

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

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.857:617.7-08

ȘCERBATIUC CRISTINA

**DEREGLĂRILE OFTALMOLOGICE LA
PACIENȚII CU MIGRENĂ CRONICĂ
(studiu clinic)**

321.17 – OFTALMOLOGIE

Teză de doctor în medicină

Conducător științific _____

Eugeniu Bendelic,
doctor habilitat în medicină,
profesor universitar

Consultant științific _____

Ion Moldovanu,
doctor habilitat în medicină,
profesor universitar

Autorul: _____

Cristina Șcerbatiuc

CHIȘINĂU, 2017

© Șcerbatiuc Cristina, 2017

CUPRINS

ADNOTARE (limbile română, rusă, engleză)	5
LISTA ABREVIERILOR.....	8
INTRODUCERE	9
1. FENOMENELE OFTALMOLOGICE LA PACIENȚII CU MIGRENĂ.....	15
1.1. Migrena: epidemiologia, patofiziologia, mecanismele cronicizării	15
1.2. Manifestările neurooftalmologice ale migrenei.....	20
1.3. Fenomenul fotofobiei la pacienții cu migrenă.....	28
1.4. Tratamentul fotofobiei.....	38
1.5. Utilizarea topică a sol. Timolol 0,5% (colir oftalmic) în tratamentul migrenei	42
1.6. Concluzii la capitolul 1.....	48
2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU	49
2.1. Caracteristica generală a cercetării	49
2.2. Metodele de cercetare.....	52
2.3. Metodele statistice de prelucrare a materialului	63
2.4. Concluzii la capitolul 2.....	64
3. REZULTATELE STUDIULUI CLINIC AL SUBIECȚILOR CU MIGRENĂ ȘI FENOMENE OFTALMICE ASOCIATE	65
3.1. Caracteristica generală a lotului de studiu.....	65
3.2. Valorile tensiunii intraoculare la pacienții cu migrenă.....	73
3.3. Valorile grosimii fibrelor nervoase retiniene la pacienții cu migrenă.....	84
3.4. Concluzii la capitolul 3.....	87
4. REZULTATELE STUDIULUI CLINIC AL FOTOFOBIEI. EFICIENȚA SOL. TIMOLOL 0,5 % (COLIR) ÎN ACCESUL DE MIGRENĂ ȘI ALE FILTRELOR SPECTRALE ÎN REDUCEREA FOTOFOBIEI LA PACIENȚII CU MIGRENĂ.....	88
4.1. Măsurarea pragului de fotofobie la pacienții cu migrenă.....	88
4.2. Testul cu figuri – trigger	100
4.3. Eficiența filtrelor spectrale în reducerea fotofobiei la pacienții cu migrenă.	102
4.4. Eficiența sol. Timolol 0,5% (colir) în accesul de migrenă	109
4.5. Concluzii la capitolul 4.....	119

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	120
BIBLIOGRAFIE	122
Anexa 1. CHESTIONAR AL PACIENȚILOR CU MIGRENĂ.....	132
Anexa 2. Hotărîre pentru acordarea brevetului de invenție de scurtă durată.....	134
Anexa 3. Act de implementare nr.3.....	135
Anexa 4. Act de implementare nr.4.....	136
Anexa 5. Act de implementare nr.5.....	137
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	138
CV-ul AUTORULUI	139

ADNOTARE

Cristina Șcerbatiuc

„Dereglările oftalmologice la pacienții cu migrenă cronică (studiu clinic)”

Teza de doctor în medicină, Chișinău, 2017

Lucrarea conține introducere, 4 capitole, concluzii și recomandări, bibliografie din 161 de titluri, 5 anexe, 120 pagini de text de bază, 44 de figuri și 20 de tabele. Rezultatele cercetării au fost publicate în 8 lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: migrenă, dureri oculare, fotofobie.

Domeniul de studiu: oftalmologie, neurooftalmologie, neurologie.

Scopul studiului: evidențierea particularităților neurooftalmologice la pacienții cu migrenă cronică, inclusiv stabilirea pragului de fotosensibilitate și determinarea spectrului de lumină care provoacă fotofobia, cu trasarea direcțiilor de eficientizare a tratamentului complex.

Obiectivele cercetării:

1. Determinarea particularităților oftalmologice la pacienții cu migrenă și studierea corelației dintre prezența durerii retrobulbare în accesul migrenos și valoarea tensiunii intraoculare.
2. Studierea eficienței sol. Timolol 0,5% în accesul migrenos
3. Evaluarea pragului de fotofobie la pacienții cu migrenă, precum și stabilirea eficienței unor filtre spectrale în reducerea fotofobiei
4. Determinarea corelațiilor dintre pragul de fotofobie și disconfortul cauzat de vizualizarea figurilor-trigger la pacienții cu migrenă

Noutatea și originalitatea lucrării

Au fost constatate următoarele: prezența durerilor retrobulbare în acces migrenos corelează cu valoarea tensiunii intraoculare; filtrele cu transmisia joasă a luminii provoacă dezadaptarea ochilor la lumină; filtrele spectrale care blochează spectrul albastru și roșu al luminii pot reduce fotofobia la pacienții cu migrenă; testul cu figuri - trigger poate fi util în diagnosticul migrenei; administrarea de sol. Timolol 0,5% (colir) este eficientă în tratamentul accesului de migrenă.

Problema științifică importantă soluționată în domeniul respectiv. Studiul a constatat o corelație directă între prezența durerii retrobulbare în acces migrenos și valoarea tensiunii intraoculare, eficiența sol. Timolol 0,5% (colir) în acces migrenos și eficiența unor filtre spectrale în reducerea fotofobiei, ceea ce permite optimizarea diagnosticului și tratamentului de atac și de prevenție a migrenei.

Semnificația teoretică a studiului. Rezultatele cercetării extind cunoștințele existente despre manifestările oftalmologice ale migrenei, teoriile moderne care reflectă geneza fotofobiei, modalitățile de tratament.

Valoarea aplicativă a lucrării. A fost stabilită importanța durerilor retrobulbare la pacienții cu migrenă în procesul de diagnostic.

S-a demonstrat că filtrele ochelarilor cu transmisie joasă a luminii provoacă dezadaptarea ulterioară la lumină și că filtrele spectrale care blochează spectrul albastru și roșu al luminii pot diminua fotofobia la pacienții cu migrenă.

Implementarea rezultatelor științifice: USMF „Nicolae Testemițanu”, Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, IMSP Spitalul Clinic Republican.

АННОТАЦИЯ

Кристина Щербатюк

„Офтальмологические изменения у пациентов с хронической мигренью (клиническое исследование)”

Диссертация доктора медицинских наук. Кишинев, 2017

Работа изложена на 120 страницах печатного текста, состоит из введения, 2-х глав собственных результатов, выводов, практических рекомендаций, библиографии из 161 источника, 5 приложений, включает 20 таблиц и 44 рисунка. Результаты исследования опубликованы в 8 научных работах.

Ключевые слова: мигрень, боль в глазных яблоках, светобоязнь.

Область исследования: офтальмология, нейроофтальмология, неврология.

Цель исследования: выявления нейроофтальмологических особенностей хронической мигрени, включая определение порога светочувствительности и светового спектра вызывающего светобоязнь и оптимизация комплексного лечения.

Задачи исследования:

1. Определение офтальмологических особенностей у пациентов с мигренью, изучение корреляции между наличием ретробульбарной боли во время приступа мигрени и уровнем внутриглазного давления.
2. Изучение эффективности Тимолола 0,5% во время приступа мигрени.
3. Выявление порога светобоязни у пациентов с мигренью, а также определение эффективности некоторых спектральных фильтров в уменьшении светобоязни.
4. Определение корреляции между порогом светобоязни и дискомфортом, вызванного просмотром фигур – триггер у пациентов с мигренью.

Новизна исследования. Впервые установлено, что ретробульбарные боли при мигрени коррелируют с уровнем внутриглазного давления; фильтры с низкой передачей света вызывают дезадаптацию глаза к свету; спектральные фильтры, которые блокируют синий и красный световой спектры, уменьшают светобоязнь у пациентов с мигренью; тест фигур – триггер может быть полезным в диагностике мигрени; инстилляцией глазных капель 0,5% Тимолола является эффективной в лечении приступа мигрени.

Решенная научная задача. Исследование показало прямую корреляцию между наличием ретробульбарной боли при приступе мигрени и данными внутриглазного давления, эффективность глазных капель 0,5% Тимолола в лечении приступа мигрени, и некоторых спектральных фильтров в уменьшении светобоязни, что позволяет оптимизировать лечение и профилактику приступа мигрени.

Теоретическое значение: результаты исследования расширяют существующие данные о глазных проявлениях мигрени, современных теорий отражающих патогенез светобоязни, методов лечения.

Прикладное значение. Установлено значение ретробульбарной боли при мигрени в процессе диагностики. Показано, что фильтры с низкой передачей света вызывают дезадаптацию глаза к свету и что спектральные фильтры, которые блокируют синий и красный спектр света, могут уменьшать светобоязнь у пациентов с мигренью.

Внедрение научных результатов: ГУМФ „Н. Тестемицану”, Институт Неврологии и Нейрохирургии, Республиканская Клиническая Больница.

ADNOTATION

Cristina Șcerbatiuc

„Ophthalmic disorders in patients with chronic migraine (clinical study)”

Thesis for PhD degree in medicine. Chishinau, 2017

The work consists of introduction, 4 chapters, conclusions and recommendations, 161 references, 5 attachments, 120 pages of main text, 44 figures, 20 tables. The scientific results were published in 8 scientific works.

Key-words: migraine, eye pain, photophobia.

Field of study: ophthalmology, neurology, neuro-ophthalmology.

Aim of the study: to highlight the neuro-ophthalmic features in patients with chronic migraine, including determination of the photosensitivity threshold and the light spectrum causing photophobia, and to lay down the directions for increasing the efficiency of complex treatment.

Objectives of the study:

1. Determination of ophthalmic features in migraine patients and studying the correlation between the presence of retrobulbar pain and intraocular pressure value in migraine access.
2. Studying the efficiency of Timolol 0.5% ophthalmic drops in migraine access.
3. Evaluation of photophobia threshold in migraine patients, and determine the effectiveness of some spectral filters in reducing of photophobia.
4. Determining correlations between photophobia threshold and the discomfort caused by visualization of trigger - figures in migraine patients.

Novelty and originality of the study: Presence retrobulbar pain in migraine attack correlates with the amount of intraocular pressure; the filters with low light transmission can cause the eyes disadaptation to light; spectral filters that block blue and red spectrum of light can reduce photophobia in patients with migraine, test with trigger - figures can be useful in the diagnosis of migraine; Timolol 0,5% (ophthalmic drops) is effective in the treatment of migraine attack.

The scientific problem solved in the field: The study found a direct correlation between the presence of retrobulbar pain in migraine attack and value of intraocular pressure; the effectiveness of sol.Timolol 0,5% (ophthalmic drops) in migraine attack and the effectiveness of some spectral filters to reduce photophobia, which allows to optimize the diagnosis and treatment of migraine attack.

Theoretical significance: This research improves knowledges about ophthalmic manifestations of migraine, reflecting modern theories about photophobia, treatment modalities.

The practical value: It was established importance of retrobulbar pain in diagnostic process of migraine. It was shown that the lenses with low transmission cause a light adaptation failure and that spectral filters that block blue and red spectrum of light can diminish photophobia in patients with migraine.

Implementation of scientific results: State University of Medicine and Pharmacy “Nicolae Testemitanu”, Institute of Neurology and Neurosurgery, Ophthalmology Department of Republican Clinical Hospital.

LISTA ABREVIERILOR

- MC** – Migrenă cronică
ME – Migrenă episodică
TIO – Tensiune intraoculară
OD – Ochiul drept
OS – Ochiul stîng
OU – Ambii ochi
SCP – Substanța cenușie periapeductală
CTC – Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice
EDC – Expansiunea depresiei corticale
BOLD – Blood oxygen level depending imaging
TC – Tomografia Computerizată
RMN – Rezonanța Magnetică Nucleară
RNFL – Retinal Nerve Fiber Layer (Fibre nervoase retiniene)
GCL – Ganglionar Cell Layer (Stratul de celule ganglionare retiniene)
PSP – Paralizia supranucleară progresivă
NTC – Nucleul trigeminal caudal
NSS – Nucleul salivar superior
NOP – Nucleul olivar pretectal
UV – Ultraviolet
IR – Infraroșu
SVA – Scala vizuală analogică
IPRGCs – Celule ganglionare fotosenzitive intrinseci
Mg - NDO – Pacienți cu migrenă, însă fără dureri oculare
Mg + dureri ROP – Pacienți cu migrenă și dureri retroorbitale pulsatile
Mg + dureri RONP – Pacienți cu migrenă și dureri retroorbitale nepulsatile
Mg + DOSp – Pacienți cu migrenă și dureri oculare superficiale

INTRODUCERE

Migrena este o afecțiune cronică, dizabilitantă, frecvent întâlnită în rândurile populației, care constituie o problemă importantă de sănătate publică, cu un impact socioeconomic considerabil [1, 2]. În raportul OMS (2000), migrena a fost inclusă ca a 19-a cauză de incapacitate pentru ambele sexe (a 9-a pentru femei) [3, 4].

În plan clinic, migrena se caracterizează prin atacuri recurente de cefalee severă, pulsatilă, de obicei unilaterală, agravată de mișcare, cu durată de 4-72 de ore, însoțită de disfuncție autonomă (greață, vomă), foto- și/sau fonofobie, fiind precedată sau însoțită la unii pacienți de fenomene neurologice focale tranzitorii (*aură*) [1, 3]. Migrena este mai frecventă în cursul perioadei celei mai productive a vieții, la vârsta de 20-50 de ani [2, 3].

Cîteva studii europene documentează influența negativă a migrenei asupra calității vieții pacienților, iar cercetările medico-economice denotă că în medie 15% dintre adulți au fost absenți de la serviciu din cauza atacurilor de migrenă în decursul unui an [4, 5, 6, 7].

Migrena este una dintre cele mai frecvente tipuri de cefalee primare, prevalența ei fiind cuprinsă între 5 și 10% pentru bărbați și 17-22% pentru femei [6, 7].

A fost evaluată prevalența migrenei episodice (16,5%) și a celei cronice (3,5%) în Republica Moldova. Studiul epidemiologic efectuat a permis elucidarea unor particularități ale pacienților cu migrenă cronică: sînt preponderent femei (84,9%), din spațiul rural (67,7%), cu studii primare și medii (74,3%), care se ocupă mai mult cu munca fizică sau nu sînt angajați (te) în câmpul muncii (64,5%), condițiile lor de trai și starea materială fiind medii și nefavorabile (72%) [2, 3, 4]. Aura vizuală este caracterizată prin simptome vizuale pozitive (fosfene, fotopsii etc.) și negative (scotom, hemianopsie etc.) sau combinația acestora.

Potrivit clasificării internaționale a cefaleelor [1], aura vizuală durează aproximativ 20-50 de minute. Într-un atac tipic de migrenă, un mic defect al câmpului vizual se deplasează spre periferie, lăsînd un scotom tranzitor în urma sa.

Limita extensibilă a scotomului din migrenă are o margine care scînteiază sau oscilează, avînd margine în zigzag, asemănătoare cu bastioanele unei fortărețe, de unde vine termenul de „spectru de fortificații” [5, 6]. Modul în care pacienții descriu „spectrele de fortificații” variază foarte mult, acestea pot fi confundate cu amauroza fugace. „Spectrele de fortificații” din migrenă sînt percepute de ambii ochi, în timp ce amauroza fugace apare numai la un singur ochi. Fenomenele de migrenă rămîn vizibile și la întuneric sau cu ochii închiși. În general, sînt limitate fie la hemicâmpul vizual drept, fie la cel stîng, însă uneori sînt implicate simultan ambele câmpuri. Pacienții raportează, de obicei, antecedente vechi de atacuri stereotipice.

După dispariția simptomelor vizuale, la majoritatea pacienților apare cefaleea [7, 8]. O parte din pacienții cu migrenă acuză dureri oculare în timpul crizei migrenoase, care se pot asocia cu unele tulburări neurovegetative [5, 8]. Durerile oculare pot fi uni- sau bilaterale, independent de localizarea cefaleei și se deosebesc după caracter și intensitate [9].

Există studii, dar insuficiente, despre interconexiunile posibile dintre migrenă, hipertensiune oculară și glaucom, eficiența sol. Timolol 0,5% în tratamentul pacienților cu migrenă, fapt ce confirmă necesitatea continuării cercetărilor în această direcție.

Studiile recente sugerează ideea că migrena, în special migrena cu aură, este un factor de risc pentru leziuni anatomice cerebrale [10, 11]. Mai mult de 80% dintre pacienții cu migrenă suferă de fotofobie în timpul atacului migrenos [12]. Un studiu recent relevă o pondere de 98% a fotofobiei la pacienții cu migrenă [13]. Diverși stimuli vizuali pot provoca atacul migrenos: lumina solară, blicurile și reflecțiile emise de televizor și computer, lumina fluorescentă etc.

Aproximativ 60% din atacurile migrenoase au fost provocate de lumină puternică sau blicuri de lumină. Pacienții cu fotofobie severă obișnuiesc să poarte ochelari cu lentile foarte întunecate. Purtând permanent ochelari cu lentile întunecate, pacienții își sporesc dezadaptarea la lumină, pe când, conform datelor literaturii de specialitate, unele filtre spectrale sînt destul de eficiente în combaterea fotofobiei [14, 15].

Cele expuse mai sus justifică necesitatea unei cercetări sub aspect clinic, cu determinarea particularităților neurooftalmologice la pacienții cu migrenă în funcție de prezența durerilor oculare în timpul accesului migrenos, precum și prezența fotofobiei la acești pacienți.

Scopul studiului este evidențierea particularităților neurooftalmologice la pacienții cu migrenă, inclusiv stabilirea pragului de fotosensibilitate și determinarea spectrului de lumină, care provoacă fotofobia, cu trasarea direcțiilor de eficientizare a tratamentului complex.

Obiectivele studiului:

1. Determinarea particularităților oftalmologice la pacienții cu migrenă și studierea corelației dintre prezența durerii retrobulbare în accesul migrenos și valoarea tensiunii intraoculare.
2. Studierea eficienței sol. Timolol 0,5% în accesul migrenos.
3. Evaluarea pragului de fotofobie la pacienții cu migrenă, precum și stabilirea eficienței unor filtre spectrale în reducerea fotofobiei.
4. Determinarea corelațiilor dintre pragul de fotofobie și disconfortul cauzat de vizualizarea figurilor-trigger la pacienții cu migrenă.

Metodologia cercetării. 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 etapă a cercetării a fost folosit un chestionar structurat, care identifică aspecte sociodemografice, caracteristica cefaleei, evaluarea comorbidităților, anamnesticul eredocolateral, diverse date clinice etc. 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) [1]. 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.

Drept suport metodologic și teoretico-științific pentru investigațiile efectuate au servit cercetările fundamentale, care au demonstrat că migrena este o boală răspândită, cu impact personal și social considerabil [2, 3, 4, 10]. Selectarea metodelor și interpretarea rezultatelor au fost ghidate de cercetări recente, care expun concepții referitoare la implicarea diferitor sisteme neuronale și structuri cerebrale în patofiziologia fotofobiei.

În cercetarea efectuată s-a ținut cont de rezultatele studiilor clinice din ultimii ani, care relevă prezența fotofobiei la pacienții cu migrenă, inclusiv alte modificări neurooftalmologice.

Rezultatele studiilor recente ale fotofobiei au servit drept bază pentru interpretarea rezultatelor obținute. Scopul și obiectivele studiului au fost realizate prin aplicarea metodelor clinice și biofizice. Înregistrarea rezultatelor s-a realizat atât calitativ, cât și cantitativ prin aplicarea agendei cefaleelor, chestionarului structurat de evaluare a fotofobiei la pacienții cu migrenă.

Noutatea și originalitatea științifică:

1. S-a constatat că prezența durerilor retrobulbare în accesul migrenos corelează cu valoarea tensiunii intraoculare.
2. S-a demonstrat că lentilele cu coeficient redus de transmisie a luminii provoacă dezadaptarea ochilor la lumină.
3. A fost argumentat că filtrele spectrale care blochează spectrul albastru și roșu al luminii pot reduce fotofobia la pacienții cu migrenă.
4. S-a confirmat că testul cu figuri – trigger poate fi util în diagnosticul migrenei.
5. A fost demonstrată eficiența sol. Timolol 0,5% (colir) în tratamentul accesului de migrenă.

Problema științifică importantă soluționată în domeniul respectiv

Studiul a constatat o corelație directă între prezența durerii retrobulbare în accesul migrenos și valoarea tensiunii intraoculare, eficiența sol. Timolol 0,5% (colir) în accesul migrenos, precum și eficiența unor filtre spectrale în reducerea fotofobiei, ceea ce permite optimizarea tratamentului și profilaxiei accesului de migrenă.

Semnificația teoretică a studiului. Rezultatele cercetării extind cunoștințele existente privind: manifestările oftalmologice ale migrenei, teoriile moderne care reflectă geneza fotofobiei, modalitățile de tratament.

Valoarea aplicativă

A fost stabilită importanța semiologică a durerilor retrobulbare la pacienții cu migrenă, în strategia de diagnostic. A fost demonstrat că lentilele ochelarilor cu transmisie joasă a luminii provoacă dezadaptarea ulterioară la lumină și că spectrul albastru și roșu al luminii vizibile este implicat în geneza fotofobiei. S-a constatat eficiența colirului oftalmic Timolol 0,5 % în tratamentul accesului migrenos.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere:

1. Pacienții cu migrenă care au acuzat dureri oculare pulsatile sau nonpulsatile au valorile tensiunii intraoculare mai mari decât pacienții care nu au acuzat dureri oculare sau pacienții care aveau dureri oculare superficiale.
2. Valorile tensiunii intraoculare în criză migrenoasă au fost mai mari în comparație cu valorile tensiunii intraoculare între crize.
3. Pacienții cu migrenă sînt mai sensibili la testul cu figuri – trigger în comparație cu persoanele sănătoase.
4. Subiecții aparent sănătoși, care au simțit disconfort la testul cu figuri – trigger, sînt mai fotosensibili.
5. Atît pacienții cu migrenă, cît și persoanele sănătoase manifestă mai multă sensibilitate la lumina cu predominarea spectrului albastru și roșu.
6. Pacienții cu migrenă au pragul de fotofobie mai jos în comparație cu persoanele sănătoase.
7. La aplicarea filtrelor de culoare verde și galben, care blochează spectrul albastru al luminii, pragul de fotofobie crește, deci crește și toleranța la lumină.
8. Filtrele cu transmisie mică a luminii (similare ochelarilor de soare) induc dezadaptarea la lumină, ceea ce intensifică și mai mult fotofobia.
9. Instilarea colirului sol. Timolol 0,5% la debutul primelor semne ale cefaleei este eficientă în tratamentul crizei migrenoase.

Implementarea rezultatelor științifice. Principiile de diagnostic neurooftalmologic și tratament al pacienților cu migrenă au fost implementate în practica medicală a Secției Consultative și Secției de Cefalee și Tulburări Vegetative ale Institutului de Neurologie și Neurochirurgie din Republica Moldova; Catedrei Oftalmologie a USMF „Nicolae Testemițanu”; Secției Oftalmologie a IMSP Spitalului Clinic Republican.

Aprobarea rezultatelor studiului. Rezultatele principale ale studiului au fost comunicate și discutate la diverse foruri științifice de specialitate de nivel național și internațional: la ședințele Societății Municipale a Oftalmologilor; conferințele clinice în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie; conferințele științifice ale profesorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu”, 2014, 2015, 2016; Congresul al XIII-lea al Oftalmologilor (13th Black Sea Ophthalmological Congress 29.10. 2015 - 01.11.2015), în cadrul Congresului anual al Societății de Lentile de Contact și a Societății Române de Cornee și Suprafață Oculară (Sibiu, 2016).

Publicații la tema tezei. Au fost publicate 8 articole la tema tezei, inclusiv 8 articole în reviste de circulație națională, o teză prezentată la conferință științifică internațională, inclusiv 4 publicații de autor, o hotărâre pentru acordarea brevetului de invenție.

Volumul și structura tezei. Conținutul tezei este expus pe 120 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 161 de surse și 5 anexe.

Materialul ilustrativ include 20 de tabele și 44 de figuri. În introducere este descrisă situația în domeniul de studiu, argumentarea actualității temei de cercetare.

Sumarul compartimentelor tezei:

Capitolul 1. Fenomenele oftalmologice la pacienții cu migrenă. În acest capitol sînt prezentate datele literaturii de specialitate despre tabloul clinic al migrenei și impactul personal/social al acestei maladii, factorii și mecanismele de cronicizare ale bolii, manifestările neurooftalmologice ale migrenei: aura vizuală, tulburările neurovegetative oculare asociate accesului migrenos. S-au prezentat studiile recente despre: modificările corticale și vasculare la pacienții cu migrenă. Au fost expuse rezultatele unor studii clinice referitoare la schimbările survinute la nivelul retinei la pacienții cu migrenă cronică. Sînt analizate fenomenul fotofobiei în acces migrenos, patogeneza și teoriile recente de explicare a fenomenului fotofobiei la pacienții cu migrenă. În acest capitol se descrie caracteristica spectrală a filtrelor cromatice.

Capitolul 2. Materiale și metode de studiu. În acest capitol se descrie eșantionul de studiu, perioada și instituția în care a avut loc cercetarea. Sînt prezentate criteriile de includere și

excludere din studiu. Este expusă detaliat metodologia cercetării, sînt prezentate dispozitivele folosite în cercetare, parametrii clinici și fiziologici evaluați. Este descris design-ul cercetării.

Capitolul 3. Rezultatele studiului clinic al subiecților cu migrenă și fenomene oftalmice asociate. În acest capitol se descriu valorile tensiunii intraoculare în dependență de tipul durerii, tipurile de manifestări neurovegetative oculare în criză migrenoasă. De asemenea sunt descrise valorile grosimii fibrelor nervoase retiniene și ale stratului de celule ganglionare retiniene.

Capitolul 4. Rezultatele studiului clinic al fotofobiei. Eficiența sol. Timolol (colir oftalmic) în accesul de migrenă și ale filtrelor spectrale în reducerea fotofobiei la pacienții cu migrenă.

În acest capitol sînt expuse rezultatele determinării pragului de fotofobie la pacienții cu migrenă la două surse diferite de lumină (bec 6500 K, bec 2700 K). S-a evaluat pragul de fotofobie în cadrul utilizării diferitor filtre spectrale, care blochează un anumit spectru al luminii vizibile. A fost examinată eficiența anumitor filtre spectrale în diminuarea fotofobiei. Sînt cercetate rezultatele referitoare la filtrul care oferă confortul optimal pentru pacient, este descris testul cu figuri – trigger. Sînt analizate rezultatele utilizării sol. Timolol 0,5% în colir oftalmic în timpul atacului migrenos la pacienții cu migrenă episodică, precum și rezultatele utilizării unor filtre spectrale pentru prevenirea fotofobiei și reducerea intensității cefaleei în timpul atacului migrenos.

1. FENOMENELE OFTALMOLOGICE LA PACIENȚII CU MIGRENĂ

1.1. Migrena: epidemiologia, patofiziologia, mecanismele cronicizării

Migrena este o afecțiune cronică, dizabilitantă, frecvent întâlnită în rândurile populației, care constituie o problemă importantă de sănătate publică, cu un impact socioeconomic considerabil [1, 2]. În raportul OMS (2000), migrena a fost inclusă ca a 19-a cauză de incapacitate pentru ambele sexe (a 9-a pentru femei) [3, 4].

În plan clinic, migrena se caracterizează prin atacuri recurente de cefalee severă, pulsatilă, de obicei unilaterală, agravată de mișcare, cu durată de 4-72 de ore, însoțită de disfuncție autonomă (greață, vomă), foto- și/sau fonofobie, fiind precedată sau însoțită la unii pacienți de fenomene neurologice focale tranzitorii (*aură*) [1, 3]. Migrena este mai frecventă în cursul perioadei celei mai productive a vieții, la vârsta de 20-50 de ani [2, 3].

Cîteva studii europene documentează influența negativă a migrenei asupra calității vieții pacienților, iar cercetările medico-economice denotă că în medie 15% dintre adulți au fost absenți de la serviciu din cauza atacurilor de migrenă în decursul unui an [4, 5, 6, 7].

Migrena este una dintre cele mai frecvente tipuri de cefalee primare, prevalența ei fiind cuprinsă între 5 și 10% pentru bărbați și 17-22% pentru femei [6, 7].

Prevalența generală a migrenei, care rezultă din primul studiu epidemiologic al cefaleelor primare în Republica Moldova, este estimată la 20% : 16,5% pentru migrena episodică și 3,5% pentru migrena cronică [8, 9], adică mai înaltă decît raportează majoritatea studiilor efectuate anterior în Europa și SUA [4, 5, 6, 7].

Deseori, migrena cronică evoluează din cea episodică după luni sau ani, la subiecți predispuși. Riscul de cronicizare apare la o frecvență de 3 accese/lună și crește exponențial odată cu frecvența acceselor de migrenă [9, 10, 11]. Unul din studii a estimat acest risc la 6,2% în cazul unei frecvențe a acceselor migrenoase de 5-9 zile/lună și la 20% în cazul frecvenței >10 zile/lună a acestora [10]. Conform datelor unor studii, pe parcursul unui an, rata de cronicizare la pacienții cu migrenă episodică rară constituie 14%, iar la cei cu migrenă episodică frecventă constituie 72% [10, 11].

Frecvența cefaleei crește în timp, iar intensitatea ei scade, cefaleea devenind mai puțin intensă, însă mai dizabilitantă și mai puțin sensibilă la tratament, acestea indicînd progresia clinică a migrenei [9, 10, 12, 13].

Conform unor mecanisme patofiziologice, progresarea migrenei este provocată de hiperexcitabilitatea corticală mai răspîndită și mai persistentă în cazul migrenei cronice decît a

cele episodice, precum și de modificările progresive ale substanței cenușii periapeductale [10]. Substratul manifestărilor clinice, electrofiziologice și structurale este modificarea pragului nociceptiv, care provoacă sensibilizarea centrală și este cauzată de accesele repetate la subiecții predispuși, ceea ce presupune anumiți factori de risc [2, 3].

Migrena episodică. Conform publicațiilor recente, clasificarea migrenei se utilizează în conformitate cu frecvența atacurilor înregistrate pe lună. Migrena se consideră rară dacă frecvența cefaleei este de 1-4 zile/lună cu cefalee; migrena se consideră frecventă dacă 5-14 zile/lună sînt însoțite de cefalee și migrena se consideră cronică dacă ≥ 15 zile/lună sînt însoțite de cefalee cu durată > 4 ore/zi pentru cel puțin 3 luni [10]. Așadar, pacienții cu migrenă episodică (ME) sînt considerați acei care au o frecvență a crizelor de migrenă de 1-14 zile pe lună.

Migrena cronică constituie o complicație a migrenei episodice și este o maladie progresivă evolutivă, o entitate clinică nouă, inclusă pentru prima dată în Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice (ediția II-a, 2004), avînd o prezență ≥ 15 zile pe lună, cu cefalee migrenoasă pentru cel puțin 3 luni [1, 9].

Prevalența migrenei cronice în populație este estimată la 3-4% [6, 7, 8]; 60-80% dintre pacienții cu cefalee care se adresează pentru consultație în centrele specializate de cefalee sînt cu migrenă cronică [6]. Aproximativ 14% dintre pacienții cu migrenă episodică dezvoltă migrenă cronică în cursul unui an de evidență [9, 10].

În cazul multor pacienți migrena debutează cu episoade rare, care treptat devin mai frecvente în cursul vieții, pînă maladia ajunge să afecteze zilnic sau aproape zilnic pacientul [9, 10, 11].

Cauza acestui proces de cronicizare este necunoscută [10]. Unii cercetători consideră că procesul de cronicizare a migrenei este asociat cu fumatul, tulburările psihoafective, abuzul medicamentos, tulburările de somn, istoricul unui traumatism cranian sau cervical și nivelul educațional insuficient [10, 11].

Mecanismele cronicizării migrenei. Deși se cunoaște că migrena cronică evoluează din cea episodică, mecanismele prin care se produce această evoluție nu sînt încă pe deplin elucidate. Examinările imagistice tradiționale nu evidențiază anumite modificări, dar în trecerea de la migrena episodică la cea cronică s-ar putea să fie implicate modificările progresive ale rețelei nociceptive [11, 14]. La pacienții cu migrenă cronică s-a demonstrat un deficit de inhibiție corticală semnificativ mai exprimat decît la cei cu migrenă episodică. Deci, frecvența înaltă a acceselor în migrena cronică ar putea fi cauzată de excitabilitatea corticală înaltă, care sporește predispoziția la triggerii interni și externi. Pe de altă parte, accesele repetate de migrenă provoacă

formarea radicalilor liberi în substanța cenușie periaeductală (SCP), ceea ce cauzează leziuni structurale și conduce la un prag scăzut pentru accese cefalgice adiționale [10, 11, 14].

Teoriile patogenetice anterioare ale migrenei cronice includ: starea hiposerotoninergică, hiperexcitabilitatea centrală a sistemelor nociceptive sau disfuncția receptorilor N-metyl-D-aspartat, prezența unor nivele scăzute de β -endorfine și opioizi și un sindrom postviral [15, 16].

În prezent, este actuală ipoteza impactului patofiziologic în desfășurarea acceselor repetate de cefalee. Observațiile clinice ale migrenei cronice sugerează o disfuncție lentă progresivă a sistemelor centrale nociceptive în urma impactului cumulativ al acceselor frecvente de cefalee [15, 16].

În sprijinul acestei ipoteze vin rezultatele obținute de Welch et al. Ei au raportat creșterea nivelului de fier tisular în substanța cenușie periaeductală la pacienții cu migrenă episodică, care a sporit ulterior odată cu durata bolii. Substanța cenușie periaeductală este o regiune anatomică eterogenă și diversă din punct de vedere funcțional, care conține neuronii cu o densitate mare din jurul apeductului Sylvius. Ea primește aferențe de la cortexul frontal și hipotalamus și proiectează către trunchiul cerebral ventro-medial, iar apoi către coarnele posterioare, reprezentînd un centru influent al rețelei antinociceptive descendente, cu efect modulator asupra sistemului trigeminal. Acumularea fierului în substanța cenușie periaeductală, odată cu creșterea numărului acceselor de cefalee și a duratei bolii, reflectă o homeostază anormală a fierului, posibil, asociată cu disfuncție sau leziune neuronală [17, 18].

În publicațiile de specialitate au fost relatate diverse aspecte sociodemografice și clinice ale pacienților cu migrenă, inclusiv studii clinico-epidemiologice comparative ale formei cronice și celei episodice de migrenă [2, 3, 4, 10].

A fost estimată prevalența migrenei episodice (16,5%) și a celei cronice (3,5%) în Republica Moldova [14]. Studiul epidemiologic efectuat a permis elucidarea unor particularități ale pacienților cu migrenă cronică: sînt preponderent femei (84,9%), din spațiul rural (67,7%), cu studii primare și medii (74,3%), care se ocupă mai mult cu munca fizică sau nu sînt angajate în câmpul muncii (64,5%), condițiile lor de trai și posibilitățile financiare fiind medii și nefavorabile (72%) [12, 13, 14]. Conform studiului efectuat de Odobescu et. al., din punct de vedere sociodemografic, pacienții cu migrenă cronică sînt preponderent femei (91%), 2/3 din ei fiind căsătoriți (68,8%), cu o vîrstă medie de $39,2 \pm 10,6$ ani, 52,6% dintre pacienți au reședință urbană. Printre pacienții cu migrenă cronică, în raport cu migrena frecventă, predomină persoanele cu studii medii și cu nivel socioeconomic mediu și jos (90,9% vs % 77,1%, $p < 0,01$), jumătate din ei fiind neangajați în câmpul muncii (51,3% vs. 27,1%, $p < 0,001$) [13,14]. Fenomenul de cefalalgie la pacienții cu migrenă cronică are următorul pattern clinic: pulsilitate (85%), unilateralitate

(70%), afectarea activităților zilnice ale pacientului (96%), agravarea cefaleei la efort fizic (84%), prezența foto- și fonofobiei (88,2%) [14, 16].

Predominanța sexului feminin este specifică migrenei. Pentru a explica acest lucru au fost propuși o serie de factori, printre care: diferența de sex a reactivității dureroase, fluctuația hormonilor sexuali, expunerea și/sau sensibilitatea sporită față de factorii stresanți din mediu [13, 14].

S-au făcut încercări de a stabili dacă afectarea preponderentă a femeilor în cadrul migrenei poate fi atribuită unor factori genetici: studiul pacienților cu migrenă și al rudelor lor de gradul I a stabilit că, deși în rândul rudelor acestor pacienți riscul migrenei a fost de trei ori mai mare decât în grupul de referință, nu s-a determinat vreo diferență statistică semnificativă a ponderii factorului de risc între rudele pacienților-bărbați vs. rudele pacienților-femei cu migrenă. Deci, rezultatele studiilor familiale sugerează că riscul înalt pentru migrenă al femeilor rezultă din expunerea lor față de anumiți factori de risc non-familiali endogeni sau exogeni [6, 15].

Se consideră că serotonina (implicată în morfogeneza și apariția asimetriei ventriculare) este unul din factorii care contribuie la procesarea diferențiată (în raport cu sexul) a durerii [6, 7].

Se cunoaște că serotonina influențează procesarea durerii, în funcție de locul de acțiune și subtipul receptorilor. În cadrul sistemului nervos central, serotonina se asociază cu inhibiția descendentă a durerii, în timp ce serotonina periferică este un mediator al inflamației și este pronociceptivă [10, 11].

Se presupune că efectele periferice ale serotoninei sînt implicate în patologiile cu transmitere sex-dependente (precum migrena), însă se consideră că rolul de bază în procesarea diferențiată a durerii în funcție de sex este condiționată de acțiunile centrale ale serotoninei.

În studiile experimentale pe animale, la femelele-șobolani s-au depistat nivele mai înalte ale serotoninei și/sau sinteza ei în multiple regiuni cerebrale [6]. Unele studii demonstrează că activitatea serotoninergică a creierului este influențată de către hormonii ovarieni [10, 11].

Studiile clinice au relatat că migrena apare mai frecvent printre persoanele mai inteligente și cu nivel mai înalt de instruire, în timp ce studiile populaționale nu au confirmat aceste rezultate. Dimpotrivă, alte studii au stabilit prevalențe mai înalte ale migrenei în grupurile cu venituri scăzute și nivel inferior de instruire [5, 6].

Triggerii acceselor migrenoase. Experiența clinică, precum și studiile electrofiziologice indică o sensibilitate sporită a creierului migrenoșilor. Pacienții cu migrenă relatează sensibilitate excesivă față de lumină, sunete, mișcare, mirosuri și alți stimuli senzoriali în perioada dintre accese. Deficitul de habituare a creierului migrenoșilor s-ar putea să stea la baza acestei stări

patologice de sensibilitate sporită [10]. La majoritatea pacienților accesele de migrenă sînt provocate de o varietate de triggeri, iar circa o treime din pacienți menționează accese provocate cel puțin din cînd în cînd [11]. Uneori accesele sînt induse de factori interni, altele de stimulări aferente excesive precum lumina, zgomotul sau mirosul puternic, sau sunt un răspuns la stres sau relaxare. Migrena cu aură este provocată de un eveniment neural particular – depresia corticală. Alimentele și băuturile, în special cele care conțin vasodilatatori sau substanțe care afectează aminele biogene ale sistemului nervos central, de asemenea, pot provoca accese de migrenă [11].

Variațiile hormonale au o influență puternică – periodicitatea cefaleei migrenoase este relaționată cu ciclul menstrual în circa 60% din cazuri. Unii triggeri acționează primar asupra vaselor sangvine cerebrale (alcoolul, gliceril-trinitratul) sau provoacă iritare vasculară (angiografia). Accesele de migrenă mai pot fi provocate de schimbările de mediu, precum temperatura și presiunea barometrică. Pentru alți pacienți nu pot fi detectați triggeri externi aparenti. Predispoziția migrenoșilor de a face accese este determinată de instabilitatea în controlul durerii (de la structurile intracraniene) și sensibilitatea la modificările din sistemul nervos central [10, 11, 12].

Deci, creierul unor subiecți susceptibili are un „prag migrenos” scăzut și accesele pot fi provocate printr-o varietate de factori triggeri. Mecanismele implicate ar fi cele genetice, deficiența de magneziu, modificările în aminoacizii excitatori, modificările neurofiziologice și ale axei hipotalamo-pituitare, cele ale sistemului endogen de control al durerii și reactivitatea vasculară, malfuncția fiecăruia conducînd spre o predispoziție pentru migrenă.

Căile conductoare ale triggerilor se crede că încep în diferite arii corticale, dar pot converge spre nivelul trunchiului cerebral pentru a inhiba structurile antinociceptive trunculare (substanța cenușie periapeductală și nucleul mare al rafeului), facilitînd percepția senzațiilor dureroase intracraniene [13, 14].

Dacă există o susceptibilitate individualizată a neuronilor corticali (determinată genetic), atunci triggerii care au o influență mai pronunțată pe o arie corticală particulară vor fi factori triggeri critici pentru persoana în cauză.

Acest fapt ar putea fi adevărat chiar și pentru migrena cu aură, deoarece depresia corticală activează doar unii neuroni din toate ariile pe care le invadează, diferiți pentru diferite persoane [10]. În acest context trebuie menționat faptul că efortul pacientului de a evita factorii provocatori ai migrenei poate servi el însuși drept sursă de stres. Mai mult ca atât, se presupune că evitarea triggerilor nu permite desensibilizarea creierului și, respectiv, dezvoltarea imunității relative față de ei [13, 14].

Unul din studii relatează că foamea, mirosurile, fumatul, insuficiența de somn și efortul fizic au fost menționați drept triggeri exclusiv de pacienții cu migrenă cronică și de niciunul dintre cei cu migrenă episodică [11].

1.2. Manifestările neurooftalmologice ale migrenei

Aura vizuală

Aura vizuală este caracterizată prin simptome vizuale pozitive (fosfene, fotopsii etc.) și negative (scotom, hemianopsie etc.) sau combinația acestora [1, 2].

În anul 1940, Lashley [19] a presupus că aura migrenoasă este manifestarea clinică a unei modificări care se răspîndește peste ariile corticale vizuale cu o viteză de 3-5 mm. pe minut. Neurofiziologul Leao [20] a publicat detaliile unui fenomen electrofiziologic de hiperexcitare corticală urmată de o supresie. Fenomenul era inițiat prin stimulare mecanică sau chimică ce migra pe suprafața corticală a animalelor experimentale cu o viteză de 3-4 mm. pe minut. Acest fenomen, cunoscut astăzi ca depresia corticală Leao, a fost propus în calitate de substrat al aurei migrenoase în baza vitezei lente de depolarizare corticală, similar cu manifestările aurei migrenoase [21, 22]. Această idee este fortificată și de faptul că depresia corticală, la fel ca și aura, depășește teritoriile neurovasculare.

Conform acestei teorii, descreșterea fluxului sangvin în timpul aurei migrenoase este consecința directă a reducerii necesarului metabolic de neuroni afectați din punct de vedere funcțional și nu este o cauză primară a simptomelor de aură. Expansiunea depresiei corticale (EDC) este legată fiziologic de aura vizuală, deși a fost depistată și la pacienții fără aură [21, 22]. Expansiunea depresiei corticale reprezintă o depolarizare intensă a membranelor neuronale și gliale, caracterizată prin pierderea rezistenței membranelor, fiind asociată cu un edem celular, schimbări ionice și neurochimice. O eliberare masivă a glutamatului și potasiului cauzează creșterea concentrației extracelulare a potasiului, creșterea sodiului și calciului intracelular [21, 22].

Inițial, fluxul sangvin cerebral se reduce pentru un scurt timp, apoi urmează o hiperemie profundă de scurtă durată, după care survine oligemie de lungă durată. Oligemia durează pînă la o oră, dar poate persista și mai multe zile.

Factorii-trigger ai EDC sînt: stimularea directă a cortexului, aplicații cu KCl, traumatismul, activitatea epileptică, ischemia severă și hipoxia [21, 22, 23].

Femeile sînt mai receptive la expansiunea depresiei corticale decît bărbații; indivizii cu migrenă au pragul EDC mai redus. Conform datelor RMN funcționale și magnetoencefalografiei,

substratul anatomic al aerei vizuale îl constituie schimbările neuronale ale cortexului striat și extrastriat. Aceste date au fost demonstrate la pacienții cu migrenă, la care aura vizuală a dispărut sau a fost modificată la afectarea căilor vizuale. De exemplu, fotopsiile în formă de zigzag nu se văd în regiunea defectului de câmp vizual sau în ochiul slab văzător [21].

Aura vizuală durează aproximativ 20-50 de minute. Într-un atac migrenos tipic, un mic defect al câmpului vizual se deplasează spre periferie, lăsând un scotom tranzitor în urma sa. Limita extensibilă a scotomului din migrenă are o margine care scînteiază și se deplasează sau o margine în zigzag, asemănătoare cu bastioanele unei fortărețe, de unde vine termenul de „spectru de fortificații” [24, 25]. Modul în care pacienții descriu spectrele de fortificații variază foarte mult; acestea pot fi confundate cu amauroza fugace.

Spectrele de fortificații din migrenă, de obicei, durează mai mult și sînt percepute în ambii ochi, în timp ce amauroza fugace are o durată mai scurtă și apare numai la un singur ochi. Fenomenele de migrenă rămîn vizibile și în întuneric sau cu ochii închiși. În general, fenomenele de aură sînt limitate fie la hemicâmpul vizual drept, fie la cel stîng, însă uneori sînt implicate simultan ambele câmpuri. Pacienții prezintă în antecedente, de obicei, atacuri stereotipice identice [25, 26]. După retrocedarea simptomelor vizuale, la majoritatea pacienților apare cefaleea [19, 27].

Aura vizuală persistentă este un fenomen rar și se manifestă prin halucinații simple, neformate, pe întregul câmp vizual, la ambii ochi. Aceste elemente de halucinație includ: numeroase puncte în câmpul vizual, nori, valuri de căldură, nea vizuală, bule, viziune cu aspect granulat, micropsie, poliopie, vedere mozaic etc. [6, 22, 24].

Simptomul de ”zăpadă vizuală” este descris ca percepția continuă a mici puncte în formă de blicuri, ce cuprind tot câmpul vizual la ambii ochi. Prezența acestui simptom necesită investigarea pacientului pentru a exclude o altă patologie oftalmologică sau neurologică.

În atacul ischemic tranzitor retinian sau migrena retiniană, pacienții descriu o diminuare rapidă a vederii, similar unei cortine care coboară, care afectează doar un singur ochi și durează mai puțin de o oră [28].

Sindromul „Alice în Țara Minunilor”, un termen inventat de Todd în 1955, este o formă rară de aură migrenoasă, în timpul căreia pacienții prezintă distorsiuni ale imaginii corporale, caracterizată prin extindere, diminuare sau denaturare a unei părți a corpului sau a întregului corp [6]. Acest sindrom poate apărea la orice vîrstă, dar este mai frecvent la copii. Cauza poate fi ischemia de origine migrenoasă în regiunea lobului parietal [21, 28].

Alte cauze care pot provoca acest fenomen sînt unele medicamente (topiramat, sirop de tuse cu dihidrocodeină fosfat și clorhidrat de dl-methylephredrine), virusul Epstein-Barr și alte infecții, convulsiile, accidentul vascular cerebral [26].

Dureri retroorbitale

Adesea pacienții cu migrenă, avînd dureri frontoorbitale, se adresează în primul rînd la oftalmolog, fiind convinși că durerea este condiționată de o patologie oculară, mai ales atunci cînd sînt prezente fenomene ale unei aure vizuale [9, 29].

