accident vascular cerebral: prezența migrenei (R= 0.327, B= 0.660, p=0.001), prezența aurei (R= 0.261, B= 0.596, p=0.006), prezența

aurei fără cefalee ($R= 0.210$, $B= 0.400$, $p=0.029$), intensitatea acceselor de cefalee ($R= 0.275$, $B= 0.110$, $p=0.014$), frecvența medicației analgezice ($R= 0.241$, $B= 0.043$, $p=0.033$), prezența cefaleei în debutul fenomenelor ischemice ($R= 0.238$, $B= 0.471$, $p=0.013$), durata fumatului ($R= 0.205$, $B= - 0.014$, $p=0.033$), anamneza fenomenelor ischemice cerebrale ($R= 0.208$, $B= 0.482$, $p=0.030$), vârsta de debut a accidentului vascular cerebral ($R= 0.192$, $B=-0.022$, $p=0.047$), semne de ateroscleroză a vaselor magistrale ($R= 0.281$, $B= 0.642$, $p=0.003$) (Tab. 3.33).

Această analiză a demonstrat că prezența migrenei poate fi responsabilă de pînă la 32.7% de cazuri de modificare în valoarea obținută pe scala Rankin; prezența aurei poate fi responsabilă pînă la 26.1% din valoarea pe scala Rankin; prezența aurei fără cefalee poate modifica pînă la 21% din valoarea obținută pe scala de dizabilitate, intensitatea acceselor de cefalee pot influența pînă la 27.5% din scala de dizabilitate, iar modificarea cu o unitate a intensității generează la creșterea cu 0.11 unități pe scala de dizabilitate. Frecvența medicației analgezice poate modifica pînă la 24.1% din valoarea pe scala de dizabilitate, iar creșterea cu 1 zi a frecvenței medicației conduce la creșterea cu 0.043 unități pe scala Rankin; prezența cefaleei în debutul fenomenelor ischemice poate influența pînă la 23.8% din valoarea pe scala de dizabilitate, durata fumatului – 20.5%, anamneza fenomenelor ischemice cerebrale – 20.8%, vârsta de debut a accidentului vascular cerebral – 19.2%, semnele de ateroscleroză a vaselor magistrale – 28.1%. Valorile parametrilor de durata a fumatului și vârsta de debut a accidentului vascular cerebral au semnificație negativă, iar aceasta înseamnă că, odată cu creșterea valorii independente, are loc scăderea în variabila dependentă. Cu creșterea vârstei de apariție a accidentului vascular cerebral, gradul de dizabilitate scade.

Așadar, prezența migrenei, a aurei, aurei fără cefalee, a cefaleei în debutul ischemiei, intensitatea crescută a acceselor de cefalee și abuzul medicamentos, prezența fenomenelor ischemice în anamneză și semnele de ateroscleroză a vaselor magistrale sunt factori care determină creșterea gradului de dizabilitate la pacienții, cu AVC.

Analiza de corelație.

Pentru a elucidă unele aspecte ale evoluției accidentului ischemic cerebral, a fost efectuată analiza de corelație, ce permite depistarea asocierilor dintre variabilele continue.

Prima variabilă evaluată a fost ***vârsta de debut a accidentului vascular cerebral***, ce corelează statistic semnificativ cu vârsta persoanei, vârsta de debut a cefaleei, istoricul de diabet zaharat, vârsta de debut a HTA, FCC, scala de dizabilitate Rankin (Tab. 3.34, Fig. 3.30).

Tab. 3.34. Analiza de corelație a parametrului vârsta de debut a accidentului vascular cerebral în lotul general

Parametru	Coefficient de corelație	P
Vârsta	0.931	0.000
Vârsta debut cefalee	0.305	0.006
Istoric DZ	0.262	0.006
Vârsta debut HTA	0.489	0.000
FCC	0.320	0.022
Scala Rankin	-0.192	0.047

Analiza de corelație stratificată după criteriul de prezență a migrenei a constatat, că la persoanele fără migrenă vârsta de debut a accidentului vascular cerebral corelează statistic semnificativ cu vârsta persoanei, vârsta de debut a hipertensiunii arteriale, greutatea corporală, frecvența contracțiilor cardiace și vârsta la instalarea menopauzei (Tabelul A 8.3).

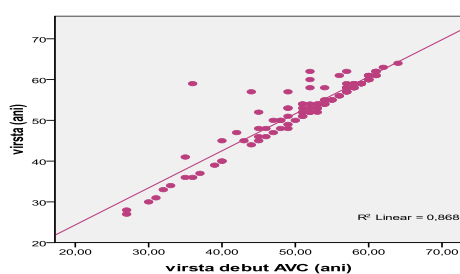


Fig. 3.30. Corelația dintre vârsta persoanei și vârsta de debut a AVC.

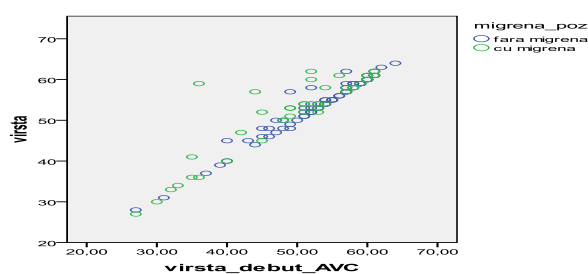


Fig. 3.31. Corelația dintre vârsta persoanei și vârsta de debut a AVC stratificată după prezența Mg.

La subiecții cu migrenă vârsta de debut a AVC corelează cu vârsta persoanei, vârsta de debut a HTA și istoricul de DZ (Fig. 3.31, Tabelul A 8.4).

Etașa ulterioară a analizei a inclus stratificarea subiecților după criteriul de sex. S-a observat că la bărbați vârsta de debut a accidentului vascular cerebral corelează cu vârsta persoanei, vârsta de debut a hipertensiunii arteriale, vârsta de debut a cefaleei, frecvența acceselor de cefalee (Tabelul A 8.5).

La femeii vârsta de debut a AVC corelează statistic semnificativ cu vârsta persoanei, vârsta de debut a HTA, nivelul colesterolului, intensitatea cefaleei înainte de ischemie, istoric de diabet zaharat, valoarea TAS (Fig.3.32, Tabelul A 8.6).

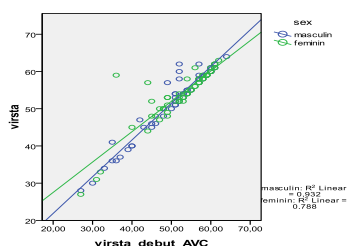


Fig. 3.32. Corelația dintre vârsta de debut a accidentului vascular cerebral și vârsta persoanei stratificată după sex.

Următorul parametru evaluat a fost valoarea obținută de către subiecți pe *scala de dizabilitate Rankin*. S-a evidențiat o corelație statistic semnificativă cu frecvența medicației analgezice, durata fumatului și vârsta de debut a accidentului vascular cerebral. Vârsta de debut a accidentului vascular cerebral corelează negativ cu valoarea obținută pe scala de dizabilitate Rankin. La apariția accidentului vascular cerebral la o vârstă mai avansată dizabilitatea provocată este mai mică, iar la cei mai tineri dizabilitatea este mai pronunțată (Tab.3.35).

Tab. 3.35. Analiza de corelație a parametrului scala Rankin în lotul general

Parametru	Coeficient de corelație	P
Frecvența medicației analgezice	0.241	0.033
Durata fumatului	-0.205	0.003
Vârsta debut AVC	-0.192	0.047

Analiza de corelație stratificată după prezența migrenei a demonstrat că la subiecții fără migrenă valoarea obținută pe scala Rankin corelează statistic semnificativ cu intensitatea acceselor de cefalee, durata fumatului și greutatea corporală (Tabelul A 8.7).

Pentru subiecții cu migrenă valoarea obținută pe scala de dizabilitate Rankin corelează statistic semnificativ doar cu greutatea corporală. Spre deosebire de subiecții fără migrenă, la cei cu migrenă corelația dintre scala de dizabilitate Rankin și greutatea corporală are semnificație negativă, ceea ce presupune implicarea altor factori în dezvoltarea accidentului vascular cerebral și consecințelor lui la subiecții cu migrenă (Tabelul A 8.8).

În baza analizei stratificate după sex s-a stabilit că scala Rankin la bărbați nu prezintă corelații statistic semnificative, doar la femei se constată corelații cu durata acceselor de cefalee, intensitatea cefaleei după ischemie, durata fumatului, cantitatea de țigări fumate, tensiunea arterială sistolică, tensiunea arterială diastolică, nivelul nitraților sangvini (Tabelul A 8.9).

Această analiză demonstrează o relație pozitivă dintre scala de dizabilitate Rankin și durata acceselor de cefalee doar la femeile din lotul de studiu, dar nu și la bărbați.

Analiza factorilor de risc cardiovasculari cunoscuți.

A fost efectuată analiza de corelație a principalilor factori de risc cardiovasculari cunoscuți în lotul de studiu.

Dintre factorii de risc cardiovasculari cunoscuți pentru prima etapă a fost evaluată *tensiunea arterială sistolică*, factor independent pentru accident vascular cerebral.

Analiza a evidențiat că TAS corelează statistic semnificativ în lotul general cu istoricul de diabet zaharat, cu nivelul de colesterol și trigliceride, cu greutatea corporală, cu vârsta și tensiunea arterială în timpul ischemiei (cerebrale și coronariene) (Fig. 3.33, Tabelul A 8.10).

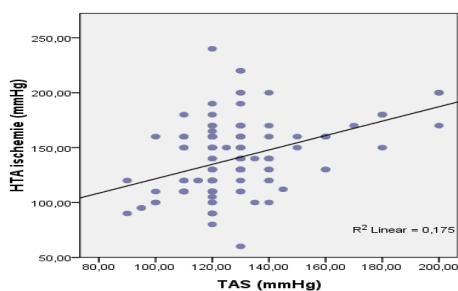


Fig. 3.33. Corelația parametrului TAS cu valoarea tensională în timpul ischemiei în lotul general.

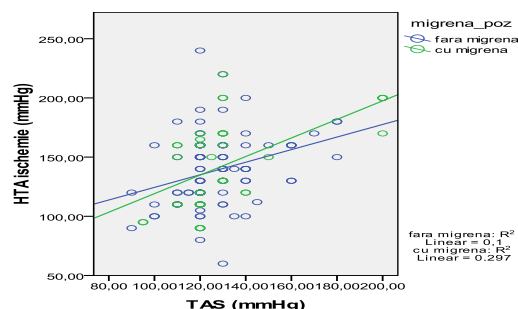


Fig. 3.34. Corelația dintre parametrul TAS și valoarea tensională în timpul ischemiei la subiecții stratificați după criteriul de prezență a migrenei.

Pentru etapa ulterioară analiza a fost efectuată cu stratificarea lotului conform criteriului de prezență a migrenei care a demonstrat corelație dintre TAS și vârsta pacienților, nivelul de colesterol, TAD, vârsta de debut a menopauzei și tensiunea arterială în timpul ischemiei la subiecții fără migrenă. La cei cu migrenă TAS corelează statistic semnificativ cu istoricul de diabet zaharat, vârsta de debut a hipertensiunii arteriale, greutatea corporală, tensiunea arterială diastolică, valoarea tensională în timpul ischemiei (Fig. 3.34, **Tabelul A 8.11**).

La stratificarea după criteriul de sex s-a determinat că la bărbați TAS corelează statistic semnificativ cu greutatea corporală, tensiunea arterială diastolică și valoarea tensională în timpul ischemiei, iar la femei -cu vârsta, vârsta de debut a AVC, istoricul de DZ, vârsta de debut a HTA, nivelul de colesterol și trigliceride, greutatea corporală, tensiunea arterială diastolică, valoarea tensională în timpul ischemiei și gradul de dizabilitate, măsurat pe scara Rankin (Fig. 3.35, **Tabelul A 8.12**).

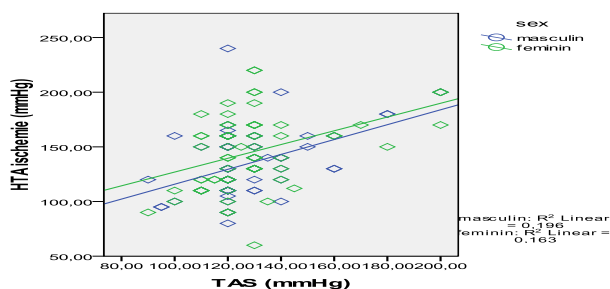


Fig. 3.35. Corelația dintre parametrul TAS și valoarea tensională în timpul ischemiei la subiecții stratificați după sex.

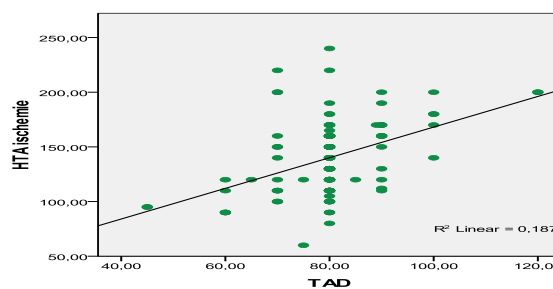


Fig. 3.36. Corelația parametrului TAD cu valoarea tensiunii arteriale în timpul ischemiei

Următorul parametru evaluat a fost **tensiunea arterială diastolică**, care este un factor de risc cardiovascular cunoscut, asociat frecvent cu prezența migrenei la unii pacienți. S-a demonstrat că TAD corelează statistic semnificativ cu vârsta de debut a hipertensiunii arteriale, nivelul trigliceridelor, greutatea corporală și valoarea tensiunii arteriale în timpul ischemiei (Fig. 3.36, **Tabelul A 8.13**).

Pentru etapa ulterioară lotul de studiu a fost stratificat după criteriul de prezență a migrenei, ceea ce a demonstrat că la subiecții fără migrenă TAD corelează cu vârsta de debut a menopauzei și valoarea tensiunii arteriale în timpul ischemiei iar la cei cu migrenă corelează cu frecvența aurei, frecvența acceselor de cefalee, vârsta de debut a hipertensiunii arteriale, nivelul de trigliceride, greutatea corporală, tensiunea arterială sistolică, valoarea tensională în timpul ischemiei (Tabelul A 8.14).

La stratificarea după sex s-a constatat că la bărbați TAD corelează statistic semnificativ cu nivelul de trigliceride, greutatea corporală, TAS și valoarea tensională în timpul ischemiei, iar la femei corelează cu vârsta, frecvența aurei, frecvența acceselor de cefalee, vârsta de debut a hipertensiunii arteriale, greutatea corporală, TAS, valoarea tensională în timpul ischemiei și gradul de dizabilitate pe scala Rankin (Tabelul A 8.15).

Alt parametru investigat a fost greutatea corporală, cunoscut factor de risc cardiovascular și de cronicizare a migrenei. În lotul general de studiu greutatea corporală corelează statistic semnificativ cu tensiunea arterială sistolică și diastolică, valoarea tensiunii arteriale în timpul ischemiei (Tab.3.38).

Tab. 3.38. Analiza de corelație a parametrului greutatea corporală în lotul general

Parametru	Coeficient de corelație	P
TAS	0.252	0.000
TAD	0.246	0.000
HTA ischemie	0.241	0.004

A fost efectuată și analiza de corelație la subiecții stratificați după criteriul de prezență a migrenei, prin care s-a demonstrat că persoanele fără migrenă greutatea corporală corelează statistic semnificativ cu vârsta de debut a accidentului vascular cerebral și vârsta de debut a hipertensiunii arteriale, nivelul de trigliceride, valoarea tensională în timpul ischemiei și gradul de dizabilitate rezultat pe scala Rankin, comparativ cu subiecții cu migrenă, la care greutatea corporală corelează cu frecvența aurei, durata aurei, vârsta de debut a hipertensiunii arteriale, tensiunea arterială sistolică și diastolică și scala de dizabilitate Rankin (Tab. 3.39).

După cum se vede din tabel, la femei greutatea corporală corelează cu mai mulți parametri, inclusiv atribuiți acceselor de cefalee, cum sunt: intensitatea și durata acceselor de cefalee și frecvența aurei. Corelația dintre greutatea corporală și vârsta de debut a accidentului vascular și a hipertensiunii arteriale sunt cu conotație negativă. Cu creșterea în greutate, accidentul vascular și hipertensiunea arterială debutează la o vârstă mai tânără.

Tab. 3.39. Analiza de corelație a parametrului greutatea corporală la subiecții stratificați după criteriul de prezență a migrenei

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>fără migrenă</i>		
Vîrsta debut AVC	-0.318	0.007
Vîrsta debut HTA	-0.347	0.000
Trigliceride	0.253	0.005
HTA ischemie	0.245	0.017
Scala Rankin	0.287	0.017
<i>cu migrenă</i>		
Frecvența aurei	0.283	0.035
Durata aurei	0.260	0.049
Vîrsta debut HTA	0.254	0.037
TAS	0.443	0.000
TAD	0.420	0.000
Scala Rankin	-0.355	0.025

Stratificarea după criteriul de sex a permis concluzia că la bărbați greutatea corporală corelează statistic semnificativ cu vîrsta de debut a hipertensiunii arteriale, nivelul de trigliceride, tensiunea arterială sistolică și diastolică, iar la femei corelează cu frecvența aurei, durata și intensitatea acceselor de cefalee, vîrsta de debut a hipertensiunii arteriale, nivelul de trigliceride, tensiunea arterială sistolică și diastolică, valoarea tensională în timpul ischemiei (Tabelul A 8.16).

Nivelul de trigliceride corelează statistic semnificativ cu greutatea corporală, tensiunea arterială sistolică și diastolică, valoarea tensională în timpul ischemiei (Figura 3.37, Tabelul A 8.17).

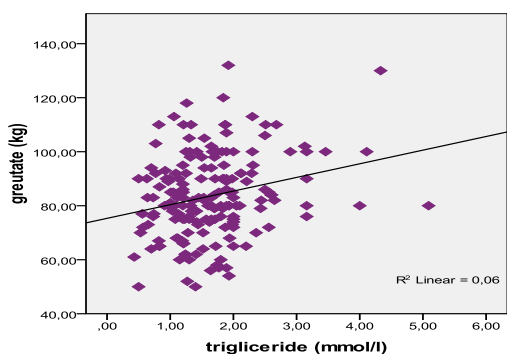


Fig. 3.37. Corelația pozitivă dintre nivelul de trigliceride și greutatea corporală.

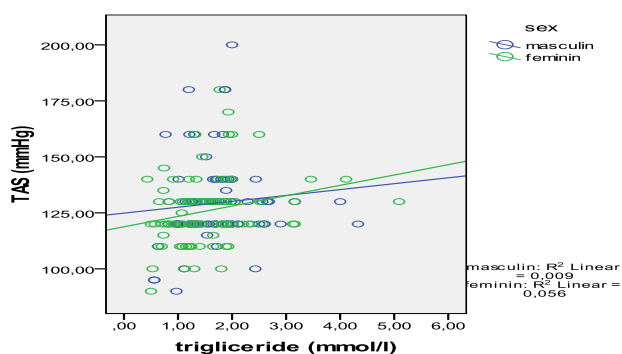


Fig. 3.38. Corelația pozitivă dintre nivelul de trigliceride și tensiunea arterială sistolică.

Stratificarea după criteriul de prezență a migrenei ne-a determinat să concluzionăm că la subiecții fără migrenă nivelul trigliceridelor sanguini corelează statistic semnificativ cu greutatea corporală și valoarea tensională în timpul ischemiei, iar la cei cu migrenă - cu vîrsta de debut a cefaleei și tensiunea arterială diastolică (Tabelul A 8.18).

Etapa ulterioară a presupus stratificarea după criteriul de sex, care a constatat că la bărbați nivelul trigliceridelor corelează cu intensitatea acceselor de cefalee, greutatea corporală și TAD, iar la femei -cu nivelul de colesterolului sanguin, greutatea corporală, TAS și valoarea TA în timpul ischemiei (Fig.3.38, Tabelul A 8.19).

Nivelul de colesterol este, de asemenea, un factor de risc cardiovascular recunoscut ce corelează statistic semnificativ cu durata fumatului și numărul de țigări fumate pe zi, nivelul de trigliceride și tensiunea arterială sistolică (Tabelul A 8.20).

Stratificarea după criteriul de prezență a migrenei a demonstrat că la subiecții fără migrenă colesterolul corelează cu mai mulți parametri: vârsta persoanei, vârsta de debut a cefaleei, durata fumatului, cantitatea de țigări fumate în zi, cantitatea de trigliceride, tensiunea arterială sistolică, iar la cei cu migrenă -doar cu nivelul de trigliceride (Tabelul A 8.21).

Stratificarea după sex a demonstrat corelații statistic semnificative a parametrului nivelul de colesterol doar la femei cu vârsta persoanei, cantitatea de țigări fumate în zi, vârsta de debut a accidentului vascular cerebral și a hipertensiunii arteriale, nivelul de trigliceride și tensiunea arterială sistolică (Fig. 3.39, Tabelul A 8.22).

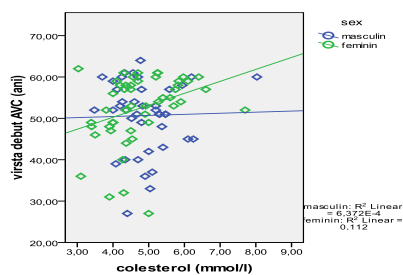


Fig. 3.39. Corelația parametrului nivelul de colesterol la femei.

Analiza de corelație a demonstrat că vârsta de debut a accidentului ischemic cerebral corelează cu vârsta de debut a cefaleei, gradul de dizabilitate rezultat corelează cu durata acceselor de cefalee, prezența fumatului, valoarea TAS și TAD, în special la femeile cu migrenă. Aceste date ne sugerează ideea că apariția și dezvoltarea accidentului ischemic vascular este asociată cu prezența factorilor de risc convenționali, dar și cu prezența acceselor de cefalee.

Discuții: La subiecții cu migrenă accidentul vascular cerebral poate surveni în două situații majore: la distanță de accesul de migrenă și în timpul accesului de migrenă (ictus migrenos). Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, criteriile pentru ictusul migrenos sunt foarte rigide, din care motiv accidentele vasculare cerebrale ce se produc la subiecții cu migrenă fără aură nu se includ frecvent în criterii. Milhaud și coautorii (2001) au efectuat un studiu amplu al aspectelor de evoluție a accidentului vascular cerebral la subiecții cu migrenă [287].

Cercetarea efectuată de noi abordează aceeași problemă din perspectiva unui studiu caz-control, din care motiv nu putem vorbi de cauzalitate, ci doar de o asociere dintre variabile. Analiza realizată a demonstrat că la subiecții din studiul nostru accidentul vascular cerebral debutează la o vîrstă mai tînă la subiecții cu migrenă și prezintă mai frecvent în debutul afecțiunii acces de cefalee.

În studiul lui Milhaud și col. [287] subiecții cu migrenă au prezentat acces de cefalee în debutul accidentului vascular cerebral mai frecvent decît lotul de control (62% vs. 37%), în special cu localizare frontală (27% vs. 14%) și difuză (20% vs. 9%). În grupa subiecților cu AVC 3.7% sufereau de migrenă, 15.8% erau mai tineri de 45 de ani și 2.1% mai în vîrstă de 45 de ani. Dintre subiecții cu migrenă pînă la 29.3% din cei ce sufereau de AVC erau mai tineri decît 35 ani. Predominau femeile (23%) comparativ cu 8.2% de bărbați în grupa de pînă la 45 de ani și, respectiv, 3.5% vs. 1.2% cu vîrstă mai mare de 45 de ani. Factorii de risc prezentați de subiecții cu migrenă și AVC au fost consumul de contraceptive orale la femeile cu vîrstă mai mică de 45 de ani comparativ cu lotul de control fără migrenă. După 45 de ani la femeile cu migrenă și AVC comparativ cu AVC, fără migrenă, s-au determinat mai rar hipertensiune arterială, anamnezic de boli cardiovasculare și fumat.

În studiul nostru, de asemenea, predomină femeile tinere, iar printre principalii factori de risc cardiovasculari doar prezența semnelor de ateroscleroză a vaselor magistrale atinge semnificație statistică în grupa subiecților cu migrenă și prezența fibrilației atriale la cei fără cefalee, de unde și concluzia că fibrilația atrială poate fi factorul cel mai important ce condiționează apariția accidentului vascular cerebral la subiecții fără cefalee și ateroscleroza vaselor majistrale la subiecții cu migrenă.

Analiza topografiei accidentului vascular cerebral a relevat faptul că la cei cu migrenă și AVC mai tineri de 45 de ani mai frecvent este afectat teritoriul cerebral posterior, PICA și talamusul, comparativ cu cei fără migrenă sau mai în vîrstă de 45 de ani [287]. Alte studii, de asemenea, au determinat că la subiecții cu migrenă leziunile ischemice apar mai frecvent în teritoriul circulator posterior, AVC fiind mai frecvent de cauză nedeterminată și de tip lacunar. [48, 90].

În studiul realizat de noi analiza rezultatelor imagisticii cerebrale a determinat o afectare preponderentă a emisferei cerebrale drepte, cauzele de apariției AVC fiind de etiologie neelucidată sau aterotrombotice.

Studiul lui Milhaud și col. [287] ne informează că evoluția accidentului vascular cerebral la 1 lună a fost favorabilă la 73% dintre migrenosi, comparativ cu 63% la cei fără migrenă. Acest studiu a demonstrat că accidentul vascular cerebral se poate produce în pînă la 36% de cazuri la

subiecții cu migrenă fără aură. Un alt studiu, al lui Rist și autorii (2010) ne relatează că subiecții cu migrenă au deficit motor, măsurat cu ajutorul scalei Rankin, modificat mai ușor, comparativ cu cei fără migrenă [75].

În studiul nostru subiecții cu accident vascular cerebral și migrenă asociată au prezentat valori majorate pe scala Rankin, deci manifestă un grad sporit de dizabilitate, rezultat în urma fenomenului ischemic. Analiza de regresie simplă a parametrului Scala de dizabilitate Rankin a dovedit că gradul de dizabilitate este asociat cu prezența migrenei, prezența aurei în debutul acceselor de cefalee și în debutul ischemiei, prezența aurei fără cefalee, prezența cefaleei în debutul ischemiei intensitatea acceselor de cefalee și frecvența utilizării medicației analgezice. Gradul de dizabilitate se asociază cu factorii de risc cardiovasculari convenționali, cum ar fi: anamnezic de boli cardiovasculare, prezența de ateroscleroză și vârsta de debut a accidentului vascular cerebral.

Aceste date cadrează cu principalele studii internaționale, care menționează că afectarea substanței albe la migrenoși se intensifică odată cu majorarea frecvenței acceselor de cefalee [81] și este mai pronunțată la subiecții cu migrenă cu aură, comparativ cu cei fără aură, iar aura prelungită și frecventă este echivalentă cu fenomene ischemice tranzitorii [16].

3.5 Particularitățile ale sindromului coronarian acut la subiecții cu migrenă și/sau alte tipuri de cefalee.

Pentru a studia particularitățile ale sindromului coronarian acut la subiecții investigați s-a recurs la analiza statistică doar a subiecților cu sindrom coronarian acut repartizați pe grupe. În analiză au fost incluși 40 de pacienți cu sindrom coronarian acut și migrenă (SCA+Mg), 40 de pacienți cu sindrom coronarian acut și alte tipuri de cefalee (SCA+alte cefalei) și 30 de pacienți cu sindrom coronarian acut fără cefalee (SCA fără cefalee).

Vârsta medie a constituit 53.93 ± 6.63 ani în grupa SCA+Mg, 52.95 ± 5.65 ani în grupa SCA+alte cefalei și 54.7 ± 7.82 ani în grupa SCA fără cefalee, fără diferențe statistice semnificative între grupe.

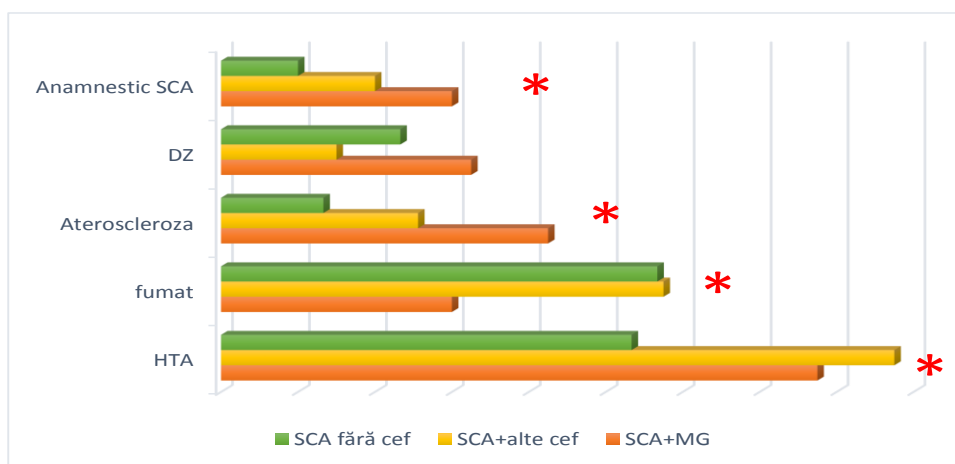
Greutatea corporală medie în grupa SCA+Mg a fost 80.47 ± 12.23 kg, în grupa SCA+alte cefalei – 88.57 ± 13.86 kg, iar în grupa SCA fără cefalee - 82.53 ± 15.83 kg, fiind statistic semnificativ mai crescut la subiecții cu SCA+alte cefalei, comparativ cu grupa cu SCA fără cefalee ($p=0.031$).

Prezintă hipertensiune arterială 77.5% dintre subiecții grupei SCA+Mg, 87.5% în grupa SCA+alte cefalei și 53.35 % în grupa SCA fără cefalee, fiind statistic semnificativ mai scăzut la

subiecții cu SCA fără cefalee, comparativ cu subiecții SCA+Mg ($p<0.05$, $t=6.26$) și subiecții cu SCA+alte de cefalei ($p<0.001$, $t=4.33$) (Fig.3.40).

Vârsta de debut a HTA a fost de 43.41 ± 8.77 ani în grupa SCA+Mg, 42.88 ± 9.6 ani în grupa SCA+alte cefalei și 50.62 ± 6.03 ani în grupa SCA fără cefalee, fiind statistic semnificativ mai mare la subiecții cu SCA fără cefalee comparativ cu subiecții cu SCA+Mg ($p=0.024$) și subiecții cu SCA+alte cefalei ($p=0.013$). La subiecții cu sindrom coronarian acut și cefalee (migrenă și/sau alte tipuri de cefalei) hipertensiunea arterială debutează la o vârstă mai tânără, comparativ cu cei fără cefalee.

Fumează 30% dintre subiecții din grupa SCA+Mg, 57.5% în grupa SCA+alte cefalei și 56.7% în grupa SCA fără cefalee, fiind statistic semnificativ mai scăzut în grupa subiecților cu SCA+Mg comparativ cu cei cu SCA+alte cefalei ($p<0.05$, $t=2.58$) și cei cu SCA fără cefalee ($p<0.05$, $t=2.30$). După parametrii durată fumatului și cantitatea de țigări fumate pe zi diferențe între grupe nu au fost constatate (Fig.3.40).



* $p<0.05$

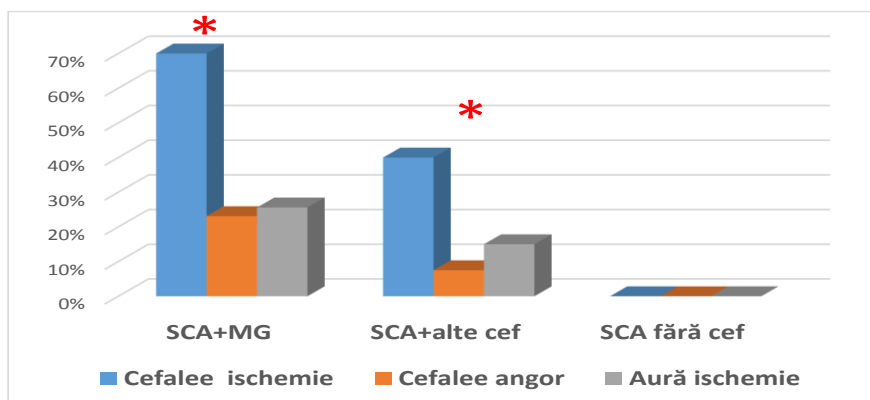
Fig. 3.40. Factorii de risc cardiovasculari la subiecții cu sindrom coronarian acut repartizați pe grupe.

Prezintă semne de ateroscleroză a vaselor magistrale 42.5% în grupa SCA+Mg, 25.6% în grupa SCA+alte cefalei și 13.3% în grupa SCA fără cefalee, statistic semnificativ mai mulți apar în grupa spacienților SCA+Mg și migrenă pură, comparativ cu grupa cu SCA fără cefalee ($p<0.01$, $t=2.92$) (Fig.3.40).

Anamnesic de fenomene ischemice coronariene au prezentat 30% din subiecții grupului SCA+Mg, 20% în grupa SCA+alte cefalei și 10% în grupa SCA fără cefalee, statistic semnificativ mai mulți în grupa subiecților cu SCA+Mg, comparativ cu cei cu SCA fără cefalee ($p<0.05$, $t=2.20$) (Fig.3.41).

Cefalee în debutul ischemiei au prezentat 70% din pacienți în grupa SCA+Mg, 40 % - în grupa SCA+alte cefalei și 0% în grupa SCA fără cefalee, statistic semnificativ mai mulți la subiecții cu SCA+Mg, comparativ cu subiecții cu SCA+alte cefalei ($p<0.01$, $t=2.82$) (Fig. 3.45).

Cefalee în angor pectoral au prezentat 23.1% din subiecți în grupa SCA+Mg, 7.5% în grupa SCA+alte cefalei și 0 % în grupa SCA fără cefalee, statistic semnificativ mai mulți în grupa cu SCA+Mg, comparativ cu cei cu SCA+alte cefalei ($p<0.05$, $t=1.78$) (Fig. 3.41).



* $p<0.05$

Fig. 3.41. Cefaleea la subiecții cu sindrom coronarian acut.

Aură la debutul ischemiei au prezentat 25.6% în grupa SCA+Mg, 15% în grupa SCA +alte cefalei și 0 % în grupa SCA fără cefalee, statistic semnificativ mai mulți în grupa pacienților cu SCA+Mg, comparativ cu cei cu SCA+alte tipuri de cefalei ($p<0.001$, $t=3.70$) (Fig. 3.41).

