МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА НЕВРОЛОГИЯ

Ръководител Катедра: чл. кор. проф. д-р Лъчезар Трайков, дмн

Д-Р ВАСИЛ ПЕТРОВ ТОДОРОВ

КЛИНИЧНИ И НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ПРИ ПАЦИЕНТИ С ГЛАВОБОЛИЕ

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНАТА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ
АКАД. ПРОФ. Д-Р ИВАН МИЛАНОВ, ДМН

СОФИЯ, 2018

Дисертационният труд е написан на 196 машинописни страници текст, включващи 29 таблици и 147 фигури. Библиографският списък съдържа 458 литературни източника, от които 10 на кирилица и 448 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрения съвет на Катедрата по неврология при Медицински университет – София на 29.05.2018 г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 18.10.2018 г. от 12.00 часа в аудитория на УМБАЛНП "Свети Наум" пред научно жури в състав:

1. Акад. проф. д-р Иван Миланов, дмн
2. Доц. д-р Десислава Богданова, дм
3. Проф. д-р Пенка Атанасова, дмн
4. Проф. д-р Стефка Янчева, дмн
5. Доц. д-р Иво Райчев, дм

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – София и са на разположение на интересуващите се в библиотеката на УМБАЛНП "Св. Наум", гр. София.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ 4

I. ВЪВЕДЕНИЕ 6

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 8

1. Цел 8

2. Задачи 8

III. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ 9

1. ***Общ клиничен контингент 9***

2. Характеристика на клиничен контингент при изследване на ноцицептивните стволови рефлекси 14

3. Характеристика на клиничен контингент при изследване на ефекта от лечение с pTMC и Topiramate 15

IV. МЕТОДИ 18

1. ***Клинични методи 18***

2. Параклинични методи 19

3. Неврофизиологични методи 19

4. Приложение на pTMC 20

5. Статистически методи 21

V. РЕЗУЛТАТИ 22

1. Клинични показатели на пациентите с ЕМ и ХМ 22

2. Резултати от изследване на сетивния и боллкивия праг 24

3. Резултати от изследване на нМР 28

4. Резултати при изследване на нТЦР 30

5. Резултати от клинично изследване на ефекта на pTMC и Topiramate 32

VI. ОБСЪЖДАНЕ 53

1. Обсъждане на клиничния контингент 53

2. Обсъждане на неврофизиологичните резултати 55

3. Обсъждане на резултатите от приложението на pTMC и Topiramate за лечение на хронична мигрена 57

VII. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ 66

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 67

SUMMARY 68

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

ВЧ рТМС	- високо честотна репетитивна транскраниална магнитна стимулация
ВЧО	- високо-честотни осцилации
ГЗМ	- главоболие свързано със злоупотреба с медикаменти
ЕЕГ	- електроенцефалография
ЕМ	- епизодична мигрена
ЕП	- евокирани потенциали
епТМС	- еднопулсова транскраниална магнитна стимулация
ЗЕП	- зрителни евокирани потенциали
КГСП	- калцитонин -ген свързан пептид
КЕ	- концентричен ноцицептивен електрод
КРД	- кортикално разпространяваща се депресия
лДЛПФК	- лява дорзо-латерална префронтална кора
ЛЕП	- лазерни евокирани потенциали
М1	- първична моторна кора
МП	- моторен праг
нМР	- ноцицептивен мигателен рефлекс
НСПВС	- нестероидни противовъзпалителни средства
нТЦР	- ноцицетивен тригемино-цервикален рефлекс
НЧ рТМС	- ниско честотна репетитивна транскраниална магнитна стимулация
рТМС	- репетитивна транскраниална магнитна стимулация
СЕ	- стандартен електрод
СОН	- стимулация на окципиталния нерв
ССЕП	- сомато-сензорни евокирани потенциали
ТЦР	- тригемино-цервикален рефлекс
ХМ	- хронична мигрена
ХТГ	- хронично тензионно главоболие
BDNF	- мозъчен трофичен фактор
ICF	- интракортикала фацилитация
ICHD-1	- международна класификация на главоболието - 1 издание (International Classification of Headache Disorders 1st edition)
ICHD-2	- международна класификация на главоболието - 2 издание (International Classification of Headache Disorders 2nd edition)
ICHD-3	- международна класификация на главоболието - 3 издание (International Classification of Headache Disorders 3rd edition)
ICI	- интракортикала инхибиция

SUNA	- (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms)
SUNCT	- (short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing)
tDCS	- транскраниална правотокова стимулация
TENS	- транскутанната електро-невро стимумалция
WDR	- wide dynamic range

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Измежду първичните главоболия мигрената заема централно място със своите специфични патофизиология и клинична картина, голямата си честота и силното влияние върху качеството на живот на пациентите. Настоящият научен труд е посветен на изследване именно на пациенти с мигрена.

Мигрената е нарушение на централната нервна система водещо до атаки от главоболие.

По най-новата класификация на Международното Дружество по Главоболие (International Classification of Headache Disorders 3rd edition - ICHD-3), мигрената се разделя на няколко вида с множество подтипове.

Мигрената е едно от най-честите заболявания срещано в клиничната неврологична практика. На базата на няколко големи епидемиологични проучвания е установено че честотата на мигрената е 18% при жените и 6% при мъжете, като общо за популацията честотата е 12 %.

Мигрената може да се раздели на епизодична (ЕМ) и хронична форма (ХМ). Като цяло ЕМ се характеризира с относително стабилна клинична картина, с честота на главоболието обикновено от 1 до 4 дни на месец, стигаща понякога до 14 дни/месец. При ХМ от друга страна се наблюдава фаза на засилване на честотата на главоболието, последвана от стабилна фаза при което честотата на дните с главоболие варира от 15 до 30 дни на месец. Двете форми се различават по клинична картина, начин на протичане, патофизиология, лечение и степен на инвалидизация.

Мигрената има сложна и не напълно изяснена патофизиология. Структури които заемат централно място в механизмите на заболяването са тригемино-цервикалната система и мозъчния ствол. Данните за тяхното функционално състояние са противоречиви - според едни изследвания между атаките в тях няма съществена промяна, според други има свръхвъзбудимост, а според трети повишена инхибиция.

Един от най-добрите методи за изучаване на стволовата функция е неврофизиологичното изследване на мигателен и тригемино-цервикален рефлекс. До момента съществуват ограничен брой проучвания на тези два рефлекса с ноцицептивно-специфични методи при пациенти с епизодична и хронична мигрена.

Често терапевтичното повлияване на ХМ е трудно като медикаментозната терапия нерядко води до непоносими от пациента странични реакции. Невромодулацията е бурно развиваща се област с голям терапевтичен потенциал. Транскраниалната магнитна стимулация (ТМС) е неинвазивен невромодулаторен метод за стимулация на невронални структури при човека. При него се използва принципа на електромагнитната индукция открит от Майкъл Фарадей през 1838 г. Методът се осъществява чрез използване на генератор на мощни краткотрайни магнитни полета - бобина. При поставянето на бобината върху скалпа създадените магнитни полета проникват фокално в подлежащите кортикални структури и предизвикват електрическа активност в тях, което води до деполяризация или

хиперполяризация на неврони. Транскраниалната магнитна стимулация оказва пряко влияние на мястото на непосредствена стимулация и косвено на отдалечени невронални структури посредством транссинаптични взаимодействия. Приложението на репетитивна ТМС (рТМС), особено в последователни сесии води до промени в коровата възбудимост които продължават и след прекратяване на непосредствената стимулация. При класическата рТМС пулсовете се доставят в серии с продължителност няколко секунди разделени от междусериен времеви интервал. Ефектът върху подлежащата кора зависи от честотата на пулсовете - нискочестотната (НЧ) рТМС (<1Hz) има инхибиторен, а високочестотната (ВЧ) рТМС (>1Hz) възбуждащ ефект Понастоящем е прието че рТМС има доказана ефективност за повлияване на хронична болка и депресия. В сферата на главоболието обаче терапевтичните ползи не са изяснени. Съществуват малко проучвания с противоречиви данни. Положителни резултати при главоболие са описани основно при приложение на ВЧ рТМС над първичната моторна кора (М1) и лявата дорзо-латерална префронтална кора (лДЛПФК). До момента не са правени сравнителни проучвания на приложението на рТМС над тези две таргетни зони, както и сравнение между рТМС и медикаментозна профилактика при хронична мигрена.

II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Цел: 1. Да се установи функционалното състояние на мозъчния ствол в периода между атаките при пациенти с епизодична и хронична мигрена.

Цел: 2. Да се установи терапевтичната ефективност на рТМС при пациенти с хронична мигрена.

За постигането на тези цели е необходимо изпълнение на следните задачи:

1. Съставяне на групи от пациенти с епизодична и хронична мигрена и група от здрави контроли.
2. Провеждане на подробно клинично изследване и събиране на данни за честотните и интензитетните показали на главоболието, употребата на симптоматични медикаменти и влиянието на главоболието върху всекидневния живот на пациентите.
3. Изследване на клиничните различия между пациентите с хронична и епизодична мигрена.
4. Провеждане на изследване на ноцицептивен вариант на два мозъчно-стволови рефлекса - мигателен и тригемино-цервикален рефлекс посредством специално изработен концентричен електрод.
5. Рандомизиране на контингента пациенти с хронична мигрена в 4 терапевтични групи.
6. Провеждане на високо-честотна рТМС над М1, лДЛПФК, плацебо стимулация и лечение с Topiramate.
7. Оценка на поносимостта и терапевтичния ефект чрез сравняване на клиничните показатели месеца преди и 1 и 2 месец след проведената терапия.

III. КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

Настоящото проучване се извърши в УМБАЛНП " Св. Наум" в периода 2012 - 2017 г. Изследваха се както амбулаторни, така и стационарни пациенти от всички неврологични клиники.

В проучването бяха включени само пациенти с данни за първично главоболие - епизодична и хронична мигрена.

Включващи критерии бяха налична диагноза епизодична мигрена (с/без аура) или хронична мигрена поставена на базата на критериите на Международното Дружество по Главоболие, възраст от 18 до 60 г., наличие на средно или висше образование.

Изключвани бяха пациенти с: анамнестични и клинични данни за други увреждания на централната и периферна нервна система, водещи до вторично главоболие, както и пациенти с отклонение в параклиничните изследвания - Доплерова сонография, ЕЕГ, компютърна томография и магнитно резонасна томография на главен мозък, сериозни отклонения в лабораторните изследвания, наличие на бременност, тежка психиатрична симптоматика. При изследване на ноцицептивните стволови рефлекси бяха изключени тези пациенти с налична депресия установена посредством скалата на депресия на Beck - Beck's Depression Inventory - резултата над 16 т., която би могла да модифицира стволовите функции.

1. Общ клиничен контингент.

В рамките на дисертационния труд бяха изследвани общо 28 здрави контроли, 32 пациента с ЕМ и 152 пациента с ХМ.

Характеристиките на групата с ЕМ са представена на табл. 1.

Характеристиките на групата с ХМ са представена на табл. 2.

Групата на здравите контроли включваше 5 мъже и 23 жени, средна възраст 39,4 г , SD = 12,9; диапазон - 19-60 г.

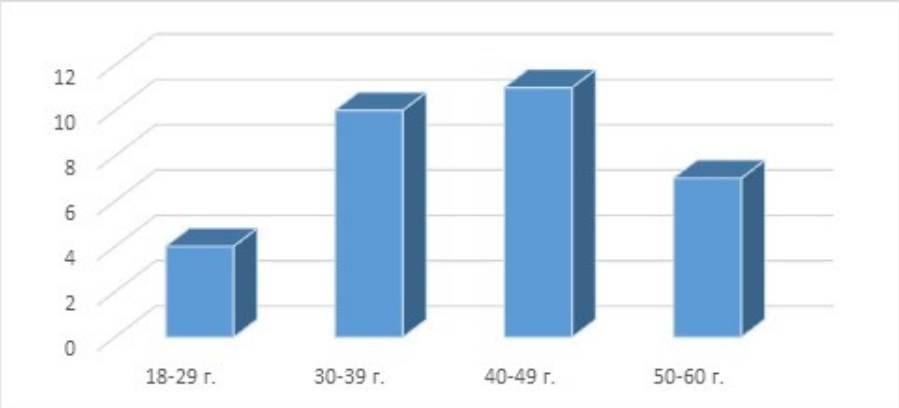
Таблица 1. Демографски и клинични характеристики на пациентите с ЕМ.

ЕПИЗОДИЧНА МИГРЕНА – 6 МЪЖЕ, 26 ЖЕНИ			
	Средна стойност	***SD***	***диапазон***
възраст (години)	36,9	8,7	19-57
давност на заболяването (години)	18,7	6,5	2-30
брой дни с мигренно главоболие / месец	5,4	2,1	2-11
брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец	3,0	2,3	0-9
VAS при мигренно главоболие	9,2	0,9	7-10
VAS – осреднен за месеца	1,6	0,6	0,7-2,7
резултат на HIT 6	53,8	6,7	41-65

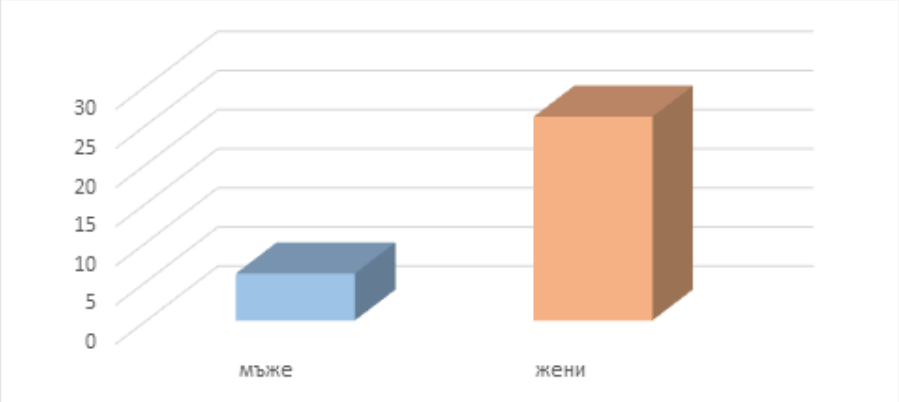
Таблица 2. Демографски и клинични характеристики на пациентите с ХМ.

ХРОНИЧНА МИГРЕНА – 32 МЪЖЕ, 120 ЖЕНИ			
	Средна стойност	***SD***	***диапазон***
възраст (години)	39,4	11,0	18-60
давност на заболяването (години)	19,6	9,6	3-45
брой дни с мигренно главоболие / месец	14,2	4,8	8-30
брой дни със всякакво главоболие/ месец	24,6	4,6	15-30
брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец	12,5	6,4	0-30
VAS при мигренно главоболие	9,1	1,0	6-10
VAS – осреднен за месеца	5,8	1,5	3,0-10,0
резултат на HIT 6	64,2	6,1	50-78

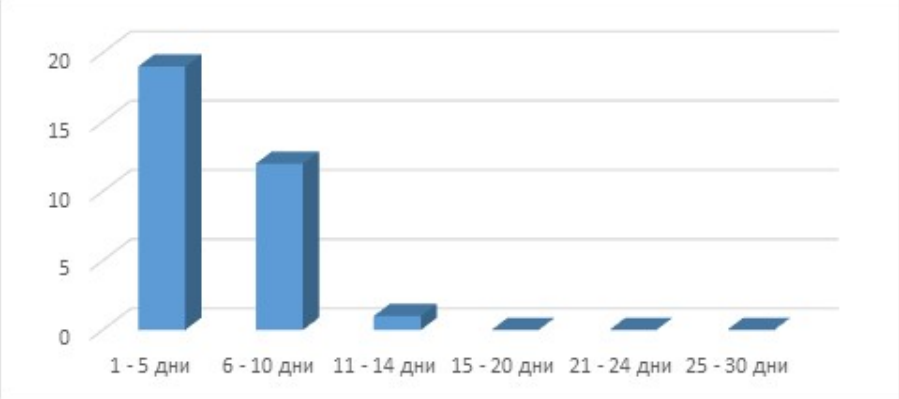
1.1. ЕМ - разпределение по демографски и клинични показатели.



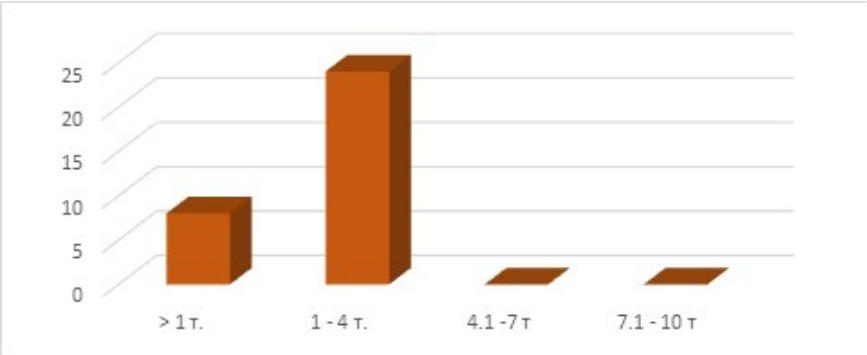
Фигура 1. ЕМ - разпределение по възраст.



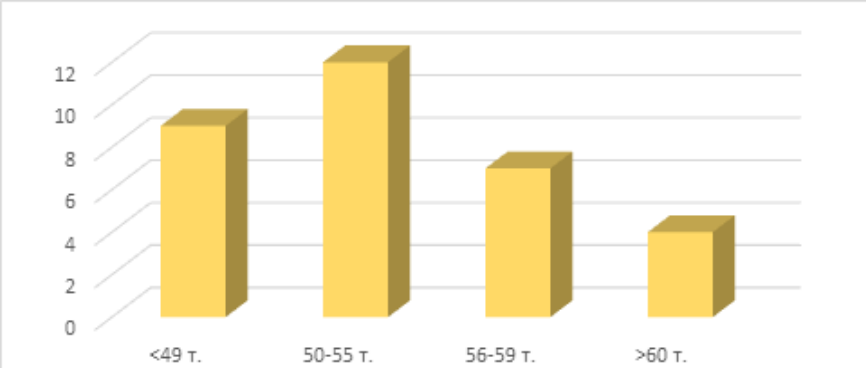
Фигура 2. ЕМ - разпределение по пол.



