

Strokovni prispevek/Professional article

# ANALIZA ŽIVČNO-ŽILNE SKLOPITVE PRI BOLNIKIHZ MIGRENO

ANALYSIS OF NEUROVASCULAR COUPLING IN MIGRANEOURS

---

 Marjan Zaletel
 

---

Klinični oddelek za nevrologijo, Nevrološka klinika, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2004-10-12, sprejeto 2004-12-01; ZDRAV VESTN 2005; 74: 83-8

**Ključne besede:** transkranialni Doppler; vidni evocirani potenciali; vidni kontrast migrena

**Izvleček** – Izhodišča. Iz dosedanjih študij ni znano, ali je živčno-žilna sklopitev pri bolnikih z migreno v času brez migrenskih napadov spremenjena. Zato smo v študiji skušali ugotoviti, ali se povezava med vidnimi evociranimi možganskimi odgovori krvnega pretoka (VEOP) in vidnimi evociranimi potenciali (VEP) razlikuje od povezave pri zdravih preiskovancih.

**Metode.** V raziskavo smo vključili 30 zdravih preiskovancev in 30 bolnikov z migreno. Srednjo arterijsko hitrost v levi srednji možganski arteriji in desni zadnji možganski arteriji smo merili z ultrazvočno transkranično doplersko preiskavo. VEP smo izmerili iz zatilnih odvodov. Električno nevronska aktivnost smo spreminjali s spreminjanjem vidnega kontrasta.

**Rezultati.** VEP in VEOP so bili tako pri zdravih preiskovancih ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ) kot pri bolnih z migreno ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ) zmerno statistično pomembno povezani. Naklon regresijske premice je bil pri bolnikih z migreno  $b = 0,88$  ( $SE = 0,07$ ) in pri zdravih preiskovancih  $b = 0,55$  ( $SE = 0,08$ ). Razlika med naklonoma je bila statistično pomembna ( $p = 0,04$ ).

**Zaključki.** Na temelju rezultatov smo zaključili, da je živčno-žilna sklopitev pri bolnikih z migreno v času brez napadov aktivnejša kot pri zdravih preiskovancih.

## Uvod

Patofiziologija migrene ni znana. Obstajajo številne teorije oziroma hipoteze o njenem nastanku. Najpomembnejše izmed njih so: žilna teorija, teorija razširjajoče se depresije možganske skorje in teorija nevrogenega vnetja (1). Znane so tudi kombinacije teh teorij. Nobena od njih ni dokončno dokazana, večina pa jih govori o žilnih ali živčnih mehanizmih bodisi ločeno ali v kombinaciji. Zato se poraja domneva, da je živčno-žilna sklopitev, tj. pojem, ki opredeljuje značilnost povezave med možganskim pretokom in živčno aktivnostjo, pri bolnikih z migreno spremenjena. V primeru aktivnejše živčno-žilne sklopitve se regionalni možganski krvni pretok ob enaki spremembi živčne aktivnosti bolj poveča kot pri zdravih preiskovancih oziroma manj poveča, če je živčno-žilna sklopitev manj aktivna.

**Key words:** transcranial Doppler; visual evoked potentials; visual contrast; migraine

**Abstract** – Background. According to recent data it is not clear whether neurovascular coupling is disturbed in migraineurs during headache free period. The aim of our study was to establish whether the relationship between visually evoked cerebral blood flow responses (VEFR) and visual evoked potentials (VEP) is changed in migraineurs during headache free period.

**Methods.** The records were made from 30 healthy volunteers and 30 migraine patients. The mean arterial velocity in the left middle cerebral artery and the mean arterial velocity in right posterior cerebral artery were monitored by using transcranial Doppler ultrasound. The VEP were recorded from occipital leads. Neuronal activity was changed by changing visual contrast.

**Results.** We found that significant and moderate relationship between the VEP and the VEFR ( $r = 0.66$ ;  $p < 0.01$ ) in healthy subjects and in migraineurs as well ( $r = 0.63$ ;  $p < 0.01$ ). The difference between the regression slopes of the healthy subjects ( $b = 0.55$ ) and the patients with migraine ( $b = 0.88$ ) was significant ( $p = 0.04$ ).

**Conclusions.** We concluded that neurovascular coupling in migraineurs during headache free period is more active than in healthy subjects.

Živčno-žilne sklopitve pri migreni niso proučevali niti med migrenskim napadom niti zunaj njega. Pač pa so pri bolnikih z migreno posebej raziskovali živčno aktivnost možganske skorje in regionalni možganski krvni pretok v času brez migrenskega napada. Z ultrazvočno transkranično doplersko preiskavo (TCD) so merili vidne evocirane možganske odgovore hitrosti krvnega pretoka (VEOP) med odpiranjem in zapiranjem oči (2). Ugotovili so, da so VEOP pomembno večji pri bolnikih z migreno v primerjavi z zdravimi preiskovanci. Tudi novejša študija s TCD je potrdila te rezultate (3). Visoke vrednosti VEOP so izmerili tudi v raziskavi, ki je sicer proučevala učinek sumatriptana na VEOP pri bolnikih z migreno (4). VEOP so se po vnosu sumatriptana nekoliko zmanjšali, vendar ne statistično pomembno. Raziskav, ki so proučevale VEOP pri bolnikih z migreno v času brez napada, je sicer malo, a vsi rezultati kažejo, da so VEOP takrat povečani.