Analiza pacienților cu SCA, repartizati pe grupe, a demonstrat că subiecții cu SCA+Mg prezintă mai frecvent semne de ateroscleroză periferică, mai frecvent manifestă cefalee și aură în debutul ischemiei, cefalee în timpul angorului pectoral, de asemenea mai frecvent se remarcă la ei anamnestice de fenomene coronariene, dar mai puțin fumează, comparativ cu subiecții cu sindrom coronarian acut fără cefalee. Subiecții cu sindrom coronarian acut și cefalee asociată (migrenă și/sau alte tipuri de cefalee) mai frecvent prezintă hipertensiune arterială, semnaleză că simt valorile crescute tensionale și la ei hipertensiunea arterială debutează la o vîrstă mai tînă, comparativ cu subiecții cu sindrom coronarian acut fără cefalee.

Pentru a evalua impactul factorilor de risc cardiovasculari, în apariția SCA a fost efectuată o analiză stratificată după criteriul de prezență a SCA. În analiză au fost incluși 110 pacienți cu sindrom coronarian acut „SCA pozitiv” și 140 de pacienți fără sindrom coronarian acut „SCA negativ”.

Vîrsta medie în grupa „SCA pozitiv” a fost de 53.78 ± 6.63 ani, comparativ cu 52.09 ± 7.86 ani în grupa „SCA negativ”, fără diferențe statistice semnificative între grupe.

Fumează 47.3% dintre subiecții grupei „SCA pozitiv” comparativ cu 30.7% în grupa „SCA negativ”, statistic semnificativ mai mulți subiecți cu SCA ($p<0.01$, $t=2.69$). Cantitatea de

țigări fumate a fost mai mare la subiecții „SCA pozitiv” comparativ cu cei „SCA negativ”, fiind de 30.49 ± 18.98 țigări pe zi vs. 22.60 ± 12.72 țigări pe zi, respectiv $p=0.023$.

Fibrilație atrială prezintă 4.3% dintre subiecți din grupa „SCA pozitiv” comparativ cu 14.3% în grupul „SCA negativ”, statistic semnificativ mai mulți pacienți cu SCA, comparativ cu cei fără sindrom coronarian acut ($p<0.01$, $t=2.82$).

Valorile tensionale sistolice în debutul ischemiei au fost 141.07 ± 38.61 mmHg la subiecții „SCA pozitiv”, comparativ cu 162.72 ± 22.84 mmHg la subiecții „SCA negativ”, ($p=0.014$).

Deci, subiecții cu sindrom coronarian acut sunt mai frecvent fumători, prezintă mai rar fibrilație atrială și valorile tensionale sistolice în debutul ischemiei au fost mai scăzute față de subiecții fără SCA.

Analiză prin regresie logistică.

Pentru a evalua particularitățile ale sindromului coronarian acut la subiecții cu migrenă și/sau alte tipuri de cefalee, a fost efectuată analiza prin regresie logistică. Această analiză permite să stabilim care sunt factorii ce determină apariția sindromului coronarian acut la subiecții noștri. Din motivul că studiul nostru este de tip caz-control, și nu epidemiologic, la generalizarea rezultatelor vorbim despre asociere, nu despre cauzalitate. Sindromul coronarian acut este numit variabila dependentă, iar variabilele ce ar putea influența această variabilă sunt numite variabile independente .

În scopul determinării posibilelor variabile independente a fost efectuată o analiză de corelație. În urma acestei analize, s-a observat că prezintă diferite grade de asociere cu următoarele variabile: diagnosticul de cefalee, prezența fumatului, durata fumatului, cantitatea de țigări fumate pe zi, anamneșticul de fenomene ischemice cerebrale, anamneșticul de fenomene ischemice coronariene, hipercolesterolemie, FA, S-nitrozotoli, AAT, nitriți (Tab.3.40).

Tab. 3.40. Analiza de corelație a parametrului sindrom coronarian acut

Parametru	Coeficientul de corelație (r)	P
Migrenă	0.238	0.000
Fumat	0.139	0.028
Durata fumatului	0.184	0.004
Numărul de țigări fumate/zi	0.200	0.002
Anamneza AVC	-0.125	0.048
Anamneza SCA	0.243	0.000
hipercolesterolemie	0.115	0.017
Fibrilație atrială	-0.171	0.007
S-nitrozotoli	-0.202	0.005
Nitriți	-0.155	0.032
AAT	0.160	0.028

Toate aceste variabile au fost incluse într-un model matematic în mod treptat, doar acele variabile care au trecut pragul de semnificație statistică. Astfel, în model au intrat doar variabilele cu cel mai mare impact asupra apariției sindromului coronarian acut, fiind responsabile de 64.7% din modificarea variabilei dependente (SCA). S-a demonstrat că sunt asociate cu apariția sindromului coronarian acut următoarele variabile independente: anamnestical de fenomene ischemice cerebrale (B= -1.184, OR=0.306, CI 95% [0.106-0.887], p=0.029), anamneză de fenomene ischemice coronariene (B= 1.918, OR=6.810, CI 95% [2.062-22.48], p=0.002), fibrilație atrială (B=- 2.59, OR=0.074, CI 95% [0.007-0.751], p=0.028), S nitrozotolioli (B= - 0.321, OR=0.725, CI 95% [0.588-0.894], p=0.003), nitriții (B= - 0.029, OR=0.971, CI 95% [0.945-0.998], p=0.038), alte tipuri de cefalee (B= - 1.178, OR=0.308, CI 95% [0.110-0.863], p=0.025) (Tab. 3.41).

Această analiză ne-a confirmat teza că apariția sindromului coronarian acut la subiecții din studiul dat este asociată cu anamnestical de fenomene ischemice cerebrale și coronariene, fibrilație atrială, alte tipuri de cefalee, S-nitrozotolioli, nitriți.

Tab. 3.41. Analiză prin regresie logistică a parametrului sindrom coronarian acut

Parametru	B	OR	95% CI	p
Anamnestical AVC	-1.184	0.306	0.106-0.887	0.029
Anamnestical SCA	1.918	6.81	2.062-22.48	0.002
Fibrilație atrială	-2.59	0.074	0.007-0.751	0.028
Alte cefalei	-1.178	0.308	0.110-0.863	0.025
S nitrozotolioli	-0.321	0.725	0.588-0.894	0.003
nitriți	-0.029	0.971	0.945-0.998	0.038

Cu excepția anamnesticalului de fenomene ischemice coronariene toate celelalte variabile independente sunt cu valoare negativă. Prezența lor scade gradul de probabilitate a apariției sindromului coronarian acut. Pentru a confirma această ipoteză este nevoie de un studiu mai detaliat tip cohortă.

Discuții:

Cefaleea și fenomenele ischemice cardiace. Cefaleea, ca eveniment major de prezentare a infarctului de miocard, este foarte rară, dar a fost raportată în câteva studii [145]. Într-un studiu de 150 de persoane cu angină pectorală 6% au manifestat cefalee concomitentă [146]. Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, criteriile pentru cefaleea cardiacă includ: cefalee agravată de exercițiu, „acompaniată” de greață și fenomene ischemice coronariene, ce se ameliorează la tratamentul SCA. Studii anterioare au evidențiat că cefaleea poate apărea nu numai în timpul efortului fizic, dar și în repaus [148-152, 288]. Conform acestor studii caracteristicile cefaleei cardiace pot fi diferite: unilaterală sau bilaterală, localizată sau iradiată, asociată sau fără cu durere retrosternală, ce se ameliorează la tratamentul ischemiei coronariene fără recurențe, cu excepția cazurilor de reocluzie. Pentru migrenă se păstrează același scenariu și

este greu de determinat dacă fenomenul ischemic cardiac este cauza unui acces de migrenă sau cauzat de migrenă [145]. Sunt câteva teorii ce ar explica mecanismul cefaleei cardiace: căile aferente ce transmit durerea de la inimă converg în regiuni ale sistemului nervos central, ce primesc informații de la diferite regiuni somatice [147, 289, 290], fenomenele ischemice coronariene provoacă scăderea debitului cardiac, ce poate duce la creșterea presiunii intracraniene, ceea ce poate explica cefaleea la tuse, efort fizic și activitate sexuală [147, 289], cefaleea este determinată de eliberarea de mediatori proinflamatori (bradikinină, serotonină, adenozină), ce cauzează vasodilatație.

În prezentul studiu au fost abordați subiecți cu sindrom coronarian acut și migrenă asociată sau alte tipuri de cefalei secundare, printre care și cefaleea cardiacă. Din cauza dificultăților de stabilire a diagnosticului cert de cefalee cardiacă și designului retrospectiv al studiului, acest tip de cefalee nu a putut fi descris separat. Subiecții au putut să-și reamintească dacă au avut sau nu cefalee în debutul fenomenelor ischemice cardiace. S-a constatat că subiecții cu sindrom coronarian acut și migrenă asociată au prezentat mai frecvent cefalee în debutul fenomenelor ischemice, asemănător cu subiecții din grupa cu accident vascular cerebral descris mai sus. De asemenea, au prezentat mai frecvent aură asociată cefaleei din debutul fenomenelor ischemice cardiace și cefalee ce acompaniază angorul pectoral.

Aceste rezultate nu au confirmare în studii internaționale din simplu motiv că nu au fost evaluate particularitățile de prezentare a pacienților cu SCA și migrenă. Un studiu clinic, realizat în Republica Moldova, a constatat că migrena poate fi un factor de risc netradițional pentru sindrom coronarian acut, iar migrenoșii fiind mai puțin afectați de hipertensiune anterior unui sindrom coronarian acut și tendința unui profil cardiovascular mai alterat [64].

În marea lor majoritate studiile au confirmat asocierea dintre migrenă, în special migrena cu aură, și fenomene ischemice cardiace, printre care: infarct de miocard, angină pectorală, deces prin boală ischemică coronariană, revascularizare coronariană [81].

Nici un studiu anterior nu a abordat problema evoluției sindromului coronarian acut la subiecții cu migrenă, studiul nostru fiind de pionierat în acest domeniu.

În studiul nostru s-a determinat că la subiecții cu sindrom coronarian acut și migrenă prezintă mai frecvent semne de ateroscleroză a vaselor periferice, mai des suferă de hipertensiune arterială, prezintă mai frecvent cefalee în debutul ischemiei cardiace, mai rar prezintă fibrilație atrială, comparativ cu pacienții cu sindrom coronarian acut cu alte/fără cefalee.

Concluzii la capitolul 3.

1. În studiul curent la pacienții cu *migrenă*, *accidentul vascular cerebral* debutează la o vârstă semnificativ mai tânără, în comparație cu pacienții *fără migrenă*, indicând un posibil rol agravant al migrenei asupra proceselor patofiziologice implicate în dezvoltarea ictusului ischemic cerebral.
2. Cercetarea noastră a constatat la pacienții din grupa *accident vascular cerebral și migrenă* aură vizuală - „scotoame” semnificativ mai frecvent, comparativ cu pacienții din grupa *sindrom coronarian acut și migrenă*, precum și cu cei din grupa *migrenă pură*.
3. În cercetarea curentă la pacienții cu *accident vascular cerebral și migrenă* s-a observat semnificativ mai frecvent cefalee la debut, în timpul și după accident cerebral ischemic, comparativ cu pacienții din grupa cu *accident vascular cerebral și alte cefalei*. Pacienții din grupa *sindrom coronarian acut și migrenă* au prezentat statistic semnificativ mai frecvent cefalee în debutul ischemiei, comparativ cu pacienții din grupa *sindrom coronarian acut și alte cefalei*.
4. La pacienții cu *migrenă*, indiferent de prezența sau absența accidentului vascular cerebral sau a sindromului coronarian acut s-a stabilit o afectare aterosclerotică a vaselor magistrale (artera carotidă comună, artera carotidă internă, artera cerebri media), statistic semnificativ mai frecventă (36.8%), în comparație cu pacienții cu alte cefalei și fără cefalee (16,2%, $p < 0.01$).
5. Cercetarea dată a stabilit că la pacienții cu *accident vascular cerebral și migrenă*, standardizați conform bazinului vascular afectat, s-a evidențiat un grad de dizabilitate motorie (după scala Rankin) semnificativ mai mare, în comparație cu pacienții cu *accidentul vascular cerebral și alte cefalei*, precum și față de pacienții din grupa *accidentul vascular cerebral fără cefalee*.
6. Lateralizare preponderent pe dreapta a acceselor de cefalee s-a constatat la pacienții din grupa cu *accident cerebral ischemic și migrenă*, comparativ cu pacienții din grupa cu *sindrom coronarian acut și migrenă*, fiind statistic semnificativ mai frecvent în grupa cu *accident vascular cerebral și migrenă*, comparativ cu grupa cu *sindrom coronarian acut și migrenă*.
7. În studiul nostru examinarea prin imagistică cerebrală a demonstrat ca la pacienții din grupa cu *accident vascular cerebral și migrenă* a predominat afectarea statistic semnificativ mai frecventă a emisferei drepte (87.5%), în raport cu pacienții din grupa *accident vascular cerebral și alte cefalei* și în grupa pacienților cu *accident vascular cerebral fără cefalee*.
8. La pacienții cu *accident vascular cerebral și migrenă* hipertensiunea arterială a debutat prin criză hipertensivă, comparativ cu pacienții din grupa cu *accident vascular cerebral și alte cefalee*, precum și cu pacienții din grupa cu *accident vascular cerebral fără cefalee*.

9. La pacienții din grupa cu *sindrom coronarian acut și cefalee* (migrenă și alte cefalei) hipertensiunea arterială debutează la o vârstă mai tânără, semnificativă statistic, comparativ cu pacienții din grupa *sindrom coronarian acut fără cefalee*.
10. Rezultatele cercetării clinice ne-a determinat să conchidem ca prezența migrenei, a aurei, aurei fără cefalee, a cefaleei în debutul ischemiei, intensitatea mai mare a acceselor de cefalee și abuzul medicamentos, prezența fenomenelor ischemice în anamneză și semnele de ateroscleroză a vaselor magistrale conduc la un grad de dizabilitate motorie mai înalt la pacienții, care au suferit accident vascular cerebral, ceea ce presupune prezența unor aspecte necunoscute în patofiziologia migrenei. Înșuși prezența migrenei este cauza unei dizabilitați mai mari.
11. În cercetarea noastră analiza prin regresie logistică a demonstrat că apariția sindromului coronarian acut este asociată cu anamnezicul de fenomene ischemice cerebrale și coronariene, fibrilație atrială, alte tipuri de cefalee, valorile serice de S-nitrozotoli, nitriți. Cu excepția anamnezicului de fenomene ischemice coronariene, toate celelalte variabile independente sunt cu valoare negativă și prezența lor scade gradul de probabilitate a apariției sindromului coronarian acut.

4. REZULTATELE STUDIULUI BIOCHIMIC AL DISFUNȚIEI ENDOTELIALE, STRESULUI OXIDATIV ȘI ACTIVITĂȚII ANTIOXIDANTE TOTALE LA SUBIECȚII CU MIGRENĂ ȘI FENOMENE ISCHEMICE

4.1 Particularitățile disfuncției endoteliale la subiecții cu migrenă și fenomene ischemice (cerebrale și/sau cardiace).

Disfuncția endotelială poate fi evaluată prin mai multe metode invazive sau non-invazive, cât și biochimice. Disfuncția endotelială este un factor de risc cardiovascular. Este o condiție patologică caracterizată prin afectarea vasodilatației endoteliale – dependentă, datorită scăderii biodisponibilității factorilor vasodilatatori și creșterea disponibilității factorilor vasoconstrictori endoteliali. Principalul factor vasodilatator eliberat de endoteliu este NO (oxidul nitric). Din motivul că se descompune în câteva secunde și nu poate fi detectat, atunci se evaluează factorii lui de descompunere: nitriții (NO^3^-) și nitrații (NO^2^-). În circulația sanguină nitriții sunt transformați de către hemoglobină în nitrați. Alte substanțe ce pot fi evaluate în serul sanguin sunt S-nitrozotoli – un grup de compuși considerați rezervor endogen circulant de NO, ce acționează ca vasodilatatori și donori de NO. Astfel scăderea nivelului factorilor vasodilatatori (nitriți/nitrați, S-nitrozotoli) sunt semne indirecte de disfuncție endotelială.

În cercetarea noastră ne-am propus să investigăm compușii oxidului nitric: S-nitrozotoli, nitrați, nitriți). De asemenea am investigat produșii obținuți în urma stresului oxidativ: AGE (Advanced glycation end products) – produse rezultate din glicarea proteinelor sau lipidelor ($\mu\text{M/L}$); AOPPs (Advanced oxidation protein products) – produse rezultate din oxidarea avansată a proteinelor ($\mu\text{M/L}$); DAM (dealdehida malonică) – aldehydă rezultată din degradarea acizilor polinesaturați ($\mu\text{M/L}$), fiind marker de peroxidare și stres oxidativ; cât și activitatea antioxidantă totală (AAT) măsurată în procente sau mM/L .

Pentru prima etapă analiza parametrilor derivaților de NO a fost efectuată pentru 8 grupe de cercetare ce au inclus 30 de pacienți din grupa AVC+Mg, 30 de pacienți din grupa AVC+alte cefalei, 20 de pacienți din grupa AVC fără cefalee, 30 de pacienți din grupa SCA+Mg, 30 de pacienți din grupa SCA+alte cefalei, 20 de pacienți SCA fără cefalee, 15 pacienți din grupa migrenă pură și 15 subiecți de control (sănătoși).

Parametrul de S-nitrozotoli a avut valoarea de $2.28 \pm 1.23 \mu\text{M/L}$ în grupa AVC+Mg, $2.29 \pm 1.34 \mu\text{M/L}$ în grupa AVC+alte cefalei, $4.77 \pm 1.43 \mu\text{M/L}$ în grupa AVC fără cefalee, $2.64 \pm 1.03 \mu\text{M/L}$ în grupa SCA+Mg, $3.08 \pm 1.48 \mu\text{M/L}$ în grupa SCA+alte cefalei, $1.96 \pm 1.28 \mu\text{M/L}$ în grupa SCA fără cefalee, $3.08 \pm 1.35 \mu\text{M/L}$ în grupa migrenă pură și $3.86 \pm 1.50 \mu\text{M/L}$ la subiecții de control. Cea mai mare valoare au obținut-o subiecții din grupa cu accident vascular cerebral fără cefalee, comparativ cu grupa AVC+Mg ($p=0.000$), cu grupa AVC+alte cefalei

($p=0.000$), grupa SCA+Mg ($p=0.000$), grupa SCA+alte cefalei ($p=0.000$), SCA fără cefalee ($p=0.000$) și grupul cu migrenă pură ($p=0.000$), dar nu și comparativ cu lotul de control.

Lotul de control are valori de S-nitrozotoli mai mari comparativ cu grupul AVC+alte cefalei ($p=0.007$), grupa AVC+Mg ($p=0.019$) și grupa SCA fără cefalee ($p=0.001$).

Această analiză ne demonstrează că în toate grupele de pacienți valorile de S-nitrozotoli sunt mai scăzute, comparativ cu grupa de control sănătoși cu excepția grupei cu AVC fără cefalee, dar diferența nu atinge semnificație statistică. Aceasta e o dovadă că toate grupele de pacienți au rezerve scăzute de S-nitrozotoli, biodisponibilitate micșorată de NO, care este vasodilatatorul principal endogen, ce ar sugera indirect prezența unei disfuncții endoteliale.

Valoarea nitriților în ser a fost de $80.15 \pm 5.21 \mu\text{M/L}$ în grupa AVC+Mg, $81.29 \pm 7.14 \mu\text{M/L}$ în grupa AVC+alte cefalei, $79.31 \pm 3.86 \mu\text{M/L}$ în grupul AVC fără cefalee, $79.50 \pm 6.11 \mu\text{M/L}$ în grupul SCA+Mg, $78.80 \pm 6.16 \mu\text{M/L}$ în grupul SCA+alte cefalei, $80.48 \pm 4.30 \mu\text{M/L}$ în grupa SCA fără cefalee, $77.46 \pm 6.40 \mu\text{M/L}$ în grupa migrenă pură și $90.80 \pm 12.27 \mu\text{M/L}$ la subiecții de control. Valoarea cea mai mare s-a constatat la subiecții de control, comparativ cu subiecții cu AVC+Mg ($p=0.000$), pacienții cu AVC+alte cefalei ($p=0.000$), subiecții cu AVC fără cefalee ($p=0.000$), subiecții cu SCA+Mg ($p=0.000$), subiecții cu SCA+alte cefalei ($p=0.000$), ca și cei cu SCA fără cefalee ($p=0.000$), subiecții cu migrenă pură ($p=0.000$).

Valoarea nitraților în ser a fost de $22.45 \pm 10.64 \mu\text{M/L}$ în grupa AVC+Mg, $24.81 \pm 22.30 \mu\text{M/L}$ în grupa AVC+alte cefalei, $18.79 \pm 5.32 \mu\text{M/L}$ în grupul AVC fără cefalee, $22.37 \pm 10.25 \mu\text{M/L}$ în grupa SCA+Mg, $18.24 \pm 6.00 \mu\text{M/L}$ în grupa SCA+alte cefalei, $20.23 \pm 7.31 \mu\text{M/L}$ în grupa SCA fără cefalee, $26.02 \pm 17.20 \mu\text{M/L}$ în grupa migrenă pură și $33.67 \pm 13.37 \mu\text{M/L}$ la subiecții de control. Valoarea cea mai mare de nitrați s-a constata la subiecții de control, deosebindu-se statistic semnificativ comparativ cu subiecții cu AVC fără cefalee ($p=0.024$) și pacienții cu SCA+alte cefalei ($p=0.006$).

Pentru o evaluare detaliată a parametrilor disfuncției endoteliale au fost efectuate câteva analize de stratificare. Pentru prima etapă printre subiecții lotului de studiu au fost selectați doar cei cu migrenă și repartizați pe grupe pentru analiză.

Au fost incluși în analiză 30 de pacienți din grupa AVC+Mg, 30 de pacienți din grupa SCA+Mg și 15 pacienți cu migrenă pură. Valorile S- nitrozotiolilor, nitraților și nitriților au fost comparate între ele (Tab.4.1). S-a demonstrat că subiecții cu accident vascular cerebral și migrenă au valoarea cea mai mică de S-nitrozotoli comparativ cu subiecții cu SCA+Mg ($p=0.000$) și migrenă pură ($p=0.000$). Valorile parametrilor nitriți și nitrați nu prezintă diferențe statistic semnificative între grupe.

Tab. 4.1. Valorile derivaților NO la subiecții cu migrenă repartizați în grupe de investigare

Parametru	AVC +Mg (30p)	SCA+Mg (30p)	Migrenă pură (15p)	P
S-nitrozotoli	2.28±1.23	2.64±1.03	3.08±1.35	½, 1/3= 0.0000
nitrați	80.15±5.21	79.50±6.11	77.46±6.40	
nitriți	22.45±10.64	22.37±10.25	26.02±17.20	

Analiza stratificată a subiecților cu migrenă – 75 de pacienți „migrenă-pozitiv” comparativ cu 115 fără migrenă „migrenă-negativ”, a evidențiat că cei cu migrenă prezintă valori de S- nitrozotoli mai scăzute, comparativ cu subiecții ce nu prezintă migrenă (2.64±1.48 μM/L grupa „migrenă-pozitiv” vs. 3.58± 1.59 μM/L grupul „migrenă-negativ”, p=0.000). Valorile pentru nitrați și nitriți nu prezintă diferențe statistic semnificative (Tabelul A 9.1).

Astfel, subiecții cu migrenă prezintă valori statistic semnificative mai scăzute comparativ cu cei fără migrenă pentru S-nitrozotoli, adică rezerve scăzute de NO circulant.

Pentru etapa ulterioară subiecții din lotul de studiu au fost repartizați în patru grupe după prezența cefaleei și tipul ei. În analiză au fost incluși 55 de pacienți fără cefalee, 45 de pacienți cu migrenă cu aură, 30 de pacienți cu migrenă fără aură și 60 de pacienți cu alte tipuri de cefalee. Valoarea S-nitrozotoliilor în grupa subiecților fără cefalee a fost de 3.58±1.62 μM/L, grupa migrenă cu aură – 2.57±1.43 μM/L, grupa migrenă fără aură – 3.57±1.57 μM/L și grupa de subiecți cu alte tipuri de cefalee a fost de 2.84±1.61 μM/L, statistic semnificativ mai scăzută la subiecții cu MA, comparativ cu cei fără cefalee (p=0.003) și cei cu MO (p=0.016). Valorile pentru nitrați și nitriți n-au manifestat diferențe statistic semnificative (Tabelul A 9.2).

Analiza ulterioară a inclus 135 de pacienți cu cefalee în grupa „cefalee-pozitiv” și 55 de pacienți fără cefalee în grupul „cefalee-negativ”. Valoarea pentru S-nitrozotoli a fost de 2.59 ±1.52 μM/L în grupul „cefalee-pozitiv” comparativ cu 3.18±1.59 μM/L în grupul „cefalee-negativ” statistic semnificativ mai scăzută la cei cu cefalee, comparativ cu cei fără cefalee (p=0.020). Valoarea nitraților a fost de 74.69±11.16 μM/L în grupa „cefalee-pozitiv”, comparativ cu 79.66±6.23 μM/L în grupa „cefalee-negativ”, fiind statistic semnificativ mai scăzută la cei cu cefalee, comparativ cu cei fără cefalee (p=0.003). Valorile pentru nitriți nu prezintă diferențe statistic semnificative (Tabelul A 9.3).

Etapă următoare a inclus examinarea a 44 de pacienți cu migrenă cu aură în grupa „migrenă cu aură pozitiv” și 146 de pacienți „migrenă cu aură negativ”. Valoarea de S-nitrozotoli a fost de 2.83±1.54 μM/L în grupa „migrenă cu aură pozitiv” comparativ cu 3.60±1.64 μM/L în grupul „migrenă cu aură negativ”, fiind statistic semnificativ mai scăzută la subiecții cu migrenă cu aură, comparativ cu ceilalți pacienți (p=0.005). Valoarea nitraților a fost de 77.63±8.81 μM/L în grupa „migrenă cu aură pozitiv”, comparativ cu 80.18 ±5.75 μM/L

în grupa „migrenă cu aură negativ”(p=0.026). Valorile pentru nitriți nu prezintă diferențe statistic semnificative (Tabelul A. 9.4).

Pentru etapa ulterioară din lotul de studiu au fost selectați subiecții cu AVC repartizați în grupe: 30 de pacienți cu AVC+Mg, 30 de pacienți cu AVC+alte cefalei și 20 de pacienți cu AVC fără cefalee. Valoarea de S-nitrozotoli a fost de 2.28±1.23 μM/L în grupa AVC+Mg, 2.29±1.34 μM/L în grupa AVC+alte cefalei și 4.77±1.43 μM/L în grupa AVC fără cefalee, fiind statistic semnificativ mai mare la subiecții cu AVC fără cefalee, comparativ cu cei cu AVC+Mg (p=0.000) și subiecții cu AVC+alte cefalei (p=0.000). Valorile pentru nitrați și nitriți nu prezintă diferențe statistic semnificative între grupe (Tab.4.2).

Tab. 4.2. Valorile derivaților NO la subiecții stratificați după prezența AVC ischemic

Parametru	AVC+Mg N=30p	AVC+ alte cefalei N=30p	AVC fără cefalee N=20p	P
S-nitrozotoli	2.28±1.23	2.29±1.34	4.77±1.43	½, 1/3= 0.000
Nitrați	80.15±5.21	81.29±7.14	79.31±3.86	>0.05
Nitriți	22.45±10.64	24.81±22.30	18.79±5.32	>0.05

Subiecții cu accident vascular cerebral și cefalee asociată (migrenă și/sau alte tipuri de cefalee) prezintă valori scăzute de S-nitrozotoli, comparativ cu cei cu accident vascular cerebral fără cefalee.

Stratificarea subiecților în pacienți cu accident vascular cerebral și cei fără accident vascular cerebral a determinat introducerea în analiză a 80 de pacienți cu accident vascular cerebral în grupa „AVC pozitiv” și 110 fără accident vascular cerebral în grupa „AVC negativ”. Valoarea pentru S-nitrozotoli și nitriții nu prezintă diferențe statistice între grupe. Valoarea nitraților a fost de 76.66±9.42 μM/L la subiecții grupei „AVC pozitiv”, comparativ cu 80.37±5.73 μM/L la subiecții „AVC negativ”, fiind statistic semnificativ mai scăzută la subiecții cu accident vascular, față de cei fără AVC (p=0.002) (Tabelul A 9.5).

Subiecții care au suportat accident vascular cerebral prezintă valori scăzute de nitrați, comparativ cu cei fără accident vascular cerebral.

Analiza ulterioară a selectat din lotul general doar subiecți ce au suportat SCA, repartizați în grupe de cercetare. În investigație au fost implicați 30 de pacienți cu SCA+Mg, 30 de pacienți cu SCA+alte cefalee și 20 de pacienți cu SCA fără cefalee. Valorile pentru S-nitrozotoli au fost de 2.64±1.03 μM/L în grupa SCA+Mg, 3.08±1.48 μM/L în grupa SCA+alte cefalei, 1.96±1.28 μM/L în grupa SCA fără cefalee, fiind mai mare la subiecții cu SCA+alte cefalei, comparativ cu cei cu SCA fără cefalee (p=0.010) (Anexa 9, tab. 9.6).

La stratificarea subiecților în cei cu și fără sindrom coronarian acut s-au obținut două grupe: 80 de pacienți în grupa „SCA pozitiv” și 110 pacienți în grupa „SCA negativ”. Valoarea de S-nitrozotolioli a fost de $2.63 \pm 1.33 \mu\text{M/L}$ în grupa „SCA pozitiv” și $3.28 \pm 1.71 \mu\text{M/L}$ în grupa „SCA negativ”, fiind statistic semnificativ mai mică la subiecții cu sindrom coronarian acut, comparativ cu cei fără ($p=0.005$). Valoarea de nitriți a fost de $20.29 \pm 8.24 \mu\text{M/L}$ în grupa „SCA pozitiv” și $24.45 \pm 15.73 \mu\text{M/L}$ în grupa „SCA negativ”, fiind statistic semnificativ mai mică la subiecții cu sindrom coronarian acut ($p=0.038$). Valoarea pentru nitrați nu a realizat diferențe statistic semnificative (Tabelul A 9.7).

Analiza efectuată a demonstrat valori scăzute de S-nitrozotolioli, nitriți și nitrați la subiecții cu cefalee, în special MA, la cei care au suportat AVC și SCA și subiecții care îmbină ambele patologii – accident vascular cerebral și migrenă asociată. Valorile scăzute de compuși ai NO sunt semne indirecte de disfuncție endotelială.

Tab. 4.3. Analiza de corelație a parametrului de valoare a S-nitrozotoliolilor în lotul general

Parametru	Coeфициent de corelație (r)	P
Migrena pozitiv	0.287	0.000
Aura	0.196	0.007
Cefalee	0.167	0.021
Migrena cu aura	0.204	0.005
Migrena fără aură	0.147	0.043
Fumat	-0.189	0.009
Cantitatea fumatului	-0.228	0.002
Durata fumatului	-0.198	0.006
Alcool	0.159	0.029
Hipercolesterolemie	0.218	0.003
SCA	-0.205	0.005
Vârsta debut cefalee	-0.173	0.044
Durata acceselor	0.229	0.007
Intensitatea acceselor	0.259	0.002

Pentru a evalua factorii ce pot fi asociați cu derivații oxidului nitric, s-a recurs la efectuată o analiză de corelație. S-a stabilit că S-nitrozotolioli corelează statistic semnificativ cu: prezența migrenei, prezența aurei, prezența oricărui tip de cefalee, migrena cu aură, migrena fără aură, fumatului, cantitatea de țigări fumate pe zi, durata fumatului, consumul de alcool, prezența de hipercolesterolemie, prezența de sindrom coronarian acut, vârsta de debut a cefaleei, durata acceselor de cefalee și intensitatea acceselor (Tab. 4.3, Fig. 4.1, 4.2).

După cum se vede din tabel, corelația dintre nivelul de S-nitrozotolioli și fumat, prezența SCA și vârsta de debut a cefaleei au conotație negativă, iar odată cu creșterea acestor parametri are loc scăderea cantității de S-nitrozotolioli în sângele pacienților. Prezența migrenei, în special cu aură, determină creșterea cantității de S-nitrozotolioli, ceea ce sugerează rolul NO în dezvoltarea accesului de cefalee și corelează cu durata și intensitatea acceselor.

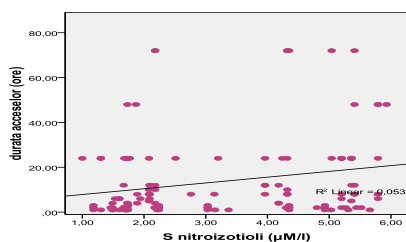


Fig. 4.1. Corelația dintre valoarea S-nitrozotiolilor și durata acceselor de cefalee în lotul general de cercetare.

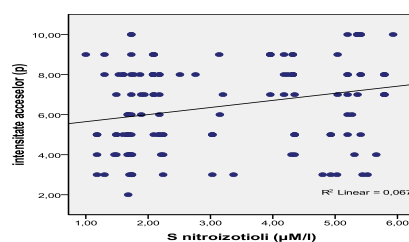


Fig. 4.2. Corelația valorii S-nitrozotiolilor cu intensitatea acceselor de cefalee la subiecții din lotul general.

Pentru etapa ulterioară analiza de corelație a fost efectuată cu stratificarea lotului după criteriul de prezență a migrenii. S-a determinat că la subiecții fără migrenă valoarea S-nitrozotoli corelează statistic semnificativ cu numărul de țigări fumate în zi și valoarea colesterolului, iar la subiecții cu migrenă corelează cu frecvența utilizării medicației analgezice (Tab. 4.4, Figura 4.3, 4.4).

Tab. 4.4. Analiza de corelație a valorii S nitrozotiolilor la subiecții stratificați după prezența migrenii

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>fără migrenă</i>		
Numărul de țigări fumate/zi	-0.222	0.017
Colesterol	-0.199	0.049
<i>cu migrenă</i>		
Frecvența medicației	-0.254	0.028

Pentru toți parametrii evaluați corelația atinge semnificație statistică, dar cu sens negativ, deci la creșterea utilizării medicației analgezice scade cantitatea de S-nitrozotoli în sânge și, respectiv, biodisponibilitatea oxidului nitric, cel mai cunoscut vasodilatator (fig. 4.5).