Фигура 3. ЕМ - разпределение по честота на мигренното главоболие/ месец.

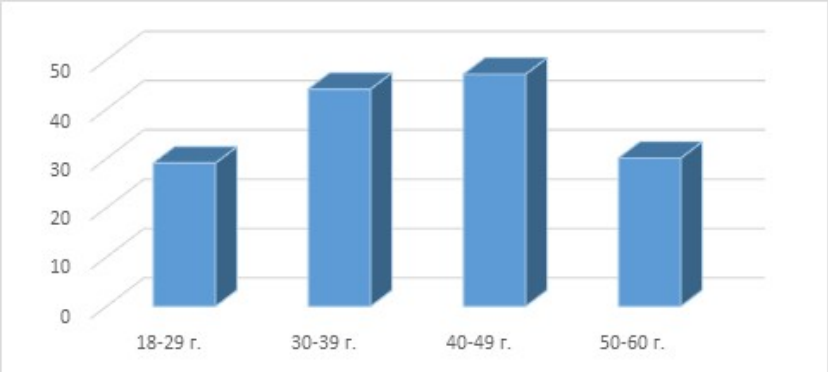


Фигура 4. ЕМ - разпределение по среден VAS за месеца.

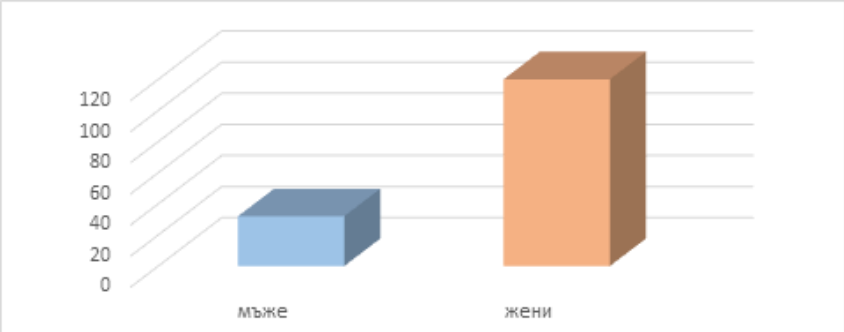


Фигура 5. ЕМ - разпределение по HIT 6.

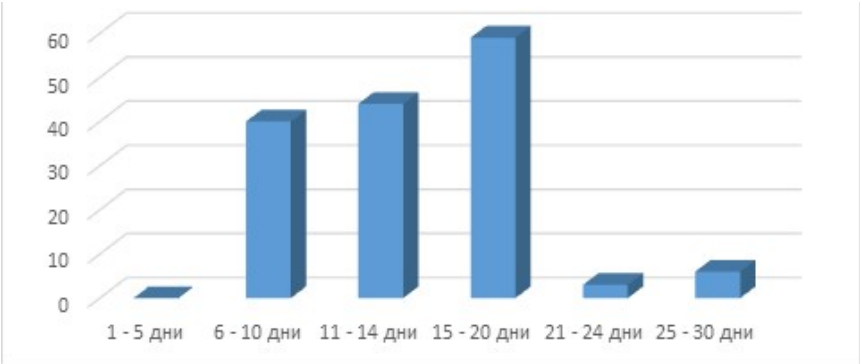
1.2. ХМ - разпределение по демографски и клинични показатели.



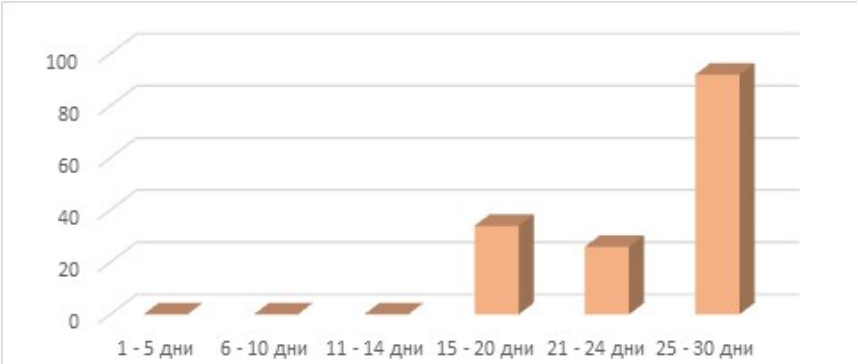
Фигура 6. ХМ - разпределение по възраст.



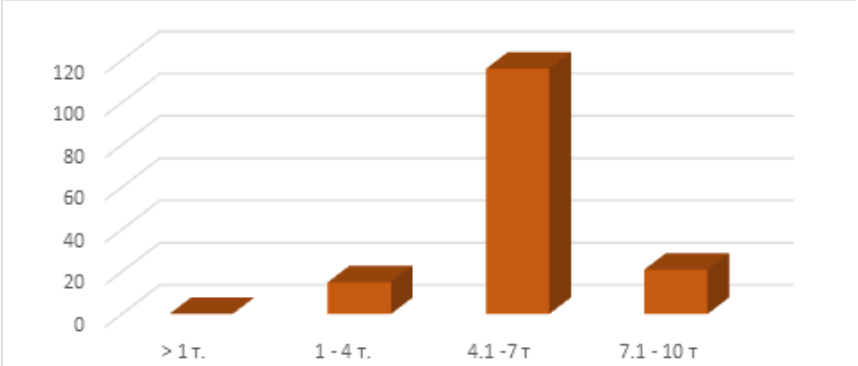
Фигура 7. ХМ - разпределение по пол.



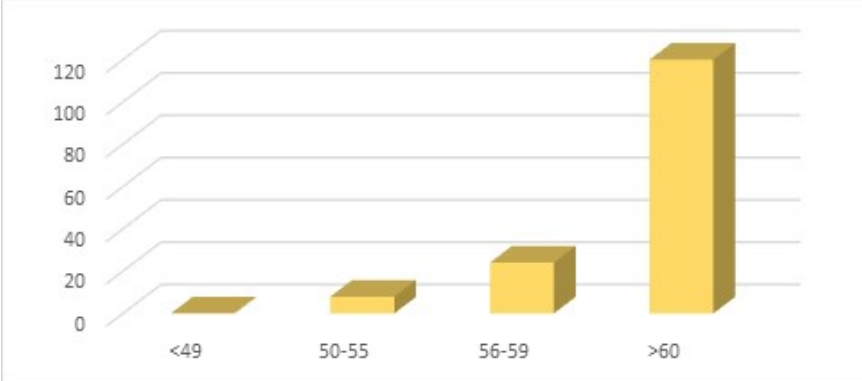
Фигура 8. ХМ - разпределение по честота на мигренното главоболие/ месец.



Фигура 9. ХМ - разпределение по общия брой дни главоболие/месец.



Фигура 10. ХМ - разпределение по среден VAS за месеца.



Фигура 11. ХМ - разпределение по HIT 6.

2. Характеристика на клиничен контингент при изследване на ноцицептивните стволови рефлекси.

За проучване на ноцицептивните стволови рефлекси изследвахме здрави контроли и пациенти.

Групата от здрави включваше общо 28 участника- при 12 бяха изследвани и двата ноцицептивни рефлекса, при 8 изследвахме само нМР, при 8 изследвахме само нТЦР.

Групата с ЕМ включваше 32 пациента - при 18 бяха изследвани и двата ноцицептивни рефлекса, при 7 изследвахме само нМР, при 7 изследвахме само нТЦР.

Групата с ХМ включваше 33 пациента - при 27 бяха изследвани и двата ноцицептивни рефлекса, при 3 изследвахме само нМР, при 3 изследвахме само нТЦР.

Така при изследването на всеки ноцицептивен рефлекс контингента се състоеше от:

1. Здрави контроли (n = 20)
2. Пациенти с епизодична мигрена (n = 25)
3. Пациенти с хронична мигрена (n = 30). Табл. 3.

Таблица 3. Характеристики на участниците в проучването на ноцицептивните стволови рефлекси.

	Контроли - нМР	***Контроли - нТЦР***	***ЕМ - нМР***	***ЕМ - нТЦР***	***ХМ - нМР***	***ХМ - нТЦР***
възраст (години)	39,6 12,8	38,8 12,3	37,0 9,4	36,6 8,8	41,8 12,5	41,9 12,1
давност на заболяването (години)			18,7 7,1	18,5 6,9	21,2 10,7	21,1 9,9
брой дни с мигренно главоболие / месец			6,0 2,2	5,8 2,3	14,6 3,8	14,5 3,8
брой дни със всякакво главоболие/ месец			6,0 2,2	5,8 2,3	24,8 4,0	24,7 4,4
брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец			3,4 2,4	3,5 2,3	13,9 7,1	13,8 6,8
VAS при мигренно главоболие			9,3 0,9	9,2 0,9	9,1 1,1	9,0 1,2
VAS – осреднен за месеца			1,8 0,6	1,7 0,7	5,9 1,2	5,8 1,3
резултат на HIT 6			53,3 7,3	53,9 6,9	64,1 5,6	64,4 5,7

3. Характеристика на клиничен контингент при изследване на ефекта от лечение с pTMC и Topiramate.

За проучване на терапевтичния ефект изследвахме 137 пациенти разпределени в 4 групи:

1. Пациенти с приложена терапия pTMC над първичната моторна кора (M1) - pTMC M1, (n = 38).
2. Пациенти с приложена терапия pTMC над лявата дорзо-латерална префронтална кора (лДЛПФК) - pTMC лДЛПФК, (n = 37).
3. Пациенти с плацебо стимулация - плацебо pTMC, (n = 28).
4. Пациенти на лечение с Topiramate (n = 34).

Таблица 4. Характеристики на участниците в M1 групата.

pTMC M1 – 7 мъже, 31 жени			
	Средна стойност	***SD***	***диапазон***
възраст (години)	40,2	11,0	23-60
давност на заболяването (години)	19,3	8,7	6-40
брой дни с мигренно главоболие / месец	14,5	4,5	8-27
брой дни със всякакво главоболие/ месец	25,4	3,9	18-30
брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец	13,1	7,2	0-30
VAS при мигренно главоболие	8,9	0,9	7-10
VAS – осреднен за месеца	5,9	1,4	3,7-8,6
резултат на HIT 6	64,5	5,9	50-76

Таблица 5. Характеристики на участниците в лДЛПФК групата.

рТМС лДЛПФК – 7 мъже, 30 жени			
	Средна стойност	***SD***	***диапазон***
възраст (години)	38,7	11,0	18-60
давност на заболяването (години)	19,2	8,4	4-33
брой дни с мигренно главоболие / месец	13,8	5,4	8-30
брой дни със всякакво главоболие/ месец	24,0	5,3	15-30
брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец	12,3	5,6	0-30
VAS при мигренно главоболие	9,3	0,9	7-10
VAS – осреднен за месеца	5,7	1,6	3-10
резултат на HIT 6	65,2	6,4	54-78

Таблица 6. Характеристики на участниците в плацебо групата.

плацебо рТМС – 6 мъже, 22 жени			
	Средна стойност	***SD***	***диапазон***
възраст (години)	36,9	10,3	18-56
давност на заболяването (години)	18,5	9,8	3-38
брой дни с мигренно главоболие / месец	14,1	6,2	8-30
брой дни със всякакво главоболие/ месец	23,6	4,9	15-30
брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец	11,2	6,1	0-27
VAS при мигренно главоболие	9,1	1,1	7-10
VAS – осреднен за месеца	5,5	1,9	3,3-10,0
резултат на HIT 6	63,4	6,3	50-78

Таблица 7. Характеристики на участниците в Topiramate групата.

Topiramate – 9 мъже, 15 жени			
	Средна стойност	***SD***	***диапазон***
възраст (години)	39,6	9,5	22-60
давност на заболяването (години)	20,5	10,7	2-45
брой дни с мигренно главоболие / месец	14,8	4,5	10-30
брой дни със всякакво главоболие/ месец	24,7	4,3	15-30
брой дни с прием на симптоматични медикаменти/месец	12,2	4,8	0-22
VAS при мигренно главоболие	9,2	1,0	6-10
VAS – осреднен за месеца	6,0	1,3	3,3-7,8
резултат на HIT 6	63,3	7,0	52-78

IV. МЕТОДИ.

1. Клинични методи.

При всички пациенти беше снета подробна анамнеза за основното и всички придружаващи заболявания ако бяха налични и беше събрана информация за прием на медикаменти. Особено внимание се обърна на характера на отделния пристъп от главоболие, наличието на асоциирани симптоми, влияние на физическата активност, влиянието на симптоматични медикаменти, началото и клиничния ход на оплакванията във времето, наличие на хронификация през последните 3 месеца. На всеки пациент беше осъществен подробен соматичен и неврологичен преглед.

При пациентите с главоболие изследвахме: възраст на пациентите, възраст при поява на заболяването, давност на заболяването, наличие на аура, двустранно или унилатерално главоболие, унилатерално главоболие с несменяща се или почти несменяща се страна, брой дни на месец с главоболие, брой дни с фоново главоболие, общ брой дни с главоболие, брой дни на месец с прием на таблетки за симптоматично лечение, сила на главоболието при отделен пристъп от силно мигренно главоболие, измерено чрез визуална аналогова скала - VAS, сила на фоновото главоболие измерено чрез VAS, сила на осредненото за всеки ден главоболие което пациента изпитва като резултат на силното и фоновото главоболие изчислено по формулата - [(стойност на VAS фоново главоболие Х броя дни с фоново главоболие) + (стойност на VAS мигренно главоболие Х броя дни с мигренно главоболие)] / 30, резултат на българската версия на Headache Impact Test - 6 (HIT 6). По-високият резултат показва по-силен негативен ефект. Резултат над 60 т. показва извънредно силно влияние, 56-59 т. значително влияние, 50-55 т. известно влияние и 49 т. и по-малко - нищожно или никакво влияние за установяване на депресивна симптоматика при участниците в изследване на стволовите рефлекси приложихме българската версия на скала на депресия на Beck - Beck's Depression Inventory.

След получаване на информирано съгласие за участие в проучването на пациентите с хронична мигрена се предоставяше дневник на главоболието с цел акуратно проследяване на клиничния ход за следващите 2 месеца.

На пациентите които приемаха Topiramate за профилактика на ХМ беше предоставена схема на титрация с начална доза 25 mg/ден до достигане на таргетна доза от 100 mg/ден с покачване на дозата с 25 mg/седмица.

Пациентите в терапевтичните групи бяха проследени за ефекта и страничните реакции на рТМС и Topiramate на 1 и 2 месец след началото на проучването. Беше събрана информация от дневниците за главоболие, за наблюдаваните страничните реакции и поносимост и при нужда допълнителна информация. Пациентите бяха проследявани чрез преглед или телефонно обаждане а попълнените дневници бяха предоставяни в клиниката или пращани по електронна поща. При някои пациенти се проведоха и междинни проследяващи визити и/или телефонни интервюта.

2. Параклинични методи.

При всички пациенти бяха получени данни от образни изследвания на главен мозък - КТ или МРТ, които бяха проведени в МБАЛНП "Свети Наум", в други болнични заведения или в амбулаторни условия. При повечето пациенти бяха събрани и данни от редица други изследвания - клинична лаборатория, Доплерова сонография на мозъчните съдове, ЕЕГ, отоневрологични изследвания, консултации с офталмолог, УНГ специалист, стоматолог, психиатър. На базата на проведените изследвания беше изключено наличието на симптоматичен цефалгичен синдром.

3. Неврофизиологични методи.

Бяха използвани неврофизиологични методи за отвеждане на ноцицептивни стволови рефлекси - ноцицептивен мигателен и ноцицептивен тригемино-цервикален рефлекс. В хода на изследване на тези рефлекси беше определян и сетивния праг и прага на болката.

3.1. Ноцицептивно-специфичен електрод.

За получаване на ноцицептивните стволови рефлекси беше използван специално изработен стимулиращ електрод разработен от Kaube и съав. (inomed Medizintechnik GmbH, Emmendingen, Germany, http://www.inomed.com) Благодарение на концентричната си форма и малкото разстояние между анода и катода стимулиращият електрод създава електрическо поле с висока плътност при нисък интензитет на стимулация което води до ограничаване на деполяризацията до повърхностния слой на дермата който съдържа ноцицептивни А Δ влакна и не достига по-дълбоките слоеве съдържащи А β влакна.

3.2. Изследване на ноцицептивен мигателен рефлекс (нМР).

Изследването се провеждаше в кабинета на лабораторията по клинична неврофизиология в МБАЛНП "Свети Наум", между 13 и 16 ч. Всички пациенти с ЕМ бяха изследвани в интерикталния период (извън пристъп от главоболие). Пациентите с ХМ бяха изследвани в период без главоболие или при наличие на слабо фоново главоболие.

Пациентите бяха легнали на кушетка, с отпусната мускулатура и леко притворени клепачи. Рефлекса се изследваше след стимулиране на n. supraorbitalis в мястото на излизане на нерва на повърхността на черепа чрез ноцицептивно специфичен стимулиращ електрод и отвеждане на отговорите от m. orbicularis oculi. Бяха използвани стандартни отвеждащи повърхностни Ag/AgCl електроди поставени двустранно под окото върху m. orbicularis oculi леко латерално от срединната линия (активни) и леко латерално от страничния кантус (референтни). Заземяващият електрод беше поставен на брадичката.