Alte fenomene oculare, precum: congestia conjunctivală, lăcrimarea, contracțiile involuntare ale musculaturii periorbitale asociate cu cefaleea ipsilaterală, constituie, la fel, un motiv frecvent de adresare primară la oftalmolog [27].



Fig. 1.1. Modificări vegetative în criza migrenoasă [27].

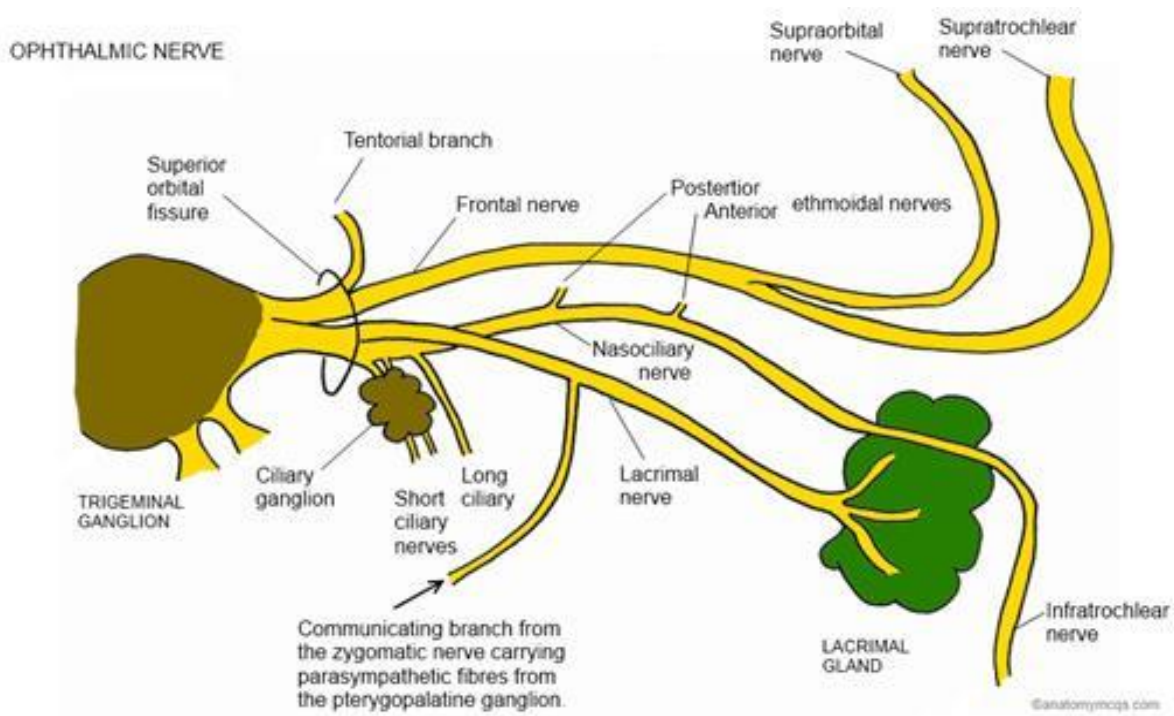


Fig. 1. 2. Ramurile nervului oftalmic [27].

Inervația senzitivă a ochiului și a regiunii perioculare este asigurată de ramura I a nervului trigemen (Fig. 1.2). Ramurile recurente ale nervului V inervează dura mater intracraniană, sinusurile venoase și vasele cerebrale. Acest fapt explică de ce în anumite patologii extraoftalmice cefaleea poate iradia în ochi și orbită, iar în afecțiunile oculare poate iradia în diferite zone ale capului și ale feței [27, 29, 30].

O parte dintre pacienții cu migrenă acuză dureri oculare în timpul crizei migrenoase. Acestea se pot asocia cu unele tulburări vegetative uni- sau bilaterale [9, 30], (Fig. 1.1). Durerile oculare pot fi uni- sau bilaterale, independent de localizarea cefaleei și se deosebesc după caracterul durerii și intensitatea acesteia [31].

Modificări corticale, vasculare și retiniene

Studiile recente sugerează ideea că migrena, în particular migrena cu aură, este un factor de risc pentru leziunile cerebrale [30, 32]. Deși simptomele clinice ale migrenei sînt foarte clar manifeste și invalidante, pînă la 50% dintre cei suferinzi sînt nediagnosticați [16] și, drept rezultat, administrează tratamente neadecvate. Cercetările în domeniul migrenei au fost pînă de curînd stopate de absența unor biomarkeri obiectivi [15, 29]. Atunci cînd manifestările clinice, în baza cărora este stabilit diagnosticul clinic, nu reflectă eterogenitatea substraturilor biologice ale migrenei, este nevoie de identificarea unor markeri biologici ai bolii.

Odată cu dezvoltarea unor tehnici neuroimagistice sofisticate, au fost stabilite anumite caracteristici funcționale și anatomice ale migrenei [32, 33, 34].

Markerii imagistici ai migrenei

Sînt două categorii extinse de modificări neuroimagistice asociate migrenei: biomarkeri funcționali și biomarkeri anatomici. Ambele tipuri au fost explorate paralel în ultimele două decenii și reprezintă manifestări ale acelorași procese patofiziologice care rezultă în manifestarea clinică deja cunoscută a migrenei [15, 32].

Studiul leziunilor imagistice benigne a debutat odată cu utilizarea tomografiei computerizate în diagnosticul diferențial al cefaleelor primare și secundare.

Astfel, Mathew et al. au raportat leziuni nesemnificative la 34% dintre pacienții examinați cu migrenă. Diminuări focale ale densității cerebrale s-au evidențiat la 50% dintre subiecți, lărgirea sistemului ventricular la 33,3% dintre subiecți, asimetria ventriculară la 10%, iar atrofie corticală la 33,3% dintre pacienți [35].

Sarchielli et al. au identificat comorbidități neuroimagistice benigne la 33% dintre pacienții cu cefalee primară și 26% dintre cei cu migrenă. În acest studiu pacienții cu lărgirea șanțurilor

corticale și a sistemului ventricular au reprezentat o singură categorie (atrofie corticală și centrală) și au constituit 22% din lotul de studiu [36].

În studiul lui Denuelle et al. au fost identificate leziuni structurale nesemnificative la 8,6% dintre pacienții cu cefalee cronică luați în studiu (atrofie cerebrală, malformații venoase, calcificări intracerebrale, ectazii vasculare, ectopie tonzilară) și leziuni structurale semnificative la 3% dintre aceștia (chist intraventricular, meningioame, metastaze multiple, neoplasm primar cerebral) [37].

Din rezultatele studiilor neuroimagistice structurale mai recente ale adulților cu cefalee primară rezultă că 60% dintre pacienți cu migrenă prezintă anumite modificări structurale comorbide ale creierului [38].

Biomarkerii imagistici funcționali

Tehnologiile neuroimagistice funcționale sînt activ implicate în studierea multiplelor modificări neurofuncționale în cadrul migrenei [34, 36].

Acestea sînt: (1) tehnici de determinare a fluxului sanguin, care stabilesc rata de mișcare prin creier a moleculei-marker; (2) imagieria prin difuziune, care stabilește viabilitatea celulară prin determinarea capacității neuronilor de a menține gradientele osmotice transmembranare în limita normei; (3) BOLD (blood oxygen level depending imaging), care stabilește abilitatea neuronilor de a răspunde stimulărilor fiziologice și (4) tehnici de rezonanță magnetică spectroscopică, care oferă informații despre funcția metabolică a neuronilor. Sarcina primară a tehnicilor neuroimagistice funcționale a fost de a cuantifica importanța relativă a celor două teorii patogenice competitive ale migrenei: teoria vasogenă și teoria neurogenă [15, 36].

Pînă în anul 1980 migrena era explicată prin teoria vasogenă, conform căreia accesul de migrenă reprezintă manifestarea clinică a unei forme de dereglare cerebrovasculară. Această teorie afirmă că aura este cauzată de ischemia indusă de o vasoconstricție tranzitorie, iar cefaleea este cauzată de o vasodilatare, „rebound”, care activează axonii nociceptivi din pereții sau din jurul vaselor cerebrale [33]. Teoria era bazată pe distensia porțiunilor extracraniene ale arterelor carotide în timpul accesului de migrenă și de potența înaltă a ergotaminelor vasoconstrictoare de a întrerupe accesul migrenos [33, 39].

Teoria alternativă neurogenă interpretează migrena drept o patologie cerebrală, în care modificările vasculare sînt rezultatul unor disfuncții neuronale. Această teorie a fost favorizată de observațiile clinice, în care simptomele aurei se răspîndesc dincolo de hotarele anumitor teritorii neurovasculare [33].

Biomarkerii imagistici anatomici

Tomografia Computerizată (TC) și Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN) reprezintă instrumentele principale ale medicului practician utilizate pentru excluderea unei cauze secundare a cefaleei [15].

Leziunile substanței albe

Odată cu evoluția metodei imagistice RMN, s-a demonstrat o incidență sporită a leziunilor substanței albe la pacienții cu migrenă [34, 36, 37]. La subiecții asimptomatici, ele pot fi identificate începând cu 11% în deceniul al patrulea al vieții și până la 83% în deceniul al șaptelea al vieții. Acestea sînt niște leziuni nespecifice, care ar putea fi cauzate de ischemie, demielinizare, patologie a țesutului conjunctiv și multe alte etiologii. Semnificația clinică a lor nu este cunoscută, însă numărul și extinderea lor corelează cu riscul pentru accidentul cerebrovascular [40].

Un studiu extins arată ca 29,4% dintre pacienții migrenoși cercetați, cu vîrsta de pînă la 40 de ani, au avut leziuni ale substanței albe, comparativ cu 11,2% dintre persoanele de aceeași vîrstă din grupul de referință [34].

Rezultatele unor studii recente sugerează că riscul apariției leziunilor profunde ale substanței albe crește odată cu creșterea frecvenței acceselor migrenoase. De aceea autorii sugerează că există o relație între accesele de migrenă și apariția leziunilor substanței albe, ceea ce susține ideea că migrena este o boală cerebrală progresivă [34, 36].

Un alt studiu recent al modificărilor cantitative morfometrice la pacienții migrenoși, în comparație cu subiecții din grupul de control, a stabilit locusuri de afectare predilectă a creierului la pacienții cu migrenă: în lobii frontali, trunchiul cerebral și cerebel, precum și o corelație pozitivă între frecvența acceselor migrenoase și durata bolii, pe de o parte, și gradul de afectare a creierului determinate prin tehnici neuroimagistice funcționale, pe de altă parte [37, 38].

Unele studii au stabilit că migrena, în special migrena cu aură, este asociată cu un risc cardiovascular, fiindcă în atac migrenos are loc activarea factorilor protrombotici și vasoactivi [40, 41]. În migrena cu aură disfuncțiile vizuale sînt condiționate de dereglări circulatorii în bazinul arterei cerebrale posterioare [33].

Deoarece disfuncțiile vasculare în migrenă se pot extinde și la arterele coronariene, putem accepta că migrena, în special cea cu aură, poate fi asociată și cu alte evenimente vasculare, nu doar cu ischemia cerebrală [33].

Retina reprezintă partea periferică a analizatorului vizual. Ea se dezvoltă din extremitatea cefalică a tubului neural, de aceea poate fi considerată o parte a creierului exteriorizată la periferie [30]. Sistemul neurovascular rămîne a fi unul din mecanismele cele mai importante

implicate în patogeneza migrenei și este posibil ca hipoperfuzia să poată implica și alte zone în afară de cele cerebrale, inclusiv retina. Aceasta reprezintă un interes special în migrena retiniană, care este asociată cu hipoperfuzie, precum și constricția vaselor retiniene [30, 33].

În literatura de specialitate sînt descrise cazuri de neuropatie optică ischemică anterioară și posterioară la pacienții după un episod de migrenă cu aură vizuală (migrenă clasică) și mai puțin frecvent după un episod de aură vizuală fără cefalee (migrenă acefalgică) [42].

De asemenea, în publicațiile recente sînt raportate cazuri de embolie a arterei centrale a retinei pe fond de atac migrenos [42, 43].

Deși spasmul vaselor cerebrale și retiniene este un fenomen tranzitoriu, caracterul cronic al migrenei poate cauza leziuni structurale permanente ale creierului, precum și ale retinei [44, 45]. Pornind de la datele de mai sus, cîteva studii au evaluat implicarea retinei în procesul patologic la pacienții cu migrenă.

Martines et al. în studiul lor au constatat că grosimea medie a stratului fibrelor nervoase retiniene la pacienții cu migrenă era în limitele normei, însă grosimea fibrelor nervoase retiniene în cadranul temporal a fost semnificativ mai mică decît cea a grupului de referință, 62,2 (10,8) mm vs 70,8 (12,4) mm, respectiv, $p = 0,0001$.

Cu toate acestea, nu s-a constatat nicio diferență statistică semnificativă între pacienții cu migrenă și grupul de referință în valorile grosimii fibrelor nervoase retiniene în cadranele superior, inferior și nazal, respectiv, $p = 0,8810$, $p = 0,1531$, $p = 0,8300$.

În cadrul acestor studii, avînd în vedere examenul clinic, grosimea fibrelor nervoase retiniene, precum și parametrii discului optic, nimeni din grupul pacienților cu migrenă nu a fost diagnosticat cu glaucom. Autorii acestui studiu au ajuns la concluzia că grosimea fibrelor nervoase retiniene în cadranul temporal la pacienții cu migrenă este mai mică decît în grupul de referință. În plus, s-a găsit o corelație între severitatea migrenei și grosimea RNFL [46].

Tan et al. nu au găsit o diferență semnificativă în grosimea stratului fibrelor nervoase retiniene (RNFL) între pacienții cu migrenă și grupul de referință [47].

Un alt studiu, efectuat de către Stefano Gipponi, care prevedea investigația a 40 de persoane de sex feminin, 24 de paciente cu migrenă fiind incluse în grupul de studiu și 16 paciente în grupul de referință, a constatat că pacientele cu migrenă prezentau o reducere semnificativă a RNFL în cadranul superior ($p < 0,005$).

De asemenea, examinînd ambii ochi la fiecare persoană din studiu, s-a observat o diferență statistică semnificativă a grosimii fibrelor nervoase în același cadran la cele 2 grupuri ($p < 0,005$).

Conform rezultatelor acestui studiu, pacienții cu migrenă prezintă o reducere a grosimii fibrelor nervoase retiniene în cadranul retinian superior în comparație cu grupul de referință. În studiul descris mai sus nu au fost incluși pacienții care au administrat tratament profilactic antimigrenos și pacienții după 45 de ani, pentru a exclude influența posibilă a acestor factori asupra grosimii fibrelor nervoase retiniene [48].

În prezentul studiu, spre deosebire de altele, au fost incluși doar subiecți de sex feminin, pentru a exclude posibilele diferențe hormonale dintre subiecții examinați.

Migrena și glaucomul

Pentru prima dată corelația dintre migrenă și glaucom a fost demonstrată de către C.D Phelps și J.J. Corbett în anul 1985. Ulterior, au fost efectuate un șir de studii care confirmau rolul migrenei ca factor de risc pentru glaucom, în special pentru glaucomul cu tensiunea normală [49]. Alte studii însă nu au confirmat această relație dintre migrenă și glaucom [50].

Este important de remarcat faptul că nu au fost găsite asemenea studii în publicațiile naționale. Actaxov et al. [51], studiind pacienții cu migrenă, a stabilit că aceștia sînt în grupul de risc pentru a dezvolta glaucom, în special, glaucom cu tensiune normală. Conform acestei cercetări, la pacienții cu migrenă glaucomul cu tensiunea normală se dezvoltă pe fondul reducerii indicatorilor hemodinamici oculari.

Glaucomul este o neuropatie optică cronică, asociată cu distrugerea fibrelor nervoase, care reprezintă o modificare structurală și modificări ale câmpului vizual (modificare funcțională) [52]. Tensiunea intraoculară înaltă este un factor de risc major, dar nu și decisiv [53].

De asemenea, un factor de risc important îl reprezintă: antecedentele heredocolaterale, miopia progresivă (pentru glaucom cu unghi deschis) și hipermetropia (pentru glaucom cu unghi închis). Actualmente, aproximativ 1% din populația globală suferă de glaucom, această pondere fiind într-o continuă creștere [53]. Incidența înaltă a acestei patologii este cauzată de progresarea asimptomatică a bolii, dar și de lipsa de educație medicală și neglijență. Deseori, pacienții sînt diagnosticați în stadiul avansat al bolii, ceea ce explică rezultatele modeste ale tratamentului.

Ghidul Societății Europene de Glaucom, ed. a II-a (2003) clasifică glaucomul primar cu unghi deschis în glaucom hipertensiv și glaucom normotensiv (cu presiune scăzută). Glaucomul normotensiv sau glaucomul cu tensiunea normală este o formă a glaucomului primar cu unghi deschis, în care tensiunea intraoculară este în limitele normei. În acest caz, cea mai mare provocare este diagnosticarea corectă și cît mai precoce a acestei patologii [53].

Glaucomul normotensiv reprezintă un glaucom primar cu unghi deschis, asociat cu neuropatie optică progresivă, defecte de câmp vizual caracteristice glaucomului și cu tensiunea intraoculară în limitele normei (mai mică de 21 mm. Hg) pe parcursul a 24 de ore [52, 53].

Glaucumul cu presiune joasă are o frecvență de 0,2% la persoanele de pînă la 40 de ani, fiind mai frecvent la persoanele de peste 60 de ani, la miopi și femei. El reprezintă aproximativ 15-30% din glaucoamele primare cu unghi deschis.

În etiopatogenia glaucomului primar cu unghi deschis, normotensiv sînt implicate mai multe mecanisme de acțiune și factori. Acest tip de glaucom demonstrează că nu doar tensiunea intraoculară constituie factorul-trigger de bază în patogeneza glaucomului [53, 54].

Teoria mecanică susține că tensiunea intraoculară înaltă produce modificări la nivelul nervului optic, prin defectarea lamei cribroase, compresie axonală, care duce la moartea celulelor ganglionare. A fost acceptat termenul de „presiune individual tolerată”, avînd în vedere faptul că modificările glaucomatoase apar pe fundalul unei tensiuni intraoculare normale.

„Collaborative Normal Tension Glaucoma Study Group”, în anul 2001, a confirmat ipoteza că o reducere a tensiunii intraoculare cu 30% la pacienții cu glaucom normotensiv reduce în timp progresarea leziunilor degenerative ale nervului optic, relevînd astfel implicarea factorului tensiunii intraoculare în etiologia glaucomului normotensiv [52, 53, 54].

1.3. Fenomenul fotofobiei la pacienții cu migrenă

Mai mult de 80% dintre pacienții cu migrenă suferă de fotofobie în timpul atacului migrenos [55, 56]. Un studiu recent relevă o pondere a fotofobiei la subiecții cu migrenă de 98% [57]. Drummond în studiul său demonstrează că pacienții cu migrenă sînt mai sensibili la lumină atît în perioada atacului migrenos, cît și între atacuri, în comparație cu persoanele care nu suferă de migrenă [58]. Vanagaite et al. [59] au examinat pacienții cu migrenă care suferă de fotofobie și au ajuns la concluzia că fotofobia „pare să fie o proprietate intrinsecă a pacienților cu migrenă” și este asociată cu disfuncția căilor vizuale de la nivelul retinei pînă la lobul occipital [60]. Atacul migrenos poate fi provocat de diverși stimuli vizuali precum: lumina solară, blicurile și reflecțiile emise de televizor și computer, lumina fluorescentă etc. [61]. Aproximativ 30-60% din toate atacurile migrenoase au fost provocate de lumină puternică sau sclipiri [58, 61].

Migrena nu este unicul tip de cefalee asociat cu fotofobia. Subiecții cu cefalee de tip tensional, de asemenea, sînt mai sensibili la lumină decît grupul de referință format din subiecți sănătoși [21, 27, 45]. Fotofobia unilaterală este caracteristică pentru cefaleea cluster, hemicrania continuă și alte tipuri de cefalee trigeminal-autonome [21, 45].

Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (CITC-II, 2013), fotofobia este unul din criteriile majore de diagnostic al migrenei [1]. Fotofobia este simptomul distinctiv al unor patologii oftalmologice primare: cheratita și cheratopatiile, uveita, distrofiile de retină, precum și unele patologii neurooftalmologice [61]. Termenul de *fotofobie* este impropriu și nu

relevă exact esența acestui simptom. El provine din greacă: *photo* – „lumină” și *phobia* – „frică”, deci, „frică de lumină”. Fotofobia a fost definită ca „sensibilitate anormală la lumină, în special a ochilor” [60, 61].

Schmidt a definit fotofobia ca „durere exagerată provocată de expunerea ochilor la lumină” [61]. Pe parcurs, au fost propuși și alți termeni pentru a defini fotofobia.

Chronicle și Mulleners [62] o descriu ca „orbire centrală” asociată cu disconfort, însă indoloră, provocată de o iluminare excesivă. Autorii susțin că fotofobia este un sindrom de disestezie sau hiperpatie talamică.

Loewenfeld [63] definește „sindromul orbitor” ca o dispersie anormală a luminii cu deficit de adaptare oculară.

În prezent, în literatura de specialitate, este mai frecvent utilizat termenul de *fotooculodinie* pentru a descrie senzația de durere sau disconfort ocular, provocat de o sursă de lumină care în mod normal nu provoacă durere [64]. Acest termen se folosește în publicații pentru a nominaliza durerea provocată de stimuli nedureroși (ex.: alodinia cutanată) [65, 66].

Fotofobia. Diagnostic diferențial

Patologia segmentului anterior al globului ocular. Cheratitele, iritele, ciclitele, blefaritele provoacă o fotofobie pronunțată, asociată cu blefarospasm.

Cu cât este mai superficială leziunea corneeană, cu atât mai severă este fotofobia. În cazul eroziilor corneene și al cheratitelor fotofobia este provocată de iritația directă a căilor trigeminale aferente care inervează corneea [67].

Sindromul „ochiului uscat” este deseori asociat cu fotofobie. Datele literaturii de specialitate relevă că sindromul „ochiului uscat” poate cauza o neuropatie corneeană, care poate persista timp îndelungat .

Neuropatia corneeană poate fi declanșată de diverși factori, inclusiv sindromul „ochiului uscat”, cheratita herpetică, neuropatia diabetică, chimioterapia [67].

Patologia segmentului posterior precum distrofiile de retină, retinitis pigmentosa, distrofia de conuri este, de regulă, asociată cu fotofobia.

Fotofobia poate fi unul din semnele precoce ale distrofiei pigmentare de retină, care apare înaintea scăderii funcțiilor vizuale [67].

Patologia intracranială precum meningitele, hemoragia subarahnoidiană, tumorile pituitare ori apoplexia [68] provoacă fotofobia prin iritația tunicilor meningiene, în special din regiunea diaphragma sellae. Această durere este mediată de ramurile nervului trigemen, care inervează meningele [69, 70].

Patologia traumatică cerebrală este deseori asociată cu fotofobia. Traumatismul cranio-cerebral acut cauzează deplasarea, iritarea sau lezarea structurilor intracraniene senzitive, ceea ce provoacă cefaleea și fotofobia (7-19 zile după traumatism), aceasta din urmă fiind manifestă și în perioada tardivă [70].

Blefarospasmul este o distonie locală asociată cu contracții involuntare ale musculaturii orbiculare care poate dura pînă la cîteva minute. Cauza este necunoscută, însă se consideră că este provocată de dezechilibrul dintre procesele de excitație/inhibiție în căile reflexului de clipire ale trunchiului cerebral [70, 71, 72, 73].

În cadrul unui studiu în care au fost incluși pacienții cu blefarospasm s-a observat o agravare a blefarospasmului la 80% dintre pacienți în timpul șofatului, vizionării televizorului, cititului la o lumină puternică [74].

În cadrul unui alt studiu au fost incluși 30 de pacienți cu migrenă, 30 de pacienți cu blefarospasm și 30 de pacienți din grupul de referință. S-a constatat că pacienții cu blefarospasm și cei cu migrenă au fost la fel de sensibili la lumină și ambele grupuri de pacienți aveau o fotofobie mai accentuată decît în grupul de referință [75].

Paralizia supranucleară progresivă (PSP) este asociată cu fotofobia, care este simptomul distinctiv în diagnosticul diferențial al PSP și al degenerescenței corticobazale [76]. În studiul comparativ al PSP și boala Parkinson, pacienții cu PSP prezentau mai frecvent fotofobie (13 din 16 pacienți vs. 6 din 14) [77].

Patologia psihiatrică. Fotofobia deseori se asociază cu agarofobia. Pacienții cu agarofobie frecvent poartă ochelari întunecați, simțindu-se mai relaxați în întuneric, lumina provocîndu-le anxietate. Conform datelor unui studiu, nivelul de sensibilitate la lumină a acestor pacienți este în limitele normei [78, 79]. Unele patologii afective sezoniere sînt tratate prin fototerapie, însă există puține studii care relevă conexiunea dintre depresie și fotofobie. Unii autori susțin că fotofobia este specifică și pacienților cu neurastenii, depresie bipolară, depresie sezonieră. Pacienții cu schizofrenie, din contra, se expun la lumină fără niciun disconfort [79]. Este oare fotofobia un simptom nonorganic?

Migrena și blefarospasmul se considerau maladii funcționale. S-a stabilit însă că fotofobia se poate asocia cu migrena, blefarospasmul, PSP, depresia și anxietatea, acestea avînd un substrat anatomic și fiziologic [80, 81].

Inervația trigeminală nociceptivă

Fotofobia este strîns legată de senzația algică. Nervul trigemen și nucleii săi sînt mediatorii primari nociceptivi. Fibrele senzitive ale nervului trigemen își au terminațiunile nervoase în mușchii dilatator și constrictor ai irisului, deci se consideră că vasodilatația asociată de reflexele

trigemenopupilară este factorul –trigger al reflexelor fotopupilară durere. Constricția irisului este dependentă de intensitatea luminii; la momentul când aceasta devine neconfortabilă, apar mișcări alternante, neregulate, de constricție și de dilatare ale irisului. Acest fenomen este numit „hippus”; apare ca rezultat al activării simultane și antagoniste a reflexelor pupilare simpatice și parasimpatice. Fenomenul de „hippus” nu întotdeauna este asociat de disconfort. Din păcate, acest factor este dificil de măsurat utilizat ca măsuri obiective de disconfort vizual [59].

Fibrele aferente în porțiunea oftalmică a ganglionului nervului trigemen transmit informația nociceptivă de la globii oculari (Fig.1.3). Conjunctiva, corneea, sclera și uveea (irisul, corpul ciliar, coroida) sînt dens inervate de fibrele nociceptive ale nervului trigemen. Stimulii dureroși din aceste regiuni (exemplu: erozia corneeană, uveitele) cauzează fotofobia. Retina însă nu are inervație senzitivă, ceea ce explică absența durerii în decolare de retină, coriorietinită, neuroopticopia ischemică anterioară [73, 74, 75].

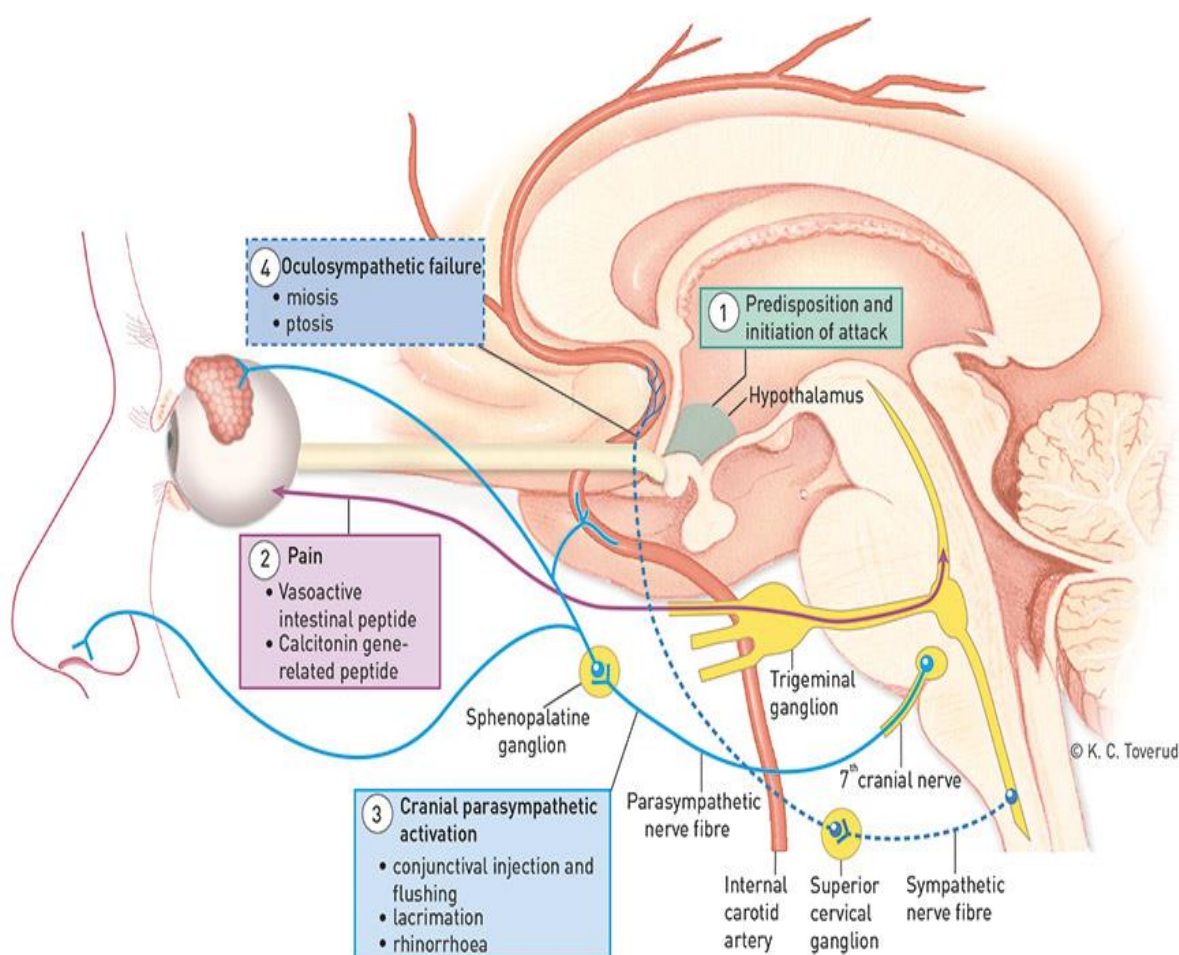


Fig. 1. 3. Inervația trigeminală nociceptivă [73].

Nervul optic conține fibre trigeminale aferente (nu în interiorul său, dar din cadrul vaselor sangvine și tunicilor, ceea ce explică senzația de durere în neurita optică) [75].

Mușchii oculomotori primesc inervație nociceptivă aferentă în cadrul nervilor cranieni (NC) III, IV și VI. Vasele sangvine ale orbitei au inervație senzitivă trigeminală, cauzând durerea în sindromul fisurii orbitale superioare și inflamația orbitei [74].

Inervația autonomă. Ochiul și orbita au o inervație vegetativă abundentă, care este în interferență cu ramurile nervului trigemen. Neuronii ganglionului trigeminal sînt atît senzitivi, cît și efectori. Cînd sînt activați de stimuli nociceptivi, ei eliberează o serie de mediatori, inclusiv peptida asociată genei calcitonina și oxidul nitric. Acest feedback pozitiv stă la baza reflexului trigeminal-vascular, prin care survine o dilatare a vaselor craniene după un stimul nociceptiv [74, 75].

Reflexul trigeminal-autonom este multisinaptic, implicînd activarea nucleilor salivator superior și Edinger-Westphal de către colateralele nucleului trigeminal caudal. Fibrele nucleului salivator superior activează efectorii parasimpatici în ganglionul pterigopalatin, care produce vasodilatare, și în ganglionul ciliar, care provoacă lacrimație. Fibrele nucleului Edinger-Westphal mediază constricția pupilei. Reflexele trigemino-vascular și trigeminal-autonom stau la baza congestiei conjunctivale, lacrimației și durerii periorbitale în migrenă și cefaleea cluster, care, de regulă, sînt asociate cu fotofobia [73, 74].

Orbita are și o inervație simpatică abundentă. Nervii ciliari scurți includ fibre simpatice pentru vasele orbitei, pe cînd nervii ciliari lungi pentru inervația pupilei. Stimularea ganglionului cervical superior cauzează durerea, pe cînd blocada lui farmacologică produce ameliorarea stării generale la pacienții cu durere facială severă. Aceasta explică rolul inervației simpatice în durerea somatică [30, 75].

În cadrul unui studiu, 6 pacienți cu fotofobie severă au fost supuși procedurii de blocadă a ganglionului cervical superior. Toți pacienții incluși în studiu au remarcat atenuarea durerii și a fotofobiei [80].

Reflexul de clipire se consideră ca o reacție de răspuns la stimularea corneei sau a feței, care poate fi indusă și de stimuli vizuali, auditivi și somatosenzoriali.

Reflexul de clipire este relevant pentru fotofobie: atît fotofobia provoacă accelerarea clipirii, cît și unele patologii precum paralizia supranucleară progresivă, blefarospasmul, care se manifestă prin clipirea sporită și închiderea involuntară a pleoapelor, asociate cu fotofobia [80, 81].

Această interacțiune (fotofobia provoacă clipitul exagerat; clipitul exagerat provoacă fotofobia) ne sugerează ideea că există o interferență între câteva căi reflexe ale clipitului, cel puțin în ce privește fotofobia [80, 81].

Reflexul corneean de clipire începe cu fibrele amielinice aferente de la ramurile ciliare ale nervului oftalmic care fac sinapsă în nucleul trigeminal caudal (primul centru senzorial în SNC care mediază senzația de durere de la regiunea capului). Reflexul de clipire supraorbital implică fibre aferente mixte (mielinice și amielinice), care fac sinapsă cu nucleul trigeminal caudal (NTC) și nucleul trigeminal senzitiv principal. Reflexul de clipire poate fi obținut și la stimularea ramurilor nervului facial [82, 83]. Reflexul de clipire provocat de lumină antrenează căile vizuale, inclusiv retina, nervul optic, nucleul olivar pretectal. El este consensual, multisinaptic și are o durată mai lungă decât celelalte reflexe de clipire. Reflexul de clipire indus de o stimulare tactilă sau electrică converge în cornul trigeminal dorsal și porțiunea laterodorsală a formațiunii reticulare. Sînt, de asemenea, conexiuni directe între nucleul senzitiv principal al n. trigemen și nucleul olivar pretectal, direct spre n. facial [84, 85].

Perceperea luminii și fotofobia

Stimulul de bază al fotofobiei este lumina, deci în mecanismul fotofobiei sînt antrenate căile conductoare de percepție a lumini. Fotofobia poate fi prezentă și în afara actului vizual, ceea ce confirmă prezența acesteia la pacienții orbi, care suferă de migrenă sau blefarospasm [86].

Conurile și bastonașele transmit stimulul luminos prin neuronii bipolarari și celulele amacrine la celulele ganglionare ale retinei, care părăsesc orbita prin nervul optic. O mare parte din aceste fibre ajung la nucleul geniculat lateral al talamusului, apoi la cortexul occipital rezultînd actul vizual [86, 87].

O altă parte din fibre ajunge la nucleul olivar pretectal, care prin fibrele eferente din nucleul Edinger-Westphal participă la constricția pupilară și la acomodare. A 3-a parte din fibre traversează spre nucleul suprachiasmatic, pentru a regla ritmul circadian [75].

Recent, a fost identificată o categorie aparte de fotoreceptori, numiți celule ganglionare retiniene intrinseci fotosenzitive (IPRGCs). Ele conțin fotopigmentul melanopsină în loc de rodopsină [85, 86]. IPRGCs detectă lumina (într-un mod independent de imagine) și proiectează semnalul luminos pe nucleii olivator pretectal și suprachiasmatic [85, 87].

Celulele ganglionare retiniene intrinseci fotosenzitive sînt considerate mai importante decât conurile și bastonașele în stabilirea ritmului circadian [88]. Aceste celule sînt prezente în retină (~1-3% din celulele ganglionare), fiind identificate și în iris [89, 90].

Deci, ochiul poate fi fotosensibil într-un mod necunoscut pînă acum.

Patogeneza fotofobiei

Unele studii recente elucidează căile de conducere a fotofobiei, care sînt în interconexiune și interferență. Două căi sunt veritabile și a treia este probabilă, posibil unele din ele urmînd să fie descoperite [85, 87].

Okamoto et al. au înregistrat activitatea neuronilor în nucleul trigeminal caudal (NTC) la șobolanii anesteziați, în timp ce acționau asupra lor cu o sursă de lumină. Autorii au observat că expunerea la lumină sporea rata de activare a neuronilor NTC, deci respectiv și un răspuns nociceptiv la lumină (sau fotofobie). Acest fenomen poate fi abolit prin injectarea soluției de lidocaină în ganglionul trigeminal [80, 90].

De asemenea, prin injectarea lidocainei în nucleul salivar superior (NSS) sau injectarea vasoconstrictoarelor în globul ocular s-a demonstrat că în fenomenul de fotofobie și vasodilatație oculară sînt implicate căile eferente parasimpatice.

Figura 1.4 reprezintă calea conductoare care începe de la fotoreceptorii retinei (conuri, bastonașe sau IPRGCs) și care activează nucleul caudal superior; ca rezultat apare vasodilatarea la nivelul ochilor și activarea neuronilor nociceptivi din cadrul vaselor sangvine [90, 91].

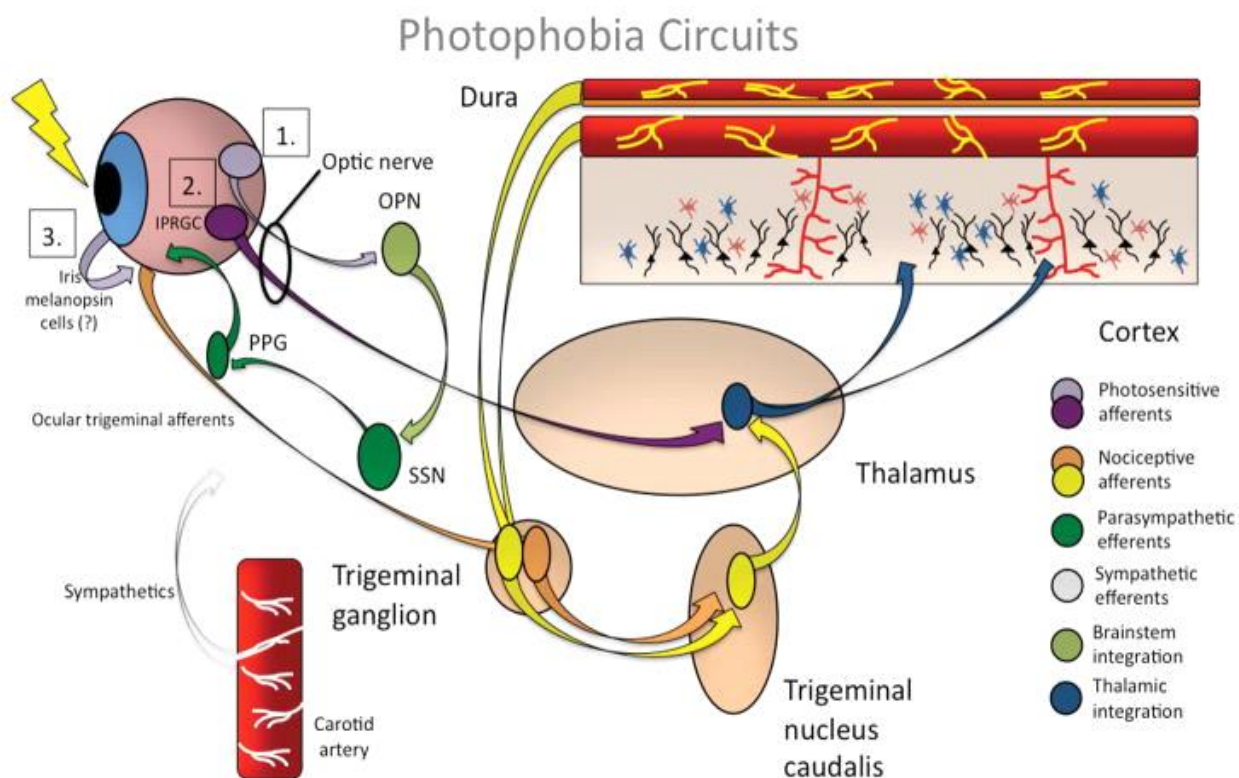


Fig. 1. 4. Circuitul fotofobiei [91].

Celulele ganglionare proiectează semnalele luminoase pe nucleul olivar preectal (OPN), activînd nucleul salivator superior (SSN), care prin ganglionul pterigopalatin produce vasodilatarea oculară și activarea căilor trigeminale aferente, care, la rîndul lor, făcînd conexiunea cu corpurile celulelor în ganglionul trigeminal, se proiectează pe nucleul trigeminal, caudal, talamus și cortex.

Celulele ganglionare retiniene fotosenzitive intrinseci (IPRGCs) se proiectează direct pe neuronii talamici care, de asemenea, primesc semnale nociceptive craniene.

Neuronii talamici se activează la stimuli nociceptivi și luminoși și se proiectează difuz în cortexul senzitiv și de asociație [92, 93, 94].

Nosedá et al. au identificat o cale conductoare total diferită de cea precedentă [95]. La injectarea unui marker viral în globul ocular, cercetătorii au fost surprinși descoperind că populația celulelor ganglionare IPRGCs face o conexiune directă în nucleii talamici, neasociată cu actul vizual. În plus, ei au înregistrat un răspuns la stimularea nociceptivă.

Convergența căilor aferente trigeminale și retiniene în aceiași neuroni talamici are ca rezultat interpretarea senzației luminoase ca senzație de durere [95, 96].

Acești neuroni pot fi numiți „neuroni ai fotofobiei”. Ei se proiectează în multiple regiuni corticale, inclusiv cea vizuală, somatosenzitivă, asociativă. Există o conexiune reciprocă între talamus și acești neuroni care formează o unitate talamo-corticală [95].

Sistemul melanopsinic

Este format din celule ganglionare ale retinei, care conțin fotopigmentul melanopsina, activat direct de lumină, fără implicarea fotoreceptorilor.

Aceste celule ganglionare fotosenzitive intrinseci (IPRGCs) au următoarele funcții:
Detectă lumina.

Combină fotoreacția directă melanopsin-mediată cu stimulii parveniți de la conuri și bastonașe. Sînt în conexiune cu diencefalul și mezencefalul [95, 97].

Concomitent, sistemul melanopsinic mediază ritmul circadian și reflexele fotomotorii pupilare.

Datorită descoperirii sistemului melanopsinic se poate explica păstrarea ritmului circadian normal, păstrarea parțială a reflexelor fotomotorii pupilare și prezența fotofobiei la pacienții orbi (orbirea cauzată de afectarea fotoreceptorilor) [90, 96, 97].

Aceste celule ganglionare cu melanopsină sînt mai puțin afectate în neuropatiile optice mitocondriale moștenite, precum neuroopticopatia Leber și atrofia optică cu transmitere dominantă [91, 93]. În aceste maladii inițial sînt afectate celulele ganglionare, care se proiectează

prin fasciculul maculo-papilar, cu apariția de scotom cecocentral, afectarea vederii cromatice urmată de atrofia nervului optic. Totuși, la acești pacienți se păstrează reflexele fotopupulare, ritmul circadian și fotosupresia secreției de melatonină [97].

În glaucom, celulele ganglionare cu melanopsină sînt afectate selectiv, preponderent cele din fasciculul arcuat. La pacienții cu glaucom este dereglat ritmul circadian, este inhibată secreția melatoninei induse de lumină și sînt compromise reflexele fotomotorii pupulare [97, 98].

IPRGCs se consideră generatorii fotofobiei la pacienții cu migrenă [98]. Ele răspund la fotostimulare direct, prin depolarizare, sau indirect, în combinație cu stimulii generați de fotoreceptori. Lor le revine un procent foarte mic din celulele ganglionare (3000 din 1,5 milioane de celule retiniene ganglionare). IPRGCs sînt mai concentrate în regiunea parafoveolară și la periferia nazală a retinei [98, 99].

Ca și celelalte celule ganglionare, IPRGCs utilizează L-glutamatul în calitate de neurotransmițător. De asemenea, ele utilizează polipeptidul activator al adenilatciclazei hipofizare, care este un cotransmițător al glutamatului pe calea de transmisie retino-hipotalamică [97].

Sînt cîteva subtipuri de IPRGCs, care diferă prin distribuția dendritică în stratul plexiform intern, expresia melanopsinei, tipul răspunsului fiziologic la lumină [98].

Melanopsina și fototransducția

Fotoreacția melanopsinei este diferită de cea a opsinei din conuri și bastonașe. Melanopsina are o sensibilitate spectrală maximă de aproximativ 480 nm, care corespunde spectrului albastru al luminii vizibile. Datorită IPRGCs se formează o conexiune între sistemul melanopsinic (neformator de imagine) și cel fotoreceptor (formator de imagine).

Bastonașele și conurile cu pigment verde și roșu răspund la factorul luminos excitînd IPRGCs, pe cînd conurile albastre, din contra, le inhibă [94]. În condițiile unei iluminări slabe sau la întuneric, bastonașele mențin potențialul de acțiune din IPRGCs. Cînd intensitatea luminii crește, semnalele de la conurile roșii și verzi cauzează depolarizarea IPRGCs [97].

Fotoreacția directă mediată de melanopsină începe peste cîteva milisecunde de la momentul excitării conurilor și se menține pe toată durata iluminării.

IPRGCs fac sinapsă și cu celulele amacrine dopaminergice ale retinei, care sînt implicate în mecanismele adaptării la lumină [95].

Axonii IPRGCs părăsesc retina în cadrul nervului optic și se proiectează în regiuni cerebrale bine determinate: nucleul (nc.) suprachiasmatic, nc. geniculat lateral, nc. olivar pretectal, zona subparaventriculară ventrală, nc. ventrolateral preoptic etc. [97].

Funcțiile sistemului melanopsinic

IPRGCs și conexiunile sale cerebrale constituie un sistem care contribuie la varietatea fotoreflexelor neformatoare de imagine: ritmul circadian, supresia secreției de melatonină, modularea somnului de lumină și reflexele fotomotorii pupilare. Proiectându-se în zonele cerebrale, IPRGCs devin pace-maker circadieni prin tractul retino-hipotalamic [97].

Reflexele fotopupilare

IPRGCs formează conexiune directă cu nucleul olivar preectal al mezencefalului; acest nucleu se proiectează pe nucleul Edinger-Westphal care transmite fibre eferente spre ganglionul ciliar. Ele preiau desfășurarea reflexelor fotopupilare în cazul când nu se includ fotoreceptorii. Această descoperire a generat o viziune nouă în mecanismul fotoreflexelor pupilare.

În condiții fotopice stimularea cu lumină roșie produce mioză tranzitorie, mediată preponderent de conuri prin activarea transsinaptică a IPRGCs. Stimularea cu lumină albastră produce o mioză stabilă, mediată primar de fotoactivare intrinsecă a IPRGCs [98, 99].

Descoperirea sistemului melanopsinic a schimbat unele viziuni în fiziologia și patofiziologia vederii. Corijarea sistemului melanopsinic poate fi aplicată în managementul unor patologii oftalmologice, neurologice și psihiatrice. Spre exemplu, expunerea la lumină albastră poate recupera ritmul circadian la pacienții cu cataractă, pe când protejarea selectivă de acest spectru poate reduce fotofobia la pacienții cu migrenă [80].