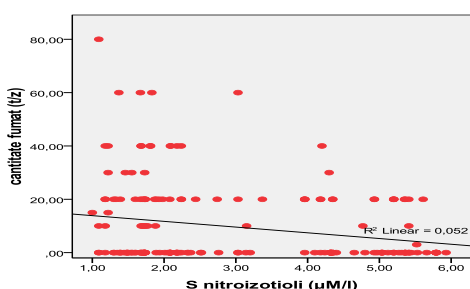


Fig. 4.3. Corelația negativă dintre valoarea S-nitrozotiolilor și cantitatea de țigări fumate în zi la subiecții fără migrenă

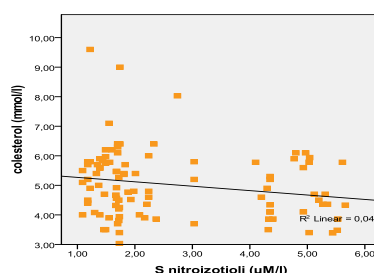


Fig. 4.4. Corelația negativă dintre valoarea S-nitrozotiolilor și cantitatea de colesterol la subiecții fără migrenă din lotul de studiu

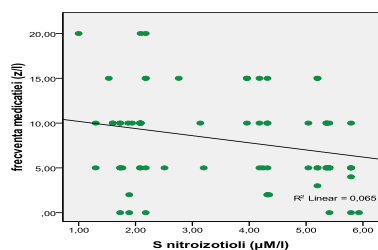


Fig. 4.5. Corelația negativă dintre valoarea S-nitrozotiolilor și frecvența utilizării medicației analgezice la subiecții cu migrenă.

Pentru etapa ulterioară analiza de corelație a fost efectuată prin stratificarea subiecților din lotul general de studiu conform criteriului de sex. S-a constatat că la bărbați valoarea S-nitrozotiolilor corelează statistic semnificativ cu intensitatea acceselor de cefalee, durata fumatului, cantitatea de țigări fumate în zi, valoarea TAS (Tab. 4.5, Fig. 4.6, 4.7).

Tab. 4.5. Analiza de corelație a S-nitrozotiolilor la bărbați

Parametru	Coeficient de corelație	P
Intensitatea acceselor	0.343	0.008
Durata fumatului	-0.238	0.031
Cantitate fumat	-0.275	0.012
TAS	0.330	0.004

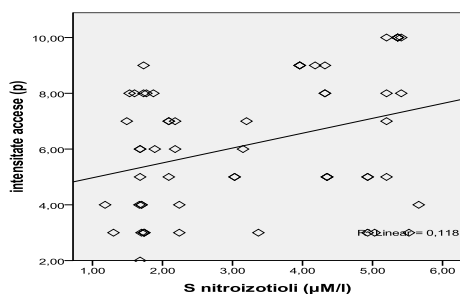


Fig. 4.6. Corelația valorii S-nitrozotiolilor cu intensitatea acceselor de cefalee la bărbații din lotul de studiu.

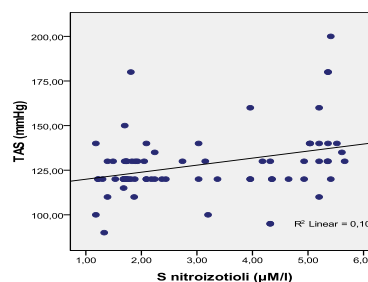


Fig. 4.7. Corelația dintre valoarea S-nitrozotiolilor și TAS la bărbați.

La femei valoarea S-nitrozotiolilor corelează statistic semnificativ cu vârsta de debut a cefaleei, durata acceselor de cefalee, cantitatea de țigări fumate în zi, frecvența contracțiilor cardiace și valoarea tensiunii arteriale în timpul ischemiei (Tab. 4.6, Fig. 4.8, 4.9).

Tab. 4.6. Analiza de corelație a valorii S-nitrozotiolilor la femeile din lotul de studiu

Parametru	Coeficient de corelație	P
Vârsta debut cefalee	-0.242	0.035
Durata acceselor	0.264	0.021
Cantitatea fumat	-0.212	0.027
FCC	-0.295	0.044
HTA ischemie	0.343	0.008

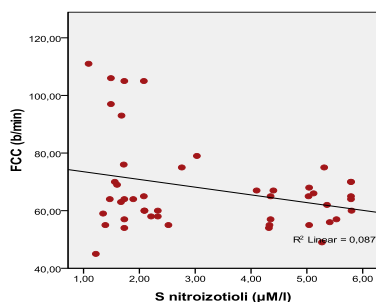


Fig. 4.8. Corelația dintre valoarea S-nitrozotoliilor și frecvența contracțiilor cardiace la femei.

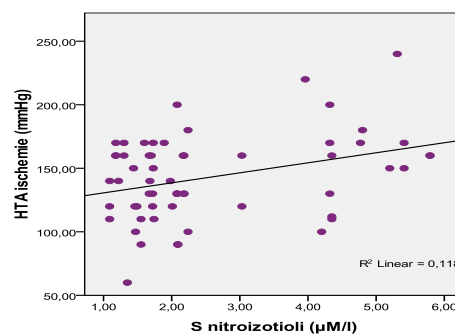


Fig. 4.9. Corelația dintre valoarea S-nitrozotoli și valoarea TA în timpul ischemiei la femeile din lotul de investigație.

Pentru etapa ulterioară lotul general de studiu a fost stratificat după categorii de vîrstă: pînă la 45 de ani și după 45 de ani. S-a determinat că pînă la 45 ani valoarea S-nitrozotoliilor corelează statistic semnificativ cu vîrsta de debut a HTA și greutatea corporală, iar după 45 de ani - cu vîrsta de debut a cefaleei, durata și intensitatea acceselor de cefalee, durata fumatului și cantitatea de țigări fumate în zi (Tab. 4.7, Fig. 4.10).

Tab. 4.7. Analiza de corelație a parametrului S-nitrozotoli în lotul stratificat după categorii de vîrstă

Parametru	Coefficient de corelație	P
<i>pînă la 45 ani</i>		
Vîrsta debut HTA	0.864	0.001
Greutatea corporală	-0.393	0.047
<i>după 45 ani</i>		
Vîrsta debut cefalee	-0.189	0.046
Durata acceselor	0.214	0.024
Intensitatea acceselor	0.272	0.004
Durata fumatului	-0.176	0.025
Cantitatea fumatului	-0.221	0.005

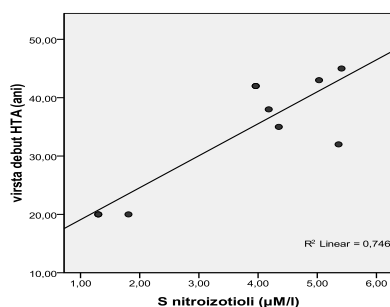


Fig. 4.10. Corelația dintre valoarea S-nitrozotoli și vîrsta de debutul HTA la persoane pînă la 45 de ani din lotul general.

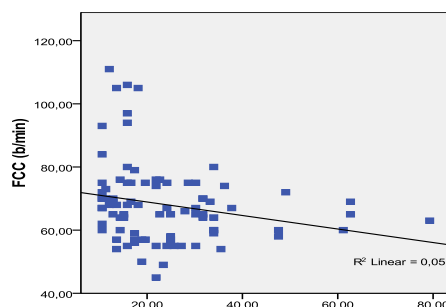


Fig. 4.11. Corelație negativă dintre FCC și cantitatea de nitriți la subiecții investigați.

Analiza de corelație efectuată a demonstrat că nivelul de S-nitrozotoli în sînge scade în prezența fumatului, sindromului coronarian acut și odată cu creșterea vîrstei de debut a cefaleei

în lotul general, la subiecții cu migrenă-odată cu creșterea frecvenței utilizării medicației analgezice, la subiecții pînă la 45 de ani – odată cu creșterea greutateii corporale. Corelează pozitiv nivelul de S-nitrozotoli cu prezența cefaleei, migrenei, migrenei cu aură odată cu creșterea intensității și duratei acceselor de cefalee.

Nitriții corelează statistic cu: hipercolesterolemie, prezența sindromului coronarian acut, sexul pacientului, hipertensiunea arterială, frecvența contracțiilor cardiace (Tab. 4.8, Fig. 4.11).

Tab. 4.8. Analiza de corelație a valorii nitriților la subiecții din lotul general

Parametru	Coeficient de corelație (r)	P
Hipercolesterolemie	0.148	0.042
SCA	-0.155	0.032
Sex	0.153	0.038
HTA	-0.163	0.025
FCC	-0.224	0.036

Prezența sindromului coronarian acut, a hipertensiunii arteriale și creșterea frecvenței contracțiilor cardiace influențează micșorarea nivelului seric de nitriți.

Analiza de corelație cu stratificarea subiecților după criteriul de prezență a migrenei și sex nu a identificat asocieri statistic semnificative dintre nivelul de nitriți în sângele subiecților examinați și alți parametri evaluați. Stratificarea după categorii de vîrsta ne-a orientat spre ideea că la subiecții de pînă la 45 de ani nivelul de nitriți în sânge corelează statistic semnificativ cu valoarea de trigliceride, iar la cei de după 45 ani- cu greutatea corporală și FCC cardiace (Tab.4.9).

Tab. 4.9. Analiza de corelație a parametrului de cantitate a nitriților stratificată după categorii de vîrsta

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>pînă la 45 ani</i>		
Trigliceride	0.469	0.032
<i>după 45 ani</i>		
Greutate corporală	-0.164	0.036
FCC	-0.252	0.027

La subiecții tineri (pînă la 45 de ani) odată cu majorarea de trigliceride sanguine, crește și cantitatea de nitrați în sânge, iar după 45 de ani, odată cu creșterea în greutate sau a FCC, are loc scăderea cantității de nitrați în sânge.

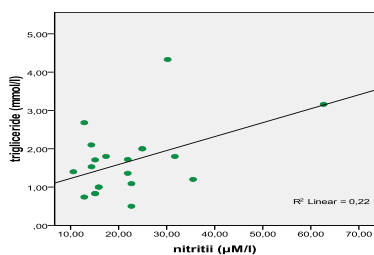


Fig. 4.12. Corelația dintre nivelul de nitriți în sânge și cantitatea de trigliceride la subiecții de pînă la 45 de ani.

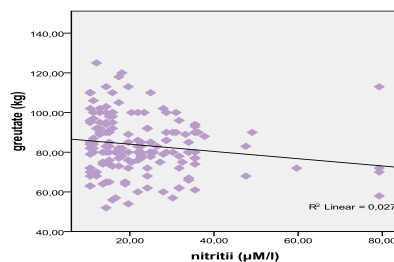


Fig. 4.13. Corelația inversă dintre nivelul și cantitatea de nitriți în sânge și greutatea corporală.

Analiza de corelație a demonstrat că prezența sindromului coronarian acut, a hipertensiunii arteriale, creșterea frecvenței contracțiilor cardiace, iar după 45 de ani și a greutății corporale, determină scăderea valorilor de nitriți în sânge.

Nitrații corelează statistic în lotul general cu prezența cefaleei, hipercolesterolemia, prezența hipertensiunii arteriale, prezența de accident vascular cerebral. La stratificarea după criteriul de prezență a migrenei, doar la subiecții cu migrenă nivelul de nitrați în sânge corelează statistic semnificativ cu durata acceselor de cefalee. Etapa de stratificare după criteriul de sex a arătat că la femei cantitatea de nitrați corelează cu scala de dizabilitate Rankin, iar la bărbați nu prezintă asocieri statistic semnificative. Când au fost separați pe categorii de vîrsta, s-a constatat că la subiecții de pînă la 45 de ani nivelul seric de nitrați corelează statistic semnificativ cu cantitatea de trigliceride (Tab.4.10).

Tab. 4.10. Analiza de corelație a parametrului cantitatea de nitrați

Parametru	Coeficient de corelație (r)	P
<i>General</i>		
Hipercolesterolemie	0.153	0.035
Cefalee	0.274	0.000
HTA	0.234	0.001
AVC	0.222	0.002
<i>cu migrenă</i>		
Durata acceselor	0.259	0.028
<i>Femei</i>		
Scala Rankin	0.297	0.047
<i>pînă la 45 de ani</i>		
Trigliceride	0.453	0.038

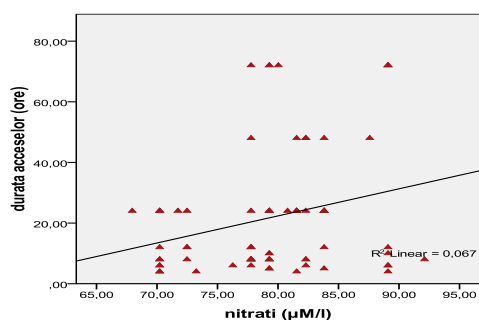


Fig. 4.14. Corelația dintre cantitatea de nitrați și durata acceselor de cefalee la subiecții cu migrenă.

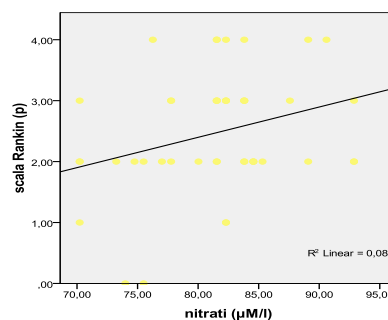


Fig.4.15. Corelația dintre cantitatea de nitrați și scala Rankin la femei.

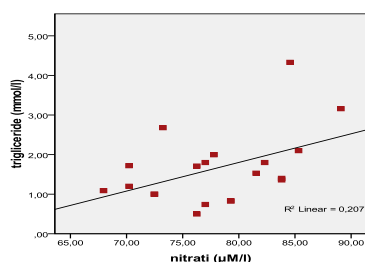


Fig. 4.16 Corelația dintre valoarea nitraților și trigliceridelor la subiecții de pînă la 45 de ani.

Toți parametri analizați prezintă corelație pozitivă, deci la prezența cefaleei, hipertensiunii arteriale, accidentului vascular cerebral, creșterea nivelului seric de colesterol, odată cu creșterea duratei acceselor cefalalgice, la subiecții cu migrenă și a gradului de dizabilitate la femei, are loc majorarea nivelului de nitrați în sînge (Figurile 4.14, 4.15, 4.16).

Discuții:

Disfuncția endotelială este o stare patologică a endoteliului, caracterizată prin scăderea biodisponibilității agenților dilatatori (NO) și creșterea disponibilității agenților constrictori. La persoanele cu migrenă a fost identificată în endoteliu o concentrație sporită de radicali liberi (OH^- , O_2^- , H_2O_2), care, de rînd cu hipertensiunea arterială, constituie un factor suplimentar de afectare, avînd rolul de potențare a procesului de aterogeneză [177]. Cu alte cuvinte, disfuncția endotelială, în afară de deficiențe în procesul de vasodilatație endotelium-dependentă, include, de asemenea, o anumită stare de "activare endotelială", care se caracterizează printr-un mediu proinflamator, proliferativ, procoagulant și formare de cheaguri, precum și suprimarea substanțelor anticoagulante, toate acestea favorizînd anumite etape de aterogeneză [176]. Avînd în vedere această relație dintre disfuncția endotelială și ateroscleroză, este probabil că starea funcției endoteliale ar putea să reflecte tendința dezvoltării bolii aterosclerotice și, astfel, apariția disfuncției endoteliale poate servi ca un marker al unui profil/prognoză CV nefavorabil [176]. O consecință recunoscută a disfuncției endoteliale este inflamația neurogenă aseptică, concepută ca

o axiomă în patogeneza migrenei [291]. Puține studii demonstrează asocierea între migrenă și markerii inflamatori, dar multe studii evidențiază eficiența agenților antiinflamatori (aspirină, ibuprofen, Cox-2) în tratamentul migrenei [291]. Se cunosc circa de 20 de studii referitoare la asocierea dintre migrenă și disfuncția endotelială, ce au inclus de la 7 la 1422 de subiecți. 5 studii au scos în evidență nivelul crescut de nitrați/nitriți în urină sau plasmă comparativ cu lotul de control [183-185, 276] (Rodriguez - Osorio, 2012; Uzar, 2011; Gruber, 2010; Ciancarelli, 2003), pe când alte două studii nu au determinat diferențe între grupe [187, 188]. (Silva, 2007; Fidan, 2006).

Cercetarea efectuată de Rodriguez- Osorio în 2012 [183] a inclus 70 de participanți. Din studiu au fost excluși subiecții cu patologii cardiovasculare, hipertensiune arterială, diabet zaharat, hipercolesterolemie, fumat, obezitate. S-au demonstrat valori majorate de nitrați/nitriți la migrenoși, comparativ cu lotul de control, fără diferențe între subgrupe.

Studiul lui Uzar și colab. [184] (2011) a inclus 90 de de participanți. Au fost excluși subiecții cu patologie cardiovasculară, hipertensiune și diabet zaharat, medicație pentru profilaxia migrenei. S-au determinat valori crescute de nitrați și nitriți la subiecții cu migrenă, comparativ cu lotul de control, fără diferențe între subgrupe.

Gruber și colaboratorii [185] (în 2010) au efectuat un studiu ce a inclus 130 de subiecți cu migrenă. Criteriile de excludere au fost infecțiile. S-au descoperit niveluri înalte de nitrați atât la subiecții cu migrenă, cât și la cei cu migrenă cu aura, comparativ cu lotul de control. Același rezultat a fost obținut în studiul lui Tietjen și autorii [54] (2009), ce a inclus 175 de subiecți cu migrenă, excluși fiind subiecții cu patologie cardiovasculară, vasculite, lupus.

Studiile realizate de Silva în 2007 [187] și Fidan în 2006, [188] ce au inclus 75 și respectiv 50 de subiecți cu migrenă, fără criterii de excludere, nu au identificat diferențe între nivelul nitraților/nitriților la migrenoși și subiecții de control. Studiile ce aparțin lui Ciancarelli în 2003, [276] și lui D`Amico în 2002 [189] care includ respectiv 73 și 74 de subiecți cu migrenă, au determinat niveluri crescute de nitrați și nitriți, comparativ cu subiecții de control.

Studiul nostru vizează pacienți cu migrenă și fenomene ischemice cerebrale și cardiace, și nu a exclus alte comorbidități, pacienții fiind examinați interictal, și nu în acces, din care motiv datele nu pot fi generalizate pe un eșantion mai mare. S-a demonstrat că atât la subiecții cu accident vascular ischemic și migrenă asociată, cât și la cei cu sindrom coronarian acut și migrenă asociată valorile derivaților oxidului nitric sunt scăzute, ceea ce înseamnă că producerea lor este limitată sau probăm consum excesiv, iar în consecință scade biodisponibilitatea NO cu limitarea funcțiilor de vasodilatație, caracteristice acestei molecule, și promovarea procesului de aterogeneză. Cantitatea de nitrați/nitriți prezintă mai puține diferențe

statistic semnificative comparativ cu S-nitrozotiolii, ceea ce coroborează studiile anterioare ce nu au reușit să formuleze concluzii elocvente: unele studii au determinat valori majorate de nitriți/nitrați la subiecții cu migrenă [183, 184, 186, 189] (Rodriguez, 2012; Uzar, 2011, Ciancarelli, 2003, D-amico, 2002), altele au depistat valori minore (Gruber, 2010; Tietjen, 2009) [83, 185], altele nu au evidențiat diferențe (Silva, 2007, Fidan, 2006) [187, 188], iar unii autori au constatat niveluri avansate de nitrați și scăzute de nitriți (Gruber, 2010) [185]. Aceste diferențe majore se datorează tehnicilor diferite de evaluare a derivaților oxidului nitric (în sânge, urină, trombocite) atât în perioada ictală sau interictală, cât și excluderea subiecților cu comorbidități Perko (2011) [193] și Vanmolkot (2010) [194] nu au determinat afectarea funcției endoteliale la subiecții cu migrenă fără comorbidități.

Toate aceste cercetări pot fi clasificate în două grupe mari: cele care sugerează că migrena provoacă disfuncție endotelială și cele care consideră că disfuncția endotelială provoacă migrenă [292].

Prima grupă se axează pe ideea că fiecare acces de migrenă se asociază cu afectarea vasculară, hemodinamică și cea a barierei hematoencefalice (hipoxie, inflamație, modificarea diametrului vascular), ce provoacă afectarea endoteliului vascular [292].

A doua grupă semnaleză că patologiiile comorbide (hipertensiunea, diabetul zaharat, fumatul) și factorii genetici, ce duc la disfuncția endotelială predispun către migrenă [293]. Un indice indirect ce ne sugerează ideea că disfuncția endotelială, favorizează migrena este faptul că medicamentele, cum ar fi: inhibitorii canalelor de Ca, ai enzimei de conversie și ai receptorilor angiotensinei, cunoscuți ca amelioratori de disfuncție endotelială, sunt pe larg utilizate pentru profilaxia migrenei [83, 192].

Lee și colaboratorii prezintă dovezi pentru o altă posibilă legătură între migrenă și boala vasculară. Este vorba de o capacitate redusă de autoreparare endotelială [217]. În acest studiu cercetătorii au măsurat nivelul de EPC ((Endothelial Progenitor Cells)- celulele precursorare endoteliale), folosind citometria de flux la pacienții cu MA, MO și grupa de sănătoși. Ei au constatat niveluri mai scăzute de EPC la pacienții cu migrenă și, în special, la cei cu aură, precum și markeri pronunțați de îmbătrânire a EPC și scăderea capacităților migratoare. Aceste rezultate au fost interpretate ca fiind legate de inflamația cronică în migrenă și ca un semn de risc mai mare cardiovascular la acești pacienți, în comparație cu grupa de sănătoși [217]. Alt studiu [183] a comparat pacienții cu migrenă (în timpul perioadei interictale) și grupul de control într-un design de caz-control. Constatările au fost similare cu cele din studiul lui Lee, numărul de EPC a fost redus la pacienții cu migrenă, acesta fiind un indice de alterare endotelială [183]. Autorul unui studiu recent [218] a ajuns la concluzia că la pacienții cu migrenă există un

număr mai mare de EPC activate decât în grupa de control, ceea ce ar putea fi considerat ca un marker pentru leziunile vasculare la pacienții cu migrenă. Studiul nu diferențe semnificative între pacienții migrenosi cu sau fără aură [218].

Rolul oxidului nitric în timpul acceselor de migrenă a fost sugerat demult, dar nu a fost confirmat. S-a presupus că modificările hemodinamice din timpul acceselor de migrenă pot fi relaționate cu alterarea activității oxidului nitric. Oxidul nitric poate provoca vasodilatația cerebrală în timpul accesului [186]. Unii autori cred că NO este un mediator al inflamației neurogene a vaselor cerebrale, ce poate genera cefalee. NO poate excita și sintetiza aferențele perivasculare [294]. S-a constatat că NO joacă un rol de modulare a proceselor biologice, cum ar fi vasodilatația în cadrul accesului de migrenă [223]. Aceste studii au abordat pacienți cu migrenă în timpul acceselor și au determinat cantitatea de NO prin metode indirecte: dilatarea vaselor cerebrale, măsurată prin doppler. Dacă vasodilatarea se producea înseamnă că erau cantități suficiente de derivați NO, dacă nu -atunci avem disfuncție endotelială.

Autorii acestor studii au convingerea că în timpul accesului de migrenă crește cantitatea de derivați de NO, ce sensitizează aferențele perivasculare și produce vasodilatația, responsabilă pentru caracterul pulsatil al durerii.

În studiul nostru nu a fost posibilă evaluarea cantității de derivați ai oxidului nitric în timpul accesului de migrenă, dar se poate presupune că există o asocieră pozitivă dintre prezența migrenei cu aură și creșterea cantității de NO doar la subiecții cu migrenă, aceste date corelând cu durata și frecvența acceselor de cefalee.

4.2 Particularitățile stresului oxidativ și activității antioxidante totale la subiecții cu migrenă și fenomene ischemice (cerebrale și/sau cardiace).

Stresul oxidativ este un proces pathologic, ce promovează disfuncția endotelială. În urma stresului oxidativ are loc oxidarea/peroxidarea proteinelor, lipidelor cu rezultarea unor compuși patologici ce determină aterogeneza, afectarea microvasculară, blochează activitatea NO și a altor factori vasodilatatori, scade biodisponibilitatea lor, ceea ce conduce la dezvoltarea disfuncției endoteliale. Au fost analizate câteva grupe de parametri - markeri ai stresului oxidativ: AGE (Advanced glycation end products)- produse rezultate din glicarea proteinelor sau lipidelor; AOPPs (Advanced oxidation protein products) – produse rezultate din oxidarea avansată a proteinelor (PPOA); DAM (dealdehida malonică) – aldehydă rezultată din degradarea acizilor polinesaturați, fiind marker de peroxidare și stres oxidative.

Parametrul AAT măsoară activitatea antioxidantă totală. Sunt cunoscute 3 categorii de antioxidanți: sisteme enzimatică (GSH reductaza, catalaza, peroxidaza), molecule mici (ascorbit,

acid uric, vit E) și proteine (albumină, transferină). Unitatea de măsură a capacității antioxidante se consideră ca acțiune cumulată a tuturor antioxidantilor prezenți în fluidele corporale și plasmă, oferind un parametru integrat.

Toți acești produși ai stresului oxidativ și activității antioxidante totale au fost evaluați în acest studiu. Pentru prima etapă parametrii au fost examinați la subiecții repartizați în 8 grupe de investigație pentru a face comparația cu grupa de control. În analiză au fost incluși 30 de pacienți din grupa AVC+Mg, 30 de pacienți din grupa AVC+alte cefalei, 20 de pacienți din grupa AVC fără cefalee, 30 pacienți din grupa SCA+Mg, 30 de pacienți din grupa SCA și alte cefalei., 20 de pacienți SCA fără cefalee, 15 pacienți din grupa migrenă pură și 15 subiecți de control.

Pentru parametrul AGE (produși rezultați din glicarea acizilor grași) s-au determinat valori crescute în toate grupele de pacienți comparativ cu grupa de control cu subiecți sănătoși (Tabelul A 10.1), fiind 1000.07 ± 96.36 $\mu\text{g/ml}$ în grupa AVC+Mg, 1023.33 ± 159.10 $\mu\text{g/ml}$ în grupa AVC+alte cefalei, 1023.66 ± 316.67 $\mu\text{g/ml}$ în grupa AVC fără cefalee, 945.45 ± 91.27 $\mu\text{g/ml}$ în grupa SCA+Mg 937.58 ± 148.52 $\mu\text{g/ml}$ în grupa SCA+alte cefalei, 864.18 ± 83.13 $\mu\text{g/ml}$ în grupa SCA fără cefalee, 905.68 ± 43.40 $\mu\text{g/ml}$ în grupa migrenă pură și 783.23 ± 63.22 $\mu\text{g/ml}$ la subiecții de control (Tabelul A 10.2).

Pentru parametrul PPOA (produși rezultați din oxidarea avansată a proteinelor) se păstrează același patern cu valori scăzute la subiecții de control și majorate la pacienții din grupele examinate fiind de: 50.29 ± 14.81 $\mu\text{M/L}$ în grupa AVC+Mg, 60.95 ± 40.08 $\mu\text{M/L}$ în grupa AVC+alte cefalei 73.38 ± 31.71 $\mu\text{M/L}$ în grupa AVC fără cefalee, 48.86 ± 27.51 $\mu\text{M/L}$ în grupa SCA+Mg, 71.74 ± 48.69 $\mu\text{M/L}$ în grupa SCA+alte cefalei, 55.58 ± 28.63 $\mu\text{M/L}$ în grupa SCA fără cefalee, 75.11 ± 51.57 $\mu\text{M/L}$ în grupa migrenă pură și 31.24 ± 15.20 $\mu\text{M/L}$ la subiecții de control, semnificație statistică atingând grupa subiecților de control, comparativ cu pacienții cu AVC fără cefalee ($p=0.007$), SCA+alte cefalei ($p=0.008$) și subiecții cu migrenă pură ($p=0.019$).

Parametrul AAT (măsurat în %) se prezintă cu valori majorate în grupele de pacienți comparativ cu lotul de control, fiind de 21.49 ± 2.37 % în grupa AVC+Mg, 20.50 ± 1.66 % în grupa AVC+alte cefalei, 20.17 ± 1.78 % în grupa AVC fără cefalee, 20.95 ± 1.31 % în grupa SCA+Mg, 21.57 ± 2.06 % în grupa SCA+alte cefalei, 20.76 ± 1.71 % în grupa SCA fără cefalee, 20.51 ± 1.74 % în grupa migrenă pură și 18.98 ± 2.01 % la subiecții de control, semnificație statistică atingând comparativ cu grupa pacienților cu AVC+Mg ($p=0.001$), SCA+Mg ($p=0.028$) și SCA+alte cefalei ($p=0.001$).

Parametrul AAT (măsurat mM/L) respectă același patern, fiind mai mare la pacienții din grupele de cercetare și mai mic la subiecții de control, cu semnificație statistică în raport cu grupa cu AVC+Mg ($p=0.026$) și grupa cu SCA+alte cefalei ($p=0.037$).

Această analiză a demonstrat că pacienții din grupele de cercetare prezintă valori crescute pentru parametri ce sugerează producerea stresului oxidative, comparativ cu lotul de control, în special pentru produși rezultați din oxidarea proteinelor și glicarea acizilor grași. În același timp, vorbim de activitate antioxidantă totală, atestată la pacienții din lotul de studiu, în special grupele cu accident vascular cerebral și migrenă, sindrom coronarian acut și migrenă și sindrom coronarian acut și cefalei, ceea ce denotă o stare de afectare mai pronunțată.

Pentru etapa ulterioară din lotul de investigații au fost selectați și comparați între ei doar subiecții cu migrenă. În analiză au fost incluși 30 de pacienți în grupa AVC+Mg, 30 de pacienți în grupa SCA+Mg, 15 pacienți cu migrenă pură. Au fost analizați toți produșii rezultați din stresul oxidativ. S-au identificat valori crescute pentru AGE (produși rezultați din glicarea acizilor grași) la subiecții cu AVC+Mg, comparativ cu subiecții cu SCA+Mg ($p=0.050$) și subiecții cu migrenă pură ($p=0.003$) (Tabelul A 10. 1).

Analiza stratificată a pacienților cu migrenă și fără migrenă au prezentat valori mai crescute pentru S-nitrozotolioli cu diferențe statistic semnificative între grupe, fiind mai mari la pacienții cu migrenă (Tabelul A 10.3).

Pentru DAM valorile sunt majorate în grupele de investigate comparativ cu lotul de control, dar semnificație statistică atinge doar grupa cu migrenă ($p=0.000$) (Tabelul A 10.4).

Valori ridicate pentru PPOA (produși rezultați din oxidarea proteinelor) s-au determinat la subiecții cu migrenă pură, comparativ cu subiecții cu AVC+Mg ($p=0.034$) și subiecții cu SCA+Mg ($p=0.022$). Pentru ceilalți parametri diferențele nu ating semnificație statistică (Tab.4.11).

Tab. 4.11. Valorile parametrilor stresului oxidativ și activității antioxidante totale la subiecții cu migrenă repartizați în grupe de investigate

Parametru	AVC+Mg (30p)	SCA+Mg (30p)	Migrenă pură (15p)	P
<i>Stresul oxidativ</i>				
AGE	1000.07±96.39	945.45±91.27	905.68±43.40	$\frac{1}{2}=0.050$ / $\frac{1}{3}=0.003$,
PPOA	50.29±14.81	48.86±27.51	75.11±51.57	$\frac{1}{3}=0.034$, $\frac{2}{3}=0.022$
DAM	7.24±3.57	8.35±2.98	10.33±6.31	
<i>Activitate antioxidantă totală</i>				
AAT (%)	21.49±2.37	20.95±1.31	20.51±1.74	
AAT (mM/l)	0.38±0.019	0.39±0.016	0.39±0.015	

Așadar, dintre grupele cu migrenă cei ce au suportat accident vascular cerebral cu migrenă au valori majorate pentru produși rezultați din glicarea acizilor grași, iar cei cu migrenă pură au valori crescute pentru produși rezultați din oxidarea proteinelor, ambele fiind markeri ai stresului oxidativ și conduc la dezvoltarea disfuncției endoteliale, doar pe diferite căi.

Etaua ulterioară a inclus toți subiecții din obiectiv repartizați în patru grupe conform diagnosticului de cefalee: 55 de pacienți fără cefalee, 45 de pacienți cu migrenă cu aură, 30 de

pacienți cu migrenă fără aură și 32 de pacienți cu alte tipuri de cefalee. Dintre toți parametrii studiați ai stresului oxidativ diferențe statistic semnificative au prezentat doar AGE (produși rezultați din glicarea acizilor grași), fiind de 913.26 ± 193.35 $\mu\text{g/ml}$ în grupa fără cefalee, 954.91 ± 91.30 $\mu\text{g/ml}$ în grupa migrenă cu aură, 965.99 ± 95.98 $\mu\text{g/ml}$ în grupa migrenă fără aură, 1016.63 ± 178.31 $\mu\text{g/ml}$ în grupa cu alte tipuri de cefalee. Semnificație statistică atinge grupa cu alte tipuri de cefalee comparativ cu cei fără cefalee ($p=0.012$) (Tabelul A 10.5).

Stratificarea după prezența cefaleei a inclus 135 de subiecți cu cefalee în grupa „cefalee-pozitiv” și 55 de subiecți în grual „cefalee-negativ”. Subiecții cu cefalee au prezentat valoare crescută pentru AGE – 968.73 ± 126.23 $\mu\text{g/m}$, comparativ cu subiecții fără cefalee – 900.10 ± 220.63 $\mu\text{g/ml}$ ($p=0.034$). Parametrul AAT a prezentat valori majorate la subiecții din grupa „cefalee-pozitiv”, fiind $21.06 \pm 1.90\%$, comparativ cu $20.06 \pm 1.92\%$ în grupa „cefalee-negativ” ($p=0.001$) (Tab.4.13).

Parametrul AAT (măsurat în mM/L) a prezentat valoarea de 0.38 ± 0.018 mM/L în grupa „cefalee-pozitiv” și 0.39 ± 0.015 mM/L în grupa „cefalee-negativ” ($p=0.009$) (Tab.4.12).

Tab. 4.12. Valorile parametrilor stresului oxidativ și activității antioxidante totale la subiecții examinați repartizați conform prezenței cefaleei

Parametru	Cefalee pozitiv N=135p	Cefalee negativ N=55p	P
<i>Stres oxidativ</i>			
AGE	968.73 ± 126.23	900.10 ± 220.63	0.034
PPOA	59.87 ± 38.15	56.14 ± 31.80	
DAM	7.95 ± 4.52	7.25 ± 3.52	
<i>Activitate antioxidantă totală</i>			
AAT (%)	21.06 ± 1.90	20.06 ± 1.92	0.001
AAT (mM/l)	0.38 ± 0.018	0.39 ± 0.015	0.009

Subiecții cu cefalee prezintă valori mai mici pentru parametrii stresului oxidativ, comparativ cu cei fără cefalee.