При всеки участник бяха определени сетивни прагове и прагове на болката чрез серия от стимули с асцендиращ и десцендиращ интензитет с интервал от 0,1 mA. Стимулацията се осъществяваше със залп от три пулса всеки с монополарна квадратна форма, с продължителност 0,5 msec. и междупулсов интервал от 5 msec. Интензитета на стимулация

беше 1,5 пъти по-голям от определения болков праг. По литературни данни тези параметри на стимулация осигуряват отговор с най-добра възпроизводимост и повишават неговата болкова специфичност. Стимулацията се осъществяваше билатерално. При всички изследвани се наблюдаваше R2 отговор без наличие на R1 отговор. От всяка страна бяха проведени 3 до 8 стимулации доставени на псевдорандомизиран интервал от 12 до 18 s. Първият отговор от така получената серия от отговори се премахваше за избягване на контаминация със startle-отговор. Останалите отговори бяха ректифицирани и усреднени. Бяха измервани начална латенция на отговора в msec и площ на отговора в msec*mV.

3.3. Изследване на ноцицептивен тригемино-цервикален рефлекс (нТЦР).

Условията при изследването на нТЦР бяха същите като при нМР. При голяма част от участниците бяха изследвани и двата рефлекса. За избягване на прекалено дълга процедура и евентуална интерференция при изследване на двата рефлекса в един и същ ден, изследването на нТЦР се осъществяваше обикновено на предходния или следващия ден. Рефлекса се изследваше при стимулация на n. supraorbitalis в мястото на излизане на нерва на повърхността на черепа и отвеждане на отговор от отпуснат m sternocleidomastoideus - методика с установена най-добра ефективност за отвеждане на стандартния ТЦР. Параметрите на стимулация бяха същите като описаните при нМР. Бяха използвани стандартни отвеждащи повърхностни Ag/AgCl електроди. Активните бяха поставени на симетрични места на горната половина на m. sternocleidomastoideus, 8 см над референтните които бяха върху clavicula. Индиферентните електроди бяха поставени на acromion scapulae При всеки участник бяха определени сетивни прагове и прагове на болката чрез серия от стимули с асцендиращ и десцендиращ интензитет с интервал от 0,1 mA. Стимулацията се осъществяваше билатерално.

4. Приложение на рТМС.

За приложение на рТМС беше използван апарат MagVenture MagPro X100. Процедурата се осъществяваше в Клиника по Физиотерапия на МБАЛНП "Свети Наум" в предиобедните часове на деня. Пациентите бяха седнали и във физически и психически покой по време на процедурата. Избрахме параметри на стимулация които са подобни на използваните в повечето проучвания за приложение на рТМС при болка и главоболие. Избора на параметри беше съобразен с наличните препоръки за безопасност при приложение на рТМС за терапевтични цели. Използвахме ВЧ стимулация - 15 Hz, 30 пулса на серия, 40 серии на сесия (общо 1200 пулса/сесия), 10 секунди междусериен интервал. Преди започване на всяка сесия беше определян индивидуалния праг за предизвикване на моторен евокиран потенциал (моторен праг - МП) от първия musculus interosseus dorsalis чрез асцендиращи по сила серия от пулсове с интервал 5 % от максималната мощност на апарата. Интензитета на стимулация беше 70 % от така установения МП. Беше използвана бобина под формата на цифрата осем. За стимулация на М1 бобината беше ориентирана тангенциално на скалпа над зоната при която се предизвика най-добър моторен отговор от контралатералния musculus interosseus dorsalis.

За локализация на лДЛПФК беше приложен най-широко използвания в литературата метод - чрез поставяне на бобината 5 см пред определената моторна зона на ръката. При групата с плацебо параметрите на стимулация бяха същите като при другите групи но бобината беше ориентирана на 90^{o} спрямо скалпа с допиране на двете крила като по този начин не се доставяше активна стимулация. Терапевтичния курс включваше 5 сесии в 5 последователни дни.

5. Статистически методи.

Извършен е описателен анализ с помощта на групировки по един или няколко признака и обобщаващи показатели - средна стойност, стандартно отклонение. Проведен е също така диагностичен анализ за оценка на наличието на статистически значими ефекти чрез проверка на статистически хипотези относно наличие на определена връзка и разлика между средни аритметични.

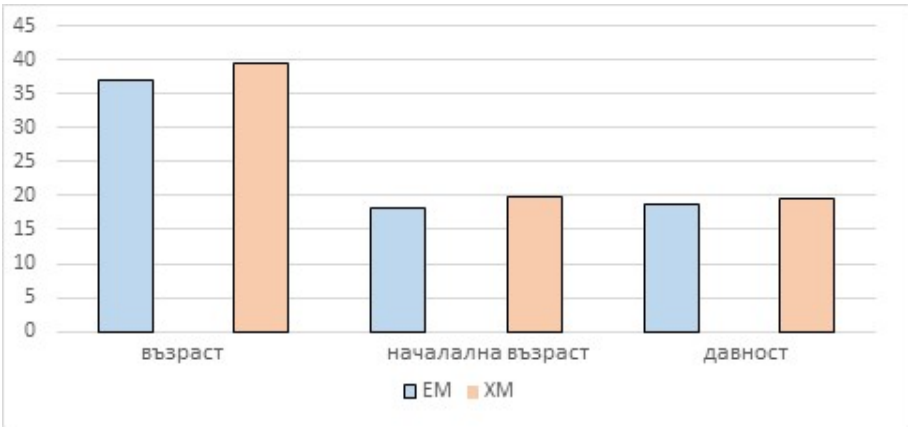
Използвана е дескриптивна статистика - средна стойност, стандартно отклонение, стандартна грешка, честотен анализ, минимум, максимум, графични изображения

За проверката на статистически хипотези за разлика между средни аритметични величини е използван параметрични и непараметрични анализи - Stidents's T Test, ANOVA, Repeated Measures ANOVA с корекция на Greenhouse-Geisser, one-way ANOVA с пост хок тест на Tukey, Wilcoxon signed rank test, тест на Mann-Whitley. Изследвани са корелационни коефициенти на Spearman. Приложени са тестове на Kolmogorov - Smirnov и Shapiro - Wilk за проверка на разпределенията за нормалност.

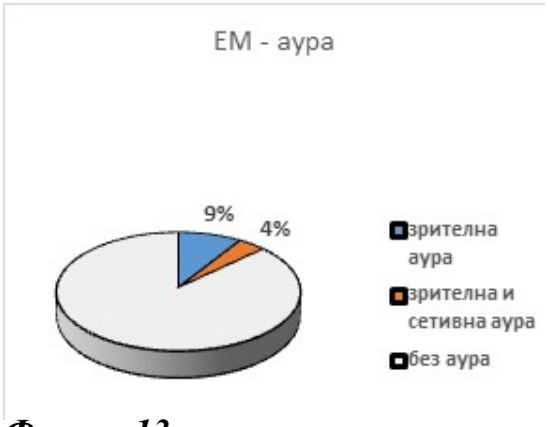
V. РЕЗУЛТАТИ

1. Клинични показатели на пациентите с ЕМ и ХМ.

На фиг. 12-26. е направено сравнение на характеристиките на групите с епизодична мигрена (ЕМ) и хронична мигрена (ХМ).



Фигура 12. Давност на заболяването, начална възраст на заболяването и настояща възраст на пациентите с ЕМ и ХМ.



Фигура 13.



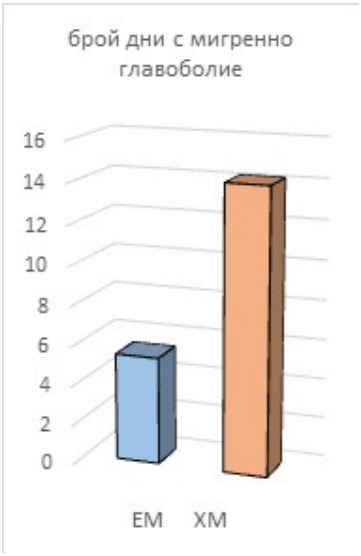
Фигура 14.



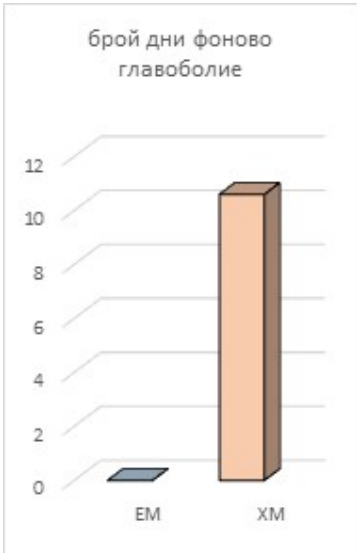
Фигура 15.



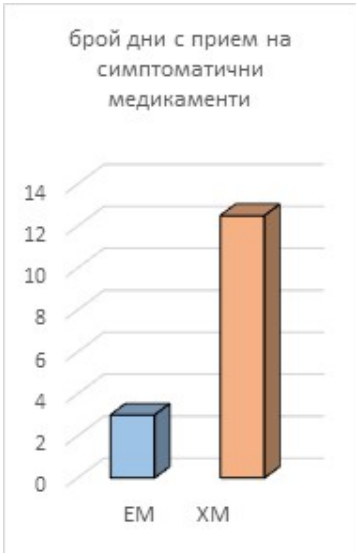
Фигура 16.



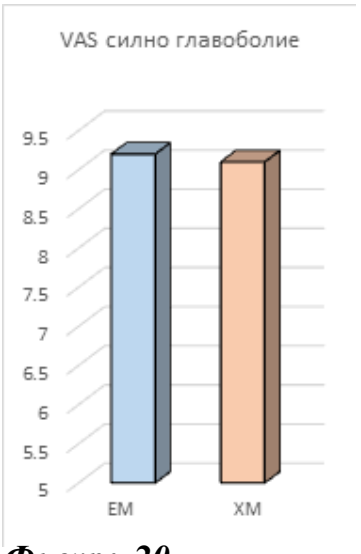
Фигура 17.



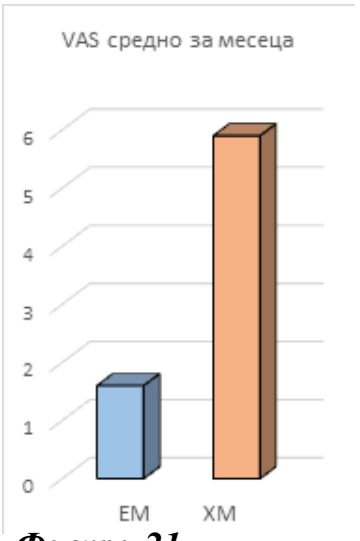
Фигура 18.



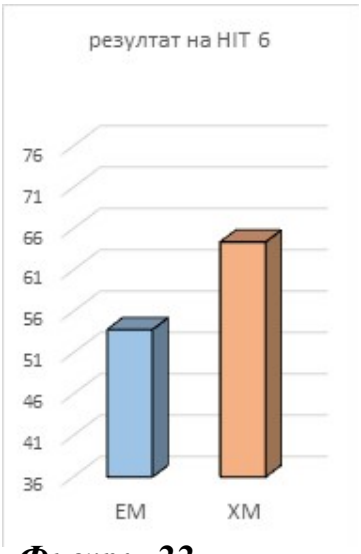
Фигура 19.



Фигура 20.



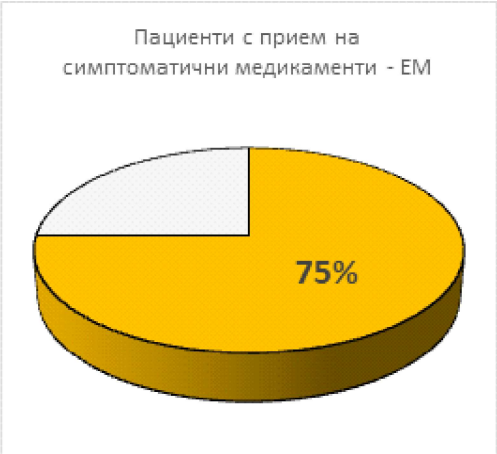
Фигура 21.



Фигура 22.

В групата с епизодична мигрена 24 пациенти (75,0%) приемаха медикамент за симптоматично лечение на главоболието в поне 1 ден от месеца преди изследването. При нито един пациент от тази група нямаше медикаментозна злоупотреба (прием на симптоматичен медикамент > 15 дни/месец).

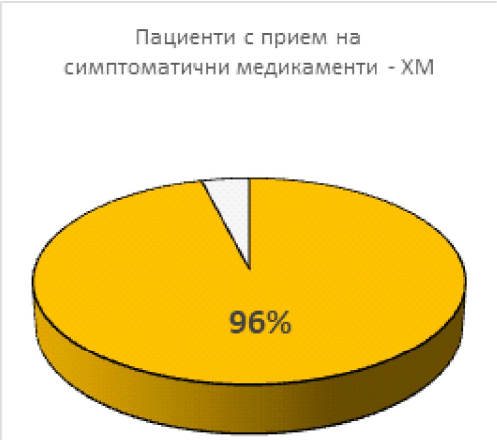
В групата с хронична мигрена 146 пациенти (96,1%) приемаха медикамент за симптоматично лечение на главоболието в поне 1 ден от месеца преди изследването. При 56 пациенти (36,8%) се наблюдаваше медикаментозна злоупотреба.



Фигура 23.



Фигура 24.



Фигура 25.



Фигура 26.

Не се наблюдаваха значими различия по отношение на възраст, давност на заболяването и начална възраст при поява на заболяването при двете групи.

Наблюдаваше се статистически значима разлика по отношение на броя дни с главоболие, броя дни с прием на медикаменти, VAS среден за месеца, резултата на HIT 6, $p < 0{,}01$. В групата с ЕМ се наблюдаваше по-голям дял на пациентите с мигрена с аура в сравнение с групата с ХМ (13% / 1%). В групата с ХМ имаше по-голям дял на пациентите с двустранно главоболие в сравнение с групата с ЕМ (98% / 66%).

2. Резултати от изследване на сетивния и болковия праг.

При здрави контроли праговете бяха определени унилатерално, а при пациенти - билатерално.

Групата с ЕМ беше разделена на пациенти с унилатерално главоболие със засягане предимно на една и съща страна (n=11) и пациенти с двустранна болка или унилатерална със сменяща се страна (n=14).

В групата с ХМ имаше само 3 пациента с предимно унилатерално главоболие с несменяща се страна. Поради малкия им брой те не бяха разглеждани като отделна група.

Таблица 8. Средна стойност на сетивния праг (mA) при отделните групи участници.

	ДЯСНО / СТРАНА С ГЛАВОБОЛИЕ		**ЛЯВО / СТРАНА БЕЗ ГЛАВОБОЛИЕ**	
	сетивен праг (mA)		***сетивен праг (mA)***	
	средна	*SD*	*средна*	*SD*
Здрави	0,40	0,11		
ЕМ със страна	0,37	0,11	0,38	0,12
ЕМ без страна	0,40	0,11	0,39	0,13
ХМ	0,36	0,13	0,36	0,11

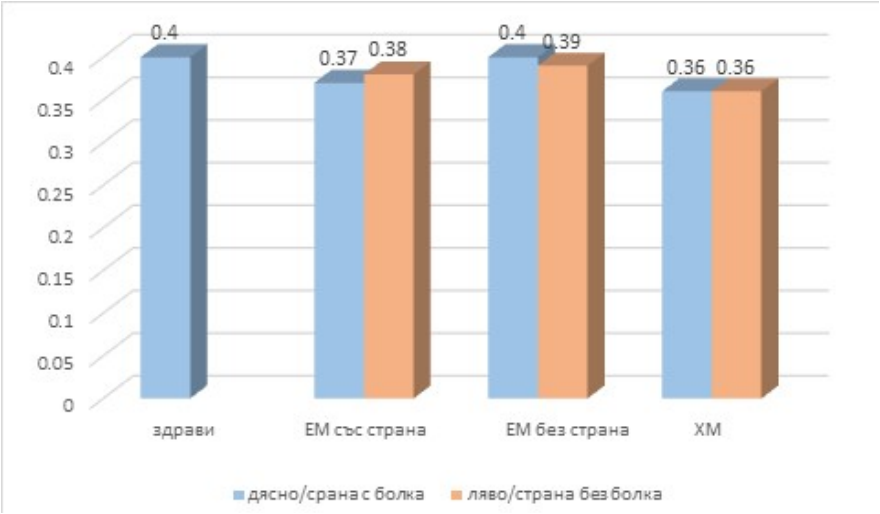
Таблица 9. Средна стойност на болковия праг (mA) при отделните групи участници.

	ДЯСНО / СТРАНА С ГЛАВОБОЛИЕ		**ЛЯВО / СТРАНА БЕЗ ГЛАВОБОЛИЕ**	
	болков праг (mA)		***болков праг (mA)***	
	средна	*SD*	*средна*	*SD*
Здрави	0,68	0,17		
ЕМ със страна	0,61	0,12	0,61	0,13
ЕМ без страна	0,61	0,12	0,60	0,11
ХМ	0,57	0,11	0,58	0,11

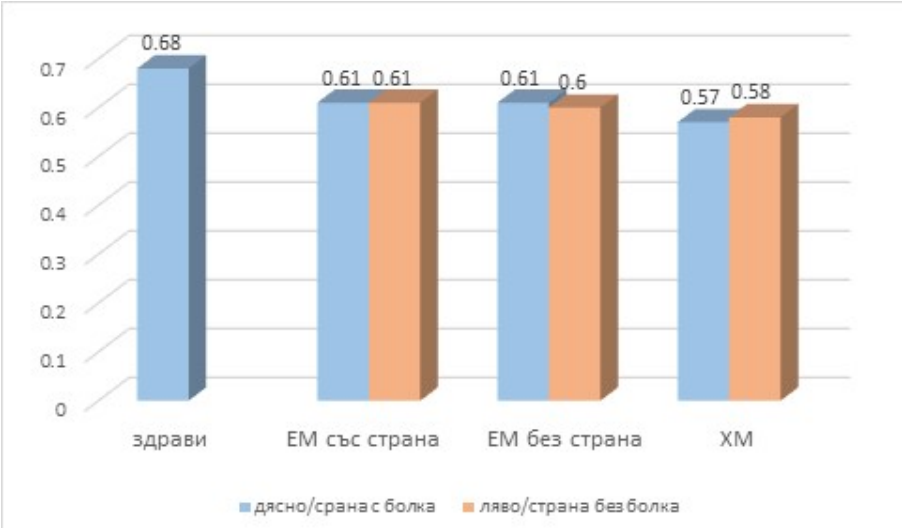
Въпреки че болковите прагове бяха с по-ниски стойности при пациентите с главоболие и особено при тези с ХМ тези различия не достигнаха статистическа значимост.