Več kliničnih raziskav je proučevalo živčno aktivnost vidne skorje z vidnimi evociranimi potenciali (VEP) pri bolnikih z migreno brez migrenskega napada. Nekatere študije so ugotovile večje amplitude VEP pri bolnikih z migreno kot pri zdravih preiskovancih (5). Ugotovili so tudi, da so amplitude VEP povečane tako pri bolnikih z migreno z avro kot tudi pri tistih brez avre (6). Med skupinama ni bilo pomembnih razlik v amplitudah VEP. Le-te so bile še posebno visoke, če so VEP merili prvih 10 dni po migrenskem napadu. Druge študije niso potrdile, da imajo bolniki z migreno večje VEP kot zdravi preiskovanci (7, 8). Študije z VEP niso enotne, zato ni jasno, ali je živčna aktivnost pri bolnikih z migreno v času brez migrenskega napada povečana ali normalna. Pri bolnikih z migreno je lahko regionalni možganski krvni pretok povečan zaradi povečane živčne aktivnosti ali aktivnejše živčno-žilne sklopitve ali obojega. V predhodni študiji smo ugotovili, da so VEP in VEOP pri zdravih preiskovancih medsebojno linearno pozitivno povezani in da nam lahko naklon povezave služi kot parameter aktivnosti živčno-žilne sklopitve (9). Zato smo v pričujoči raziskavi testirali hipotezo, da je pri bolnikih z migreno v času brez migrenskih napadov naklon pozitivne povezave med VEP in VEOP večji kot pri zdravih preiskovancih.

## Preiskovanci in metode

### Preiskovanci

V klinični raziskavi je sodelovalo 30 zdravih preiskovancev in 30 bolnikov z migreno obeh spolov. Povprečna starost v prvi skupini je bila  $38,0 \pm 9,6$  (od 22 do 55) let, v drugi pa  $36,6 \pm 10,4$  leta (od 19 do 51 let). Med normalnimi preiskovanci in bolniki z migreno nismo ugotovili statistično pomembnih razlik v starosti ( $p = 0,58$ ) in v deležu žensk ( $p = 0,97$ ). Med zdrave preiskovance smo uvrstili vse, ki niso imeli nikakršnih težav in niso navajali kroničnega glavobola na ciljano vprašanje. Imeli so normalen nevrološki in internistični klinični status ter angiostenozični izvid vratnih arterij. Migreno smo diagnosticirali po merilih mednarodnega združenja za glavobol (merila IHS) (10). Skupino bolnikov z migreno smo razdelili v dve podskupini, in sicer so v skupino bolnikov z migreno brez avre in z migreno z avro. V prvi podskupini je bilo 16 preiskovancev povprečne starosti  $35,2 \pm 10,7$  (od 19 do 51) let. Od tega jih je bilo 6 moških in 10 (62%) žensk. V drugi podskupini je bilo 14 preiskovancev povprečne starosti  $38,2 \pm 10,1$  (od 21 do 50) let. Od tega so bili 4 moški in 10 (71%) žensk. Analiza variance (ANOVA) ni pokazala razlike v starosti med zdravimi preiskovanci, bolniki z migreno brez avre in z migreno z avro ( $p = 0,61$ ).

### Osnovne meritve

Srednjo arterijsko hitrost ( $v_m$ ) v žilah na bazi lobanje smo merili s TCD. Sondo 2MHz smo s posebnim nosilcem namestili nad senčnična akustična okna. Skozi levo akustično okno smo spremljali  $v_m$  v srednji možganski arteriji ( $v_m$  ACM), skozi desno pa  $v_m$  v desni zadnji možganski arteriji ( $v_m$  ACP). Vedno smo snemali arterijsko hitrost krvi v P2 segmentu zadnje možganske arterije. Uporabili smo TCD Multi-Dop X4 (DWL, Sipplingen, Nemčija). Sočasno smo spremljali srednji arterijski tlak (SAT) z merilnikom za kontinuirano merjenje krvnega tlaka (Colin 7000, Komaki-City, Japonska). Koncentracijo ogljikovega dioksida v izdihanem zraku ( $End\text{-}tidal\ CO_2 - Et\text{-}CO_2$ ) smo merili z infrardečim kapnografom (Capnodig, Draege, Lübeck, Germany). Srčno frekvenco (SF) smo določili z računalniškim programom TCD8 iz doplerskega signala. Vidne evocirane potenciale s celotnim poljem smo odjemali z elektrodami Ag/AgCl. Elektrode smo postavili po navodilih Mednarodnega združenja za klinično nevrofiziologijo (11). Uporabili smo tri aktivne elektrode. Elektrodo Oz smo postavili

nad inion. Razdalja od iniona je znašala 10% razdalje med inionom in nazionom. Elektrodi O1 in O2 smo postavili levo in desno od iniona. Razdalja vsake elektrode od iniona je znašala 10% obsega glave. Referenčno elektrodo Fz smo namestili frontalno od verteksa. Razdalja od verteksa je znašala 20% razdalje med inionom in nazionom. Signal smo okrepili z ojačevalnim sistemom, ki je imel linearni frekvenčni odgovor med 1 in 250 Hz, in ojačenje 1:120.000. Signal se je prikazoval na osciloskopu. Čas analize je bil 600 ms. Občutljivost sistema je bila  $10 \mu V$ /razdelek. Signal smo digitalizirali in vodili v računalniku za povprečevanje. Pred zapisom na računalniški disk smo povprečili 100 ciklov in jih prikazali na osciloskopu.