Fotofobia și nervul optic

Este oare fotofobia independentă de fototransducția retiniană? Dolgonos et al. au studiat reflexul de clipire trigeminal prin stimularea nervului supraorbital la șobolani. Autorii au pornit de la faptul că lumina potențează (crește amplituda) reflexul de clipire trigeminal, însă au fost surprinși că efectul dat persistă chiar și după secționarea nervului optic, fiind deconectate orice transmisii ale semnalelor luminoase de la ochi [68, 69, 70]. Autorii presupun că celulele ganglionare „asociative” au proprietatea de a activa nociceptorii trigeminali atât direct în orbită, cât și indirect prin fluxul sangvin uveal [92].

O altă ipoteză a fost expusă în urma descoperirii recente a fotoreceptorilor melanopsinici în iris [80,85], unde celulele ganglionare fotosensibile intrinseci evită retina și nervul optic, activând nociceptorii din interiorul sau exteriorul globului ocular.

Deci, sînt cel puțin două, posibil trei căi prin care lumina din ochi poate activa circuitul fotofobiei: prin conuri și bastonașe, prin IPRGCs și prin celule melanopsinice ganglionare în afara retinei [93].

Probabil, căile aferente trigeminale intraoculare sînt direct activate de cele extraretiniene. Prezența globilor oculari este strict necesară pentru producerea fotofobiei, fapt confirmat prin dispariția acesteia la enucleația globilor oculari [96].

1.4. Tratamentul fotofobiei

Deseori rezolvarea problemei tratamentului fotofobiei la pacienții cu migrenă le revine neurooftalmologilor, ceea ce provoacă unele neclarități. Există oare un tratament eficient al fotofobiei? Cele expuse în literatură reprezintă rapoarte de cazuri clinice și doar cîteva studii efectuate pe un număr mic de pacienți.

Unele aspecte ale filtrelor spectrale

În fotofobia provocată de degenerescență de conuri sînt folosite cu succes lentilele cu filtre spectrale roșii [100, 101, 102], pe cînd în migrenă ele sînt absolut ineficiente, din contra, exacerbează fotofobia [102, 103]. Unele filtre spectrale sînt folosite cu succes în migrenă [100, 101].

Good et al. [103] au ajuns la concluzia că filtrele spectrale FL-41, de culoare roz, reduc frecvența atacurilor migrenoase, reduc intensitatea fotofobiei în timpul crizei migrenoase și între crize. Filtrele spectrale FL-41 filtrează 80% din spectrul de lungime scurtă de undă, ameliorînd starea pacienților cu fotofobie [103, 104, 105].

Eficiența lentilelor spectrale în profilaxia fotofobiei

Transmisia

Cînd lumina traversează lentila ochelarilor, o parte din ea este reflectată de suprafața anterioară a lentilei, o parte e absorbită sau dispersată de substanța lentilei, și o altă parte este reflectată de partea posterioară a lentilei. Procentul de lumină incidentă care trece complet prin lentilă cu lungimea de undă dată este transmisia luminii vizibile pentru această lungime de undă.

Coeficientul de transmisie și lungimea de undă ne oferă informația necesară despre proprietățile lentilelor spectrale [106, 107]. Coeficientul de transmisie luminoasă a lentilei este dependent de distribuția spectrală a puterii luminoase. În limita spectrului vizibil (de la 380 pînă la 780 nm) transmisia depinde de distribuția spectrală a luminii zilei și de sensibilitatea relativă a ochiului în anumite condiții fotopice, ceea ce reprezintă transmisia luminoasă.

Transmisia radiației ultraviolete (UV) și infraroșii (IR) este de obicei interpretată ca media de transmisie într-un interval spectral anumit. O acoperire antireflectantă de calitate înaltă poate diminua reflexiile cu aproximativ 0,5% de pe fiecare suprafață a lentilei, sporind transmisia totală a lentilei pînă la 99% [107].

Lentilele spectrale se deosebesc după culoare și sînt marcate cu un număr, care indică transmisia luminoasă. Lentilele spectrale cu transmisia înaltă (75%-85%) se folosesc de obicei în calitate de decor sau accesoriu. Cele cu transmisia de 50% sînt de regulă prea întunecate pentru a fi folosite în încăpere, însă insuficient de întunecate pentru a fi folosite eficient în calitate de ochelari de soare. Din această cauză utilizarea lor este mai rară [107].

Metode de prelucrare spectrală a lentilelor

De regulă, sînt folosite trei proceduri pentru colorarea lentilelor. Lentilele din plastic de obicei se colorează prin cufundarea lor într-un colorant fierbinte hidrosolubil. Acest colorant penetrează uniform suprafața lentilei, oferindu-i culoare și transmisie. Astfel se poate aplica orice culoare.

Pentru a obține diferite nuanțe ale unei culori, se scufundă doar o parte din lentilă în colorant sau se scufundă succesiv în diferite culori.

Culoarea poate fi înlăturată complet prin fierberea lentilei în soluție de alcool. Este importantă rezistența colorantului la abraziune.

Lentilele de sticlă se colorează prin adăugarea unei substanțe chimice în sticlă topită. Transmisia lentilei variază în dependență de grosimea ei, deci această metodă de colorare nu este valabilă pentru lentilele cu putere mare de refracție [107]. Lentilele colorate pentru corecția miopiei cu o mare putere dioptrică sînt mai întunecate la periferie decît în centru, pe cînd cele pentru corecția hipermetropiei sînt mai întunecate în centru decît la periferie, ceea ce poate provoca disconfort pacientului.

Unele lentile de sticlă sînt colorate prin aplicarea unui strat de acoperire pe ambele suprafețe ale lentilei. Acest înveliș constă dintr-un strat de sticlă colorată sau oxid de metal, care este aplicat prin folosirea pompei de vacuum [107, 108]. Astfel, lentila este uniform colorată pe toată suprafața ei și transmisia nu variază în dependență de grosimea și puterea dioptrică a lentilei.

Stratul de colorant este moale, de aceea se aplică încă un strat subțire de alt material, de obicei fiind utilizat fluoridul de magneziu, care are un rol antiabraziv. Chiar și acest strat protector este destul de subțire și poate fi ușor înlăturat. Și fluoridul de magneziu le redă ochelarilor o nuanță purpurie sau albastră, ceea ce nu este acceptat de unii pacienți.

Nuanțele argintii sau de cupru în combinație cu stratul-oglină pot fi aplicate atît pe lentile de sticlă, cît și pe cele de plastic folosind pompa de vacuum. Fiind aplicate pe lentile de sticlă sau plastic colorate, acestea reduc și mai mult transmisia. Spre exemplu, o lentilă cu transmisia 20% pe care s-a aplicat un strat de oglindă cu 40% transmisie va avea transmisia medie de 8% [107, 108].

Ochelarii de soare și vizibilitatea

Ochelarii de soare se caracterizează prin transmisie de lumină și culoare. Transmisia luminii vizibile trebuie să fie astfel încât luminozitatea obiectelor din câmpul de vedere să fie în zona de confort ($350\text{-}2000\text{ candel/m}^2(\text{cd/m}^2)$), unde cd/m^2 este unitatea de luminozitate. Când luminozitatea depășește acest nivel, adesea apare senzația de orbire.

S-a observat că persoanele tinere preferă lumina mai slabă, pe când cele mai în vârstă pot tolera un nivel mai înalt de luminozitate [107].

Lentilele de soare standard au transmisia de 15-25% și sînt, de regulă, bine tolerate. Prin purtarea ochelarilor de soare se pierde contrastul la vizualizarea unui obiect întunecat pe fundalul cerului luminos. Ochelarii de soare, de asemenea, pot fi folosiți pentru a menține vederea nocturnă, după perioade prelungite de expunere la soare.

După 2-3 ore de expunere la soare poate întîrzia atît începutul adaptării la întuneric, cît și timpul necesar pentru adaptare la vederea nocturnă. Ochelarii de soare cu o transmisie mai mică de 15% simulează vederea nocturnă, pe cînd cei cu transmisia mai mare de 35% se consideră ineficienți. Este contraindicată folosirea ochelarilor cu transmisia lentilei mai mică de 80% la conducerea automobilului în timpul nopții [107].

Deși lentilele colorate rezolvă problema reflecțiilor de la faruri prin absorbția luminii lor, ele scad considerabil vizibilitatea obiectelor de la marginea drumului (de exemplu, un pieton). Dacă pacientul poartă ochelari și acuză senzație de orbire de la lumina farurilor, se recomandă aplicarea unui strat antireflexiv [107, 108].

Culoarea lentilelor

Culoarea lentilelor trebuie aleasă astfel încît să nu compromită vizualizarea semnelor de circulație și vederea cromatică.

Lentilele gri neutre sînt preferabile datorită transmisiei constante a luminii în spectrul vizibil (Figura 1.5).

Lentilele maro și verzi sînt de asemenea preferabile pentru ochelarii de soare. Lentilele maro, care absorb selectiv spectrul albastru al luminii vizibile (Figura 1.6), creează impresia subiectivă de contrast, întunecînd cerul albastru față de obiectele vizualizate. Această culoare este benefică și pentru persoanele cu acromazie.

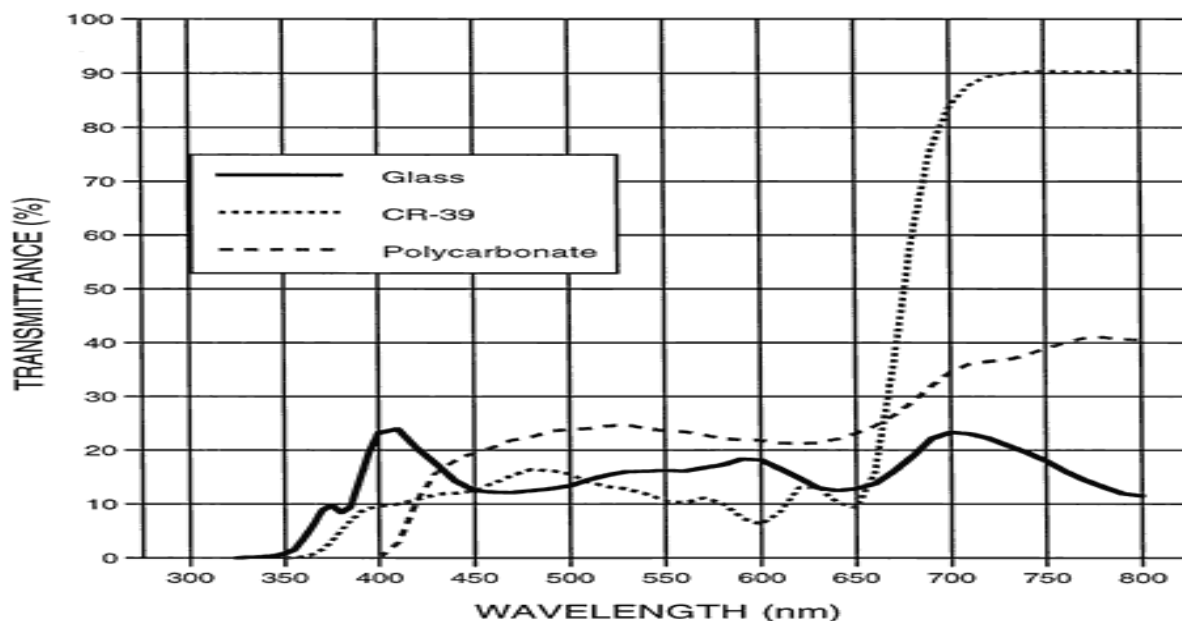


Fig. 1. 5. Curbele de transmisie pentru lentilele de sticlă, CR-39 și plastic de culoare gri [107].

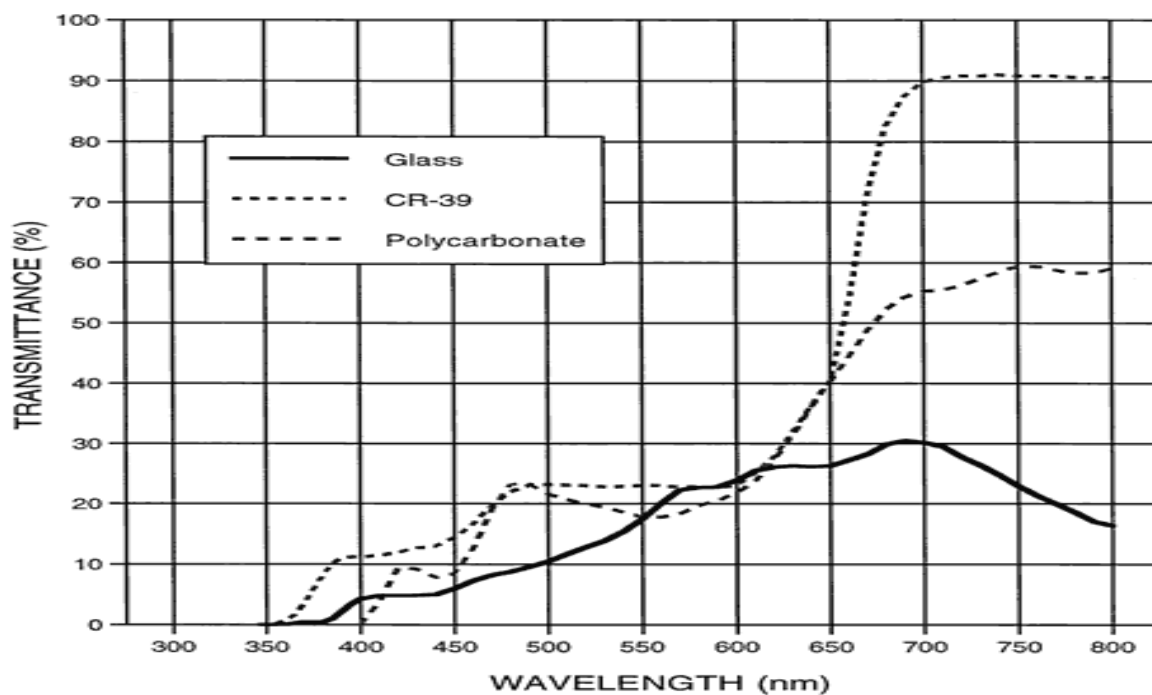


Fig. 1. 6. Curbele de transmisie pentru lentilele de sticlă, CR-39 și plastic de culoare maro [107].

Lentilele de culoare verde (Figura 1.7) asigură transmisia maximă în porțiunea verde a spectrului vizibil, ceea ce corespunde sensibilității spectrale maxime a ochiului uman. Totuși, lentilele de culoare verde nu sînt recomandate persoanelor cu acromazii, din cauza limitării spectrului de culori vizibile [107, 108].

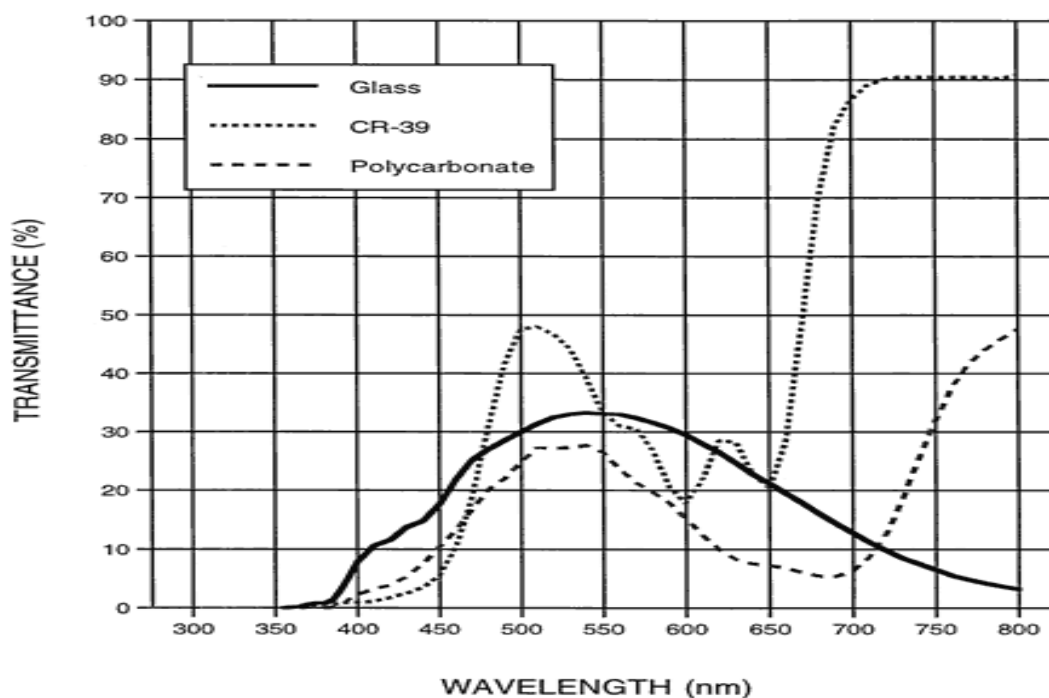


Fig. 1.7. Curbele de transmisie pentru lentilele de sticlă, CR-39 și plastic de culoare verde [107].

1.5. Utilizarea topică a sol. Timolol 0,5% (colir oftalmic) în tratamentul migrenei

Actualmente, patofiziologia migrenei este încă în proces de studiu și teoriile existente nu răspund la o serie de întrebări. Diversele ipoteze ale mecanismului patogenetic explică varietatea remediilor medicamentoase utilizate în abordarea terapeutică a migrenei.

Tratamentul migrenei constă în cel abortiv sau acut (terapia simptomatică) și cel de prevenire a atacurilor (terapia preventivă sau profilaxia) [109, 110].

Pentru tratamentul profilactic al atacurilor migrenoase se recomandă: blocați β -adrenergici (propranolol și metoprolol), antidepresante (amitriptilina și altele), flunarizina, inhibitorii canalelor de calciu, antiepileptice (acidul valproic și topiramatul sînt de prima alegere) [111].

În ciuda prezenței unei game largi de medicamente utilizate pentru tratamentul și profilaxia migrenei, uneori nu se reușește asigurarea reducerii stabile și esențiale a durerii.

Referitor la unele aspecte patogenetice există două opinii privind structurile care declanșează atacul migrenos: trunchiul cerebral sau scoarța cerebrală [110].

Conform primei ipoteze, sub impactul factorilor declanșatori exogeni (lumină intensă, zgomot, traume craniocerebrale minore) sau endogeni (hipoglicemie, stres), care suprasolicită sistemul nervos central al pacientului cu migrenă (cu o sensibilitate crescută indusă genetic), se produce o suprasolicitare a mecanismelor trunchiului cerebral, care în mod fiziologic modulează nocicepția cerebrală [112, 113]. Se produce activarea nucleului locus coeruleus cu eliberare

excesivă de noradrenalină, precum și activarea nucleului dorsal al rafeului cu creșterea eliberării de serotonină (Figura 1.8).

Neuromediatorii eliberați prin proiecțiile căilor monoaminergice la nivel cortical determină, inițial, o scurtă fază de hiperemie în microcirculația corticală la nivelul lobului occipital ipsilateral, urmată de o scădere a debitului sangvin local, care se propagă spre lobul frontal [114].

Scăderea debitului sangvin local cu aproximativ 20% determină o suferință neuronală focală, cu expresii clinice diferite, rezultând aura migrenoasă [113, 114].

Concomitent, la nivelul lobului occipital, sub influența descărcărilor în trunchiul cerebral, se produce o scădere a activității neuronale, o depresie electrică, ce se propagă similar cu fenomenul oligemic („spreading cortical depression”), fenomen care stă la baza manifestărilor aurei neurologice în migrenă [113, 114].

În opinia altor autori, în extensia fenomenului neuronal cortical se depolarizează terminațiile nervoase trigeminale care înconjoară vasele piale, determinând eliberarea locală a substanței P și a peptidului calcitonin-geică dependent.

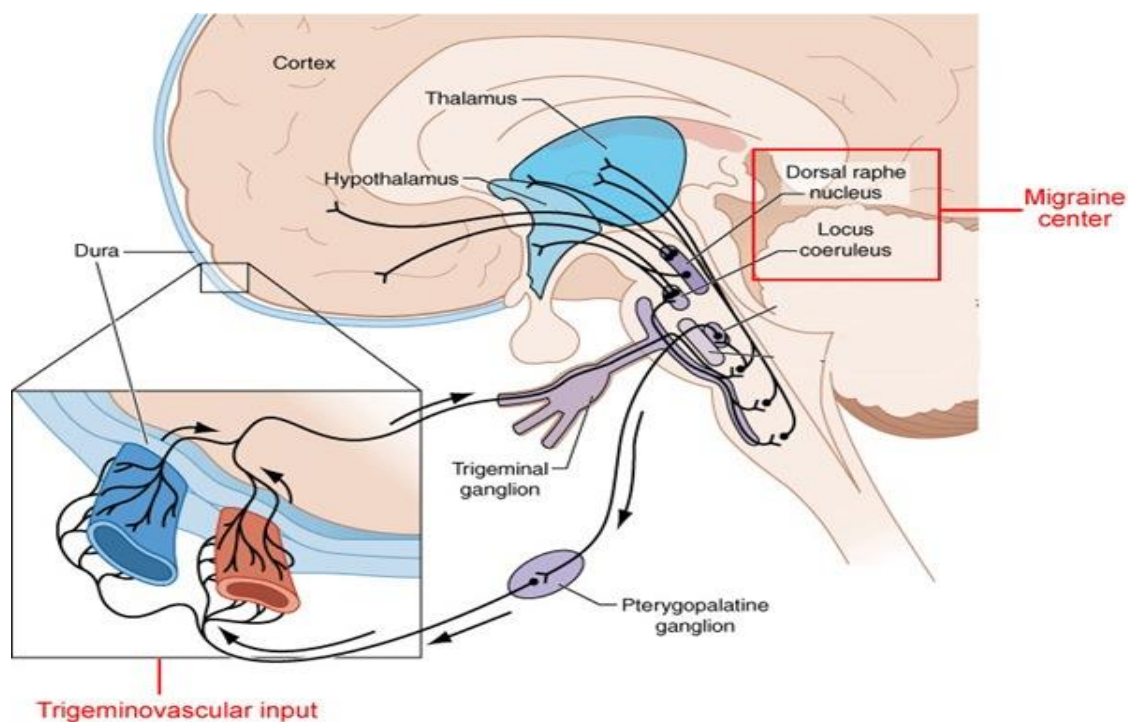


Fig. 1. 9. Mecanisme patofiziologice ale migrenei [114].

Aceste peptide produc vasodilatația cu creșterea permeabilității vasculare și extravazarea proteinelor, favorizează sinteza tromboxanilor de către macrofagi, activează limfocitele,

degranulează mastocitele cu eliberare de histamină, rezultând o inflamație aseptică neurogenă și algogenă [115, 116].

Transmiterea antidromică a influxului nervos, printr-un mecanism încă nedeterminat, produce o nouă depolarizare cu eliberare de noi neuropeptide, acesta fiind elementul de extensie a fenomenelor inflamatorii locale [115, 117, 118].

În procesele complexe de vasodilatație și inflamație neurogenă un rol important revine serotoninei atât de origine centrală (nucleul dorsal al rafeului), cât și de origine periferică, întrucât locus coeruleus, prin proiecțiile sale asupra măduvei dorso-lombare, stimulează glanda suprarenală cu eliberare secundară de catecolamine, care mediază agregarea plachetară, eliberând serotonina și astfel potențând fenomenul de vasodilatare centrală [116, 117].

Receptorii 5-HT_{2B}/5-HT_{2C}, cu o largă răspândire în substanța cerebrală, care par a declanșa criza migrenoasă, favorizează eliberarea de oxid nitric cu rol vasodilatator și de inițiere a „inflamației neurogene aseptice” prin eliberarea peptidului legat de gena calcitoninei [117, 118].

În ultimii ani tot mai frecvent se utilizează blocantele β -adrenergice în tratamentul de prevenție a atacurilor migrenoase [110, 111, 119]. Blocantele β -adrenergice acționează prin stabilizarea de serotonină la nivel intrasynaptic în neuronii serotoninergici. Antagoniștii beta-adrenergici (beta-blocantele) au fost descoperiți de James Black în 1962 în Marea Britanie. Beta-blocantele sînt un grup de medicamente care au în comun acțiunea antagonistă și competitivă asupra receptorilor β -adrenergici.

Mecanismul de acțiune al beta-blocantelor este eterogen, deocamdată insuficient elucidat și cu diferențe importante între reprezentanții grupului. Ca principiu de bază, beta-blocantele antagonizează stimularea adrenergică a receptorilor β -adrenergici într-un mod competitiv.

Receptorii β_1 sînt situați preponderent la nivelul cordului (miocard, nodul sinoatrial, sistemul de conducere ventricular) și rinichilor. Receptorii β_1 mediază efectele catecolaminelor asupra miocardului. Receptorii β_2 se găsesc în musculatura netedă a vaselor sangvine și a arborelui bronșic, în mușchii scheletului. Receptorii β_3 sînt situați în adipocite și în cord [110, 111].

În orice țesut numărul receptorilor poate să scadă datorită stimulării cronice (down-regulation) sau poate să crească în urma administrării cronice de beta-blocante (up-regulation). Mecanismul de up-regulation poate explica de ce întreruperea bruscă a beta-blocantelor provoacă tahicardie de rebound și mărește incidența ischemiei și a infarctului miocardic [119, 120].

Blocarea receptorilor β_1 va determina:

- scăderea frecvenței cardiace;

- scăderea contractilității miocardului;
- scăderea vitezei de conducere prin nodul sinoatrial și atrio-ventricular;
- scăderea automatismului;
- scăderea consumului miocardic de oxigen;
- inhibarea eliberării de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular și astfel
- scăderea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Blocarea receptorilor β_2 , în anumite situații, determină creșterea rezistenței vasculare periferice și scăderea presiunii arteriale. Prin blocarea receptorilor β_2 se produce și bronhoconstricția, ceea ce cauzează creșterea rezistenței în căile aeriene, îndeosebi la bolnavii cu boli reactive respiratorii [119, 120].

Efectele utilizării beta-blocantelor:

- Efectul antiischemic
- Efectul antihipertensiv
- Efectul antiaritmic
- Efectul metabolic
- Activitatea simpatomimetică intrinsecă.

Farmacocinetică

Beta-blocantele cu liposolubilitate ridicată (propranololul, metoprololul și timololul) sînt rapid și complet absorbite la nivelul tractului gastrointestinal, dar sînt metabolizate, îndeosebi la nivelul ficatului. Astfel ele au o biodisponibilitate redusă atunci cînd se administrează oral (diferența dintre doza activă oral și cea injectată este mare) și prezintă variații individuale mari ale concentrației plasmatice. Metabolizarea hepatică a beta-blocantelor liposolubile este independentă de legarea acestora de proteinele plasmatice, ceea ce diferă de majoritatea medicamentelor, metabolizarea hepatică a acestora implicînd doar forma liberă [119, 120].

Compușii slab liposolubili (atenololul) se absorb mai greu la nivelul tractului gastrointestinal, dar sînt mai puțin metabolizați la nivel hepatic. Biodisponibilitatea lor este mare, iar concentrațiile plasmatice prezintă variații individuale relativ mici. Aceste medicamente se elimină în proporție mare în urină, în formă neschimbată. Ele trebuie utilizate cu atenție la pacienții cu insuficiență renală. Timpul de înjumătățire este relativ scurt pentru majoritatea beta-blocantelor, dar durata efectului este mai lungă decît o justifică timpul de înjumătățire. Unii metaboliți își păstrează activitatea biologică, dar aceasta nu are de obicei implicații importante [119, 120].

Indicațiile terapeutice ale beta-blocantelor:

- Managementul sindroamelor coronariene acute

- Aritmii ventriculare sau alte aritmii
- Hipertensiune arterială
- Blocarea perioperatorie a receptorilor β -adrenergici
- Tratamentul intraoperator al ischemiei miocardice
- Glaucom
- Sincope neurocardiogene
- Prevenirea activității excesive a sistemului nervos simpatic
- Pregătirea preoperatorie a hipertiroizienilor
- Tratamentul migrenelor.

Contraindicații absolute:

- Bloc atrio-ventricular de grad mare
- Bradicardia severă
- Insuficiență cardiacă severă, decompensată
- Bronhospasm sever
- Depresie severă.

Contraindicații relative:

- Boala pulmonară obstructivă fără activitate bronhospastică
- Bolile vasculare periferice
- Diabetul
- Astmul și hipotensiunea pot fi contraindicații relative la pacienții la care beneficiul administrării de beta-blocante depășește riscul apariției efectelor adverse [119, 120].

La administrarea sistemică a Timololului s-a constatat o ameliorare a durerilor în timpul atacurilor migrenoase și scăderea frecvenței acestora [109, 110, 119, 120].

Chiam P.J. prezintă cazul clinic al unui pacient cu migrenă asociată cu defecte în câmpul vizual, care au dispărut la administrarea topică a sol. Timolol 0,5% 1 pic. x 2 ori/zi în ambii ochi în timpul crizei migrenoase [121].

Ishikawa H. et al. au descris cazul clinic al unei paciente de 4 ani, care suferea de migrenă cu component oftalmoplegic, asociată cu pareză oculomotorie recurentă. Pacienta prezenta la internare o ptoză recurentă pe stînga, asociată cu diplopie și oftalmoplegie internă, care a dispărut peste câteva zile. La examinarea electroencefalografică, dopplerografia vaselor cerebrale și tomografia computerizată cerebrală nu au fost depistate schimbări. La administrarea topică a sol. Timolol 0,25% 1 pic. x 2 ori/zi în ambii ochi a dispărut oftalmoplegia, s-a redus considerabil frecvența atacurilor migrenoase și durata acestora [122].

J. Bhagey et al. prezintă alt caz clinic al unei paciente de 64 de ani cu migrenă cronică asociată cu dureri retroorbitale și fotofobie. În cazul acestei paciente tratamentul cu preparate antimigrenoase nu a fost eficace. Între timp s-a stabilit diagnosticul de hipertensiune oculară, care nu figura anterior, și s-a indicat administrarea topică a sol. Timolol 0,5% 1 pic. x 2 ori/zi în ambii ochi, permanent. În dinamică, această pacientă timp de 18 ani nu a mai avut atacuri migrenoase [123].

Timololul este blocantul receptorilor β -adrenergici și este indicat în tratamentul glaucomului. Preparatul micșorează tensiunea intraoculară prin scăderea producerii de umoare apoasă, relaxarea mușchiului dilatator al pupilei ca rezultat al inhibiției activității simpatice la nivelul ocular [124].

Cazurile clinice prezentate mai sus reprezintă un mare interes practic și științific, însă eficacitatea acestui tratament necesită o confirmare de către alți autori și încă nu permite tragerea concluziei privind eficiența Timololului, administrat topic la pacienții cu migrenă.

Scopul cercetării este evidențierea particularităților neurooftalmologice la pacienții cu migrenă, inclusiv stabilirea pragului de fotosensibilitate și determinarea spectrului de lumină, care provoacă fotofobia, cu trasarea direcțiilor de eficientizare a tratamentului complex.

Obiectivele cercetării:

1. Determinarea particularităților oftalmologice la pacienții cu migrenă și studierea corelației dintre prezența durerii retrobulbare în accesul migrenos și valoarea tensiunii intraoculare.
2. Studierea eficienței sol. Timolol 0,5% în accesul migrenos.
3. Evaluarea pragului de fotofobie la pacienții cu migrenă, precum și stabilirea eficienței unor filtre spectrale în reducerea fotofobiei.
4. Determinarea corelațiilor dintre pragul de fotofobie și disconfortul cauzat de vizualizarea figurilor-trigger la pacienții cu migrenă.

1.6. Concluzii la capitolul 1

1. La pacienții cu migrenă crizele migrenoase sînt asociate cu fotofobia, dureri oculare, unele modificări vegetative.
2. Există studii, dar insuficiente, despre interconexiunile posibile dintre migrenă și glaucom. Nu am identificat publicații despre dependența valorilor tensiunii intraoculare de prezența durerilor retrobulbare la pacienții cu migrenă, fapt ce confirmă necesitatea studiilor ulterioare.
3. Unele filtre spectrale sînt folosite cu succes în migrenă. Ele reduc frecvența atacurilor migrenoase, reduc intensitatea fotofobiei în timpul crizei migrenoase.
4. Există studii, dar insuficiente, cu referire la eficiența sol. Timolol 0,5% în tratamentul pacienților cu migrenă, fapt ce confirmă necesitatea continuării acestor cercetări.

2. MATERIALE ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Caracteristica generală a cercetării

A fost preconizat un studiu de tip caz-control, realizat în perioada 2013-2015 în cadrul Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (INN). Lotul de studiu a fost selectat din pacienți consecutivi, care s-au adresat în Centrul de Cefalee al Institutului de Neurologie și Neurochirurgie cu diagnosticul de migrenă confirmat de către medicii neurologi, specializați în problemele de cefalee, conform criteriilor Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ediția II, revizuită în 2010 (CTIC IIR, 2010), precum și Clasificării 2013, versiunea beta [1]. Pacienții au fost supuși unei investigații neuroimagistice pentru excluderea subiecților cu cefalee secundară.

Cercetarea a inclus 3 etape. În prima etapă a studiului au fost incluși 108 pacienți cu migrenă (L1) și 108 persoane practic sănătoase, care au format grupul de referință (L0). Pacienții din L1 și persoanele din lotul de referință au fost supuși unui examen oftalmologic, inclusiv măsurarea TIO. La selectarea loturilor de studiu și de referință, persoanele cu patologie oftalmologică au fost excluse din studiu.

În cadrul etapei a doua a cercetării, din cei 108 pacienți cu migrenă (L1) au fost selectați 60 de pacienți, care prezentau fotofobie în timpul crizei migrenoase (L1.1) și 60 de persoane practic sănătoase din cadrul L0, fără cefalee și fotofobie, care au format grupul de referință (L0.1).

A treia etapă a studiului a inclus 40 de pacienți cu migrenă, care au folosit în timpul crizelor migrenoase colir oftalmic Timolol 0,5% (L1.2) și 28 de pacienți cu migrenă, care au folosit ochelari cu filtre spectrale de culoare galbenă (L1.3).

Aprobarea etică pentru studiu a fost acordată de către Comitetul de Etică al USMF „Nicolae Testemițanu”. Fiecare subiect inclus în studiu a semnat un consimțământ, numit „Acordul informat de participare la studiu”, expus la sfârșitul chestionarului.

Pentru determinarea numărului necesar de unități de observație a fost utilizată formula:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P \times (1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (2.1)$$

unde:

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.375$$

P_0 – proporția expușilor din populația generală. Conform datelor literaturii de specialitate [2, 3], valoarea medie este de 25,0% (0,25).

P_1 – valoarea estimată a proporției expușilor din grupul cazurilor.

$$P_1 = P_0 \times RP / 1 + P_0 \times (RP - 1), \quad (2.2)$$

$Z\alpha$ – (valoarea tabelară) când „ α ” – pragul de semnificație, coeficientul $Z\alpha = 1,96$

$Z\beta$ – (valoarea tabelară) când „ β ” – puterea statistică a comparației, coeficientul $Z\beta = 1,65$.

RP – probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții expuși împărțit la probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții care nu au fost expuși.

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2 \times (1,96 + 1,65)^2 \times 0,375 \times 625}{(0,25 - 0,50)^2} = 108$$

Astfel, în primul studiu, lotul experimental (L_1) a fost alcătuit din 108 pacienți cu migrenă, divizați în patru grupuri, conform tipului de durere oculară asociată crizei migrenoase (Fig. 2.1.):

1. Migrenă fără dureri oculare (Mg – NDO) $n = 30$ (27,8%)
2. Migrenă cu dureri retroorbitale pulsatile (Mg+dureri ROP) $n = 19$ (17,6%)
3. Migrenă cu dureri retroorbitale nepulsatile (Mg+dureri RONP) $n = 36$ (33,3%)
4. Migrenă cu dureri superficiale oculare (Mg+DOSp) $n = 23$ (21,3%).

Lotul de control (L_0) l-au constituit 108 persoane practic sănătoase. Din cei 108 subiecți cercetați (L_1), 96 (88,9% $\pm$ 3,0) au fost femei și 12 – bărbați (11,1% $\pm$ 3,0), raportul femei : bărbați constituind 8:1. Vîrsta medie a lor a fost de $42,2 \pm 1,60$ ani, cu limitele de 18 și 64 de ani.

Criterii de includere în studiu:

- Pacienți cu migrenă cu vîrsta cuprinsă între 18 și 64 de ani
- Persoane practic sănătoase, care au alcătuit grupul de referință.

Criterii de excludere din studiu:

- Pacienți necooperanți
- Pacienți cu orice patologie oftalmologică
- Pacienți cu discromatopsie (conform tabelelor Rabkin)
- Pacienți fotofobici la care lumina puternică provoacă neapărat criză migrenoasă (din considerente deontologice și bioetice)
- Pacienți cu boli somatice acute sau în stadiu de acutizare
- Pacienți cu patologie cardiovasculară și respiratorie (astm bronșic, bronhospasm, bronșită obstructivă, aritmie etc.)
- Pacienți cu tulburări endocrine și neuroendocrine;

- Sarcină și lactație
- Pacienți cu tulburări psihice, epilepsie, TCC grave în antecedente.

PACIENȚI CU MIGRENĂ (n=108) - L1; LOTUL DE REFERINȚĂ (n=108) - L0.

- Fără dureri oculare
- Cu dureri oculare nepulsatile
- Cu dureri oculare pulsatile

Se măsoară TIO

**CU FOTOFOBIE n=60
L1.1**

**FĂRĂ FOTOFOBIE
n=48**

- Aprecierea pragului de fotofobie la iluminare cu bec 2700 K și bec 6500 K
- Aprecierea pragului de fotofobie la persoanele din grupul de referință (L0.1) la iluminare cu bec 2700 K și bec 6500 K

EVALUAREA REPETATĂ A PRAGULUI DE FOTOFOBIE LA APLICAREA FILTRELOR SPECTRALE:

BEC 6500K

- *filtru transparent*
- *filtru albastru*
- *filtru verde*
- *filtru galben*
- *filtru roșu*

***Din cei 108 pacienți cu migrenă (L1):
Instilarea sol. Timolol 0,5 % la 40 pacienți (L1.2);
Alegerea ochelarilor spectrali la 28 pacienți(L1.3);
testul cu figuri – trigger, testul de dezadaptare la filtru neutral***

Fig. 2. 1. Designul cercetării.

2.2. Metodele de cercetare

Metodele clinice

Pentru evaluarea clinică desfășurată a fost utilizat chestionarul structurat de evaluare a manifestărilor oftalmologice la pacienții cu migrenă, care a fost elaborat, ținându-se cont de criteriile Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice, ediția II revizuită în 2010 (CTIC IIR, 2010), precum și de criteriile Clasificării 2013, versiunea beta, pentru migrenă [1].

Acest chestionar este format din 2 compartimente (Anexa 1).

Primul compartiment conține 25 de întrebări (fiecare având și subpuncte), care evaluează tipul migrenei, numărul zilelor cu cefalee, intensitatea acesteia, prezența durerilor oculare în timpul crizei migrenoase, tipul de dureri oculare, prezența fotofobiei în timpul crizei migrenoase și între crize, prezența lacrimației, congestiei conjunctivale, ptozei palpebrale, ticuri ale musculaturii periorbitale și lateralitatea acestora în timpul crizei migrenoase. Se evaluează prezența aurei vizuale, tipul și lateralitatea ei, culoarea și forma fenomenelor vizuale tranzitorii.

Tot în acest compartiment au fost introduse valorile tensiuni intraoculare (TIO) la ochiul drept și ochiul stâng. Tensiunea intraoculară a fost măsurată atât în perioada de atac migrenos, cât și în perioada lucidă, între atacuri.

Al doilea compartiment al chestionarului conține 6 întrebări. Acest compartiment a fost completat de către examinator, care i-a chestionat pe pacienții ce prezintă fotofobie în timpul accesului migrenos. Aceste întrebări permit evaluarea sensibilității pacienților cu migrenă la testul cu baghete alternante, evaluarea pragului de fotofobie:

- la fiecare ochi separat și ambii ochi simultan;
- pentru fiecare din cele 6 tipuri de filtre spectrale;
- pentru două tipuri de becuri fluorescente: 2700 K și 6500 K.

Fiecare subiect inclus în studiu a semnat un consimțământ, numit „Acordul informat de participare la studiu”, expus la sfârșitul chestionarului.

Agenda cefaleei a fost utilizată pentru determinarea și monitorizarea frecvenței și intensității cefaleei, precum și a fotofobiei la pacienții cu migrenă, care au folosit sol. Timolol 0,5% (colir) și filtre spectrale în timpul crizelor migrenoase (incluși în etapa a treia de studiu).

Conform SVA (scala vizuală analogică), cefaleea ușoară este cuantificată de la 1 punct la 3 puncte (p.), cefaleea moderată de la 4 la 6 p. SVA, cefaleea severă de la 7 la 9 p. SVA, iar 10 p. reprezintă intensitatea cefaleei foarte severe conform scalei vizuale analogice (SVA). După aceeași schemă a fost cuantificată și fotofobia.

Fișe de lucru

Pentru a stabili prezența aurei, pacienților li se ofereau imagini, pe care erau prezentate modele de aură vizuală, cu reprezentarea grafică sau animată a formelor de aură vizuală și asocierea senzațiilor de dureri oculare.

Metoda instrumentală de evaluare oftalmologică

Persoanele care au acceptat participarea la studiu au fost examinate oftalmologic prin următoarele metode:

- Vizometria cu corecția optimă;
- Perimetria statică computerizată;
- Tonometria oculară (air-puff) (Figura 2.2);
- Testul pseudoizocromatic Rabkin;
- Biomicroscopia oculară;
- Tomografia optică coerentă a retinei și a nervului optic (OCT);
- Oftalmoscopia în midriază medicamentoasă (cu lentila asferică 78D);
- Testul cu figuri – trigger (Figura 2.3).



Fig. 2. 2. Tonometru non-contact (XPert) pentru măsurarea tensiunii intraoculare.

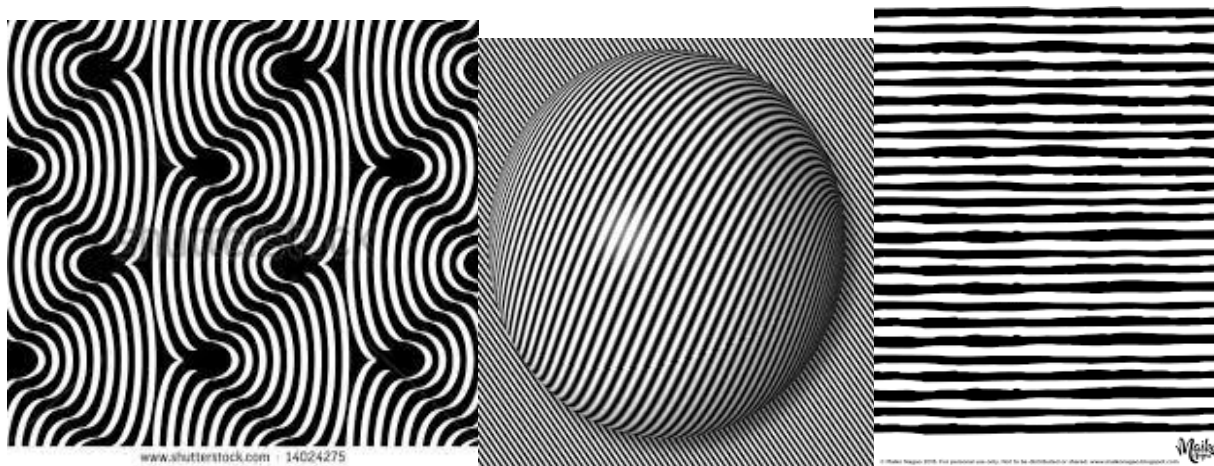


Fig. 2. 3. Testul cu figuri – trigger [85].

În studiul nostru au fost incluse doar persoane cu acuitate vizuală bună ($AV=1,0$) cu corecție sau fără corecție. De asemenea, toate persoanele, care au participat la studiu nu au prezentat schimbări perimetrice sau tonometrice.

Pacienții care au prezentat dureri retroorbitale s-au prezentat pentru control oftalmologic repetat. Acești pacienți au fost chestionați în mod repetat peste 2-3 luni cu privire la frecvența și intensitatea cefaleei.

Metoda instrumentală (biofizică) de evaluare a fotofobiei

Subiectul examinat este așezat în așa fel ca fruntea și bărbia să fie fixate pe stativul unui biomicroscop modificat. Pe axa verticală a stativului, tangențial la orbita stângă a persoanei examinate, s-a fixat un luxmetru, cu care s-a stabilit intensitatea luminii emise la nivelul ochilor subiectului. Se include o sursă de lumină „galbenă”, emisă de un proiector cu bec fluorescent 2700 K.

Modificând distanța dintre sursa de lumină și subiectul examinat, determinăm distanța la care lumina devine deranjantă pentru subiectul respectiv și fixăm intensitatea luminii (lux) în acest moment. Astfel stabilim pragul de fotofobie la lumină „galbenă”, emisă de becul fluorescent 2700 K la persoana respectivă.

Apoi montăm un bec fluorescent 6500 K, care emite lumină „albastră”, și stabilim pragul de fotofobie în același mod. Pragul de fotofobie se determină inițial monocular, apoi binocular.

În calitate de proiector de lumină s-a folosit o lampă de masă cu un abajur auxiliar improvizat, pentru focalizarea mai eficientă a luminii. Pe abajurul proiectorului s-a montat în șuruburi un stativ pentru fixarea filtrelor spectrale. Partea internă a discului este căptușită cu hârtie reflectoare. În fața sursei de lumină se aplică pe rând 6 filtre spectrale F1- F6 (Fig. 2.9 -

2.14). La aplicarea fiecărui filtru se determină pragul de fotofobie cu ajutorul luxmetrului, stabilind concomitent care dintre filtre este mai confortabil pentru persoana examinată.

Apoi, se precizează în mod repetat pragul de fotofobie fără filtru, pentru a stabili dacă survine dezadaptarea la lumină. La aplicarea F6 (filtru neutru ce reduce transmisia luminii până la 30%), lumina emisă nu mai este deranjantă, de aceea pragul de fotofobie s-a stabilit doar după retragerea filtrului, pentru a efectua testul de dezadaptare.

În studiu s-au folosit: stativ fixator pentru a fixa fruntea și bărbia, luxmetrul digital, lampa de masă cu stativ improvizat pentru filtre spectrale, 2 becuri fluorescente (2700 K, 6500 K), ochelari cu filtre spectrale, testul cu figuri – trigger.

Stativ fixator - pentru a fixa fruntea și bărbia (Figura 2.4).



Fig. 2. 4. Stativ pentru a fixa fruntea și bărbia cu luxmetru.

La nivelul ochilor subiectului s-a fixat **luxmetrul digital** (LX-1330BS Digital LCD Light Meter Lux/FC Tester Luxmeter Luminometer Photometer) pentru a măsura intensitatea luminii percepute de ochii subiectului (Figura 2.5).

Luxmetrul este un aparat, cu ajutorul căruia se determină rapid intensitatea luminoasă și, ceea ce este foarte important, modul de repartizare a luminii în diverse puncte ale acestuia. Suprafața fotoelementului se orientează perpendicular pe direcția de propagare a radiațiilor luminoase [125]. Principiul de funcționare a luxmetrului se bazează pe capacitatea unui fotoelement de a produce curent electric, dacă este iluminat de o sursă de lumină [125].

Elementul sensibil al luxmetrului este un fotoelement, constituit dintr-o placă metalică, acoperită de un strat semiconductor de seleniu, peste care se fixează un strat unipolar de blocare și un alt strat metalic sensibil la lumină.