Не се наблюдаваха и различия между групите по отношение на сетивните прагове и интензитета на стимулация.

Не се наблюдаваха статистически различия по отношение на страната (ляво - дясно) при пациентите с главоболие.



Фигура 27. Сетивни прагове (mA).



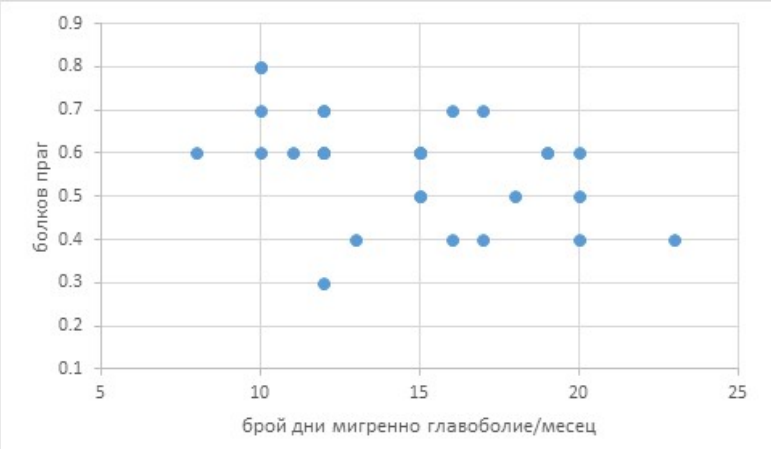
Фигура 28. Болкови прагове (mA).

Не се установи сигнификантно влияние на факторите "пол" (p >0,05) и "възраст" върху изследваните прагове при отделните групи.

При пациентите се установи сигнификантна негативна корелация между броя дни на месец с мигренно главоболие и болковия праг при пациентите с ХМ.

Таблица 10. Влияние на давността на заболяването и клиничните характеристики на главоболието върху сетивните и болковите прагове.

			Spearman correlation coefficient
ЕМ	давност на заболяването	сетивен праг	0,026
	давност на заболяването	болков праг	-0,231
ХМ	давност на заболяването	сетивен праг	0,264
	давност на заболяването	болков праг	0,207
ЕМ	брой дни мигренно главоболие	сетивен праг	0,185
	брой дни мигренно главоболие	болков праг	0,247
	общ брой дни с главоболие	сетивен праг	0,185
	общ брой дни с главоболие	болков праг	0,247
	среден VAS за месеца	сетивен праг	0,245
	среден VAS за месеца	болков праг	0,349
ХМ	брой дни мигренно главоболие	сетивен праг	-0,306
	брой дни мигренно главоболие	болков праг	**-0,463** *
	общ брой дни с главоболие	сетивен праг	0,195
	общ брой дни с главоболие	болков праг	0,199
	среден VAS за месеца	сетивен праг	-0,219
	среден VAS за месеца	болков праг	-0,140



Фигура 29. Корелация между броя дни мигренно главоболие/месец и болковия праг.

Обобщени резултати при изследване на сетивните и болковите прагове:

- нямаше сигнификантни различия по отношение на праговете при отделните групи
- нямаше сигнификантни разлики билатерално при пациентите
- установи се сигнификантна негативна корелация между броя дни с мигренно главоболие/месец и болковия праг при пациентите с ХМ

3. Резултати при изследване на нМР.

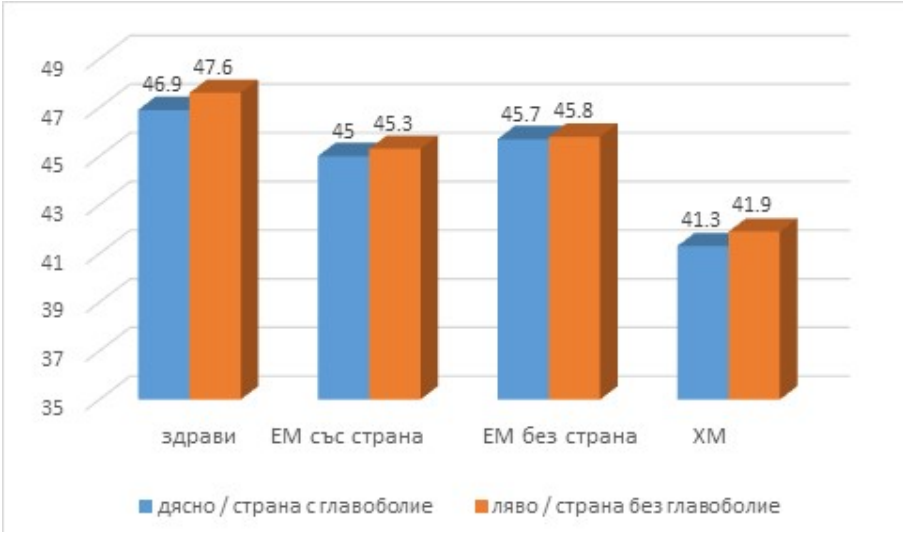
Участниците понесоха изследването добре и нямаше преждевременно напуснали. При всички изследвани се отведе билатерален R2 отговор и при никой не се наблюдаваше R1 отговор. Бяха изследвани латенцията и площта на нМР. Всички участници бяха изследвани билатерално.

Таблица 11. Средна стойност на латенцията на нМР (ms) при отделните групи участници.

	ДЯСНО / СТРАНА С ГЛАВОБОЛИЕ		***ЛЯВО / СТРАНА БЕЗ ГЛАВОБОЛИЕ***	
	латенция (ms)		***латенция (ms)***	
	средна	SD	средна	SD
Здрави	46,9	6,64	47,6	6,78
ЕМ със страна	45,0	4,59	45,3	4,65
ЕМ без страна	45,7	6,42	45,8	6,28
ХМ	**41,3***	5,05	**41,9***	5,16

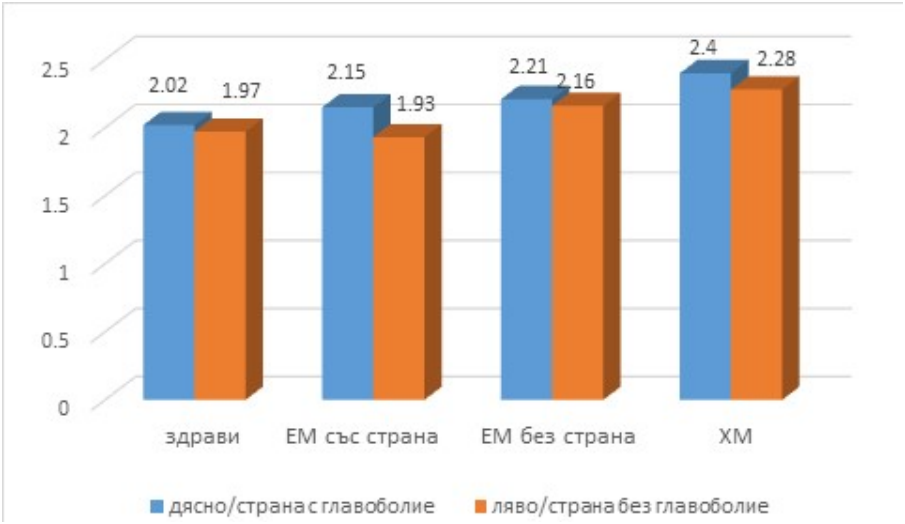
Таблица 12. Средна стойност на площта на R2 (ms*mV) при отделните групи участници.

	ДЯСНО / СТРАНА С ГЛАВОБОЛИЕ		***ЛЯВО / СТРАНА БЕЗ ГЛАВОБОЛИЕ***	
	площ (ms*mV)		***площ (ms*mV)***	
	средна	*SD*	*средна*	*SD*
Здрави	2,02	0,68	1,97	0,60
ЕМ със страна	2,15	1,06	1,93	0,94
ЕМ без страна	2,21	1,27	2,16	1,13
ХМ	2,40	1,11	2,28	1,00



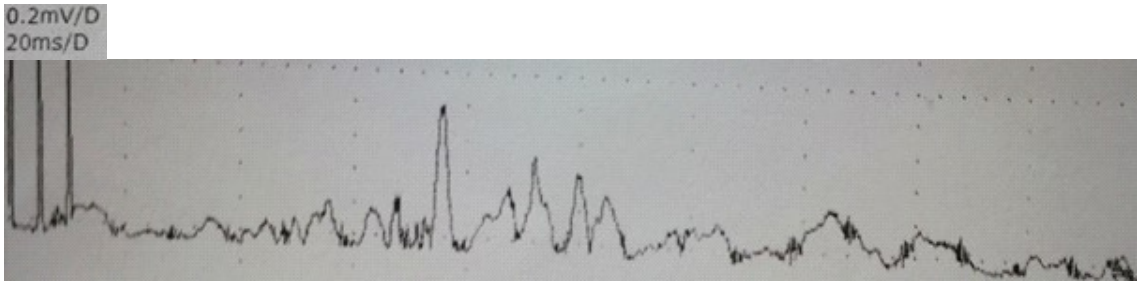
Фигура 30. Латенция на нМР.

** * ХМ vs здрави контроли ($p < 0,01$); *ХМ vs ЕМ ($p < 0,05$)*

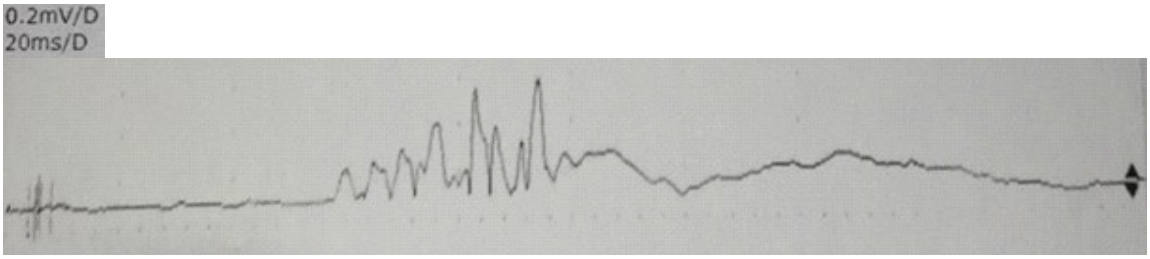


Фигура 31. Площ на нМР.

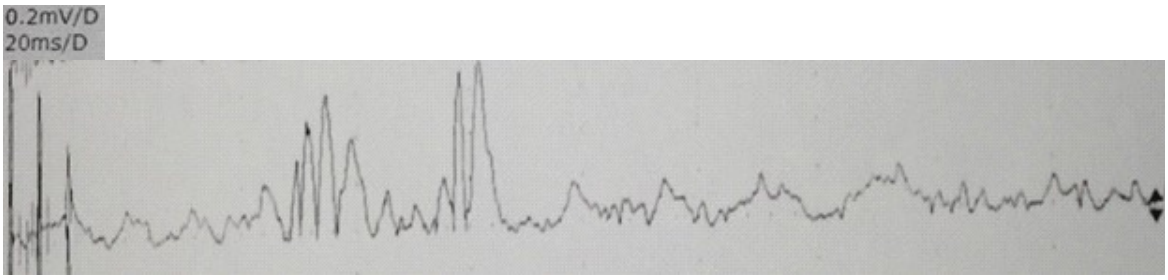
На фиг. 32 - 34 са представени примерни отговори от всяка група.



Фигура 32. нМР - Здрава контрола



Фигура 33. нМР - пациент с ЕМ.



Фигура 34. нМР - пациент с ХМ.

Не се установи сигнификантно влияние на факторите "пол" и "възраст" (p >0,05) върху параметрите на рефлекса както и сигнификантни корелации между параметрите на рефлекса и клиничните показатели при отделните групи.

Обобщени резултати при изследване на нМР:

- установи се сигнификантно скъсена латенция двустранно при пациентите с ХМ
- нямаше сигнификантни разлики билатерално при участниците

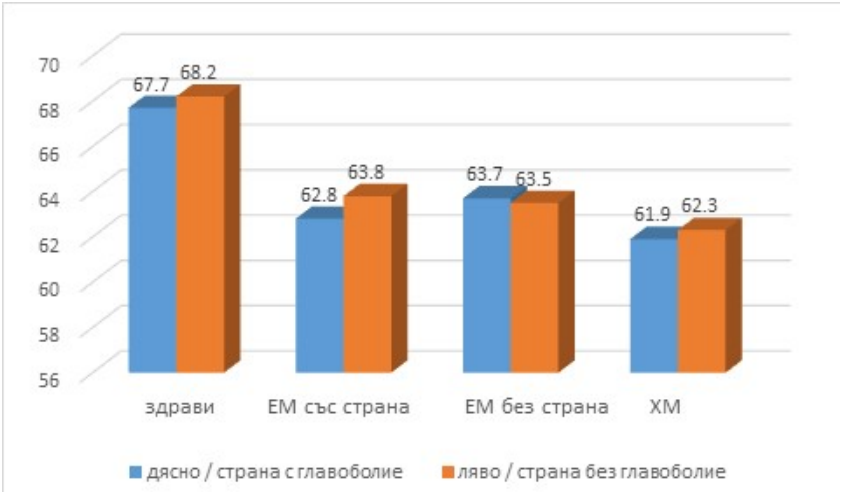
4. Резултати при изследване на нТЦР.

Таблица 13. Средна стойност на латенцията на нТЦР (ms) при отделните групи участници.

	ДЯСНО / СТРАНА С ГЛАВОБОЛИЕ		***ЛЯВО / СТРАНА БЕЗ ГЛАВОБОЛИЕ***	
	латенция (ms)		***латенция (ms)***	
	средна	*SD*	*средна*	*SD*
Здрави	67,7	5,50	68,2	5,53
ЕМ със страна	**62,8** *	3,70	**63,8** *	3,13
ЕМ без страна	**63,7** *	5,31	**63,5** *	4,69
ХМ	**61,9** **	5,86	**62,3****	5,70

Таблица 14. Средна стойност на площта на нТЦР (ms*mV) при отделните групи участници.

	ДЯСНО / СТРАНА С ГЛАВОБОЛИЕ		***ЛЯВО / СТРАНА БЕЗ ГЛАВОБОЛИЕ***	
	*площ (ms*mV)*		*площ (ms*mV)*	
	средна	*SD*	*средна*	*SD*
Здрави	3,04	0,78	3,11	0,9
ЕМ със страна	3,14	0,93	3,17	0,82
ЕМ без страна	2,42	0,92	2,52	0,98
ХМ	3,23	0,91	3,20	0,75

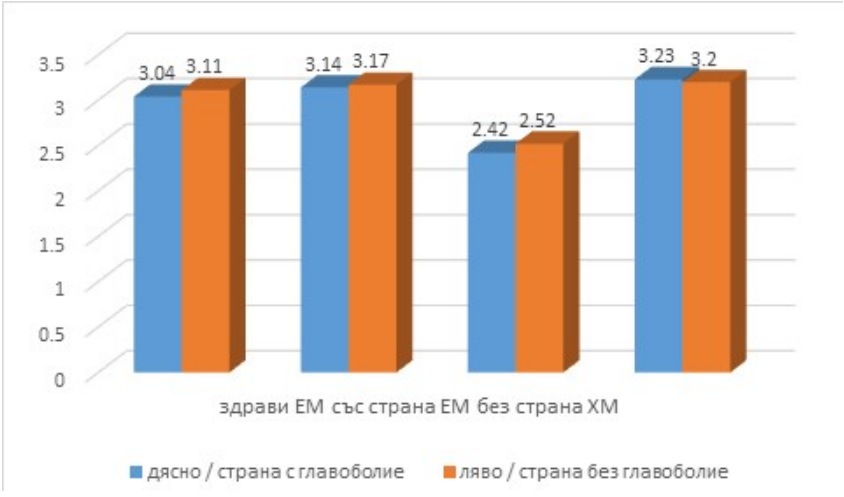


Фигура 35. Латенция на нТЦР.

**ХМ vs здрави контроли ($p < 0,01$);

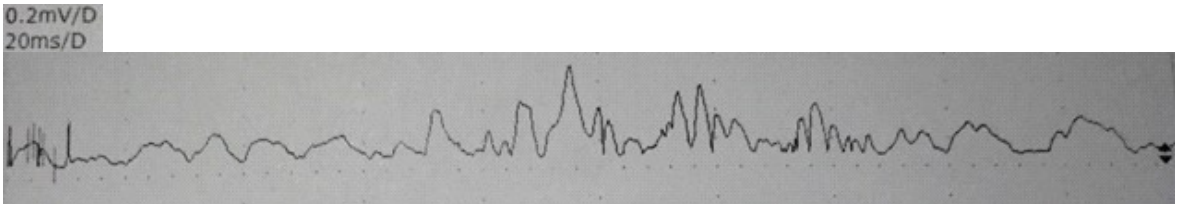
*ЕМ без страна vs здрави контроли ($p < 0,05$)

*ЕМ със страна vs здрави контроли ($p < 0,05$)

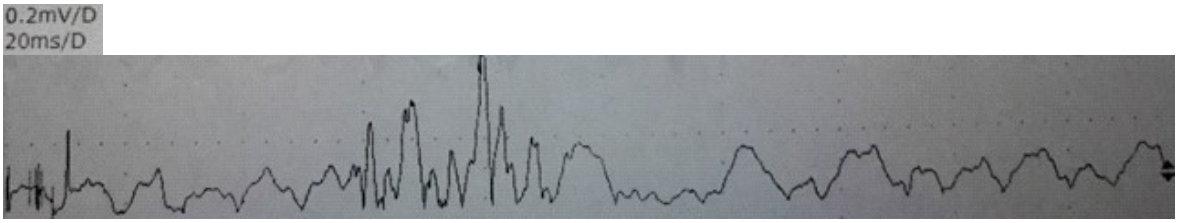


Фигура 36. Площ на нТЦР.