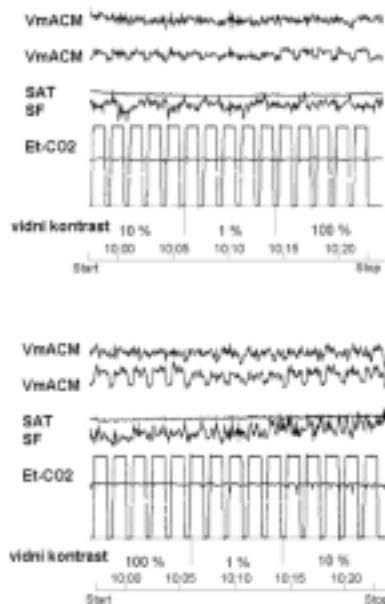
### Potek poskusa

Poskus je potekal v temnem, zvočno in električno izoliranem prostoru. Njegov potek smo preiskovancu natančno razložili. Preiskovanec je med izvajanjem sedel v udobnem naslonjaču, ki je bil oddaljen 1m od računalniškega zaslona, na katerem se je prikazoval vidni dražljaj. Vidni kot je znašal 22°. Preiskovanec je vseskozi gledal rdečo točko na zaslonu. Na naš ukaz je odpiral in zapiral oči.

Za svetlobni dražljaj smo uporabili šahovnico. Prostorska frekvenca je bila 1,6 cikla na stopinjo. Povprečna svetilnost šahovnice je bila  $28 \text{ cd/m}^2$  in se med poskusom ni spreminjala. Spreminjali pa smo kontrast šahovnice. Uporabili smo 100-, 10- in 1-odstotni kontrast. Vidni kontrast smo opredelili po enačbi  $K = (L_{\text{belo}} - L_{\text{črno}}) / (L_{\text{belo}} + L_{\text{črno}})$ .

Bolnike smo ciklično dražili. Dolžina ciklusa je bila 100 s. Razdeljen je bil v dve fazi, v prvi je imel preiskovanec odprte oči (faza odprtih oči), v drugi pa zaprte oči (faza zaprtih oči). Faza odprtih oči je trajala 70 s, zaprtih pa 30 s. Ves čas ciklusa smo merili  $v_m$  ACM,  $v_m$  ACP, SAT, SF in  $Et\text{-}CO_2$ . Fazo odprtih oči smo razdelili na podcikluse, ki so trajali po 700 ms. Vsak podciklus je imel še dve fazi: v prvi se je prikazovala šahovnica (faza šahovnice) in je trajala 200 ms; v drugi se je prikazoval enostavni dražljaj enake povprečne svetilnosti kot šahovnica. Ta faza je trajala 500 ms. VEP smo snemali v fazi šahovnice. Cikluse smo pri vsakem kontrastu petkrat ponovili.

Multimodalni zapis so sestavljali naslednji signali:  $v_m$  ACM,  $v_m$  ACP, SAT, SF in  $Et\text{-}CO_2$  (sl. 1). Shranili smo ga na računalnik in naknadno obdelali z računalniškim programom TCD8. Ta namreč omogoča oceno povprečne amplitude signalov na multimodalnem zapisu z metodo povprečnega integrala. Tako smo določili povprečne integrale za  $v_m$  ACM,  $v_m$  ACP, SAT, SF in  $Et\text{-}CO_2$  za obdobje pred draženjem (osnovne razmere) in za vsako fazo odprtih oči pri 1-, 10- in 100-odstotnem vidnem kontrastu ter za vsakega posebej izračunali pet povprečnih amplitud. Nato smo izračunali povpreček petih meritev za  $v_m$  ACM,  $v_m$  ACP, SAT, SF in  $Et\text{-}CO_2$  faze odprtih oči 1-, 10- in 100-odstotnega vidnega kontrasta. Dobili smo  $v_m$  ACM,  $v_m$  ACP, SAT, SF in  $Et\text{-}CO_2$  1-, 10- in 100-odstotnega vidnega kontrasta. Na računalniškem disku smo jih shranili v obliki povprečenj 100 VEP, ki smo jih naknadno analizirali. Najprej smo sežeteli vsa povprečenja, ki smo jih izmerili pri določenem vidnem kontrastu. Tako smo dobili VEP, ki je vseboval do 500 povprečenj. S podprogramom smo določili povprečno absolutno amplitudo signala VEP. Povprečno absolutno amplitudo za VEP 1-, 10- in 100-odstotnega vidnega kontrasta smo izračunali v intervalu od 50 do 200 ms. Za statično analizo smo uporabili računalniški program SPSS. Z analizo variance za ponavljajoče se meritve (ANOVA) smo analizirali razlike med več kot dvema skupinama odvisnih spremenljivk. S parnim t-testom smo analizirali razlike med dvema skupinama odvisnih spremenljivk. S Studentovim t-testom smo analizirali razlike med dvema skupinama neodvisnih spremenljivk. Z linearno regresijsko metodo smo analizirali povezavo med dvema spremenljivkama. Razlike naklonov regresijskih premic, ki smo jih izračunali z linearno regresijo, smo analizirali s prirajenim t-testom (12).



Sl. 1. Multimodalni zapis  $v_m$  ACM,  $v_m$  ACP, SAT, Et-CO<sub>2</sub> in SF bolnika z migreno, starega 20 let, in zdravega preiskovanca, starega 24 let, pri treh različnih kontrastih.  $v_m$  ACM – hitrost krvi v srednji možganski arteriji,  $v_m$  ACP – hitrost krvi v zadnji možganski arteriji, SAT – srednji arterijski tlak, SF – srčna frekvenca, Et-CO<sub>2</sub> – koncentracija ogljikovega dioksida v izdihanem zraku na koncu izdih.