Analiza ulterioară a stratificat subiecții din lotul de investigație după prezența migrenei cu aură în două grupe: grupa „migrenă cu aură pozitiv” a inclus 44 de pacienți și grupa „migrenă cu aură negativ” (restul pacienților examinați) ce a inclus 146 de pacienți. Valoarea parametrului PPOA (produși proteici rezultați din oxidarea avansată) a fost mai ridicată la subiecții grupei „migrenă cu aură negativ”, comparativ cu grupa „migrenă cu aură pozitiv” (61.31 ± 39.10 $\mu\text{M/L}$ vs. 50.42 ± 23.87 $\mu\text{M/L}$, $p=0.026$). Dialdehida malonică are valoare crescută la subiecții cu migrenă cu aură, comparativ cu cei fără aură (9.35 ± 4.83 $\mu\text{M/L}$), grupa „migrenă cu aură pozitiv” vs. 7.26 ± 3.96 $\mu\text{M/L}$ grupa „migrenă cu aură negativ”, $p=0.004$) (Tab.4.13).

Pacienții cu migrenă cu aură au prezentat valori crescute pentru dialdehida malonică, iar subiecții cu „migrenă cu aură negativ,, au prezentat valori crescute pentru produși proveniți din oxidarea proteinelor.

Tab. 4.13. Valorile parametrilor stresului oxidativ și activității antioxidante totale la subiecții examinați stratificați conform prezenței migrenei cu/fără aură

Parametru	MA pozitiv N=44 p	MA negativ N=146 p	P
<i>stres oxidativ</i>			
AGE	954.69±92.35	947.10±177.71	
PPOA	50.42±23.87	61.31±39.10	0.026
DAM	9.35±4.83	7.26±3.96	0.004
<i>activitate antioxidantă totală</i>			
AAT (%)	20.86±1.81	20.74±2.00	
AAT (mM/l)	0.39±0.016	0.38±0.018	

Analiza ulterioară a selectat subiecții ce au suportat accident vascular cerebral, repartizați pe grupe. Au fost incluși 30 de pacienți în grupul AVC+Mg, 30 de pacienți AVC+alte cefalei, 20 de pacienți în grupul AVC fără cefalee. Subiecții cu AVC fără cefalee au prezentat valori crescute pentru parametrii stresului oxidativ și activității antioxidante totale: PPOA și AAT (măsurat mM/L) (Tabelul A 10.7).

Parametrul PPOA a constituit 50.29±14.81 în grupa AVC+Mg, 60.95±40.08 în grupa AVC+alte cefalei, 75.38±31.71 în grupul AVC fără cefalee, fiind statistic semnificativ mai mare la cei cu AVC fără cefalee, față de grupa cu AVC+Mg (p=0.017) (Tab.4.13).

Parametrul AAT (măsurat mM/L) a fost de 0.38±0.019 μM/L în grupa AVC+Mg, 0.38±0.011 μM/L în grupul AVC+alte cefalei, 0.39±0.014 μM/L în grupul AVC fără cefalee, fiind statistic semnificativ mai mare la cei cu AVC fără cefalee comparativ cu grupa cu AVC+Mg (p=0.016) (Tab.4.13).

La stratificarea subiecților în grupa „AVC pozitiv” au intrat 80 pacienți, iar în grupa „AVC negativ” – 110 pacienți. S-a constatat că la subiecții cu accident vascular cerebral valoarea AGE a fost ridicată (1014.69±192.22 μM/L) comparativ cu subiecții fără accident vascular cerebral (900.98±114.53 μM/L) (p=0.000) (Tabelul A 10.7).

Toți pacienții care au suportat accident vascular cerebral au prezentat valori majorate pentru producții rezultate din stresul oxidativ, iar la cei cu accident vascular cerebral și migrenă s-a relevat o activitate antioxidantă totală scăzută.

Etapa ulterioară de investigație a selectat subiecții care au suportat sindrom coronarian acut, repartizați în trei grupe: 30 de pacienți în grupa SCA+Mg, 30 de pacienți în grupa SCA+alte cefalei, 20 de pacienți în grupa SCA fără cefalee.

Parametrul AGE a avut valoarea de 945.45±91.27 μM/L în grupa SCA+Mg, 937.58±148.52 μM/L în grupa SCA+alte cefalei, 864.18±83.13 μM/L în grupa SCA fără cefalee, statistic semnificativ mai mare la subiecții cu SCA+Mg, comparativ cu cei fără cefalee (p=0.049) (Tabelul A 10.8).

Analiza de stratificare a subiecților conform parametrului de prezență a SCA, a inclus 80 de pacienți în grupa „SCA pozitiv” și 110 pacienți în grupa „SCA negativ”.

Parametrul AGE a indicat valoarea de $922.18 \pm 118.17 \mu\text{M/L}$ în grupa „SCA pozitiv” și $968.26 \pm 185.39 \mu\text{M/L}$ în grupa „SCA negativ”, fiind statistic semnificativ mai crescut la subiecții fără sindrom coronarian acut ($p=0.038$).

Parametrul AAT a fost de $21.14 \pm 1.73 \%$ în grupa „SCA pozitiv” comparativ cu $20.50 \pm 2.07 \%$ în grupa „SCA negativ”, statistic semnificativ mai mare la subiecții cu SCA ($p=0.028$) (Tab.4.14).

Tab. 4.14. Valorile parametrilor stresului oxidativ și activității antioxidante totale la subiecții cu sindrom coronarian acut repartizați în grupe de investigați

Parametru	SCA pozitiv N=80p	SCA negativ N=110p	P
<i>stres oxidativ</i>			
AGE	922.18 ± 118.17	968.26 ± 185.39	0.038
PPOA	59.12 ± 38.06	58.55 ± 35.29	
DAM	7.63 ± 3.41	7.83 ± 4.79	
<i>activitate antioxidantă totală</i>			
AAT (%)	21.14 ± 1.73	20.50 ± 2.07	0.028
AAT (mM/l)	0.38 ± 0.018	0.39 ± 0.016	

Analiza a demonstrat valori majorate pentru toți parametrii de stres oxidativ la pacienții din grupele de examinare comparativ cu subiecții sănătoși din lotul de control. Valori înalte pentru AGE (produși rezultați din glicarea acizilor grași) au avut subiecții cu accident vascular cerebral și migrenă asociată și subiecții cu SCA+Mg, comparativ cu celelalte grupe, precum și subiecții cu AVC, comparativ cu cei fără, și subiecții cu cefalee comparativ cu cei fără cefalee. Valori majorate pentru PPOA (produși proteici rezultați din oxidarea avansată) au realizat subiecții cu Mg, în special cei fără aură și cei cu AVC fără cefalee, comparativ cu celelalte grupe. Valori majorate pentru AAT au prezentat subiecții cu SCA, comparativ cu cei fără și subiecții cu cefalee, comparativ cu cei fără cefalee, cu excepția subiecților cu Mg, ce au avut valori scăzute. DAM a fost mai mare la subiecții cu migrenă cu aură și cei cu SCA fără cefalee, comparativ cu alte grupe.

Pentru a evalua factorii asociați cu parametrii de stres oxidative, s-a recurs la analiza de corelație bivariată și a fost determinat coeficientul Pearson (r) sau Sperman.

Astfel, s-a constatat că AGE (produși rezultați din glicarea acizilor grași) corelează pozitiv cu hipercolesterolemia, prezența accidentului vascular cerebral, anamnestical de fenomene ischemice cerebrale, prezența HTA, consumul de alcool și prezența cefaleei (Tab.4.15).

Tab. 4.15. Analiza de corelație a parametrului AGE la subiecții investigați

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>General</i>		
Hipercolesterolemie	0.147	0.040
AVC	0.348	0.000
Anamneză AVC	0.210	0.004
HTA	0.195	0.007
Alcool	0.247	0.001
Cefalee	0.193	0.008
<i>Pînă la 45 de ani</i>		
Vîrsta	-0.398	0.040

Etapele ulterioare de analiză stratificată după prezența migrenei, sex și categorii de vîrsta nu a determinat corelații statistic semnificative, cu excepția subiecților de pînă la 45 de ani, unde AGE corelează cu vîrsta persoanei. După cum se vede din tabel (Tab.4.15), valorile de AGE creșc odată cu nivelul de colesterol, consumul de alcool, cu prezența accidentului vascular cerebral, hipertensiunii arteriale, prezența cefaleei și a anamnesticalui de fenomene ischemice cerebrale. Pentru parametrul de vîrstă și doar în categoria de pînă la 45 de ani corelația a avut conotație negativă.

Parametrul PPOA (produși proteici rezultați din oxidarea avansată) corelează cu prezența diabetului zaharat, valoarea trigliceridelor și greutatea corporală, durata aurei, intensitatea acceselor de cefalee (Fig. 4.17, 4.18, Tabelul A 10.9).

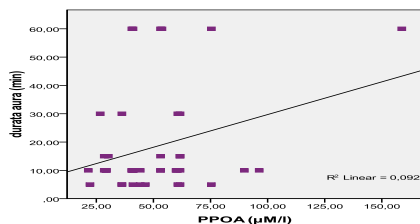


Fig. 4.17. Corelația dintre valoarea PPOA și durata aurei în lotul general de studiu.

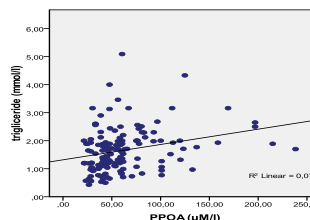


Fig. 4.18. Corelația dintre valoarea PPOA și nivelul trigliceridelor la subiecții cercetați.

Analiza stratificată după criteriul de prezență a migrenei a arătat că la subiecții fără migrenă parametrul PPOA corelează statistic semnificativ cu intensitatea acceselor de cefalee, istoricul de diabet zaharat și greutatea corporală, iar la cei cu migrenă cu durata aurei și nivelul de trigliceride (Fig. 4.19, Tabelul A 10.10).

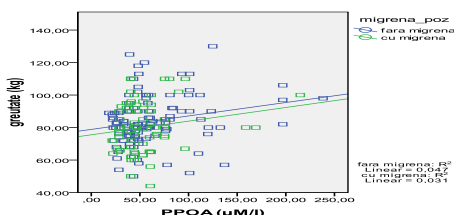


Fig. 4.19. Corelația dintre valoarea PPOA (produși proteici rezultați din oxidarea avansată) și greutatea corporală la subiecții stratificați conform prezenței migrenei.

Etapa ulterioară a inclus stratificarea subiecților după sex, ceea ce a permis elucidarea faptului că la bărbați nivelul de PPOA corelează statistic semnificativ cu durata aurei, intensitatea acceselor de cefalee și valoarea trigliceridelor, iar la femei -cu nivelul trigliceridelor și greutatea corporală (Fig. 4.20, 4.21, **Tabelul A 10.11**).

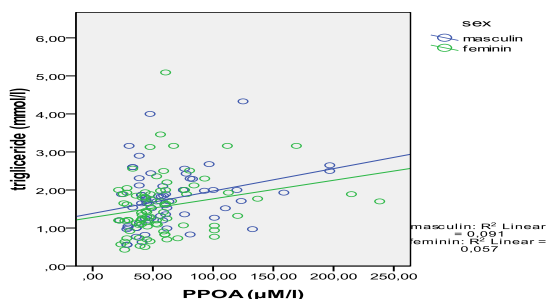


Fig. 4.20. Corelația dintre parametrul PPOA, și nivelul de trigliceride la subiecții stratificați după sex.

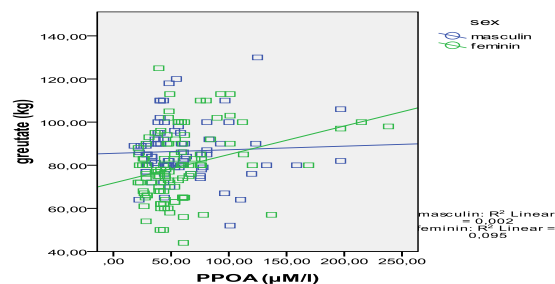


Fig. 4.21. Corelația dintre parametrul PPOA și greutatea corporală la subiecții stratificați după sex.

Pentru etapa ulterioară subiecții noștri au fost stratificați după categorii de vîrsta (pînă la 45 de ani și după 45 de ani). S-a demonstrat că la subiecții de pînă la 45 de ani parametrul PPOA corelează statistic semnificativ cu intensitatea acceselor de cefalee, nivelul trigliceridelor, greutatea corporală, frecvența contracțiilor cardiace, valoarea tensională în timpul ischemiei, iar la cei de după 45 de ani - cu durata aurei, intensitatea acceselor de cefalee, nivelul de trigliceride și greutatea corporală (Fig. 4.22, Fig. 4.23, **Tabelul A 10.12**).

Analiza de corelație a parametrului PPOA a constatat o asociere pozitivă cu prezența diabetului zaharat, nivelul seric de trigliceride, greutatea corporală, și negativă - cu intensitatea acceselor de cefalee.

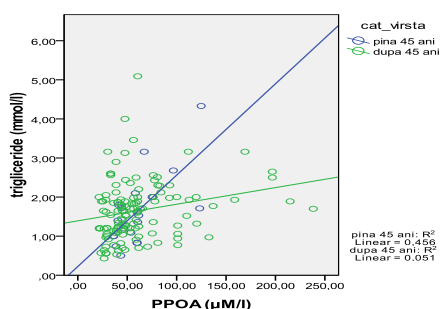


Fig. 4.22. Corelația dintre parametrul PPOA și nivelul de trigliceride la subiecții stratificați după categorii de vîrsta .

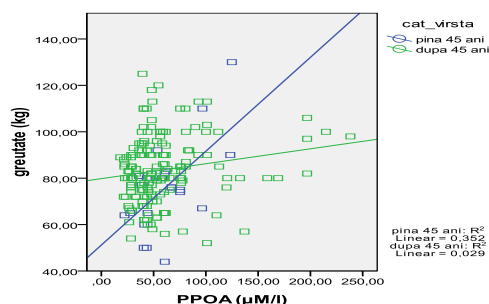


Fig. 4.23. Corelația dintre parametrul PPOA și greutatea corporală la subiecții stratificați după categorii de vîrsta .

Dialdehida malonică corelează pozitiv cu prezența diabetului zaharat, prezența aurei, migrena cu aură, administrarea medicației pentru diabet zaharat (**Tabelul A 10.13**).

Analiza stratificată după criteriul de prezență a migrenei a demonstrat o corelație statistic semnificativă la persoanele cu Mg a parametrului DAM cu nivelul seric de colesterol (Fig.4.24).

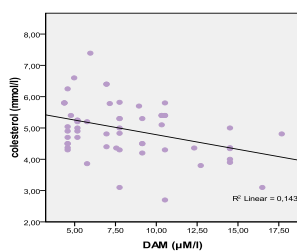


Fig. 4.24. Corelația dintre parametrul DAM și nivelul seric de colesterol la subiecții cu migrenă.

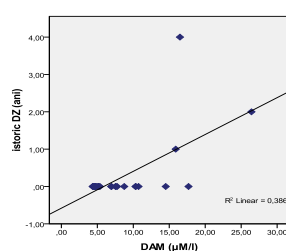


Fig. 4.25. Corelația dintre parametrul DAM și istoricul de DZ la subiecții pînă la 45 ani.

Stratificarea după categorii de vîrstă a elucidat o corelație dintre parametrul DAM și istoricul de diabet zaharat la subiecții de pînă la 45 de ani (Fig. 4.25).

Parametrul AAT (%) corelează pozitiv cu următoarele variabile: prezența cefaleei ($r=0.232$, $p=0.001$), durata fumatului ($r=0.145$, $p=0.045$), anamneza de fenomene ischemice cardiace ($r=0.186$, $p=0.010$), istoric de diabet zaharat ($r=0.173$, $p=0.017$), prezența semnelor de ateroscleroză ($r=0.173$, $p=0.017$), prezența sindromului coronarian acut ($r=0.160$, $p=0.028$) (Fig.4.26, Tabelul A 10.14).

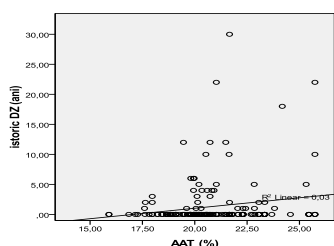


Fig. 4.26. Corelația dintre parametrul AAT și istoricul de diabet zaharat în lotul general.

Pentru etapa ulterioară analiza a fost efectuată prin stratificarea lotului general după criteriul de prezență a migrenei, ceea ce a demonstrat că la subiecții fără migrenă activitatea antioxidantă totală corelează statistic semnificativ cu durata și cantitatea fumatului, iar la persoanele cu migrenă - cu istoricul de diabet zaharat (Fig. 4.27, Tabelul A 10.15).

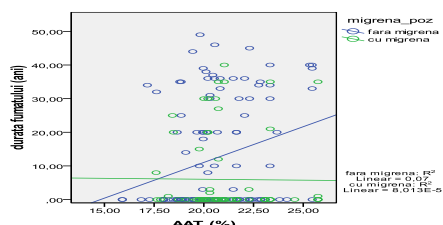


Fig. 4.27. Corelația dintre activitatea antioxidantă totală și durata fumatului la subiecții stratificați după prezența migrenei.

De asemenea a fost stratificat și lotul de studiu conform sexului, demonstrând lipsa corelațiilor statistic semnificative între activitatea antioxidantă totală și anumiți parametri la bărbați, dar la femei corelează cu durata fumatului și istoricul de DZ (Tabelul A 10.16).

Stratificarea după categorii de vîrsta a elucidat faptul, că la subiecții de pînă la 45 de ani activitatea antioxidantă totală corelează statistic semnificativ cu tensiunea arterială sistolică și cu cea diastolică, iar la cei de după 45 de ani - cu vîrsta persoanei, durata fumatului și istoricul de diabet zaharat (Tabelul A 10.17).

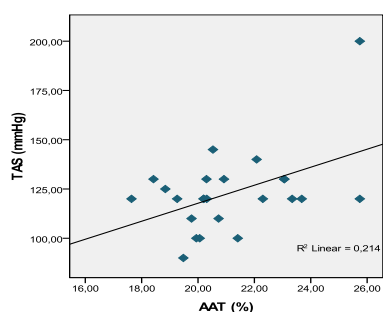


Fig. 4.28 Corelația dintre activitatea antioxidantă totală și ATS la subiecții pînă la 45 ani.

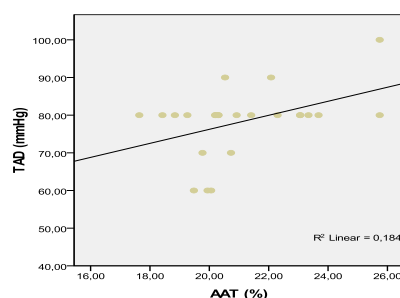


Fig. 4.29. Corelația dintre activitatea antioxidantă totală și TAD la subiecții pînă la 45 ani.

Analiza efectuată a demonstrat că produșii derivați din stresul oxidativ corelează cu hipercolesterolemie, prezența accidentului vascular cerebral, prezența hipertensiunii arteriale, anamneștic de fenomene ischemice cerebrale și cardiace, consum de alcool, prezența cefaleei, diabetul zaharat, istoricul de diabet zaharat, nivelul de trigliceride, greutatea corporală, prezența aterosclerozei, prezența sindromului coronarian acut, prezența aurei, migrena cu aură și medicația pentru diabet zaharat.

Activitatea antioxidantă totală scade odată cu prezența cefaleei și anamneșticul de fenomene ischemice cardiace.

Discuții: Disfuncția endotelială este asociată cu intensificarea stresului oxidativ, un promotor important al proceselor inflamatorii [220]. Unele studii au raportat că pacienții cu migrenă, în special cu aură, sunt susceptibili la stresul oxidativ [225, 230]. A fost expusă teza că radicalii liberi sunt eliberați în cantități masive în timpul accesului de migrenă, cantități care la un moment dat, pot fi utilizate de mecanismele protective ale organismului [225]. Astfel Tietjen G. consideră că ED, procesele stresului oxidativ pot fi cauze sau consecințe ale migrenei prin care se explică legătura dintre migrenă, factorul vascular și boala ischemică cardiacă. Disfuncția endotelială este mediată prin creșterea stresului oxidativ, cauzînd tromboza, inflamația și reactivitatea vasculară, mecanisme, ce se asociază cu ischemia cerebrală și cardiacă. [29].

În studiul actual au fost analizați parametri ai stresului oxidative, cum ar fi: AGE (produse de glicare avansată), PPOA (produse proteice de oxidare avansată) și DAM (dialdehida

malonică). Acești parametri au fost analizați în serul sanguin, în perioada interictală și reflectând gradul stresului oxidativ la care este supus pacientul. Rezultatele investigațiilor noastre ne-au permis concluzia că în toate grupele de cercetare acești indicatori au fost majorați comparativ cu lotul de control, ceea ce asociază cu opiniile expuse în alte studii și anume: stresul oxidativ stă la baza procesului de aterogeneză considerat component-cheie în bolile cardiovasculare și cerebrovasculare [239]. Acest proces a fost descris de diferiți autori la subiecții cu migrenă [62].

Rezultatele studiului nostru arată că la subiecții cu accident vascular cerebral și migrenă asociată este cea mai ridicată cantitate de AGE (produși de glicare avansată), iar la subiecții cu migrenă predomină PPOA (produsele proteice de oxidare avansată).

În studiul nostru a fost analizată activitatea antioxidantă totală, prin examinarea unui parametru în baza a două metode. Rezultatele sunt mai puțin elocvente, comparativ cu rezultatele analizei stresului oxidativ. Vorbim de activitatea antioxidantă totală majorată la pacienții din lotul de studiu, aparținând grupelor cu accident vascular cerebral și migrenă, și sindrom coronarian acut și migrenă și alte cefalei, ceea ce denotă o stare patologică avansată. Analiza stratificată a demonstrat că valori crescute pentru AAT au prezentat subiecții cu sindrom coronarian acut, comparativ cu cei fără SCA, și subiecții cu cefalee, comparativ cu cei fără cefalee, cu excepția subiecților cu migrenă care au prezentat valori scăzute, iar analiza de corelație a dovedit că activitatea antioxidantă totală scade odată cu prezența cefalei și anamneșticului de fenomene ischemice cardiace.

Dintre markerii stresului oxidativ substanțele reactive la acid tiobarbituric (TBARs), printre care și dialdehida malonică, au prezentat valori crescute la subiecții cu migrenă, comparativ cu lotul de control într-un studiu clinic [186]. Malondialdehida (DAM) este un produs final al descompunerii acizilor grași polinesaturați, inițiată de radicali oxidativi. De aceea este frecvent folosit ca un biomarker al stresului oxidativ [238]. Datele clinice au confirmat că epitopii de tip DAM sunt importanți în bolile cardiovasculare; astfel, aceste antigene sunt candidate-cheie, utilizate în caracterizarea răspunsurilor imune, care sunt relevante pentru ateroscleroză [239, 240]. The Veterans Affairs Diabetes Trial - un studiu clinic recent care a investigat asocierea dintre DAM și diabetul zaharat, a concluzionat ca nivelurile de LDL-MDA în complexe imune circulante pot prezice apariția infarctului miocardic și a evenimentelor cardiovasculare acute la pacienții cu diabet zaharat de tip 2. Cu toate acestea, mecanismul exact prin care DAM ar putea fi cauza citotoxicității endoteliale nu este cunoscut [241]. Radicalii liberi generează procesul de peroxidare a lipidelor în organism. Malondialdehida (DAM) este unul dintre produsele finale de peroxidare ale acizilor grași polinesaturați în celule. O creștere a radicalilor liberi provoacă supraproducția de DAM. Nivelul malondialdehidei este

cunoscut ca un marker de stres oxidativ și a statutului antioxidant la pacienții cancreoși [242]. Dintre multele ținte biologice al stresului oxidativ, lipidele sunt clasa de biomolecule cele mai implicate. Oxidarea lipidelor dă naștere la un număr de produse secundare, dialdehida malonică este principalul și cel mai studiat produs de peroxidare.

Studiul nostru, a evaluat dialdehida malonică, care a fost majorată la subiecții cu migrenă cu aură și cei cu sindrom coronarian acut fără cefalee, comparativ cu alte grupe, ceea ce lasă subînțeleasă ideea că avem un nivel mai înalt de stres oxidativ la acești subiecți.

Se consideră că oxidul nitric (NO) a fost implicat în atacurile migrenoase, dar rolul NO în patofiziologia migrenei rămâne neclară. Nitrații sunt produși finali de NO prin interacțiunea cu radicalii liberi de oxigen, în special prin intermediul peroxinitriților. Nitriții sunt produși de NO prin interacțiunea cu specii libere de azot, în special prin intermediul trioxidului de azot. Prin urmare, este clar că o combinație de niveluri crescute de nitrați și niveluri scăzute de nitriți poate fi explicată doar prin stresul oxidativ, adițional în migrenă. Concluzia autorilor este în conformitate cu mai multe studii și promovează ideea că stresul oxidativ este implicat în fiziopatologia migrenei [185]. Studiul lui Tuncel și colaboratorii [244] a demonstrat că stresul oxidativ la migrenoși este mai pronunțat la pacienții cu migrenă cu aură, așa cum am găsit mai înalte nivelurile de NO la pacienții cu migrenă cu aură. Mecanismele moleculare ale migrenei nu au fost pe deplin clarificate încă. Creșterea stresului oxinitrozativ și oxidativ poate fi asociată cu episoade de migrenă. Trombocitele pot juca un rol important la pacienții cu migrenă și pot reflecta labilitatea țesuturilor la stresul oxinitrozativ/oxidativ. În timpul atacurilor de migrenă, nivelurile în trombocite de nitrați, nitriți și DAM au fost semnificativ mai mari la migrenoși decât la subiecții din grupa de control în studiul efectuat de Ylmaz [245]. Prin contrast, în perioada interictală, nu au fost găsite diferențe statistic semnificative în nivelurile de nitrați, nitriți și DAM în trombocite la migrenoși și grupa de control ($p > 0,05$), deși creșterile marginale au fost detectate la migrenoși. Aceste rezultate sugerează că biomarkerii crescuți de stres nitrozativ și oxidativ din trombocite pot fi importanți la pacienții cu migrenă, în special în timpul atacurilor; creșterea metaboliților NO în trombocite în timpul atacurilor susține opinia că NO poate juca un rol modulator în procesele biologice, în special prin vasodilatație în atacurile de migrenă. Prin urmare, DAM și metaboliții NO pot servi drept markeri utili, pentru a aprecia vulnerabilitatea la stresul nitrozativ și oxidativ la pacienții cu migrenă [245].

În cercetarea efectuată la noi rezultatele cadreează cu rezultatele studiului lui Ylmaz, diferența fiind doar în metodologia examinării, deoarece am măsurat parametrii din plasmă și nu din trombocite, în perioada interictală.

Cîteva studii recente au raportat asocierea dintre niveluri înalte de stres oxidativ și migrenă, în particular la copii, adolescenți și femei [273, 275, 276, 295]. Sunt date indirecte, care sugerează rolul stresului oxidativ în migrenă, în special în migrena cu aură. La șoareci depresia corticală propagată activează gene implicate în stresul oxidativ [296]. Examinările neuroimagistice recente efectuate la pacienții cu MA reflectă afecțiuni cerebrale silențioase, ce pot fi considerate rezultatul stresului oxidativ cerebral, care corelează cu durata aurei și progresia maladiei în timp [278]. Evaluarea radicalilor liberi de nitrogen și oxigen este considerată a fi o strategie de viitor pentru managementul durerii, iar compușii folosiți, cum ar fi: analgezice, antiinflamatorii sau preparate antimigrenoase, pot acționa asupra stresului nitrozativ [279].

În ce ne privește, am evidențiat o asociere dintre parametrii stresului oxidativ și unii parametri ai acceselor de cefalee, precum sunt: intensitatea acceselor și durata aurei, evaluate prin metode statistice.

AGE blochează activitatea oxidului nitric în endoteliu și determină producerea variantelor de oxigen reactiv. Din cauza dovezilor noi apărute cu privire la efectele negative ale AGE asupra sistemului vascular, preponderent la pacienții cu diabet zaharat, un număr impunător de tratamente pentru inhibarea AGE sunt actualmente în curs de investigare [252]. Efectele patologice ale AGE sunt legate de capacitatea lor de a promova stresul oxidativ și inflamația prin legare cu receptorii de pe suprafața celulară sau conectarea încrucișată cu proteinele corpului, modificînd structura și funcția lor [256]. Legarea AGE de colagenul de tipul I și elastină conduce la rigiditatea crescută a vaselor sanguine [258]. Este cunoscut că AGE scade biodisponibilitatea și activitatea oxidului nitric produs de endoteliu. Deoarece NO inhibă multe dintre mecanismele ce promovează ateroscleroza, cum ar fi: adeziunea leucocitelor de peretele vascular, dezvoltarea celulelor musculare netede vasculare, precum și agregarea trombocitară, creșterea valorilor AGE conduce la dezvoltarea aterosclerozei [259-261].

Acest parametru, evaluat în studiul nostru, a avut valori majorate atît la subiecții cu accident vascular cerebral și migrenă, la subiecții cu sindrom coronarian acut și migrenă, comparativ cu celelalte grupe, la pacienții cu accident vascular cerebral, comparativ cu cei fără, cît și la subiecții cu cefalee, comparativ cu cei fără cefalee.

S-a demonstrat că nivelul produselor proteice de oxidare avansată corelează atît cu grosimea intimei carotide [266], cît și cu evenimentele cardiovasculare aterosclerotice [267].

Conform rezultatelor obținute de noi, valori crescute pentru PPOA (produși proteici rezultați din oxidarea avansată) au prezentat subiecții cu migrenă, în special cei cu migrena fără aură, și cei cu accident vascular cerebral fără cefalee, comparativ cu celelalte grupe.

Studiile experimentale efectuate la șoareci, au evidențiat că la animale hipercolesterolemice produsele proteice de oxidare avansată cresc placa de ateroscleroză, alături de AGE [257]. Prezența stresului oxidativ în timpul hiperlipidemiei a fost demonstrată în studiile, ce au identificat o dereglare a balanței dintre sistemul oxidant și antioxidant [271, 272].

Analiza multifactorială ce ne aparține a demonstrat că produșii derivați din stresul oxidativ corelează cu: hipercolesterolemia, prezența accidentului vascular cerebral, prezența hipertensiunii arteriale, anamnestical de fenomene ischemice cerebrale și cardiace, consumul de alcool, prezența cefaleei, diabetul zaharat, istoricul de diabet zaharat, nivelul de trigliceride, greutatea corporală, prezența aterosclerozei, prezența sindromului coronarian acut, a azei, migrena cu aură și medicația pentru diabet zaharat.

Concluzii la capitolul 4:

1. La toți pacienții noștri cu *migrenă* (cu și fără accident vascular cerebral sau sindrom coronarian acut) s-au înregistrat valori semnificativ scăzute pentru S-nitrozotoli, ceea ce denotă o disponibilitate redusă de oxid nitric și, posibil, un grad avansat de disfuncție endotelială. În special la pacienții cu *migrenă și accident vascular cerebral* s-a înregistrat cea mai scăzută valoare de S-nitrozotoli, statistic semnificativ diferită față de grupele de pacienți cu *sindrom coronarian acut și migrenă* sau subiecții cu *migrenă pură*.
2. Acest studiu a demonstrat științific că pacienții din grupa cu *accident cerebral vascular ischemic și migrenă* prezintă cele mai pronunțate valori ale AGE (produse finale de glicare avansată), în raport cu subiecții din grupa de *sindrom coronarian acut și migrenă* și subiecții cu *migrenă pură*.
3. În cazul pacienților cu *migrenă cu aură* (cu și fără accident vascular cerebral sau sindrom coronarian acut), s-a constatat asocierea cu valori semnificativ mai crescute de dialdehidă malonică și valori mai scăzute de nitrați și produși proteici de oxidare avansată, în comparație cu pacienții fără migrenă cu aură.
4. Pacienții cu *accident vascular cerebral și migrenă*, care ne-au preocupat, au prezentat valori semnificativ mai înalte pentru produșii rezultați din glicarea acizilor grași (AGE), comparativ cu pacienții cu *sindrom coronarian acut și migrenă*, precum și cu pacienții cu *migrenă pură*, în timp ce pacienții cu *migrenă pură* au prezentat valori statistic semnificativ mai mari pentru produșii rezultați din oxidarea proteinelor (PPOA), în comparație cu pacienții cu *accident vascular cerebral și migrenă* și în comparație cu pacienții cu *sindrom coronarian acut și migrenă*, ceea ce reflectă diferite căi de dezvoltare a stresului oxidativ în cazul migrenei și în cazul accidentului cerebrovascular, asociat cu diferit grad de disfuncție endotelială.

5. Analiza de corelație, din studiul curent, a arătat că valorile serice ale S-nitrozotiolilor scad din cauza fumatului, sindromului coronarian acut și, odată cu creșterea vârstei de debut a cefaleei în lotul general, la subiecții cu migrenă - concomitent cu creșterea frecvenței utilizării medicației analgezice la subiecții de până la 45 de ani - cu creșterea greutateii corporale. Cantitatea de S-nitrozotoli corelează pozitiv cu prezența cefaleei, migrenei, migrenei cu aură, cu intensitatea și durata acceselor de cefalee.
6. Analiza statistică realizată în cercetarea noastră ne permite să conchidem că produșii derivați din stresul oxidativ corelează cu hipercolesterolemia, prezența accidentului vascular cerebral, a hipertensiunii arteriale, cu anamneșticul de fenomene ischemice cerebrale și cardiace, consumul de alcool, prezența cefaleei, a diabetului zaharat, aterosclerozei, istoricului de diabet zaharat, cu nivelul de trigliceride, greutatea corporală, prezența sindromului coronarian acut, a aurei, migrenei cu aură și a medicației pentru diabetul zaharat.
7. În studiul nostru s-au descoperit cele mai scăzute valori ale activității antioxidante totale (măsurată în %) la pacienții din grupa de control (18.98), comparativ cu pacienții cu *accident vascular cerebral și migrenă* (21, $p < 0.026$) și în grupa *sindrom coronarian acut și migrenă* (20.95, $p < 0.026$).
8. În această cercetare la subiecții din lotul de control s-au atestat cele mai înalte cifre semnificative statistic de nitrați (90.8), comparativ cu toți pacienții din grupele de investigație, în special cei cu migrenă pură (77.46, $p = 0.00$).
9. Analiza statistică, reflectată în teză, ne confirmă că produșii derivați din stresul oxidativ corelează cu hipercolesterolemia, prezența accidentului vascular cerebral, a hipertensiunii arteriale, cu anamneșticul de fenomene ischemice cerebrale și cardiace, consumul de alcool, prezența cefaleei, diabetului zaharat, aterosclerozei, istoricului de diabet zaharat, nivelul de trigliceride, greutatea corporală, prezența sindromului coronarian acut, a aurei, migrenei cu aură și a medicației pentru diabet zaharat.