Sub acțiunea radiațiilor luminoase stratul de seleniu emite electroni, care traversează stratul de blocare, ajungând la al doilea strat metalic, care va prelua electronii. Între cele două metale se formează o diferență de potențial electric, care se poate măsura cu un microampermetru intercalat pe circuitul ce leagă straturile metalice [125, 126].

Aparatul dispune de un cadran gradat de la 0 la 100, pe care indicațiile microampermetrului sînt transformate în lăcși (lx). Dacă fluxul luminos este mare, pentru a putea fi măsurat, se conectează la circuit o rezistență electrică, care micșorează intensitatea curentului de 10 ori și în acest caz se pot face măsurări pînă la 100 lăcși.

Pentru intensități luminoase și mai mari, care depășesc această valoare, sînt utilizate filtre ce se aplică pe suprafața fotoelementului și pot micșora fluxul luminos de 100 de ori. Cu luxmetrul se fac determinări pînă la 100.000 lăcși [125, 126].

Măsurarea și afișarea luminozității diferitor surse de lumină este efectuată folosind unitățile de măsură LUX (lx) sau FOOT-CANDLE (ft-cd) și domeniul de măsură 0-40.000 lx, respectiv 0-4.000 ft-cd.

În timpul măsurării lumina recepționată este convertită în tensiune electrică și amplificată de către celula solară (senzor) integrată, pentru a fi apoi afișată în lx sau fc (comutabil). Aparatul de măsură funcționează cu o baterie bloc 9 V [125, 126].



Fig. 2. 5. Luxmetru digital (LX-1330B).

În calitate de sursă de lumină s-a folosit **lampa de masă cu stativ improvizat pentru filtre spectrale**, fixată cu șuruburi de abajurul lămpii, care a fost căptușit din interior cu folie reflectorizantă (Figura 2.6).

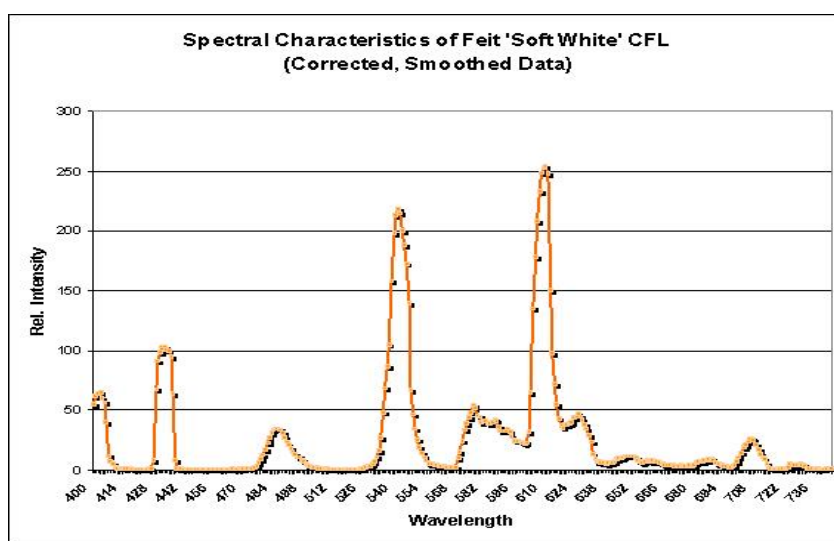


Fig. 2. 6. Lampă de masă cu stativ improvizat (stînga) și filtre spectrale (dreapta).

2 becuri fluorescente:

Bec *Osram Dulux Value*, E27, 25 W, 6000 ore, lumină caldă, 2700 K (Fig. 2.7).

Caracteristica spectrală a becului fluorescent de 2700 K este reprezentată grafic în spectrograma de mai jos (Fig. 2.7).



Violet	7,2%
Albastru	8,8%
Verde-albastru	5,1%
Verde	0,4%
Galben-verde	27,3%
Galben	4,6%
Oranj	7,8%
Roșu	38,8%

Fig. 2. 7. Caracteristica spectrală a luminii emise de becul *Osram Dulux Value*, 20 W, 2700 K [127].

Bec Osram Dulux Star Mini Twist, 25 W, 6000 ore, Cool White, 6500 K (Fig. 2.8)

Caracteristica spectrală a becului fluorescent de 6500 K este reprezentată grafic în spectrograma de mai jos (Fig. 2.8.).

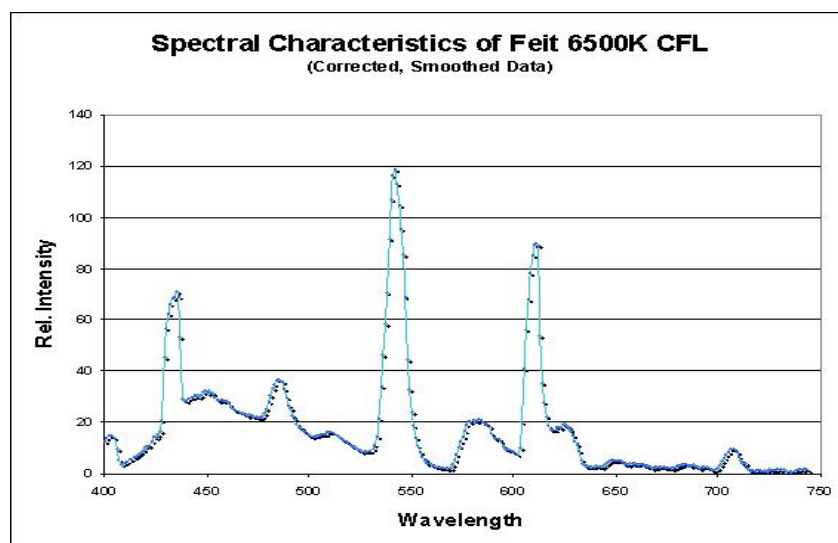


Fig. 2. 8. Caracteristica spectrală a luminii emise de becul Osram Dulux Value, 20 W, 6500 K [127]

Violet	6.7%
Albastru	27.0%
Verde-albastru	11,1%
Verde	3.9%
Galben-verde	22.8%
Galben	2.5%
Oranj	5.0%
Roșu	21.0%

Au fost folosite în cercetare becuri ce emană un spectru diferit de lumină, pentru a specifica spectrul, care este mai confortabil pentru pacienții cu migrenă.

Principiul de funcționare a becurilor fluorescente constă în generarea radiației electromagnetice în spectrul vizibil prin excitarea cu radiație ultravioletă a unei pulberi fluorescente. Lumina ultravioletă este produsă de o descărcare electrică și este întreținută într-un amestec de argon și vapori de mercur la presiuni scăzute.

Radiația ultravioletă interacționează cu materialul respectiv în așa fel încât energia formată este convertită predominant în lumină vizibilă, o mică parte fiind cedată de amestecul luminofor și sub formă de căldură [128].

Filtre spectrale (setul de filtre a fost oferit de către directorul Institutului de Fizică Optică al Academiei de Știință din Moldova).

Filtrele spectrale sînt piese optice care pot influența intensitatea radiației în domeniul spectral cuprins între 150 și 50000 nm. Ele pot fi împărțite în dependență de lungimea de undă în: selective (colorate) și neselective (reductoare neutre).

Caracteristica optică a filtrelor poate fi stabilită în raport cu curba sa spectrofotometrică, adică transmisia în funcție de lungimea de undă.

Filtrele spectrale sînt formate prin încălzire, urmată de răcire fără cristalizare a unei substanțe anorganice [107, 108].

Filtrele sînt de 2 tipuri: de absorbție și interferențiale. Filtrele de absorbție permit selectarea unei anumite porțiuni spectrale prin absorbția radiațiilor de alte lungimi de undă. Absorbția se realizează de către substanțe colorate fixate în sticlă sau material plastic. Un filtru este caracterizat prin lățimea benzii care reprezintă domeniul lungimii de undă [108].

Filtrele colorate permit transmiterea radiației cu lățime a benzii spectrale cuprinse între 20 și 50 nm. Filtrele interferențiale se formează din unul sau mai multe straturi alăturate de dielectric transparent, acoperite pe ambele fețe cu un film metalic semitransparent și parțial reflectant, de obicei argint.

O parte din radiație va trece neafectată prin filtru, iar o altă parte va suporta o reflecție între cele două straturi de film metalic care acoperă dielectricul. Va fi transmisă numai radiația cu lungimea de undă care permite o interferență constructivă. Lățimea reală a benzii spectrale transmise de filtrele interferențiale este de ordinul 5-10 nm [108].

SPECTROGRAMELE FILTRELOR

1. Filtrul transparent БС-8 este transparent, avînd o transmisie de 95%, ceea ce permite trecerea spectrului integru al luminii.



Fig. 2. 9. Filtru transparent, marca БС-8, grosimea sticlei 1 mm [129].

2. Filtrul albastru СС-15 permite trecerea spectrului albastru al luminii vizibile blocînd celelalte spectre. Acest filtru absoarbe spectrul verde galben, roșu și permite trecerea spectrului albastru al luminii. Acest filtru absoarbe spectrul verde galben, roșu și permite trecerea spectrului albastru al luminii.

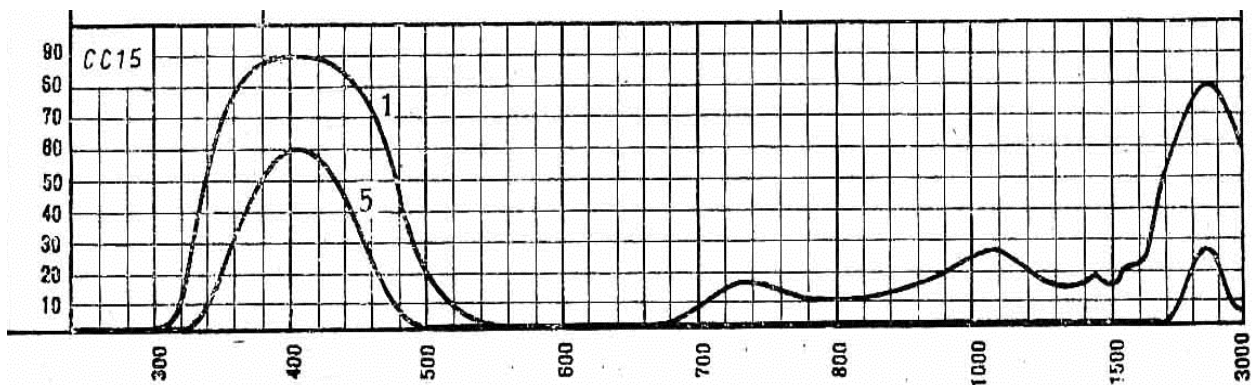


Fig. 2. 10. Filtru albastru, marca CC-15, grosimea sticlei 1 mm [129].

3. Filtrul verde 3C-8 permite transmisia selectivă doar pentru spectrul verde al luminii, blocându-le pe cel albastru și roșu. Acest filtru absoarbe spectrul de 390 nm pînă la 465 nm și permite trecerea spectrului de la 398 nm pînă la 503 nm.

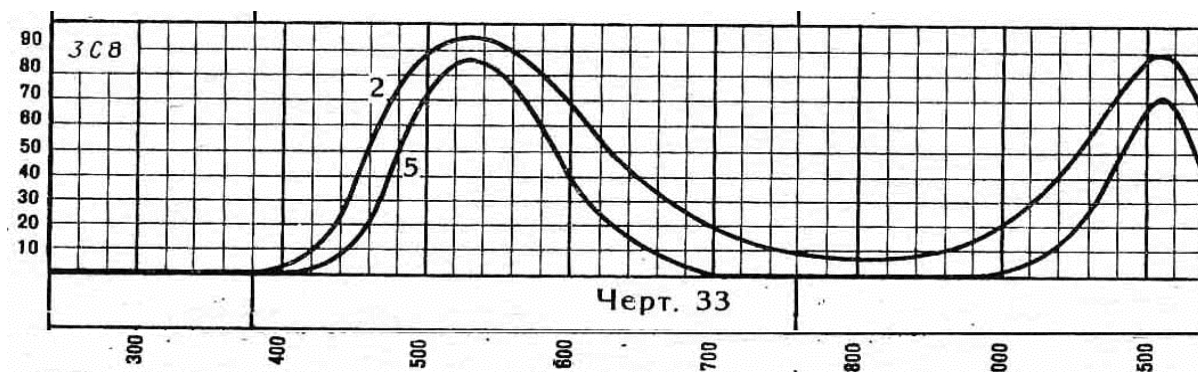


Fig. 2. 11. Filtru verde, marca 3C-8, grosimea sticlei 5 mm [129].

4. Filtrul galben ЖС-18 blochează spectrul albastru și verde al luminii vizibile și permite trecerea spectrului galben. Acest filtru absoarbe spectrul de 450 nm pînă la 578 nm și permite trecerea spectrului de la 617 nm și mai mult.

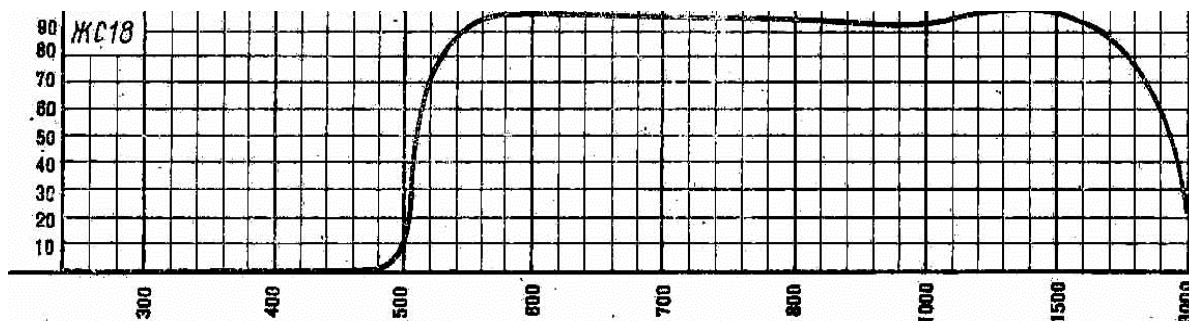


Fig. 2. 12. Filtru galben, marca ЖС-18, grosimea sticlei 5 mm [129].

5. Filtrul roșu KC-11 permite trecerea doar a spectrului roșu al luminii, blocând celelalte spectre ale luminii.

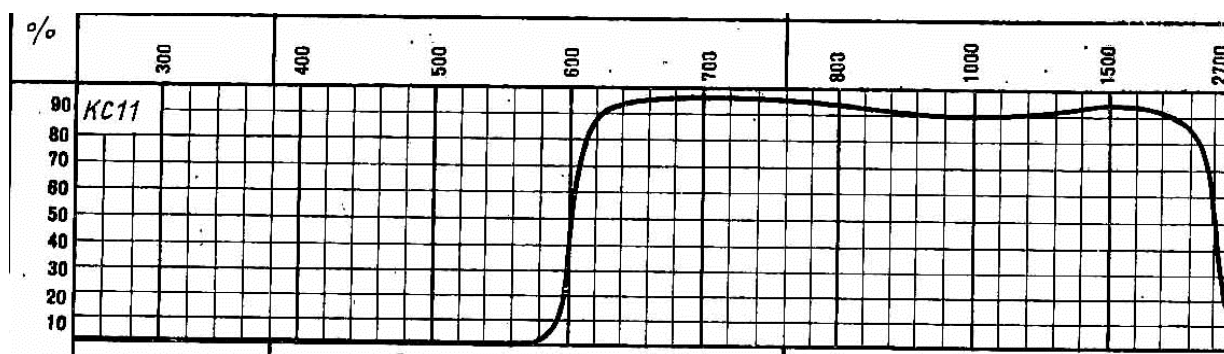


Fig. 2. 13. Filtru roșu, marca KC-11, grosimea sticlei 5 mm [129].

6. Filtrul neutru HC-9 permite trecerea tuturor specrelor de lumină vizibilă, însă cu o rată de transmisie mică, de 30%.

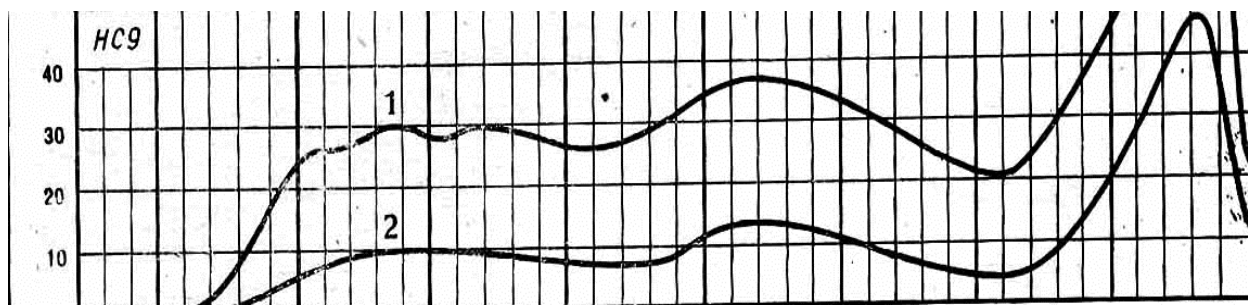


Fig. 2. 14. Filtru neutru, marca HC-9, grosimea sticlei 1 mm [129].

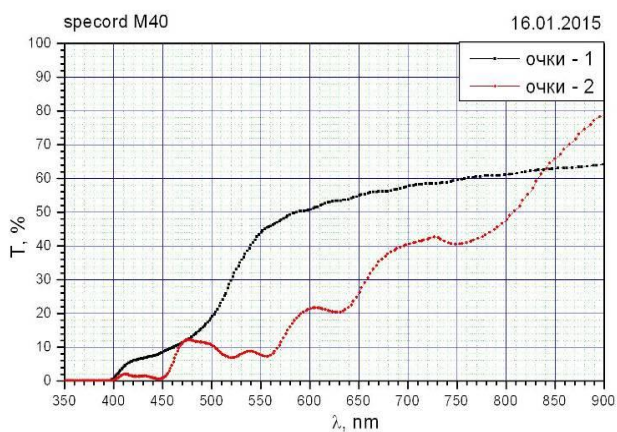


Fig. 2. 15. Spectrograma lentilelor galbene (a); ochelari cu lentile galbene pentru șoferi (b).

Ochelari cu lentile verzi (recomandați pacienților cu glaucom) (Figura 2.16)

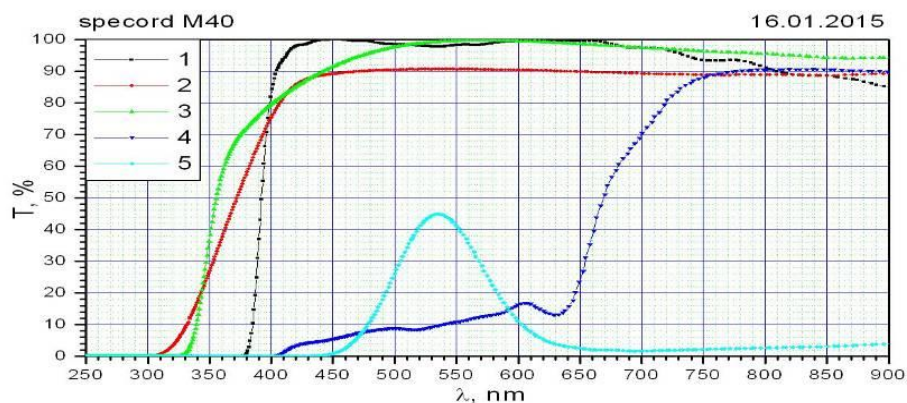


Fig. 2. 16. Spectrograma lentilelor verzi (marcată cu indigo).

Exprimăm sincere mulțumiri domnului Director al Institutului de Fizică Aplicată al AȘM, academicianului Leonid Culiuc, precum și cercetătorilor Laboratorului de Fizică Optică, Elena Achimova și Vladimir Abașchin pentru susținerea și ajutorul acordat în cercetare.

Testul cu figuri - trigger. Subiectul examinat este rugat să privească timp de 30 de secunde o fișă pe care sînt reprezentate grafic baghete paralele cu culori alternante alb-negru (Fig.2.3). Dacă aceasta provoacă disconfort vizual sau cefalee la vizualizarea imaginilor, testul se consideră pozitiv.

Utilizarea sol. Timolol 0,5%.

Din grupul de pacienți cu migrenă au fost selectați 40 de pacienți, care au fost rugați să monitorizeze timp de o lună frecvența și intensitatea cefaleei și fotofobiei folosind agenda de cefalee. Acestor pacienți li s-a indicat instilarea sol. Timolol 0,5% imediat după ce începe faza prodromală a atacului migrenos, aura migrenoasă sau la debutul cefaleei. La debutul primelor semne prevestitoare ale durerii sau la debutul durerii pacientul instilează cîte o picătură de sol. Timolol 0,5% în ambii ochi. Aceste semne prodromale pacientul le cunoaște din experiența proprie a debutului crizelor migrenoase. Dacă timp de 2 ore de la prima administrare tratamentul nu era eficient, atunci pacientul administrează alt medicament recomandat în criză migrenoasă. Timp de o lună pacientul continua să monitorizeze frecvența și intensitatea cefaleei și a fotofobiei.

2.3. Metodele statistice de prelucrare a materialului

Analiza datelor a fost realizată utilizând programele IBM SPSS Statistics 22 (IBM) și modulul EXCEL al suitei Microsoft Office cu ajutorul funcțiilor acestor programe.

Prelucrarea statistică a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție.

Comparația rezultatelor obținute în loturile incluse în studiu a fost efectuată după metodele:

- testul t-Student clasic – testul de comparare a două medii dacă măsurătorile efectuate la cele două eșantioane sînt independente;
- testul ANOVA – testul de comparare simultană a mediilor mai multor eșantioane, urmat de analiza post-hoc LSD (least significant difference test) bazată pe statistica t, care va evidenția grupurile ce diferă ca medie;
- testul neparametric Wilcoxon – utilizat pentru comparația măsurărilor repetate, deoarece nu face presupuneri legate de distribuția datelor;
- testul χ^2 (cunoscut ca „testul chi-pătrat Pearson al asocierii”) – utilizat pentru comparația distribuțiilor de frecvențe.

Interpretarea valorilor p ale testelor statistice s-a efectuat astfel:

- $p < 0,05$, diferența statistică este semnificativă (încredere 95%);
- $p < 0,01$, diferența statistică este semnificativă (încredere 99%);
- $p < 0,001$, diferența statistică este înalt semnificativă (încredere 99,9%);
- $p > 0,05$, diferența statistică este nesemnificativă.

Pentru determinarea gradului și sensului diferenței statistice dintre parametrii clinici și paraclinici a fost utilizat indicatorul de corelație, care ne-a permis stabilirea diferitor grade de corelație. Analiza de corelație dintre variabilele continue s-a efectuat prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (cînd variabilele erau distribuite aproximativ normal), respectiv Spearman (în cazul în care variabilele nu erau normal distribuite sau erau de ordine).

Pentru interpretarea intensității legăturii de dependență dintre fenomene au fost utilizate criteriile: valoarea coeficientului de corelație ± 1 denotă o corelație foarte puternică între fenomene, valoarea cuprinsă între $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$ – o corelație puternică, între $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$ – o corelație medie între fenomene, între $\pm 0,0$ și $\pm 0,29$ exprimă existența unei corelații slabe între fenomene, iar valoarea coeficientului de corelație 0 denotă că legătura dintre fenomene este inexistentă și cele două fenomene evoluează independent unul de altul.

Rezultatele obținute sînt prezentate în continuare în tabele, grafice, diagrame.

2.4. Concluzii la capitolul 2

1. Examenul oftalmologic primar a permis excluderea din studiu a pacienților cu patologie oftalmologică și divizarea în grupuri de studiu conform tipului de durere oculară și prezența fotofobiei.
2. Studiul chestionarelor structurate ale migrenei și agendelor cefaleei a permis evidențierea particularităților oftalmologice ale migrenei în funcție de prezența durerilor oculare și a fotofobiei.
3. Evaluarea fotosensibilității spectrale la pacienții cu migrenă permite determinarea lungimii de undă a luminii, care provoacă mai des fotofobia la pacienții cu migrenă.

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

3.1. Caracteristica generală a lotului de studiu

Afectarea sexelor. O analiză a studiilor epidemiologice precizează că această patologie afectează de la 9,6 la 24,6% din populația Europei, cu o medie de 13,7% [2, 3, 6, 7]. Rata de afectare a bărbaților constituie 2,7-13%, media fiind de 7,5%, iar cea de afectare a femeilor variază între 6,9 și 25,0%, cu o medie de 16,6% [2, 3, 4, 6, 7, 130].

În cercetarea noastră loturile de studiu au inclus atât femei, cât și bărbați, raportul femei: bărbați constituind 8:1. Din cei 108 pacienți incluși în studiul curent, 96 de pacienți (88,9%) au fost femei și 12 pacienți (11,1%) bărbați ($p > 0,05$).

În toate grupele de studiu numărul femeilor a fost statistic semnificativ mai mare decât cel al bărbaților ($p < 0.0001$), raportul femei: bărbați fiind de 8:1 – dublu față de cel descris în studiile epidemiologice pentru migrenă.

Repartizarea pe sexe în lotul de cercetare și lotul-martor este prezentată în Tabelul 3.1.

Tabelul 3. 1. Structura pacienților incluși în studiu în funcție de sex

	Lotul de studiu n=108	Lotul de referință n=108	P
Femei	96	95	p>0,05
Bărbați	12	13	

Vârsta pacienților

Analiza statistică a constatat că vârsta medie a pacienților din lotul de studiu a fost de 42,94 ± 1,15 ani, identică cu cea a persoanelor din lotul de referință 42,59 ± 1,17 ani ($p > 0,05$).

După criteriul de vârstă și sex diferența statistică dintre loturi nu este semnificativă, deci loturile sînt comparabile. În baza celor expuse mai sus, putem afirma, că în funcție de criteriile de sex și vârstă grupurile de pacienți studiați sunt omogene, ceea ce permite a evita influențele acestor doi factori asupra caracteristicilor clinice ale migrenei, precum și a celor de vârstă asupra valorii tensiunii intraoculare.

Conform studiilor epidemiologice, pînă la vârsta de 10 ani prevalența migrenei la bărbați este mai înaltă decât la femei, după care ponderea mai înaltă de afectare este înregistrată la femei în toate categoriile de vârstă; prevalența migrenei crește treptat, atingînd apogeul la vârsta medie pentru ambele sexe, apoi scade din nou [5, 6].

Tipul migrenei

Migrena cronică constituie o complicație a migrenei episodice și este o maladie progresivă evolutivă, inclusă pentru prima dată în Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalagice (ediția II-a, 2004) [11], definită prin prezența a ≥ 15 zile pe lună cu cefalee migrenoasă pentru cel puțin 3 luni. Aproximativ 14% dintre pacienții cu migrenă episodică dezvoltă migrenă cronică în cursul unui an de evidență la neurolog [2, 10, 11]. Procesul de transformare a migrenei episodice în migrenă cronică este studiat în continuare. În procesul de cronicizare se presupune că ar putea avea un rol un șir de factori: abuzul medicamentos, obezitatea, trauma craniană/cervicală, evenimente de natură stresantă, abuzul de cafeină, alte sindroame algice etc. [2, 10, 11].

Pacienții din lotul de studiu au fost repartizați în 3 grupuri, în funcție de tipul migrenei: migrenă cronică – 54 de pacienți (50%), migrenă episodică frecventă – 37 de pacienți (34,3%), migrenă episodică rară – 17 pacienți (15,70%).

Aură vizuală

În cazul unor pacienți, crizele migrenoase sînt precedate sau însoțite de fenomene neurologice tranzitorii (migrena cu aură), cum ar fi flash-uri de lumină, pete oarbe sau furnicături la nivelul brațelor sau picioarelor, în timp ce la alți pacienți crizele se manifestă doar ca o durere de cap (migrena clasică) [22, 30].

Simptomele aurei vizuale raportate de pacienții noștri variază pentru fiecare caz în particular. Aura vizuală clasică este sub formă de fortificații – niște figuri crestate, cu linii de fortificații dispuse în unghiuri drepte, care se extind paracentral. Acestea creează în urma lor un scotom, care provoacă pierderea tranzitorie a vederii. Este posibilă și aura sub formă de scintilații, care pot fi albe, gri sau de culori similare caleidoscopului, într-o formă de semicerc sau C, care înconjoară scotoamele. Aceste forme de aură se pot asocia și cu hemianopsia, care începe din zona centrală și se răspîndește spre exterior [30].

Aproximativ 46% dintre pacienți susțin că aura vizuală începe de la periferie, pe cînd la 54% dintre pacienți ea începe din partea centrală sau paracentrală a cîmpului vizual.

Conform datelor literaturii de specialitate, cea mai comună formă de aură migrenoasă este cea vizuală, fortificațiile fiind prezente în 20% cazuri. Studiile existente mai stipulează, totuși, că circa 70% dintre pacienții cu migrenă cu aură și 50% dintre pacienții cu migrenă fără aură dezvoltă și alte disfuncții neurologice (sugestive pentru prozopagnozie, discromatopsie, apraxie ideatorie, sindromul mîinii inabile, anomie sau afazie), variabile ca durată și/sau severitate [117].

În studiul nostru, un istoric pozitiv de aură vizuală au prezentat 48 de pacienți (44,4%), pe cînd 60 de pacienți (55,6%) nu au avut niciodată aură vizuală. Din cei 48 de pacienți cu aură vizuală, în cazul a 54,1% dintre pacienți aura era întotdeauna pe ambele părți ale cîmpului

vizual, la 33,8% dintre pacienți aura vizuală apărea nu întotdeauna pe aceeași parte; la 22,1% ea întotdeauna apărea pe aceeași parte a câmpului vizual (dreapta sau stînga).

Nuanțele de culoare ale aurei vizuale erau: 30,3% întotdeauna negru și alb; 22,2 % alb-negru și colorate; 20,5% întotdeauna negru-argintiu; 18% întotdeauna colorate; 9% – transparente.

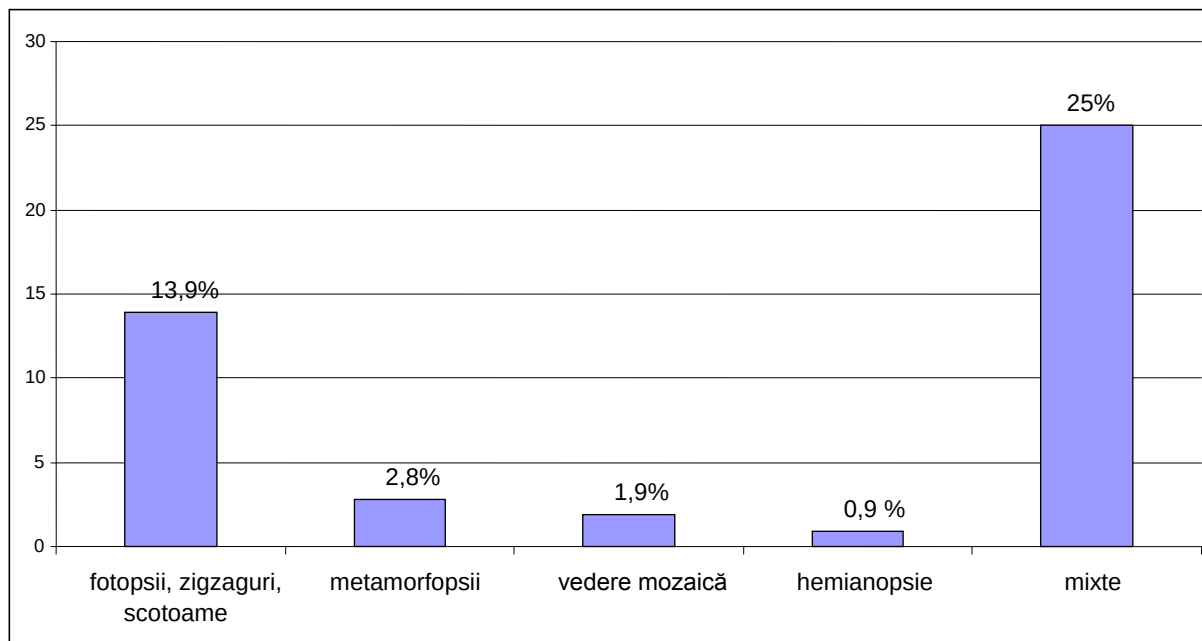


Fig. 3. 1. Frecvențele formelor aurei vizuale în lotul de studiu (%)

Cele mai frecvente forme ale aurei vizuale la pacienții cu migrenă au fost: fotopsii, zigzaguri, scotoame – 15 pacienți (13,9%), metamorfopsii - sindromul „Alice în Țara Minunilor” – 3 pacienți (2,8%), vedere mozaic – 2 pacienți (1,9%), hemianopsie – 1 pacient (0,9%), mixte – 27 de pacienți (25%) (Figura 3.1).

Severitatea cefaleei

Conform datelor oferite de publicațiile recente, 80% dintre pacienții cu migrenă acuză cefalee moderată și severă, pe cînd 20% acuză cefalee ușoară. Cefaleea care este agravată de activitatea fizică sau de mișcare se asociază cu greață în cazul a circa 80% din episoade, vărsături – în circa 30% din cazuri, fotofobia este prezentă la aproximativ 90% dintre pacienți, iar fonofobia – în aproximativ 80% din cazuri [8, 12].

De obicei, accesul migrenos durează de la 4 pînă la 72 de ore, dacă însă durata accesului depășește acest interval de timp, se dezvoltă statusul migrenos [2, 3].

În studiul nostru, severitatea cefaleei a fost determinată subiectiv de către pacienți conform Scalei Vizuale Analogice (SVA). Pacienții au raportat prezența cefaleei ușoare (1-3 p. SVA), moderate (4-6 p. SVA), severe (7-9 p. SVA) și foarte severe (10 p. SVA) [12].

Din cei 108 pacienți, doar 2 (1,9%) și-au considerat cefaleea ca ușoară; 39 (36,2%) și-au caracterizat cefaleea ca fiind de intensitate medie, 60 de pacienți (55,6%) au acuzat cefalee severă și 7 (6,5%) și-au caracterizat cefaleea ca fiind foarte severă (Figura 3.2).

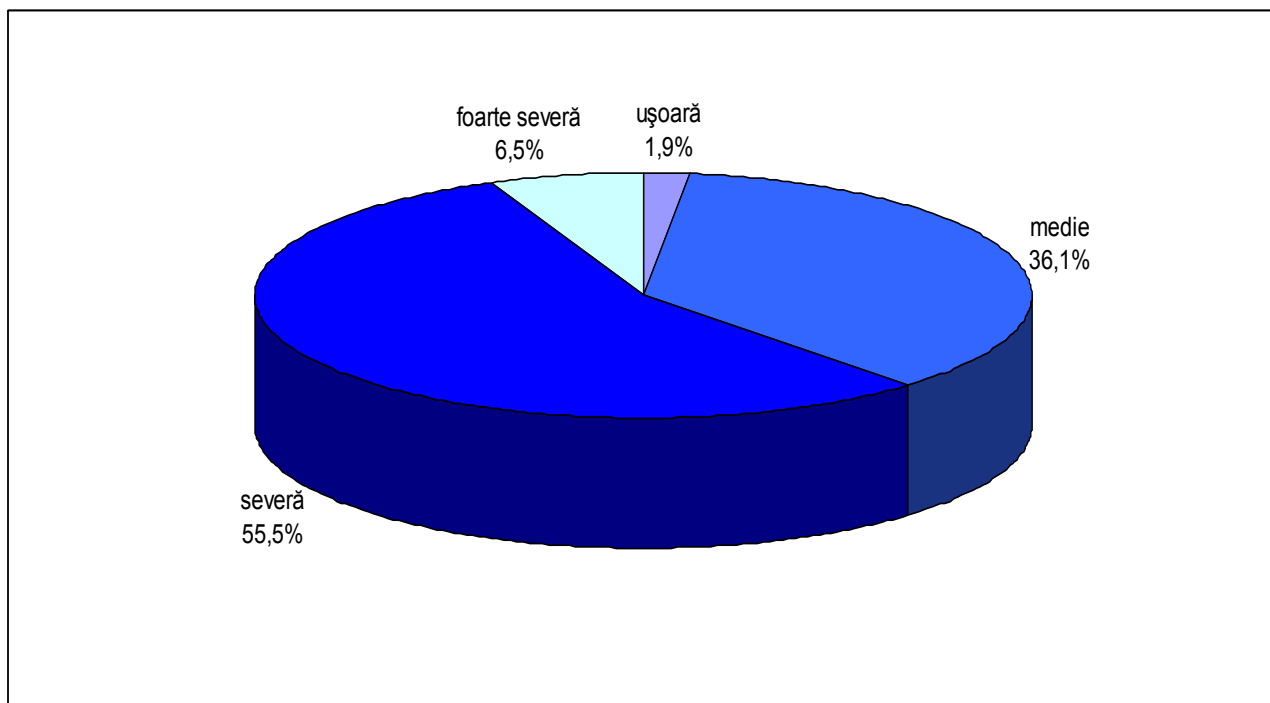


Fig. 3. 2. Structura lotului de studiu în funcție de intensitatea cefaleei (%).

Lateralitatea cefaleei

La subiecții cercetați a fost studiat și patternul uni- sau bilateral al cefaleei. În același timp, o parte din pacienți au menționat și dureri migrenoase bilaterale. Cefalee predominant unilaterală au raportat 46 de pacienți (42,6%) și cefalee ce devine pe parcurs bilaterală la 62 de pacienți (57,4%).

Durerea unilaterală este particularitatea distinctivă a migrenei. Rezultatele studiilor lateralității cefaleei în conformitate cu lateralitatea activării trunchiului cerebral au fost contradictorii. La pacienții cu cefaleea localizată predominant în dreapta, activarea a fost stabilită în puntea dorsală din dreapta, iar la cei cu cefalee din stînga, activarea a fost determinată în puntea dorsală din stînga [14, 15]. La pacienții cu cefalee bilaterală activarea punții dorsale a fost bilaterală, dar preponderentă din stînga. Indiferent de lateralitatea cefaleei, a fost determinată activarea cortexului cingulat anterior din dreapta, activarea bilaterală a insulei și activarea bilaterală a emisferelor cerebeloase.

Activarea cortexului prefrontal a fost bilaterală la pacienții cu cefalee bilaterală și cei cu cefalee unilaterală stîngă. Cefaleea unilaterală pe stînga s-a asociat și cu activarea lobului occipital, iar cefaleea unilaterală dreaptă – cu activarea lobului temporal. Activarea ganglionilor bazali (nucleii putamen și caudat) a fost predominant la pacienții cu cefalee unilaterală dreaptă și cei cu cefalee bilaterală. Rezultatele acestui studiu sugerează ideea că durerea unilaterală, care este markerul clinic al migrenei, este rezultatul disfuncției asimetrice a trunchiului cerebral și localizarea durerii este în conexiune cu lateralitatea activării trunchiului cerebral.

Aceste rezultate sînt în corelație directă cu anatomia căilor nociceptive care descind de la nucleii serotoninergici ai rafeului către nucleul trigeminal caudat [131, 132, 133].

Prezența fotofobiei

Atacul migrenos poate fi provocat de diverși stimuli vizuali: lumina solară, blicurile și reflecțiile emise de televizor și computer, lumina fluorescentă etc. [60, 61]. În studiile efectuate anterior, cu implicarea pacienților cu migrenă, pentru fenomenul de fotofobie au fost înregistrate diferențe semnificative din punct de vedere statistic vs. control, însă fără diferențe statistice semnificative între migrena cu aură și fără aură. Pacienții cu migrenă acuză fonosensibilitate crescută atît în timpul accesului migrenos (95-100% din cazuri), cît și după accesul migrenos (64-83% din cazuri) [55].

Conform altor publicații, mai mult de 80% dintre pacienții cu migrenă suferă de fotofobie în timpul atacului [59, 60]. Un studiu recent relevă o pondere a fotofobiei de 98% [60].

Atunci cînd pacienții neagă antecedente de sensibilitate excesivă la zgomot și lumină, este nevoie să le adresăm întrebări de genul: „În timpul accesului de cefalee preferați să vă aflați într-o încăpere luminoasă sau într-o cameră întunecată?” și „În timpul cefaleei ați prefera să ascultați muzică sau să stați în liniște?”. Aproximativ 20% dintre pacienți devin conștienți de faptul că sînt sensibili la lumină și zgomot în timpul cefaleei [55].

În studiul nostru, din 108 pacienți cu migrenă examinați, 60 de pacienți (55,5%) au prezentat fotofobie în timpul crizei migrenoase și 48 de pacienți (44,5%) nu au perceput o fotosensibilitate crescută în timpul crizei.

Intensitatea fotofobiei a fost determinată subiectiv de către pacienți conform Scalei Vizuale Analogice (SVA). Pacienții care au raportat fotofobie în timpul accesului migrenos au fost rugați să noteze severitatea acesteia în agenda cefaleei. Fotofobia era considerată ușoară, dacă intensitatea ei era între 1 și 3 puncte conform SVA; dacă intensitatea ei era între 4 și 6 puncte conform SVA, fotofobia se considera moderată, dacă intensitatea fotofobiei era între 7 și 9 puncte SVA, aceasta se considera severă, iar fotofobia cu intensitatea de 10 puncte SVA era foarte severă.

Din cei 60 de pacienți cu migrenă, au acuzat fotofobie de intensitate ușoară 7 pacienți (11,7%), fotofobia de intensitate medie s-a manifestat la 31 de pacienți (51,7%), fotofobia de intensitate severă la 22 de pacienți (36,7%) (Figura 3.3).

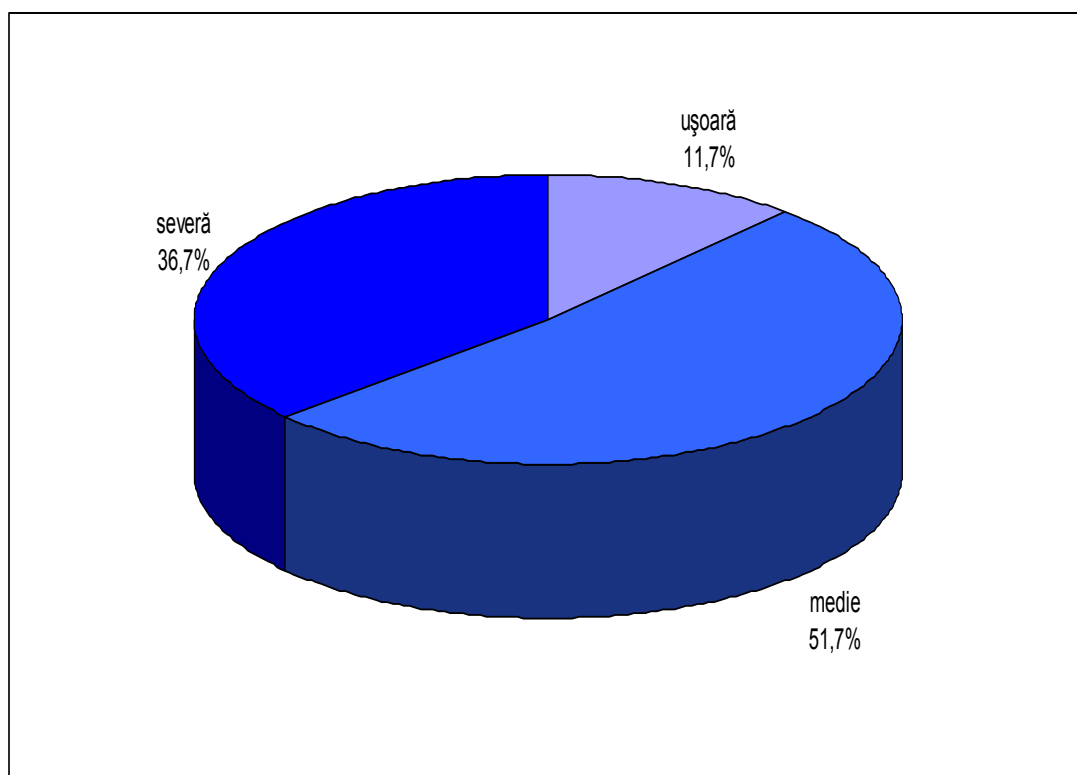


Fig. 3. 3. Structura lotului de studiu în funcție de severitatea fotofobiei (%).

Fotofobie între accese

Pacienții cu fotofobie evită lumina din cauza durerii sau disconfortului provocat de aceasta. La subiecții cu fotosensibilitatea normală, fotofobia are funcția de a proteja retina de efectele fototoxice. Pacienții cu migrenă au pragul de fotosensibilitate mai jos, în comparație cu grupul de referință. O parte din pacienții cu migrenă raportează fotofobie permanentă – „fotofobie interictală”, chiar și în timpul perioadelor fără cefalee. Mai mult decât atât, fotofobia interictală asociată cu migrena poate avea un impact negativ asupra calității vieții și funcționării sociale a acestor pacienți [61].

Din cei 60 de pacienți care au acuzat fotofobie în timpul acceselor de migrenă, 38 de pacienți (64,8%) au acuzat fotosensibilitate excesivă și între accese.

Fenomene vegetative periferice craniene

Una din metodele importante de studiere a stării funcționale a sistemului trigeminal se referă la cercetarea potențialelor evocate trigeminale, care erau utilizate tradițional pentru determinarea stării funcționale a nervului trigemen și a influenței diferitor metode de tratament în neuralgia trigeminală, în migrenă fiind utilizate mai rar [133, 134].

Simptomele vegetative (autonome) craniene apar ca rezultat al activării parasimpatice a ganglionului sfeno-palatin în timpul atacului migrenos. Ganglionul sfeno-palatin inervează regiunea sinusurilor paranazale și sistemul lacrimal. O parte din pacienții cu migrenă acuză dureri oculare uni- sau bilaterale în timpul crizei migrenoase, care se pot asocia cu unele tulburări vegetative: ptoză, midriază, congestie conjunctivală, foto- și fonofobie, lăcrimare, contracții involuntare ale musculaturii periorbitale, hipersecreție nazală [135, 136, 137].

Prin metode neuroimagistice funcționale moderne (IRM-f, TEP etc.) la pacienții cu migrenă cronică se disting modificări ale stării funcționale a structurilor sistemului nervos vegetativ și celui nociceptiv/antinociceptiv. Aceasta conturează existența unui substrat anatomic și fiziopatologic comun important între migrena cronică și tulburările vegetative [135, 136].

Sistemul nervos vegetativ (SNV) este activ implicat în mecanismele patofiziologice ale migrenei. Multe dintre semnele precoce, simptomele clinice caracteristice ale atacului migrenos și cele asociate sînt de natură vegetativă: greața, voma, diareea, vasoconstricția cutanată (paloarea tegumentelor), vasodilatația (hiperemia), hiperlacrimația, piloerecția [136].

A fost emisă ipoteza, conform căreia SNV poate constitui un mecanism al activării sistemului trigemino-vascular în migrenă, fiind important și faptul că migrena este o tulburare vegetativă simpatică cronică [13].

Cercetările efectuate pînă în prezent referitoare la funcția sistemului nervos vegetativ în migrenă sînt contradictorii. Studiile funcției cardiovasculare au raportat o hipofuncție simpatică în timpul crizei migrenoase, alte studii – o hiperfuncție simpatică și o hipofuncție parasimpatică în migrenă. Sînt necesare investigații suplimentare, care ar stabili gradul și nivelul de afectare a SNV, structura relațiilor dintre sistemul nervos vegetativ segmentar și cel suprasegmentar la un lot considerabil de pacienți cu migrenă cronică și ar putea oferi noi abordări terapeutice [26].

Conform datelor literaturii, la 56% dintre pacienții cu migrenă, în timpul atacului migrenos, se manifestă cel puțin un simptom vegetativ periferic cranian. De obicei, aceste semne sînt bilaterale și nu sînt prezente la fiecare atac [26, 27].