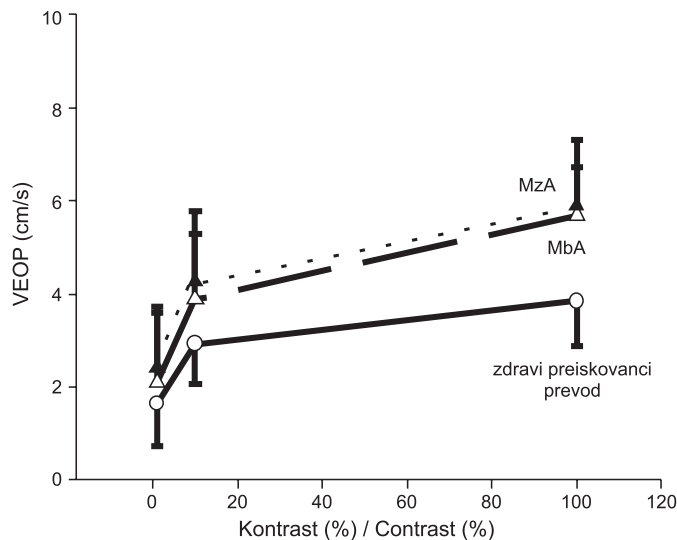
Figure 1. Multi-modal recording of the patient with migraine aged 20 and healthy subject aged 24 using three different contrasts. Measured were blood flow velocity (BFV) in middle cerebral artery (MCA), blood flow velocity in posterior cerebral artery (PCA), mean arterial pressure, heart rate and end-tidal (Et-CO<sub>2</sub>).

## Rezultati

Povprečno trajanje migrene je bilo  $14 \pm 9,2$  leta. Povprečno so imeli  $2,8 \pm 1,2$  (od 1 do 5) napadov na mesec. Povprečno število dni, ki so jih bolniki navajali od zadnjega napada, je bilo  $4,7 \pm 2,9$  dneva (od 1 do 8) dni. Osem (26%) preiskovancev je navajalo glavobol izključno po polovici glave z izmenjavanjem, 16 (53%) glavobol po polovici glave s sekundarno generalizacijo, 6 (20%) pa primarno generaliziran glavobol. Vsi preiskovanci so glavobol označili kot utripajoč ali kljuvajoč, navajali so tudi preobčutljivost za svetlobo med migrenskim napadom. Štirje preiskovanci (13%) so dodatno navajali preobčutljivost za svetlobo v času brez migrenskega napada, 26 (87%) pa preobčutljivost za zvok med migrenskim napadom. Vsem je bilo med napadom slabo, 22 (73%) jih je tudi bruhalo. Noben bolnik z migreno se še ni profilaktično zdravil. 18 (60%) bolnikov je zdravilo migrenski napad z enostavnimi analgetiki (NSAID), 11 (37%) pa s triptani, en bolnik (3%) pa ni jemal zdravil. V času brez migrenskih napadov nihče ni imel pomembnih težav. Vsi bolniki, ki so imeli migreno z avro, so navajali vidno avro.

Na sliki 1 prikazujemo tipični multimodalni zapis  $v_m$  ACM,  $v_m$  ACP, SAT, Et-CO<sub>2</sub> in SF bolnika z migreno 20 let starega in zdravega, 24 let starega preiskovanca. Na multimodalnem zapisu bolnika z migreno so pri vsakem vidnem kontrastu večji kot pri zdravem preiskovancu. Izvidi  $v_m$  ACM, SAT, SF in Et-CO<sub>2</sub> tako pri zdravem preiskovancu kot pri bolniku z migreno ne kažejo odziva na vidni kontrast. VEOP pri bolniku z migreno so prav tako kot pri zdravih preiskovancih največji ob 100-odstotnem, manjši ob 10-odstotnem in najmanjši ob 1-odstotnem vidnem kontrastu.

Bolnike z migreno v času brez migrenskega napada smo razdelili v dve podskupini, in sicer v skupino bolnikov z migreno brez avre in z avro. Analizirali smo razlike VEOP ob 1-, 10- in 100-odstotnem vidnem kontrastu med bolniki z migreno brez avre in z avro ter zdravimi preiskovanci. Na sliki 2 prikazujemo diagram, ki kaže spreminjanje VEOP vzdolž posameznih meritev pri različnih vidnih kontrastih za skupino zdravih preiskovancev, bolnikov z migreno brez avre in z migreno z avro.

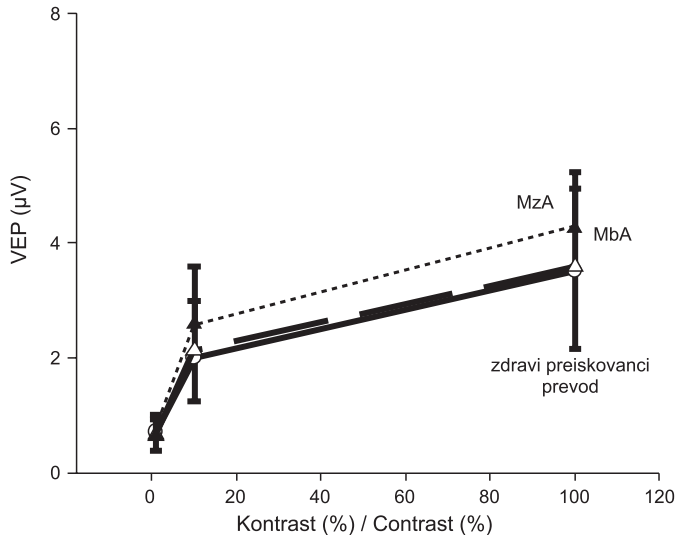


Sl. 2. Povprečne vrednosti vidnih evociranih možganskih odgovorov krvnega pretoka (VEOP) in standardne deviacije pri 1-, 10- in 100-odstotnem vidnem kontrastu zdravih preiskovancev in migrenskih bolnikov brez avre (MbA) ter z avro (MZA).