CONCLUZII GENERALE:

1. În studiul curent la pacienții cu *migrenă*, *accidentul vascular cerebral* debutează la o vîrstă semnificativ mai tînră, în comparație cu pacienții *fără migrenă*, indicînd un posibil rol agravant al migrenei asupra proceselor patofiziologice implicate în dezvoltarea ictusului ischemic cerebral.
2. La pacienții cu *migrenă*, indiferent de prezența sau absența accidentului vascular cerebral sau a sindromului coronarian acut s-a stabilit o afectare aterosclerotică a vaselor magistrale (artera carotidă comună, artera carotidă internă, artera cerebri media), statistic semnificativ mai frecventă (36.8%), în comparație cu pacienții cu alte cefalei și fără cefalee (16,2%, $p < 0.01$).
3. Cercetarea dată a stabilit că la pacienții cu *accident vascular cerebral și migrenă*, standardizați conform bazinului vascular afectat, s-a evidențiat un grad de dizabilitate motorie (după scala Rankin) semnificativ mai mare, în comparație cu pacienții cu *accidentul vascular cerebral și alte cefalei*, precum și față de pacienții din grupa *accidentul vascular cerebral fără cefalee*.
4. La toți pacienții cu *migrenă* din studiul nostru (cu și fără accident vascular cerebral sau sindrom coronarian acut) s-au înregistrat valori semnificativ scăzute pentru S-nitrozotoli, ceea ce denotă o disponibilitate redusă de oxid nitric și, posibil, un grad mai pronunțat de disfuncție endotelială. În special la pacienții cu *migrenă și accident vascular cerebral* s-a înregistrat cea mai scăzută valoare de S-nitrozotoli, statistic semnificativ diferită față de grupele de pacienți cu *sindrom coronarian acut și migrenă* sau subiecții cu *migrenă pură*.
5. Pacienții cu *accident vascular cerebral și migrenă*, care ne-au preocupat, au prezentat valori semnificativ mai înalte pentru producții rezultați din glicarea acizilor grași (AGE) comparativ cu pacienții cu *sindrom coronarian acut și migrenă* precum și cu pacienții cu *migrenă pură*, în timp ce pacienții cu *migrenă pură* au prezentat valori statistic semnificativ mai mari pentru producții rezultați din oxidarea proteinelor (PPOA) în comparație cu pacienții cu *accident vascular cerebral și migrenă* și în comparație cu pacienții cu *sindrom coronarian acut și migrenă*, ceea ce reflectă diferite căi de dezvoltare a stresului oxidativ în cazul migrenei și în cazul accidentului cerebrovascular, asociat cu diferit grad de disfuncție endotelială.
6. Cercetarea dată a demonstrat că migrenă constituie un factor suplimentar, care amplifică severitatea manifestărilor clinice și evolutive ale accidentului cerebrovascular și sindromului coronarian acut, probabil, prin implicarea a mai multor mecanisme patogenetice (stres oxidativ, disfuncție endotelială). Rezultatele studiului efectuat sunt în acord cu rezultatele altor cercetări din domeniu și susțin conceptul de "migrenă – potențial factor de risc vascular".
7. Problema științifică abordată în teză constă în studierea particularităților manifestării migrenei la pacienții cu accident cerebrovascular și sindrom coronarian acut care se caracterizează prin

polimorfism clinic în asociere cu anumite dereglari ale proceselor biochimice oxidative și funcțiilor endoteliale, ceea ce contribuie la optimizarea diagnosticului complex al migrenei și monitorizarea pacienților în dinamică.

RECOMANDĂRI PRACTICE:

1. Pacienții cu migrenă necesită o evaluare dopplerografică cu mult mai precoce, decât populația integral, în vederea depistării proceselor aterosclerotice ale vaselor și beneficiii tratamentului profilactic.
2. Vigilența pentru diagnosticul și tratamentul adecvat de prevenție al migrenei sunt necesare pentru micșorarea frecvenței și intensității acceselor migrenoase, deoarece pacienții cu migrenă ar putea avea o predispoziție mai mare pentru evenimente ischemice (cerebrale/cardice), necesitând luarea în calcul al riscului cardiovascular major și impunând implicări de profilaxie.
3. Conceptul de "migrenă – factor de risc vascular" impune un tratament adecvat al migrenei, de rând cu tratamentul altor factori de risc vascular, în calitate de profilaxie primară a accidentelor cerebro- și cardio- vasculare.
4. Implementarea în practica medicală a determinării valorilor serice ale derivaților oxidului nitric, cum ar fi S-nitrozotiolii, nitrații și nitriții - indicatori ai disfuncției endoteliale, precum și determinarea AGE, PPOA, DAM – indicatori ai stresului oxidativ, la pacienții cu migrenă, ar putea fi necesare pentru cuantificarea gradului disfuncției edoteliale și a stresului oxidativ și respectiv a riscului individual de dezvoltare a unui accident cerebro- sau cardiovascular.
5. Determinarea modalității de estimare a riscului cerebro- și cardiovascular în funcție de gradul disfuncției endoteliale și a stresului oxidativ reprezintă un domeniu de studiu de perspectivă și ține de evaluarea mai profundă a mecanismelor patofiziologice comune ale migrenei și evenimentelor ischemice cerebrale și cardiace.

Bibliografie:

1. Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol*. 2006;13(4):333-45. Epub 2006/04/29.
2. Moldovanu I, Odobescu S, Craciun C. Chronic migraine with and without medication overuse: the role of drug phobia and associated factors (according to the data of Headache Centre, Chisinau, the Republic of Moldova). *Cephalalgia*. 2008; 28(11): 1229-33.
3. Groppa S., Iuhtimovschi L. Migrena și alte cefalee. Clasificare, Diagnostic diferențiat, tratament. Elaborare metodică. Chișinau 1999. 26 p.
4. Dodick D. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). *Cephalalgia*. 2009;29((Suppl. 3)):7-14.
5. Lucas C, Geraud G, Valade D, Chautard MH, Lanteri-Minet M. Recognition and therapeutic management of migraine in 2004, in France: results of FRAMIG 3, a French nationwide population-based survey. *Headache*. 2006;46(5):715-25. Epub 2006/04/29.
6. Odobescu S. Migrena cronică și tulburările vegetative asociate (studiu epidemiologic, clinico - neurofiziologic și terapeutic). Teza dr. hab. medicină. Chișinau. 2012:224p.
7. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2009;339:b3914.
8. Spector T, Kahn S, Jones M, et. al. Migraine Headache and Ischemic Stroke Risk: An Updated Meta-analysis. *The American Journal of Medicine* 2010;123:612-24.
9. Kruit M.C., van Buchem M.A., Hofman P.A.M., et.al. Migraine as a Risk Factor for Subclinical Brain Lesions. *JAMA*. 2004;291(4):427-34.
10. Kurth T, Schurks M, Logroscino G, Gaziano JM, Buring JE. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *Bmj*. 2008;337:a636. Epub 2008/08/09.
11. Rose KM, Carson AP, Sanford CP, Stang PE, Brown CA, Folsom AR, et al. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology*. 2004;63(12):2233-9.
12. Bigal ME, Kurth T, Hu H, Santanello N, Lipton RB. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009;72(21):1864-71. Epub 2009/05/28.
13. G.E. T. Migraine as a systemic disorder. *Neurology*. 2007;68:1555.
14. Kurth T, Gaziano JM, Cook NR, Logroscino G, Diener HC, Buring JE. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. *Jama*. 2006;296(3):283-91. Epub 2006/07/20.
15. Rose KM, Carson AP, Sanford CP, al. e. Migraine and other headaches: associations with Rose angina and coronary heart disease. *Neurology*. 2004;63(12):2233-9.
16. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, Zhu YC, Chabriat H, Mazoyer B, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *Bmj*. 2011;342:c7357. Epub 2011/01/20.
17. Scher A.I., S. GL, Sigurdsson S., et.al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA*. 2009;301(24):2563-70.
18. Bashir A, Lipton R, Ashina S, al e. Migraine and structural changes in the brain. A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;81:1260-8.
19. Elliott D. Migraine and stroke: current perspectives. *Neurological research*. 2008;30(8):801-12.
20. D'Andrea G, Hasselmark L, Alecci M, Cananzi A, Perini F, Welch KM. Platelet secretion from dense and alpha-granules in vitro in migraine with or without aura. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1994;57(5):557-61. Epub 1994/05/01.
21. Zeller JA, Frahm K, Baron R, Stingele R, Deuschl G. Platelet-leukocyte interaction and platelet activation in migraine: a link to ischemic stroke? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004;75(7):984-7. Epub 2004/06/18.
22. Gallai V, et al. Endothelin 1 in migraine and tension-type headache. *Acta Neurol Scand*. 1994;89:47-55.
23. Tietjen GE, Al-Qasbi MM, Athanas K, Dafer RM, Khuder SA. Increased von Willebrand factor in migraine. *Neurology*. 2001;57(2):334-6. Epub 2001/07/27.
24. Hering-Hanit R, Friedman Z, Schlesinger I, Ellis M. Evidence for activation of the coagulation system in migraine with aura. *Cephalalgia*. 2001;21(2):137-9. Epub 2001/06/26.
25. Scher AI, Terwindt GM, Verschuren WM, Kruit MC, Blom HJ, Kowa H, et al. Migraine and MTHFR C677T genotype in a population-based sample. *Ann Neurol*. 2006;59(2):372-5.

26. Tanasescu R, Nicolau A, Caraiola S, Ticmeanu M, Cojocaru IM, Frasinianu A, et al. Antiphospholipid antibodies and migraine: a retrospective study of 428 patients with inflammatory connective tissue diseases. *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne*. 2007;45(4):355-63. Epub 2008/09/05.
27. Lechat P, Mas JL, Lascault G, Loron P, Theard M, Klimczak M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in patients with stroke. *N Engl J Med*. 1988;318(18):1148-52. Epub 1988/05/05.
28. Igarashi H, Sakai F, Kan S, Okada J, Tazaki Y. Magnetic resonance imaging of the brain in patients with migraine. *Cephalalgia*. 1991;11(2):69-74. Epub 1991/05/01.
29. Tietjen G.E. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia*. 2007;27:981-7.
30. Pascal O. Dezvoltarea asistenței de reabilitare neurologică în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe medicale*. 2009;3(22):8-11.
31. Lacusta V. Cerebelul și funcțiile cognitive (evoluția viziunilor neurofiziologice). . *Medicina alternativă, fiziologie clinică și metode de tratament*. 2010;Vol. 15, p. 5-10, ISSN 1857-0844. (Cat. B).
32. Grosu A, Răcilă V, Ivanov V, et al. Ateroscleroza preclinică: disfuncția endotelială, intima-media, rigiditatea vasculară. *Curierul Medical*. 2011; 4(322):p. 67-70.
33. Gavriiliuc M. Examenul neurologic. Monografie Chișinău: ” Sirius”; 2012. 140 p.
34. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808. Epub 2013/06/19.
35. Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. *Handbook of clinical neurology*. 2010;97:3-22.
36. Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj*. 2005;330(7482):63. Epub 2004/12/15.
37. Dodick D, Freitag F. Evidence-based understanding of medication-overuse headache: clinical implications. *Headache*. 2006;46 Suppl 4:S202-11. Epub 2006/11/03.
38. Fere C. Contribution à l'étude de la migraine ophtalmique. *Rev Med*. 1881;1:625-49.
39. Bousser MG, Welch K. Relation between migraine and stroke. *Lancet Neurol* 2005;4:533-42.
40. Fere C. Note sur un cas de migraine ophtalmique à accès répétés suivis de mort. *Rev Med (Paris)*. 1883;3():194-201.
41. Moldovanu I. Maticiuc V, p. 105-109. „Migrena -factor de risc în evenimentele vasculare ischemice cerebrale și coronariene. *Revista literaturii*”. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale Chișinău*, 2011. 2011; vol. 1(29): p. 105-9. .
42. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. *Cephalalgia*. 1988;8 Suppl 7:1-96. Epub 1988/01/01.
43. Morenas L DJ. Migraine aphasique et monoplegique. Etude anatomo - clinique. Les rapports de las migraine avec l'epilepsie. *J Med Lyon* 10:J Med Lyon 1929: 259.
44. Torda C, Wolff HG. Experimental Studies on Headache: Pharmacodynamics of Urine Excreted during Migraine Headache and Its Relation to 17-Ketosteroid Content. *The Journal of clinical investigation*. 1943;22(6):853-8.
45. Bono G, Minonzio G., Mauri M. Complication of migraine: migrainous infarction. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2006;28(3):233-42.
46. Moldovanu I. Maticiuc V. ESTE OARE ICTUSUL ISCHEMIC CEREBRAL MAI SEVER LA PACIENȚII CU MIGRENĂ? *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău*. 2013; ediția XIV, vol. 3,: p. 502-8
47. Milhaud D, Bogousslavsky J, van Melle G, et al. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology*. 2001;57:1805-11.
48. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. 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 : an international journal of headache*. 2010;30(2):129-36.
49. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005;64(4):614-20. Epub 2005/02/25.
50. Stang P, Carson A, Rose K, et al. Headache, cerebrovascular symptoms, and stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *NEUROLOGY*. 2005;64:1573-7.

51. Kurth T, Slomke M, Kase C, et al. Migraine, headache, and the risk of stroke in women. A prospective study. *Neurology*. 2005;64:1020–6.
52. Kurth T., Schurks M., Logroscino G., et al. Migraine, vascular risk, and cardiovascular events in women: prospective cohort study. *BMJ*. 2008;337:636-40.
53. Oral contraception and increased risk of cerebral ischemia or thrombosis. Collaborative group for the study of stroke in young women. *N Engl J Med*. 1973;288(17):871-8. Epub 1973/04/26.
54. Tietjen G.E. Migraine as a systemic vasculopathy. *Cephalalgia*. 2009;29:989-96.
55. Kurth T, Gaziano J, Cook N, et al. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in women. *JAMA*. 2006;296:283-91.
56. Kurth T, Gaziano MJ, Dinier H-C. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Men. *Arch Intern Med*. 2007;167:795-801.
57. Sacco S., Cerone D., Carolei A. Comorbid neuropathologies in migraine: an update on cerebrovascular and cardiovascular aspects. *J Headache Pain*. 2008;9:237-48.
58. Bigal M. E, T. K, Hu X, et al. Migraine and cardiovascular disease. Possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009;72:1864–71.
59. Scher AI, Terwindt GM, Picavet H, al. e. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology*. 2005;64(4):614-20.
60. Vargas BB, Dodick DW, Wingerchuk DM, Demaerschalk BM. Migraine with and without aura and risk for cardiovascular disease. *Current atherosclerosis reports*. 2008;10(5):427-33. Epub 2008/08/19.
61. Piane M, Lulli P, Farinelli I, Simeoni S, De Filippis S, Patacchioli FR, et al. Genetics of migraine and pharmacogenomics: some considerations. *The Journal of Headache and Pain*. 2007;8(6):334-9.
62. Tietjen GE. Migraine as a systemic disorder. *Neurology*. 2007;68(19):1555-6. Epub 2007/05/09.
63. Vanmolkot FH, Van Bortel LM, de Hoon JN. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology*. 2007;68(19):1563-70. Epub 2007/04/27.
64. Moldovanu I.Preguza I. PA. Migrena și sindroamele coronariene acute. Mecanisme patogenetice comune (Studiul clinic). *Buletinul Academiei de Stiinte*. 2013;2(38):37-46
65. Chan AT, Manson JE, Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events. *Circulation*. 2006;113(12):1578-87. Epub 2006/03/15.
66. Kruit M.C., Launer L.J., Ferrari ML, et.al. Brain Stem and Cerebellar Hyperintense Lesions in Migraine. *Stroke*. 2006;37:1109-12.
67. Sacco S, Pistoia F, Degan D, Carolei A. Conventional vascular risk factors: Their role in the association between migraine and cardiovascular diseases. *Cephalalgia*. 2015;35(2):146-64. Epub 2014/12/17.
68. Velentgas P, Cole JA, Mo J, Sikes CR, Walker AM. Severe vascular events in migraine patients. *Headache*. 2004;44(7):642-51. Epub 2004/06/24.
69. Ahmed B, Bairey Merz CN, McClure C, Johnson BD, Reis SE, Bittner V, et al. Migraines, angiographic coronary artery disease and cardiovascular outcomes in women. *Am J Med*. 2006;119(8):670-5. Epub 2006/08/05.
70. kruit M.C., Launer L.J., Ferrari ML, et.al. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005;128:2068-77.
71. Swartz R.H., Kern R.Z. Migraine Is Associated With Magnetic Resonance Imaging White Matter Abnormalities. *Arch Neurol*. 2004;61:1366-8.
72. Bigal ME, Kurth T, Santanello N, Buse D, Golden W, Robbins M, et al. Migraine and cardiovascular disease: a population-based study. *Neurology*. 2010;74(8):628-35. Epub 2010/02/12.
73. Becker C., Brobert G., Almqvist P.M., et.al. Migraine and the Risk of Stroke, TIA, or Death in the UK Headache. 2007;47:1374-84.
74. MacClellan L.R., Giles W., Cole J.W., et.al. Probable Migraine With Visual Aura and Risk of Ischemic Stroke The Stroke Prevention in Young Women Study. *Stroke*. 2007;38:2438-45.
75. Rist PM, Buring JE, Kase CS, Schurks M, Kurth T. Migraine and functional outcome from ischemic cerebral events in women. *Circulation*. 2010;122(24):2551-7. Epub 2010/12/04.
76. Etminan M., Takkouche B., Caamano F., et.al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2005;330:60-4.
77. Kuo CY, Yen MF, Chen LS, Fann CY, Chiu YH, Chen HH, et al. Increased risk of hemorrhagic stroke in patients with migraine: a population-based cohort study. *PloS one*. 2013;8(1):e55253. Epub 2013/02/02.

78. Sacco S, Ornello R, Ripa P, Pistoia F, Carolei A. Migraine and hemorrhagic stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(11):3032-8. Epub 2013/10/03.
79. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *Bmj*. 1999;318(7175):13-8. Epub 1999/01/05.
80. Carter KN, Anderson N, Jamrozik K, Hankey G, Anderson CS. Migraine and risk of subarachnoid haemorrhage: a population-based case-control study. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2005;12(5):534-7. Epub 2005/06/28.
81. Kurth T., Gaziano J.M., Cook NR. Migraine and Risk of Cardiovascular Disease in Women. *JAMA*. 2006;296(3):283-91.
82. Schürks M, Buring JE, Kurth T. Migraine, Migraine Features, and Cardiovascular Disease. *Headache* 2010;50(6):1031-40.
83. Tietjen GE. Migraine as a systemic vasculopathy. *Cephalalgia*. 2009;29(9):987-96. Epub 2009/08/20.
84. Rose KM, Wong TY, Carson AP, Couper DJ, Klein R, Sharrett AR. Migraine and retinal microvascular abnormalities: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Neurology*. 2007;68(20):1694-700. Epub 2007/05/16.
85. Tietjen GE, Gottwald L, Al-Qasbi MM, Gunda P, Khuder SA. Migraine is associated with livedo reticularis: a prospective study. *Headache*. 2002;42(4):263-7. Epub 2002/05/16.
86. Tietjen GE, Al-Qasbi MM, Shukairy MS. Livedo reticularis and migraine: a marker for stroke risk? *Headache*. 2002;42(5):352-5. Epub 2002/06/06.
87. O'Keeffe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP, Jr. Association between Raynaud's phenomenon and migraine in a random population of hospital employees. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(7):1187-8. Epub 1993/07/01.
88. Adeney KL, Williams MA. Migraine headaches and preeclampsia: an epidemiologic review. *Headache*. 2006;46(5):794-803. Epub 2006/04/29.
89. MacClellan LR, Giles W, Cole J, Wozniak M, Stern B, Mitchell BD, et al. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke: the stroke prevention in young women study. *Stroke*. 2007;38(9):2438-45. Epub 2007/08/11.
90. Mawet J, Kurth T, Ayata C. Migraine and stroke: in search of shared mechanisms. *Cephalalgia*. 2015;35(2):165-81. Epub 2014/09/18.
91. Ikeda N, Sapienza D, Guerrero R, Aekplakorn W, Naghavi M, Mokdad AH, et al. Control of hypertension with medication: a comparative analysis of national surveys in 20 countries. *Bulletin of the World Health Organization*. 2014;92(1):10-9C.
92. Bensenor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Cardiovascular risk factors associated with migraine among the elderly with a low income: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). *Cephalalgia*. 2011;31(3):331-7. Epub 2010/08/10.
93. Gudmundsson L. S., Thorgeirsson G., Sigfusson N., et al. Migraine patients have lower systolic but higher diastolic blood pressure compared with controls in a population - based study of 21537 subjects. The Reykjavik Study. *Cephalalgia*. 2006;26:436-44.
94. Hagen K, Stovner LJ, Vatten L, Holmen J, Zwart JA, Bovim G. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2002;72(4):463-6. Epub 2002/03/23.
95. Tronvik E., Stovner L.J., Hagen K., et al. High pulse pressure protects against headache. Prospective and cross-sectional data (HUNT study). *Neurology*. 2008;70:1329-36.
96. Merikangas KR, Fenton BT, Cheng SH, Stolar MJ, Risch N. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemiological study of the United States. *Arch Neurol*. 1997;54(4):362-8. Epub 1997/04/01.
97. Ikeda K, Hirayama T, Iwamoto K, Takazawa T, Kawase Y, Yoshii Y, et al. Pulse wave velocity study in middle-aged migraineurs at low cardiovascular disease risk. *Headache*. 2011;51(8):1239-44. Epub 2011/07/30.
98. Burch R, Rist P, Winter A, et al. Migraine and risk of incident diabetes in women: A prospective study. *Cephalalgia*. 2012;32(13):991-7.
99. Ikeda K KY, Takazawa T, Kano O, Tamura M, Iwasaki Y Cardiovascular disease risk profile in Japanese midlife Migraineurs. *J Neurol Res*. 2012;2:10-5

100. Aamodt AH, Stovner LJ, Midthjell K, Hagen K, Zwart JA. Headache prevalence related to diabetes mellitus. The Head-HUNT study. *Eur J Neurol*. 2007;14(7):738-44. Epub 2007/06/28.
101. Berge LI, Riise T, Fasmer OB, Hundal O, Oedegaard KJ, Midthjell K, et al. Does diabetes have a protective effect on migraine? *Epidemiology*. 2013;24(1):129-34. Epub 2012/12/06.
102. Burn WK, Machin D, Waters WE. Prevalence of migraine in patients with diabetes. *British medical journal (Clinical research ed)*. 1984;289(6458):1579-80. Epub 1984/12/08.
103. Schwaiger J, Kiechl S, Stockner H. Burden of atherosclerosis and risk of venous thromboembolism in patients with migraine. *Neurology*. 2008;71:937-43.
104. Yu S, Liu R, Yang X, Zhao G, Qiao X, Feng J, et al. Body mass index and migraine: a survey of the Chinese adult population. *J Headache Pain*. 2012;13(7):531-6. Epub 2012/07/19.
105. Saberi A, Hatamian HR, Kazemnejad E, Ghorbannejad N. Hyperlipidemia in migraine: Is it more frequent in migraineurs? *Iranian journal of neurology*. 2011;10(3-4):46-50. Epub 2011/01/01.
106. Winsvolda BS, Hagenb K, Aamodtb A, et al. Headache, migraine and cardiovascular risk factors: The HUNT study. *European Journal of Neurology* 2011;18: 504-11.
107. Rockett F, da Silveira A, Schweigert P, et al. Cardiovascular disease risk in women with migraine. *The Journal of Headache and Pain* 2013; 14:75.
108. Bigal M. E, Lipton R. B, Holland P. R, et al. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2007;68:1851-61.
109. Ford ES, Li C, Pearson WS, Zhao G, Strine TW, Mokdad AH. Body mass index and headaches: findings from a national sample of US adults. *Cephalalgia*. 2008;28(12):1270-6. Epub 2008/08/30.
110. Peterlin BL, Rapoport AM, Kurth T. Migraine and obesity: epidemiology, mechanisms, and implications. *Headache*. 2010;50(4):631-48. Epub 2009/10/23.
111. Peterlin BL, Rosso AL, Williams MA, Rosenberg JR, Haythornthwaite JA, Merikangas KR, et al. Episodic migraine and obesity and the influence of age, race, and sex. *Neurology*. 2013;81(15):1314-21. Epub 2013/09/13.
112. Robberstad L, Dyb G, Hagen K, Stovner LJ, Holmen TL, Zwart JA. An unfavorable lifestyle and recurrent headaches among adolescents: the HUNT study. *Neurology*. 2010;75(8):712-7. Epub 2010/08/20.
113. Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(5):1545-88. Epub 2014/02/08.
114. Brown WJ, Mishra G, Kenardy J, Dobson A. Relationships between body mass index and well-being in young Australian women. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2000;24(10):1360-8. Epub 2000/11/28.
115. Winter A, Berger K, Buring JE, al e. Body mass index, migraine, migraine frequency and migraine features in women. *Cephalalgia*. 2008;29:269-78.
116. Keith SW, Wang C, Fontaine KR, Cowan CD, Allison DB. BMI and headache among women: results from 11 epidemiologic datasets. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2008;16(2):377-83. Epub 2008/02/02.
117. Molarius A, Tegelberg A, Ohrvik J. Socio-economic factors, lifestyle, and headache disorders - a population-based study in Sweden. *Headache*. 2008;48(10):1426-37. Epub 2008/07/16.
118. Stam AH, Weller CM, Janssens AC, Aulchenko YS, Oostra BA, Frants RR, et al. Migraine is not associated with enhanced atherosclerosis. *Cephalalgia*. 2013;33(4):228-35. Epub 2012/11/14.
119. Hozawa A, Houston T, Steffes MW, Widome R, Williams OD, Iribarren C, et al. The association of cigarette smoking with self-reported disease before middle age: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Preventive medicine*. 2006;42(3):193-9. Epub 2006/02/17.
120. Aamodt AH, Stovner LJ, Hagen K, Brathen G, Zwart J. Headache prevalence related to smoking and alcohol use. The Head-HUNT Study. *Eur J Neurol*. 2006;13(11):1233-8. Epub 2006/10/14.
121. Sarker MA, Rahman M, Harun-Or-Rashid M, Hossain S, Kasuya H, Sakamoto J, et al. Association of smoked and smokeless tobacco use with migraine: a hospital-based case-control study in Dhaka, Bangladesh. *Tobacco induced diseases*. 2013;11(1):15. Epub 2013/07/06.
122. Fernandez-de-Las-Penas C, Hernandez-Barrera V, Carrasco-Garrido P, Alonso-Blanco C, Palacios-Cena D, Jimenez-Sanchez S, et al. Population-based study of migraine in Spanish adults: relation to socio-demographic factors, lifestyle and co-morbidity with other conditions. *J Headache Pain*. 2010;11(2):97-104. Epub 2009/12/17.

123. Merikangas KR, Stevens DE. Comorbidity of migraine and psychiatric disorders. *Neurol Clin.* 1997;15(1):115-23. Epub 1997/02/01.
124. Milde-Busch A, Blaschek A, Borggrafe I, Heinen F, Straube A, von Kries R. Associations of diet and lifestyle with headache in high-school students: results from a cross-sectional study. *Headache.* 2010;50(7):1104-14. Epub 2010/06/11.
125. Tronvik E, Zwart JA, Hagen K, Dyb G, Holmen TL, Stovner LJ. Association between blood pressure measures and recurrent headache in adolescents: cross-sectional data from the HUNT-Youth study. *J Headache Pain.* 2011;12(3):347-53. Epub 2011/02/09.
126. Ikeda K KY, Takazawa T, Kano O. Cardiovascular Disease Risk Profile in Japanese Midlife Migraineurs. *J Neurol Res* 2(1):. 2012:10-5.
127. Ahmed B, Merz N, McClure C, et al. Migraines, Angiographic Coronary Artery Disease and Cardiovascular Outcomes in Women. *The American Journal of Medicine* 2006;119:670-5.
128. Rist P, Tzourio C, Kurth T. Associations between lipid levels and migraine: Cross-sectional analysis in the Epidemiology of Vascular Ageing Study. *Cephalalgia* 2011;31(14): 1459–65.
129. Sacco S, Ripa P, Grassi D, et al. Peripheral vascular dysfunction in migraine: a review. *The Journal of Headache and Pain* 2013;14:80.
130. Tzourio C, Gagniere B, El Amrani M, al. e. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thickness. A population-based study in the elderly. *Cephalalgia.* 2003;23(9):914-20. Epub 2003/11/18.
131. de Hoon JN, Willigers JM, Troost J, Struijker-Boudier HA, van Bortel LM. Cranial and peripheral interictal vascular changes in migraine patients. *Cephalalgia.* 2003;23(2):96-104. Epub 2003/02/27.
132. Vanmolkot F, Van Bortel L, de Hoon J. Altered arterial function in migraine of recent onset. *Neurology.* 2007;68:1563.
133. Nightingale S, Ray GS. Paradoxical embolism causing stroke and migraine. *Journal of postgraduate medicine.* 2010;56(3):206-8. Epub 2010/08/27.
134. Mattsson P. Migraine headache and obesity in women aged 40-74 years: a population-based study. *Cephalalgia.* 2007;27(8):877-80. Epub 2007/07/20.
135. Bousser MG, Welch KM. Relation between migraine and stroke. *Lancet Neurol.* 2005;4(9):533-42. Epub 2005/08/20.
136. Welch KM. Relationship of stroke and migraine. *Neurology.* 1994;44(10 Suppl 7):S33-6. Epub 1994/10/01.
137. Foster A, Brockmann C, Groden C, et al. Perfusion patterns in migraine with aura. *Cephalalgia.* 2014;0(0):1–7.
138. Maticiu V. ICTUSUL MIGRENOS-VIZIUNI MODERNE. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale Chișinău.* 2015; vol. 1(46):p 492-5.
139. Bono G, Minonzio G, Mauri M, Clerici AM. Complications of migraine: migrainous infarction. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993).* 2006;28(3-4):233-42. Epub 2006/07/13.
140. Arboix A, Massons J, Garcia-Eroles L, Oliveres M, Balcells M, Targa C. Migrainous cerebral infarction in the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cephalalgia.* 2003;23(5):389-94. Epub 2003/06/05.
141. Hansen AP, Marcussen NS, Klit H, Kasch H, Jensen TS, Finnerup NB. Development of persistent headache following stroke: a 3-year follow-up. *Cephalalgia.* 2015;35(5):399-409. Epub 2014/08/29.
142. Mitsias P.D., Ramadan N.M., Levine S.R., et.al. Factors determining headache at onset of acute ischemic stroke. *Cephalalgia.* 2006;26:150-7.
143. Naess H, Lunde L, Brogger J, Waje-Andreassen U. Post-stroke pain on long-term follow-up: the Bergen stroke study. *J Neurol.* 2010;257(9):1446-52. Epub 2010/03/31.
144. Verdelho A, Ferro JM, Melo T, Canhao P, Falcao F. Headache in acute stroke. A prospective study in the first 8 days. *Cephalalgia.* 2008;28(4):346-54. Epub 2008/02/05.
145. Elgharably E, Iliescu C, Sdringola S, et al. Headache: A Symptom of Acute Myocardial Infarction. *European Journal of cardiovascular medicine* 2013;II(III):170-4.
146. Sampson JJ, Cheitlin MD. Pathophysiology and differential diagnosis of cardiac pain. *Progress in cardiovascular diseases.* 1971;13(6):507-31. Epub 1971/05/01.
147. Bini A, Evangelista A, Castellini P, Lambro G, Ferrante T, Manzoni GC, et al. Cardiac cephalgia. *J Headache Pain.* 2009;10(1):3-9. Epub 2009/01/14.

148. Chatzizisis YS, Saravakos P, Boufidou A, Parharidou D, Styliadis I. Acute myocardial infarction manifested with headache. *Open Cardiovasc Med J*. 2010;4:148-50. Epub 2010/10/06.
149. Sendovski U, Rabkin Y, Goldshlak L, Rothmann MG. Should acute myocardial infarction be considered in the differential diagnosis of headache? *European journal of emergency medicine : official journal of the European Society for Emergency Medicine*. 2009;16(1):1-3. Epub 2008/12/25.
150. Cheng Y, Tan N, Yang J, Liu X, Cao X, He P, et al. A translational study of circulating cell-free microRNA-1 in acute myocardial infarction. *Clin Sci (Lond)*. 2010;119(2):87-95. Epub 2010/03/12.
151. Gutierrez ME, Labovitz AJ. Underutilization of beta-adrenoceptor antagonists post-myocardial infarction. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2005;5(1):23-9. Epub 2005/01/06.
152. Wei L, Lang CC, Sullivan FM, Boyle P, Wang J, Pringle SD, et al. Impact on mortality following first acute myocardial infarction of distance between home and hospital: cohort study. *Heart*. 2008;94(9):1141-6. Epub 2007/11/07.
153. Leão A, P, P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of neurophysiology*. 1944;7:359-90.
154. Moldovanu I, Maticiuc V. Mecanisme comune ale migrenei cu fenomenele ischemice în accidentul cerebral ischemic și sindromul coronarian acut (Revista literaturii)”. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale Chișinău*. 2015; vol. 2 (47): p. 62-9.
155. Leão A A, P. Pial circulation and spreading depression of activity in cerebral cortex. *Journal of neurophysiology*. 1944;7:391-6.
156. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol*. 1981;9(4):344-52. Epub 1981/04/01.
157. Lauritzen M, Jorgensen MB, Diemer NH, Gjedde A, Hansen AJ. Persistent oligemia of rat cerebral cortex in the wake of spreading depression. *Ann Neurol*. 1982;12(5):469-74. Epub 1982/11/01.
158. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(8):4687-92. Epub 2001/04/05.
159. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache*. 2007;47(10):1418-26. Epub 2007/12/07.
160. Meschia JF, Malkoff MD, Biller J. Reversible segmental cerebral arterial vasospasm and cerebral infarction: possible association with excessive use of sumatriptan and Midrin. *Arch Neurol*. 1998;55(5):712-4. Epub 1998/05/30.
161. Diener HC, Kurth T, Dodick D. Patent foramen ovale, stroke, and cardiovascular disease in migraine. *Current opinion in neurology*. 2007;20(3):310-9. Epub 2007/05/15.
162. Matijevic N, Wu KK. Hypercoagulable states and strokes. *Current atherosclerosis reports*. 2006;8(4):324-9. Epub 2006/07/11.
163. Sarchielli P, Alberti A, Coppola F, Baldi A, Gallai B, Floridi A, et al. Platelet-activating factor (PAF) in internal jugular venous blood of migraine without aura patients assessed during migraine attacks. *Cephalalgia*. 2004;24(8):623-30. Epub 2004/07/22.
164. McCrary JK, Nolasco LH, Hellums JD, Kroll MH, Turner NA, Moake JL. Direct demonstration of radiolabeled von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib and IIb-IIIa in the presence of shear stress. *Annals of biomedical engineering*. 1995;23(6):787-93. Epub 1995/11/01.
165. G.E. T. Migraine and ischaemic heart disease and stroke: potential mechanisms and treatment implications. *Cephalalgia*. 2007;27:981-7.
166. Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, Koudstaal PJ, Lindemans J, Neumann HA, et al. Platelet-mediated erythromelalgic, cerebral, ocular and coronary microvascular ischemic and thrombotic manifestations in patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera: a distinct aspirin-responsive and coumadin-resistant arterial thrombophilia. *Platelets*. 2006;17(8):528-44. Epub 2006/11/28.
167. Conard J, Samama MM. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and haemostasis. *Cephalalgia*. 2000;20(3):175-82. Epub 2000/09/21.
168. Whitty CW, Hockaday JM, Whitty MM. The effect of oral contraceptives on migraine. *Lancet*. 1966;1(7442):856-9. Epub 1966/04/16.
169. Butler R, Morris AD, Burchell B, Struthers AD. DD angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with endothelial dysfunction in normal humans. *Hypertension*. 1999;33(5):1164-8. Epub 1999/05/20.