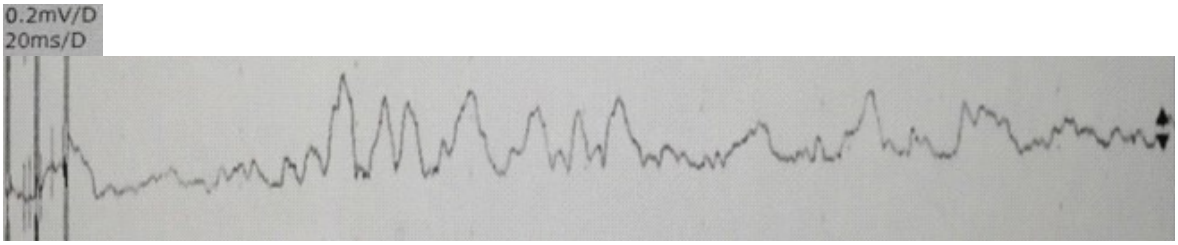
На фиг. 37 - 39 са представени примерни отговори от всяка група.



Фигура 37. нТЦР - здрава контрола.



Фигура 38. нТЦР - пациент с ЕМ.



Фигура 39. нТЦР - пациент с ХМ.

Не се установи сигнификантно влияние на факторите "пол" и "възраст" (p >0,05) върху параметрите на рефлекса както и сигнификантни корелации между параметрите на рефлекса и клиничните показатели при отделните групи.

Обобщени резултати при изследване на нТЦР:

- установи се сигнификантно скъсена латенция на рефлекса двустранно при пациентите с ЕМ
- установи се сигнификантно скъсена латенция на рефлекса двустранно при пациентите с ХМ
- нямаше сигнификантни разлики билатерално при участниците

5. Резултати от клиничното изследване на ефекта на pTMC и Topiramate.

5.1. Участници завършили проучването.

На 1 м. от проучването се отказаха 2 пациенти от групата с pTMC M1 поради странични реакции.

На 2 м. от проучването отпаднаха общо 16 пациента - 3 отказали се поради странични реакции (група с Topiramate) и 13 поради невъзможност за проследяване -непровели преглед в клиниката, неоткриваеми за проследяване по телефон или електронна поща.

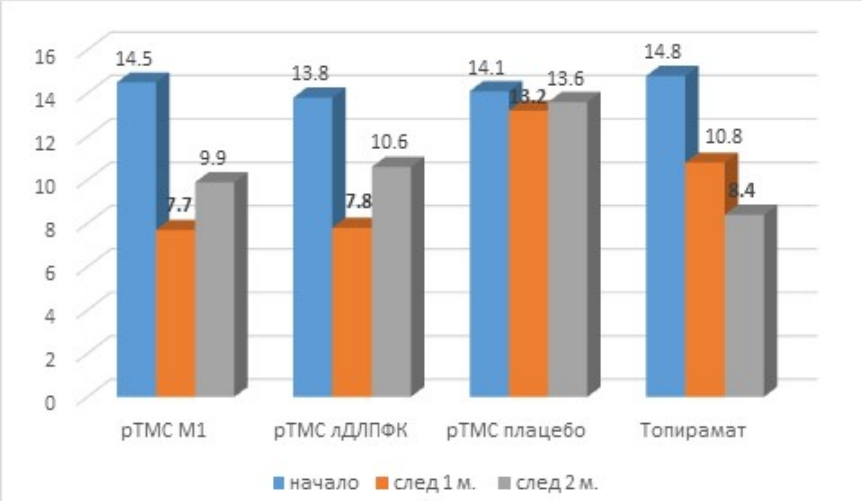
Таблица 15. Брой проследени участници на 1 и 2 месец.

	pTMC M1	***pTMC лДЛПФК***	***Плацебо pTMC***	***Topiramate***
Проследени на 1 м.	36	37	28	34
Проследени на 2 м.	32	35	25	27

5.2. Брой дни с мигренно главоболие

Таблица 16. Среден брой дни мигренно главоболие/месец в отделните групи.

	брой дни мигренно главоболие / месец - 1 месец		***брой дни мигренно главоболие / месец - 2 месец***	
	средна	*SD*	*средна*	*SD*
pTMC M1	7,7	6,97	9,9	6,3
pTMC лДЛПФК	7,8	5,39	10,6	7,2
pTMC плацебо	13,2	7,02	13,6	6,6
Topiramate	10,8	4,83	8,4	5,2



Фигура 40. Брой дни с мигренно главоболие.

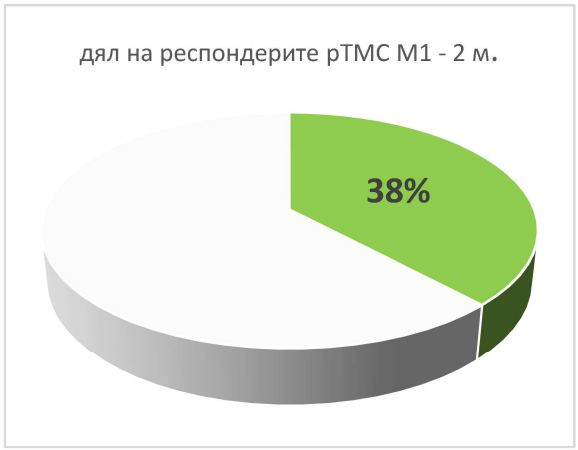
В сравнение с начална позиция се наблюдава сигнификантно подобрение на този показател в 3 - те групи с активна терапия - pTMC M1, pTMC лДЛПФК, Topiramate ($p < 0,01$) както на 1 м. така и на 2 м. В плацебо групата няма значима промяна спрямо началната позиция.

Не се установяват сигнификантни различия по изследвания показател между 3-те групи с активно лечение нито на 1, нито на 2 м.

Като респондери към терапията бяха дефинирани пациентите с > 50 % редукция на изследвания показател.



Фигура 41.



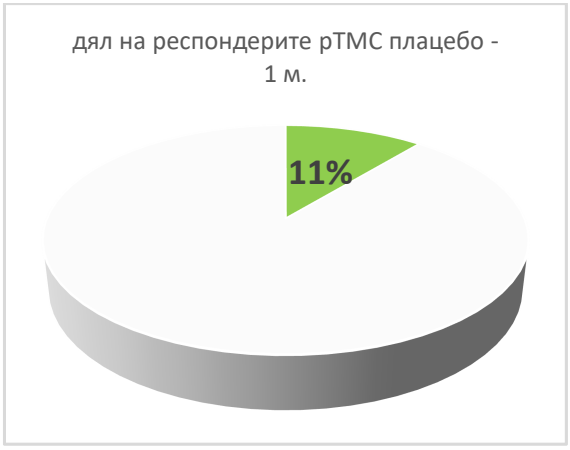
Фигура 42.



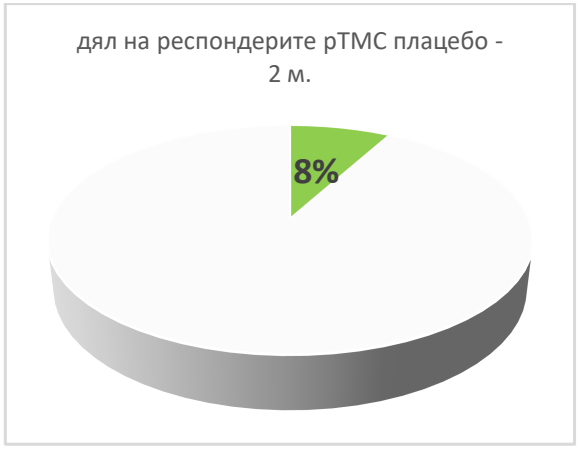
Фигура 43.



Фигура 44.



Фигура 45.



Фигура 46.



Фигура 47.

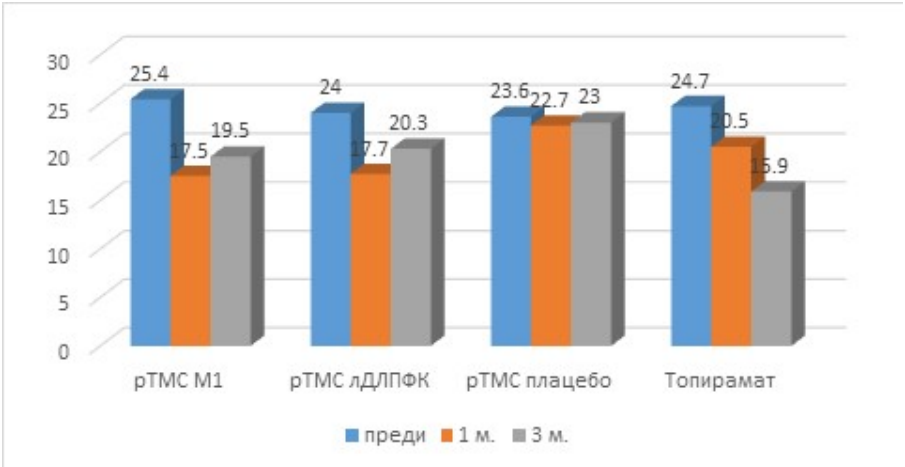


Фигура 48.

5.3. Общ брой дни с главоболие

Таблица 17. Среден брой дни с всякакво главоболие/месец в отделните групи.

	ОБЩ БРОЙ ДНИ ГЛАВОБОЛИЕ / МЕСЕЦ - 1 МЕСЕЦ		***ОБЩ БРОЙ ДНИ ГЛАВОБОЛИЕ / МЕСЕЦ - 2 МЕСЕЦ***	
	средна	*SD*	*средна*	*SD*
рТМС М1	17,5	7,1	19,5	7,9
рТМС лДЛПФК	17,7	6,7	20,3	6,6
рТМС плацебо	22,7	6,6	23,0	5,3
Topiramate	20,5	6,4	15,9	5,3



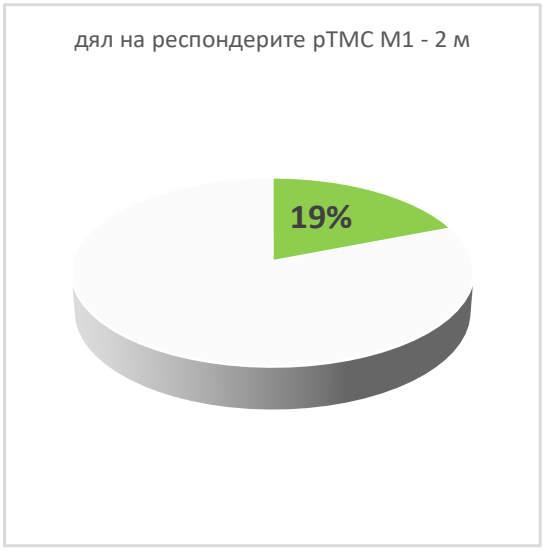
Фигура 49. Общ брой дни с главоболие.

В сравнение с начална позиция се наблюдава сигнификантно подобрение на този показател в 3 - те групи с активна терапия - рТМС М1, рТМС лДЛПФК, Topiramate ($p< 0,01$) както на 1 м. така и на 2 м.

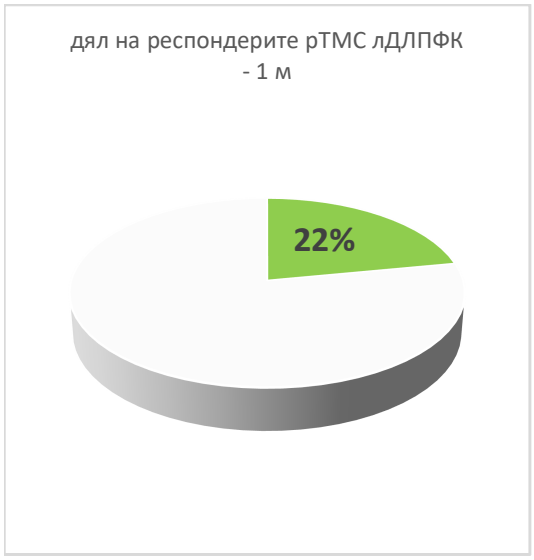
Не се установяват сигнификантни различия по изследвания показател между 3 те групи с активно лечение нито на 1, нито на 2 м.



Фигура 50.



Фигура 51.



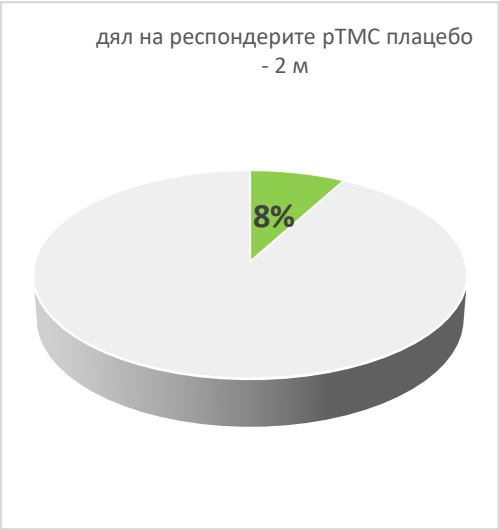
Фигура 52.



Фигура 53.



Фигура 54.



Фигура 55.



Фигура 56.

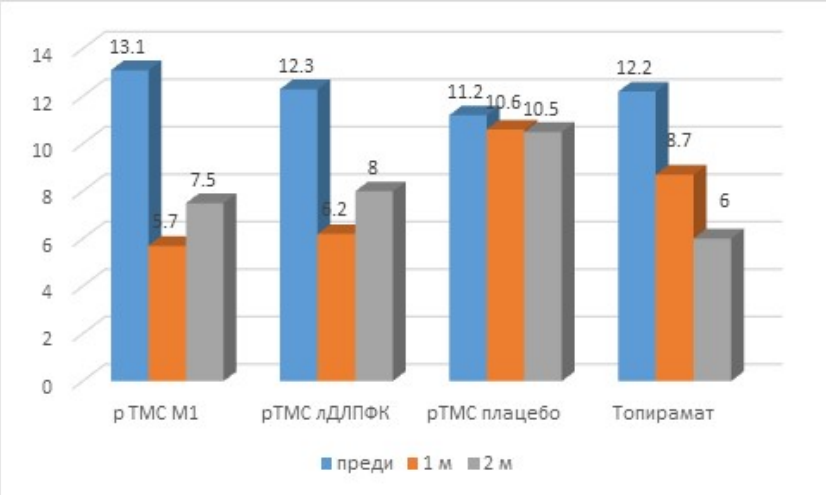


Фигура 57.

5.4. Брой дни с прием на симптоматични медикаменти.

Таблица 18. Среден брой дни с прием на симптоматични медикаменти/ месец в отделните групи.

	общ брой дни главоболие / месец - 1 месец		***общ брой дни главоболие / месец - 2 месец***	
	средна	*SD*	*средна*	*SD*
pTMC M1	5,7	5,3	7,5	6,2
pTMC лДЛПФК	6,2	5,0	8,0	5,2
pTMC плацебо	10,6	7,4	10,5	7,8
Topiramate	8,7	5,6	6,0	5,4



Фигура 58. Брой дни с прием на медикаменти.

В сравнение с начална позиция се наблюдава сигнификантно подобрение на този показател в 3 - те групи с активна терапия - рТМС М1, рТМС лДЛПФК, Topiramate ($p< 0,01$) както на 1 м. така и на 2 м. В плацебо групата няма значима промяна спрямо начална позиция

Не се установяват сигнификантни различия по изследвания показател между 3 те групи с активно лечение нито на 1, нито на 2 м.



Фигура 59.



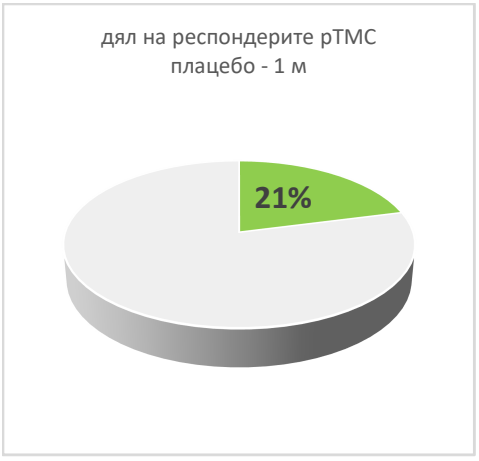
Фигура 60.



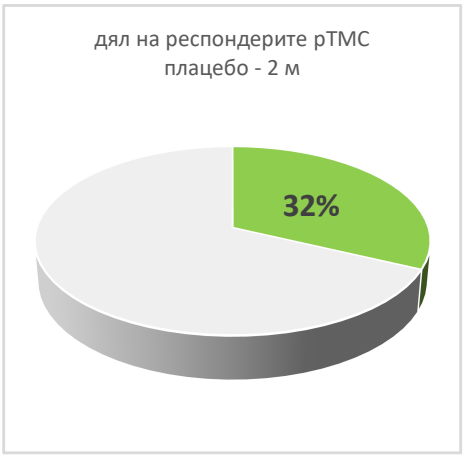
Фигура 61.



Фигура 62.



Фигура 63.