Figure 2. Mean values for VEOP (Visually Evoked Blood Flow Response) and standard deviations by 1, 10 and 100% visual contrast in healthy subjects and migraine patients with aura (MZA) and without it (MWOA).

Rezultati ANOVA za ponavljajoče se meritve VEOP med zdravimi preiskovanci in bolniki z migreno kažejo, da so razlike med VEOP ne glede na skupino med posameznimi meritvami pri različnih vidnih kontrastih statistično pomembne ( $p < 0,01$ ), kar pomeni, da se v obeh skupinah pomembno razlikujejo vzdolž meritev in da je razlika med skupinama ne glede na meritev pomembna ( $p < 0,01$ ). To kaže na pomembno razliko med skupinami. Studentov t-test je pokazal, da so VEOP pri bolnikih z migreno brez avre v času brez migrenskih napadov statistično značilno večji za 31% ob 1-odstotnem ( $p = 0,035$ ), za 32% ob 10-odstotnem ( $p = 0,01$ ) in za 48% ob 100-odstotnem vidnem kontrastu ( $p < 0,01$ ) kot pri zdravih preiskovancih. Ugotovili smo tudi, da so VEOP bolnikov z migreno z avro v času brez migrenskih napadov statistično značilno večji za 47% ob 1-odstotnem ( $p = 0,035$ ), za 47% ob 10-odstotnem ( $p = 0,01$ ) in ob 100-odstotnem vidnem kontrastu za 53% ( $p < 0,01$ ) kot pri zdravih preiskovancih. S Studentovim t-testom smo analizirali razlike VEOP med bolniki z migreno brez avre in z avro. Ugotovili smo, da se VEOP bolnikov z migreno z avro statistično pomembno ne razlikujejo pri 1-odstotnem ( $p = 0,61$ ), pri 10-odstotnem ( $p = 0,47$ ) in pri 100-odstotnem vidnem kontrastu ( $p = 0,65$ ).

Rezultati metode ANOVA za ponavljajoče se meritve VEP med zdravimi preiskovanci in bolniki z migreno v času brez migrenskega napada (sl. 3) kažejo, da so razlike med VEP ne glede na skupino med posameznimi meritvami pri različnih vidnih kontrastih statistično pomembne ( $p < 0,01$ ), kar pome-



Sl. 3. Povprečne vrednosti vidnih evociranih potencialov (VEP) in standardne deviacije pri 1-, 10- in 100-odstotnem vidnem kontrastu zdravih preiskovancev in migrenskih bolnikov brez avre (MbA) ter z avro (MzA).

Figure 3. Mean values for VEP and standard deviations by 1, 10 and 100% visual contrast in healthy subjects and migraine patients with aura (MWA) and without it (MWOA).

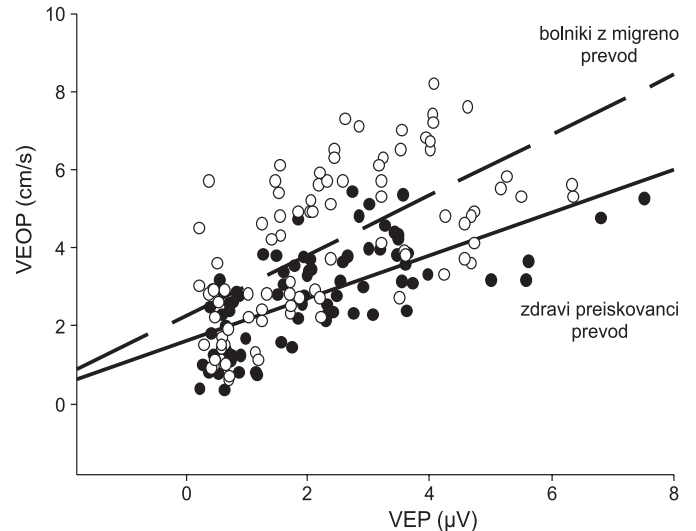
ni, da se v obeh skupinah pomembno razlikujejo vzdolž meritev in da razlika med skupinama ne glede na meritev ni pomembna ( $p < 0,21$ ), kar kaže, da razlik med skupinama sploh ni.

Posebej smo analizirali razlike v VEP med zdravimi preiskovanci in bolniki z migreno z avro. Na sliki 3 vidimo, da so pri MzA večji kot pri zdravih preiskovancih. Rezultati ANOVA za ponavljajoče se meritve VEP med zdravimi preiskovanci in bolniki z migreno z avro kažejo, da je razlika v VEP med skupinami ne glede na meritev mejno nepomembna ( $p < 0,07$ ), kar kaže, da lahko obstaja pomembna razlika med skupinama. Z nadaljnimi analizami smo ugotovili, da se vrednosti pri bolnikih z migreno z avro statistično ne razlikujejo od tistih pri zdravih preiskovancih ob 1-odstotnem vidnem kontrastu ( $p = 0,45$ ). VEP bolnikov z migreno z avro so bili ob 10-odstotnem vidnem kontrastu za 29% večji kot pri zdravih preiskovancih ( $p = 0,03$ ), ob 100-odstotnem vidnem kontrastu pa 21% ( $p = 0,07$ ).