170. Holmer SR, Bickeboller H, Hengstenberg C, Rohlmann F, Engel S, Lowel H, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and myocardial infarction a large association and linkage study. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2003;35(6):955-62. Epub 2003/04/05.
171. Zhang JH, Kohara K, Yamamoto Y, Nakura J, Tabara Y, Fujisawa M, et al. Genetic predisposition to neurological symptoms in lacunar infarction. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. 2004;17(4):273-9. Epub 2004/03/18.
172. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Parmar K, Bamford JM, Briley D, et al. Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischaemic leukoaraiosis. *Brain*. 2003;126(Pt 2):424-32. Epub 2003/01/23.
173. Kowa H, Fusayasu E, Ijiri T, Ishizaki K, Yasui K, Nakaso K, et al. Association of the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in patients of migraine with aura. *Neuroscience letters*. 2005;374(2):129-31. Epub 2005/01/13.
174. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6. Epub 1980/11/27.
175. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension*. 1988;12(4):365-72. Epub 1988/10/01.
176. Bonetti P, Lerman L, Lerman A. Endothelial Dysfunction: A Marker of Atherosclerotic Risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-75.
177. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology*. 1993;43(6 Suppl 3):S16-20. Epub 1993/06/01.
178. Welch KM, Brandes AW, Salerno L, Brandes JL. C-reactive protein may be increased in migraine patients who present with complex clinical features. *Headache*. 2006;46(2):197-9. Epub 2006/02/24.
179. Haller H. Endothelial function. General considerations. *Drugs*. 1997;53 Suppl 1:1-10. Epub 1997/01/01.
180. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiological reviews*. 1998;78(1):53-97. Epub 1998/02/11.
181. Luscher TF. Endothelial control of vascular tone and growth. *Clinical and experimental hypertension Part A, Theory and practice*. 1990;12(5):897-902. Epub 1990/01/01.
182. Kader KN, Akella R, Ziats NP, Lakey LA, Harasaki H, Ranieri JP, et al. eNOS-overexpressing endothelial cells inhibit platelet aggregation and smooth muscle cell proliferation in vitro. *Tissue engineering*. 2000;6(3):241-51. Epub 2000/08/15.
183. Rodriguez-Osorio X, Sobrino T, Brea D, Martinez F, Castillo J, Leira R. Endothelial progenitor cells: a new key for endothelial dysfunction in migraine. *Neurology*. 2012;79(5):474-9. Epub 2012/07/21.
184. Uzar E, Evliyaoglu O, Toprak G, Acar A, Yucel Y, Calisir T, et al. Increased asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels in patients with migraine. *J Headache Pain*. 2011;12(2):239-43. Epub 2011/03/02.
185. Gruber HJ, Bernecker C, Lechner A, Weiss S, Wallner-Blazek M, Meinitzer A, et al. Increased nitric oxide stress is associated with migraine. *Cephalalgia*. 2010;30(4):486-92. Epub 2009/08/14.
186. Ciancarelli I, Tozzi-Ciancarelli MG, Di Massimo C, Marini C, Carolei A. Flunarizine effects on oxidative stress in migraine patients. *Cephalalgia*. 2004;24(7):528-32. Epub 2004/06/16.
187. Silva F, Rueda-Clausen C, Silva S, et al. Endothelial function in patients with migraine during the interictal period. *Headache* 2007;47:45-51.
188. Fidan I, Yuksel S, Ymir T, Irkec C, Aksakal FN. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine. *Journal of neuroimmunology*. 2006;171(1-2):184-8. Epub 2005/12/06.
189. D'Amico D, Ferraris A, Leone M, Catania A, Carlin A, Grazi L, et al. Increased plasma nitrites in migraine and cluster headache patients in interictal period: basal hyperactivity of L-arginine-NO pathway? *Cephalalgia*. 2002;22(1):33-6. Epub 2002/05/08.
190. Lang JD, McArdele PJ, O'Reilly PJ, Matalon S. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. *Chest*. 2002;122(6 Suppl):314s-20s. Epub 2002/12/12.
191. Bushnell CD, Jamison M, James AH. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *Bmj*. 2009;338:b664. Epub 2009/03/13.
192. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, et al. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ*. 2001;322(7277):19-22.

193. Perko D, Pretnar-Oblak J, Šabovič M, et al. Associations between cerebral and systemic endothelial function in migraine patients: a post-hoc study. *BMC Neurology* 2011;11:146.
194. Vanmolkot FH, de Hoon JN. Endothelial function in migraine: a cross-sectional study. *BMC Neurol*. 2010;10:119. Epub 2010/12/03.
195. Tzourio C, Benslamia L, Guillon B, Aidi S, Bertrand M, Berthet K, et al. Migraine and the risk of cervical artery dissection: a case-control study. *Neurology*. 2002;59(3):435-7.
196. Rist PM, Diener HC, Kurth T, Schurks M. Migraine, migraine aura, and cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2011;31(8):886-96. Epub 2011/04/23.
197. Tzourio C, El Amrani M, Robert L, Alperovitch A. Serum elastase activity is elevated in migraine. *Ann Neurol*. 2000;47(5):648-51. Epub 2000/05/11.
198. Debette S, Markus HS. The genetics of cervical artery dissection: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(6):e459-66.
199. Pierangeli G, Giannini G, Sambati L, et al. Migraine and cardiovascular diseases. *Neurol Sci* 2012;33(Suppl 1):S47–S50.
200. Lamy C, Giannesini C, Zuber M, Arquizan C, Meder JF, Trystram D, et al. Clinical and imaging findings in cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale: the PFO-ASA Study. *Atrial Septal Aneurysm. Stroke*. 2002;33(3):706-11. Epub 2002/03/02.
201. Arquizan C, Coste J, Touboul PJ, Mas JL. Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler sonographic study. *Stroke*. 2001;32(7):1563-6. Epub 2001/07/07.
202. Schwerzmann M, Wiher S, Nedeltchev K, Mattle HP, Wahl A, Seiler C, et al. Percutaneous closure of patent foramen ovale reduces the frequency of migraine attacks. *Neurology*. 2004;62(8):1399-401. Epub 2004/04/28.
203. Wilmshurst PT, Nightingale S, Walsh KP, Morrison WL. Effect on migraine of closure of cardiac right-to-left shunts to prevent recurrence of decompression illness or stroke or for haemodynamic reasons. *Lancet*. 2000;356(9242):1648-51. Epub 2000/11/23.
204. Adami A, Rossato G, Cerini R, Thijs VN, Pozzi-Mucelli R, Anzola GP, et al. Right-to-left shunt does not increase white matter lesion load in migraine with aura patients. *Neurology*. 2008;71(2):101-7. Epub 2008/07/09.
205. Della-Morte D, Katsnelson K, Rundek T. Migraine and stroke. *Periodicum biologorum* 2012;114(3):361–7.
206. Hall GC, Brown MM, Mo J, MacRae KD. Triptans in migraine: the risks of stroke, cardiovascular disease, and death in practice. *Neurology*. 2004;62(4):563-8. Epub 2004/02/26.
207. Wammes-van der Heijden E, Tijssen C, Egberts A, et al. Treatment choices and patterns in migraine patients with and without a cardiovascular risk profile. *Cephalalgia*. 2008;29:322–30.
208. Ducros A. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *Lancet Neurol*. 2012;11(10):906-17. Epub 2012/09/22.
209. Bigal ME. The association between migraine and obesity: empty calories? *Cephalalgia*. 2012;32(13):950-2. Epub 2012/09/28.
210. Lee S, Kwak HB. Role of adiponectin in metabolic and cardiovascular disease. *Journal of exercise rehabilitation*. 2014;10(2):54-9. Epub 2014/05/31.
211. Rist PM, Schurks M, Buring JE, Kurth T. Migraine, headache, and the risk of depression: Prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2013;33(12):1017-25. Epub 2013/04/17.
212. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *International journal of biological sciences*. 2013;9(10):1057-69. Epub 2013/11/20.
213. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1993;22 Suppl 4:S1-14. Epub 1993/01/01.
214. Lerman A, Burnett JC, Jr. Intact and altered endothelium in regulation of vasomotion. *Circulation*. 1992;86(6 Suppl):Iii12-9. Epub 1992/12/11.
215. Esper RJ, Nordaby RA, Vilarino JO, Paragano A, Cacharron JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:4. Epub 2006/03/01.
216. Tietjen GE, Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. *Cephalalgia*. 2015;35(2):95-117.
217. Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim DH, Kim EH, Choe VN, et al. Decreased number and function of endothelial progenitor cells in patients with migraine. *Neurology*. 2008;70(17):1510-7.

218. Oterino A, Toriello M, Palacio E, Quintanilla VG, Ruiz-Lavilla N, Montes S, et al. Analysis of endothelial precursor cells in chronic migraine: a case-control study. *Cephalalgia*. 2013;33(4):236-44. Epub 2012/12/12.
219. Markiewicz M, Richard E, Marks N, Ludwicka-Bradley A. Impact of endothelial microparticles on coagulation, inflammation, and angiogenesis in age-related vascular diseases. *Journal of aging research*. 2013;2013:734509. Epub 2013/11/30.
220. Napoli C, de Nigris F, Palinski W. Multiple role of reactive oxygen species in the arterial wall. *Journal of cellular biochemistry*. 2001;82(4):674-82. Epub 2001/08/14.
221. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological reviews*. 1991;43(2):109-42. Epub 1991/06/01.
222. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. *Science*. 1992;258(5090):1898-902. Epub 1992/12/18.
223. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. *Ann Neurol*. 1992;32(3):297-311. Epub 1992/09/01.
224. Shimomura T, Murakami F, Kotani K. Platelet nitric oxide metabolites in migraine. *Cardiovascular Diabetology*. 1999;19:219-25.
225. Tozzi-Ciancarelli MG, De Matteis G, Di Massimo C, Marini C, Ciancarelli I, Carolei A. Oxidative stress and platelet responsiveness in migraine. *Cephalalgia*. 1997;17(5):580-4. Epub 1997/08/01.
226. Gaston B, Drazen JM, Loscalzo J, Stamler JS. The biology of nitrogen oxides in the airways. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(2 Pt 1):538-51. Epub 1994/02/01.
227. Richardson D, Sawers G. Structural biology. PMF through the redox loop. *Science*. 2002;295(5561):1842-3. Epub 2002/03/09.
228. Hu TM, Chou TC. The kinetics of thiol-mediated decomposition of S-nitrosothiols. *The AAPS journal*. 2006;8(3):E485-92. Epub 2006/10/10.
229. Pasaoglu H, Sancak B, Bukan N. Lipid peroxidation and resistance to oxidation in patients with type 2 diabetes mellitus. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2004;203(3):211-8. Epub 2004/07/09.
230. Shimomura T, Kowa H, Nakano T, Kitano A, Marukawa H, Urakami K, et al. Platelet superoxide dismutase in migraine and tension-type headache. *Cephalalgia*. 1994;14(3):215-8; discussion 181. Epub 1994/06/01.
231. Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Characterization of the L-arginine:nitric oxide pathway in human platelets. *British journal of pharmacology*. 1990;101(2):325-8. Epub 1990/10/01.
232. Thomsen LL, Olesen J. Nitric oxide in primary headaches. *Current opinion in neurology*. 2001;14(3):315-21. Epub 2001/05/24.
233. Cannon RO, 3rd. Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium. *Clinical chemistry*. 1998;44(8 Pt 2):1809-19. Epub 1998/08/14.
234. Răducan A. Sincopa neurocardiogenă: mecanisme fiziopatologice de producere, diagnostic și tratament. Teza de doctor în medicină Chișinău 2009. 2009:114.
235. Karatas F, Ozates I, Canatan H, Halifeoglu I, Karatepe M, Colakt R. Antioxidant status & lipid peroxidation in patients with rheumatoid arthritis. *The Indian journal of medical research*. 2003;118:178-81. Epub 2004/01/01.
236. Janero DR. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. *Free radical biology & medicine*. 1990;9(6):515-40. Epub 1990/01/01.
237. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free radical biology & medicine*. 1991;11(1):81-128. Epub 1991/01/01.
238. Yang TC, Chen YJ, Chang SF, Chen CH, Chang PY, Lu SC. Malondialdehyde mediates oxidized LDL-induced coronary toxicity through the Akt-FGF2 pathway via DNA methylation. *Journal of biomedical science*. 2014;21:11. Epub 2014/02/05.
239. Grune T, Berger MM. Markers of oxidative stress in ICU clinical settings: present and future. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2007;10(6):712-7. Epub 2007/12/20.
240. Duryee MJ, Klassen LW, Schaffert CS, Tuma DJ, Hunter CD, Garvin RP, et al. Malondialdehyde-acetaldehyde adduct is the dominant epitope after MDA modification of proteins in atherosclerosis. *Free radical biology & medicine*. 2010;49(10):1480-6. Epub 2010/08/11.

241. Lopes-Virella MF, Hunt KJ, Baker NL, Virella G, Moritz T. The levels of MDA-LDL in circulating immune complexes predict myocardial infarction in the VADT study. *Atherosclerosis*. 2012;224(2):526-31. Epub 2012/09/12.
242. Gawel S, Wardas M, Niedworok E, Wardas P. [Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker]. *Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960)*. 2004;57(9-10):453-5. Epub 2005/03/16. Dialdehyd malonowy (MDA) jako wskaźnik procesów peroksydacji lipidów w organizmie.
243. Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2005;15(4):316-28. Epub 2005/08/02.
244. Tuncel D, Tolun FI, Gokce M, Imrek S, Ekerbicer H. Oxidative stress in migraine with and without aura. *Biological trace element research*. 2008;126(1-3):92-7. Epub 2008/08/12.
245. Yilmaz G, Surer H, Inan LE, Coskun O, Yucel D. Increased nitrosative and oxidative stress in platelets of migraine patients. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2007;211(1):23-30. Epub 2007/01/05.
246. Zhang Y, Hogg N. S-Nitrosothiols: cellular formation and transport. *Free radical biology & medicine*. 2005;38(7):831-8. Epub 2005/03/08.
247. Al-Sa'doni HH, Ferro A. S-nitrosothiols as nitric oxide-donors: chemistry, biology and possible future therapeutic applications. *Current medicinal chemistry*. 2004;11(20):2679-90. Epub 2004/11/17.
248. Al-Sa'doni HH, Ferro A. Current status and future possibilities of nitric oxide-donor drugs: focus on S-nitrosothiols. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2005;5(3):247-54. Epub 2005/03/22.
249. de Belder AJ, MacAllister R, Radomski MW, Moncada S, Vallance PJ. Effects of S-nitroso-glutathione in the human forearm circulation: evidence for selective inhibition of platelet activation. *Cardiovascular research*. 1994;28(5):691-4. Epub 1994/05/01.
250. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114(6):597-605. Epub 2006/08/09.
251. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*. 2001;44(2):129-46. Epub 2001/03/29.
252. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S, Cai W, Chen X, Pyzik R, et al. Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *Journal of the American Dietetic Association*. 2010;110(6):911-16.e12. Epub 2010/05/26.
253. O'Brien J, Morrissey PA. Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods. *Critical reviews in food science and nutrition*. 1989;28(3):211-48. Epub 1989/01/01.
254. Ulrich P, Cerami A. Protein glycation, diabetes, and aging. *Recent progress in hormone research*. 2001;56:1-21. Epub 2001/03/10.
255. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circulation research*. 2010;107(9):1058-70. Epub 2010/10/30.
256. Schmidt AM, Stern D. Atherosclerosis and diabetes: the RAGE connection. *Current atherosclerosis reports*. 2000;2(5):430-6. Epub 2000/12/21.
257. Vlassara H. Advanced glycation end-products and atherosclerosis. *Annals of medicine*. 1996;28(5):419-26. Epub 1996/10/01.
258. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932-43. Epub 2005/02/26.
259. Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *The Journal of clinical investigation*. 1991;87(2):432-8. Epub 1991/02/01.
260. Asahi K, Ichimori K, Nakazawa H, Izuhara Y, Inagi R, Watanabe T, et al. Nitric oxide inhibits the formation of advanced glycation end products. *Kidney international*. 2000;58(4):1780-7. Epub 2000/09/30.
261. Frank RD, Schabbauer G, Holscher T, Sato Y, Tencati M, Pawlinski R, et al. The synthetic pentasaccharide fondaparinux reduces coagulation, inflammation and neutrophil accumulation in kidney ischemia-reperfusion injury. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2005;3(3):531-40. Epub 2005/03/08.
262. Hogan M, Cerami A, Bucala R. Advanced glycosylation endproducts block the antiproliferative effect of nitric oxide. Role in the vascular and renal complications of diabetes mellitus. *The Journal of clinical investigation*. 1992;90(3):1110-5. Epub 1992/09/01.

263. Tan KC, Chow WS, Ai VH, Metz C, Bucala R, Lam KS. Advanced glycation end products and endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2002;25(6):1055-9. Epub 2002/05/29.
264. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen Khoa T, Capeillere-Blandin C, Nguyen AT, Canteloup S, et al. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *Journal of immunology*. 1998;161(5):2524-32. Epub 1998/09/02.
265. Gunther MR, Sturgeon BE, Mason RP. Nitric oxide trapping of the tyrosyl radical-chemistry and biochemistry. *Toxicology*. 2002;177(1):1-9. Epub 2002/07/20.
266. Druke T, Witko-Sarsat V, Massy Z, Descamps-Latscha B, Guerin AP, Marchais SJ, et al. Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation*. 2002;106(17):2212-7. Epub 2002/10/23.
267. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V, Nguyen-Khoa T, Nguyen AT, Gausson V, Mothu N, et al. Advanced oxidation protein products as risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in nondiabetic predialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(1):39-47. Epub 2005/02/08.
268. Kalousova M, Fialova L, Skrha J, Zima T, Soukupova J, Malbohan IM, et al. Oxidative stress, inflammation and autoimmune reaction in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Prague medical report*. 2004;105(1):21-8. Epub 2004/09/10.
269. Martin-Gallan P, Carrascosa A, Gussinye M, Dominguez C. Biomarkers of diabetes-associated oxidative stress and antioxidant status in young diabetic patients with or without subclinical complications. *Free radical biology & medicine*. 2003;34(12):1563-74. Epub 2003/06/06.
270. Kaneda H, Taguchi J, Ogasawara K, Aizawa T, Ohno M. Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2002;162(1):221-5. Epub 2002/04/12.
271. Mugge A, Brandes RP, Boger RH, Dwenger A, Bode-Boger S, Kienke S, et al. Vascular release of superoxide radicals is enhanced in hypercholesterolemic rabbits. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 1994;24(6):994-8. Epub 1994/12/01.
272. Scheuer H, Gwinner W, Hohbach J, Grone EF, Brandes RP, Malle E, et al. Oxidant stress in hyperlipidemia-induced renal damage. *American journal of physiology Renal physiology*. 2000;278(1):F63-74. Epub 2000/02/08.
273. Bernecker C, Ragginer C, Fauler G, Horejsi R, Moller R, Zelzer S, et al. Oxidative stress is associated with migraine and migraine-related metabolic risk in females. *Eur J Neurol*. 2011;18(10):1233-9. Epub 2011/04/27.
274. Bukhari SA, Rajoka MI, Ibrahim Z, Jalal F, Rana SM, Nagra SA. Oxidative stress elevated DNA damage and homocysteine level in normal pregnant women in a segment of Pakistani population. *Molecular biology reports*. 2011;38(4):2703-10. Epub 2010/11/26.
275. Erol I, Alehan F, Aldemir D, Ogus E. Increased vulnerability to oxidative stress in pediatric migraine patients. *Pediatric neurology*. 2010;43(1):21-4. Epub 2010/08/05.
276. Ciancarelli I, Tozzi-Ciancarelli MG, Spacca G, Di Massimo C, Carolei A. Relationship between biofeedback and oxidative stress in patients with chronic migraine. *Cephalalgia*. 2007;27(10):1136-41. Epub 2007/08/30.
277. Shatillo A, Koroleva K, Giniatullina R, Naumenko N, Slastnikova AA, Aliev RR, et al. Cortical spreading depression induces oxidative stress in the trigeminal nociceptive system. *Neuroscience*. 2013;253:341-9. Epub 2013/09/17.
278. Dinia L, Bonzano L, Albano B, Finocchi C, Del Sette M, Saitta L, et al. White matter lesions progression in migraine with aura: a clinical and MRI longitudinal study. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2013;23(1):47-52. Epub 2012/01/25.
279. Salat K, Moniczewski A, Librowski T. Nitrogen, oxygen or sulfur containing heterocyclic compounds as analgesic drugs used as modulators of the nitroxidative stress. *Mini reviews in medicinal chemistry*. 2013;13(3):335-52. Epub 2012/08/11.
280. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
281. Marsche G, Frank S, Hrzenjak A, Holzer M, Dirnberger S, Wadsack C, et al. Plasma-advanced oxidation protein products are potent high-density lipoprotein receptor antagonists in vivo. *Circulation research*. 2009;104(6):750-7. Epub 2009/01/31.

282. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, Scaccini C. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: critical view and experimental data. *Free radical biology & medicine*. 2000;29(11):1106-14. Epub 2000/12/21.
283. Marzinzig M, Nussler AK, Stadler J, Marzinzig E, Barthlen W, Nussler NC, et al. Improved methods to measure end products of nitric oxide in biological fluids: nitrite, nitrate, and S-nitrosothiols. *Nitric Oxide*. 1997;1(2):177-89. Epub 1997/04/01.
284. Maticiu V. Migrena în contextul factorilor de risc la pacienții cu ictus ischemic cerebral'. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale Chișinău*. 2013; vol. 2 (38):p. 45-50.
285. Medina JL, Diamond S, Rubino FA. Headaches in patients with transient ischemic attacks. *Headache*. 1975;15(3):194-7. Epub 1975/10/01.
286. Grosu O., Moldovanu I., Odobescu S., et al. Asocierea dintre cefalee și hipertensiune arterială esențială: revista literaturii. *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău*. 2013;ediția XIV, vol.3:p. 508 - 17.
287. Milhaud D, Bogousslavsky J, van Melle G, Liot P. Ischemic stroke and active migraine. *Neurology*. 2001;57(10):1805-11. Epub 2001/11/28.
288. Cutrer FM, Huerter K. Exertional headache and coronary ischemia despite normal electrocardiographic stress testing. *Headache*. 2006;46(1):165-7. Epub 2006/01/18.
289. Meller ST, Gebhart GF. A critical review of the afferent pathways and the potential chemical mediators involved in cardiac pain. *Neuroscience*. 1992;48(3):501-24. Epub 1992/01/01.
290. Foreman RD, Garrett KM, Blair RW. Mechanisms of cardiac pain. *Comprehensive Physiology*. 2015;5(2):929-60. Epub 2015/04/17.
291. Brandes RP. And what about the endothelium? On the predominance of cerebral superoxide formation for angiotensin II-induced systemic hypertension. *Circulation research*. 2004;95(2):122-4. Epub 2004/07/24.
292. Tietjen GE, Brandes JL, Peterlin BL, Eloff A, Dafer RM, Stein MR, et al. Allodynia in migraine: association with comorbid pain conditions. *Headache*. 2009;49(9):1333-44.
293. Bushnell C.D., Jamison M., James A.H. Migraines during pregnancy linked to stroke and vascular diseases: US population based case-control study. *BMJ*. 2009;338.
294. Shukla R, Barthwal MK, Srivastava N, Nag D, Seth PK, Srimal RC, et al. Blood nitrite levels in patients with migraine during headache-free period. *Headache*. 2001;41(5):475-81. Epub 2001/05/31.
295. Bokhari FA, Shakoori TA, Hassan SA, Qureshi HJ, Qureshi GA. Plasma homocysteine in patients of migraine without aura. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad : JAMC*. 2010;22(2):52-5. Epub 2010/04/01.
296. Choudhuri R, Cui L, Yong C, Bowyer S, Klein RM, Welch KM, et al. Cortical spreading depression and gene regulation: relevance to migraine. *Ann Neurol*. 2002;51(4):499-506. Epub 2002/03/29.

Anexa1:

Chestionarul structurat și elaborat de autori

I. Aspecte social-demografice

Pacientul N ____

Data completării _____

Nume _____.

Prenume _____ ,

Unde este îndeplinit chestionarul _____, N. Fisei medicale _____

Adresa și telefonul de contact:

1. Vîrsta _____ ani.

2. Sexul: F _____, M _____,

3. Nivelul educației: 1. școala primară, 2. școala profesională, 3 liceu, 4 studii universitare, 5. studii postuniversitare

4. Starea familială: 1. celibatar (ă), 2. căsătorit (ă), 3 divorțat(ă), 4. văduv (ă).

5. Profesia _____. Ce lucrați în prezent _____

6. Cum vă apreciați starea D-voastră financiară:

1) Surse financiare suficiente pentru trai decent.

2) Surse financiare doar pentru strictul necesar.

3) Surse financiare insuficiente pentru strictul necesar.

7. Condiții de trai: 1. bune, 2 satisfăcătoare, 3. nesatisfăcătoare.

II. CARACTERISTICA AUREI

8. Prezența aurei: 1. da, 2. nu. Dacă da: frecvența aurei _____

9. Debut acut al aurei 1. da, 2. nu

10. Aură vizuala:

1) scânteieri de lumină în fața ochilor, 3 linii în fața ochilor;

2). zigzaguri în fața ochilor, 4. sfere;

5). pierderea vederii într-un câmp vizual (scotoame)

6). micro-psie (obiectele sunt percepute mai mici decât sunt în realitate),

7) macropsii (obiectele sunt mai mari decât în realitate)

8) diplopie (perceperea dublă a imaginii unui obiect),

9) metamorfopsii, (tulburare a vederii constând în deformarea obiectelor, datorită erorilor de percepție în plasarea corectă a acestora în spațiu)

- 10) poliopie (percepție multiplicată a unui obiect; vedere multiplă),
- 11) viziune mozaica (fragmente de diverse imagini);
- 12) agnozie vizuală (tulburare a funcțiilor intelectuale de recunoaștere a celor văzute),
- 13) Hemianopsie vizuală (slăbire sau pierdere a vederii într-o jumătate a fiecărei retina)
- 14) Scotoamele : 1. apar central, 2. apar periferic, 3. apar central cu migrație periferică, 4. apar periferic cu migrație centrală; 5. la un ochi, D, S. 6. bilateral
- 15) Forma spectrului: 1 sub formă de litera "C", 2. formă de fasole, 3 la un ochi, D,S. 4. bilateral
- 16) Mișcarea obiectelor: 1. se rotesc, 2. oscilează, 3. "clocotesc"
- 17) Culoarea: 1. alb strălucitor, 2. roșie; 3. galben; 4. verde; 5. albastru, 6. altele_____
- 18) Strălucirea :1. mată, 2. strălucitoare.
- 19) Migrația obiectelor : 1. avansarea de la zona centrală spre periferie, 2. avansarea de la zona periferica la cea centrală.
- 20) Agnozia vizuală (tulburare a funcțiilor intelectuale de recunoaștere a celor văzute): 1. Des, 2. Uneori, 3. Rar, 4. Niciodată. 5. La un ochi, D, S. 6. Bilateral.
- 21) Hemianopsie cu implicarea câmpurilor: 1. nazale, bilateral, S, D. 2. temporale D, S, bilateral.

11. Aură senzitivă

1. Parestezii (senzație de furnicătură, amorțeală, înțepături) a) în maină, b) picior, c) unilaterale, S, D, d) alterarea părților, e) bilateral.
2. amorțeli în membre, în maină, picior, unilaterale, S, D, alterarea părților, bilateral.
3. amorțeli ale limbii, 4. amorțeli ale buzelor.
4. pot fi paresteziile urmate de amorțeli: 1. da, 2. nu
5. Aura senzitivă se instalează izolat: 1 da, 2. nu,
6. Aura senzitivă urmează după aură vizuală: 1. da, 2. nu,
12. Aură verbală: 1. afazie motorie, (pierdere totală sau parțială a facultății de a vorbi) 2. lipsa unui cuvânt; 3. dificultăți de citire.
13. Aură netradițională (confuzională): : 1. Des, 2 Uneori , 3. Rar, 4. Niciodată.
14. Succesivitatea instalării aurei: 1 aura vizuală ___; 2 aura senzitivă ___; 3 aura verbală ___
15. Cel puțin un simptom ale aurei se dezvoltă treptat în: _____ ore.
16. Durata aurei: _____ minute.
17. Aură fără cefalee: : 1. Des, 2 Uneori, 3. Rar, 4. Niciodată.
18. Aura este succedată de : 1. cefalee migrenoasă, 2. cefalee nonmigrenoasă.

19. Prezența aurei înaintea ischemiei cerebrale/ coronariene: 1. da, 2. nu,
dacă da, cât a durat _____.

CARACTERISTICA CEFALEEI

20. Prezența cefaleei în afara T/A: 1. Des, 2 Uneori, 3. Rar, 4. Niciodată.

21. Indicii T/A la cefalee: _____

22. Debutul cefaleei la vârsta de _____ ani

23. Debutul cefaleei a fost legat de careva eveniment: 1. pubertate; 2. bacalaureat; 3. căsătorie, 4
 divorț, 5 graviditate, 6 menopauza, 7 altele _____

24. Sfârșitul cefaleei la vârsta de _____ ani.

25. Perioada de cefaleei (în ani): _____ani.

26. Durata medie a episodului de cefalee: _____ore.

27. Peste cât timp după aură apare cefaleea: 1. simultan cu aură, 2. peste _____ minute.

28. Localizarea cefaleei: 1. frontala D, S, 2. parietală D, S, 3. temporală D, S, 4 occipitala D S.
5. bilaterala, 6. alternarea părților.

29. Frecvența cefaleei: 1. zile pe săptămână ____ 2. zile de cefalee pe lună în % _____

30. Intensitatea cefaleei: _____puncte .

31. Numărul de zile pe lună cu dureri de cap: 1. foarte puternică (10p)_____, 2 puternică (7-9p)
_____, 3. mijlocie (4-6p) _____, 4. slabă (1-3)_____.

32 .Tipul durerii de cap: 1. zvâcnitoare, 2. de constrângere, 3. de frigere, 4
altele_____.

33.Agravarea durerilor de cap la efort fizic obișnuit? 1. da, 2. nu

34. Dacă da la: 1 mersul pe stradă, 2 . urcarea scărilor, 3. ducerea greutăților

35. Comportamentul în timpul accesului sever și foarte sever de cefalee (7-10p)? 1. vă culcați , 2.
priviți TV, 3. continuați activitatea.

36. Ce preparate medicale va alină durerea: 1. citramonă , 2. dexalgin, 2. sedalgin, 3.
cofetamină (cofan). 4. nonmigren, 5 sumatriptane, 6. altele. _____

37. Agravarea cefaleei la activitatea psihică de rutină. 1. da, 2. nu.

38. V-ați cerut voie acasă, de la serviciu, din cauza durerilor de cap: 1. da, 2. nu. 3 dacă da, de
câte ori pe parcursul a 5 ani_____

39. Solicitarea AMU 1. da, 2. nu, 3. dacă da, de câte ori_____

40 . Spitalizare cu cefaleea. 1. da, 2. nu, 3. dacă da, de câte ori _____

41. Solicitarea foii de boală în legătură cu cefaleea (distonie vegetativă, hipertensiune intracraniană).

1. da, 2. nu, 3. dacă da, de câte ori _____

42. Au fost prezente durerile de cap înainte de declanșarea ischemiei cerebrale/cardiace: 1. da 2. nu.

43. Intensitatea cefaleei:

pînă la accident vascular ischemic: _____

În timpul accidentului vascular ischemic: _____

După accident vascular ischemic: _____

Simptome asociate ale cefaleei:

44. Agravarea durerilor de cap la lumină (fotofobie) : 1. Des, 2. Uneori, 3. Rar,
4. Niciodată,

45. Agravarea durerilor de cap la sunete (fonofobie): 1. Des, 2. Uneori, 3. Rar,
4. Niciodată.

46. Grețuri 1. Des, 2. Uneori, 3. Rar, 4. Niciodată .

47. Osmofobie: 1. Des, 2. Uneori, 3. Rar, 4. Niciodată

48. Prezența vomelor (**NB: este vorba de greață doar la durere de cap!**) 1. da, 2. niciodată , 3. dacă da cât de des _____

49 . Secreție nazală/ senzație de nară astupată 1. Des, 2. Uneori, 3. Rar, 4. Niciodată Dacă da, din ce parte: 1. Aceiași parte cu cefaleea ipsilateral? 2 bilateral?

50. Lacrimație 1. Des, 2. Uneori, 3. Rar, 4. Niciodată . Dacă da, din ce parte: 1 ipsilateral? 2 bilateral?

Factori care pot declanșa durerile de cap

51. Factorii declanșatori ai cefaleei: 1. foamea, 2. stresul, 3 sarcină , 4 oboseala, 5 somn insuficient, 6. somn în exces, 7. mirosurile, 8. schimbări meteorologice, 9. unele medicamente, 10. menstruația, 11. unele alimente, 12. stoparea sau diminuarea consumului de cafea, 13. contraceptivele orale, 14. zilele de odihnă, 15. lumina intensă/ soarele, 16. sunete puternice/ gălăgia, 17. vibrația,. căldura, 19. vânt puternic, 20. calatorii cu transportul, 21. mișcări ale capului, 22. altitudine, 23. berea, 24. șampania, 25. v în roșu, 26. vinul alb. 26. altele _____.

FACTORII DE RISC CARDIOVASCULARI

52. Fumatul 1. niciodată, 2. în trecut, 3. în prezent <15 țigări pe zi 4. curent ≥15 țigări pe zi.

Dacă da, în total _____ ani .