Deseori, din cauza tulburărilor vegetative periferice pacienții confundă cefaleea migrenoasă cu cefaleea provocată de patologia sinusurilor paranazale sau consideră că aceasta este provocată de o patologie oculară [15].

Midriaza episodică în timpul accesului migrenos este izolată, tranzitorie, fără afectarea acuității vizuale și a reflexelor fotopupulare, motilitatea globilor oculari nu este afectată. Midriaza poate apărea în faza de prodrom al accesului migrenos sau pe parcursul accesului și durează de la 15 minute până la 24 de ore, adesea fiind asociată cu încetșarea vederii. De obicei ea apare la adulții tineri și copii. Midriaza este cauzată fie de insuficiența parasimpatică a sfincterului irisului, fie de hiperactivitatea simpaticului la nivelul mușchiului dilatator al irisului. În acest caz, este necesar de exclus accesul de glaucom cu unghi închis [138, 139, 140, 141].

Congestie conjunctivală în criză

În timpul crizei migrenoase 19 pacienți (17,6%) au prezentat congestie conjunctivală unilaterală, ipsilaterală cefaleei; congestie bilaterală au prezentat 35 de pacienți (32,4%), pe cînd 54 de pacienți (50%) nu au prezentat congestie conjunctivală.

Lacrimație în criză

Lacrimație unilaterală au prezentat 25 de pacienți (23,1%), bilaterală – 34 de pacienți (31,5%), nu au avut lacrimație 49 de pacienți (45,4%).

Ptoză palpebrală în criză

Ptoză unilaterală au acuzat 8 pacienți (7,4%), ptoză bilaterală – 12 pacienți (11,1%), 88 de pacienți (81,5%) nu au prezentat ptoză în timpul atacului migrenos.

Ticuri ale musculaturii periorbitale în timpul crizei migrenoase

Contracturi involuntare ale musculaturii periorbitale în timpul crizei migrenoase s-au declanșat la 46 de pacienți ($42,6\% \pm 4,8$), pe cînd la 62 de pacienți ($57,4\% \pm 4,8$) acestea nu au fost prezente.

În studiul respectiv la 78 de pacienți ($72,2\% \pm 4,3$) accesul migrenos a fost însoțit de dureri oculare și la 30 de pacienți ($27,8\% \pm 4,3$) cefaleea a debutat fără disconfort ocular (Fig. 3.4).

Din cei 78 de pacienți cu dureri oculare în acces de migrenă, la 25 de pacienți ($23,1\% \pm 4,1$) durerile oculare au fost unilaterale și la 53 de pacienți ($49,1\% \pm 4,8$) au fost bilaterale.

Prezența durerii unilaterale, asociate cu disfuncții vegetative unilaterale, sugerează ipoteza activării sistemului trigeminovascular; natura pulsatilă a cefaleei și agravarea ei la mișcare sugerează o sensibilizare periferică determinată de inflamație neurogenă. Are loc activarea sistemului parasimpatic cranian confirmată de creșterea nivelului de polipeptide vasoactive intestinale în circulația venoasă craniană, care se manifestă prin simptome vegetative craniene în timpul atacurilor migrenoase [141, 142, 143].

Studiul nostru a relevat faptul că gradul de manifestare a simptomelor auxiliare, care însoțesc atacul migrenos (greață, vome, fonofobie și fotofobie, congestie conjunctivală, lacrimație, ptoză), este invers proporțional cu numărul de zile cu dureri de cap pe lună.

Această constatare corespunde și cu datele din literatură. Semnele auxiliare ale atacului migrenos sînt mai puțin evidente la pacienții cu migrenă cronică. Acest lucru ar putea fi important din două motive. În primul rînd, absența simptomelor secundare ar putea face mai dificilă diagnosticarea migrenei. În al doilea rînd, această observație ar putea indica efectele cumulative în cazul atacurilor frecvente de cefalee [144, 145, 146].

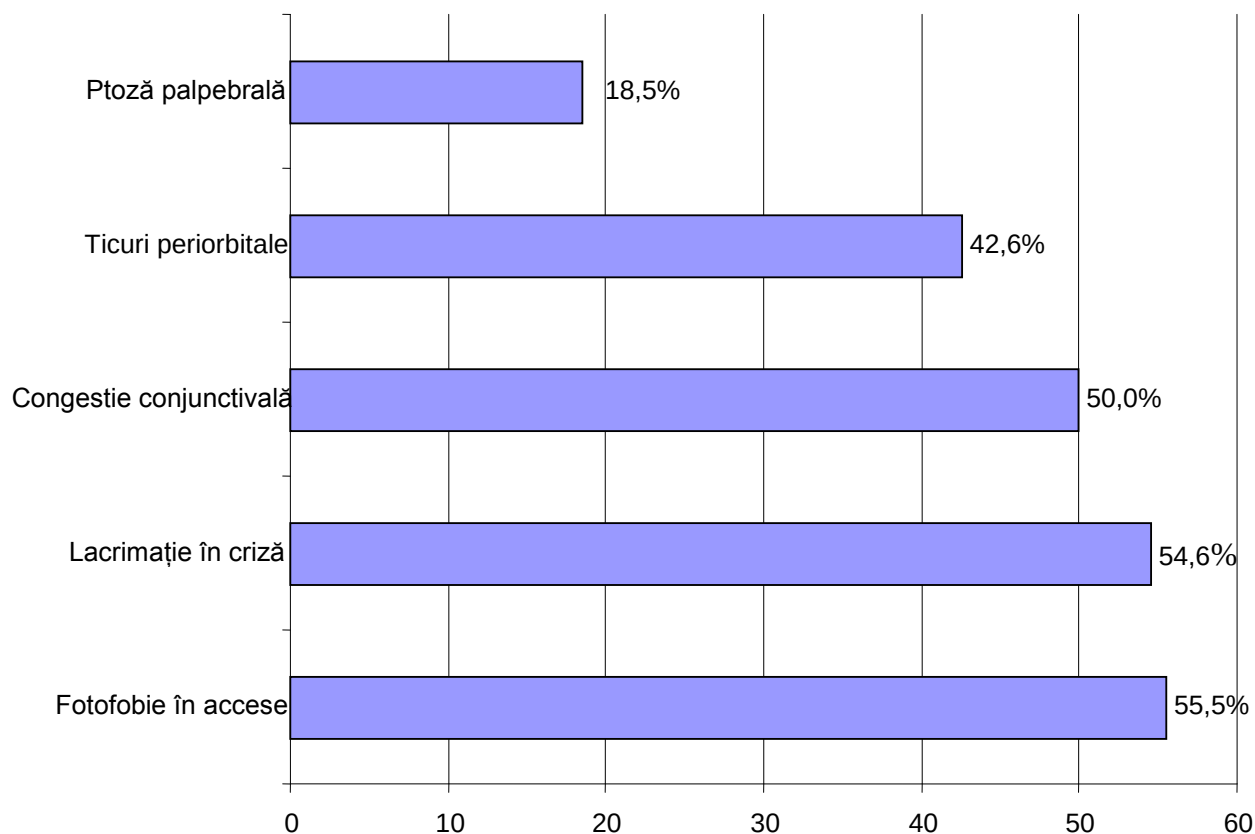


Fig. 3. 4. Repartizarea pacienților din lotul de studiu în funcție de tipul simptomelor auxiliare.

Studiile existente raportează, de asemenea, o durată mai mare a atacului migrenos la femei. Intensitatea cefaleei a corelat direct cu greața, vărsăturile, fotofobia, fonofobia, amețelile, durerile retroorbitale în timpul atacului migrenos. Intensitatea cefaleei, conform scorurilor SVA a fost similară pentru ambele sexe. Cu toate acestea, durata durerii de cap a fost semnificativ mai mare la femei [147, 148, 149].

3.2. Valorile tensiunii intraoculare la pacienții cu migrenă

Senzațiile oculare descrise de către pacienți ca „dureri” se pot diviza în 2 grupe: dureri retrobulbare, cu caracter pulsatil sau nepulsatil, rediate de către pacienți ca „dureri în fundul

ochilor”, și dureri la suprafața ochiului, care sînt descrise ca senzații de „frigere” în regiunea pleoapelor și pe suprafața anterioară a globului ocular.

Cei 108 pacienți cu migrenă au fost divizați în patru grupuri, conform tipului de durere oculară asociată crizei migrenoase:

1. Migrenă fără dureri oculare (Mg – NDO) $n= 30$ (27,8%)
2. Migrenă cu dureri retroorbitale pulsatile (Mg + dureri ROP) $n= 19$ (17,6%)
3. Migrenă cu dureri retroorbitale nonpulsatile (Mg + dureri RONP) $n= 36$ (33,3%)
4. Migrenă cu dureri superficiale oculare (Mg + DOSp) $n= 23$ (21,3%).

Vîrsta medie în grupul Mg – DO este de $41,88 \pm 9,84$ ani, în grupul Mg + dureri retroorbitale a constituit $43,93 \pm 6,63$ ani, iar în grupa cu Mg + DOSp a constituit $48,91 \pm 7,19$ ani.

Analiza parametrului de vîrsta a demonstrat că subiecții cu migrenă fără dureri oculare în timpul accesului migrenos sunt puțin mai tineri, dar nu ating diferențe statistic semnificative. Dat fiind că nu sunt diferențe statistice după parametrul de vîrstă între grupele cercetate, ele pot fi considerate omogene conform acestui parametru și pot fi comparate ulterior.

Vîrsta medie de debut a migrenei la subiecții cercetați a fost de $23,77 \pm 7,18$ ani în grupul Mg – NDO, de $22,25 \pm 6,7$ ani în grupul Mg + dureri retroorbitale și $18,0 \pm 4,29$ ani la subiecții cu Mg + DOSp. Analiza acestui parametru permite să concluzionăm că la subiecții din grupul Mg + DOSp cefaleea a debutat la o vîrstă mai mică, comparativ cu subiecții din celelalte două grupuri, la care cefaleea a debutat la vîrstă mai tînă, deosebindu-se statistic semnificativ între grupurile Mg – NDO și Mg + DOSp ($p = 0,015$).

Istoricul de cefalee, durata episodului de cefalee, frecvența acceselor de cefalee nu au prezentat diferențe statistice semnificative.

Intensitatea medie a episodului de cefalee măsurată în puncte pe scala vizual analogică (SVA) a fost de $8,6 \pm 1,44$ puncte în grupul Mg + dureri retroorbitale, $7,0 \pm 1,04$ puncte în grupul Mg –NDO, iar în grupul Mg + DOSp constituia $8,06 \pm 0,79$ puncte.

Această analiză a dovedit că subiecții cu Mg + dureri retroorbitale prezintă intensitate mai mare a acceselor de cefalee conform SVA comparativ cu subiecții Mg – NDO ($p = 0,004$), dar nu și comparativ cu subiecții din grupul Mg + DOSp, pentru care diferența nu atinge semnificație statistică.

Analiza manifestărilor asociate accesului de cefalee migrenoasă a demonstrat că subiecții cu Mg + dureri retroorbitale au prezentat simptomul asociat greață și/sau vomă statistic semnificativ mai rar (60%), comparativ cu subiecții Mg – NDO (80%) ($p < 0,05$, $t=2$), dar indicele nu a atins semnificație statistică față de subiecții Mg + DOSp (68%).

Au prezentat aură conform criteriilor Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (ediția a III-a, 2013, versiunea beta) 61% dintre subiecții grupului Mg + dureri retroorbitale, 64,5% dintre subiecții grupului Mg – NDO și 38% dintre subiecții cu Mg + DOSp. Astfel, se relevă că subiecții cu Mg + dureri retroorbitale și subiecții grupului Mg – NDO au prezentat procentual mai frecvent aură, dar fără diferență statistică semnificativă între aceste grupe.

Dintre tipurile de aură vizuală mai des menționate de către pacienți au fost: „scînteii” – 20,8% de pacienți în grupul Mg + dureri retroorbitale; 46,2% de pacienți în grupul Mg – NDO și 66,7% de pacienți în grupul Mg + DOSp. A fost depistată diferență statistică semnificativă dintre grupul Mg + dureri retroorbitale, comparativ cu grupul Mg – NDO ($p < 0,05$, $t = 2,59$) și comparativ cu grupul Mg + DOSp ($p < 0,01$, $t = 3,24$).

Au acuzat scotoame în timpul aurei migrenoase 27,9% de cazuri în grupul Mg – NDO; 21,5% de pacienți în grupul Mg + dureri retroorbitale și 11,5% pacienți în grupul Mg + DOSp. Grupul Mg – NDO prezintă cel mai frecvent scotoame, cu diferență statistică semnificativă comparativ cu grupul Mg + DOSp ($p < 0,001$, $t = 5,34$).

Au acuzat vizualizarea obiectelor mobile în câmpul de vedere 86,9% de pacienți din grupul Mg + dureri retroorbitale, în 65,4% din grupul Mg – NDO și în 63,9% de cazuri în grupul Mg + DOSp, fiind statistic semnificativ mai mare în grupul Mg + dureri retroorbitale comparativ cu grupul Mg – NDO ($p < 0,05$, $t = 2,11$);

Localizarea cefaleei a fost preponderent frontală în 27,3% de cazuri din grupul Mg + dureri retroorbitale; 15,5% de cazuri din grupul Mg – NDO; 5,4% de cazuri din grupul Mg + DOSp, fiind statistic semnificativ mai mare în grupul Mg + dureri retroorbitale, comparativ cu grupul Mg + DOSp ($p < 0,05$, $t = 2,13$). Celelalte tipuri de localizări ale cefaleei (parietală, occipitală, temporală), nu au prezentat diferență statistică semnificativă între grupele de pacienți.

Analiza parametrilor de studii, statutului familial, condițiilor de trai și stării financiare, consum de alcool nu a evidențiat diferențe statistic semnificative între grupele de pacienți.

Caracterul pulsatil al cefaleei au prezentat 92% în grupul Mg + dureri retroorbitale, 86% în grupul Mg + DOSp și 73% de pacienți în grupul Mg – NDO, cu diferență statistică semnificativă între grupul Mg – NDO și grupul Mg + dureri retroorbitale ($p < 0,01$, $t = 2,65$).

Constatăm că în cazul pacienților care prezentau dureri retrobulbare pulsatile sau nepulsatile, acestea erau însoțite frecvent de tulburări vegetative în timpul atacului migrenos.

Cei 108 de pacienți din lotul de studiu au fost repartizați în funcție de tipul durerii oculare și prezența manifestărilor vegetative oculare (Tabelul 3.2).

Tabelul 3. 2. Repartizarea pacienților din lotul de studiu în funcție de tipul durerii oculare și prezența manifestărilor vegetative oculare

	Mg – NDO n = 30 pacienți	Mg+dureri ROP n = 19 pacienți	Mg+dureri RONP n = 36 pacienți	Mg+DOSp n = 23 pacienți
Congestie conjunctivală unilaterală	1	7	7	4
Congestie conjunctivală bilaterală	3	6	15	11
Lacrimație unilaterală	3	8	9	5
Lacrimație bilaterală	7	6	13	8
Ticuri periorbitale	5	13	21	7
Ptoză unilaterală	0	4	1	3
Ptoză bilaterală	0	3	6	3

Tensiunea intraoculară în timpul accesului migrenos

În studiul nostru, lotul experimental (L_1) a fost alcătuit din 108 pacienți cu migrenă și lotul-martor care a fost constituit din 108 persoane practic sănătoase.

Persoanelor din ambele loturi li s-a măsurat tensiunea intraoculară (TIO) la ochiul drept și ochiul stîng (OD și OS) în timpul accesului migrenos, precum și în perioada dintre accese.

Tensiunea intraoculară la ochiul drept (TIO OD) în timpul accesului migrenos

În grupul **Mg – NDO** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 10,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 17,0 mm. Hg, iar valoarea medie a fost egală cu $13,86 \pm 1,69$ mm. Hg.

În grupul **Mg + dureri ROP** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 14,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 23,0 mm. Hg, valoarea medie a fost egală cu $19,79 \pm 1,98$ mm. Hg.

În grupul **Mg + dureri RONP** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 17,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 24,0 mm. Hg, valoarea medie a fost egală cu $20,45 \pm 1,80$ mm. Hg.

În grupul **Mg + DOSp** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 10,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 19,0 mm. Hg, valoarea medie a fost egală cu $14,26 \pm 2,59$ mm. Hg.

Analizînd rezultatele prezentate (Figura 3.5), observăm că valorile tensiunii intraoculare la pacienții care acuzau dureri retroorbitale în timpul accesului migrenos sînt mai înalte decît valorile tensiunii intraoculare la pacienții care nu au acuzat dureri retroorbitale. Valorile tensiunii intraoculare în lotul pacienților cu dureri oculare superficiale au fost similare cu valorile tensiunii intraoculare în lotul pacienților fără dureri oculare.

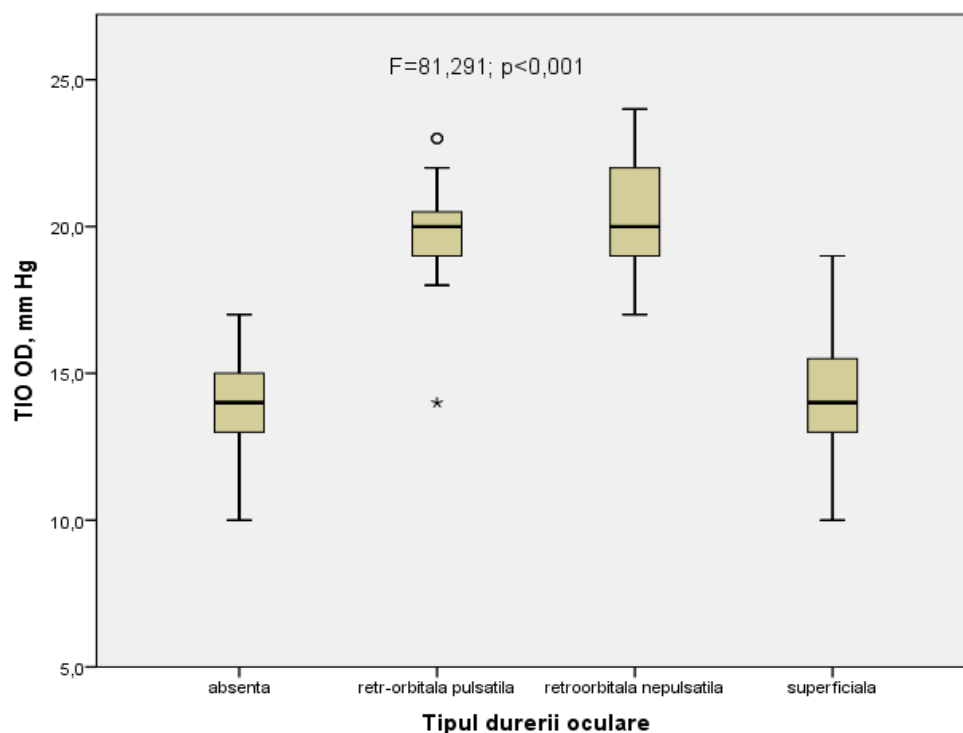


Fig. 3. 5. Valorile TIO la ochiul drept în timpul accesului migrenos în funcție de tipul durerii oculare, mm. Hg.

Este important de menționat că valorile tensiunii intraoculare în toate cele patru loturi de pacienți cu migrenă erau în limitele normei.

A fost depistată o diferență statistică semnificativă între grupurile de pacienți în funcție de tipul durerii oculare. Este necesar de identificat prezența sau absența diferenței din fiecare grup în particular. O diferență statistică semnificativă a fost înregistrată între valorile tensiunii intraoculare la lotul de pacienți care nu prezentau dureri oculare și loturile de pacienți care prezentau dureri oculare pulsatile și nepulsatile ($p < 0,001$). De asemenea, diferență statistică semnificativă s-a constatat între lotul de pacienți cu dureri oculare superficiale și loturile cu dureri oculare pulsatile și nepulsatile ($p < 0,001$).

Tabelul 3.3. Diferență statistică a valorilor medii ale TIO (OD) în funcție de tipul durerii oculare

	Mg – NDO 30 pacienți	Mg + dureri ROP 19 pacienți	Mg + dureri RONP 36 pacienți	Mg + DOSp 23 pacienți
Mg – NDO n = 30		$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$
Mg + dureri ROP n = 19			$p > 0,05$	$p < 0,001$
Mg + dureri RONP n = 36				$p < 0,001$
Mg + DOSp n = 23				

Diferență statistică dintre valorile tensiunii intraoculare la lotul de pacienți fără dureri oculare și pacienți cu disconfort ocular superficial este nesemnificativă ($p > 0,05$), (Tabelul 3.3).

TIO OS în timpul accesului migrenos

În grupul **Mg – NDO** valoarea minimă a TIO a fost de 10,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 17,0 mm. Hg, valoarea medie – de $13,93 \pm 1,65$ mm. Hg.

În grupul **Mg + dureri ROP** valoarea minimă a TIO a fost de 18,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 23,0 mm. Hg, valoarea medie – de $20,42 \pm 1,57$ mm. Hg.

În grupul **Mg + dureri RONP** valoarea minimă a TIO a fost de 17,0 mm Hg, cea maximă a fost de 26,0 mm. Hg, valoarea medie – de $20,45 \pm 1,84$ mm. Hg.

În grupul **Mg + DOSp** valoarea minimă a TIO a fost de 10,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 22,0 mm. Hg, valoarea medie – de $14,5 \pm 2,91$ mm. Hg.

Tabelul 3. 4. Diferența statistică a valorilor medii ale TIO (OS) în funcție de tipul durerii oculare

	Mg – NDO 30 pacienți	Mg + dureri ROP 19 pacienți	Mg + dureri RONP 36 pacienți	Mg + DOSp 23 pacienți
Mg – NDO n = 30		p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05
Mg + dureri ROP n = 19			p > 0,05	p < 0,001
Mg + dureri RONP n = 36				p < 0,001
Mg + DOSp n = 23				

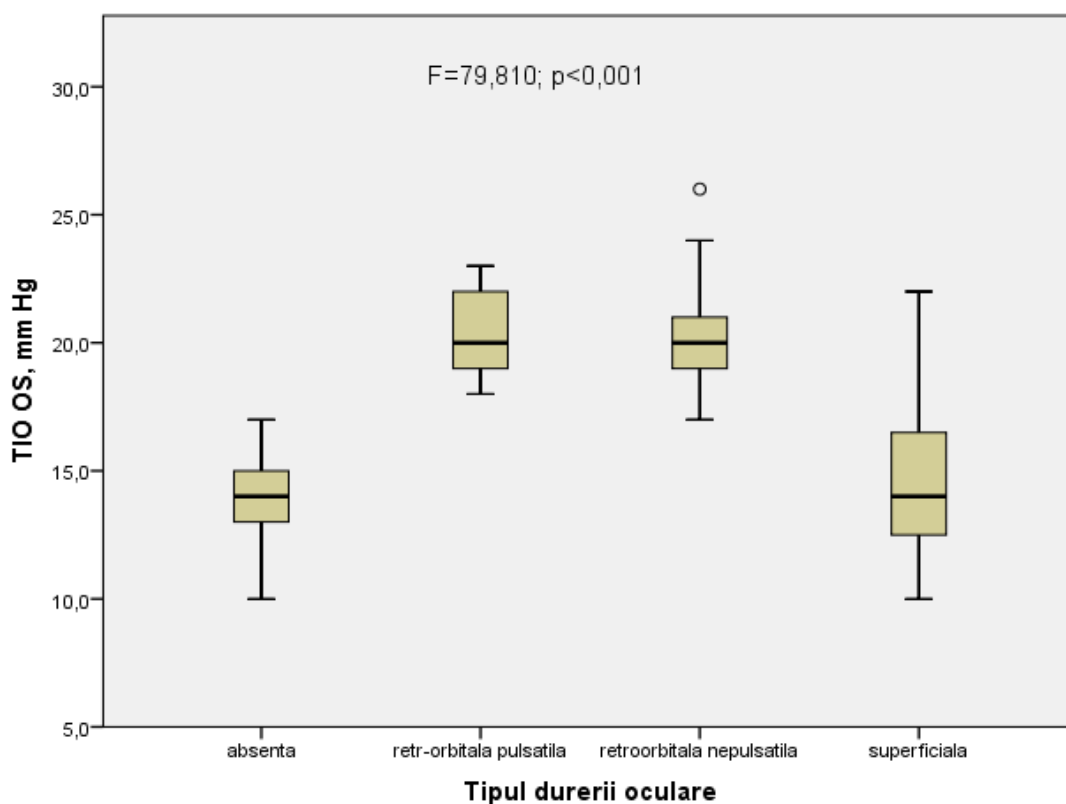


Fig. 3. 6. Valorile TIO la ochiul stâng în timpul accesului migrenos în funcție de tipul durerii oculare, mm Hg.

De asemenea, ca și la OD, diferență statistică semnificativă a fost înregistrată între valorile TIO la lotul de pacienți care nu prezentau dureri oculare și loturile de pacienți care prezentau dureri oculare pulsatile și nonpulsatile ($p < 0,001$). Diferență statistică semnificativă s-a constatat și între lotul de pacienți cu dureri oculare superficiale și loturile cu dureri oculare pulsatile și nepulsatile ($p < 0,001$), (Tabelul 3.4; Fig. 3.6).

Tensiunea intraoculară între accesele de migrenă

TIO OD între accese de migrenă

În grupul **Mg – NDO** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 10,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 17,0 mm. Hg, valoarea medie – de $13,67 \pm 1,76$ mm. Hg.

În grupul **Mg + dureri ROP** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 14,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 23,0 mm. Hg, valoarea medie – de $19,21 \pm 1,93$ mm. Hg.

În grupul **Mg + dureri RONP** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 17,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 22,0 mm. Hg, valoarea medie – de $19,28 \pm 1,49$ mm. Hg.

În grupul **Mg+DOSp** valoarea minimă a tensiunii intraoculare a fost de 10,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 19,0 mm. Hg, valoarea medie – de $13,91 \pm 2,34$ mm. Hg.

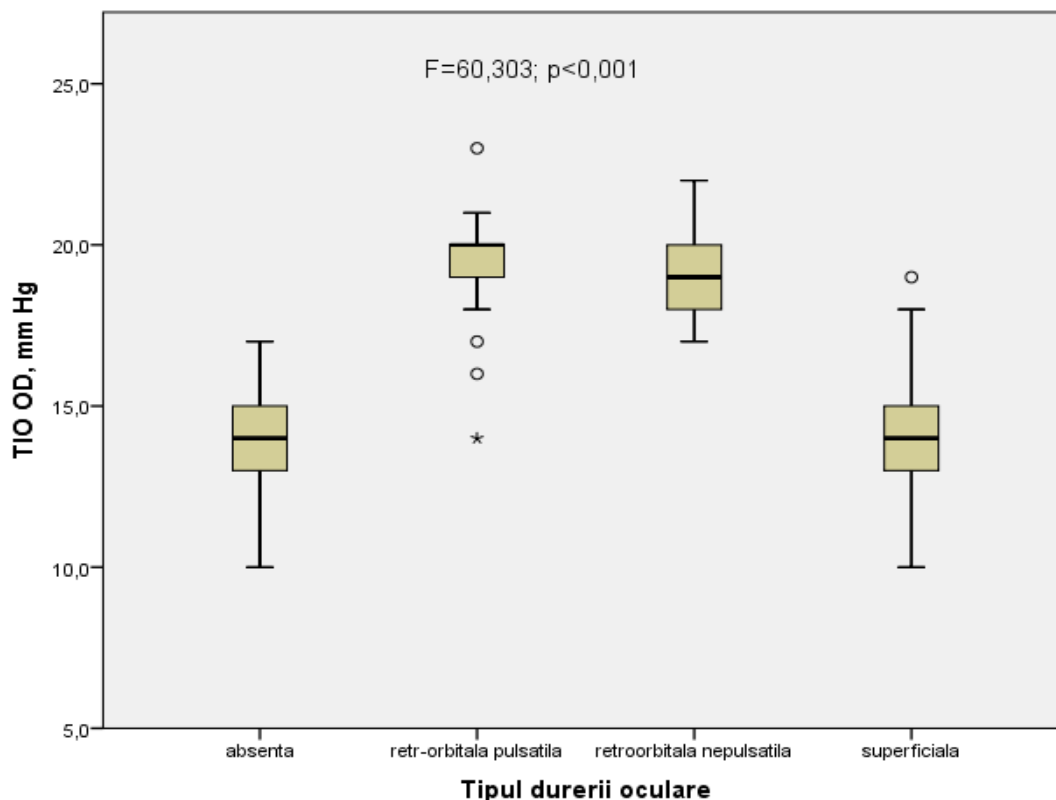


Fig. 3.7. Valorile TIO (OD) între crize în funcție de tipul durerii oculare, mm Hg

Tabelul 3. 5. Diferența statistică dintre valorile medii ale TIO (OD) între crizele migrenoase în funcție de tipul durerii oculare.

	Mg – NDO 30 pacienți	Mg + dureri ROP 19 pacienți	Mg dureri RONP 36 pacienți	Mg + DOSp 23 pacienți
Mg – NDO n = 30		p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05
Mg+dureri ROP n = 19			p > 0,05	p < 0,001
Mg+dureri RONP n = 36				p < 0,001
Mg+DOSp n = 23				

Diferență statistică semnificativă a fost înregistrată între valorile TIO la lotul de pacienți Mg – NDO și loturile de pacienți Mg + dureri RONP sau Mg + dureri ROP, ($p < 0,001$). De asemenea, diferență statistică semnificativă s-a constatat și între lotul de pacienți Mg + DOSp și loturile de pacienți cu dureri oculare pulsatile și nepulsatile ($p < 0,001$), (Tabelul 3.5; Fig. 3.7).

TIO OS între accese de migrenă

În grupul **Mg – NDO** valoarea minimă a TIO a fost de 10,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 17,0 mm. Hg, valoarea medie – de $13,67 \pm 1,74$ mm. Hg.

În grupul **Mg + dureri ROP** valoarea minimă a TIO a fost de 14,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 22,0 mm. Hg, valoarea medie – de $19,10 \pm 1,94$ mm. Hg.

În grupul **Mg + dureri RONP** valoarea minimă a TIO a fost de 17,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 28,0 mm. Hg, valoarea medie – de $19,64 \pm 2,04$ mm Hg.

În grupul **Mg + DOSp** valoarea minimă a TIO a fost de 10,0 mm. Hg, cea maximă a fost de 19,0 mm. Hg, valoarea medie – de $14,0 \pm 2,44$ mm. Hg.

Rezultate similare cu cele de la ochiul drept au fost înregistrate și la ochiul stâng (Tabelul 3.6; Fig. 3.8).

În timpul accesului migrenos și în perioada dintre accesele migrenoase (perioada lucidă), valorile tensiunii intraoculare diferă esențial la subiecții din grupurile Mg + dureri ROP și Mg + dureri RONP, $p < 0,05$ (Tabelul 3.7).

Deoarece nu este diferență statistică semnificativă dintre valorile TIO la OD și OS ($p > 0,05$), se vor compara valorile TIO în timpul accesului migrenos și în perioada dintre accesele migrenoase doar la ochiul drept (OD).

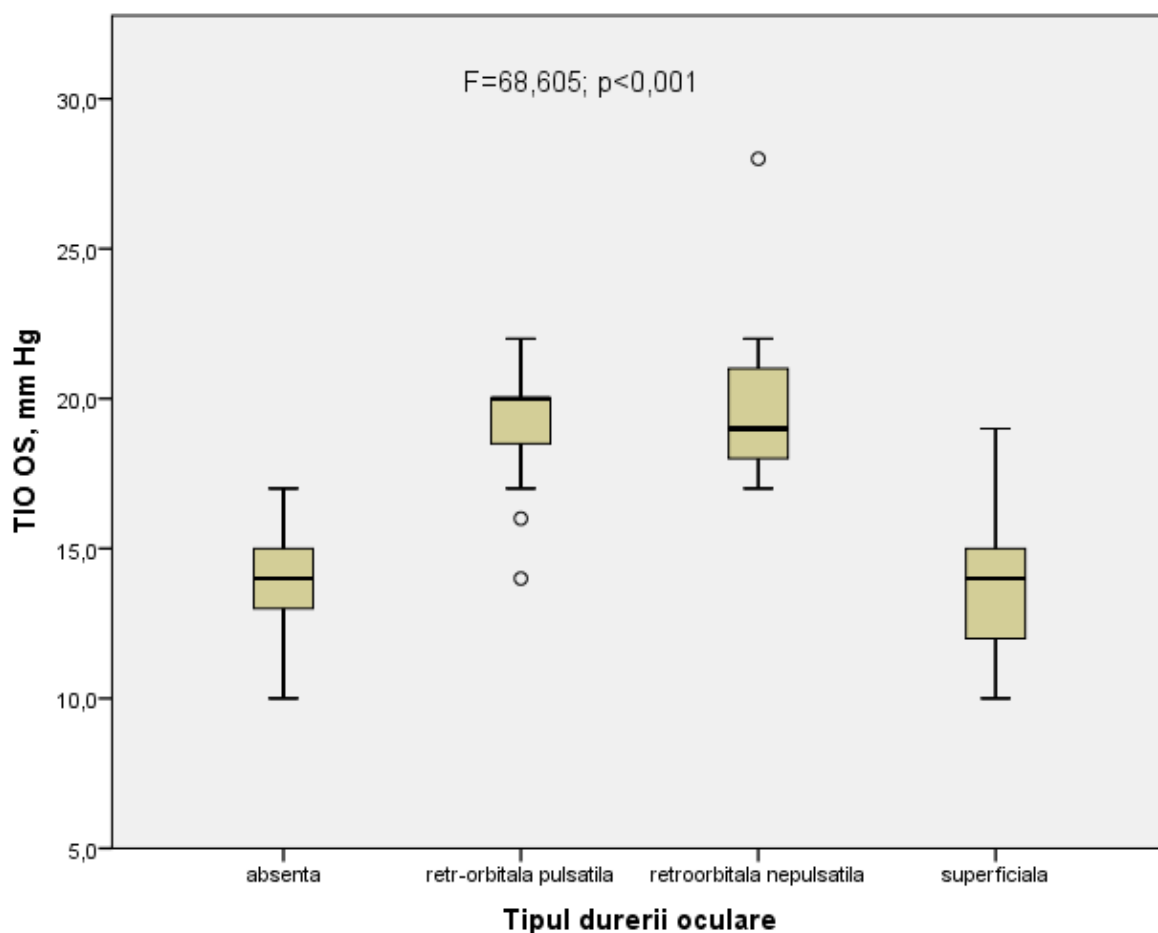


Fig. 3.8. Valorile TIO (OS) între accesele migrenoase în funcție de tipul durerii oculare, mm Hg.

Tabelul 3.6. Diferența statistică dintre valorile medii ale TIO (OS) între accesele migrenoase în funcție de tipul durerii oculare.

	Mg – NDO 30 pacienți	Mg + dureri ROP 19 pacienți	Mg dureri RONP 36 pacienți	Mg + DOSp 23 pacienți
Mg – NDO n = 30		p < 0,001	p < 0,001	p > 0,05
Mg+dureri ROP n = 19			p > 0,05	p < 0,001
Mg+dureri RONP n = 36				p < 0,001
Mg+DOSp n = 23				

Tabelul 3.7. Diferența statistică dintre valorile medii ale TIO la OD în timpul accesului migrenos și între accese în funcție de tipul durerii oculare

TIO OD în acces migrenos TIO OD între accesele migrenoase	Mg – NDO 30 pacienți	Mg + dureri ROP 19 pacienți	Mg + dureri ROP RONP 36 pacienți	Mg + DOSp 23 pacienți
Mg – NDO n = 30	p > 0,05			
Mg + dureri ROP n = 19		p < 0,05		
Mg + dureri ROP n = 36			p < 0,05	
Mg + DOSp n = 23				p > 0,05

Discuții

Comparând valorile medii ale tensiunii intraoculare între grupuri, observăm o diferență statistică semnificativă ($p < 0,001$) între pacienții care acuzau dureri oculare în timpul atacului migrenos și cei care nu acuzau dureri oculare.

Pacienții care au acuzat dureri oculare pulsatile sau nepulsatile au valorile tensiunii intraoculare mai mari decât pacienții care nu au acuzat dureri oculare sau pacienții care aveau dureri oculare superficiale ($p < 0,001$). S-a constatat o diferență nesemnificativă din punct de vedere statistic între valorile tensiunii intraoculare în grupurile de pacienți cu migrenă cu dureri retroorbitale pulsatile și cele de pacienți cu migrenă cu dureri retroorbitale nepulsatile ($p > 0,05$).

Diferența dintre valorile tensiunii intraoculare în grupurile pacienților cu migrenă fără dureri oculare și cele ale pacienților cu migrenă cu disconfort ocular superficial, de asemenea, a fost nesemnificativă sub aspect statistic ($p > 0,05$).

Diverse studii epidemiologice au evidențiat că, deși nivelul înalt al tensiunii intraoculare (TIO) constituie un factor de risc important în apariția glaucomului, acesta nu este suficient pentru a constata existența glaucomului, deoarece în unele cazuri se constată modificări ale discului optic și ale câmpului vizual în absența valorilor TIO crescute și, dimpotrivă, tensiune crescută, dar fără niciun semn al neuropatiei optice.

Tensiunea intraoculară poate acționa ca un stimul primar direct pentru apoptoza celulelor ganglionare. Există numeroase studii care demonstrează că modificările hemodinamice cronice, cum ar fi cele din apneea de somn, migrena, disfuncțiile vasospastice episodice localizate în microcirculația oftalmică pot fi, de asemenea, factori de risc în dezvoltarea glaucomului.

În glaucom sînt afectate preponderent celulele ganglionare retiniene și axonii lor, care sînt localizați în zonele unde vascularizația este limitată, cum sînt retina și papila nervului optic, microvascularizația regiunii laminei cribrosa [144, 145].

Disfuncții focale în reglarea fluxului sangvin la acest nivel, prin mecanisme intrinseci (autoreglatorii) sau extrinseci, pot duce la stres ischemic al celulei ganglionare retiniene sau al axonilor nemielinizați din papila nervului optic.

Cîteva studii au arătat că agoniștii și antagoniștii serotoninei pot produce creșterea sau scăderea valorilor tensiunii intraoculare. Creșterea nivelului plasmatic al serotoninei poate fi un factor sau cofactor în dezvoltarea neuroopticopatiei glaucomatoase, independent de valorile tensiunii intraoculare [52, 53].

Serotonina este precursorul melatoninei. Este bine cunoscut potențialul antioxidant al melatoninei, de asemenea, este demonstrat că melatonina poate scădea valorile tensiunii intraoculare [51, 52, 53].

Prezența fenomenelor vegetative periferice unilaterale în timpul accesului migrenos este, probabil, condiționată de activarea reflexului trigemino-vegetativ sub influența unei stimulări excesive a căilor trigeminale aferente [119]. Acest reflex constă din conexiuni funcționale între aferențele trigeminale și eferențele parasimpatice, care părăsesc trunchiul cerebral prin nervul cranian VII, traversează ganglionul geniculat și se conectează prin sinapse în ganglionii sfenopalatin, otic și carotid, asigurînd, astfel, inervarea secretomotorie a unor structuri precum glandele lacrimale și mucoasa nazală [117, 118].

Ochiul și orbita au o inervație vegetativă abundentă, fiind în interferență cu ramurile nervului trigemen. Neuronii ganglionului trigeminal sînt atît senzitivi, cît și efectori. Cînd sînt activați de stimuli nociceptivi, ei eliberează mediatori, inclusiv peptida asociată genei calcitonina și oxidul nitric. Acest feedback pozitiv stă la baza reflexului trigeminal-vascular, prin care survine o dilatare a vaselor craniene după un stimul nociceptiv, cauzînd durerea retroorbitală [135, 136].

Reflexul trigeminal-autonom este multisinaptic, implicînd activarea nucleilor salivator superior și Edinger-Westphal de către colateralele nucleului trigeminal caudal. Fibrele nucleului salivator superior activează efectorii parasimpatici în ganglionul pterigopalatin, care produce vasodilatare, și în ganglionul ciliar, care provoacă lacrimație [135].

Durerile oculare pot fi uni- sau bilaterale, independent de localizarea cefaleei și se deosebesc după caracterul durerii oculare și intensitatea acesteia. Nervii ciliari scurți includ fibre simpatice pentru vasele orbitei și nervii ciliari lungi pentru inervația pupilei. În timpul atacului migrenos are loc o disfuncție simpatică asociată cu mioză și ptoză. Vasodilatația intensă la nivelul tunicii vasculare a globului ocular produce creșterea intermitentă a tensiunii intraoculare în timpul atacului migrenos [31, 141].

Reglarea tensiunii oculare are loc prin mecanisme locale, însă este dependentă de sistemul nervos simpatic și parasimpatic prin intermediul nervilor ciliari lungi și scurți. Excitația simpaticului cervical provoacă o scădere a tensiunii intraoculare, iar excitația parasimpaticului provoacă o hipotonie cu reducerea scurgerii de umore apoasă. Datorită contracției mușchiului ciliar, care trece prin pintenul scleral și lărgeste porii trabeculari, excitația trigemenului produce o creștere rapidă a tensiunii oculare asociată cu mioză [51].

Deci, dacă pacienții cu migrenă în timpul atacului migrenos acuză dureri retroorbitale, este necesară monitorizarea tensiunii intraoculare, chiar dacă aceasta este în limitele normei.

3.3 Valorile grosimii fibrelor nervoase retiniene și a stratului de celule ganglionare retiniene la pacienții cu migrenă

Sistemul neurovascular rămâne a fi unul din mecanismele cele mai importante implicate în patogeneza migrenei și este posibil ca hipoperfuzia să poată implica și alte zone în afară de cele cerebrale, inclusiv retina.

Pentru a stabili gradul de afectare a retinei și a nervului optic la pacienții cu migrenă, s-a efectuat examenul prin OCT la 40 de pacienți cu migrenă din cadrul lotului L1, care au format grupul de studiu și 40 de subiecți sănătoși din cadrul lotului L0, care au format lotul de referință. La fiecare pacient au fost specificați parametrii la OD. Persoanelor din ambele grupuri li s-a măsurat grosimea medie a stratului fibrelor nervoase retiniene (Tabelul 3.8), grosimea stratului de celule ganglionare și grosimea regiunii maculare (Tabelul 3.9).

Vârsta medie a persoanelor incluse în grupul de studiu a fost $30,17 \pm 11,15$ ani și $28,75 \pm 8,19$ ani în grupul de referință ($p = 0,42$). În ambele grupuri au fost incluse 38 de femei și 2 bărbați. Deci, grupurile au fost similare conform parametrilor de vârstă și sex.

În grupul de studiu, cantitatea medie de accese migrenoase a fost $6,3 \pm 2,5$ pe lună. Durata medie a migrenei de la debut fiind $3,5 \pm 1,18$ ani. Aura vizuală în timpul atacului migrenos a fost prezentă la 8 pacienți (20%); cefalee de intensitate medie la 17 pacienți (42,5%), cefalee severă – 21 de pacienți (52,5%) și 2 pacienți cu cefalee foarte severă (5%).

Cefalee predominant unilaterală au raportat 26 de pacienți (65%) și cefalee predominant bilaterală – 14 pacienți (35%). Fotofobie în timpul accesului migrenos au acuzat 31 de pacienți (77,5%).

Valorile medii ale tensiunii intraoculare la OD în timpul accesului migrenos au fost de $17,34 \pm 2,04$ mm Hg., în perioada lucidă valorile medii TIO fiind de $17,52 \pm 1,54$ mm Hg.

Dureri retrobulbare pulsatile au acuzat 7 pacienți (17,5%), dureri retrobulbare nonpulsatile – 9 pacienți (22,5%), dureri superficiale - 11 pacienți (27,5%).

Toți pacienții incluși în studiu au fost examinați oftalmologic inclusiv determinarea acuității vizuale, perimetria automatizată utilizând programul Central 30-2 threshold (perimetrul automatizat Humphrey), măsurarea tensiunii intraoculare prin metoda air-puff, evaluarea polului anterior și posterior ale globului ocular, verificarea motilității oculare.

Tabelul 3.8. Valorile grosimii fibrelor nervoase retiniene (μm) la pacienții cu migrenă și grupul de referință

Grosimea fibrelor nervoase retiniene (RNFL) în diferite zone ale retinei (μm)	Pacienți cu migrenă 40 ochi (OD)	Grupul de referință 40 ochi (OD)	p
Valoarea medie RNFL	101,39 $\pm$ 8,91	104,63 $\pm$ 10,61	0,17
Cadranul temporal inferior	153,64 $\pm$ 17,95	158,89 $\pm$ 20,86	0,14
Cadranul temporal superior	141,28 $\pm$ 13,40	143,17 $\pm$ 21,10	0,63
Cadranul nazal superior	103,84 $\pm$ 13,57	112,25 $\pm$ 22,02	0,03
Cadranul nazal inferior	119,18 $\pm$ 19,88	119,38 $\pm$ 21,79	0,87

Reeșind din rezultatele examinării putem concluziona, că grosimea fibrelor nervoase retiniene (RNFL) la pacienții cu migrenă este mai mică, însă diferența statistică practic nu este semnificativă.

Conform datelor ultimilor publicații, s-a observat că la pacienții cu migrenă este afectat stratul fibrelor nervoase retiniene (RNFL), deci putem presupune că poate fi afectat și stratul de celule ganglionare al retinei (GCL) [46, 47, 48].

Tabelul 3.9. Valorile grosimii stratului de celule ganglionare retiniene (μm) la pacienții cu migrenă și grupul de referință.

Grosimea stratului de celule ganglionare retiniene (GCL) (μm)	Grupul de referință 40 ochi	Pacienți cu migrenă 40 ochi			
		Cu aură	p*	Fără aură	p*
Valoarea medie	42,42 $\pm$ 3,51	40,56 $\pm$ 3,24	p = 0,03	40,67 $\pm$ 3,12	p > 0,05
Grosimea în regiunea centrală	13,08 $\pm$ 3,24	11,79 $\pm$ 3,12	p > 0,05	11,96 $\pm$ 3,51	p > 0,05

p* - comparativ cu grupul de referință

Studiile recente au demonstrat, că afectarea asimetrică a straturilor interne ale regiunii maculare, ce constă din stratul fibrelor nervoase retiniene, stratul celulelor ganglionare al retinei și stratul plexiform intern, este un semn predecesor al procesului glaucomatos [46, 47, 48]. Deși procesul glaucomatos afectează ambele straturi ale retinei, totuși stratul fibrelor nervoase retiniene în regiunea peripapilară este mai des afectat în glaucom [46]. Deci, aplicarea acestor examinări la pacienții cu migrenă, face posibilă nu doar depistarea proceselor patologice în regiunea maculară, ci și depistarea recentă a glaucomului cu tensiunea normală la acești pacienți.

În cadrul studiului nostru a fost măsurată și comparată grosimea stratului celulelor ganglionare al retinei și grosimea regiunii maculare, la subiecții cu migrenă din grupul de studiu și subiecți sănătoși din grupul de referință. Grosimea stratului celulelor ganglionare al retinei și grosimea regiunii maculare a fost mai mică la subiecții cu migrenă, însă diferența statistică a fost ne semnificativă (Tabelul 3.9).

Date similare despre subțierea regiunii maculare și a stratului fibrelor nervoase retiniene peripapilare la pacienții cu migrenă au fost publicate și de către alți autori [46, 47]. Rezultatele studiului nostru confirmă ipoteza că afectarea regiunii maculare la pacienții cu migrenă este ne semnificativă. Însă, grosimea stratului fibrelor nervoase retiniene este semnificativ mai subțire în regiunea cadranelor superioare nazale la pacienții cu migrenă.