Z linearno regresijo smo analizirali povezanost med VEOP in VEP (sl. 4). Ugotovili smo, da sta spremenljivki medsebojno statistično pomembno povezani ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ). Z linearno regresijo smo izračunali naklon regresijske premice za bolnike z migreno brez avre, ki je znašal 0,76 (SE = 0,15), in za bolnike z migreno z avro, ki je bil 0,77 (SE = 0,14). Razlika med naklonoma ni bila statistično značilna ( $p = 0,96$ ). Nato smo analizirali naklon vseh bolnikov z migreno, ki je znašal 0,88 (SE = 0,08). Primerjal sem ga z naklonom regresijske premice zdravih preiskovancev, ki je bil 0,55 (SE = 0,07). Naklon regresijske premice bolnikov z migreno je bil statistično pomembno večji kot pri zdravih preiskovancih ( $p = 0,04$ ).

## Razpravljanje

V raziskavi smo skušali ugotoviti, ali je pri bolnikih, ki imajo pogoste migrenske napade, živčno-žilna povezava v času brez migrenskega napada spremenjena. V ta namen smo bolnikom z migreno sočasno merili VEOP in VEP. Dosedanje študije namreč kažejo, da sta regionalni možganski krvni



Sl. 4. Diagram razsipanja med vidnimi evociranimi potenciali (VEP) in vidnimi evociranimi možganskimi odgovorov krvnega pretoka (VEOP) pri zdravih preiskovancih in migrenskih bolnikih. Povezava med VEP in VEOP je tako pri zdravih preiskovancih ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ) kot pri bolnikih z migreno ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ) statistično pomembna. Naklon regresijske premice je bil pri bolnikih z migreno ( $b = 0,88$ ) pomembno večji kot pri zdravih preiskovancih ( $b = 0,55$ ) ( $p = 0,04$ ).

Figure 4. Diagram showing a relationship between VEP and VEOP in healthy subjects and migraine patients. Relationship between VEP and VEOP is both in healthy persons ( $r = 0,66$ ;  $p < 0,01$ ) and migraine patients ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,01$ ) statistically significant. Regression slope proved significantly greater in patients with migraine ( $b = 0,88$ ) than in healthy subjects ( $b = 0,55$ ) ( $p = 0,04$ ).

pretok in živčna aktivnost lahko spremenjena v času brez migrenskega napada.

Pri bolnikih z migreno smo ugotovili, da so razlike med VEOP ob 1-, 10-, 100-odstotnem vidnem kontrastu pomembne. Dobljeni rezultat podpira tiste pri zdravih preiskovancih. Sprememba VEOP pri spremembi vidnega kontrasta od 1% do 10% je bila za 2,24-krat večja kot sprememba VEOP pri vidnem kontrastu od 10% do 100%. Tudi ta rezultat je primerljiv s spremembo VEOP pri zdravih preiskovancih. Pri vseh vidnih kontrastih so bili VEOP večji kot pri zdravih preiskovancih. Rezultati kažejo, da so regionalni možganski krvni pretok pri določenem vidnem kontrastu pri bolnikih z migreno večji kot pri zdravih preiskovancih in so v skladu z rezultati dotedanjih študij, ki so proučevale VEOP pri bolnikih z migreno v času brez migrenskega napada (2). Že uvodoma smo navedli, da raziskave, ki so proučevale živčno aktivnost pri bolnikih z migreno z VEP, niso jasno pokazale, ali je živčna aktivnost v času brez napada spremenjena. Tako kot pri zdravih preiskovancih smo tudi pri bolnikih z migreno ugotovili, da vidni kontrast vpliva na amplitudo VEP. Največje VEP smo izmerili ob 100- in najmanjše VEP ob 1-odstotnem vidnem kontrastu. Analiza razlik med VEP pri bolnikih z migreno in zdravih preiskovancih je pokazala, da med skupinama ni razlike, kar kaže, da živčna aktivnost pri bolnikih z migreno ni spremenjena. Ugotovitev je v skladu z nekaterimi študijami VEP (7, 8). Vzdražnost vidne skorje pri bolnikih z migreno v času brez migrenskega napada so proučevali tudi s transkortikalnim magnetnim draženjem (TMS). Nekatere raziskave so ugotovile zmanjšano vzdražnost vidne skorje (13). Druge študije, ki so uporabljale isto metodo, pa poveča-

no vzdražnost vidne skorje (14). Razlike naj bi bile posledica različnih eksperimentalnih pogojev in nezanesljivosti pojavljanja fosfenov (13). S TMS so še ugotovili, da ni razlik v vzdražnosti vidne skorje med bolniki z migreno brez avre in z avro, oziroma je vzdražnost vidne skorje pri obeh oblikah povečana (15). Naši rezultati pri podskupinah bolnikov z migreno brez avre in z migreno z avro so pokazali, da je živčna aktivnost lahko povečana pri bolnikih z migreno z avro, ne pa pri bolnikih z migreno brez avre. Sočasno pa nismo ugotovili razlike v VEOP med bolniki z migreno brez avre in z migreno z avro.

Zanimive so tudi raziskave, ki proučujejo habituacijo VEP pri bolnikih z migreno v času brez napadov. Večina študij je ugotovila, da je habituacija VEP zmanjšana (16). Ta pojav so razlagali s prekortikalno motenim procesiranjem vidnih informacij (17) in intrakortikalnim motenim procesiranjem vidnih informacij (18). Vzdražnost vidne skorje bi lahko bila povečana zaradi zmanjšanja prekortikalnega ali intrakortikalnega zaviiranja. Naši rezultati ne podpirajo teh rezultatov, saj se amplituda VEP ne razlikuje od tiste pri zdravih preiskovancih. Raziskave so tudi pokazale, da se habituacija normalizira pred novim napadom (19). Možno je, da je imela večina bolnikov z migreno v naši študiji že normalizirano habituacijo. Kljub temu bi lahko bila habituacija zmanjšana le pri bolnikih z migreno z avro, vendar dosedanje študije VEP niso ugotovile razlike med bolniki z migreno brez avre in z migreno z avro (20).