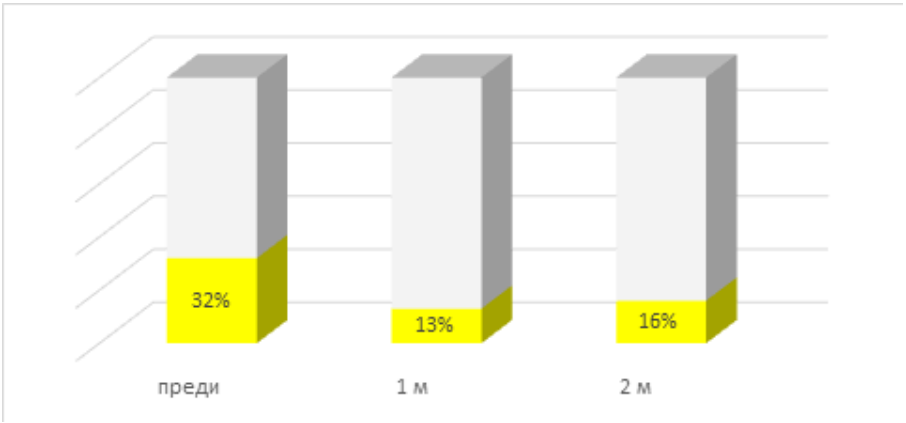
Фигура 64.



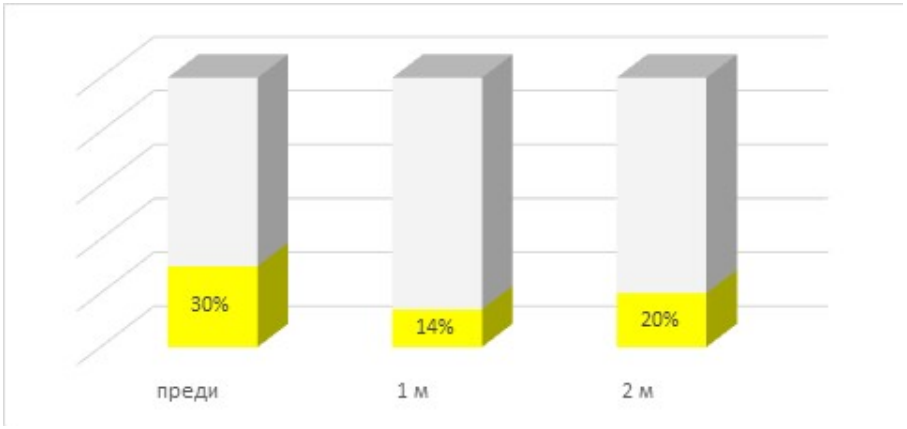
Фигура 65.



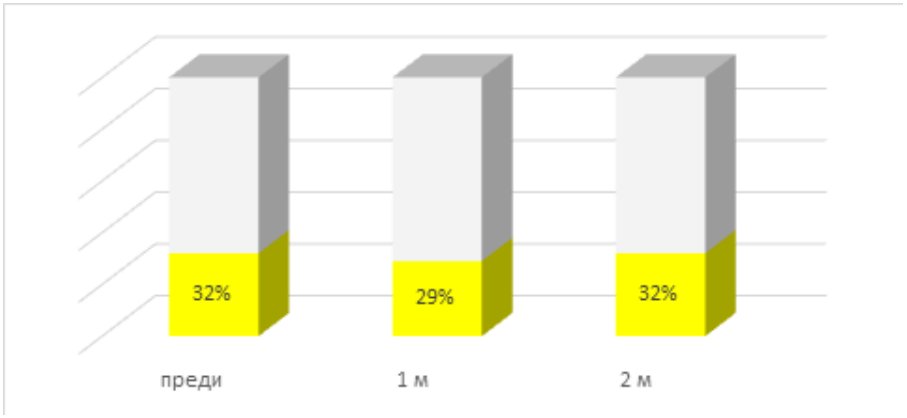
Фигура 66.



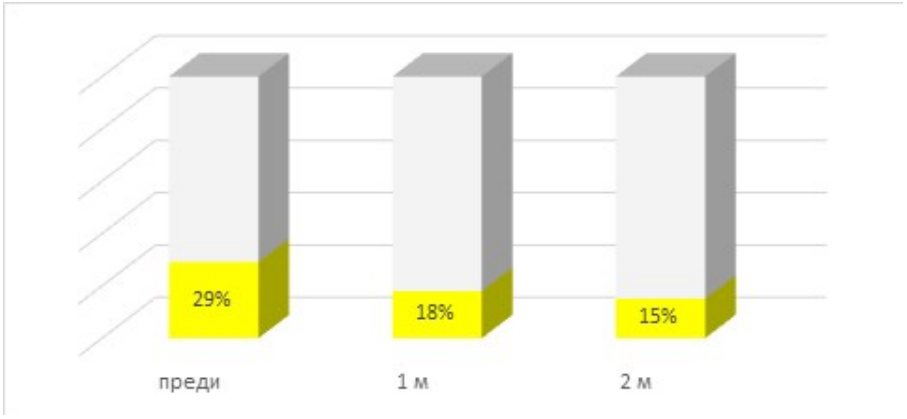
Фигура 67. Дял на пациентите с медикаментозна злоупотреба pTMC M1.



Фигура 68. Дял на пациентите с медикаментозна злоупотреба pTMC лДЛПФК.



Фигура 69. Дял на пациентите с медикаментозна злоупотреба плацебо стимулация.

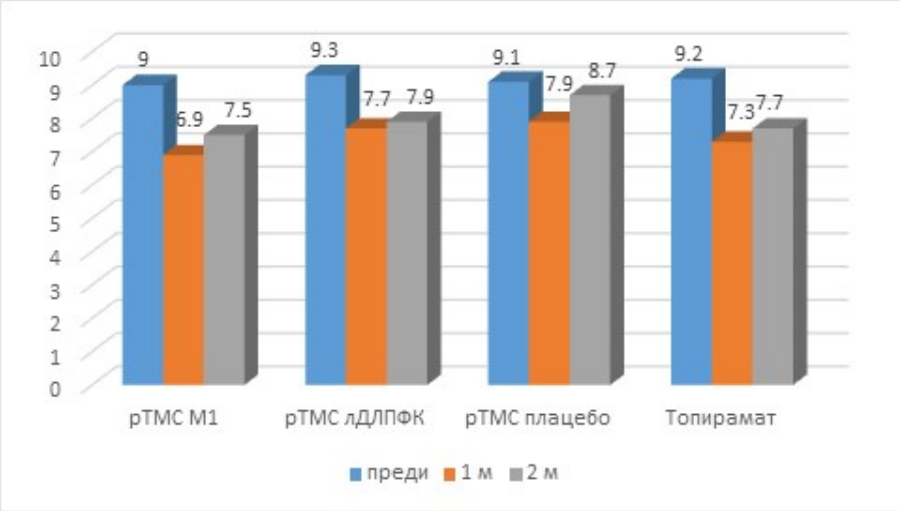


Фигура 70. Дял на пациентите с медикаментозна злоупотреба Topiramate.

5.5. Интензитет на мигренното главоболие.

Таблица 19. Среден интензитет на мигренното главоболие (VAS) в отделните групи.

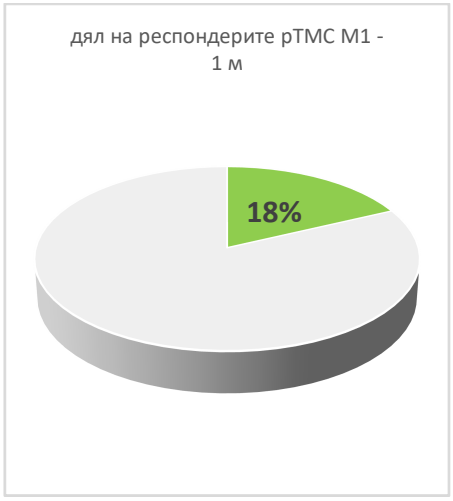
	общ брой дни главоболие / месец - 1 месец		***общ брой дни главоболие / месец - 2 месец***	
	средна	*SD*	*средна*	*SD*
pTMC M1	6,9	1,9	7,5	2,5
pTMC лДЛПФК	7,7	2,3	7,9	1,9
pTMC плацебо	7,9	2,1	8,7	1,3
Topiramate	7,3	1,5	7,7	2,1



Фигура 71. VAS оценка на мигренното главоболие.

В сравнение с начална позиция се наблюдава сигнификантно подобрение на този показател в 3 - те групи с активна терапия - pTMC M1, pTMC лДЛПФК, Topiramate ($p< 0,01$) както на 1 м. така и на 2 м. В групата с плацебо стимулация се наблюдава сигнификантно подобрение спрямо изходна позиция на 1 м. ($p< 0,01$).

При сравнение на резултатите на 3 -те групи с активно лечение няма статистически различия нито на 1 , нито на 2 м.



Фигура 72.



Фигура 73.



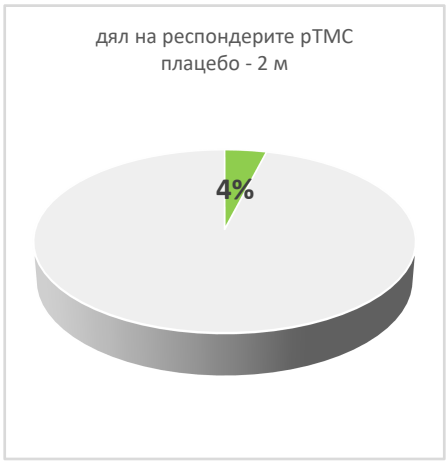
Фигура 74.



Фигура 75.



Фигура 76.



Фигура 77.



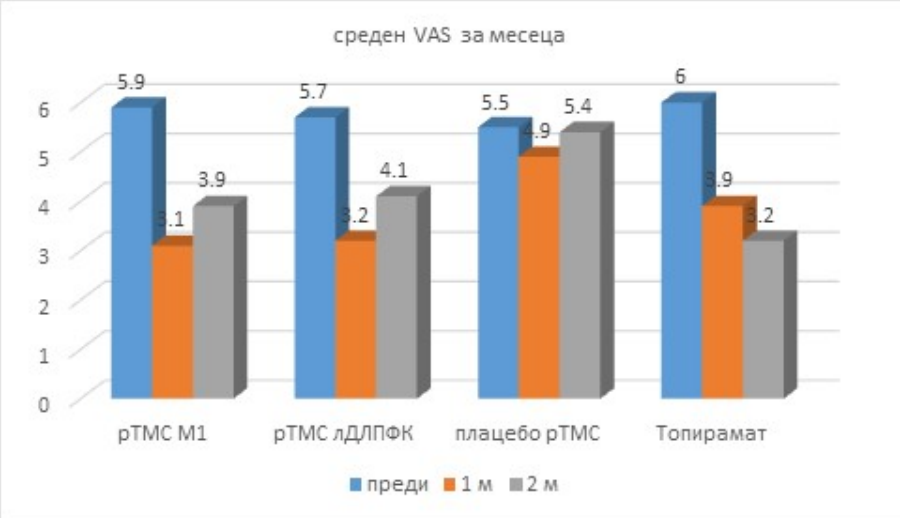


Фигура 78. ***Фигура 79.***

5.6. Усреденен интензитет на главоболието в месеца (среден VAS за месеца).

Таблица 20. Среден VAS за месеца в отделните групи.

	среден VAS за месеца / месец - 1 месец		***среден VAS за месеца / месец - 2 месец***	
	средна	*SD*	*средна*	*SD*
pTMC M1	3,1	2,1	3,9	1,9
pTMC лДЛПФК	3,2	1,6	4,1	1,9
pTMC плацебо	4,9	2,0	5,4	2,1
Topiramate	3,9	1,5	3,2	1,5



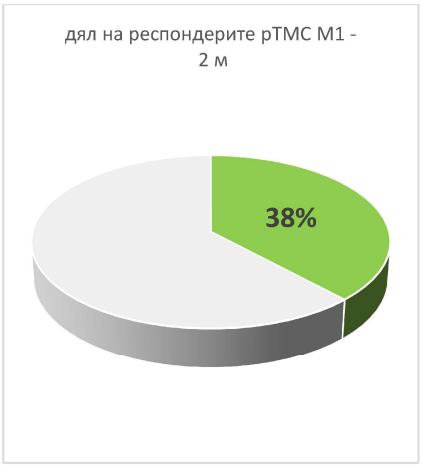
Фигура 80. Среден VAS за месеца.

В сравнение с начална позиция се наблюдава сигнификантно подобрение на този показател в 3 - те групи с активна терапия - рТМС М1, рТМС лДЛПФК, Topiramate ($p< 0,01$) както на 1 м. така и на 2 м. В плацебо групата няма значима промяна спрямо начална позиция

Не се установяват сигнификантни различия по изследвания показател между 3 те групи с активно лечение нито на 1, нито на 2 м.



Фигура 81.



Фигура 82.



Фигура 83.



Фигура 84.



Фигура 85.



Фигура 86.



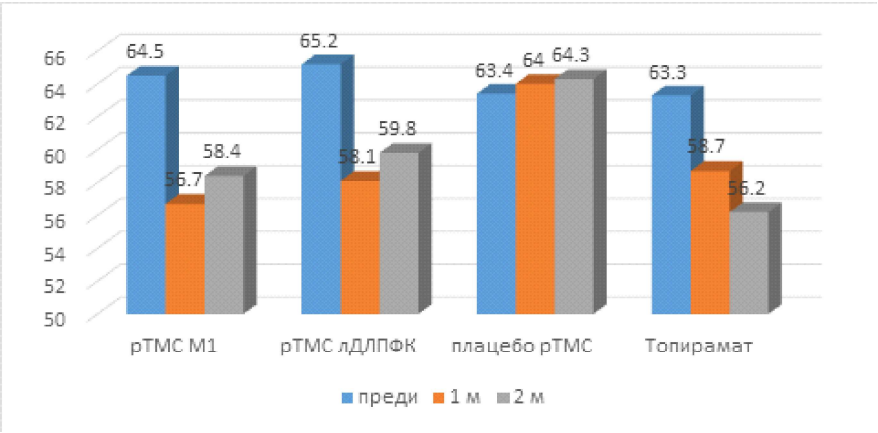


Фигура 87. ***Фигура 88.***

5.7. Резултат на HIT 6.

Таблица 21. Среден резултат на HIT 6 в отделните групи.

	резултат на HIT 6/ месец - 1 месец		***резултат на HIT 6/ месец - 2 месец***	
	средна	*SD*	*средна*	*SD*
pTMC M1	56,7	8,0	58,4	9,0
pTMC лДЛПФК	58,1	8,3	59,8	10,6
pTMC плацебо	64,0	8,7	64,3	8,8
Topiramate	58,7	8,9	56,2	10,8



Фигура 89. Резултат на HIT 6.

В сравнение с начална позиция се наблюдава сигнификантно подобрение на този показател в 3 - те групи с активна терапия - pTMC M1, pTMC лДЛПФК, Topiramate ($p < 0,01$) както на 1 м. така и на 2 м. В плацебо групата няма значима промяна спрямо начална позиция.

Не се установяват сигнификантни различия по изследвания показател между 3 те групи с активно лечение нито на 1, нито на 2 м.



Фигура 90.



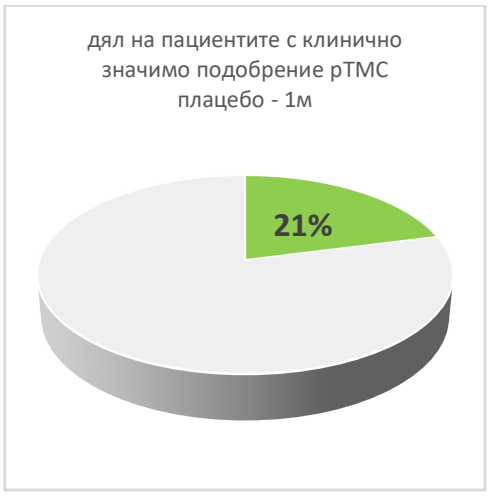
Фигура 91.



Фигура 92.



Фигура 93.

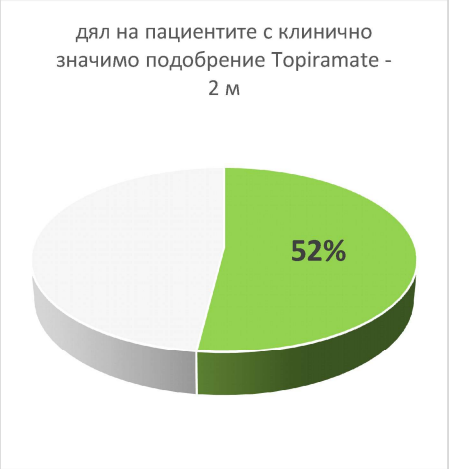


Фигура 94.



Фигура 95.