Straturile interne ale retinei, inclusiv RNFL și GCL sunt vascularizate de vasele retiniene, dar straturile externe ale retinei se alimentează din vasele coroidei. Spre deosebire de vasele coroidei, vasele retiniene nu au inervație autonomă. În timpul unui atac migrenos are loc dilatarea vaselor sangvine care determina activarea peptidelor vasoactive, care sunt eliberate în circulație extracerebrală. Substanțele vasoactive inițiază o inflamație neurogenă, aceste evenimente neurovasculare provocând senzația de durere. Aceste substanțe vasoactive pot reduce și fluxul sangvin la nivel oftalmic, inducând hipoxia celulelor nervoase retiniene, care provoacă deteriorarea acestora [150, 151, 152, 153].

Grupul de autori Tan et al. [47] a demonstrat că grosimea stratului fibrelor nervoase retiniene este mai subțire la pacienții care suferă de migrenă cu aură, comparativ cu pacienții cu migrenă fără aură și subiecții sănătoși.

Gipponi și Martinez [46, 48] raportează reducerea grosimii stratului fibrelor nervoase retiniene la pacienții cu migrenă.

Conform rezultatelor studiului nostru, se observă scăderea grosimii RNFL la pacienții cu migrenă (Tabelul 3.8), ce sugerează ideea că procesele neurovasculare ce stau la baza migrenei pot fi implicate în reducerea grosimii RNFL, independent de prezența aurei.

Studiile precedente au raportat subțierea segmentală a RNFL în cadranele superior și temporal [46, 48]. Rezultatele similare în raport cu studiile precedente pot fi accedentale, dar pot fi specifice pentru pacienții cu migrenă. Nu a fost găsită corelație dintre grosimea RNFL și durata bolii sau frecvența atacurilor migrenoase.

Unele studii demonstrează corelație directă dintre migrenă și glaucom cu tensiune normală [49, 50, 51]. Din această cauză, pacienții cu migrenă și defecte de câmp vizual asociate cu subțierea RNFL, chiar dacă lipsește excavația glaucomatoasă, trebuie monitorizați pentru a depista la timp glaucomul cu tensiune normală.

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. Fiecare al doilea pacient cu migrenă în cercetarea efectuată suferă de fotofobie nu doar în timpul atacului, ci și între atacuri.
2. În cadrul studiului 50,09 % dintre pacienții cu migrenă acuză dureri oculare uni- sau bilaterale în timpul crizei migrenoase, care se pot asocia cu tulburări vegetative: ptoză, congestie conjunctivală, foto- și fonofobie, lăcrimație, contracții involuntare ale musculaturii periorbitale.
3. Pacienții care au acuzat dureri oculare pulsatile sau nonpulsatile retroorbitale au valorile tensiunii intraoculare mai mari decât pacienții care nu au acuzat dureri oculare sau pacienții care aveau dureri oculare superficiale.
4. Valorile tensiunii intraoculare în criză au fost semnificativ mai mari în comparație cu valorile tensiunii intraoculare între crize la pacienții cu migrenă și dureri oculare.
5. Toate modificările valorilor tensiunii intraoculare în criză și între crize sînt în limitele normei.

4. REZULTATELE STUDIULUI CLINIC AL FOTOFOBIEI. EFICIENȚA SOL. TIMOLOL 0,5% (COLIR) ÎN ACCESUL DE MIGRENĂ ȘI ALE FILTRELOR SPECTRALE ÎN REDUCEREA FOTOFOBIEI LA PACIENȚII CU MIGRENĂ

4.1. Măsurarea pragului de fotofobie la pacienții cu migrenă

Fotofobia apare în rezultatul expunerii la lumină de intensitate suficientă. Reacția tipică a persoanelor la disconfortul provocat de lumină este clipitul frecvent, blefarospasmul și redirectionarea privirii. Nivelul de disconfort este de obicei direct proporțional cu reacția de aversiune a persoanei. În publicațiile de specialitate, fotofobia este definită ca o reacție exagerată de durere după expunerea la lumină [55, 59]. Fibrele senzitive ale nervului trigemen își au terminațiunile nervoase în mușchii dilatator și constrictor ai irisului, deci se consideră că vasodilatația asociată de reflexele trigemeno-pupulare este factorul –trigger al reflexelor fotopupulare dolore. Constricția irisului este dependentă de intensitatea luminii; la momentul când aceasta devine neconfortabilă, apar mișcări alternante, neregulate, de constricție și de dilatare ale irisului. Acest fenomen este numit „hippus”; apare ca rezultat al activării simultane și antagoniste a reflexelor pupulare simpatice și parasimpatice. Fenomenul de „hippus” nu întotdeauna este asociat de disconfort. Din păcate, acest factor este dificil de măsurat utilizate ca măsuri obiective de disconfort vizual [59].

În literatura de specialitate a fost sugerată ideea, că fotofobia persistentă între atacurile migrenoase la pacienții cu migrenă poate fi cauzată de dereglări în procesarea vizuală spațială și temporală [60]. Avînd în vedere prezența unui feedback de la cortexul striat la nucleul geniculat lateral, a fost presupus că dereglările de procesare vizuală spațială și temporală la migrenoși produc hipersensibilitatea corticală anormală la lumină.

Un fenomen mai bine studiat asociat fotofobiei este disconfortul provocat de sclipiri cu efectul de orbire. Efectul orbitor al luminii, în general, este o impresie subiectivă de disconfort în rezultatul expunerii la lumină [60].

Studiind efectul orbitor al luminii, cercetătorii au adoptat scală subiectivă de evaluare a fotofobiei, numită ”scală vizuală analogică”. Cea mai populară scală de evaluare a fotofobiei este scala Boer. Scala include anumite criterii de apreciere a disconfortului provocat de lumina puternică, cu evaluarea subiectivă a fotofobiei și include maxim 18 puncte. Cu toate acestea, sînt cîteva studii, unde disconfortul la fotofobie a fost apreciat obiectiv, datorită utilizării electromiografiei [55, 57, 146].

În cadrul acestor studii cercetătorii au măsurat activitatea musculară a mușchiului orbicular asociată cu blefarospasmul, convergența sporită și clipitul frecvent în timpul expunerii la lumină. În rezultatul acestor studii s-a stabilit o corelație bună dintre datele subiective și cele obiective.

Din cei 108 de pacienți cu migrenă incluși în studiul nostru, 60 de pacienți (55,6%) au acuzat fotofobie în timpul accesului migrenos. Acești pacienți, cu fotofobie în timpul atacului migrenos, au format un nou lot de studiu (*L1.1*). Lotul de referință l-au constituit 60 de persoane sănătoase, dintre care 54 (50%) erau femei și 6 (10%) erau bărbați, cu vîrsta medie de $43,75 \pm 1,23$ ani.

Din cei 60 de pacienți cu migrenă, 56 (93,3%) erau femei și 4 pacienți (6,7%) bărbați cu vîrsta medie de $42,94 \pm 1,15$ ani (Figura 4.1). Ambele loturi sînt comparabile după vîrstă și sex ($p > 0,05$).

Pacienții din lotul de studiu (*L1.1*) au fost diagnosticați cu: migrenă cronică – 36 de pacienți (60%), migrenă episodică frecventă – 18 pacienți (30%) și migrenă episodică rară – 6 pacienți (10%).

Din cei 60 de pacienți au raportat cefalee unilaterală 26 de pacienți (43,3%) și cefalee bilaterală 34 de pacienți (56,7%), intensitatea cefaleei, conform SVA, fiind ușoară la 1 pacient (1,7%), medie – la 5 pacienți (8,4%), gravă – la 49 de pacienți (82,7%) și severă – la 5 pacienți (8,3%).

Fotosensibilitate exagerată între accese de migrenă au acuzat 38 de pacienți (63,3%), pe cînd 22 de pacienți (36,7%) sufereau de fotofobie doar în timpul accesului ($p < 0,01$).

Lacrimație unilaterală în timpul crizei migrenoase au raportat 18 pacienți (30,0% $\pm$ 5,9), lacrimare bilaterală – 20 de pacienți (33,3%) ($p > 0,05$).

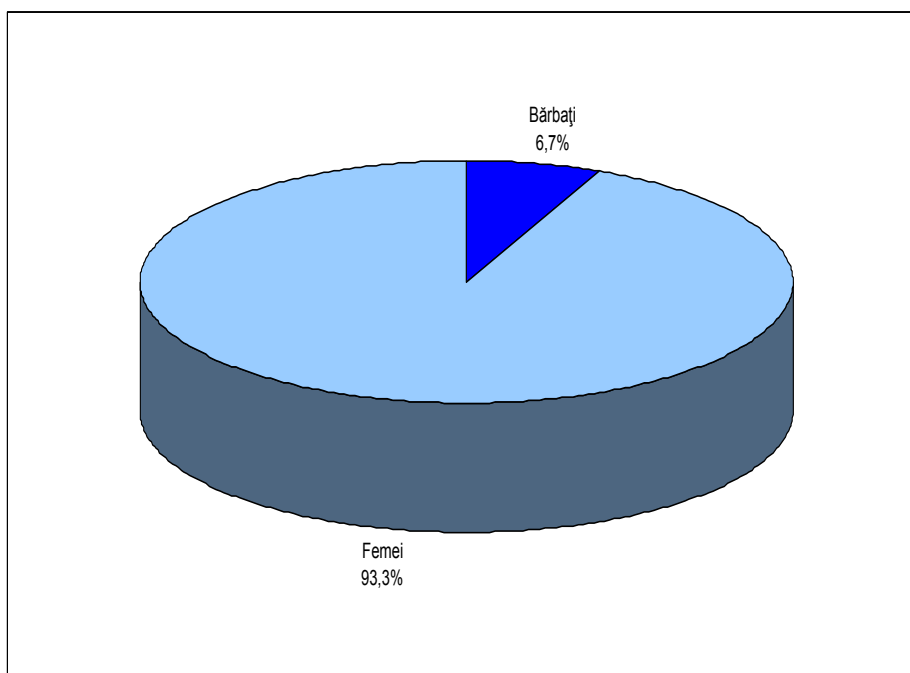


Fig. 4.1. Structura lotului de pacienți cu fotofobie în funcție de sex (%)

Congestie conjunctivală unilaterală au acuzat 13 pacienți (21,7%), congestie bilaterală – 21 de pacienți (36,0% $\pm$ 6,2), nu au observat congestie conjunctivală în timpul crizei 26 de pacienți (43,3%).

Durere retrobulbară (pulsatilă sau nepulsatilă) sau disconfort ocular superficial în timpul crizei migrenoase au raportat 47 de pacienți (78,3%), dintre care la 19 pacienți (31,7%) acestea erau unilaterale și la 28 de pacienți (46,7%) erau bilaterale.

Dureri retrobulbare pulsatile au acuzat 16 pacienți (26,7%), dureri retrobulbare nepulsatile – 22 de pacienți (36,7%), disconfort ocular superficial – 9 pacienți (15,0%).

Aura vizuală a fost prezentă la 31 de pacienți (51,7%), formele mixte ale aurei predominând la 18 pacienți (30,0%).

Ptoza în timpul accesului migrenos a fost prezentă la 12 pacienți (20,0%), iar contracturile involuntare ale mușchilor palpebrali au fost prezente la 30 de pacienți (50,0%).

Choi et al. în studiul lor pe 1044 de femei cu migrenă și 121 de femei care formau grupul de control au constatat că la 80,6% dintre subiecții cu migrenă și la 14,9% dintre subiecții din grupul de control blicurile luminoase provocau disconfort [147].

Intensitatea luminii este, de asemenea, un factor important care poate cauza disconfortul vizual la pacienții cu migrenă și la pacienții cu cefalee de tensiune. În prezentul studiu am folosit lumina cu spectru integră, cu predominanța spectrului albastru, apoi cu predominanța spectrului galben, pentru a determina pragul de fotofobie.

În studiul efectuat de Odobescu et al., analiza comparativă a simptomelor asociate migrenei la pacienții cu migrenă cronică permite de a concluziona că fotofobia este simptomul cel mai des întâlnit atât în timpul atacului de migrenă (85,7%), cât și în perioada interictală (61,7%), urmată de fonofobie (81,2% vs. 48,7%), osmofobie (71,4% vs. 43,5%) și greață (63,6% vs. 29,8%). Prezența frecventă a foto- și fonofobiei la pacienții cu migrenă cronică atât în acces, cât și în perioada interictală determină hiperexcitabilitatea cortexului vizual și auditiv, motiv din care și reacția la triggerii senzoriali auditivi și vizuali este excesivă la acești pacienți [13, 14].

Pacienților cu migrenă și fotofobie ce au format lotul de studiu L1.1 și persoanelor din grupul de referință li s-a măsurat pragul de fotofobie la două tipuri de becuri. Becul de 2700 K este sursa de lumină, unde predomină spectrul galben al luminii. Becul 6500 K este sursa de lumină, unde predomină spectrul albastru al luminii. Măsurarea pragului de fotofobie a fost efectuată în perioada dintre accesele de migrenă.

Din analiza statistică comparativă a valorilor pragului de fotofobie dintre lotul de studiu și lotul de referință rezultă că pacienții cu migrenă au pragul de fotofobie mai jos (în perioada între accese) în comparație cu lotul de referință ($p < 0,001$).

Tabelul 4.1. Valorile medii ale pragului de fotofobie la lumină emisă de becul fluorescent 2700 K și 6500 K, binocular, între accese.

Prag de fotofobie (lg lx)	Lotul de studiu 60 pacienți	Lotul de referință 60 pacienți	p
Bec 2700 K	2,79 ± 1,05	6,12 ± 2,34	p < 0,001
Bec 6500 K	2,62 ± 0,98	5,50 ± 2,09	p < 0,001

Aceste rezultate corelează cu cele relatate de Drummond [58], care în studiul său arată că pacienții cu migrenă sînt mai sensibili la lumină atît în perioada atacului migrenos, cît și între atacuri în comparație cu persoanele care nu suferă de migrenă.

Am observat că pragul de fotofobie este mai mare la lumina emisă de becul 2700 K (2,79 ± 1,05 lg lx în lotul de studiu și 6,12 ± 2,34 lg lx în lotul de referință) în comparație cu becul 6500 K (2,62 ± 0,98 în lotul de studiu și 5,50 ± 2,09 în lotul de referință), cu diferența statistică semnificativă la persoanele din lotul de referință (p < 0,05). Astfel, persoanele din lotul de referință sînt mai sensibile la lumina „albastră”, deci aceasta provoacă mai des fotofobie decît lumina „galbenă” (Tabelul 4.1).

La lumina emisă de becul 2700 K, pentru ochiul drept, pragul de fotofobie constituia 4,5 ± 0,22 lg lx, pentru ochiul stîng 4,6 ± 0,14 lg lx, iar pentru ambii ochi (OU) = 2,79 ± 1,05 lg lx.

La lumina emisă de becul 6500 K, pentru ochiul drept, pragul de fotofobie constituia 4,5 ± 0,20 lg lx, pentru ochiul stîng fiind 4,6 ± 0,13 și pentru ambii ochi fiind egal cu 2,62 ± 0,98 lg lx (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Valorile medii ale pragului de fotofobie ale pacienților din lotul de studiu în funcție de privirea monoculară și binoculară

Prag de fotofobie (lg lx)	OU 60 pacienți	OD 60 pacienți	OS 60 pacienți	M (valoarea medie OD+OS)	p (M/OU)
Bec 2700 K	2,79 ± 1,05	4,5 ± 0,22	4,6 ± 0,14	4,55 ± 0,28	p < 0,001
Bec 6500 K	2,62 ± 0,98	4,5 ± 0,20	4,6 ± 0,13	4,55 ± 0,22	p < 0,001

Comparând valorile pragului de fotofobie monocular cu valorile pragului de fotofobie binocular, observăm că pragul de fotofobie monocular este mai înalt decât binocular ($p < 0,001$), (Fig. 4.2, 4.3).

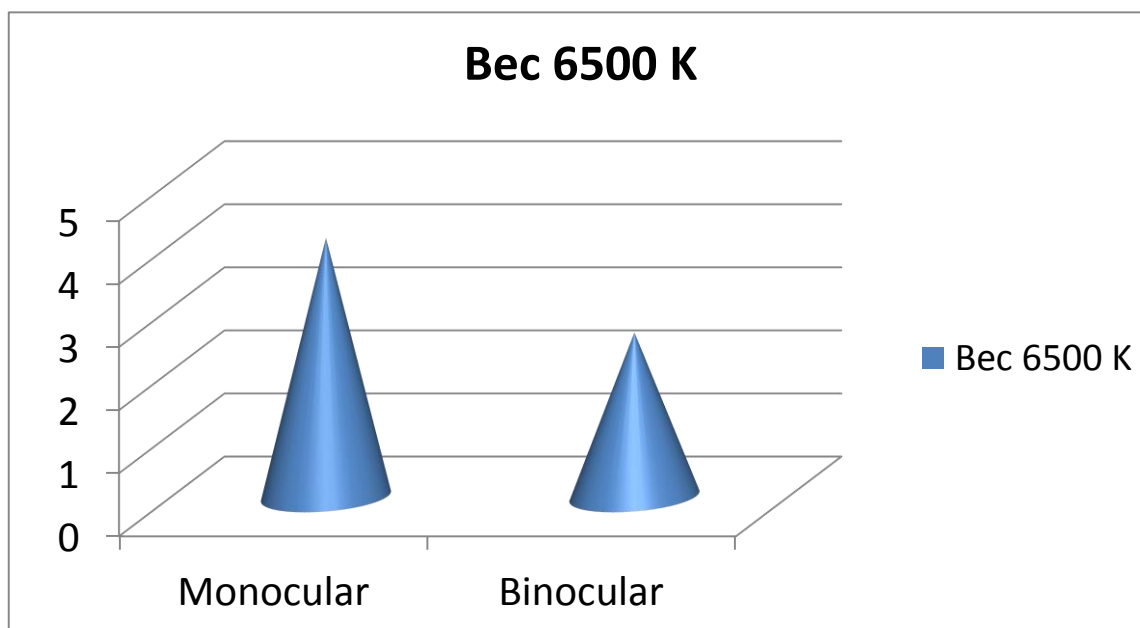


Fig. 4.2. Valorile medii ale pragului de fotofobie (lg lx) cu bec 6500 K ale pacienților din lotul de studiu în funcție de privirea monoculară sau binoculară.

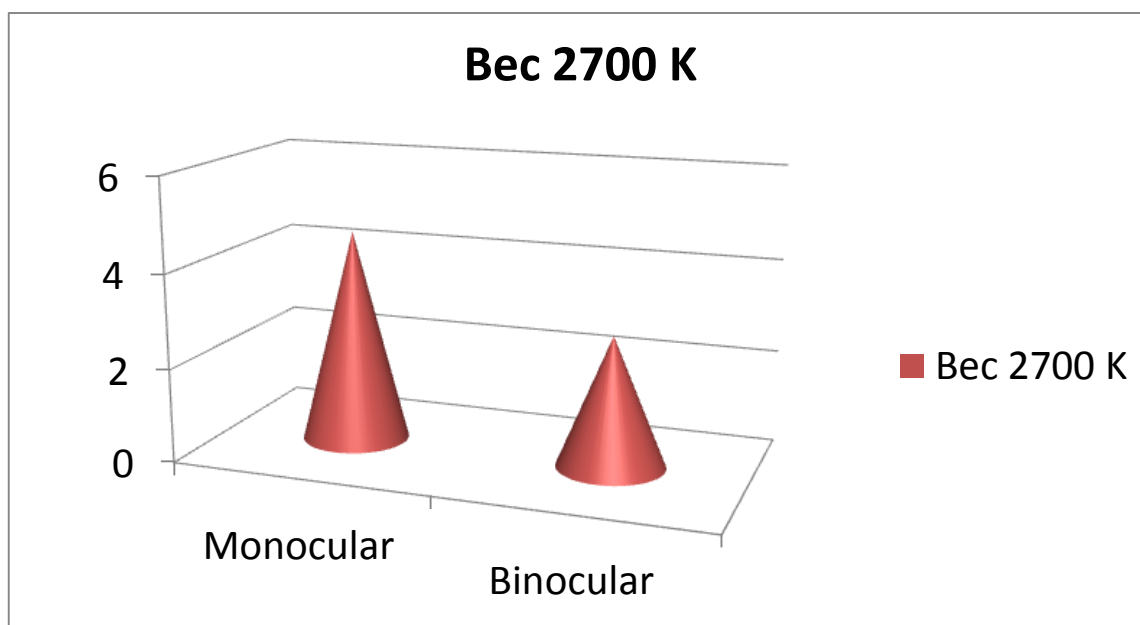


Fig. 4.3. Valorile medii ale pragului de fotofobie (lg lx) cu bec 2700 K ale pacienților din lotul de studiu în funcție de privirea monoculară sau binoculară.

Din studiul dat reiese că fotosensibilitatea este mai mare la privirea binoculară decît la privirea monoculară.

La aplicarea filtrelor spectrale în fața sursei de lumină (bec 6500 K), pragul de fotofobie se schimbă.

Filtrul 1 este transparent, avînd o transmisie a luminii de 95%, ceea ce permite trecerea spectrului integru al luminii și este folosit în calitate de filtru-martor.

Se observă că valorile medii ale pragului de fotofobie cu F1 ($2,58 \pm 0,90 \lg lx$), sînt practic similare cu valorile medii pragale fără filtru ($2,62 \pm 0,98 \lg lx$), ($p > 0,05$). Astfel, putem concluziona că sticla propriu-zisă nu blochează spectrul vizibil al luminii.

Filtrul 2 permite trecerea spectrului albastru al luminii vizibile 320 – 480 nm, blocînd celelalte spectre. Astfel, putem observa acțiunea selectivă a filtrului spectral albastru. Acest filtru absoarbe spectrul verde galben, roșu și permite trecerea spectrului albastru al luminii.

Filtrul 3 este selectiv doar pentru spectrul verde al luminii, blocîndu-le pe cel albastru și roșu. Acest filtru absoarbe spectrul de 390 nm pînă la 465 nm și permite trecerea spectrului de la 398 nm pînă la 503 nm.

Filtrul 4 blochează spectrul albastru și verde al luminii vizibile și permite trecerea spectrului galben. Acest filtru absoarbe spectrul de 450 nm pînă la 578 nm și permite trecerea spectrului de la 617 nm și mai mult.

Filtrul 5 permite trecerea doar a spectrului roșu al luminii, blocînd celelalte spectre.

Filtrul 6 permite trecerea tuturor specrelor de lumină vizibilă, însă cu o rată de transmisie de 30%.

Au fost măsurate valorile pragului minim, mediu și maxim de fotofobie la fiecare filtru la pacienții cu migrenă, binocular (Tabelul 4.2). Filtrul F6 a fost exclus din aceste măsurări, pentru că transmisia luminii prin el este de 30%, pe cînd transmisia luminii prin celelalte filtre este de 90 - 95%, deci datele nu vor fi comparabile.

Pragul minim de fotofobie cu filtrul F2 a fost $1,37 \pm 2,09 \lg lx$, maxim – $4,78 \pm 2,09 \lg lx$, mediu – $2,96 \pm 2,09 \lg lx$.

Pragul minim de fotofobie cu filtrul F3 a fost $1,53 \pm 2,0 \lg lx$, cel maxim – $5,03 \pm 2,0 \lg lx$, mediu – $3,18 \pm 2,0 \lg lx$.

Pragul minim de fotofobie cu filtrul F4 a fost $1,40 \pm 1,97 \lg lx$, cel maxim – $4,93 \pm 1,97 \lg lx$, mediu – $3,06 \pm 1,97 \lg lx$.

Pragul minim de fotofobie cu filtrul F5 a fost $1,30 \pm 1,97 \lg lx$, cel maxim – $4,81 \pm 1,97 \lg lx$, mediu – $2,81 \pm 1,97 \lg lx$.

Tabelul 4.3. Valorile pragului de fotofobie (lg lx) la pacienții din lotul de studiu după aplicarea fiecărui filtru

	F1 60 pacienți	F2 60 pacienți	F3 60 pacienți	F4 60 pacienți	F5 60 pacienți
Pragul minim de fotofobie (lg lx)	1,06 ± 0,90	1,37 ± 2,09	1,53 ± 2,0	1,40 ± 1,97	1,30 ± 1,97
Pragul maxim de fotofobie (lg lx)	4,70 ± 0,90	4,78 ± 2,09	5,01 ± 2,0	4,93 ± 1,97	4,81 ± 1,97
Pragul mediu de fotofobie (lg lx)	2,58 ± 0,90	2,96 ± 2,09	3,18 ± 2,0	3,06 ± 1,97	2,81 ± 1,97

Lotul de studiu:

Comparând valorile medii ale pragului de fotofobie dintre filtrele: F1– F2, F1– F3, F1– F4, F1 – F5, constatăm o diferență statistică semnificativă între valorile pragului de fotofobie:

- ✓ F1 (filtru transparent) și F3 (filtru verde) $p < 0,001$
- ✓ F1 (filtru transparent) și F4 (filtru galben) $p = 0,003$
- ✓ F1 (filtru transparent) și F2 (filtru albastru) $p = 0,018$
- ✓ F3 (filtru verde) și F5 (filtru roșu) $p = 0,023$
- ✓ F1 (filtru transparent) și F5 (filtru roșu) $p > 0,05$

Tabelul 4.46. Valorile medii ale pragului de fotofobie (lg lx) la persoanele din lotul de referință după aplicarea fiecărui filtru spectral

	F1 60 pacienți	F2 60 pacienți	F3 60 pacienți	F4 60 pacienți	F5 60 pacienți
Pragul minim de fotofobie	2,13 ± 0,19	2,34 ± 0,20	2,73 ± 0,20	2,73 ± 0,98	2,18 ± 0,20
Pragul maxim de fotofobie	10,0 ± 0,19	10,23 ± 0,20	11,42 ± 0,20	11,62 ± 0,98	10,24 ± 0,20
Pragul mediu de fotofobie	5,52 ± 0,19	6,13 ± 0,20	6,47 ± 0,20	6,43 ± 0,98	5,93 ± 0,20

Lotul de referință:

- F1 (filtru transparent) și F3 (filtru verde) $p = 0,01$
- F1 (filtru transparent) și F4 (filtru galben) $p = 0,01$
- F1 (filtru transparent) și F2 (filtru albastru) $p = 0,097$
- F1 (filtru transparent) și F5 (filtru roșu) $p > 0,05$
- F3 (filtru verde) și F5 (filtru roșu) $p = 0,01$

Astfel, aplicând filtrele, este posibil de a mări pragul de fotosensibilitate, diminuând fotofobia în timpul crizei de migrenă, precum și acțiunea luminii ca factor-trigger în provocarea acesteia.

Valorile pragului de fotofobie în lotul de studiu cu filtrele F2 - filtru albastru și F5 - filtru roșu au crescut nesemnificativ în comparație cu filtrul F1 - transparent ($p_{F1|F2} > 0,05$; $p_{F1|F5} > 0,05$).

Deci, aceste filtre sînt mai puțin eficiente pentru diminuarea fotofobiei.

Comparînd valorile pragului de fotofobie cu aplicarea filtrelor spectrale, între lotul de studiu și lotul de referință, obținem rezultatele prezentate în tabelul 4.5.

Pentru filtrul F1, în lotul de studiu valorile pragului de fotofobie erau $2,58 \pm 0,123 \lg lx$, mai joase în comparație cu lotul de referință, unde valorile erau de $5,52 \pm 0,270 \lg lx$, $p < 0,001$.

Tabelul 4.5. Valorile medii ale pragului de fotofobie ($\lg lx$) cu aplicarea filtrelor spectrale în funcție de lotul studiat

Filtrul	Lotul	Valorile pragului de fotofobie ($\lg lx$)	p
F1	studiu, n = 60	$2,58 \pm 0,123$	$p < 0,001$
	referință, n = 60	$5,52 \pm 0,270$	
F2	studiu, n = 60	$2,96 \pm 0,108$	$p < 0,001$
	referință, n = 60	$6,13 \pm 0,270$	
F3	studiu, n = 60	$3,19 \pm 0,111$	$p < 0,001$
	referință, n = 60	$6,47 \pm 0,259$	
F4	studiu, n = 60	$3,06 \pm 0,113$	$p < 0,001$
	referință, n = 60	$6,43 \pm 0,255$	
F5	studiu, n = 60	$2,82 \pm 0,114$	$p < 0,001$
	referință, n = 60	$5,93 \pm 0,256$	
F6	studiu, n = 60	$2,29 \pm 0,124$	$p < 0,001$
	referință, n = 60	$4,92 \pm 0,269$	

Pentru filtrul F2, în lotul de studiu valorile pragului de fotofobie erau $2,96 \pm 0,108 \lg lx$, mai mici în comparație cu lotul de referință, unde valorile erau de $6,13 \pm 0,270 \lg lx$, $p < 0,001$.

Pentru filtrul F3, în lotul de studiu valorile pragului de fotofobie erau $3,19 \pm 0,11 \lg lx$, mai mici în comparație cu lotul de referință, unde valorile erau de $6,47 \pm 0,259 \lg lx$, $p < 0,001$.

Pentru filtrul F4, în lotul de studiu valorile pragului de fotofobie erau $3,06 \pm 0,113 \lg lx$, mai mici în comparație cu lotul de referință, unde valorile erau de $6,43 \pm 0,255 \lg lx$, $p < 0,001$.

Pentru filtrul F5, în lotul de studiu valorile pragului de fotofobie erau $2,82 \pm 0,114 \lg lx$, mai mici în comparație cu lotul de referință, unde valorile erau de $5,93 \pm 0,256 \lg lx$, $p < 0,001$ (Tabelul 4.5).

Diferența statistică dintre cele 2 loturi este semnificativă ($p < 0,001$) pentru toate tipurile de filtre spectrale. Astfel, pacienții cu migrenă sînt mai fotosensibili decît persoanele care nu suferă de migrenă.

Persoanele din ambele loturi au fost rugate să aleagă din cele 4 filtre spectrale pe cel mai confortabil.

În lotul de studiu, din 60 de pacienți cu migrenă 38 de pacienți ($63,3\% \pm 6,2$) au ales filtrul verde (F3); 13 pacienți ($21,7\% \pm 5,3$) au ales filtrul galben (F4), iar 9 pacienți ($15\% \pm 4,6$) au ales filtrul albastru (F2).

În lotul de control, din 60 de persoane examinate – 23 de subiecți ($38,3\% \pm 6,3$) au preferat filtrul verde – F3, 23 de subiecți ($38,3\% \pm 6,3$) au preferat filtrul galben – F4 și 14 subiecți ($23,3\% \pm 5,5$) au preferat filtrul albastru – F2 (Tab. 4.6).

Tabelul 4. 6. Lentila care oferă confort optim în funcție de lotul studiat

Filtrul ce oferă confort optim	Lotul de studiu 60 pacienți	Lotul de referință 60 pacienți	p
F2	9 ($15,0\% \pm 4,6$)	14 ($23,3\% \pm 5,5$)	$p > 0,05$
F3	38 ($63,3\% \pm 6,2$)	23 ($38,3\% \pm 6,3$)	$p < 0,01$
F4	13 ($21,7\% \pm 5,3$)	23 ($38,3\% \pm 6,3$)	$p < 0,05$

Analizînd în continuare datele expuse mai sus, putem menționa că la aplicarea filtrelor F3 și F4, care blochează spectrul albastru al luminii, pragul de fotofobie crește, deci crește și toleranța la lumină. Însă unii pacienți cu migrenă, din contra, preferă filtrul albastru, ignorîndu-le pe cel galben și pe cel roșu (Fig. 4.4).

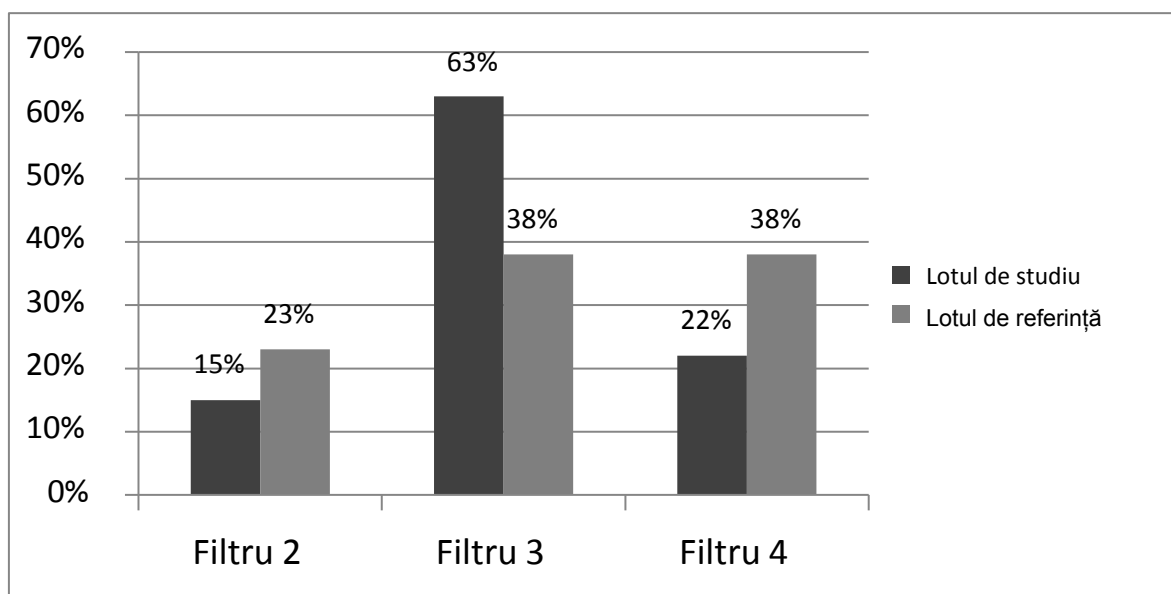


Figura 4.4. Lentila care oferă confort optim în funcție de lotul studiat.

În cadrul studiului s-a observat că după demontarea filtrului spectral F6 (lentilă gri) pragul de fotofobie se deosebește de cel inițial. Astfel, am comparat valorile pragului de fotofobie înainte de aplicarea fiecărui filtru și după aplicarea acestuia.

Valorile pragului de fotofobie după aplicarea filtrelor F1, F2, F3, F4, F5 nu s-au schimbat semnificativ ($p > 0,05$), pe când la aplicarea filtrului gri F6 acestea au scăzut semnificativ în ambele loturi ($p < 0,01$). Comparând valorile medii ale pragului de fotofobie dintre lotul de studiu și lotul de referință a fost stabilită o diferență statistică semnificativă (Tab. 4.7).

Tabelul 4.7. Valorile medii ale pragului de fotofobie în funcție de tipul filtrului aplicat și lotul de studiu

	Lotul de studiu 60 pacienți	Lotul de referință 60 pacienți	p
Pragul de fotofobie bec 6500 K (valoarea medie)	2,62 ± 0,12	5,50 ± 0,27	p < 0,01
Pragul de fotofobie după demontarea F2-F5	2,58 ± 0,98	5,52 ± 2,04	p < 0,01
Pragul de fotofobie după demontarea F6	2,28 ± 0,12	4,91 ± 0,27	p < 0,01

Astfel, reiese că filtrele cu transmisie mică a luminii (similare ochelarilor de soare) induc dezadaptarea la lumină, ceea ce intensifică și mai mult fotofobia. Pentru filtrele spectrale F1- F5

acest fenomen nu este caracteristic, deoarece transmisia luminii prin ele nu se micșorează, ci este blocată selectiv o anumită porțiune a spectrului luminii vizibile. Deci, acestea sînt preferabile în prevenirea fotofobiei.

Discuții:

Main et al. [104] au evaluat comparativ pragul de fotofobie la 52 de pacienți cu migrenă și la 48 de persoane care au format lotul de referință. Persoanelor incluse în studiu le-a fost apreciat pragul de disconfort subiectiv la lumină pentru trei tipuri de stimuli spectrali. Acești stimuli spectrali corespundeau cu lumina albastră, verde și roșie. Subiecții incluși în studiu erau rugați să privească la un proiector, care era amplasat la distanța de 0,6 metri. Intensitatea luminii era intensificată de către cercetător pînă la momentul, cînd subiectul examinat simțea disconfort la vizualizarea acestei surse de lumină. Conform rezultatelor acestui studiu, pacienții cu migrenă au pragul de fotofobie semnificativ mai jos în comparație cu lotul de referință ($p < 0,005$).

Good et al. [103] au efectuat un studiu în care au participat 1044 de femei cu migrenă și 121 de femei ce au format grupul de referință. Din grupul de paciente ce suferea de migrenă cu aură, 80,6% au raportat disconfort la sclipiri; din cei cu migrenă fără aură nu suportau sclipirile 57,1% de pacienți și doar 14,9% de femei din grupul de referință au considerat blicurile ca un factor vizual stresant.

În studiile precedente realizate de către Main et al. [104] a fost demonstrat că fotofobia a fost prezentă la pacienții cu migrenă atît în perioada de atac migrenos, cît și în perioada dintre atacurile migrenoase. În aceste studii a fost folosit spectrul integru al fascicolului luminos pentru a evalua pragul de fotofobie la 52 de pacienți cu migrenă și 48 de subiecți ce au format grupul de referință.

Pragul de fotofobie la lumină fluorescentă a fost semnificativ mai redus în grupul pacienților cu migrenă ($p < 0,001$) în comparație cu grupul de referință. Concluzii similare au fost emise și la studierea grupului de pacienți cu cefalee de tip tensional [104].

Colesto et al, folosind teste electrofiziologice, au stabilit că pentru pacienții cu migrenă culoarea roșie este cel mai puțin confortabilă. Teste psihofizice cu ajutorul cărora a evaluat răspunsul spațial și temporal la 11 pacienți ce sufereau de migrenă cu aură, 13 pacienți cu migrenă fără aură și 16 subiecți ce au format grupul de control. Măsurările au fost efectuate în perioada dintre atacurile migrenoase. Rezultatele acestui studiu, sugerează ideea că ambele grupuri de pacienți cu migrenă au substratul fotofobiei la nivel precortical. Funcția primară a căilor conductoare parvicelulare este de a transmite informația despre culoare, dar a căilor magnicelulare este de a transmite informația despre intensitatea luminii. La afectarea acestor căi

conductive, apare sensibilitatea excesivă la lumină. Autorul menționează, că pacienții cu migrenă simt disconfort la vizualizarea culorii roșii și a nuanțelor acesteia [125].

În studiul realizat de către Chronicle et al. au fost incluși 15 pacienți cu migrenă și 15 persoane ce au format grupul de referință. Aceste 2 grupuri au fost similare după criteriul de vîrstă și gen. Subiecții din ambele grupuri au fost rugați să corejeze culoarea luminii ce ilumina un text, astfel încît cititul să fie cît mai confortabil. Evident a fost faptul că subiecții din grupul cu migrenă au evitat culoarea roșie, considerînd-o cea mai puțin confortabilă. Ambele grupuri de subiecți au preferat culoarea galbenă pentru iluminarea textului. De aici rezultă, că pacienții cu migrenă sunt mai sensibili la anumite spectre ale luminii [126].

Particularitățile fotofobiei în migrenă.

Capacitatea luminii de a provoca durere este paradoxală. Retina are proprietatea de a detecta lumina, dar este lipsită de nociceptori, în timp ce ganglionul senzorial trigemen conține nociceptori, dar nu conține fotoreceptori. Conurile și bastonașele sunt fotoreceptorii clasici, care asigură vederea centrală și periferică, vederea cromatică, diurnă și nocturnă. A treia clasă de celule retiniene fotoreceptoare sînt celulele ganglionare retiniene intrinseci, care conțin melanopsină. Acestea detectează în mod activ fotonii din semnalul direct spre mai multe regiuni ale creierului implicate în reglarea ritmului circadian și reflexele fotopupulare [88, 89]. Celulele retiniene ganglionare cu melanopsină sînt fotosensibile și mediază semnalul vizual ca senzație de durere indusă de lumină, fiind o cale nervoasă alternativă de percepție a luminii independent de retină și nerv optic. Aceste celule reprezintă doar 3% din totalitatea de celule ganglionare retiniene. Ele sînt localizate în ramura oftalmică a nervului trigemen și conțin mecanoreceptori. Acești neuroni izolați sunt sensibili la spectrul albastru al luminii [88].

Noseda et al., examinînd pacienții cu fotofobie asociată cu migrenă, au ajuns la concluzia că majoritatea pacienților cu migrenă au defecte specifice ale căilor optice, cu afectarea excitabilității corticalei, iar aura vizuală la acești pacienți este direct corelată cu disfuncția occipitală [66].

Denuelle et al. au folosit tomografia cu emisie de pozitroni ^{15}O (PET) pentru a examina răspunsul cerebral la lumină în timpul atacului migrenos, după tratamentul cu sumatriptan în perioada interictală. Autorii au demonstrat că luminozitatea care provoacă durere în timpul atacului este inofensivă în perioada interictală sau pe fond de tratament. Stimulul fotofobic induce o creștere semnificativă a fluxului sangvin cortical în timpul crizei migrenoase. În perioada interictală persistă hiperactivitatea corticală occipitală [37].

Autorii acestor publicații relatează următoarele concluzii:

- Odată cu creșterea intensității luminii, crește și disconfortul vizual provocat de ea;

- Creșterea adaptării la lumină rezultă descreșterea disconfortului vizual;
- Dimensiunea stimulului luminos este direct proporțional cu disconfortului vizual provocat de acesta;
- Disconfortul vizual a fost mai mare la stimulul luminos vizualizat central decât la stimulul luminos vizualizat periferic;

Această diferență de fotosensibilitate la spectre diferite ale luminii la pacienții cu migrenă este confirmată și de rezultatele studiului nostru și nu poate fi explicată doar pe baza proceselor vizuale cerebrale. Celulele ganglionare retiniene transmit informația vizuală spre straturile parvicelular și magnicelular din nucleul geniculat lateral. Acestea primesc semnale de la cortexul striat, care realizează un feedback spre cortexul vizual. Se consideră că disfuncțiile neurovegetative, care se mențin la pacienții cu migrenă în perioada interictală, sunt cauzate de neuronii parvicelulari și neuronii magnicelulari [92, 93].

4.2. Testul cu figuri-trigger

Cîteva proprietăți ale luminii pot cauza disconfortul vizual la pacienții cu migrenă în perioada dintre accese cefalalgice. Unele figuri geometrice luminoase precum dungile paralele alb-negru alternante s-au dovedit a fi iritante pentru pacienții cu migrenă. Blicurile, de asemenea, pot provoca disconfortul vizual. În timpul studiului s-a observat că pacienții cu migrenă sînt sensibili la acest test, care le poate provoca disconfort sau chiar acces de migrenă (Tab. 4.8).

Tabelul 4.8. Sensibilitatea pacienților cu migrenă la testul cu figuri – trigger în funcție de rezultatul testului

Test cu figuri – trigger	Lotul de studiu n = 60	Lotul de referință n = 60	p
Pozitiv	47 (78,3% ± 5,3)	11 (10,2% ± 4,8)	p < 0,001
Negativ	13 (21,7% ± 5,3)	49 (45,4% ± 4,8)	p < 0,001

Testul a fost considerat pozitiv, dacă la vizualizarea lui persoana simțea disconfort vizual și senzitiv. În cazul în care pacientul nu prezenta asemenea acuze în timpul vizualizării acestor figuri geometrice, testul se considera negativ. Rezultatele testului cu figuri – trigger în lotul de studiu și lotul de referință sînt invers proporționale și diametral opuse.

În lotul de studiu, din 60 de pacienți cu migrenă și fotofobie, 47 de pacienți (78,3%) au raportat disconfort vizual în timp ce priveau imagini cu dungii alb-negru alternante, pe când în lotul de referință, din 60 de persoane sănătoase, doar 11 persoane (10,2%) au sesizat disconfort vizual la acest test. Pacienții cu migrenă sînt mai sensibili la testul cu figuri alternante în comparație cu persoanele sănătoase ($p < 0,001$).

În lotul de studiu am comparat valorile medii ale pragului de fotofobie (la lumină albastră) între cei 47 de subiecți cu testul pozitiv și cei 13 subiecți cu testul negativ. La subiecții cu testul pozitiv, valoarea medie a pragului de fotofobie era de $3,37 \pm 0,22$ lg lx, pe când la subiecții cu testul negativ, această valoare era de $5,47 \pm 0,33$ lg lx ($p < 0,001$).

În lotul de referință, am comparat valorile medii ale pragului de fotofobie între cei 11 subiecți cu testul pozitiv și cei 49 cu testul negativ. La subiecții cu testul pozitiv, valoarea medie a pragului de fotofobie era de $5,72 \pm 0,57$ lg lx, pe când la subiecții cu testul negativ, această valoare era de $6,21 \pm 0,34$ lg lx ($p < 0,001$).

Dacă grupăm după acest criteriu subiecții din lotul de studiu și lotul de referință, obținem rezultatele reflectate în Tabelul 4.9.

Tabelul 4.9. Valorile medii ale pragului de fotofobie (lg lx) binocular la pacienții incluși în studiu în funcție de rezultatul testului cu figuri –trigger

Test cu figuri – trigger	Lotul de studiu n = 60	Lotul de referință n = 60	p
Pozitiv	$3,37 \pm 0,22$	$5,72 \pm 0,57$	$p < 0,001$
Negativ	$5,47 \pm 0,33$	$6,21 \pm 0,34$	$p < 0,01$

Deci, pragul de fotofobie este mai înalt la subiecții cu testul – trigger negativ și, viceversa, este mai jos la subiecții care nu suportă vizualizarea imaginilor cu figuri – trigger (Fig.4.5).

Aceste figuri sînt deseori întîlnite în viața cotidiană: zebra la trecerea de pietoni, interiorul ce include dungile alternante alb-negru, scările unui escalator, etc. S-a demonstrat că disconfortul la aceste figuri este cauzat și de frecvența repetării spațiale ale acestor figuri.

În studiul realizat de către Marks L. 82% din cei 38 de pacienți cu migrenă au manifestat disconfort la vizualizarea figuri-trigger, comparativ cu doar 18% din 22 de subiecți din grupul de referință [86].

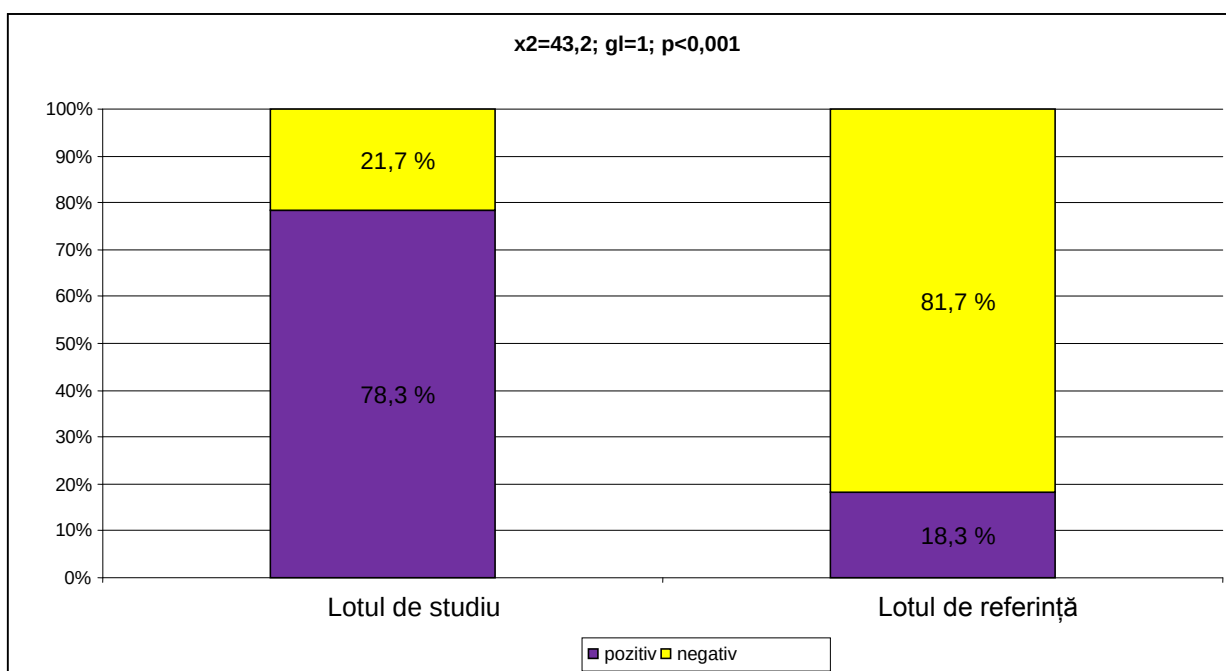


Fig. 4.5. Sensibilitatea pacienților cu migrenă la testul cu figuri –trigger.