Prav tako kot pri zdravih smo tudi pri bolnikih z migreno ugotovili, da sta VEP in VEOP medsebojno povezana. To je le potrdilo že dobljene rezultate pri zdravih preiskovancih. Moč povezave je bila približno enaka kot pri zdravih preiskovancih. Izračunali smo naklon regresijskih premic pri bolnikih z migreno brez avre in z migreno z avro. Ugotovili smo, da med njima ni razlik. Torej živčno-žilna sklopitev med obema podskupinama ne kaže razlik. Ugotovili smo tudi, da je naklon regresijske premice pri bolnikih z migreno za 60% višji od naklona regresijske premice pri zdravih preiskovancih. Torej je živčno-žilna sklopitev pri bolnikih z migreno v času brez migrenskega napada aktivnejša kot pri zdravih preiskovancih. To potrjuje študija, v kateri so ugotovili, da je lahko okrepitev sistema pri bolnikih z migreno povečana (21).

Doslej še nihče ni ugotovil, ali je živčno-žilna sklopitev pri bolnikih z migreno v času brez napadov aktivnejša kot pri zdravih preiskovancih. Raziskava s PET je pokazala, da ima bolnik z migreno med napadom povečan področni možganski krvni pretok v vidni skorji (22). Tudi študije s fMR kažejo na povečan področni možganski krvni pretok med migrenskim napadom (23). S SPECT so ugotovili, da se področni možganski krvni pretok v vidni skorji med napadom zmanjša (24). Pri nekaterih bolnikih z migreno so s SPECT zabeležili tudi hiperemijo (25). Rezultati torej niso enotni. Podatki o možganski hipoperfuziji med migrenskim napadom pa so v skladu s hipotezo o razširjajoči se depresiji možganske skorje (CSD). Po tej hipotezi naj bi motno električne aktivnosti možganske skorje spremljal spremenjen področni možganski krvni pretok (26). V depolarizacijski fazi CSD naj bi bil področni možganski krvni pretok povečan, med depresijo pa znižan. Tudi študija s fMR kaže, da je vsaj v začetni fazi migrenskega napada področni možganski krvni pretok povečan (27). Kljub temu temeljne raziskave pri živalih kažejo, da CSD sprva povzroči oligemijo in šele nato hiperemijo (28). Iz navedenih študij bi lahko povzeli, da ugotavljajo motno področni možganski krvni pretok med migrenskim napadom. Izsledki naše študije govorijo v prid rezultatov drugih, ki ugotavljajo hiperemijo med napadom. Povečan področni možganski krvni pretok oziroma možganska hiperemija bi lahko bila posledica hiperaktivne živčno-žilne sklopitve. Znana so klinična stanja, kot je meningitis, ki jih spremlja možganska hiperemija. Klinični znaki pri teh stanjih so podobni kot pri migrenskem

napadu, to so hud glavobol, slabost, bruhanje, preobčutljivost za svetlobo in zvok.

Možno je, da je spremenjena živčno-žilna sklopitev povezana s spremenjenim delovanjem nekaterih neurotransmitorjev, kot je serotonin, ki učinkuje tudi na možganske žile, hkrati pa spreminja živčno aktivnost (29, 30). Znano je, da migreno povezujejo s spremenjenim delovanjem monoaminergičnega sistema (1). Tudi triptani, ki so učinkoviti v zdravljenju migrenskega napada, so agonisti na serotoninских 5-HT<sub>1D</sub> in 5-HT<sub>1B</sub> receptorjih in povzročijo vazokonstrikcijo možganskih arterij (31). Poleg tega zmanjšujejo nevronske vzdražnosti (32). Torej lahko zmanjšajo možgansko hiperemijo in vplivajo na živčno-žilno sklopitev med migrenskim napadom.

## Zaključki

Na osnovi dobljenih rezultatov in analiz lahko zaključimo, da lahko s sočasnim snemanjem signala TCD in VEP analiziramo živčno-žilno sklopitev pri zdravih ljudeh in pri bolnikih z migreno. Pri slednjih je živčno-žilna sklopitev aktivnejša v primerjavi z zdravimi preiskovanci, kar je lahko posledica spremenjenega delovanja monoaminergičnega sistema.

## Zahvala

Zahvaljujem se mentorjema prof. dr. Tomažu Pogačniku, dr. med., in prof. dr. Martinu Štruclu, dr. med., za spodbudo pri raziskavi in nesebično pomoč pri reševanju problemov med raziskavo. Prav tako se zahvaljujem za sodelovanje pri meritvah delavcem Kliničnega inštituta za nevrofiziologijo.