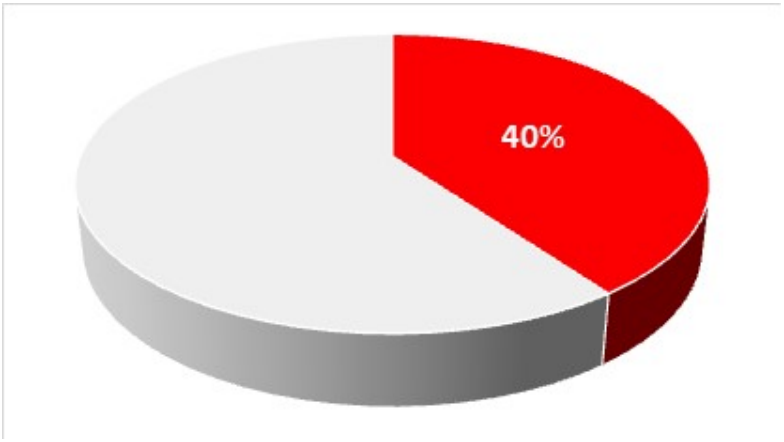




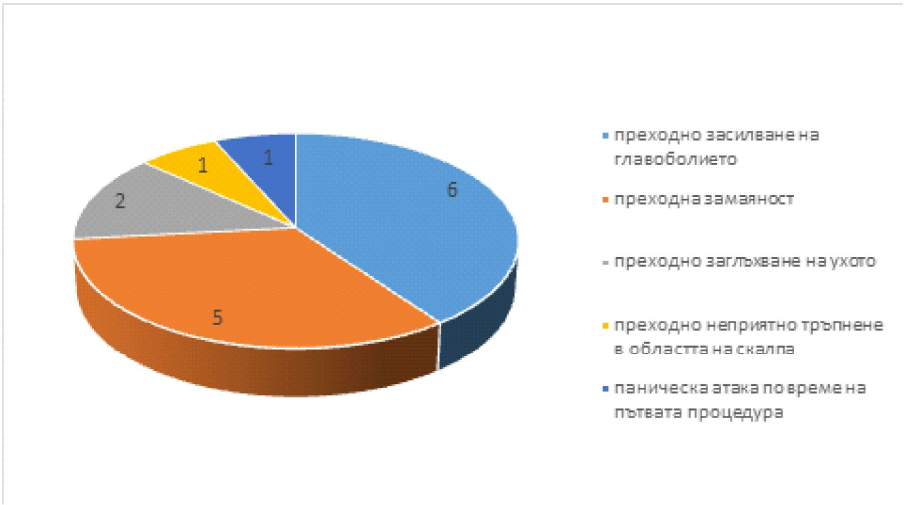
Фигура 96. ***Фигура 97.***

5.8. Поносимост и странични реакции.

5.8.1. PTMC M1



Фигура 98. Дял на пациентите със странични реакции pTMC M1.

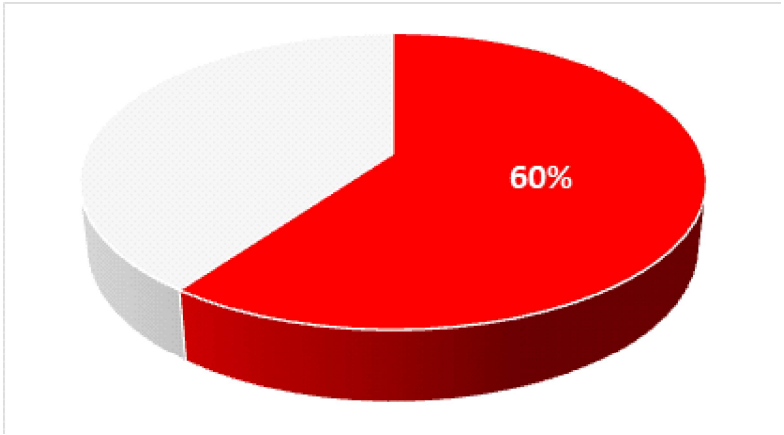


Фигура 99. Странични реакции pTMC M1.

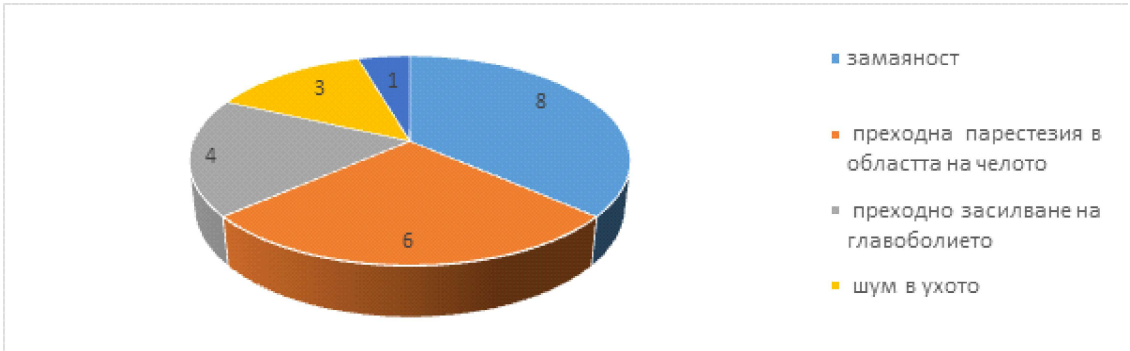
Двама пациенти от рТМС М1 групата напуснаха проучването през 1 м. - 1 поради засилено главоболие след 2 сесия на стимулация и 1 поради паническа атака по време на 1 сесия на стимулация (пациента не беше с установено панически разстройство).

При последващо проследяване и двамата напуснали бяха без допълнителни нови оплаквания.

5.8.2. РТМС лДЛПФК

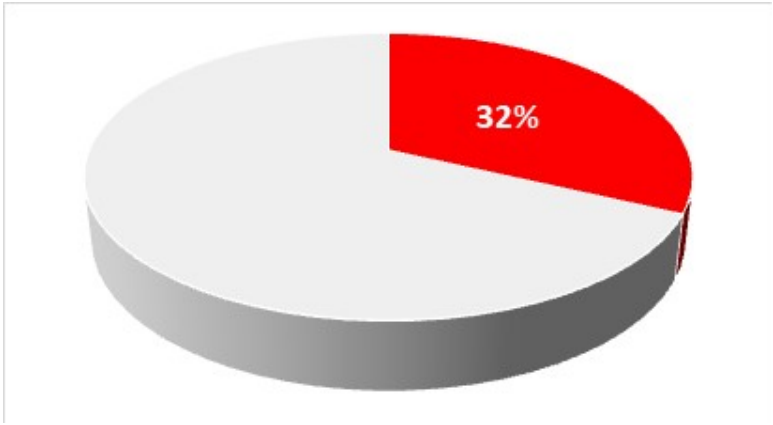


Фигура 100. Дял на пациентите със странични реакции рТМС лДЛПФК.



Фигура 101. Странични реакции рТМС лДЛПФК.

5.8.3. Плацебо рТМС

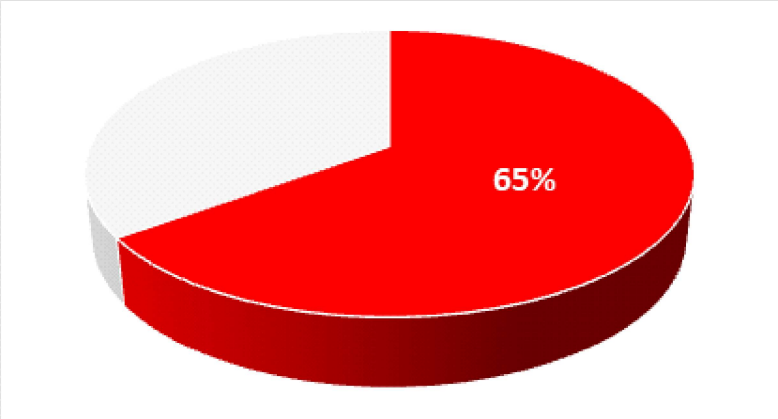


Фигура 102. Дял на пациентите със странични реакции плацебо рТМС.

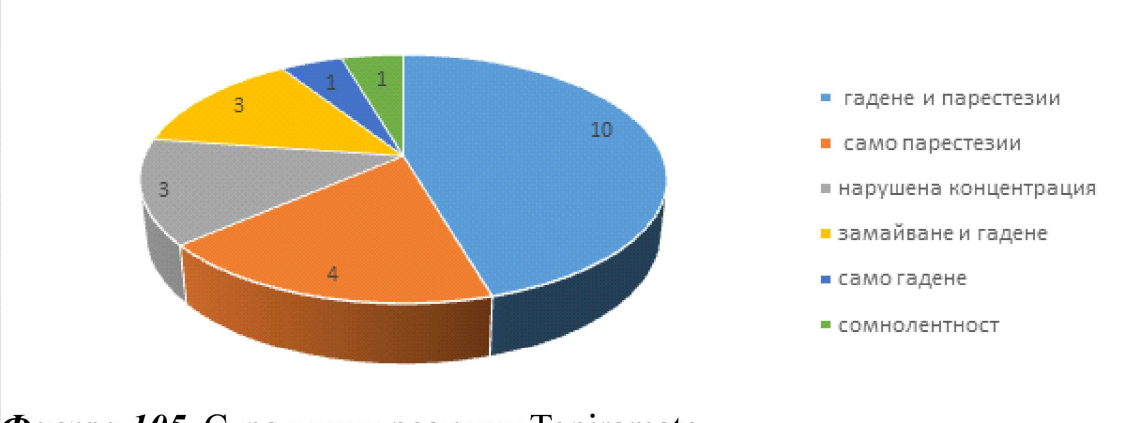


Фигура 103. Странични реакции плацебо pTMC.

5.8.4. Topiramate



Фигура 104. Дял на пациентите със странични реакции Topiramate.



Фигура 105. Странични реакции Topiramate.

Трима пациенти от Topiramate групата напуснаха проучването между 1 и 2 м. - 2 поради замайване и гадене и 1 поради сомнолентност.

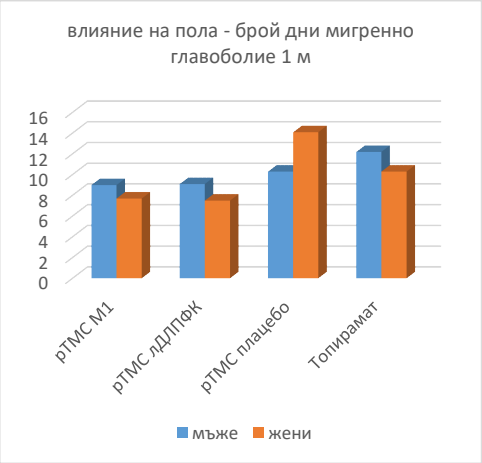
При последващо проследяване и двамата напуснали бяха без допълнителни нови оплаквания.

При нито една група не се наблюдаваха сериозни нежелани реакции.

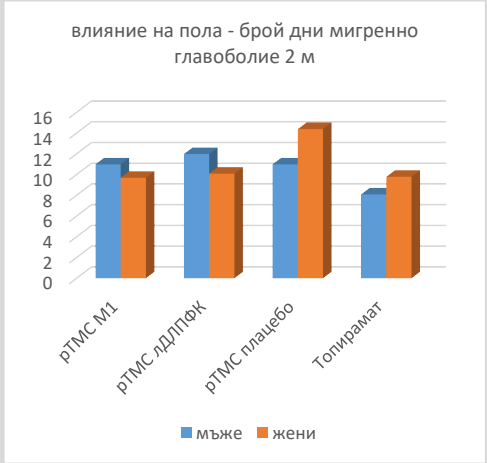
5.9. Влияние на пол, възраст и давност на заболяването върху терапевтичния отговор.

Не се установи сигнификантно влияние на факторите пол, възраст и давност на заболяването върху терапевтичния отговор в никоя от изследваните групи.

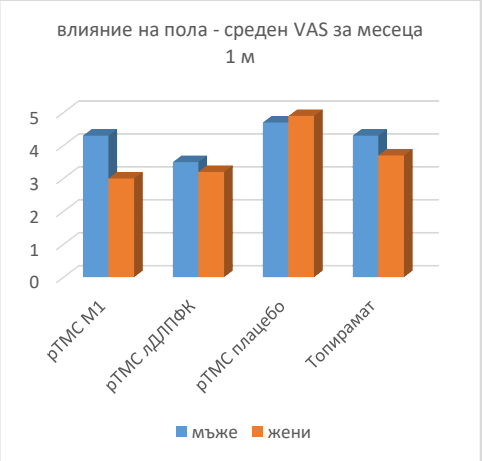
5.9.1. Влияние на пола. (Фиг. 106 - 111)



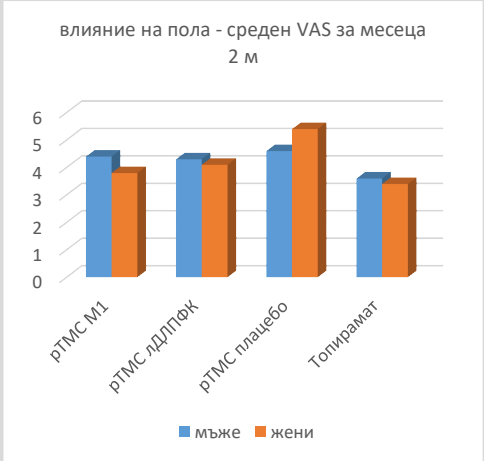
Фигура 106.



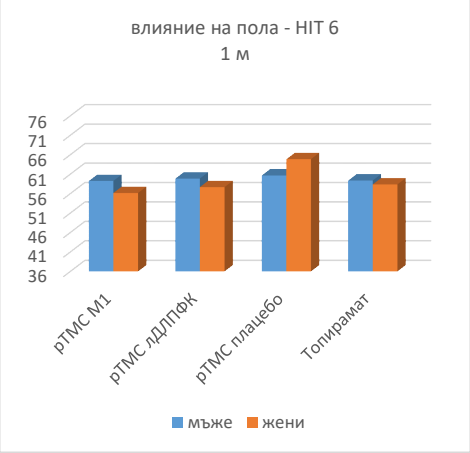
Фигура 107.



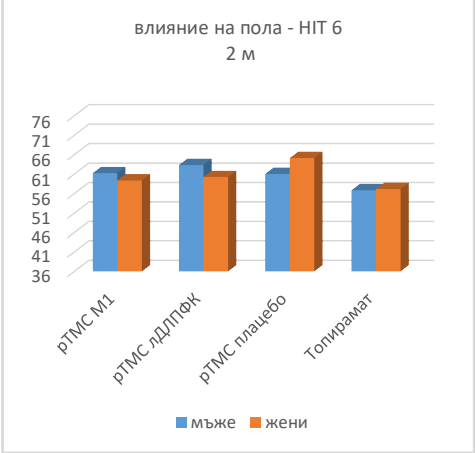
Фигура 108.



Фигура 109.



Фигура 110.



Фигура 111.

5.9.2. Влияние на възрастта.

Таблица 22. Влияние на възрастта върху терапевтичния отговор.

		Spearman correlation coefficient	
		1 м	2 м
рТМС М1	брой дни мигренно главоболие	0,011	-0,031
	среден VAS за месеца	0,235	-0,003
	резултат на HIT 6	0,060	-0,003
рТМС лДЛПФК	брой дни мигренно главоболие	-0,237	-0,231
	среден VAS за месеца	-0,201	-0,232
	резултат на HIT 6	0,055	-0,180
Плацебо рТМС	брой дни мигренно главоболие	-0,178	-0,233
	среден VAS за месеца	-0,204	-0,285
	резултат на HIT 6	-0,237	-0,000
Topiramate	брой дни мигренно главоболие	0,266	-0,101
	среден VAS за месеца	0,059	-0,09
	резултат на HIT 6	0,135	0,017

5.9.3. Влияние на давността на заболяването.

Таблица 23. Влияние на давността на заболяването върху терапевтичния отговор.

		Spearman correlation coefficient	
		1 м	2 м
рТМС М1	брой дни мигренно главоболие	0,278	0,197
	среден VAS за месеца	0,111	0,077
	резултат на HIT 6	0,199	0,152
рТМС лДЛПФК	брой дни мигренно главоболие	-0,252	-0,214
	среден VAS за месеца	0,239	0,041
	резултат на HIT 6	0,180	-0,07
Плацебо рТМС	брой дни мигренно главоболие	-0,389	-0,217
	среден VAS за месеца	-0,290	-0,289
	резултат на HIT 6	-0,182	0,057
Topiramate	брой дни мигренно главоболие	0,215	0,194
	среден VAS за месеца	-0,292	-0,329
	резултат на HIT 6	0,121	0,157

VI. ОБСЪЖДАНЕ

Настоящият дисертационен труд представлява комплексно клинично и неврофизиологично изследване на пациенти с ЕМ и ХМ. Необходимостта му се обуславя от няколко фактора - голямата социална значимост на мигрената; големият брой пациенти които посещават неврологичните клиники с това страдание; все още неясни подлежащи механизми свързани с патогенезата на епизодичната и хроничната му форма; необходимостта от разширяване на терапевтичния арсенал за лечение; необходимостта от приложението в практиката на нови и по-акуратни методи за изследване на болковата система и изследване на възможностите в бурно развиващата се съвременна сфера на невромодулацията.

1.Обсъждане на клиничния контингент

За момента не съществуват биологични маркери за мигрена и диагнозата се поставя на базата на клиничната картина и анамнезата. Голямо развитие в сферата на изследването на мигрената се постига чрез въвеждане на формални критерии за диагностициране и класифициране на всяка една форма на главоболието посредством Международната Класификация на Главоболието на IHS. По този начин се постига до голяма степен унифициране на критериите за подбор на пациентите участващи в клиничните проучвания. Важен етап от диагностичния процес е изключването на вторично главоболие посредством клиничните данни и параклиничните изследвания. Друга важна стъпка бе диференцирането между отделните първични главоболия - понякога по-силни варианти на тензионното главоболие както и форми на кластърното главоболие трябва да се диференцират от епизодична мигрена. Не винаги диагнозата при различните всекидневни главоболия е лесна, имайки предвид известното унифициране на симптоматиката при хронифициране на различните епизодични главоболия. В такива случаи максималното придържане към критериите на IHS бе от основно значение.

Научният интерес към възможността ЕМ да се трансформира във форма с почти всекидневно главоболие датира от над 30 г. През годините дефиницията на заболяването търпи интензивно развитие. В голяма част от проучванията от 90-те години до 2006 г. се използват критериите на Silberstein и съав. (1994 г., 1996 г.) известни още като критерии на Silberstein - Lipton. Те използват понятието "трансформирана мигрена" и я дефинират като главоболие в > 15 дни/месец; за > 1 месец; за > 4 ч/ден (нелекувано); анамнестични данни за ЕМ или наличие (поне в част от времето) на главоболие което покрива критериите за ЕМ (с изключение на критерия за продължителност на пристъпа). В критериите на Silberstein - Lipton не е нужно отделните пристъпи от главоболие да отговарят на определени характеристики. Трансформираната мигрена допълнително се разделя на такава със и без медикаментозна злоупотреба.