De aici rezultă că:

- subiecții cu testul la figuri-trigger pozitiv sînt mai fotosensibili;
- sensibilitatea la figuri –trigger este specifică pentru pacienții cu migrenă.

4.3. Eficiența lentilelor spectrale în reducerea fotofobiei la pacienții cu migrenă

Un mare număr de pacienți cu migrenă cronică nu răspund la farmacoterapia abortivă clasică, fapt care a suscitât interesul cercetării metodelor nonfarmacologice de tratament [9, 14]. Toleranța înaltă la durere, acceptarea durerii și fobiile medicamentoase prezente la populația Republicii Moldova par să fie un factor de risc, care influențează cronicizarea migrenei [9, 14].

Migrena, ca și alte forme de cefalee, dar și durerea cronică nu au devenit deocamdată o prioritate a sănătății publice în Republica Moldova. În unele cazuri fotofobia este asociată cu o serie de patologii oftalmologice și neurologice. Cele mai frecvente afecțiuni asociate cu fotofobia sînt: migrena, blefarospasmul și leziunile traumatice cerebrale.

Conform studiilor recente, celulele ganglionare fotosensibile ale retinei au un rol important în fiziopatologia fotofobiei. Corijarea farmacologică a funcției acestor celule ganglionare retiniene, precum și ale căilor neuronale care mediază fotofobia, poate face posibil, în viitor, tratamentul eficient, etiopatogenetic al fotofobiei [87, 88].

O parte dintre pacienții cu migrenă cronică nu răspund la farmacoterapia abortivă clasică, fapt care a provocat interesul cercetării metodelor nonfarmacologice de tratament [13,14].

Folosirea filtrelor spectrale reprezintă o metodă nonvazivă, relativ nouă, cu un efect remarcabil. Metoda este lipsită de efecte adverse și are perspective reale în tratamentul migrenei cronice.

Cercetările la acest subiect, în special, cu respectarea exigențelor protocoalelor moderne (metodă dublu-oarbă, placebo-controlată, randomizată), se află însă în faza inițială.

În cercetarea descrisă în capitolul de mai jos, ne-am propus evaluarea eficienței tratamentului nonfarmacologic prin folosirea lentilelor cu filtre spectrale. În cadrul studiului nostru s-a preconizat și utilizarea filtrelor spectrale ca metodă nonfarmacologică de tratament al migrenei cronice.

Pacienții cu migrenă cronică, care au preferat filtrele spectrale de culoare galbenă (n=28), conform recomandărilor noastre, au folosit ochelari cu lentile respective, puse în vânzare în magazinele specializate „Optica” din Republica Moldova. Acești pacienți au fost chestionați cu privire la frecvența, intensitatea cefaleei și a fotofobiei la începutul studiului, apoi în mod repetat peste 2-3 luni.

Înainte de a începe tratamentul, numărul mediu de zile cu cefalee la acești pacienți era de $13,5 \pm 1,35$ pe lună. El s-a redus până la $4,1 \pm 0,71$ zile cu cefalee pe lună. Intensitatea cefaleei în timpul atacului migrenos s-a redus de la $7,3 \pm 0,31$ puncte conform SVA până la $3,0 \pm 0,16$ puncte conform SVA. De asemenea, s-a redus intensitatea fotofobiei de la $4,1 \pm 0,63$ puncte conform SVA până la $1,8 \pm 0,19$ (Tab. 4.10; Fig. 4.6; Fig. 4.7; Fig. 4.8).

Tabelul 4.10. Dinamica atacului migrenos la pacienții care au folosit filtrele spectrale galbene

	Pînă la tratament n = 28	După tratament n = 28	p
Zile cu cefalee (media)	$13,5 \pm 1,35$	$4,1 \pm 0,71$	$p < 0,01$
Intensitatea cefaleei	$7,3 \pm 0,31$	$3,0 \pm 0,16$	$p < 0,01$
Intensitatea fotofobiei	$4,1 \pm 0,63$	$1,8 \pm 0,19$	$p < 0,01$

Astfel, folosirea lentilelor fotocromatice nu doar a redus fotofobia în timpul atacului migrenos, ci și numărul zilelor cu cefalee și intensitatea acesteia.

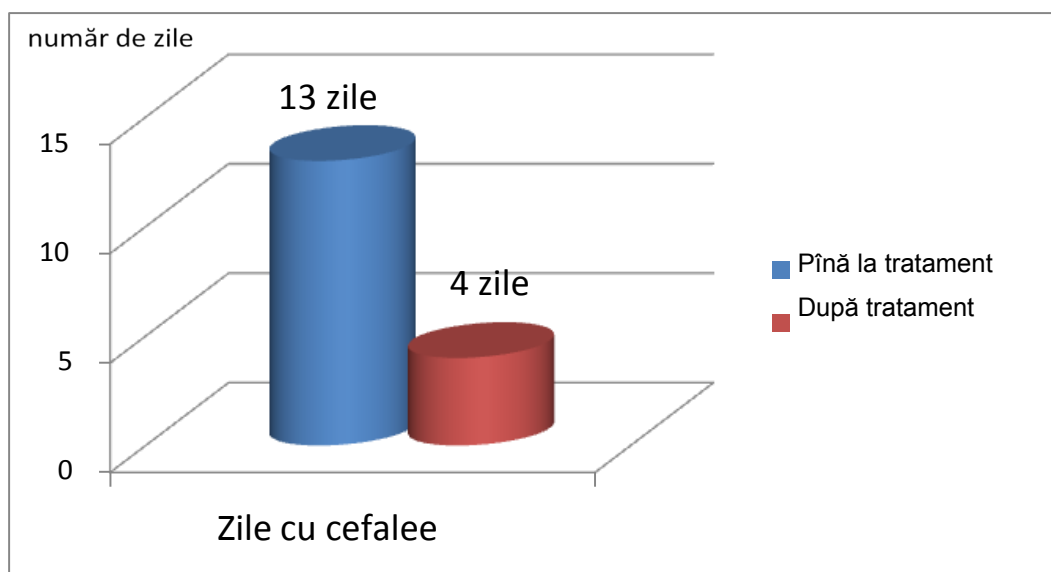


Fig. 4.6. Dinamica frecvenței acceselor migrenoase la pacienții care au folosit filtre cromatice.

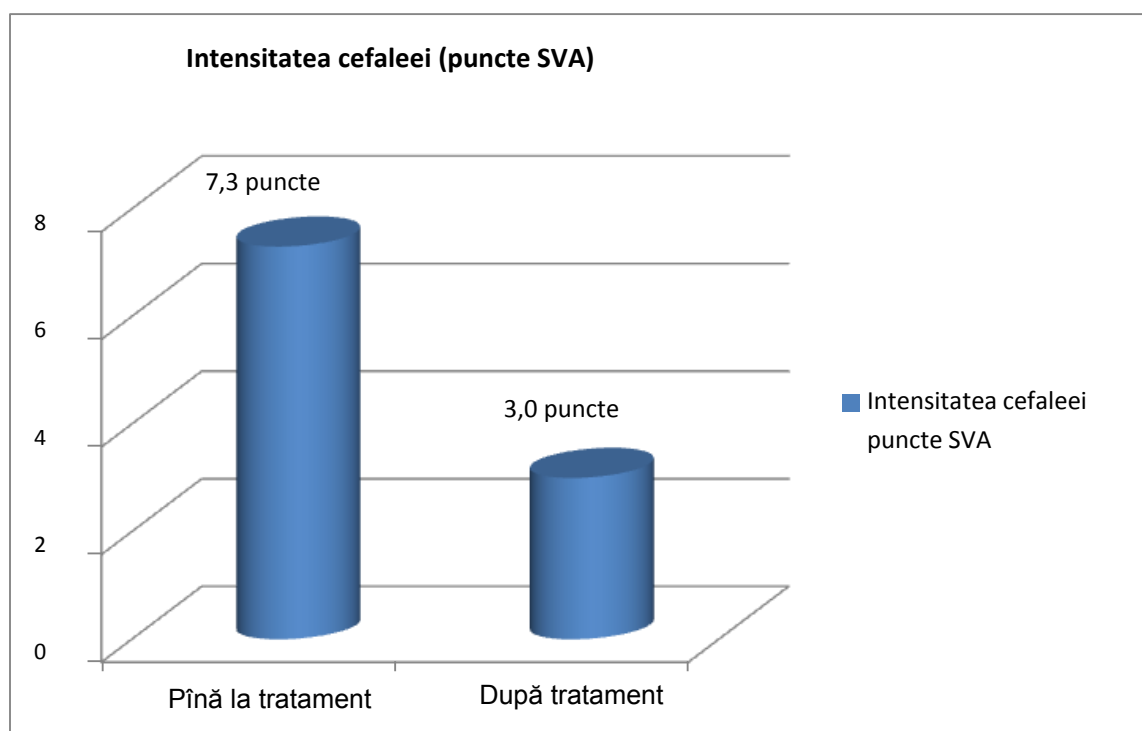


Fig. 4.7. Dinamica intensității cefaleei (SVA) la pacienții care au folosit filtre cromatice.

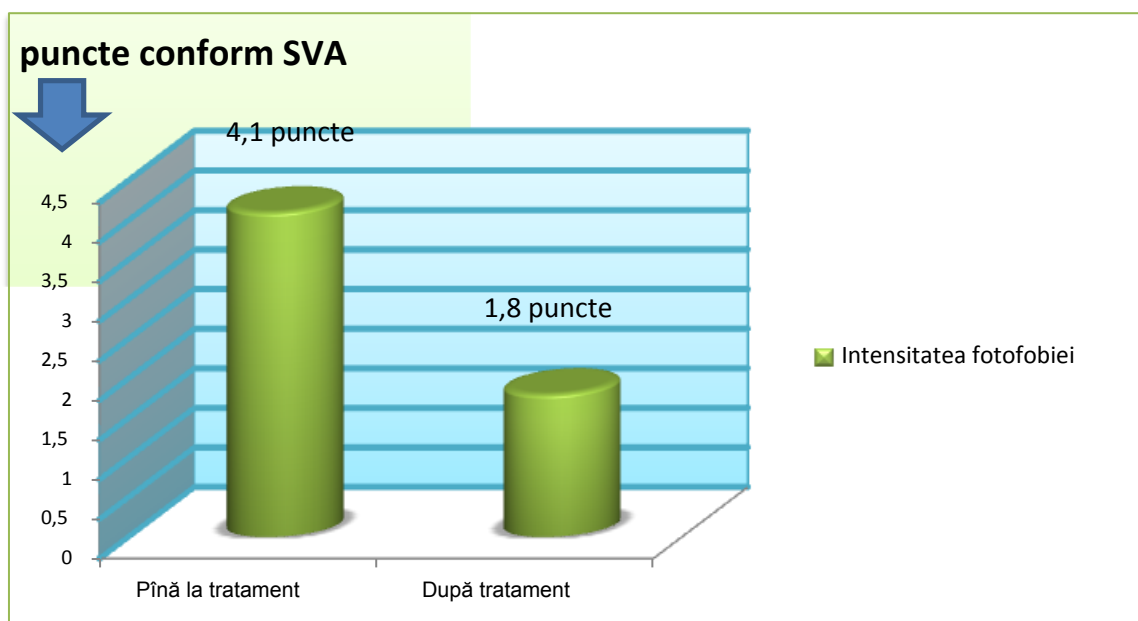


Fig. 4.8. Dinamica intensității fotofobiei (SVA) la pacienții care au folosit filtre cromatice.

Discuții:

Taylor et al. au recomandat folosirea filtrelor spectrale în cazul copiilor care sufereau de migrenă și au observat scăderea frecvenței acceselor migrenoase la acești copii [105].

Good et al. au studiat fundamental problema fotofobiei la pacienții cu migrenă. Ei au inclus în studiu 20 de copii cu migrenă cronică, care au fost rugați să poarte ochelari spectrali fie de culoare roz, fie de culoare albastră timp de 4 luni [103]. La începutul studiului s-a stabilit frecvența, durata și intensitatea atacurilor migrenoase la cei 20 de copii incluși în studiu. Peste o lună, la toți copiii incluși în studiu s-a înregistrat o scădere a intensității cefaleei. Cu toate acestea, numai acei copii care au purtat ochelari cu filtre spectrale de culoare roz au observat că frecvența cefaleei a scăzut de la 6,2 zile pe lună pînă la 1,6 zile pe lună. Frecvența cefaleei la acei copii care au purtat filtre spectrale de culoare albastră a rămas stabilă.

Wilkins et al. au inițiat un studiu dublu-orb, randomizat, în care au comparat eficiența filtrelor spectrale în profilaxia crizelor migrenoase. În studiu au fost incluși 17 pacienți care au ales culoarea cea mai confortabilă a filtrului spectral. Aceasta a redus fotosensibilitatea. Majoritatea subiecților incluși în studiu au considerat filtrul de culoare roz ca cel mai confortabil [154].

Un alt studiu realizat de Coutts a inclus 30 de persoane cu vîrsta cuprinsă între 10 și 60 de ani. Toți subiecții incluși în studiu au purtat filtre spectrale colorate în roz timp de 6 luni. La 83% dintre persoanele incluse în studiu a fost redusă frecvența și severitatea crizelor migrenoase [155].

Alan R. Gaby a realizat un studiu, în care au fost incluși 33 de pacienții cu antecedente de migrenă, asociată cu fotofobie. Pe parcursul studiului pacienții au purtat lentile de contact de culoare roșie. Treizeci și unu de pacienți au observat ameliorarea rapidă a cefaleei; dintre aceștia la 26 de pacienți cefaleea a dispărut complet. Efectul filtrelor spectrale devenea evident la majoritatea pacienților peste 5-10 minute. În 5 cazuri, dispariția completă a cefaleei a avut loc în decurs de 10 secunde de la aplicarea lentilelor. Lentilele de contact folosite au fost de culoare roșie; ele au blocat 90% din spectrul albastru al luminii [156].

Evident că „pragurile” de fotosensibilitate sînt diferite chiar la persoanele sănătoase. Studiile efectuate la acest capitol au elucidat unele limite de normă. Subiecții cu migrenă, precum și cei cu cefalee de tip tensional și cervicogenă au un prag de sensibilitate mai jos [60]. Fotosensibilitatea poate varia și în dependență de sezon. Vanagaite et al. au stabilit că pacienții cu migrenă au o toleranță mai joasă la lumină în lunile de iarnă [157]. Pentru fotofobie este caracteristic fenomenul de sumare ori integrare.

Wirtschafter et al. au demonstrat că privirea binoculară scade toleranța la lumină, pe cînd privirea monoculară crește pragul fotosensibilității. Percepția luminozității este dependentă și de adaptarea retinei la lumină sau întuneric [157].

Spectrul luminii, de asemenea, influențează fotosensibilitatea. Main et al. au demonstrat că lumina cu lungimea de undă mai scurtă (albastră) sau mai lungă provoacă disconfort mai mare la pacienții cu migrenă decît la cei cu cefalee de tip tensional și grupul de referință [104].

Good et al. [103], înregistrînd potențialele evocate beta-cerebrale la subiecții migrenoși, au observat că acestea au fost supresate de lumina roșie și activate de cea albastră, demonstrînd că aceste două lungimi de undă au efect diferit asupra activității corticale.

Cauzele acțiunii nocive a acestor spectre nu sînt elucidate, însă s-a demonstrat că celulele ganglionare intrinseci ale retinei (IPRGCs) sînt preferențial sensibile la spectrul albastru al luminii. Fotostimularea poate produce la migrenoși durere în regiunea cervicală și regiunea de proiecție a nervului trigemen [64, 135].

Moulton et al. au efectuat înregistrarea BOLD fMRI la indivizii cu fotofobie provocată de portul permanent al lentilelor de contact. În timpul stării de fotofobie s-a înregistrat o activare a ganglionilor trigeminali, nucleului trigeminal caudal, talamusului ventroposteromedial și a girusului cingular anterior, acest model de activare sugerînd ideea că fotofobia este percepută ca un stimul dureros [112].

Lešták J. et al., înregistrînd BOLD fMRI la o serie de pacienți cu fotofobie după LASIK, au observat o creștere a activității în cortexul asociativ, comparativ cu grupul de referință. Acest

fapt sugerează ideea că fotofobia poate provoca modificări ale cortexului vizual, similare durerii [158].

Pe parcursul studiului actual, pacienții au folosit filtre spectrale de culoare galbenă, pentru a exclude spectrul albastru de lumină, care se consideră a fi factorul-trigger. Este important ca pacienții cu fotofobie severă care obișnuiesc să poarte ochelari de soare cu lentile foarte întunecate să fie încurajați să renunțe la ele, înlocuindu-le cu lentile mai luminoase [159, 160].

Good et al. [103] în studiul său, folosește cu succes filtrele spectrale la copii, care suferă de migrenă. În studiul său au fost incluși 20 de copii, care sufereau de migrenă. Acestor pacienți li s-a propus să aleagă unul din cele două tipuri de filtre spectrale: FL-41 de culoare roz și filtrul de culoare albastră. Pacienții au fost rugați să folosească ochelarii cu filtrul spectral ales cel puțin 8 ore pe zi timp de 4 luni. Din cei 20 de copii, 11 au ales filtre de culoare roz (FL-41) și 9 copii au ales filtrul de culoare albastră. În grupul de copii, care au ales filtrul de culoare albastră, frecvența inițială a acceselor migrenoase a fost 6,5 accese pe lună și s-a redus la 3,3 accese pe lună peste 4 luni de port ale filtrelor spectrale, diferența statistică fiind nesemnificativă. În grupul de copii, care au folosit filtrul roz FL-41, frecvența inițială a acceselor migrenoase a fost 9,5 accese pe lună și s-a redus la 1,6 accese pe lună peste 4 luni, $p < 0,001$.

De asemenea, la acești pacienți a fost măsurată amplituda beta ale potențialelor evocate vizuale, în perioada inițială și peste 4 luni de port ale filtrelor spectrale. La pacienții, care foloseau filtrul albastru, valoarea amplitudei era de 9,7 atît la examinul primar cît și peste 4 luni de port ale filtrelor spectrale. Pe cînd la pacienții, care foloseau filtre spectrale FL-41, valoarea amplitudei a constituit 11,5 la examinarea primară și a scăzut pînă la 4,0 peste 4 luni de port ale filtrelor spectrale. Deci, eficiența filtrelor FL-41 este demonstrată prin reducerea frecvenței acceselor migrenoase, ceea ce corelează cu reducerea amplitudei undei beta la evaluarea potențialelor vizuale evocate.

Purtînd permanent ochelari cu lentile întunecate, pacienții își sporesc dezadaptarea la lumină, pe cînd cîteva tipuri de filtre spectrale sînt destul de eficiente în diminuarea fotofobiei. Din datele expuse reiese că persoanele suferinde de fotofobie pot folosi permanent ochelarii fotocromatici care blochează spectrul albastru al luminii, inclusiv în încăpere, fără riscul de a-și spori dezadaptarea la lumină.

Filtrele spectrale care blochează spectrul albastru al luminii pot fi folosite de toți pacienții cu migrenă, atît în perioada de acces migrenos, cît și în perioada lucidă, cu scop de profilaxie a acceselor migrenoase.

Unele atitudini față de medicamente, cum ar fi fobia de efectele nocive ale acestora, dar și fobia de dependență sînt frecvent întîlnite în populația Republicii Moldova; ele reduc motivația consumului de medicamente, chiar atunci cînd acestea sînt evident necesare [13].

În contrast cu comportamentul de abuz medicamentos, non-consumul drogurilor pe motiv de fobii medicamentoase în asociere cu toleranța înaltă a durerii și acceptarea durerii poate fi privit ca o formă specifică de pattern comportamental, propus să fie denumit comportament de „abuz de toleranță la durere”, care ar putea fi considerat un eventual factor de risc pentru cronicizarea migrenei [13, 14].

În cadrul studiului nostru am studiat eficiența ochelarilor spectrali fotocromatici cu lentilă galbenă, care blochează spectrul albastru al luminii. Pacienții au folosit acești ochelari în perioada atacului migrenos însoțit de fotofobiei și pentru a preveni atacul, cînd lumina poate fi un trigger al crizei migrenoase.

Pacienții cu migrenă sunt fotosensibili la sursele de lumină non-incandescente, cum ar fi becurile fluorescente, monitoare de calculator, monitorul telefonului mobil.

Este important, de asemenea de recomandat pacienților cu migrenă să evite sursele de lumină unde predomină spectrul albastru de lumină. Becurile fluorescente, care emană lumina unde predomină spectrul albastru al luminii sunt energo-econome și au substituit din viața cotidiană becurile incandescente, unde predomina spectrul galben al luminii.

Datorită transmisiei înalte, ochelarii spectrali cu lentilă galbenă pot fi folosiți și în încăpere, unde este lumină fluorescentă cu spectru predominant albastru, care provoacă fotofobie la pacienții cu migrenă. Ochelarii spectrali pot fi folosiți de către pacienții care au contraindicații sau reacții adverse la medicamentele indicate în tratamentul migrenei.

De asemenea, ochelarii spectrali pot fi folosiți în perioada de sarcină și alăptare, fără riscul de afectare a fătului sau a sugarului. Pentru această categorie de pacienți sînt bine-venite filtrele spectrale. Ele sînt absolut inofensive, nu au contraindicații și reacții adverse.

Cazuri clinice

Pacienta R., 36 de ani. *Migrenă cronică, însoțită de fotofobie; factorul-trigger – lumina puternică fluorescentă.*

În perioada atacului de migrenă folosea ochelarii spectrali cu lentilă galbenă. Timp de 10-15 minute de la debutul atacului fotofobia diminuea de la 7 puncte (scala analogică vizuală) pînă la 1-2 puncte. Cefaleea diminuea peste 30-40 de minute de la 8 puncte (scala analogică vizuală) pînă la 3 puncte, deci devenea suportabilă.

Pacientul T., 25 de ani. *Migrenă cronică, însoțită de fotofobie; factorul-trigger – lumina fluorescentă.*

În perioada atacului de migrenă folosea ochelarii spectrali cu lentilă galbenă. Timp de 30 de minute de la debutul atacului migrenos fotofobia a diminuat de la 9 puncte (scala analogică vizuală) pînă la 2 puncte.

4.4. Eficiența sol. Timolol 0,5% (colir) în accesul de migrenă

Criza de migrenă este acompaniată deseori de disfuncție autonomă (greață, vomă), din cauza aceasta, administrarea orală a medicamentelor devine imposibilă, pe cînd calea parenterală este însoțită de anumite dificultăți.

Este cunoscută metoda de tratament a pacienților cu migrenă cronică prin administrarea de colir Timolol 0,5% 1 pic. x 2 ori/zi (în ochiul ipsilateral durerii), care trebuie administrat permanent [146].

Dezavantajele acestei metode constau în administrarea permanentă a medicamentului, chiar în absența cefaleei, ceea ce nu este comod pentru pacienți. Administrarea sistematică a medicamentului crește probabilitatea de manifestare a efectelor sale adverse.

Evolutiv, la unii pacienți, se dezvoltă faza de prodrom al crizei migrenoase sub formă de „aură” care debutează cu modificări vizuale, paretezii, stare de fatigabilitate.

În cadrul studiului nostru, s-a propus reducerea atacului migrenos prin administrarea unui agent beta-blocant cît mai curînd posibil, preferabil în timpul prodromului sau la debutul atacului migrenos. Este important ca preparatul să fie menținut la o concentrație sangvină adecvată timp de cel puțin două ore de la debutul atacului.

Soluția oftalmică Timolol se livrează sub formă de soluție apoasă, izotonică, sterilă, în doză de: Timolol 0,25% și Timolol 0,5%, care conține 2,5 mg/ml și, respectiv, 5 mg/ml substanță activă. Timolol este aplicat topic, precum un colir [124].

Soluția oftalmică Timolol aplicată topic la nivelul ochilor este rapid absorbită în circulația sistemică prin canalul nazolacrimar și mucoasa nazofaringiană.

Analiza plasmocinetică a demonstrat că administrarea a cîte 1 picătură de soluție oftalmică Timolol 0,5% în ambii ochi atinge o concentrație plasmatică de 2 ng/ml în 10-15 minute. Această concentrație plasmatică asigură blocarea receptorilor β -1 și β -2 în circa 80% din cazuri [124]. Succesul administrării colirului oftalmic sol. Timolol în atacul migrenos este datorat absorbției rapide în circuitul sistemic, ajungînd la concentrația plasmatică terapeutică în 4-10 minute (Fig.4.1).

Beta-blocantele orale se metabolizează mai lent, ajungînd la concentrație plasmatică terapeutică în cîteva ore [124]. De obicei, majoritatea medicamentelor enumerate se

administrează pe cale orală [111].

Avantajul acestei metode de tratament constă în comoditatea de administrare a beta-blocantului sub formă de colir oftalmic în perioada prodromală a crizei migrenoase sau la debutul acesteia, contribuind la stoparea accesului migrenos sau la reducerea intensității cefaleei. Un alt avantaj al metodei constă în simplificarea metodei inițiale de tratament cu minimalizarea riscurilor de reacții adverse la medicament. Ea este cu mult mai ieftină, mai comodă și mai accesibilă pentru pacienți.

În acest capitol ne-am propus să examinăm eficiența sol. Timolol 0,5% (colir) în cuparea accesului de migrenă. Din grupul de pacienți cu migrenă însoțită de dureri oculare sau disconfort ocular în timpul accesului migrenos, au fost selectate 40 de persoane, care au acceptat participarea în continuare la studiu. Pacienții au fost rugați să monitorizeze timp de o lună frecvența și intensitatea cefaleei și fotofobiei folosind agenda de cefalee (Fig. 4.9).

Timp de 2 luni pacientul continuă să monitorizeze frecvența și intensitatea cefaleei și a fotofobiei. Metoda dată a fost aplicată la 40 de pacienți din cadrul Centrului de Cefalee și Tulburări Vegetative al INN, care au acceptat condițiile studiului.

Pacienții cu migrenă au fost selectați în conformitate cu solicitarea consultației de către medicul neurolog. Pacienților, care au acceptat să participe în studiu li s-a explicat esența metodei de tratament și s-au menționat complicațiile posibile, care pot interveni pe parcursul tratamentului.

La prima vizită, pacienții cu migrenă au completat chestionarul, unde au indicat numărul de zile cu cefalee, intensitatea (severitatea) cefaleei, intensitatea fotofobiei, factorii-trigger ce intensifică sau provoacă atacul migrenos, simptomele asociate cefaleei, tratamentul antimigrenos folosit anterior, patologii cronice sau acute asociate.

Tuturor pacienților incluși în studiu li s-a măsurat tensiunea intraoculară, pentru a exclude subiecții cu valorile anormale ale TIO.

Criterii de includere în studiu:

- Pacienți cu migrenă

Criterii de excludere din studiu:

- Pacienți necooperanți
- Pacienți cu orice patologie oftalmologică
- Pacienți cu patologie cardiovasculară și respiratorie (astm bronșic, bronhospasm etc.)
- Pacienți cu tulburări endocrine și neuroendocrine
- Pacienți cu tulburări psihice, epilepsie, traumatisme craniocerebrale grave în antecedente
- Sarcină, lactație.

Acestor pacienți li s-a indicat instilarea sol. Timolol 0,5% imediat după ce începe faza de debut a durerii sau aura migrenoasă. La debutul primelor semne prevestitoare ale durerii, pacientul a instilat câte 1 picătură sol. Timolol 0,5% în ambii ochi. Aceste semne predecesoare pacientul le putea cunoaște din experiența proprie a debutului crizelor migrenoase.

Designul cercetării pentru aplicarea filtrelor spectrale și colir oftalmic sol. Timolol 0,5%.

Examen oftalmologic al pacientului cu migrenă și cu fotofobie

Chestionar (completat pre-studiu):

- Zile cu cefalee/lună
- Severitatea cefaleei conform SVA
- Severitatea fotofobiei conform SVA

În perioada prodromală a accesului sau aurei se administrează în ambii ochi câte 1 pic. sol. Timolol 0,5% sau pacientul folosește ochelari cu filtre spectrale

ACCESUL NU SE DIMINUEAZĂ
ADMINISTRARE ANALGEZIC

ACCESUL
MIGRENOS
DIMINUEAZĂ

CONTROL REPETAT PESTE 2 LUNI

Fig. 4.9. Designul cercetării pentru aplicarea filtrelor spectrale și colir oftalmic sol. Timolol 0,5%

De asemenea, pacienții incluși în studiu au fost rugați să întrerupă folosirea altor medicamente antimigrenoase pe toată durata studiului.

Dacă timp de 2 ore de la prima administrare a colirului oftalmic tratamentul nu este eficient, atunci pacientul administrează alt medicament recomandat în criza migrenoasă.

Peste o lună, apoi peste 2 luni de instilare a sol. Timolol 0,5% în timpul accesului de migrenă, pacienții au completat rubricile sus-menționate ale chestionarului repetat.

Din cei 40 de pacienți 4 (90%) au fost bărbați și 36 (90%) au fost femei (Tabelul 4.11). Vîrsta medie a subiecților participanți la studiu a fost 43,2 ani, durata medie a maladiei fiind 6,2 ani.

Tabelul 4.71. Structura pacienților incluși în studiu în funcție de sex

	Lotul de studiu n = 40	p
Femei	36 (90%)	p< 0,001
Bărbați	4 (10%)	

Nimeni din subiecții incluși în studiu nu a dezvoltat reacții adverse la medicament.

Au prezentat cefalee frontotemporală 50% de pacienți, cefale temporală unilaterală – 25% de pacienți, cefalee bilaterală – 14% de pacienți, cefalee generalizată – 11% din pacienți.

În funcție de tipul migrenei, din 40 de subiecți - 10 (25%) au fost cu migrenă cronică, 20 de pacienți (50%) cu migrenă episodică frecventă și 10 (25%) au fost cu migrenă episodică rară.

Congestie conjunctivală unilaterală au acuzat 6 pacienți (15%), congestie bilaterală – 12 pacienți (30%), nu au observat congestie conjunctivală în timpul crizei 22 de pacienți (55%).

Durere retrobulbară (pulsatilă sau nepulsatilă) sau disconfort ocular superficial în timpul crizei migrenoase au raportat 27 de pacienți (67,5%), dintre care la 9 pacienți (22,5%) acestea erau unilaterale și la 18 pacienți (45%) erau bilaterale.

Dureri retrobulbare pulsatile au acuzat 6 pacienți (15%), dureri retrobulbare nepulsatile – 10 de pacienți (25%), disconfort ocular superficial – 11 pacienți (27,5%).

Aura vizuală a fost prezentă la 9 pacienți (22,5%), formele mixte ale aurei predominînd la 6 pacienți (30,0%).

Ptoza în timpul accesului migrenos a fost prezentă la 2 pacienți (5%), iar contracturile involuntare ale mușchilor palpebrali au fost prezente la 11 pacienți (27,5%).

Cefaleea a fost pulsatilă la 83% din pacienți. Cele mai frecvente simptome asociate cefaleei au fost fotofobia (76%), fonofobia (48%) și greața (51%).

În urma analizei statistice a datelor din agenda de cefalee a persoanelor participante la studiu, am obținut următoarele rezultate (Tabelul 4.12).

Tabelul 4.12. Agenda de cefalee a pacienților tratați cu sol. Timolol 0,5 % în dinamică (timp de 2 luni)

	Pînă la tratament n = 40	După tratament n = 40	t	p
Zile cu cefalee (media)	13,7 ± 1,16	3,6 ± 0,32	8,37	p < 0,001
Intensitatea cefaleei	8,2 ± 0,20	2,7 ± 0,12	23,96	p < 0,002
Intensitatea fotofobiei	5,7 ± 0,33	1,2 ± 0,13	12,51	p < 0,003

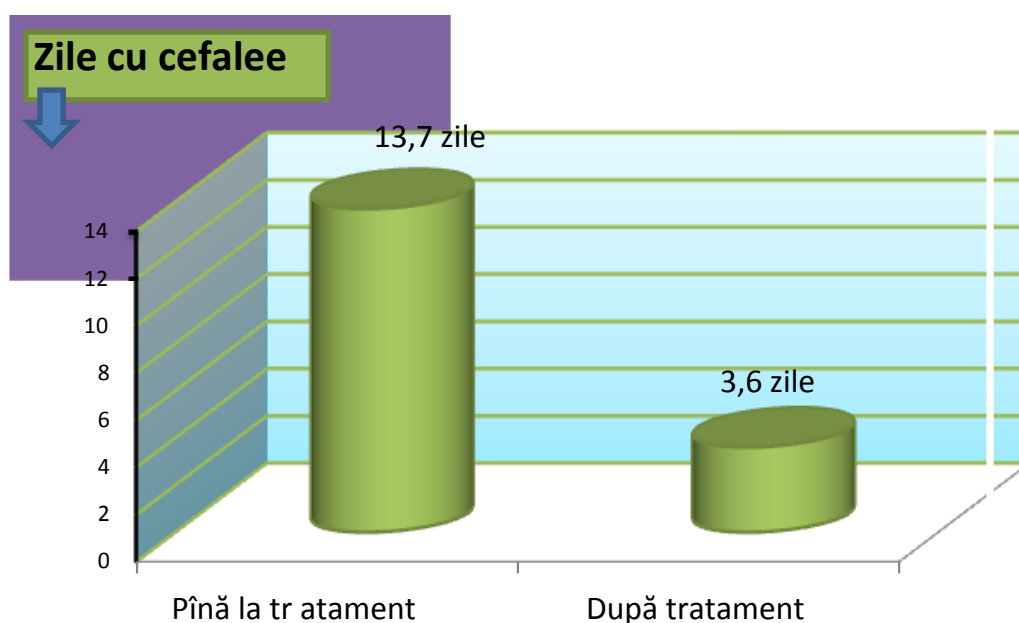


Fig. 4.10. Dinamica frecvenței cefaleei pînă la tratament cu sol. Timolol 0,5% și după tratament.

Înainte de a începe tratamentul cu sol. Timolol 0,5%, numărul mediu de zile cu cefalee a fost de $13,7 \pm 1,16$ pe lună, care s-a redus pînă la $3,6 \pm 0,32$ zile cu cefalee pe lună (Fig. 4.10).

În cazul în care instilarea sol. Timolol 0,5% nu a anihilat cefaleea complet, a fost redusă substanțial intensitatea acesteia. Intensitatea cefaleei în timpul atacului migrenos s-a redus de la $8,2 \pm 0,20$ puncte conform SVA pînă la $2,7 \pm 0,12$ puncte conform SVA ($p < 0,002$) (Fig. 4.11).

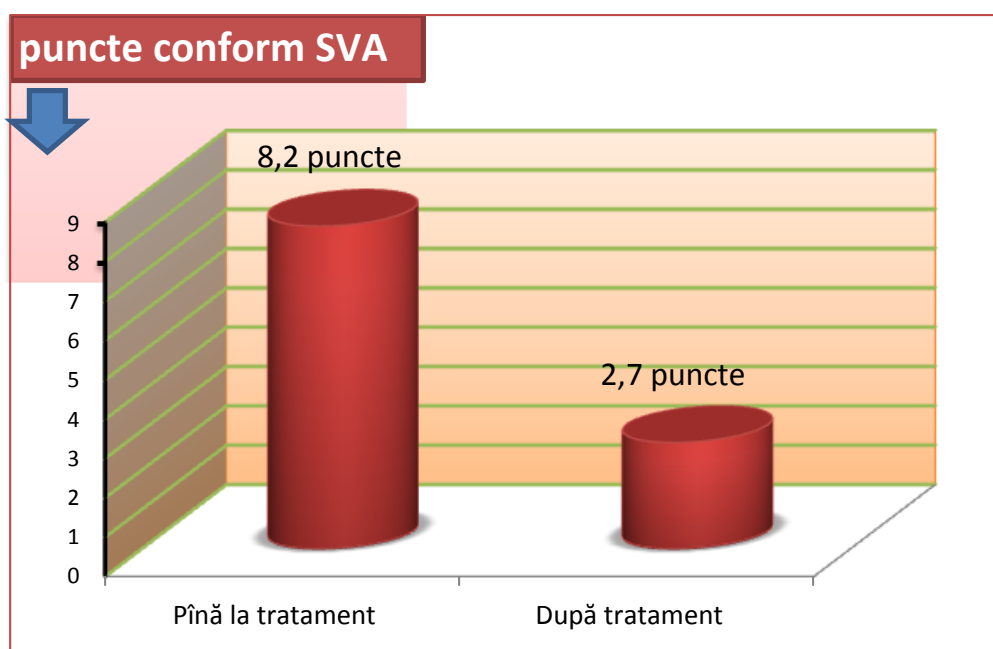


Fig. 4.11. Dinamica intensității cefaleei pînă la tratament cu sol. Timolol 0,5% și după tratament.

Dacă pacienții administrau sol. Timolol în perioada de prodrom a crizei migrenoase, pînă la debutul cefaleei, eficiența tratamentului era mai înaltă.

Intensitatea fotofobiei s-a redus ca rezultat al ameliorării crizei migrenoase sau stopării declanșării acesteia (Fig. 4.12).

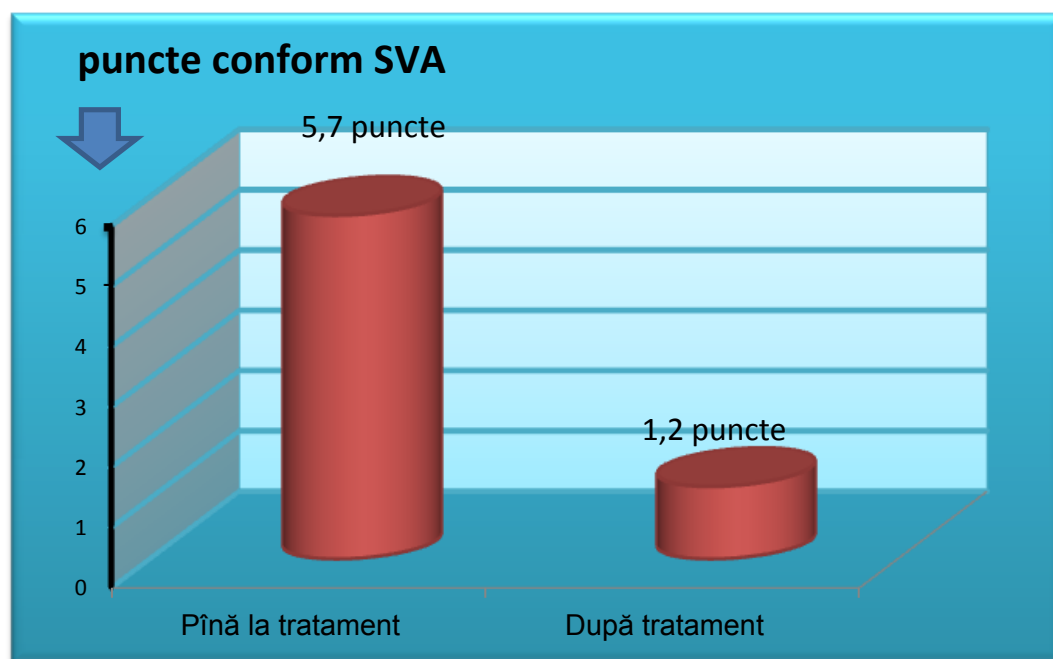


Fig. 4.12. Dinamica intensității fotofobiei pînă la tratament cu sol. Timolol 0,5% și după tratament.

Discuții:

Administrarea topică de Timolol în colir are și efecte sistemice secundare. Bhagey et al. au examinat 547 de chestionare ale pacienților care au prezentat reacții adverse la administrarea soluției Timolol în colir oftalmic. Aproximativ jumătate din numărul celor chestionați au raportat reacții adverse sistemice. Autorii raportează un caz clinic în care aplicarea locală de Timolol în colir oftalmic a avut un efect benefic la o pacientă ce suferea de migrenă episodică [123].

Același grup de autori a publicat cazul unei paciente de 64 de ani cu diagnosticul de migrenă episodică, ce prezenta accese de cefalee de 1-2 ori pe lună, fără aură sau perioadă de prodrom, cu durata cefaleei de 8-12 ore. Cefaleea începea de obicei pe partea dreaptă, devenind apoi generalizată și se asocia cu dureri retroorbitale, fotofobie și greață cu vomă ocazionale. Tratamentul cu Migraleve a fost puțin eficient. Ulterior, pacienta a fost diagnosticată cu hipertensiune intraoculară bilaterală și i-a fost indicată administrarea topică de soluție Timolol maleat 0,5% în ambii ochi. Din această perioadă atacurile migrenoase au dispărut [123].

Beta-blocantele sistemice: Propranolol, Metoprolol, Timolol, Atenolol și Nadolol au fost utilizate ca preparate profilactice pentru prevenirea atacurilor migrenoase. Administrarea sistemică de Propranolol și Timolol s-a dovedit a fi eficientă. Mecanismul de acțiune a beta-blocantelor în atacul migrenos este de stabilizare intrasinaptică a serotoninei la nivelul neuronilor serotoninergici în trunchiul cerebral [110, 111].

M. Etemadifar et al., 2005 au realizat un studiu clinic, în cadrul căruia au examinat 43 de pacienți cu migrenă cronică (7 bărbați și 36 de femei) cu vârsta medie de 34,2 ani și durata medie a maladiei de 9,5 ani, cu 13,1 zile cu cefalee pe lună. Acești pacienți au administrat sol. Timolol 0,5% 1 pic. x 2 ori/zi (în ochiul ipsilateral durerii) timp de 12 săptămâni. În studiu au fost incluși doar pacienții cu tensiune intraoculară normală, cărora li s-a exclus orice altă medicație. Pacienții se prezentau repetat în prima, a 2-a, a 3-a, a 4-a, a 8-a, a 12-a săptămână de studiu pentru monitorizare. S-a constatat că frecvența atacurilor migrenoase, durata și severitatea lor în timpul tratamentului cu sol. Timolol 0,5% administrată topic s-a redus considerabil. Frecvența atacurilor a scăzut la 3,4 pe săptămână. Durata atacurilor a scăzut de la 16,4 ore înainte de tratament la 2,1 ore după tratament. Studii similare nu au fost efectuate de alți autori [146].

Este important de menționat că s-a redus de asemenea intensitatea fotofobiei în timpul accesului migrenos de la $5,7 \pm 0,33$ puncte conform SVA până la $1,2 \pm 0,13$ puncte conform SVA ($p < 0,003$). Dinamica pozitivă în crize migrenoase la instilarea sol. Timolol 0,5% în timpul acestora este evidentă.

Cauza exactă a cefaleei migrenoase este discutabilă, dar diversele ipoteze includ următorii factori: instabilitate vasculară, disfuncția sistemului nervos autonom, unii factori-trigger.

În timp de ultimii 25 de ani au fost făcute progrese importante în tratamentul migrenei, însă ea continuă să fie insuficient diagnosticată și tratată și în prezent. Conform ultimilor studii, triptanii sunt eficienți în tratamentul de atac al migrenei doar în 25% de cazuri [119, 120, 148, 149].

Există numeroase metode de tratament (de profilaxie și în acces), inclusiv folosirea preparatelor din grupul agoniștilor serotoninei, antiinflamatoarelor nesteroidale, alcaloizilor din ergot, narcoticelor, blocantelor receptorilor beta-adrenergici (beta-blocante) etc. [119, 120]. Se consideră că nivelele joase de serotonină pot facilita activarea căilor nociceptive trigeminale la pacienții cu migrenă [150, 151], iar infuziile de serotonină stopează cefalea migrenoasă. Receptorii serotoninici sînt ținta unor numeroase remedii antimigrenoase. Triptanii sînt agoniștii selectivi ai receptorilor serotoninici 1B/1D și acționează la nivelul rafeului dorsal, substanței cenușii periapeductale și nucleului trigeminal caudat [150, 151]. În plus, datele noi sugerează efectul potențial al triptanilor asupra nucleului ventro-postero-medial al talamusului prin mecanisme serotoninergice [152]. Depresia corticală este un mecanism probabil al aurei migrenoase, iar blocarea aurei poate fi obținută prin inhibiția receptorilor 5-HT_{1A} [153].

Un alt remediu eficient în stoparea acceselor migrenoase este dihidroergotamina. Prin acțiunea acestui preparat asupra autoreceptorilor 5-HT_{1A} din nucleul dorsal al rafeului și asupra heteroreceptorilor 5-HT_{1A}, preponderent din hipocamp, dihidroergotamina și metaboliții săi pot inhiba excitabilitatea neurală [154, 155].

O serie de produse farmaceutice sînt folosite pentru profilaxia migrenei, inclusiv preparatele beta-blocante destinate să prevină atacurile migrenoase. La declanșarea atacului migrenos se administrează alte medicamente, indicate pentru a ameliora gravitatea atacului. În ultimii ani tot mai frecvent se utilizează blocantele β -adrenergice în tratamentul de prevenție a atacurilor migrenoase [119]. Beta-blocante au fost inițial considerate eficiente în tratamentul migrenei numai datorită efectului vazodilatator. În prezent, au fost descoperite mecanisme multiple de acțiune ale blocantelor beta -adrenergice, inclusiv inhibarea eliberării ionilor de Na⁺ și de hidroxilare a tirozinei, reducerea ratei de activare a neuronilor noradrenergici din locus coeruleus, modularea receptorilor serotoninici, acțiunea la nivelul nucleului talamic ventroposteromedial și inhibarea procesului de răspândire a depresiei corticale. Blocantele β -adrenergice acționează prin stabilizarea nivelului intrasynaptic de serotonină în neuronii serotoninergici. De aceea, se considera că beta-blocantele, sunt eficiente doar ca în tratamentul profilactic al migrenei și nu în accesul acut de migrenă [119, 120].

Colirul de Timolol a fost utilizat pentru prima dată în 1978 pentru tratamentul glaucomului. Acesta acționează prin reducerea formării umorii apoase și, prin urmare, scade presiunea

intraoculară. Atunci cînd este aplicat în ochi, acționează nu doar la nivel oftalmic, dar și la nivel sistemic fiind absorbit prin mucoasa nazofaringelui. Astfel, concentrația sangvină a preparatului devine terapeutică doar în cîteva minute, însă și efectele provocate de acesta survin mai rapid [109, 124].

Anterior au fost efectuate unele cercetări de determinare a eficienței tratamentului cu colir oftalmic Timolol la pacienții cu migrenă episodică și cu alte forme de cefalee primară, de obicei, pe mici eșantioane de pacienți, sau au fost relatate unele cazuri clinice. În literatura de specialitate lipsesc însă cercetările în care să fie relatată eficiența colirului oftalmic Timolol în acces migrenos pe un eșantion mai mare de pacienți cu migrenă cronică [121, 122, 123].

Acest fapt ne-a motivat să efectuăm un studiu de stabilire a eficienței beta-blocanelor în colir oftalmic la pacienții cu migrenă cronică. Prezentul studiu va facilita elaborarea unor strategii terapeutice noi și individuale pentru această categorie de pacienți.

Timololul este blocantul receptorilor β -adrenergici indicat de obicei în tratamentul glaucomului. Timololul scade tensiunea intraoculară prin scăderea producerii umorii apoase, relaxarea mușchiului dilatator al pupilei ca rezultat al inhibiției activității simpatice la nivel oftalmic [53].