## Literatura

- Hargreaves RJ, Sheppard SL. Pathophysiology of migraine - new insights. *Can J Neurol Sci* 1999; 26 Suppl 3: S12-9.
- Thie A, Fuhrendorf A, Spitzer K, Kunze K. Transcranial Doppler evaluation of common and classic migraine. Part I. Ultrasonic features during the headache - free period. *Headache* 1990; 30: 201-8.
- Backer M, Sander D, Hammes MG, Funke D, Deppe M, Conrad B, Tolle TR. Altered cerebrovascular response pattern in interictal migraine during visual stimulation. *Cephalalgia* 2000; 21: 611-6.
- Baezner H, Steinke W, Daffertshofer M, Hennerici M. Vasoneuronal coupling in migraineurs after subcutaneous sumatriptan: a TCD study. *J Neurol Sci* 1999; 167: 50-5.
- Shibata K, Osawa M, Iwata M. Simultaneous recording of pattern reversal electroretinograms and visual evoked potentials in migraine. *Cephalalgia* 1997; 17: 742-7.
- Shibata K, Osawa M, Iwata M. Pattern reversal visual evoked potentials in migraine with aura and migraine aura without headache. *Cephalalgia* 1998; 18: 319-23.
- Yilmaz M, Bayazit YA, Erbagci I, Pence S. Visual evoked potential changes in migraine. Influence of migraine attack and aura. *J Neurol Sci* 2001; 184: 139-4.
- Yucesan C, Sener O, Mutluer N. Influence of disease duration on visual evoked potentials in migraineurs. *Headache* 2000; 40: 384-8.
- Zaletel M, Strucl M, Rodi Z, Zvan B. The relationship between visually evoked cerebral blood flow velocity responses and visual-evoked potentials. *Neuroimage* 2004; 22: 1784-9.
- Olesen J, Goadsby P, Steiner T. The international classification of headache disorders: 2<sup>nd</sup> edition. *Lancet Neurol* 2003; 2: 720.
- Harding GF, Odom JV, Spileers W, Spekreijse H. Standard for visual evoked potentials 1995. The International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. *Vision Res* 1996; 36: 3567-72.
- Glantz SA. Primer of applied regression and analysis of variance. New York: McGraw-Hill; 1998. p 28.
- Fumal A, Bohotin V, Vandenhede M, Schoenen J. Transcranial magnetic stimulation in migraine: a review of facts and controversies. *Acta Neurol Belg* 2003; 103: 144-54.
- Battelli L, Black KR, Wray SH. Transcranial magnetic stimulation of visual area V5 in migraine. *Neurology* 2002; 58: 1066-9.
- Mulleners WM, Chronicle EP, Palmer JE, Koehler PJ, Vredeveld JW. Visual cortex excitability in migraine with and without aura. *Headache* 2001; 41: 565-72.
- Ambrosini A, de Noordhout AM, Sandor PS, Schoenen J. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia* 2003; 23 Suppl 1: 13-31.

17. Oelkers R, Grosser K, Lang E, Geisslinger G, Kobal G, Brune K, Lotsch J. Electrophysiological studies in migraine: a comprehensive review of their interest and limitations. *Cephalalgia* 2003; 23 Suppl 1: 13–31.
18. Shepherd AJ. Increased visual after-effects following pattern adaptation in migraine: a lack of intracortical excitation? *Brain* 2001; 124: 2310–8.
19. Judit A, Sandor PS, Schoenen J. Habituation of visual and intensity dependence of auditory evoked cortical potentials tends to normalize just before and during the migraine attack. *Cephalalgia* 2000; 20: 714–9.
20. Oelkers R, Grosser K, Lang E, Geisslinger G, Kobal G, Brune K, Lotsch J. Visual evoked potentials in migraine patients: alterations depend on pattern spatial frequency. *Brain* 1999; 122: 1147–55.
21. Rosengarten B, Sperner J, Gorgen-Pauly U, Kaps M. Cerebrovascular reactivity in adolescents with migraine and tension-type headache during headache-free interval and attack. *Headache* 2003; 43: 458–63.
22. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658–60.
23. Masuzaki M, Utsunomiya H, Yasumoto S, Mitsudome A. A case of hemiplegic migraine in childhood: transient unilateral hyperperfusion revealed by perfusion MR imaging and MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1795–7.
24. De Benedittis G, Ferrari Da Passano C, Granata G, Lorenzetti A. CBF changes during headache-free periods and spontaneous/induced attacks in migraine with and without aura: a TCD and SPECT comparison study. *J Neurosurg Sci* 1999; 43: 141–6.
25. Soriani S, Feggi L, Battistella PA, Arnaldi C, De Carlo L, Stipa S. Interictal and ictal phase study with Tc 99m HMPAO brain SPECT in juvenile migraine with aura. *Headache* 1997; 37: 31–6.
26. Spierings EL. Pathogenesis of the migraine attack. *Clin J Pain* 2003; 19: 255–62.
27. Cao Y, Aurora SK, Nagesh V, Patel SC, Welch KM. Functional MRI-BOLD of brainstem structures during visually triggered migraine. *Neurology* 2002; 59: 72–8.
28. Tomita Y, Tomita M, Schiszler I, Amano T, Tanahashi N, Kobari M, Takeda H, Ohtomo M, Fukuuchi Y. Repetitive concentric wave-ring spread of oligemia/hyperemia in the sensorimotor cortex accompanying K(+)-induced spreading depression in rats and cats. *Neurosci Lett* 2002; 322: 157–60.
29. Neuman RS, Zebrowska G. Serotonin (5-HT<sub>2</sub>) receptor mediated enhancement of cortical unit activity. *Can J Physiol Pharmacol* 1992; 70: 1604–9.
30. Holschneider DP, Scremin OU, Huynh L, Chen K, Seif I, Shih JC. Regional cerebral cortical activation in monoamine oxidase A-deficient mice: differential effects of chronic versus acute elevations in serotonin and norepinephrine. *Neuroscience* 2000; 101: 869–77.
31. Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD. Mechanisms of action of the 5-HT<sub>1B</sub>/1D receptor agonists. *Arch Neurol* 2002; 59: 1084–8.
32. Goadsby PJ, Hoskin KL, Knight YE. Substance P blockade with the potent and centrally acting antagonist GR205171 does not effect central trigeminal activity with superior sagittal sinus stimulation. *Neuroscience* 1998; 86: 337–43.