53. Consumul de alcool: 1. 200-400 ml de vin/zi, 2. > 400 ml de vin/zi, 3. altele _____ - _____ . 4. Uneori, 5. Rar. (1 pahar vin = 1 sticlă de bere = 50 ml de băutură tare. Pentru femei norma 150 ml de vin/zi, p-u bărbați 200-300 ml de vin/zi).
54. Consumul de cafea cești/zi _____
55. Consumul de ceai cești/zi _____.
56. Consumul de droguri: 1. niciodată, 2. în trecut, 3. în prezent, dacă da, de care _____
57. Anamneza heredeo-colaterală:
1. prezența cefaleei la alți membri de familie, la care _____
 2. anamneza neagravată.
 3. infarct cerebral/miocardic în familie pînă la 55 ani/ femei, 65 ani/bărbați. _____
58. Ați suportat AVC: 1. da; 2. nu; 3. dacă da în ce an _____ .
59. IM sau sindrom coronarian acut în anamneză: 1. Da 2. nu, 3. dacă da la ce vîrstă _____
60. Suferiți de prediabet/diabet zaharat (cunoscut): 1. da; 2. nu;
61. De la ce vîrstă a-ți aflat că suferiti de DZ. _____
62. Controlul glicemiei este asigurat prin _____.
63. Suferiți de HTA? 1. da; 2. nu;
64. HTA a fost depistată: 1 întâmplător , 2 sau la apariția manifestarilor clinice .
65. La ce vîrstă ati aflat de valorile inalte ale T/A _____.
66. Oricând T/A provoacă deranj: 1. da; 2. nu.
67. Ce fel de deranj provoacă T/A: 1 dureri de cap, 2. slăbiciuni generale, 3 somnolență 4 roșeața feței 5. altele _____
68. Reducerea T/A vă alină durerea de cap/deranjul provocat : 1. da; 2. nu
69. Folosirea preparatelor antihipertensive: 1. permanent. 2. ocazional, 3. doar la crize hipertensive.
70. Care preparate antivipertensive folosiți: 1. B-blocante, 2. Inhibitorii Ca, 3. Sartane, 4. Diuretici, 5 asocieri. _____
71. Apare discomfort la efort fizic in membrele inferioare? 1. da, 2. nu.
72. Apar dureri in membrele inferioare la mers de 100-200m? 1. Des, 2. Uneori, 3. Rar, 4. Niciodată .
73. Nivelul colesterolului: 1 Colesterol ($\leq 5,0$) _____ 2. Trigliceridele ($\leq 1,7$) _____, 3. HDL ($B \geq 1,0$, $f \geq 1,22$) _____, 4. LDL ($< 3,0$) _____.
74. Folosirea contraceptivelor orale: 1. Da; 2. nu; 3. în trecut

75. Dacă da, de la ce vîrstă: _____, stoparea primirii lor la _____ ani.
76. Folosirea medicamentelor pentru menținerea nivelului colesterolului: 1. Da; 2. nu; 3. uneori, 4. rar, 5. în trecut. 6. Care anume _____.
77. Trauma crinio-cerebrală în trecut: 1. da; 2. nu;
78. Masa corpului _____ cg., Înălțimea _____, Indexul masei corporale _____.
77. Presiunea sistolică: _____, presiunea diastolică _____.
79. Statutul de postmenopauză: 1. da; 2. nu; 3. dacă da de la ce vîrstă _____
80. Folosiți hormoni postmenopauză: 1. da; 2. nu;

Aspecte cardiace

81. IM sau sindrom coronarian acut în anamneză: 1. Da 2. nu, 3. dacă da la ce vîrstă _____
82. Valorile T/A în timpul infarctului cerebral/ Infarctului miocardic _____.
83. Prezența durerilor de cap în asociere cu durerile cardiace: 1. da 2. nu.
84. Dacă da, după ce interval de timp după apariția cefaleei apar durerile cardiace:
1. concomitent cu durerile de cap, 2. peste cît timp _____.
85. Prezența aurei migrenoase în asociere cu durerile cardiace: 1. da 2. nu.
86. Dacă da, după ce interval de timp după apariția aurei, apar durerile cardiace:
1. concomitent cu durerile de cap, 2. peste cît timp _____.
87. În cîte procente cazuri durerile cardiace sunt asociate cu cefaleea: _____.
88. Intensitatea cefaleei asociate cu durerile cardiace: _____

Manifestările imagistice ale afectării creierului (CT cerebral, IRM cerebral)

Emisfera cerebrală afectată: 1. dreaptă, 2. stîngă

Locul de afectare 1. B. a. c. m. anterior, 2. b. art. cer. media,

3. capsula internă 4. regiunea corticală.

Sistemul vertepto-bazilar: 1. emisferele cerebelare D, S. 2. puntea, 3. vermisul cerebelar. 4.

trunchiul cerebral, 5. lobul occipital. (b. art. cer. Posterior)

Ictus ischemic minor

Ictus ischemic lacunar.

Ictus ischemic masiv.

Infarct "silent" (Fără focar depistat imagistic).

Ischemic cu transformare hemoragică.

Afectarea periventriculară a substanței albe.

Altele _____

Investigații instrumentale cardiace

ECG _____

EcoCG _____

Holter monitoring _____

Markerii biologici (troponime I,T, CF) _____

TC cu scorul de Ca _____

Statutul neurologic

Scala Rankin _____

- Scăderea acuitatii vizuale: Da, Nu.
- Tulburari oculomotorii: Strabism divergent/ convergent pe contul ochiului D, S ,
 diplopie., abs.
- Pareza faciala centrală S, D. abs.
- S-m bulbar: disfagie, dizartrie, disfonie, abs.
- Tulburări motorii: hemipareză deapta, stângă; ușoră, moderată, profundă.
- Tulburări de sensibilitate: hemihipoestezie S, D, abs.
- Tulburări cerebeloase: Da, Nu. abs.
- Tulburări de mers: ataxie , abs.
- Semne patologice piramidale (s. Babinski). S, D. abs.
- Semnele automatismului oral: S, D. abs.

Funcții cerebrale corticale: Nealterate. Tulburari ale vorbirii: abs; _____

psihic: orientare in timp si spatiu pastrată; memorie păstrată _____.

DIAGNOSTICUL CLINIC:

Anexa 2. Scala Rankin

**MODIFIED
RANKIN
SCALE MRS)**

Patient Name: _____
Rater Name : _____
Date : _____

Score Description _____

- 0 No symptoms at all
- 1 No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities
- 2 Slight disability; unable to carry out all previous activities, but able to look after own affairs without assistance
- 3 Moderate disability; requiring some help, but able to walk without assistance
- 4 Moderately severe disability; unable to walk without assistance and unable to attend to own bodily needs without assistance
- 5 Severe disability; bedridden, incontinent and requiring constant nursing care and attention
- 6 Dead

TOTAL (0–6): _____

References

Rankin J. “Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60.”
Scott Med J1957;2:200-15

Bonita R, Beaglehole R. “Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke.”
[Stroke1988 Dec;19\(12\):1497-1500](#)

Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. “Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.”

[Stroke1988;19\(5\):604-7](#)

Provided by the Internet Stroke Center — www.strokecenter.org

Anexa 3. Caracteristicile pacienților cu migrenă și fenomene ischemice asociate

	AVC+Mg (40p)	SCA+ Mg (40p)	Migrenă pură (15p)	P/t
Vîrsta	51.88±9.84	53.93±6.63	48.93±7.19	
Frecvența aurei din numărul total de cefalee	54,25±30,0	56,66±22,99	48,33±42,62	
Vîrsta de debut a cefaleei (ani)	23,77±7,18	22,25±6,7	18,0±4,29	1/2=0,015
Istoric de cefalee (ani)	28,3±11,55	30,57±8,61	24,4±13,75	
Durata episodului de cefalee (ore)	24,5±19,41	19,75±21,64	20,0±22,55	
Frecvența acceselor zile/lună	12,17±6,0	11,75±4,69	13,53±4,15	
Intensitatea medie a epiz. cef. (puncte)	8,6±1,44	7,7±1,04	8,06±0,79	½=0,004
Absenteism	1,07±1,96	0,17±0,81	0,86±1,3	½==0,023
Durata aurei	18,73±18,736	21,3±18,04	11,66±9,8	
Frecvența medicației	7,94±5,51	8,77±5,78	10,0±4,62	
AMU	0,10±0,44	0,2±0,56	0,13±0,55	
Spitalizare	0	0	0,2±0,41	1/3=0,0, 2/3=0,0
AURA	65% (26p)	67,5% (27p)	40% (6p)	
Aură vizuală	92,3% (24p)	96,3% (26p)	100% (6p)	
Aură senzitivă	7,7% (2p)	3,2% (1p)	0	
Aură fără cefalee	des	37,5% (9p)	14,8% (4p)	92,3% (24p)
	uneori	4,2% (1p)		
	rar	8,3% (2p)		
Aură la AVC	44% (11p)	44,4% (12p)		
Fotofobie fonofobie	100% (40p)	100% (40p)	100% (15p)	
Osmofobie	20% (8p)	20% (8p)	40% (6p)	
Grețuri	60% (24p)	80% (32p)	80% (12p)	
Lăcrămație	2% (2p)	0	13,3% (2p)	
Secreție nazală	0	0	13,3% (2p)	
AURA Vizuală (24p)	scânteii	20,8% (5p)	46,2% (12p)	66,7% (4p)
	zigzag	12,5% (3p)	11,5% (3p)	0
	linii	4,2%(1p)	7,7% (2p)	16,7% (1p)
	sfere	20,8% (5p)	7,7% (2p)	16,7% (1p)
	scotoame	41,7% (10p)	26,9% (7p)	0
Scotoame	centrale	20% (2p)	42,9% (3p)	
	periferice	80% (8p)	57,1% (4p)	
	bilaterale	50% (5p)	100% (7p)	
	unilaterale	50% (5p)	0	
Mișcarea obiectelor	se rotesc	88,9% (8p)	68,4% (13p)	66,7% (4p)
	oscilează	11,1% (1p)	16,6% (6p)	33,3% (2p)
Culoarea	alb	72,7% (8p)	47,4% (19p)	33,3% (2p) ½, 1/3, p<0.01
	roșu	18,2% (2p)	47,4% (9p)	66,7% (4p) ½, 1/3 p<0.01
	galben	9,1% (1p)	5,3% (1p)	½, 1/3=p<0.05

	strălucire	75% (12p)	85,7% (18p)	66,7% (4p)	
Migrarea obiectelor	spre centru	75% (9p)	63,2% (12p)	50% (3p)	
	spre periferie	25% (3p)	36,8% (7p)	50% (3p)	
	hemianopsii	4,3% (1p)			
Cefaleea (localizarea)	frontală	27,5% (11p)	17,5% (7p)	6,7% (1p)	1/3 p<0.05
	parietală	27,5% (11p)	45% (18p)	46,7% (7p)	
	occipitală	32,5% (13p)	22,5% (9p)	33,3% (5p)	
	temporală	12,5% (5p)	15% (6p)	513,3% (2p)	
Localizarea cefaleei	dreapta	22,5% (9p)	2,5% (1p)	6,7% (1p)	½,1/3, p<0.05
	stânga	22,5% (9p)	47,5% (19p)	33,3% (15p)	½, 2/3 p<0.05
	bilateral	27,5% (11p)	35% (14p)	40% (6p)	
	alternantă	27,5% (11p)	15% (6p)	20% (3p)	
Caracterul cefaleei	pulsatil	85% (34p)	100% (40p)	100% (15p)	½ p<0.01; 1/3 p<0.05
	apăsător	15% (6p)			
Agravarea la efort		100% (40p)	100% (40p)	100% (15p)	
Comportament	agitat	10% (4p)			
	calm	90% (36p)	10% (40p)	100% (15p)	
Cefalee eredocolaterală		55% (22p)	42,5% (17p)	80% (12p)	

Anexa 4. Caracteristica subiecților cercetați stratificați după criteriul „migrenă-pozitiv” și „migrenă negativ”.

Tab.4.1 Parametrii sociali stratificați după „migrenă pozitiv” și „migrenă negativ”

Parametru		Migrena-pozitiv N=95p	Migrena-negativ N=155p	P
Vârsta		52.27±8.31	53.18±6.75	
Studii	Școală	20%(19p)	25.2%(39p)	
	Șc. Profes.	56.8%(54p)	44.5%(69p)	
	Liceu	1.1%(1p)	1.9%(3p)	
	superioare	22.1%(21p)	28.4%(44p)	
Statut familial	celibatar	6.3%(6p)	4.5%(7p)	
	căsătorit	77.9%(74p)	87.1%(135p)	
	divorțat	15.8%(15p)	8.4%(13p)	
Lucrează		69.5%(66p)	77.4%(120p)	
Starea financiara	suficient	56.8%(54p)	59.4%(92p)	
	Strict necesar	42.1%(40p)	38.7%(60p)	
	insuficient	1.1%(1p)	1.9%(3p)	
Cond. de trai	bune	60%(57p)	58.7%(91p)	
	Satisfăcătoare	38.9%(37p)	39.4%(61p)	
	Nesatisfăcat.	1.1%(1p)	1.9%(3p)	
Anamneza SCA		15.8%(15p)	9.7%(15p)	
Anamneza AVC		16.8%(16p)	12.3%(19p)	
Alcool	Rar	67.4%(64p)	77.4%(120p)	
	Uneori	21.1%(20p)	17.4%(27p)	
	Des	11.6%(11p)	5.2%(8p)	

Tab. 4.2 Parametrii diabetului zaharat stratificați după „migrenă pozitiv” și „migrenă negativ”

Parametru		Migrena pozitiv(95p)	Migrena negativ(155p)	P
Istoric DZ (ani)		6.81±6.58	6.34±7.61	ns
DZ		23.2%(22p)	22.6%(35p)	ns
DZ	fără tratamen	2.1%(2p)	0.6%(1p)	ns
	insulină	8.4%(8p)	5.8%(9p)	ns
medicație		13.7%(13p)	16.1%(25p)	ns

Tab. 4.3 Parametrii profilului lipidic și al FA stratificați după „migrenă-pozitiv” și „migrenă-negativ”

Parametru	Migrenă pozitiv N=95p	Migrenă negativ N=155p	P
Trigliceride	1.53±0.62	1.66±0.78	ns
Colesterol	4.94±1.04	5.00±1.09	ns
FA	4.2%(4p)	5.8%(9p)	ns

Tab. 4.4 Parametrii TAS, TAD, evoluției HTA la pacienții stratificați după „migrenă- pozitiv” și „migrenă-negativ

Parametru		Migrena-pozitiv (95p)	Migrena-negativ (155p)	P
TAS		129.05±22.36	126.72±16.40	
TAD		79.82±11.32	79.99±7.73	
HTA		71.6%(68p)	72.3%(112p)	
Debut HTA	ocazional	38.9%(37p)	55.5%(86p)	0.01
	cefalee	5.3%(5p)	0.6%(1p)	<0.05
	criză hipert.	27.4%(26p)	16.1%(25p)	<0.05
Simte HTA		53.7%(51p)	38.1%(59p)	<0.05
Cefalee HTA		36.8%(35p)	78.1%(121p)	<0.001
Vîrsta de debut a HTA		44.22±10.47	44.91±10.78	
Medicatie HTA	Blocante	20%(19p)	23.2%(36p)	
	IEC	12.6%(12p)	11.6%(18p)	
	combinat	28.4%(27p)	15.5%(24p)	<0.05

Tab. 4.5 Catacteristica statutului de fumător la pacienții stratificați după „migrenă- pozitiv” și „migrenă-negativ

Parametru	Migrena-pozitiv (95p)	Migrena-negativ (155p)	P
Durata fumatului	25.45±11.6	28.15±11.52	
Cantitatea fumat	26.25±17.89	27.10±16.54	
Fumat	25.3%(24p)	45.8%(71p)	
HTA	71.6%(68p)	72.3%(112p)	

Tab. 4.6 Catacteristica parametrilor (TCC, FA, menopauza, SCA și AVC în anamneză)

Parametru	Migrena-pozitiv (95p)	Migrena-negativ (155p)	P
TCC	45.3%(43p)	24.5%(38p)	<0.001
FA	4.2%(4p)	5.8%(9p)	
Menopauza	45.3%(43p)	25.2%(39p)	<0.01
Vîrsta menopauza	48.06±6.21	49.87±3.56	
SCA în anamneză	42.1%(40p)	45.2%(70p)	
AVC în anamneză	42.1%(40p)	45.2%(70p)	

Anexa 5. Caracteristica subiecților cu cefalee

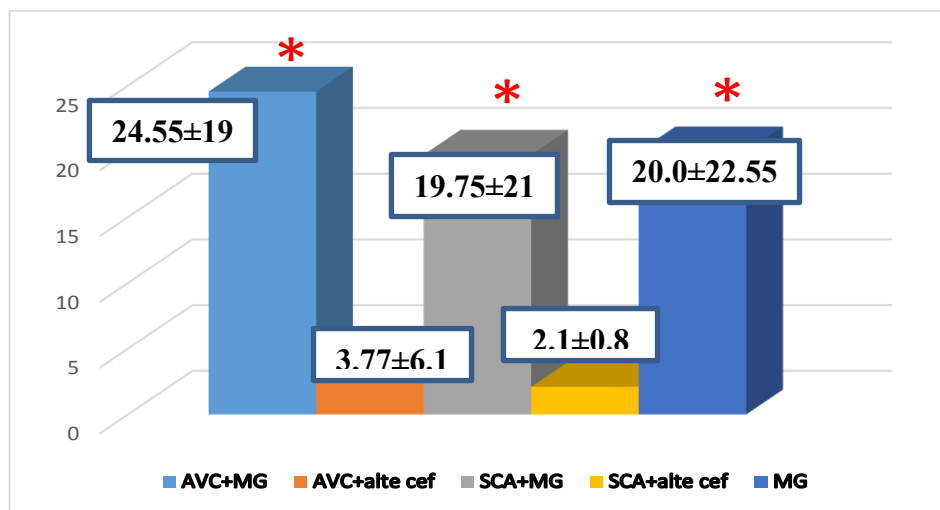
Tab. 5.1 Caracteristica sindromului cefalalgic la pacienții su AVC ischemic și SCA

	AVC+Mg N=40p	AVC+ alte cef. N=40p	SCA+Mg N=40p	SCA+alte cef. N=40p	Migrenă pură N=15p	P/t
Vîrsta	51.88±9.84	53.18±7.15	53.93±6.63	52.95±5.65	48.93±7.19	
Vîrsta medie de debut a cefaleei (ani)	23,77±7,18	33,82±12,15	22,25±6,7	36,92±12,19	18,0±4,29	$\frac{1}{2}$, $\frac{1}{5}=0,05$, $\frac{2}{4}$, $\frac{2}{7}$, $\frac{4}{5}=0,019$, $\frac{5}{7}=0,00$
Istoric de cefalee (ani)	28,3±11,55	19,3±11,53	30,57±8,61	16,1±11,26	24,4±13,75	$\frac{1}{2}=0,04$, $\frac{1}{5}=0,0$, $\frac{2}{4}=0,0$, $\frac{4}{5}=0,0$
Durata episodului de cefalee (ore)	24,55±19,41	3,77±6,1	19,75±21,64	2,1±0,81	20,0±22,55	$\frac{1}{2}=0,000$, $\frac{1}{5}=0,000$, $\frac{2}{4}=0,000$, $\frac{2}{7}=0,008$, $\frac{4}{5}=0,000$, $\frac{5}{7}=0,002$
Frecvența acceselor zile/lună	12,17±6,0	6,05±3,64	11,75±4,69	2,67±4,73	13,53±4,15	$\frac{1}{2}$, $\frac{1}{5}$, $\frac{2}{40,00}$, $\frac{2}{7}=0,008$, $\frac{4}{5}=0,00$, $\frac{5}{7}=0,002$
Intensitatea medie a epis. cef. (puncte)	8,6±1,44	4,6±1,1	7,7±1,04	4,3±0,82	8,06±0,79	$\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{5}$, $\frac{2}{7}$, $\frac{4}{5}$, $\frac{5}{7}=0,00$
Frecvența medicamentelor/lună	7,97±5,51	1,7±2,6	8,77±5,78	1,75±4,31	10,0±4,62	$\frac{1}{2}$, $\frac{1}{5}$, $\frac{2}{7}$, $\frac{2}{4}$, $\frac{4}{5}$, $\frac{05}{7}=0,00$
Absenteism	1,07±1,96	0	0,17±0,81	0	0,86±1,3	$\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{5}=0$

Tab. 5.2 Caracteristica sindromului cefalgic (localizare, caracterul cefaleei) la pacientii su AVC

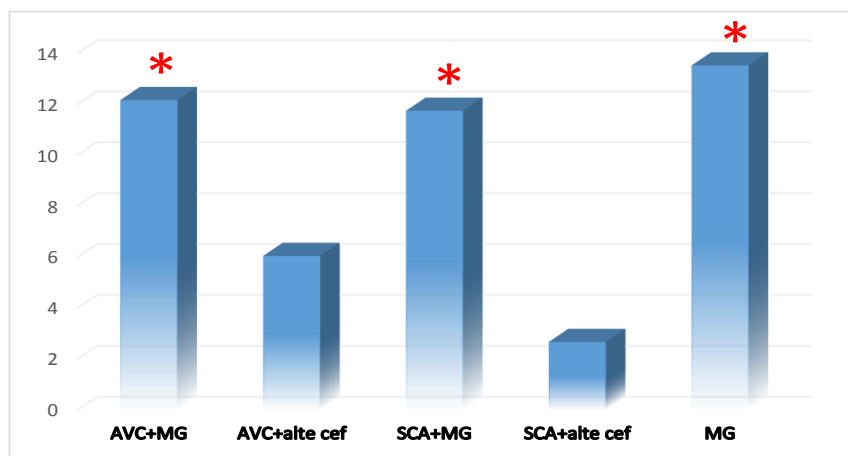
		AVC+Mg N=40p	AVC+ alte cef. N=40p	SCA+Mg N=40p	SCA+alte cef. N=40p	Migrenă pură N=15p	P/t
Localizare cefaleei	frontală	27,5% (11p)	35% (14p)	17,5% (7p)	25% (10p)	6,7% (1p)	1/7<0.05, 2/7=0.01
	parietală	27,5% (11p)	15% (6p)	45% (18p)	17,5% (7p)	46,7% (7p)	1/7<0.005, 4/5<0.01
	occipitală	32,5% (13p)	20% (8p)	22,5% (9p)	25% (10p)	33,3% (5p)	
	temporală	12,5% (5p)	30% (12p)	15% (6p)	32,5% (13p)	13,3% (2p)	1/2, 4/5<0.05
Localizare cefaleei	dreapta	22,5% (9p)	10% (4p)	2,5% (1p)	2,5% (1p)	6,7% (1p)	1/4, 1/5<0.001
	stânga	22,5% (9p)	25% (10p)	47,5% (19p)	25% (10p)	33,3% (15p)	1/4, 2/4, 4/5<0.005,
	bilateral	27,5% (11p)	62,5% (25p)	35% (14p)	65% (26p)	40% (6p)	1/2, 1/4<0.005, 1/5, 2/4, 4/5<0.001
	alternantă	27,5% (11p)	2,5% (1p)	15% (6p)	7,5% (3p)	20% (3p)	
Caracterul cefaleei	pulsatil	85% (34p)	17,5% (7p)	100% (15p)	15% (6p)	100% (15p)	
	apăsător	15% (6p)	82,5% (33p)	-	77,5% (31p)		
Agravarea la efort acefaleei		100% (40p)		100% (40p)		100% (15p)	
Comporta- ment	Agitat	10% (4p)	62,5% (25p)		10% (4p)		
	Calm	90% (36p)	37,5% (15p)	100% (40p)	90% (36p)	100% (15p)	

Anexa 5.



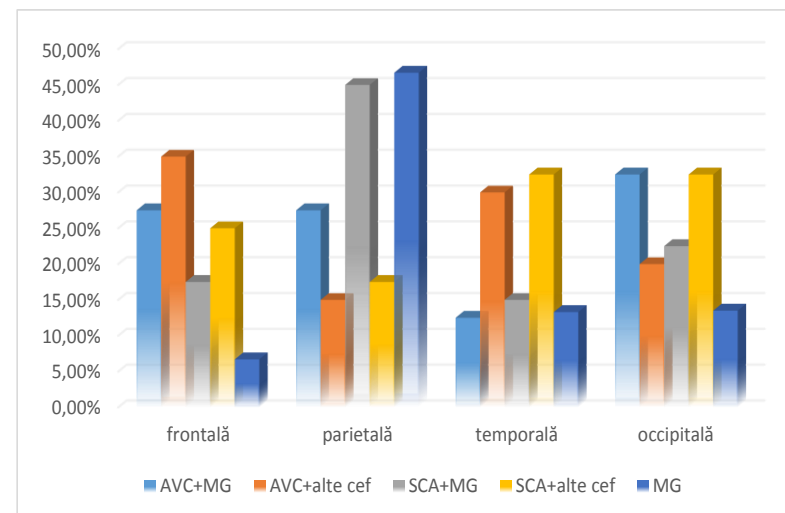
*p<0.05

Fig. A 5.1. Durata accesului de cefalee în grupele cercetate



*p<0.05

Fig. A 5. 2. Parametrul de frecvență a acceselor de cefalee la subiecții cercetați.



P<0.05

Fig. A 5.3. Localizarea cefaleelor în grupele de

Tab.5.3 Caraterisrica aurei și semnele asociate ale ei

	AVC +Mg N=40p	AVC+alte cef. N=40p	SCA+Mg N=40p	SCA+alte cef. N=40p	Migrena pură N=15p	P/t
Vîrsta	51.88±9.84	53.18±7.15	53.93±6.63	52.95±5.65	48.93±7.19	
Aura	65%(26p)	0%	67.5%(27p)	0%	40%(6p)	ns
Fotofobie	100%	0%	100%	0%	100%	ns
Fonofobie	100%	0%	100%	2,5%	100%	ns
Osmofobie	20%(8p)	0%	20%(8p)	0%	40%(6p)	ns
Greata	60%(24p)	0%	80%(32p)	2.5%(1p)	80%(12)	ns
Secr. Nazala	0%	0%	0%	0%	13.3%(2p)	Ns

Anexa 6 Caracteristica subiecților cu cefalee „cefalee-pozitiv” „cefalee-negativ”

Tab 6.1 Parametrii sociali stratificați după cefalee „cefalee pozitiv” „cefalee negativ”

Parametru		Cefalee-pozitiv (75p)	Cefalee-negativ (175p)	P
Virsta		52.63±7.49	53.31±7.14	
Sex	Masculin	44%(77p)	46.7%(35p)	
	feminin	56%(98p)	53.3%(40p)	
studii	Școală	25.7%(45p)	17.3%(13p)	
	Șc. Profes.	48%(84p)	52%(39p)	
	Liceu	1.1%(2p)	2.7%(2p)	
	superioare	25.1%(44p)	28%(21p)	
Statut familiar	celibatar	4%(7p)	8%(6p)	
	căsătorit	82.3%(144p)	86.7%(65p)	
	divorțat	13.7%(24p)	5.3%(4p)	
Lucrează		72%(49p)	80%(15p)	
Starea financiara	suficient	57.7%(101p)	60%(45p)	
	Strict necesar	40.6%(71p)	38.7%(29p)	
	insuficient	1.7%(3p)	1.3%(1p)	
Cond de traie	bune	58.9%(103p)	60%(45p)	
	Satisfăcătoare	39.4%(69p)	38.7%(29p)	
	Nesatisfăcat.	1.7%(3p)	1.3%(1p)	
Fumat		38.3%(67p)	42.7%(32p)	
DZ		24.6%(43p)	24%(18p)	

Anexa 7. Caracteristica aurei aurei

Tab. 7.1 Parametrii aurei în loturile cercetate

	AVC+Mg (40p)	SCA+Mg (40p)	Migrena pură (15p)	P/t
Vîrsta	51.88±9.84	53.93±6.63	48.93±7.19	ns
Frecvența A din N total e cefalee	54,25±30,0	56,66±22,99	48,33±42,62	ns
Durata aurei	18,73±18,736	21,3±18,04	11,66±9,8	ns
AURA	65% (26p)	67,5% (27p)	40% (6p)	ns
Aură vizuală	92,3% (24p)	96,3% (26p)	100% (6p)	ns
Aură senzitivă	7,7% (2p)	3,2% (1p)	0	ns
Aură fără cefalee	des	37,5% (9p)	14,8% (4p)	92,3% (24p)
	uneori	4,2% (1p)		ns
	rar	8,3% (2p)		ns
Aură la AVC	44% (11p)	44,4% (12p)		ns
AURA Vizuală (24p)	scânteii	20.8% (5p)	46,2% (12p)	66,7% (4p)
	zigzag	12.5% (3p)	11,5% (3p)	0
	linii	4.2%(1p)	7,7% (2p)	16,7% (1p)
	sfere	20,8% (5p)	7,7% (2p)	16,7% (1p)
	scotoame	41,7% (10p)	26,9% (7p)	0
Scotoame	centrale	20% (2p)	42,9% (3p)	ns
	periferice	80% (8p)	57,1% (4p)	ns
	bilaterale	50% (5p)	100% (7p)	ns
	unilaterale	50% (5p)	0	ns
Mișcarea obiectelor	se rotesc	88,9% (8p)	68,4% (13p)	66,7% (4p)
	oscilează	11,1% (1p)	31,6% (6p)	33,3% (2p)
Culoarea	alb	72,7% (8p)	47,4% (19p)	33,3% (2p)
	roșu	18,2% (2p)	47,4% (9p)	66,7% (4p)

Tab. 7.2. Analiza de corelație a parametrului durata aurei la bărbați

Parametru	Coefficient de corelație	P
Vîrsta de debut a cefaleei	-0.463	0.034
Durata fumatului	0.449	0.041
AAT cu ABTS	0.542	0.030
PPOA	0.304	0.048

Tab.7.3. Analiza de corelație a parametrului durata aurei la femei

Parametru	Coefficient de corelație	P
Frecvența aurei	0.373	0.023
Vîrsta de debut a HTA	-0.484	0.004

Tab. 7.4. Analiza de corelație a parametrului de durată a acceselor de cefalee la subiecții cu migrenă

Parametru	Coefficient de corelație	P
Intensitatea cefaleei în timpul ischemiei	0.273	0.027
Nitrați sanguini	0.259	0.025

Tab. 7.5. Analiza de corelație a parametrului durata acceselor de cefalee la bărbați

Parametru	Coeficient de corelație	P
Vârsta	-0.251	0.028
Vârsta debut cefalee	-0.338	0.003
Frecvența acceselor	0.358	0.001
Intensitatea acceselor	0.615	0.000
Intensitatea cefaleei înaintea ischemiei	0.410	0.006
Intensitatea cefaleei în timpul ischemiei	0.310	0.041

Tab. 7.6. Corelația parametrului de durată a acceselor de cefalee la femei

Parametru	Coeficient de corelație	P
Vârsta debut cefalee	-0.371	0.000
Intensitate cefalee	0.466	0.000
Frecvența acceselor cefalee	0.325	0.001
Greutatea corporală	-0.256	0.011
FCC	-0.352	0.030
Scala Rankin	0.353	0.017
S -nitrozotoli	0.264	0.021

Tab. 7.7. Analiza de corelație a frecvenței acceselor de cefalee la subiecții fără migrenă

Parametru	Coeficient de corelație	P
Intensitate acces cefalee	0.308	0.005
Durata fumatului	-0.226	0.044

Tab. 7.8. Analiza de corelație a frecvenței acceselor de cefalee la subiecții cu migrenă

Parametru	Coeficient de corelație	P
TAD	0.217	0.046

Tab. 7.9. Analiza de corelație a parametrului intensitatea acceselor de cefalee la subiecții fără migrenă

Parametru	Coeficient de corelație	P
Frecvența acceselor	0.308	0.005
Scala Rankin	0.339	0.035
PPOA (<i>produși proteici de oxidare avansată</i>)	-0.328	0.011

Tab. 7.10. Analiza de corelație a parametrului intensitatea acceselor de cefalee la subiecții cu migrenă

Parametru	Coeficient de corelație	p
Intensitate cefaleei înaintea ischemiei	0.380	0.002
Intensitate cefaleei în timpul ischemiei	0.439	0.000

Tab. 7.11. Analiza de corelație a parametrului vârsta de debut al cefaleei la subiecții fără Mg

Parametru	Coeficient de corelație	P
Vârsta debut AVC	0.345	0.029
Vârsta debut HTA	0.553	0.000
Colesterol	0.254	0.043

Tab. 7.12 Analiza de corelație a parametrului vârsta de debut al cefaleei la bărbați

Parametru	Coeficient de corelație	P
Vârsta	0.357	0.001
Durata aură	-0.463	0.034
Durata acceselor cefalee	-0.338	0.003
Frecvența acceselor cefalee	-0.399	0.000
Intensitatea acceselor cefalee	-0.462	0.000
Vârsta debut AVC	0.358	0.034
Vârsta debut HTA	0.346	0.011

Tab. 7.13. Analiza de corelație a parametrului vârsta de debut al cefaleei la femei

Parametru	Coeficient de corelație	P
Durata acceselor	-0.371	0.000
Frecvența acceselor	-0.285	0.004
Intensitatea acceselor	-0.603	0.000
Durata fumatului	0.318	0.001
Cantitatea fumatului	0.326	0.001
Istoric DZ	0.207	0.041
S-nitrozotoli	-0.242	0.035

Tab. 7.14. Analiza de corelație a parametrului frecvența medicației în lotul general de studiu

Parametru	Coeficient de corelație	P
Intensitate cefalee înainte ischemie	0.407	0.000
Intensitate cefalee în timpul ischemiei	0.357	0.000
Durata fumatului	-0.223	0.003
FCC	-0.270	0.018
TA în timpul ischemiei	-0.212	0.034
Scala dizabilitate Rankin	0.241	0.033
Vârsta debut cefalee	-0.350	0.000
Durata acceselor cefalee	0.338	0.000
Frecvența acceselor cefalee	0.877	0.000
Intensitatea acceselor cefalee	0.581	0.000

Tab. 7.15. Analiza de corelație a parametrului de frecvență a medicației la subiecții stratificați după criteriul de prezență a migrenii

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>fără migrenă</i>		
Vîrsta	-0.261	0.019
Frecvența acceselor	0.773	0.000
<i>cu migrenă</i>		
Frecvența acceselor cefalee	0.850	0.000
Intensitatea cefaleei înainte de ischemie	0.336	0.006
Colesterol	-0.245	0.044
TAD	0.226	0.037
HTA ischemie	-0.293	0.048
S-nitrozotoli	-0.254	0.028