Timolol maleat, altfel numit „Timolol”, este un agent blocant neselectiv al receptorilor beta-adrenergici. În formă orală (de exemplu, Blocadren), este utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale, în prevenția ischemiei acute coronariene și, izolat, în profilaxia crizelor migrenoase [120].

De fapt, sol. Timolol provoacă blocarea receptorilor beta-adrenergici, astfel, micșorînd tensiunea intraoculară. Una din ipotezele patofiziologice importante ale cefaleei migrenoase presupune implicarea primordială a sistemului nervos autonom în cadrul atacului migrenos. Această ipoteză explică eficiența sol. Timolol în atacul migrenos prin blocarea receptorilor beta-adrenergici la nivelul ochilor [109, 111].

Scopul studiului nostru nu a fost micșorarea TIO, deoarece aceasta a fost în limita normei la toți subiecții incluși în studiu, dar eficiența sol. Timolol în stoparea atacului migrenos. Peste o lună a fost măsurată repetat TIO la pacienții incluși în studiu și nu a fost determinată diferență statistică semnificativă dintre valorile TIO la începutul studiului și valorile TIO peste o lună.

Unul din factori ce reduc cefaleea în timpul crizei migrenoase este somnul, deoarece în timpul somnului are loc inhibarea sistemului vegetativ simpatic. Blocarea acestor receptori beta-adrenergici duce la stoparea dilatării arteriale. Timololul stopează agregarea trombocitelor, astfel eliberînd substanțe vasoactive ce provoacă vasoconstricția.

Analiza farmacocinetică a demonstrat, că o picătură de sol. Timolol 0,5% instilată în fiecare

ochi va atinge o concentrație plasmatică de 2 ng / ml în termen de 10 și 15 minute. A fost demonstrat că această concentrație plasmatică a medicamentului este suficientă pentru blocarea a 80% din beta- receptori [109, 124, 161].

Studiile noastre de caz afirmă acest fapt, prin reducerea simptomelor de acces migrenos într-un termen foarte scurt, de câteva minute. Eficiența colirului oftalmic cu beta-blocant este mai mare atunci când picăturile sînt instilate cît mai curînd posibil după debutul simptomelor.

Cazuri clinice

Pacienta A., 33 de ani. *Migrenă episodică rară, catamenială, cu aură vizuală sub formă de fosfene și scotoame intermitente.*

Accesele migrenoase ale pacientei începeau cu aura vizuală, care se prelungea timp de 10-20 de minute, fiind urmate de cefalee unilaterală, greață, vomă, slăbiciune generală, fotofobie și fonofobie. În perioada de 3 luni, din cele 4 atacuri migrenoase, au fost stopate 3 atacuri prin instilarea a cîte 1 pic. sol. Timolol 0,5% în ambii ochi în timpul aurei migrenoase. În atacul care nu a fost stopat, intensitatea cefaleei a scăzut de la 8 puncte pînă la 2 - 3 puncte (după Scala Vizuală Analogică). Pacienta se adresează pentru consultații repetate în fiecare lună, continuînd tratamentul în caz de necesitate.

Pacientul B., 26 de ani. *Migrenă episodică rară, cu aură vizuală sub formă de vedere în mozaic, scotoame intermitente.*

Pacientul suferă de migrenă timp de 11 ani. Ultimul acces de migrenă a survenit spontan și a debutat cu cefalee pulsatilă, cu dureri retrobulbare, care iradiau în ureche și mandibulă. Cefaleea era însoțită de greață și vomă repetată. În acest caz era imposibilă administrarea orală a preparatelor antimigrenoase.

Pacientul a acceptat participarea la studiu și a administrat sol. Timolol 0,5% în ambii ochi în timpul atacului migrenos. Din 8 atacuri desfășurate în perioada studiului, 6 au fost stopate instilînd cîte 1 picătură sol. Timolol 0,5% în ambii ochi doar o singură dată. În cazul celorlalte două atacuri, instilarea sol. Timolol 0,5% în ambii ochi a scăzut intensitatea cefaleei de la 7 puncte SVA pînă la 2 puncte SVA. Pacientul se adresează pentru consultații repetate peste fiecare 3 luni, continuînd tratamentul în caz de necesitate. Reacții adverse ale preparatului nu au fost înregistrate.

4.5. Concluzii la capitolul 4.

1. Pacienții cu migrenă au pragul de fotofobie mai jos în comparație cu persoanele din lotul de referință.
2. Atît pacienții cu migrenă, cît și persoanele sănătoase sînt mai sensibili la lumina unde predomină spectrul albastru, deci aceasta provoacă mai des fotofobie decît lumina unde predomină spectrul galben.
3. Pacienții cu migrenă sînt mai sensibili la figurile – trigger în comparație cu persoanele sănătoase.
4. Subiecții aparent sănătoși, care au simțit disconfort la testul cu figuri – trigger , sînt mai fotosensibili.
5. La aplicarea filtrelor verde și galben, care blochează spectrul albastru al luminii, pragul de fotofobie crește, deci crește și toleranța la lumină. Aceste filtre spectrale reduc fotofobia la pacienții cu migrenă.
6. Filtrele cu transmisie mică a luminii (similare ochelarilor de soare) induc dezadaptarea la lumină, ceea ce intensifică și mai mult fotofobia.
7. Instilarea sol. Timolol 0,5% la debutul primelor semne prevestitoare ale durerii este eficientă în abolirea crizei migrenoase prin reducerea intensității cefaleei.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale:

1. Pacienții cu acces migrenos, care au acuzat dureri oculare pulsatile (TIO OD = $19,79 \pm 1,98$ mm Hg) sau nonpulsatile (TIO OD = $20,45 \pm 1,80$ mm Hg), au valorile tensiunii intraoculare mai mari decât pacienții care nu au acuzat dureri oculare (TIO OD = $13,86 \pm 1,69$ mm Hg); $p < 0,001$, fiind identic la comparare cu cazurile de dureri oculare pulsatile și nonpulsatile, sau pacienții care aveau dureri oculare superficiale (TIO OD = $14,26 \pm 2,59$ mm Hg); $p < 0,001$ la comparare cu cazurile de dureri oculare pulsatile și nonpulsatile.
2. Valorile tensiunii intraoculare în timpul crizei migrenoase la pacienții cu dureri retroorbitale (TIO OD = $20,45 \pm 1,80$ mm Hg) au fost statistic veridic mai mari ($p < 0,05$) în comparație cu valorile tensiunii intraoculare între crize (TIO OD = $19,28 \pm 1,49$ mm Hg).
3. Pacienții cu migrenă sînt mai sensibili la testul cu figuri – trigger (78,3%) în comparație cu persoanele sănătoase (18,3%; $p < 0,001$); subiecții aparent sănătoși, care au sesizat disconfort la acest test, sînt mai fotosensibili ($5,72 \pm 0,57$ lg lx / $6,21 \pm 0,34$ lg lx , $p < 0,001$).
4. Pacienții cu migrenă au pragul de fotofobie mai jos ($2,58 \pm 0,123$ lg lx) în comparație cu subiecții din lotul de referință ($5,52 \pm 0,270$ lg lx) ($p < 0,001$). Filtrele cu transmisie mică a luminii induc dezadaptarea la lumină, ceea ce intensifică și mai mult fotofobia la pacienții cu migrenă ($2,62 \pm 0,12$ lg lx pînă la $2,28 \pm 0,12$ lg lux) ($p < 0,01$).
5. Atît pacienții cu migrenă, cît și persoanele sănătoase sînt mai sensibili la lumina cu predominarea spectrului albastru. La aplicarea filtrului galben, care blochează spectrul albastru al luminii, pragul de fotofobie crește de la $2,58 \pm 0,90$ lg lx pînă la $3,06 \pm 0,197$ ($p < 0,01$) pentru lotul de studiu și de la $5,52 \pm 0,19$ lg lx pînă la $6,43 \pm 0,98$ ($p < 0,01$) pentru lotul de referință, deci crește și toleranța la lumină.
6. Instilarea sol. Timolol 0,5% la debutul primelor semne prevestitoare ale durerii este eficientă în abolirea crizei migrenoase prin reducerea intensității cefaleei de la $7,8 \pm 0,35$ puncte SVA pînă la $2,7 \pm 0,42$ puncte ($p < 0,001$).

7. Problema științifică soluționată în teză constă în aprecierea modificărilor oftalmologice la pacienții cu migrenă, a eficienței sol. Timolol 0,5% (colir) în abolirea accesul migrenos, precum și a eficienței unor filtre spectrale în reducerea fotofobiei, ceea ce permite optimizarea tratamentului și profilaxiei accesului de migrenă.

Recomandări:

1. În cazul pacienților cu migrenă este necesar examenul oftalmologic pentru evidențierea modificărilor oculare legate de această afecțiune.
2. Evitarea de către pacienții cu migrenă a luminii fluorescente cu predominarea spectrului albastru, precum și vizualizarea habituală a imaginilor cu dungi alternante alb-negru.
3. Evitarea folosirii de către pacienții cu migrenă a ochelarilor de soare cu sticlă întunecată, pentru a preveni dezadaptarea și mai precară la lumină.
4. Folosirea lentilelor fotocromatice de culoare galbenă și verde cu scopul de a reduce fotofobia și de a preveni atacul migrenos provocat de lumina puternică.
5. Instilarea, în lipsa contraindicațiilor, a sol. Timolol 0,5% la debutul primelor semne prevestitoare ale durerii, poate fi eficientă în abolirea crizei migrenoase.

BIBLIOGRAFIE

1. The International Classification of headache disorders, 3rd edition. In: Cephalalgia, 2013, vol. 33, nr. 9, p. 629-808.
2. Lipton R.B. et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. In: Neurology, 2007, vol. 68, p. 343-349.
3. Stovner L.J. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 193-210.
4. Stovner L.J. et al. Epidemiology of headache in Europe. In: European Journal of Neurology, 2006, vol. 13, p. 333-345.
5. Evans R.W., Lipton R.B., Silberstein S.D. The prevalence of migraine in neurologists. In: Neurology, 2003, vol. 61, p. 1271-1272.
6. Henry P. et al. Prevalence and clinical Characteristics of migraine in France. In: Neurology, 2002, vol. 59, p. 232-237.
7. Wiendels N.J. et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. In: Cephalalgia, 2006, vol. 26, p. 1434-1442.
8. Moldovanu I. et al. The prevalence of headache disorders in the Republic of Moldova: a population-based study. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 673-678.
9. Moldovanu I., Odobescu S. Migrena cronică asociată cu tulburări vegetative craniene segmentare. În: Acta Neurologica Moldavica. Iași, România, 2004, Vol. 12, No. 1, p. 71-74.
10. Scher A.I. et al. Risk factors for headache chronification. In: Headache, 2008, vol. 48, p. 16-25.
11. Bigal M.E., Lipton R. Concepts and mechanisms of migraine chronification In: Headache, 2008, vol. 48, nr. 1, p. 7-15.
12. Moldovanu I., Dodick D., Odobescu S. Cefaleele, algiile faciale și cervicale. Monografie, Chișinău, Editura centrală, 2007, 522 p.
13. Odobescu S. Migrena cronică și sistemul nervos vegetativ. Chișinău, 2011, 175 p.
14. Odobescu S. Particularitățile stării funcționale a sistemului trigeminal la pacienții cu migrenă cronică și migrenă frecventă investigați prin potențiale evocate somato-senzoriale trigeminale. În: Medicină alternativă: fiziologie clinică și metode de tratament, Revistă Științifico-Practică. Chișinău, 2011, Vol. 16, p.14-27.
15. Rotaru L. ș.a. Asimetria ventriculilor cerebrali laterali la pacienții cu migrenă cronică. Studiu clinic și neuroimagic. În: Anale științifice, 2010, vol. 3, nr. XI, p. 448-453.

16. Odobescu S. Tulburările comorbide frecvente și impactul cefaleelor asupra vieții cotidiene a pacientului în migrena episodică și cronică. În: Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”. Chișinău, 2010, ediția XI, Vol. 3, p. 453-464.
17. Welch K.M. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. In: Headache, 2005, vol. 45, Suppl. 1, p. 25-32.
18. Bigal M.E., Lipton R.B. Modifiable risk factors for migraine progression. In: Headache, 2006, vol. 46, p. 1334-1343.
19. Lashley K.S. Patterns of cerebral integration indicated by scotomas of migraine. In: Arch Neurol. Psychiatry, 1941, vol. 46, p. 331-339.
20. Leão A.A.P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. In: J. Neurophysiol., 1944, vol. 7, p. 359-390.
21. Vincent M.B., Hadjikhani N. Migraine aura and related phenomena: beyond scotomata and scintillations. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 1368-1377.
22. Ringeisen A.L., Harrison A.R., Lee M.S. Ocular and orbital pain for the headache specialist. In: Curr. Neurol. Neurosci. Rep., 2011, vol. 11, nr. 2, p. 156-163.
23. Moskowitz M.A. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. In: Neurology, 1993, vol. 43, p.16-20.
24. Belcastro V. et al. Palinopsia in patients with migraine: a case-control study. In: Cephalalgia, 2011, vol. 31, p. 999-1004.
25. Goadsby P.J. Recent advances in the diagnosis and management of migraine. In: BMJ, 2006, vol. 332, p. 25-29.
26. Dodick D.W. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). In: Cephalalgia, 2009, vol. 29, p. 7-14.
27. Lai T.H., Fuh J.L., Wang S.J. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. In: J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, vol. 80, p. 1116-1119.
28. Tood J. et al. «Benign» Imaging Abnormalities in children and adolescents with headache. In: Headache, 2006, vol. 46, p. 387-398.
29. Rotaru L. Asimetria ventriculară în cadrul asimetriei anatomice și funcționale a creierului. Revista al literaturii. În: Medicină alternativă: fiziologie clinică și metode de tratament, Revistă Științifico-Practică, vol. 16, 2011, p. 58-66.
30. Curca C. et al. Ophthalmic manifestations of chronic migraine. În: Curierul medical, 2014, vol. 57(2), p. 79 -83.

31. Curca C. Retrobulbar pain in migraine – differential diagnosis with other pathologies. În: *Curierul medical*, 2015, vol. 58(1), p. 44 - 48.
32. Cooney B.S. et al. Frequency of magnetic resonance imaging abnormalities in patients with migraine. In: *Headache*. 1996, vol. 36, p. 616-621.
33. Goadsby P.J. Pathophysiology of migraine. In: *Neurol. Clin.*, 2009, vol. 27, p. 335-338
34. Kuller L.H. et al. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: A predictor of stroke. In: *Stroke*, 2004, vol. 35, p. 1821-1825.
35. Mathew N.T., Kailasam J., Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. In: *Neurology*, 2004, vol. 63, p. 848-852.
36. Sarchielli P. et al. Functional 1H-MRS findings in migraine patients with and without aura assessed interictally. In: *Neuroimage*, 2005, vol. 24, p. 1025-1031.
37. Denuelle M. et al. Brainstem and hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. In: *Cephalalgia*, 2004, vol. 24, p. 775-814.
38. Schmitz N. et al. Attack Frequency and Disease Duration as Indicators for Brain Damage in Migraine. In: *Headache*, 2008, vol. 48, nr. 7, p. 1044-1105.
39. Barbanti P. et al., Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. In: *Cephalalgia*, 2002, vol. 22, p. 256-259.
40. Kurth T. et. al. Migraine and risk of cardiovascular disease in women. In: *Jama*, 2006, vol. 296, nr. 3, p. 283-291.
41. Agostoni E. et al. Migraine and Stroke. In: *Neurol Sci*, 2004, suppl. 3, p. 123-125.
42. Sawaya R. et al. Reversible homonymous hemianopia secondary to occipital lobe seizures. In: *Seizure*, 2014, vol. 23, nr. 10, p. 915-917.
43. Lipton R.B. et al. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. In: *Neurology*, 2003, vol. 61, p. 375-382.
44. Peres M. Epidemiology of migraine. In: *The atlas of migraine and other headaches*, 2009, p. 41.
45. Rozen T.D., Fishman R.S. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. In: *Headache*, 2012, vol. 52, p. 99-113.
46. Martinez A. et al. Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. In: *Br. J. Ophthalmol.*, 2008, vol. 92, nr. 8, p. 1069-1075.
47. Tan F.U. Retinal nerve fiber layer thickness is unaffected in migraine patients. In: *Acta Neurol. Scand.* 2005, vol. 112, nr. 1, p. 19-23.

48. Gipponi S. et al. Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in migraine patients. In: *Neurol. Sciences*, 2013, vol. 34, nr. 6, p. 841-845.
49. Corbett J.J. et al. The neurologic evaluation of patients with low-tension glaucoma. In: *Invest. Ophthalmol*, 1985, vol. 26, nr. 8, p.1101-1104.
50. Cursiefen C. et al. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. In: *Am. J. Ophthalmol*, 2000, vol. 129, nr. 1, p.102-104.
51. Астахов Ю.С. и др. Значение мигрени как фактора риска развития первичной открытоугольной глаукомы. В: *Офтальмологические ведомости*, 2010, т. 3, № 2, стр. 1116.
52. Renu A. et al. Current Concepts in the Pathophysiology of Glaucoma. In: *Indian Journal of Ophthalmology*, 2009, vol. 57, nr. 4, p. 257 - 266.
53. Ribhi H. et al. Primary Open-Angle Glaucoma: Diagnostic Approaches and Management. In: *Journal of the National Medical Association*, 2009, vol. 101, nr. 1, p. 46-50.
54. Bendelic E., Curca C. et al. Durerile oculare în timpul crizei migrenoase la pacienții cu migrenă. În: *Materialele Congresului I al Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Ediția I. Chișinău*, 2014, 25-27 septembrie, p. 110-111.
55. Evans R.W. al. The use of questions to determine the presence of photophobia and phonophobia during migraine. In: *Headache*, 2008, vol. 48, p. 395–397.
56. Odobescu S. Tulburările comorbide frecvente și impactul cefaleelor asupra vieții cotidiene a pacientului în migrena episodică și cronică. În: *Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. Chișinău, 2010, ediția XI, Vol. 3, p.453-464.
57. Choi J.Y. et al. Usefulness of a photophobia questionnaire in patients with migraine. In: *Cephalalgia*. 2009, vol. 29, p. 953-959.
58. Drummond P.D., Woodhouse A. Painful stimulation of the forehead increases photophobia in migraine sufferers. In: *Cephalalgia*, 1993, vol. 13, p. 321-324.
59. Vanagaite J. et al. Light-induced discomfort and pain in migraine. In: *Cephalalgia*, 1997, vol. 17, p. 733-741.
60. Trobe J.D. Photophobia in anterior visual pathway disease. In: *J. Neuroophthalmol.*, 2002, vol. 22, p. 1-2.
61. Schmidt T.M., Chen S.K., Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. In: *Trends Neurosci*, 2011, vol. 34, p. 572-580.
62. Chronicle E.P., Mulleners W.M. Visual system dysfunction in migraine: a review of clinical and psychophysical findings. In: *Cephalalgia*, 1996, vol. 16, p. 525-535.

63. Loewenfeld I. The Pupil: Anatomy, Physiology, and Clinical Applications. Detroit: Wayne State University Press, 1993, 1200 p.
64. Fine P.G., Digre K.B. A controlled trial of regional sympatholysis in the treatment of photo-oculodysnia syndrome. In: J. Neuroophthalmol., 1995, vol. 15, p. 90-94.
65. Burstein R., Cutrer M.F., Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. In: Brain, 2000, vol. 123, nr. 8, p. 1703-1709.
66. Nosedá R. et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. In: Nature Neuroscience, 2010, vol. 13, p. 239-245.
67. Kanski J.J., Bowling B. Synopsis of Clinical Ophthalmology. Butterworth-Heinemann Ltd, 2013, 456 p.
68. Raftopoulos R. et al. OCT, Visual Function and MRI Measures in Acute Optic Neuritis: Baseline Data from a Clinical Trial. In: Neurology, 2014, suppl., p. 2-255.
69. Hernández Y. et al. Visual Disorders in Optic Neuromyelitis: Report of Two Cases. In: J. Clin. Exp. Ophthalmol. 2013, suppl. 3, p. 2.
70. Barnard S. Other Optic Nerve Conditions. 2013. 9 p.
71. Pearce J.M. Observations on the blink reflex. In: Eur. Neurol., 2008, vol. 59, p. 221-223.
72. Curcă C. Fenomenul fotofobiei la pacienții cu migrenă și în patologiile oftalmologice. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, 2015, vol. 2(47), p. 69 -73.
73. Ringeisen A.L., Harrison A.R., Lee M.S. Ocular and orbital pain for the headache specialist. In: Curr. Neurol. Neurosci. Rep., 2011, vol. 11, nr. 2, p. 156-163.
74. Barbanti P. et al. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. In: Cephalalgia, 2002, vol. 22, p. 256-259.
75. American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course – Neuro-Ophthalmology, section 5; 2002-2003.
76. Afshan N.A. et al. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in a child with optic disk drusen. In: Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, 2012, p. 207-209.
77. Wang Y. et al. A novel rodent model of posterior ischemic optic neuropathy. In: JAMA ophthalmology, 2013, vol. 131, nr. 2, p. 194-204.
78. Pearce J.M. Observations on the blink reflex. In: Eur. Neurol., 2008, vol. 59, p. 221-223.
79. Schoenfeld M.A. et al. Neural correlates of hysterical blindness. In: Cerebral Cortex, 2011, vol. 21, nr. 10, p. 2394-2398.

80. Fine P.G., Digre K.B. A controlled trial of regional sympatholysis in the treatment of photo-oculodystyria syndrome. In: J. Neuroophthalmol., 1995, vol. 5, p. 90-94.
81. McCann J.D. et al. A novel mechanism for benign essential blepharospasm. In: Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg., 1999, vol. 15, p. 384-389.
82. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. In: Neurophysiol. Clin., 1999, vol. 29, p. 7-38.
83. Yates S.K., Brown W.F. Light-stimulus-evoked blink reflex: methods, normal values, relation to other blink reflexes, and observations in multiple sclerosis. In: Neurology, 1981, vol. 31, p. 272-281.
84. Pearce J.M. Observations on the blink reflex. In: Eur. Neurol., 2008, vol. 59, p. 221-223.
85. Cummings J.L., Gittinger J.W. Central dazzle. A thalamic syndrome? In: Arch. Neurol., 1981, vol. 38, p. 372-374.
86. Marks L. Brightness and equivalent intensity of intrinsic light. In: Vision Res., 1973, vol. 13, p. 371-382.
87. Do M.T., Yau K.W. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. In: Physiol. Rev., 2010, vol. 90, p. 1547-1581.
88. Schmidt T.M., Chen S.K., Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. In: Trends Neurosci., 2011, vol. 34, p. 572-580.
89. Xue T. et al. Melanopsin signalling in mammalian iris and retina. In: Nature, 2011, vol. 479, p. 67-73.
90. Custer P.L., Reistad C.E. Enucleation of blind, painful eyes. In: Ophthalm Plast Reconstr Surg, 2000, vol. 16, p. 326-329.
91. Do M.T., Yau K.W. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. In: Physiol. Rev., 2010, vol. 90, p. 1547-1581.
92. Chen S.K., Badea T.C., Hattar S. Photoentrainment and pupillary light reflex are mediated by distinct populations of ipRGCs. In: Nature, 2011, vol. 476, p. 92-95.
93. Schmidt T.M., Chen S.K., Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. In: Trends Neurosci., 2011, vol. 34, p. 572-580.
94. Xue T. Melanopsin signalling in mammalian iris and retina. In: Nature, 2011, vol. 479, p. 67-73.
95. Nosedá R., Burstein R. Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia. In: Curr. Opin. Neurol., 2011, vol. 4, p. 197-202.
96. Amini A., Digre K., Couldwell W.T. Photophobia in a blind patient: An alternate visual pathway. Case report. In: J. Neurosurg., 2006, vol. 105, p. 765-768.

97. Renna, J.M. et al. Light acts through melanopsin to alter retinal waves and segregation of retinogeniculate afferents. In: *Nature Neuroscience*, 2011, vol. 14, p. 827-829.
98. Kawasaki A., Kardon R.H. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. In: *J. Neuroophthalmol.*, 2007, vol. 27, p. 195-204.
99. Sawaya R. et al. Reversible homonymous hemianopia secondary to occipital lobe seizures. In: *Seizure*, 2014, vol. 23, nr. 10, p. 915-917.
100. Zaidi F.H. et al. Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. In: *Curr. Biol.*, 2007, vol. 17, p. 2122-2128.
101. Rajak S.N. et al. Tinted contact lenses as an alternative management for photophobia in stationary cone dystrophies in children. In: *J. AAPOS*, 2006, vol. 10, p. 336-339.
102. Park W.L., Sunness J.S. Red contact lenses for alleviation of photophobia in patients with cone disorders. In: *Am. J. Ophthalmol.*, 2004, vol. 137, p. 774-775.
103. Good P.A., Taylor R.H., Mortimer M.J. The use of tinted glasses in childhood migraine. In: *Headache*, 1991, vol. 31, p. 533-536.
104. Main A., Vlachonikolis I., Dowson A. The wavelength of light causing photophobia in migraine and tension-type headache between attacks. In: *Headache*, 2000, vol. 40, p. 194-199.
105. Taylor J., Stein J.F. Blue filters can improve migraine symptoms, Dept. Physiology, Anatomy & Genetics, Oxford, 2011, OX1 3PT.
106. Brainard G.C. et al. Sensitivity of the human circadian system to short-wavelength (420-nm) light. In: *J Biol Rhythms*, 2008, vol. 23, p. 379-386.
107. Ophthalmic Optics. Uncut finished spectacle lenses. Fundamental requirements for uncut finished lenses. BS EN ISO 8980:2004.
108. Ophthalmic optics. Spectacle lenses. Fundamental requirements for uncut finished lenses. BS EN ISO 14889:2003.
109. Nieminen T. et al. Ophthalmic timolol: Plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. In: *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 2007, vol. 67, p. 237-245.
110. Sandor P.S. Prophylactic treatment of migraine with beta-blockers and riboflavin: differential effects on the intensity dependence of auditory evoked cortical potentials. In: *Headache*, 2000, vol. 40, nr. 1, p. 30-35.
111. Limmroth V., Michel M.C. The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on beta-adrenoceptor blockers. In: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, vol. 52, nr. 3, p. 237-243.

112. Moulton E.A., Becerra L., Borsook D. An fMRI case report of photophobia: activation of the trigeminal nociceptive pathway. In: *Pain*, 2009, vol. 145, p. 358-363.
113. Malecaze F.J. et al. Abnormal activation in the visual cortex after corneal refractive surgery for myopia: demonstration by functional magnetic resonance imaging. In: *Ophthalmology*, 2001, vol. 108, p. 2213-2218.
114. Burton H. Somatic sensation from the eye. In: Hart WM, editor. *Adler's Physiology of the Eye*. St. Louis: Mosby Year Book, 1992, p. 71-100.
115. Vanagaite Vingen J., Stovner L.J. Photophobia and phonophobia in tension-type and cervicogenic headache. In: *Cephalalgia*, 1998, vol. 18, p. 313-318.
116. Irimia P. et al. Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias. In: *Cephalalgia*, 2008, vol. 28, p. 626-630.
117. Goadsby P.J. Pathophysiology of migraine. In: *Neurol. Clin.*, 2009, vol. 27, p. 335-338.
118. Nosedá R. et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. In: *Nature Neuroscience*, 2010, vol. 13, p. 239-245.
119. Rapoport A.M. Acute treatment of migraine: established and emerging therapies. In: *Headache*, 2012, vol. 52, p. 60-64.
120. Silberstein S.D. Preventive migraine treatment. In: *Neurol. Clin.*, 2009, vol. 27, nr. 2, p. 429-443.
121. Chiam P.J. Topical beta-blocker treatment for migraine. In: *Int Ophthalmol.* 2012, vol. 32, nr.1, p. 85-88.
122. Ishikawa H. et al. A pediatric case of ophthalmoplegic migraine with recurrent oculomotor nerve palsy. In: *Jpn. J. Ophthalmol.*, 2000, vol. 44, nr. 5, p. 576.
123. Bhagey J., James B. Topical timolol prevented migraine attacks. In: *Eye (Lond)*. 2004, vol. 18, nr. 7, p. 751.
124. Shedden A.H., Laurence J., Barrish A. Plasma timolol concentrations of timolol maleate: timolol gel-forming solution (TIMOPTIC-XE) once daily versus timolol maleate ophthalmic solution twice daily. In: *Documenta Ophthalmol.*, 2001, vol. 103, nr. 1, p. 73-77.
125. https://web.archive.org/web/20110707054658/http://www.resourcesmart.vic.gov.au/documents/lux_meter.pdf
126. https://web.archive.org/web/20090508051301/https://www.osha.gov/pls/oshaweb/owadisp.show_document?p_table=STANDARDS&p_id=10630
127. Somers-Yeates R. et al. Shedding light on moths: shorter wavelengths attract noctuids more than geometrids. In: *Biol. Lett*, 2013, vol. 9, p. 376-377.

128. Falchi F. et al. Limiting the impact of light pollution on human health, environment and stellar visibility. In: J. Environ. Manage, 2011, vol. 92, p. 2714-2722.
129. И. Я. Бубис и др., под общ. ред. С. М. Кузнецова и М. А. Окатова, Справочник технолога оптика. Л. Машиностроение. 1983.
130. Aloisi A.M. Gonadal hormones and sex differences in pain reactivity. In: Clin J Pain, 2003, vol. 19, p. 168-174.
131. Lambert G.A., Zagam A.S. The Mode of Action of Migraine Triggers: A Hypothesis. In: Headache, 2009, vol. 49, p. 253-275.
132. Cooper A.D., Josephs K.A. Photophobia, visual hallucinations, and REM sleep behavior disorder in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: a prospective study. In: Parkinsonism Relat Disord, 2009, vol. 15, p. 59-61.
133. Goadsby P.J. et al. Neurobiology of migraine. In: Neuroscience, 2009, vol. 161, p. 327-341.
134. Akerman S., Holland P.R., Goadsby P.J. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. In: Nat. Rev. Neurosci., 2011, vol. 12, p. 570-584.
135. Evans R.W., Jacobson D.M. Transient anisocoria in a migraineur. In: Headache, 2003, vol. 43, p. 416-418.
136. Vincent M.B., Hadjikhani N. Migraine aura and related phenomena: beyond scotomata and scintillations. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 1368-1377.
137. Ambrosini A. et al. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. In: Cephalalgia, 2003, vol. 23 (Suppl.1), p.13.
138. American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course – Neuro-Ophthalmology, section 5; 2002-2003.
139. Ringeisen A.L., Harrison A.R., Lee M.S. Ocular and orbital pain for the headache specialist. In: Curr. Neurol. Neurosci. Rep, 2011, vol. 11, nr. 2, p. 156-163.
140. Dafer R.M., Jay W.M. Headache and the eye. In: Curr. Pain Headache Rep., 2008, vol. 12, nr. 4, p. 296-304.
141. Barbanti P. et al. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. In: Cephalalgia, 2002, vol. 22, p. 256-259.
142. Shirani A., St Louis E.K. Illuminating rationale and uses for light therapy. In: J. Clin. Sleep Med., 2009, vol. 5, p. 155-163.
143. Kelman L., Rains J.C. Headache and sleep: examination of sleep patterns and complaints in a large clinical sample of migraineurs. In: Headache, 2005, vol. 45, nr. 7, p. 904-910.
144. Kanski J.J., Bowling B. Synopsis of Clinical Ophthalmology. Butterworth-Heinemann Ltd, 2013, 456 p.

145. Barnard S. Other Optic Nerve Conditions. 2013. 9 p.
146. Etemadifar M., Abedi M.R. The preventive Role of Topical Timolol in Treatment of Migraine Headaches. In: Journal of Research in Medical Sciences, 2005, vol. 10, nr. 5, p. 288-291.
147. Choi J.Y. et al. Usefulness of a photophobia questionnaire in patients with migraine. In: Cephalalgia, 2009, vol. 29, p. 953-959.
148. Podoll K., Robinson D. Migraine Art - The Migraine Experience from Within. North Atlantic Books, Berkeley, California 2009, p. 175-250.
149. Afridi S.K. et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. In: Brain, 2005, vol. 128, p. 932-939.
150. Shields K.G., Goadsby P.J. Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: a migraine target? In: Neurobiol. Dis., 2006, vol. 23, p. 491-501.
151. Hamel E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 1293-1300.
152. Heinricher M.M. et al. Descending MC - AVL of nociception: specificity, recruitment and plasticity. In: Brain Res. Rev., 2009, vol. 60, p. 214-225.
153. Lipton R.B. et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. In: Neurology, 2016, vol. 87, nr. 5, p. 529-538.
154. Wilkins A.J., Evans B.J. Visual stress, its treatment with spectral filters, and its relationship to visually induced motion sickness. In: Appl. Ergon., 2010, vol. 41, nr. 4, p. 509-515.
155. Coutts L. et al. Time course of the haemodynamic response to visual stimulation in migraine, measured using near-infrared spectroscopy. In: Cephalalgia, 2012, vol. 32, nr. 8, p. 621-629.
156. Gaby A.R. Red lenses relieve migraines. In: Townsend Letter for Doctors and Patients, 2055:26. Academic OneFile. Web. 16 Aug. 2016
157. Digre K.B., Brennan K.C. Shedding light on photophobia. In: J. Neuroophthalmol., 2012, vol. 32, nr. 1, p. 68-81.
158. Lešták J, Tintěra J. Functional Magnetic Resonance Imaging in Selected Eye Diseases. In: Cesk Slov. Oftalmol. 2015, vol. 71, nr. 3, p. 127-133.
159. Curca C. et al. Efficiency of application topical timolol 0.5% prevented migraine attacks. În: Curierul medical, 2014, vol. 57, nr. 3, p. 101-103.
160. <http://typetoy.com/image/60315850312>
161. <http://intranasal.net/overview/fistpassmetabolism.jpg>

CHESTIONAR AL PACIENȚILOR CU MIGRENĂ

Data completării Nume, prenume

Vîrsta (ani)

Sexul: A. Bărbat B. Femeie

I. *Date generale*

1. Tipul migrenei: 1. Migrenă cronică 2. Migrenă episodică frecventă 3. Migrenă episodică rară
2. Cîte zile pe lună aveți durere de cap? -----
3. Numărul de zile pe lună cu durere de cap: 1. foarte puternică (10 p) ____ 2. puternică (7-9 p) ____

3. moderată (4-6 p) ____ 4. ușoară (1-3 p) ____
4. Cît de intense sînt durerile de cap? 1....2....3....4....5....6....7....8....9....10
5. Tipul durerii de cap: 1. Pulsatilă; 2. de constrîngere; 3. de frigere; 4. sîcîitoare.
6. Agravarea durerilor de cap la efort fizic obișnuit: 1. Da 2. Nu
7. Agravarea durerilor de cap la lumină (fotofobie): 1. Da 2. Nu
8. Cît de intensă este fotofobia? 1....2....3....4....5....6....7....8....9....10
9. Prezența fotofobiei în perioada dintre crizele migrenoase: 1. Da 2. Nu
10. Purtați ochelari de soare în timpul crizelor migrenoase? 1. Da 2. Nu
11. Agravarea durerilor de cap la sunete (fonofobie): 1. Da 2. Nu
12. Grețuri în timpul crizei migrenoase: 1. Da 2. Nu
13. Secreție nazală/ senzație de nară înfundată: 1. Da 2. Nu
14. Lacrimație în timpul crizei migrenoase: 1. Da 2. Nu
15. Lacrimația este: 1. Unilaterală 2. Bilaterală
16. Localizarea cefaleei: 1. frontală D, S; 2. parietală D, S; 3. temporală D, S; 4. occipitală D, S; 5. bilaterală; 6. alternarea părților
17. Prezența aurei vizuale în timpul crizei migrenoase: 1. Da 2. Nu
18. Localizarea cefaleei: 1. Unilaterală 2. Bilaterală
19. Aveți dureri în ochi în timpul durerilor de cap? 1. Nu 2. OD sau OS 3. OU
20. Congestie conjunctivală în timpul crizei migrenoase: 1. Da 2. Nu
21. Ticuri musculare ale regiunii orbitei în timpul crizei migrenoase: 1. Da 2. Nu
22. Tipul durerilor oculare: 1. Lipsa durerilor 2. Dureri retroorbitale 3. Dureri superficiale

23. Aură vizuală sub formă de: 1. Fotopsii 2. Zigzaguri 3. Linii 4. Sfere 5. Scotoame 6. Micropsie 7. Macropsie 8. Metamorfopsii 9. Viziune mozaic 10. Agnozie vizuală 11. Hemianopsie
24. Ptoză în timpul durerii de cap: 1. Da 2. Nu

Tensiunea intraoculară

în criză

interictal

Examinarea pacientului cu fotofobie

1. Pragul de fotofobie cu lumina galbenă (bec 2700 K) OD = OS = OU =
2. Pragul de fotofobie cu lumina albastră (bec 6500 K) OD = OS = OU =
3. Determinați pragul fotofobiei la aplicarea filtrelor spectrale:

F1 F2 F3 F4 F5

4. Alegeți filtru cu care vă simțiți mai confortabil:

1. F1 (transparent) 2. F2 (albastru) 3. F3 (verde) 4. F4 (galben) 5. F5 (roșu)

5. Testul cu baghete : 1. pozitiv 2. negativ

6. Testul cu filtru neutral F6 de dezadaptare:

7. Câte zile pe lună aveți dureri de cap după tratament cu sol. Timolol 0,5% sau / și ochelari spectrali? -----

8. Cât de intense sînt durerile de cap după tratament cu sol. Timolol 0,5% sau / și ochelari spectrali?
1....2....3....4....5.....6....7....8....9....10

9. Cât de intensă este fotofobia după tratament cu sol. oftalmică Timolol 0,5% sau / și ochelari spectrali? 1...2....3....4....5.....6....7....8....9....10

ACORD INFORMAT

Eu, subsemnatul (numele), confirm că:

- am citit și înțeles formularul de informare (numărul versiunii și data acestuia);
- știu că participarea mea în acest studiu este voluntară și că oricînd mă pot retrage din studiu, fără a explica motivele retragerii;
- știu că retragerea mea din studiu nu-mi va afecta în niciun fel dreptul la asistență medicală ulterioară;
- înțeleg că datele mele personale (inclusiv cele medicale) pot fi examinate în regim de confidențialitate de către cei care monitorizează studiul, comitetul de etică al cercetării, de către autoritățile de reglementare din domeniu.

ACCEPT SĂ PARTICIP LA STUDIUL: „Manifestările oftalmologice la pacienții cu migrenă cronică”

Numele participantului (sau al reprezentantului legal) la cercetare și semnătura

Anexa 2.

AGENȚIA DE STAT
PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ
A REPUBLICII MOLDOVA



F-01-B1-026-1-02-0307
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

DIRECȚIA BREVETE

AGEPI
IDNO 1015601000112

УПРАВЛЕНИЕ ПАТЕНТОВ

nr. 704
din 2016 01. 25.

VOZIANU Maria, IP USMF "N. Testemițanu",
bd. Ștefan cel Mare și Sfânt 165,
MD-2004, Chișinău, Republica Moldova

HOTĂRÂRE

nr.8314 din 2016-01-22

În urma examinării dosarului cererii de brevet de invenție de scurtă durată:

- (21) nr. depozit: s 2015 0138
- (22) data depozit: 2015.10.01
- (54) titlul: **Metodă de tratament al atacului migrenos la pacienții cu migrenă episodică**

și în temeiul art. 52(3) din Legea nr. 50/2008 privind protecția invențiilor, Direcția Brevete,
Secția Examinare

HOTĂRĂȘTE

Acordarea brevetului de invenție de scurtă durată conținând următoarele date:

- (13) Y
- (51) Int.Cl: **A61K 31/5377** (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
- (21) s 2015 0138
- (22) 2015.10.01
- (71)(73) IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE
TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD
- (72) ȘCERBĂȚIUC Cristina, MD; BENDELIC Eugen, MD; MOLDOVANU Ion, MD
- (74) VOZIANU Maria
- (54) **Metodă de tratament al atacului migrenos la pacienții cu migrenă episodică**

Str. Andrei Doga nr. 24/1, MD-2024, Chișinău, Republica Moldova
Tel.: +(373) 2240-05-13, +(373) 2240-05-11, fax: +(373) 2244-01-19
www.agepi.gov.md, e-mail: office@agepi.gov.md

Ул. Андрей Догы, 24/1, М/Л-2024, Кишинев, Республика Молдова
Тел.: +(373) 2240-05-13, +(373) 2240-05-11, факс: +(373) 2244-01-19
www.agepi.gov.md, e-mail: office@agepi.gov.md

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
INSTITUTUL DE NEUROLOGIE
ȘI NEUROCHIRURGIE



REPUBLIC OF MOLDOVA
MINISTRY OF HEALTH
Public Medical Institution
INSTITUTE OF NEUROLOGY
AND NEUROSURGERY

MD-2028, mun. Chișinău, str. Korolenco nr.2
Tel. +373 22 829001; +373 22 737203; Fax: +373 22 723259;
www.inn.md; e-mail: imspinn@yahoo.com; imspinn.md@gmail.com; inn@ms.md

ACT DE IMPLEMENTARE

nr.3/12.2014 din 23.12.2014

a rezultatelor cercetării științifico-practice ale doctorandei catedrei de Oftalmologie

Cristina ȘCERBATIUC

1. Denumirea propunerii de implementare: *Aplicarea metodei de evaluare a fotosensibilității la pacienții cu migrenă asociată cu fotofobie.*
2. De către cine și când a fost propusă: Cristina Șcerbatiuc 15.12. 2014
3. Unde a fost implementată: IMSP INN
4. Data implementării: 23.12.2014
5. Numărul investigațiilor: 100 de pacienți cu migrenă
6. Rezultatele folosirii metodei: Ameliorarea procesului de diagnostic și management al pacienților cu migrenă asociată cu fotofobie. Metoda este adresată oftalmologilor și neurologilor.
7. Eficiența implementării: Metoda permite evaluarea detaliată a pragului de fotofobie la pacienții cu migrenă.
8. Este recomandată: Persoanelor cu migrenă asociată cu fotofobie; persoanelor cu fotofobie de altă geneză.

Director adjunct știință și inovare,
d.h.ș.m., prof. univ.



Valeriu TIMIRGAZ

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
INSTITUTUL DE NEUROLOGIE
ȘI NEUROCHIRURGIE



REPUBLIC OF MOLDOVA
MINISTRY OF HEALTH
Public Medical Institution
INSTITUTE OF NEUROLOGY
AND NEUROSURGERY

MD-2028, mun. Chișinău, str. Korolenco nr.2
Tel. +373 22 829001; +373 22 737203; Fax. +373 22 723259;
www.inn.md; e-mail: imspinn@yahoo.com; imspinn.md@gmail.com; inn@ms.md

ACT DE IMPLEMENTARE

nr.4/12.2014 din 15.12.2016

a rezultatelor cercetării științifico-practice ale doctorandei catedrei de Oftalmologie

Cristina ȘCERBATIUC

1. Denumirea propunerii de implementare: *Aplicarea metodei de tratament al accesul de migrenă cu sol. Timolol 0,5% (colir oftalmic).*
2. De către cine și când a fost propusă: Cristina Șcerbatiuc 15.12. 2014
3. Unde a fost implementată: IMSP INN
4. Data implementării: 23.12.2014
5. Numărul investigațiilor: 50 de pacienți cu migrenă
6. Rezultatele folosirii metodei: Metodă de tratament abordiv a atacului migrenos la pacienți cu migrenă episodică. Metoda este adresată oftalmologilor și neurologilor.
7. Eficiența implementării: Metoda permite ameliorarea acceselor migrenoase cu minimalizarea riscurilor de reacții adverse la medicament.
8. Este recomandată: Persoanelor cu migrenă episodică frecventă și rară.

Director adjunct știință și inovare,
d.h.ș.m., prof. univ.



Valeriu TIMIRGAZ

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
INSTITUTUL DE NEUROLOGIE
ȘI NEUROCHIRURGIE



REPUBLIC OF MOLDOVA
MINISTRY OF HEALTH
Public Medical Institution
INSTITUTE OF NEUROLOGY
AND NEUROSURGERY

MD-2028, mun. Chișinău, str. Korolenco nr.2
Tel. +373 22 829001; +373 22 737203; Fax.+373 22 723259;
www.inn.md; e-mail: imspinn@yahoo.com; imspinn.md@gmail.com; inn@ms.md

ACT DE IMPLEMENTARE

nr.5/12.2014 din 23.12.2014

a rezultatelor cercetării științifico-practice ale doctorandei catedrei de Oftalmologie

Cristina ȘCERBATIUC

1. Denumirea propunerii de implementare: *Aplicarea metodei de tratament cu lentile spectrale în ameliorarea fotofobiei la pacienții cu migrenă.*
2. De către cine și când a fost propusă: Cristina Șcerbatiuc 15.12. 2014
3. Unde a fost implementată: IMSP INN
4. Data implementării: 23.12.2014
5. Numărul investigațiilor: 40 de pacienți cu migrenă
6. Rezultatele folosirii metodei: Metodă de ameliorare a fotofobiei la pacienții cu migrenă cronică. Metoda este adresată oftalmologilor și neurologilor.
7. Eficiența implementării: Metoda permite ameliorarea stării pacienților cu fotofobie.
8. Este recomandată: Persoanelor cu migrenă cronică.

Director adjunct știință și inovare,
d.h.ș.m., prof. univ.



Valeriu TIMIRGAZ

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Cristina Șcerbatiuc, declar pe proprie răspundere că materialele 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.

Cristina Șcerbatiuc

Semnătura

Data

CV-ul AUTORULUI

Numele de familie, prenumele ȘCERBATIUC CRISTINA

Data, locul nașterii 14.01.1983, Republica Moldova, Chișinău

Cetățenia Republica Moldova



Studii:

- 2011 - 2014 – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Catedra Oftalmologie, doctorat
- 2006 - 2010 – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Catedra Oftalmologie, rezidențiat
- 2000 - 2006 – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Facultatea Medicină Generală
- 1989 - 2000 – școala medie, orașul Chișinău

Stagii:

1. Postgraduate Ophthalmologic course on Glaucoma. Department of Ophthalmology, Charles University Prague, Czech Republic; 30.08.2012 – 06.09.2012.
2. SOE GRAND 2013, Clinica Oculistica – Università Di Genova, Direttore Prof. Carlo E. Traverso; 15.06. 2013 – 15.07.2013.
3. SOE GRAND 2015, University of Thessaly, Department of Ophthalmology, Mezourlo, Larissa, Greece; 22.06.2015 – 20.06.2015.

Domeniile de interes științific:

Manifestări oftalmologice ale migrenei și ale sclerozei multiple, particularitățile sdr. chiasmatic.

Activitatea profesională:

2015 – prezent – asistent la Catedra de Oftalmologie, USMF „N. Testemițanu”.

Participări în proiecte științifice naționale și internaționale:

1. Proiect VISION 2020 – RAAB „Rapid Assessment of Avoidable Blindness plus Diabetic Retinopathy in Moldova”, mai - iulie 2012, executor.
2. ERT, Medimmun LLC, ophthalmologist in training, executor.

Lucrări științifice și științifico-metodice publicate: 8 publicații la tema tezei, articole în reviste de circulație națională, inclusiv 4 publicații de autor, o teză la conferință științifică internațională, o hotărâre pentru acordarea brevetului de invenție de scurtă duratăe.

Cunoașterea limbilor (limba de stat și limbile străine – cu indicarea gradului de cunoaștere):

Româna – maternă, rusa – fluent, engleza – bine.

Date de contact (adresă, telefon, e-mail):

Catedra Oftalmologie, USMF „N. Testemițanu”.

Tel. fix: (+373) 22 45 77 29

Tel. mob: (+373) 79 091 847

e-mail: ccrist@mail.ru.