Tab. 7.16. Analiza de corelație a frecvenței medicației la bărbați

Parametru	Coeficient de corelație	p
Vîrsta	-0.290	0.010
Vîrsta debut cefalee	-0.374	0.001
Durata acceselor cefalee	0.329	0.003
Frecvența acceselor cefalee	0.925	0.000
Intensitatea acceselor cefalee	0.576	0.000
Intensitate cefaleei în timpul ischemiei	0.312	0.040
Vîrsta debut AVC	-0.410	0.014
Greutate corporală	-0.231	0.045
TA la ischemie	-0.454	0.002

Tab. 7.17. Analiza de corelație a frecvenței medicației analgezice la femei

Parametru	Coeficient de corelație	p
Vîrsta debut cefalee	-0.322	0.001
Durata acceselor cefalee	0.346	0.000
Frecvența acceselor cefalee	0.838	0.000
Intensitatea acceselor de cefalee	0.579	0.000
Intensitatea cefalee înainte ischemie	0.544	0.000
Intensitatea cefalee în timpul ischemiei	0.438	0.000
Durata fumatului	-0.306	0.002
Țigări fumate/zi	-0.277	0.006
TAD	0.233	0.028

Anexa 8: Caracteristica grupelor AVC pozitiv**Tab. 8.1. Caracteristica generala a pacienților**

		AVC+Mg (40p)	AVC+alte cef. (40p)	AVC fără cefalee (30 p)	P/t
Vîrsta		51.88±9.84	53.18±7.15	53.9±7.35	≥0.05
Studii	școala	30% (12p)	37,5% (15p)	20% (6p)	ns
	Șc.prof.	52,5% (21p)	32,5% (13p)	60% (18p)	ns
	liceu	2,5% (1p)	2,5% (1p)	6,7% (2p)	ns
	Superioare	15% (6p)	27,5% (11p)	13,3% (4p)	ns
Statut familial	celibatar	7,5% (3p)	2,5% (1p)	6,7% (2p)	ns
	căsătorit	82,5% (33p)	82,5% (33p)	90% (27p)	ns
	divorțat	10% (4p)	15% (6p)	3,3% (1p)	ns
Lucrează		57,5% (23p)	70% (28p)	66,7% (20p)	ns
Starea financiară	suficient	55% (22p)	57,5% (23p)	53,3% (16p)	ns
	Strict necesar	45 % (18p)	42,5 % (17p)	43,3 % (13p)	ns
	insuficient	0%	0%	3,3% (1p)	ns
Greutatea		80,05±16,15	82,42±14,83	83,63±17,59	ns
IMC		29,96±4,4	25,63±5,09	24,68±4,97	ns
Condiții de trai	bune	62,5% (25p)	55% (22p)	53,3% (16p)	ns
	satisfacatoare	37,5% (15p)	45% (18p)	43,3% (13p)	ns
	nesatisfacatoare	-	-	3% (1p)	ns
Alcool	rar	40% (16p)	90% (36p)	70% (21p)	ns
	uneori	37,5% (15p)	5% (2p)	20% (6p)	ns
	des	22,5% (9p)	5% (2p)	10% (3p)	ns

Tab. 8.2. Caracteristica principalelor factori de risc vasculri în grupul pacienților cu AVC ischemic

		AVC+Mg (40p)	AVC+alte cefalei (40p)	AVC fără cefalee (30 p)	P/t
HTA		80% (32p)	85% (34p)	86,7% (26p)	
Debut HTA	ocazional	28,1% (9p)	76,5% (26p)	80,8% (21p)	
	cefalee	15,6 % (5p)	2,9 % (1p)	0%	
	criză hipertensivă	56,3% (18p)	20,6 % (7p)	19,2% (5p)	
Cefalee HTA		35% (14p)	55,6% (20p)	0%	
HTA la ischemie		159,0±20,24	147,5±19,83	148,18±21,36	
TAS		130,76±23,85	127,16±15,65	134,23±22,12	
TAD		80,76±8,7	80,54±5,74	81,54±5,75	
Tratament HTA		67,5% (27p)	78,8% (26p)	53,6% (15p)	
Simte HTA		66.7% (26p)	67.6%(23p)	26.9%(7p)	
Vîrsta de debut HTA		44,75±12,04	43,2±11,68	46,15±12,47	
Medicație HTA	blocante	29,6% (8p)	55,6% (15p)	26,7% (4p)	
	IEC	14,8% (4p)	18,5% (13p)	13,3% (2p)	
	combinat	55,6% (15p)	25,9% (7p)	60% (9p)	
Statutul de fumător		30% (12p)	40% (16p)	43,3% (13p)	
Durata fumatului (ani)		21,08±11,09	25,87±12,26	29,92±10,86	
Cantitatea de țigări/zi		20,0±4,26	21,43±14,27	26,84±16,3	
DZ		22,5% (9)	30% (12)	33,3% (10p)	
Istoric DZ		6,88±7,21	7,41±9,83	7,7±8,66	
FA		13,8% (4p)	13,8% (4p)	36,4% (4p)	
Control DZ	insulină	40% (4p)	41,7% (5p)	20% (2p)	
	medicație	40% (4p)	58,3% (7p)	70% (7p)	
	fără tratament	20% (2p)	-	10% (1p)	

Tab. 8.3. Analiza de corelație a parametrului vârsta de debut a accidentului vascular cerebral la subiecți fără migrenă

Parametru	Coeficient de corelație	P
Vârsta	0.978	0.000
Vârsta debut HTA	0.582	0.000
Greutatea	-0.318	0.007
FCC	0.398	0.022
Vârsta menopauză	0.532	0.019

Tab. 8. 4. Analiza de corelație a parametrului vârsta de debut al accidentului vascular cerebral la subiecți cu migrenă

Parametru	Coeficient de corelație	P
Vârsta pacientului	0.896	0.000
Istoric DZ	0.346	0.029
Vârsta HTA	0.360	0.043

Tab. 8.5. Analiza de corelație a parametrului vârsta de debut al accidentului vascular cerebral la bărbați.

Parametru	Coeficient de corelație	P
Vârsta	0.966	0.000
Vârsta debut HTA	0.626	0.000
Vârsta debut cefalee	0.358	0.034
Frecvența acceselor	-0.398	0.018

Tab. 8.6. Analiza de corelație a parametrului vârsta de debut a accidentului vascular cerebral la femei.

Parametru	Coeficient de corelație	P
Colesterol	0.334	0.019
Vârsta pacientului	0.888	0.000
Intensitate cefalee înainte ischemie	-0.358	0.035
Istoric DZ	0.278	0.032
Vârsta debut HTA	0.361	0.006
TAS	0.344	0.010

Tab. 8.7. Analiza de corelație a parametrului scala Rankin la subiecții fără migrenă

Parametru	Coeficient de corelație	P
Intensitatea acceselor cefalee	0.339	0.035
Durata fumatului	-0.260	0.032
Greutatea corporală	0.287	0.017

Tab. 8.8. Analiza de corelație a parametrului scala Rankin la subiecții fără migrenă

Parametru	Coefficient de corelație	P
Greutatea corporală	-0.355	0.025

Tab. 8.9. Analiza de corelație a parametrului scala Rankin la femei

Parametru	Coefficient de corelație	P
Durata acceselor	0.353	0.017
Intensitatea cefalee după ischemie	-0.350	0.039
Durata fumatului	-0.342	0.008
Țigări fumate/zi	-0.286	0.036
TAS	-0.286	0.036
TAD	-0.325	0.016
Nivelul nitraților sanguini	0.297	0.047

Tab. 8.10. Analiza de corelație a parametrului TAS în lotul general de studiu

Parametru	Coefficient de corelație	P
Istoric DZ	0.152	0.022
Colesterol	0.157	0.034
Trigliceride	0.174	0.023
Greutate corporală	0.252	0.000
HTA IMA	0.418	0.000
Vârsta pacientului în timpul ischemiei	0.190	0.004

Tab. 8.11. Analiza de corelație a parametrului TAS după criteriul de prezență a migrenei

Parametru	Coefficient de corelație	P
<i>fără migrenă</i>		
Vârsta	0.196	0.019
Colesterol	0.194	0.038
TAD	0.618	0.000
Vârsta menopauză	0.402	0.015
HTA ischemie	0.316	0.003
<i>cu migrenă</i>		
Istoric DZ	0.216	0.047
Vârsta debut HTA	-0.297	0.018
Greutate corporală	0.443	0.000
TAD	0.801	0.000
HTA ischemie	0.545	0.000

Tab. 8.12. Analiza de corelație a parametrului TAS la subiecți stratificați după criteriul de sex

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>bărbați</i>		
Greutate corporală	0.312	0.002
TAD	0.691	0.000
HTA ischemie	0.443	0.000
<i>femei</i>		
Vîrsta	0.284	0.001
Vîrsta debut AVC	0.344	0.010
Istoric DZ	0.258	0.004
Vîrsta debut HTA	-0.249	0.013
Colesterol	0.240	0.016
Trigliceride	0.237	0.021
Greutate corporală	0.205	0.022
TAD	0.733	0.000
HTA ischemie	0.403	0.001
Scala Rankin	-0.286	0.036

Tab. 8. 13. Analiza de corelație a parametrului TAD la subiecții din lotul general

Parametru	Coeficient de corelație	P
Vîrsta debut HTA	-0.232	0.003
Trigliceride	0.202	0.008
Greutate corporală	0.246	0.000
HTA ischemie	0.432	0.000

Tab. 8.14. Analiza de corelație a parametrului TAD la subiecții stratificați după criteriul de prezență a migrenei

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>cu migrenă</i>		
Vîrsta menopauză	0.432	0.009
HTA ischemie	0.362	0.001
<i>fără migrenă</i>		
Frecvența aurei	0.315	0.025
Frecvența acceselor	0.217	0.046
Vîrsta debut HTA	-0.371	0.003
Trigliceride	0.292	0.023
Greutate corporala	0.420	0.000
TAS	0.801	0.000
HTA ischemie	0.522	0.000

Tab. 8.15. Analiza de corelație a parametrului TAD la subiecții stratificați după sex

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>bărbați</i>		
Trigliceride	0.236	0.039
Greutate corporală	0.234	0.018
TAS	0.691	0.000
HTA ischemie	0.460	0.00
<i>femei</i>		

Vîrsta	0.208	0.019
Frecvența aurei	0.446	0.008
Frecvența acceselor	0.222	0.037
Vîrsta debut HTA	-0.347	0.000
Greutate corporală	0.229	0.010
TAS	0.733	0.000
HTA ischemie	0.427	0.000
Scala Rankin	-0.325	0.016

Tab. 8.16. Analiza de corelație a parametrului greutatea corporală la femei și bărbați

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>bărbați</i>		
Vîrsta debut HTA	-0.328	0.005
Trigliceride	0.231	0.035
TAS	0.312	0.002
TAD	0.234	0.018
<i>femei</i>		
Frecvența aurei	0.359	0.029
Durata acceselor cefalee	0.256	0.011
Intensitate acceselor cefalee	0.208	0.039
Vîrsta debut HTA	-0.289	0.002
Trigliceride	0.224	0.024
TAS	0.205	0.022
TAD	0.229	0.010
HTA ischemie	0.303	0.009

Tab. 8.17. Analiza de corelație a parametrului nivelul de trigliceride în lotul general de cercetare

Parametru	Coeficient de corelație	P
Greutate corporală	0.245	0.001
TAS	0.174	0.023
TAD	0.202	0.008
HTA ischemie	0.253	0.006

Tab. 8.18. Analiza de corelație a parametrului cantitatea de trigliceride la subiecții stratificați după prezența migrenei

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>fără migrenă</i>		
Greutate corporală	0.253	0.005
HTA ischemie	0.252	0.024
<i>cu migrenă</i>		
Vîrsta debut cefalee	-0.270	0.030
TAD	0.292	0.023

Tab. 8.19. Analiza de corelație a parametrului cantitatea de trigliceride la subiecții stratificați după sex

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>bărbați</i>		
Intensitatea acceselor cefalee	-0.327	0.014
Greutate corporală	0.231	0.035
TAD	0.236	0.039
<i>femei</i>		
Colesterol	0.515	0.000
Greutate corporală	0.224	0.024
TAS	0.237	0.021
HTA ischemie	0.295	0.022

Tab. 8.20. Analiza de corelație a parametrului nivelul colesterolului sangvin la subiecții din lotul general

Parametru	Coeficient de corelație	P
Durata fumatului	0.149	0.037
Numărul de țigări fumate/zi	0.146	0.042
Trigliceride	0.391	0.000
TAS	0.157	0.003

Tab. 8.21. Analiza de corelație a parametrului nivelul de colesterol la subiecții stratificați după criteriul de prezență a migrenei

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>fără migrenă</i>		
Vîrsta pacientului	0.206	0.000
Vîrsta debut cefalee	0.254	0.043
Durata fumatului	0.195	0.028
Numărul de țigări fumate/zi	0.196	0.027
Trigliceride	0.407	0.000
TAS	0.194	0.038
<i>cu migrenă</i>		
Trigliceride	0.362	0.004

Tab. 8.22. Analiza de corelație a parametrului cantitatea de colesterol la femei

Parametru	Coeficient de corelație	P
Vîrsta pacientului	0.228	0.018
Numărul de țigări fumate/zi	0.203	0.035
Vîrsta debut AVC	0.334	0.019
Vîrsta debut HTA	0.212	0.048
Trigliceride	0.515	0.000
TAS	0.240	0.016

Anexa 9.

Tab. 9.1. Valorile derivaților NO la subiecții stratificați după prezența migrenei

Parametru	Pacienții „migrena-pozitiv” (75p)	Pacienții „migrena negativ” (115p)	P
S-nitroizotoli	2.64±1.48	3.58±1.59	0.000
nitrați	79.35±5.83	77.48±9.47	
nitriți	23.13±11.99	22.41±14.04	

Tab. 9.2. Valoarea derivaților NO la subiecții cu cefalee repartizați pe grupe de cercetare

Parametru	Fara cef.(55p)	MA (45p)	MO (30p)	Alte cef.(32p)	P
S nitroizotoli	3.58±1.62	2.57±1.43	3.57±1.57	2.84±1.61	½=0.003 1/3=0.016
nitrați	76.25±9.85	80.13±5.70	78.19±5.93	80.67±7.65	
nitriți	21.04±9.84	21.66±10.72	25.34±13.56	25.97±21.22	

Tab. 9.3. Valoarea derivaților NO la subiecții stratificați după prezența cefaleei

Parametru	Pacienți „cefalee-pozitiv” (135p)	Pacienți „cefalee-negativ” (55p)	P
S-nitroizotoli	2.59±1.52	3.18±1.59	0.020
nitrați	74.69±11.16	79.66±6.23	0.003
nitriți	22.42±14.15	23.37±10.77	

Tab. 9.4. Valorile derivaților NO stratificați după prezența migrenei cu aură

Parametru	Pacienți MA pozitiv (44 p)	Pacienți MA negativ (146 p)	P
S-nitroizotoli	2.83±1.54	3.60±1.64	0.005
nitrați	77.63±8.81	80.18±5.75	0.026
nitriți	21.79±10.81	22.97±13.91	>0.05

Tab. 9.5. Valorile derivaților NO la subiecții stratificați cu și fără accidentului vascular cerebral

Parametru	Pacienți „AVC pozitiv” (80p)	Pacienți „AVC negativ” (110p)	P
S-nitroizotoli	3.22±1.79	2.86±1.41	>0.05
Nitrați	76.66±9.42	80.37±5.73	0.002
Nitriți	22.42±15.37	22.89±11.51	>0.05

Tab. 9.6. Valoarea derivaților NO la subiecții cu sindrom coronarian acut repartizați pe grupe de cercetare

Parametru	SCA+Mg (30p)	SCA+alte cefalei (30p)	SCA fără cef. (20p)	P
S-nitroizotoli	2.64±1.03	3.08±1.48	1.96±1.28	5/6=0.010
Nitrați	79.50±6.11	78.80±6.16	80.48±4.30	
Nitriți	22.37±10.25	18.24±6.00	20.23±7.31	

Tab. 9.7. Valorile derivaților NO la subiecții stratificați după prezența SCA

Parametru	SCA pozitiv N=80p	SCA negativ N=110p	P
S-nitroizotoli	2.63±1.33	3.28±1.71	0.005
Nitrați	79.48±5.70	77.30±9.63	
Nitriți	20.29±8.24	24.45±15.73	0.038

Anexa 10 : Rezultatele examinărilor biochimice ale stresului oxidativ

Tab. 10.1. Rezultatele parametrilor stresului oxidativ la pacienții în grupele cu migrenă

Parametru	AVC+Mg (30p)	SCA+Mg (30p)	Migrenă pură (15p)	p
S-nitroizotioli	2.28±1.23	2.64±1.03	3.08±1.35	½, 1/3= 0.0000
AGE	1000.07±96.39	945.45±91.27	905.68±43.40	½=0.050, 1/3=0.003
PPOA	50.29±14.81	48.86±27.51	75.11±51.57	1/3=0.034, 2/3=0.022
AAT	21.49±2.37	20.95±1.31	20.51±1.74	
AAT cu ABTS	0.38±0.019	0.39±0.016	0.39±0.015	
DAM	7.24±3.57	8.35±2.98	10.33±6.31	
Nitrati	80.15±5.21	79.50±6.11	77.46±6.40	
Nitriti	22.45±10.64	22.37±10.25	26.02±17.20	

Tab. 10.2 Rezultatele investigațiilor de laborator la pacienții cu SCA

Parametru	SCA+Mg (30p)	SCA+alte cef (30p)	SCA fără cefalee (20p)	P
S nitroizotioli	2.64±1.03	3.08±1.48	1.96±1.28	5/6=0.010
AGE	945.45±91.27	937.58±148.52	864.18±83.13	4/6=0.049
PPOA	48.86±27.51	71.74±48.69	55.58±28.63	
AAT	20.95±1.31	21.57±2.06	20.76±1.71	
AAT cu ABTS	0.39±0.016	0.38±0.023	0.38±0.012	
DAM	8.35±2.98	6.28±2.14	8.58±4.83	4/6=0.050
Nitrati	79.50±6.11	78.80±6.16	80.48±4.30	
Nitriti	22.37±10.25	18.24±6.00	20.23±7.31	

Tab. 10.3 Rezultatele investigațiilor de laborator la pacienții cu/fără migrenă

Parametru	Migrena-positiv (75p)	Migrena-negativ (115p)	p
S nitroizotioli	2.64±1.48	3.58±1.59	0.000
AGE	959.34±92.72	942.02±194.17	
PPOA	54.68±31.49	61.47±39.15	
AAT	21.08±1.90	20.57±1.98	
AAT cu ABTS	0.38±0.017	0.39±0.017	
DAM	8.30±4.16	7.38±4.40	
Nitrati	79.35±5.83	77.48±9.47	
Nitriti	23.13±11.99	22.41±14.04	

Tab. 10.4 Valorile parametrilor DAM la subiecții cercetați

Parametru	AVC+Mg (30p)	AVC+alte cef. (30p)	AVC fără cefalee cef.(20p)	Migrenă pură (15p)	Control (15p)	P
DAM	7.24±3.57	8.74±6.49	7.81±1.88	10.33±6.31	4.72±1.21	7/8=0.000
	SCA+Mg (30p)	SCA+alte cef. (30p)	SCA fără cef. (20p)			
DAM	8.35±2.98	6.28±2.14	8.58±4.83			

Tab. 10.5. Valorile parametrilor stresului oxidativ și activității antioxidante totale la subiecții cercetați repartizați conform tipului de cefalee

Parametru	Fara cef. N=55p	MA N=45p	MO N=30p	Alte cef. N=32p	P
<i>Stresul oxidativ</i>					
AGE	913.26±193.3	954.91±91.30	965.99±95.98	1016.63±178.31	¼=0.012
PPOA	60.83±39.55	51.09±24.02	60.07±40.07	63.12±38.66	
DAM	7.47±4.27	9.27±4.80	6.85±2.35	7.15±4.42	
<i>Activitate antioxidantă totală</i>					
AAT (%)	20.45±2.11	20.95±1.87	21.28±1.95	20.87±1.58	
AAT(mM/l)	0.39±0.019	0.39±0.017	0.38±0.018	0.38±0.010	

Tab. 10.6. Valorile parametrilor stresului oxidativ și activității antioxidante totale la subiecții cu accident vascular cerebral repartizați în grupe de cercetare

Parametru	AVC+Mg N=30p	AVC+ alte cefalei N=30p	AVC fără cefalee N=20p	P
<i>stres oxidativ</i>				
AGE	1000.07±96.39	1023.33±159.10	1023.66±316.67	
PPOA	50.29±14.81	60.95±40.08	75.38±31.71	1/3=0.017
DAM	7.24±3.57	8.74±6.46	7.81±1.88	
<i>activitate antioxidantă totală</i>				
AAT(%)	21.49±2.37	20.50±1.66	20.17±1.78	
AAT (mM/l)	0.38±0.019	0.38±0.011	0.39±0.013	1/3=0.016

Tab. 10.7. Valorile parametrilor stresului oxidativ și activității antioxidante totale la subiecții stratificați după criteriul de prezență a accidentului vascular cerebral

Parametru	AVC pozitiv N=80p	AVC negativ N=110p	P
<i>stres oxidativ</i>			
AGE	1014.69±192.22	900.98±114.53	0.000
PPOA	60.56±31.75	57.50±39.51	
DAM	7.95±4.62	7.60±3.99	
<i>activitate antioxidantă totală</i>			
AAT (%)	20.79±2.04	20.76±1.91	
AAT (mM/l)	0.38±0.015	0.39±0.018	

Tab. 10.8. Valorile parametrilor stresului oxidativ și activității antioxidante totale la subiecții cu sindrom coronarian acut repartizați în grupe de cercetare

Parametru	SCA+Mg N=30p	SCA+alte cefalei N=30p	SCA fără cefalee N=20p	P
<i>stres oxidativ</i>				
AGE	945.45±91.27	937.58±148.52	864.18±83.13	4/6=0.049
PPOA	48.86±27.51	71.74±48.69	55.58±28.63	
DAM	8.35±2.98	6.28±2.14	8.58±4.83	4/6=0.050
<i>activitate antioxidantă totală</i>				
AAT (%)	20.95±1.31	21.57±2.06	20.76±1.71	
AAT (mM/l)	0.39±0.016	0.38±0.023	0.38±0.012	

Tab. 10.9. Analiza de corelație a parametrului PPOA în lotul general

Parametru	Coeficient de corelație (r)	P
DZ	0.164	0.024
trigliceride	0.271	0.001
greutate	0.209	0.004
Durata aură	0.304	0.048
Intensitate accese	-0.225	0.009

Tab. 10.10. Analiza de corelație a parametrului produși proteici rezultați din oxidarea avansată la subiecții stratificați după prezența migrenei

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>fără migrenă</i>		
Intensitate accese	-0.328	0.004
Istoric DZ	0.208	0.025
Greutate	0.217	0.020
<i>cu migrenă</i>		
Durata aură	0.304	0.048
Trigliceride	0.453	0.001

Tab. 10.11. Analiza de corelație a parametrului PPOA la subiecții stratificați după sex

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>bărbați</i>		
Durată aură	0.582	0.018
Intensitate accese	-0.309	0.017
Trigliceride	0.301	0.014
<i>femei</i>		
Trigliceride	0.239	0.030
Greutate corporală	0.308	0.001

Tab. 10.12. Analiza de corelație a parametrului PPOA în lotul stratificat după categorii de vîrsta

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>pînă la 45 ani</i>		
Intensitate accese cefalee	-0.510	0.013
Trigliceride	0.676	0.001
Greutate corporală	0.593	0.001
FCC	0.671	0.024
HTA ischemie	0.669	0.006
<i>după 45 ani</i>		
Durata aurei	0.444	0.012
Intensitatea acceselor	-0.199	0.035
Trigliceride	0.226	0.010
Greutate corporală	0.169	0.031

Tab. 10.13. Analiza de corelație a parametrului DAM la subiecții examinați

Parametru	Coeficient de corelație (r)	P
DZ	0.181	0.013
Aura	0.205	0.005
Migrenă cu aură	0.207	0.004
Medicație DZ	0.251	0.000

Tab. 10.14. Analiza de corelație a parametrului AAT la subiecții din lotul general

Parametru	Coeficient de corelație (r)	P
Cefalee	0.232	0.001
Durata fumatului	0.145	0.045
Anamneza SCA	0.186	0.010
Istoric DZ	0.173	0.017
Ateroscleroză	0.173	0.017
SCA	0.160	0.028

Tab. 10.15. Analiza de corelație a parametrului AAT la subiecții stratificați după criteriul de prezență a migrenei

Parametru	Coeficient de corelație	P
<i>fără migrenă</i>		
Durata fumatului	0.264	0.004
Cantitatea fumatului	0.195	0.037
<i>cu migrenă</i>		
Istoric DZ	0.233	0.045

Tab. 10.16. Analiza de corelație a activității antioxidante totale la femei

Parametru	Coeficient de corelație	P
Durata fumatului	0.211	0.025
Istoric DZ	0.283	0.003

Tab. 10.17. Analiza de corelație a activității anticoagulante totale la subiecții stratificați după categorii de vîrsta

Parametru	Coefficient de corelație	P
<i>pînă la 45 ani</i>		
TAS	0.462	0.023
TAD	0.429	0.036
<i>după 45 ani</i>		
Vîrsta	0.192	0.014
Durata fumatului	0.172	0.028
Istoric DZ	0.206	0.008

Anexa 11. Acord informat de participare în studiu
Institutul de Neurologie și Neurochirurgie

Acord informat

Subsemnatul(a), _____, prin prezentul acord, i-mi exprim consimțământul de a participa în studiul, caracterul și scopul cărora mi-au fost explicate și propuse de către medicul Maticiuc V.

Confirm faptul că am fost informat(ă) și am înțeles scopul acestei cercetări. Sunt de acord să dau răspuns la întrebările chestionarelor, destinate acestui studiu. Mie mi s-a explicat despre beneficiul social al acestei cercetări.

De asemenea, sunt informat (a), că participarea în studiul respectiv nu prevede riscuri directe și indirecte, nu voi suporta cheltuieli și nu prevede remunerare.

Eu am înțeles tot ce mi-a explicat medicul și am primit răspuns la toate întrebările mele.

Am luat cunoștință cu privire la măsurile de confidențialitate. Nivelul de calificare a medicilor î-mi sunt cunoscute.

În cercetarea dată sunt implicați:

Moldovanu I.– d.h.m., Profesor universitar, director INN, conducător teză;

Maticiuc V.– doctorand fără frecvență.

Benevol i-mi exprim consimțământul conștient pentru participarea în acest studiu. Concomitent î-mi asum responsabilitatea pentru răspunsurile la chestionarele date în acest studiu.

Data _____

Semnătura pacientului(reprezentantului legal) _____



2025, Chișinău, str. N.Testemițanu 29/1,
tel. +373 22 727511; fax +373 22 733600
E-mail: cancelaria2004@mail.ru
www.icardiologie.md

2025, Кишинэу, ул. Н.Тестемицану29/1
тел. +373 22 727511; факс +373 22 733600
E-mail: cancelaria2004@mail.ru
www.icardiologie.md

01-7/371
23.11.15

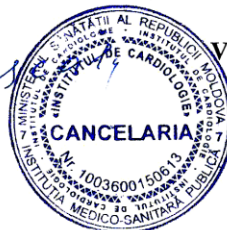
ACT DE IMPLEMENTARE

A rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale doctorandei a INN
Violeta Maticiu

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea metodei de analiză a disfuncției endoteliale, stresului oxidativ și activității antioxidante totale la pacienții care au suportat accident ischemic cerebral, sindrom coronarian acut, subiecți cu migrenă.
- 2. De către cine este propusă:** Violeta Maticiu .
- 3. Unde a fost implementată:** IMSP INN, IMSP Institutul de Cardiologie, SCM „Sfânta treime” .
- 4. Data implementării:** 20.10.2015.
- 5. Numărul investigațiilor:** 190 pacienți.
- 6. Rezultatele folosirii metodei:** Depistarea stării disfuncției endoteliale, ale stresului oxidativ, prin aceasta metodă se va ușura procesului de diagnostic și menegmentului de tratament a pacienților.
- 7. Eficacitatea implementării:** Metoda permite evaluarea in stadiile incipiente ale proceselor de disfuncție endoteliala și ale stresului oxidativ.
- 8. Este recomandată:** persoanelor cu migrenă, celor care au suportat accident cerebro-vascular și sindrom coronarian acut.

Directorul General al IMSP
Institutul de Cardiologie
D.ș.m., conferențiar cercetător

Vitalie Moscalu



Vitalie Moscalu

03.XI.15 /nr. 01-13/956
La nr. _____ /din _____

ACT DE IMPLEMENTARE

A rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale doctorandei a INN

Violeta Maticiu

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea metodei de analiză a disfuncției endoteliale, stresului oxidativ și activității antioxidante totale la pacienții care au suportat accident ischemic cerebral, sindrom coronarian acut, subiecți cu migrenă.
- 2. De către cine este propusă:** Violeta Maticiu .
- 3. Unde a fost implementată:** IMSP INN, IMSP Institutul de Cardiologie, SCM „Sfânta treime” .
- 4. Data implementării:** 20.10.2015.
- 5. Numărul investigațiilor:** 190 pacienți.
- 6. Rezultatele folosirii metodei:** Depistarea stării disfuncției endoteliale, ale stresului oxidativ, prin aceasta metodă se va ușura procesului de diagnostic și menegmentului de tratament a pacienților.
- 7. Eficacitatea implementării:** Metoda permite evaluarea in stadiile incipiente ale proceselor de disfuncție endoteliala și ale stresului oxidativ.
- 8. Este recomandată:** persoanelor cu migrenă, celor care au suportat accident cerebro-vascular și sindrom coronarian acut.

Directorul General al IMSP
Spitalul clinic municipal „Sfânta Treime”
D.ș.m.

Oleg Crudu





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUTUL DE NEUROLOGIE ȘI NEUROCHIRURGIE

MD-2028 mun. Chișinău, str. Korolenco, 2; tel. +373 22 82-90-01; +373 22 73-72-03; fax: +373 22 72-32-59;
E-mail: imspinn@yahoo.com, inn@ms.md www.inn.md

Nr. 02 din 04.11 2015
La nr. _____ din _____ 2015

ACT DE IMPLEMENTARE

A rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale doctorandei a INN
Violeta Maticiuc

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** Aplicarea metodei de analiză a disfuncției endoteliale, stresului oxidativ și activității antioxidante totale la pacienții care au suportat accident ischemic cerebral, sindrom coronarian acut, subiecți cu migrenă.
- 2. De către cine este propusă:** Violeta Maticiuc .
- 3. Unde a fost implementată:** IMSP INN, IMSP Institutul de Cardiologie, SCM „Sfânta treime” .
- 4. Data implementării:** 20.10.2015.
- 5. Numărul investigațiilor:** 190 pacienți.
- 6. Rezultatele folosirii metodei:** Depistarea stării disfuncției endoteliale, ale stresului oxidativ, prin aceasta metodă se va ușura procesului de diagnostic și menegmentului de tratament a pacienților.
- 7. Eficacitatea implementării:** Metoda permite evaluarea in stadiile incipiente ale proceselor de disfuncție endoteliala și ale stresului oxidativ.
- 8. Este recomandată:** persoanelor cu migrenă, celor care au suportat accident cerebro-vascular și sindrom coronarian acut.

Directorul adjunct știință și inovare
al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie
Dl. **Valerii Timirgaz**
dr. habilitat în științe medicale,
profesor universitar

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREARĂSPUNDERII

Subsemnata, declar pe propri arăspundere că materi alele prezentate în teza de doctorat se referă la propriile activități și realizări , în caz contrar urmînd să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

MATICIUC Violeta

Semnătura

Data

CURRICULUM VITAE



Nume **MATICIUC**
Prenume **VIOLETA**
Anul și data nașterii **6 IANUARIE 1970**
Locul nașterii **s. Etulia, r-l Vulcănești**
Adresa **MD-2021 Chișinău, str. Mtr. Gurie Grossu 26, ap.83**
Tel. **022-28-71-45; mob. 079614921**
E-mail **violetamaticiuc@yahoo.com**
Naționalitatea **Moldoveancă**
Starea civilă **Căsătorită**

EDUCAȚIE

- 2010 – 2015** Medic neurolog la Institutul de Neurologie și Neurochirurgie.
- 2003-2010** Medic neurolog la Spitalul Clinic Municipal „Sfânta Treime”.
- 2000 – 2003** Medic neurolog, la centru de medicină „Magnific”.
- 1993 – 2000** Medic neurolog, Dispensarul de Narcologie , or. Chișinău.
- 1993 – 1994** Internatura la catedra de Neurologie și Neurochirurgie. USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova, certificatul calificativului de medic N 196.
- 1987 – 1993** Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Facultatea Medicină Generală, Chișinău, Moldova. Diploma de absolvire seria 003241, Nr.241.
- 1977 – 1987** Școala medie N1, din or. Glodeni.

ALTE ACTIVITĂȚI

- din 2012** – Membru al International Headache Society.
- din 2003-** categoria superioara de medic neurolog.
- din 2003** – Membru al Asociației Neurologilor din Moldova
- din 1998-** categoria I de medic neurolog.

PARTICIPĂRI LA CONFERINȚE ȘI CONGRESE

- Conferințele științifice ale colaboratorilor și studenților USMF ”Nicolae Testemițanu” (2011, 2012, 2013, 2014),
- Simpozionul al XII-lea Internațional Chișinău- Iași Neurologilor și Neurochirurgilor, Chișinău, Republica Moldova (9–10 iunie 2011),

EHMTIC 2012–Congresul Internațional al Federației Europene de Cefalee și Migraine Trust, Londra, Marea Britanie (20–23 septembrie 2012),

Congresul al 23-lea al Societății Europene de Neurologie, Barcelona, Spania (8–11 iunie 2013),

Congresul al XXI Mondial al Neurologilor, Viena, Austria (21–26 septembrie 2013),

Simpozionul al XIII-lea Internațional Iași–Chișinău al Neurologilor și Neurochirurgilor, Iași Republica Romania (28-30 noiembrie 2013),

EFNS 2013- Congresul Internațional al Neurologilor, Turcia, Istanbul (31.05-3.06.2014),

EHMTIC 2014–Congresul Internațional al Federației Europene de Cefalee și Migraine Trust, Copenhaga, Danemarca, (18-21 septembrie 2014),

Congresul V al Neurologilor din Republica Moldova cu participare internațională

Simpozionul XIV-lea al Neurologilor și Neurochirurgilor Chișinău – Iași (1-3 oct. 2015).

Posedarea limbi: engleză, rusă-fluient.

Computer: Windows, MS Office, Internet.