В първия вариант на международната класификация на главоболието - ICHD - 1 (1988 г.) няма дефиниция за ХМ, а по критериите на вторият

вариант - ICHD - 2 (2004 г.), за да се постави тази диагноза, пациента трябва да има почти всекидневно главоболие с мигренни атаки в 15 или повече дни на месец и да липсва наличие на медикаментозна злоупотреба. Напредък се постига през 2013 г. с публикуването на ICHD - 3 beta, където са дефинирани настоящите критерии в които медикаментозната злоупотреба не е изключващ фактор. В момента тази дефиниция на заболяването е най-широко приета и именно нея сме използвали в нашето проучване. Независимо от непълното съвпадение между критериите на Silberstein - Lipton и ICHD - 3 beta, те в голяма степен се припокриват, което прави възможно съпоставянето на проучвания, в които са приложени едните или другите от тях.

По пол и възраст нашият контингент не се различава съществено от други клинични и епидемиологични проучвания на пациенти с ЕМ и ХМ. В нашето проучване жените са 81,3% от контингента с ЕМ и 78,9% от контингента с ХМ. При други проучвания този процент варира между 72,5 - 91,3 % за ХМ и 68,6 - 98,6 %.

Средният брой дни с мигренно главоболие беше 14,2 дни/месец - честота близка до наблюдаваната и в други проучвания. Пациентите с честота на мигренното главоболие > 15 дни/месец бяха 44,7 % т.е. близо половината от изследваните пациенти с ХМ изпитваха умерено силна или силна болка през повечето дни от месеца. Средната честота на главоболието при ЕМ беше 5,4 дни/месец. При нито един от нашите пациентите с ЕМ не се наблюдаваха дни с фоново главоболие, докато всички участници от групата с ХМ имаха такова. Наличието на неспецифично главоболие между атаките от мигрена е забелязано още при първите опити за дефинирането на ХМ. Често това главоболие има характеристиката на тензионно или неспецифично главоболие, което понякога подвежда невролога към грешна диагноза. В нашето проучване пациентите често го описваха като "тъпо", "стягащо", "притискащо" "като тежест", "като изтръпване" главоболие, което понякога е свързано с леко гадене, замаяност и лесна уморяемост. Обикновено е двустранно, интензитета му не надвишава 5 по 10-балната VAS и продължителността му е през целия ден. Върху него се наслагват атаките от силна мигренна болка. Наличието на фоново (интервално) главоболие несъмнено води до влошаване на качеството на живот на пациентите и вероятно допринася за медикаментозната злоупотреба.

Клинична характеристика която различава пациентите с ХМ и ЕМ в нашето проучване е засягането на страната на главата при отделния пристъп. При групата с ХМ при само 2 % от пациенти се наблюдаваше унилатерално главоболие с несменяща се страна. Клиничната трансформация на отделната атака може да даде насоки за подлежащите патофизиологични изменения. Преобладаването на билатерална или често сменяща страната си болка би могло да се свърже с изменения в ЦНС като персистираща централна сенситизация.

При около 37 % от пациентите с ХМ се наблюдаваше медикаментозна злоупотреба. В различните проучвания медикаментозната злоупотреба при пациентите с ХМ варира най-често между 23 - 65 %.

2.Обсъждане на неврофизиологичните резултати

Основен задача при изучаването на различните болкови състояния е неврофизиологичното изследване на ноцицептивната система. Централно място заемат болковите евокирани потенциали и ноцицептивните стволови рефлекси. Основният проблем при тези изследвания е разделянето на ноцицептивните от не-ноцицептивните сигнали поради едновременното активиране на не - ноцицептивните АΔ и ноцицептивните Аβ и С влакна.

Разработеният от Kaube и съав. концентричен електрод (КЕ) за селективно изследване на ноцицептивната система в със специално конструирана форма и малко анодно-катодно разстояние, което осигурява активиране на ноцицептивните влакна при по-нисък интензитет на стимулация. Това прави изследването с него по-поносимо за пациентите.

В нашето проучване КЕ е използван за изследване на два тригеминални стволови рефлекса - ноцицептивен мигателен рефлекс (нМР) и ноцицептивен тригемино-цервикален рефлекс (нТЦР). Мозъчния ствол и специално тригемино-цервикалната система играят ключова роля в патофизиологичните механизми при мигрена. Те са основното място на провеждане и модулация на болковата аферентация от областта на главата. Чрез изследването на стволовите рефлекси се оценяват не само активността на тригеминалните аференти, а и феномените на свръхчувствителност, функциите на стволовите интерневронни мрежи и баланса между инхибиторните и възбудни системи в обработката на болковата информация. Чрез изследване на два стволови рефлекса се осъществява по-комплексна оценка за участието на ствола в патофизиологията на мигрената - на ниво дорзолатерална медула и на долната част на медулата и горната част на цервикалния отдел. Докато има редица изследвания на кортикалната реактивност при мигрена чрез ЕП, стволовата функция е изследвана в много по-малка степен. Още по-малко до момента са проучванията включващи пациенти с ХМ.

Напоследък все по-голям интерес представляват различията в патофизиологията между ЕМ и ХМ и механизмите на хронификация. В повечето публикации като персистираща абнормност при ЕМ се открива нарушената хабитуация на различни сетивни модалности ЕП. По време на атака се докладва за нормализиране на хабитуацията, но в същото време се съобщава за развитието на сенситизация.

Сенситизацията засяга предимно невроните участващи в болковата трансмисия. Тя представлява намаляване на болковия праг, повишаване на отговора към болкови и неболкови стимули и разширяване на рецептивното поле на централните ноцицептивни неврони. Клинична изява на сенситизацията е алодинията - предизвикване на болка от неболкови стимули. Редица клинични и неврофизиологични проучвания потвърждават високата честота на алодинията при мигренна атака. Установено е още че интерикаталната алодиния е по-честа при ХМ отколкото при ЕМ. Тези клинични данни поддържат схващането за наличие на персистираща централна сенситизация при ХМ.

Данните за наличието на интериктална сенситизация при ХМ и до голяма степен липсата на такава при ЕМ дават възможност за създаване на модел

на мигренната хронификация. При състояние на ЕМ, когато атаките са рядко се наблюдава транзиентна централна сенситизация само по време на мигренната атака, но не и интериктално. Под влияние на мигренни тригери, генетични фактори и различни рискови фактори за хронификация мигренните атаки увеличават своята честота. Има доказателства че повтарящите се мигренни атаки водят до функционална увреда на невроните на тригеминалната система като едно от последствията е по-лесното им преминаване в състояние на сенситизация. В началото на мигренната атака сенситизацията на втори ред тригемино-цервикални неврони се поддържа от постъпващите болкови импулси от ноцицепторите. Веднъж вече установена обаче тя става независима от болковата аферентация и може да продължи и извън периода на силната болка. Повтарящите се атаки водят и до повтаряща се активация на модулиращите болката супраспинални системи, започващи предимно от периакведукталното сиво вещество и ростралната вентромедиална медула. Най-вероятно тази повтаряща се активност води до увреда на невроните на тези структури, което се разкрива и от образни изследвания, показващи абнормна акумулация на желязо в периакведукталното сиво вещество при пациенти с дълга история за мигрена. От друга страна увредите в болко-модулиращите структури предразполага към допълнителни снижаване на прага за сенситизация в тригеминалните неврони. Така честите главоболия водят до функционални и структурни промени които предразполагат към още повече мигренни атаки. При нашите пациенти с ХМ се установи сигнификантна отрицателна корелация между болковия праг и честотата на мигренното главоболие което би могло да се дължи именно на по-изразена интериктална сенситизация в резултат на по-честите атаки.

Изследването на нМР в нашия контингент пациенти показа скъсени латенции на рефлекса двустранно само при пациенти с ХМ. Трябва да се отбележи изключително хетерогенните данни които се наблюдават в литературата по отношение на неврофизиологичните изследвания в мозъчния ствол. При пациенти с ЕМ изследвани интериктално със стандартен електрод от различни автори се установяват :удължена латенция на R2 отговора; скъсена латенция на R3 отговора; липса на промяна в латенциите и амплитудите; нарушена хабитуация на рефлекса интерикатлно и абнормна модулация на R2 и R3 компонентите от кондициониращи стимули. При пациенти с ЕМ по време на атака са докладвани повишена площ на R3 отговора от страната на болката; по-ниски амплитуди и площи на R2; значително увеличени латенции на R1 и R2 или липса на промяна на параметрите. При ХМ и ГЗМ са докладвани липса на изменения в латенциите и амплитудите на рефлекса, нарушена хабитуация интерикатлно, която се нормализира иктално, намалени прагове за получаване на R3 компонента. При прилагане на ноцицептивния електрод при ЕМ интериктално се докладват липса на изменения на латенциите и амплитудите на R2; скъсяване на латенцията и увеличаване на площта; намалена хабитуация в интерикатлния период която изчезва по време на атака. По време на пристъп се установява скъсяване на латенциите и увеличаване на площта. В някои проучвания се прави връзка между тежестта на заболяването и увеличената площ и скъсена латенция на R2. Едно проучване не открива сигнификантни

промени в параметрите на рефлекса при пациенти с ГЗМ, а друго показва увеличени латенции и намалени амплитуди при пациенти с ХМ.

Трудно може да се състави теория за функционалното състояние на мозъчния ствол на базата на тези хетерогенни резултати. Все пак при анализ на данните от клиничните проучвания е възможно съотнасянето им към наличните теории за патофизиологията на мигрената. При ЕМ интериктално в мозъчния ствол съществува определена степен на абнормна невронна активност която може да се установи само чрез по-специфични неврофизиологични изследвания като хабитуацията на стандартния и ноцицептивния МР, но тя не е достатъчно развита за да предизвика изменения в латенциите и амплитудите на рефлекса, което се наблюдаваше и в нашето изследване. При ЕМ по време на атака, както и при ХМ в итерикталния период съществува централна сенситизация, която наред с по-тежките анатомични изменения на мозъчния ствол би обяснила скъсените латенции и/или увеличени амплитуди на рефлекса.

При изследването на нТЦР се установиха двустранно скъсена латенция при пациентите с ЕМ, независимо от преобладаващата страна на главоболието и двустранно скъсени латенции при пациентите с ХМ. Въпреки добрата му физиологична и анатомична пригоденост за изследване на пациенти с главоболие, анализът на литературата разкрива малкото публикации в които рефлекса е приложен. Съществуват няколко проучвания при пациенти с ЕМ. И тук се наблюдават различия в резултатите между отделните проучвания, но повечето от тях показват абнормности на рефлекса. Интериктално са описани абнормно намалени амплитуди и увеличени латенции, ускорен цикъл на възстановяване на рефлекса, значително скъсена латенция. Иктално са докладвани абнормно намалени амплитуди и увеличени латенции и скъсени латенции по време на перименструалния период при менструална мигрена. В литературата не намерихме проучвания при които е изследван нТЦР при пациенти с ЕМ или ХМ.

Нашите резултати показаха промени на рефлекса както при ЕМ, така и при ХМ. Това заедно с резултатите от повечето други проучвания разкриват, че той може да е по-чувствителен маркер от от R2 на мигателния рефлекс за разкриване на функционални и анатомични лезии в ствола. И тук както при резултатите за нМР при ХМ, скъсяването на латенцията предполага намаление на инхибиторната активност на стволовите интерневрони. При пациентите с ЕМ имаше двустранни промени независимо от преобладаващата страна на главоболието. Това показва централна увреда, при която е възможно функционалното преобразуване да засяга двустранно спиналното тригеминално ядро.

3. Обсъждане на резултатите от приложението на pTMC и Topiramate за лечение на хронична мигрена

Репетитивната транскраниална магнитна стимулация (pTMC) е метод , който навлиза във все по-голям мащаб в неврологичната клинична практика. До сега терапевтичния ефект на pTMC е изследван в редица проучвания при пациенти с различни неврологични заболявания, включително и главоболие, често с разнопосочни резултати.

Освен честотата на стимулация, всеки терапевтичен рТМС протокол включва още няколко елемента - интензитет на стимулация, брой пулсове в серия, брой серии, интерсериен интервал, продължителност на отделната серия, брой пулсове на сесия, брой и продължителност на сесиите в терапевтичния курс. Възможно е разликите в някои от тези параметри да допринесе за успеха или липсата на ефективност на процедурата. Пример са две проучвания, проведени през 2007 г., с приложение на рТМС над лявата дорзо-латерална префронтална кора (лДЛПФК) при пациенти с депресия. Едното е проведено в САЩ и Австралия, използва ВЧ рТМС (10 Hz) и разкрива сигнификантен позитивен ефект на процедурата. В същото време друго мултицентрово проучване проведено в Германия и Австрия, използващо същата честота и таргет на стимулация не показва по-добър ефект от плацебо. Между двете проучвания съществуват разлики по отношение на интензитета на стимулация (120% / 110% от МП), начин за локализиране на лДЛПФК (5 см пред M1/ F3), продължителността на отделната серия (4 сек/2 сек), междусерииния интервал (26 сек/8 сек), броя стимули на сесия (3000 срещу 2000), продължителнстта на курса на лечение (4-6 седм./3 седм.) и медикаментозната употреба (без медикамент/ с добавъчен антидепресант).

Друг важен елемент който трябва да се отчете във всяко проучване с рТМС е използваната бобина за стимулация. Съществуват няколко вида бобини осигуряващи различна мощност и дълбочина на стимулация. Бобината с формата на цифрата 8 е най-широко използвана в клиничната практика и в проучванията с рТМС и е използвана и в нашето проучване. Тя позволява стимулиране на зона до няколко квадратни сантиметра.

3.1. Обсъждане на резултатите при приложение на рТМС над М1.

Образните изследвания разкриват наличието на комплексна мрежа от мозъчни структури асоциирани с различни аспекти на болката - таламуса, първичната и вторичната соматосензорна кора, инсулата, предната цингуларна кора и префронталната кора. Обработката на болковото усещане е свързано освен с активност в тези структури още и с хемодинамични промени в региони свързани с моторната функция, включително и първичната моторна кора.

Tsubokawa и съав. осъществяват стимулация на моторната кора чрез епидурални електроди при серия от пациенти с таламична болка. Авторите съобщават за значима редукция на болката при повечето участници, която се задържа поне 1 г. При стимулация на постцентралния гирус не се отчита промяна или се наблюдава увеличаване на болката. В последствие добрите резултати от процедурата са потвърдени от различни автори при пациенти с тригеминална болка и централна невропатна болка с различен произход. На базата на това започва да се прилага рТМС над М1 с цел неинвазивно възпроизвеждане на аналгетичните ефекти на епидуралната стимулация. Проведени са десетки проучвания с пациенти с централна и периферна невропатна болка с различен произход. Lefaucheur и съав. правят анализ на наличните публикации и докладват че ВЧ рТМС над М1 контралатерално на страната на болката води до сигнификантен аналгетичен ефект (Ниво

А). В повечето проучвания стимулацията се прилага с честота от 5-20 Hz, най-често 10 Hz или 20 Hz; интензитета е най-често 80 или 90% от МП; броят на пулсовете за сесия в е от 500 до 4000, най-често - между 1000 и 2000; сесиите в терапевтичния курс са 5 до 20, най-често 5 или 10.

Механизмите на аналгезия при стимулиране на М1 не са напълно изяснени. По всяка вероятност значение има не само локалните, но и отдалечените ефекти на стимулацията. Данните от неврофизиологични и функционално - образни изследвания сочат към няколко възможни начина за въздействие - активиране на цингуларни и орбито-фронтални кортикални зони, свързани с емоционалния и афективния аспект на болката; активиране на периакведукталното сиво вещество, от което започват десцендиращи пътища потискащи болката; задействане на пътища водещи до отделянето на ендогенни опиоиди и възстановяване на нарушената ICI.

В нашето проучване, след стимулация на М1, наблюдавахме сигнификантно подобрение спрямо начална позиция и спрямо плацебо стимулация на всички изследвани показатели с изключение на силата на мигренното главоболие. За момента в литературата се откриват малко проучвания със стимулация на рТМС над М1 при ЕМ и ХМ. Плацебо - контролираните изследвания са още по-малко. Използваните от нас параметри, както и тези в отделните други проучвания са близки, но не идентични. В публикациите до сега стимулацията се доставя с честота 10 Hz; с интензитет от 70 до 80% от МП; броят на пулсовете за сесия в е от 600 до 2000; сесиите в терапевтичния курс са от 1 до 12. В повечето проучвания оценката на резултата се прави 1 м. след проведената стимулация като обобщено се наблюдава редукция на дните с главоболие от 32% до 75% и редукция на дните с прием на медикаменти от 38% - 75%. Вероятно същите механизми обсъдени при повлияване на невропатна болка водят до подобрение и при мигрена.

3.2. Обсъждане на резултатите при приложение на рТМС над лДЛПФК.

Дорзо-латералната префронтална кора е голям и функционално хетерогенен регион, включващ зони на Brodmann 9, 8 и 46. Тази зона се свързва с редица важни мозъчни функции като регулация на поведенческите реакции, вниманието, работната памет, екзекутивния контрол и регулация на емоциите. Освен това ДЛПФК е основно звено в невронални мрежи, участващи в обработката и модулацията на болката. Lorenz и съав. показват че активността на левия ДЛПФК негативно корелира с неприятното изживяване на болката. При съзнателен опит за потискане на продължителна експериментална болка се наблюдава двустранна, повече левостранна активация на ДЛПФК. Дорзо-латералната префронтална кора води до редуциране на активността на инсулата и таламуса по време на болково усещане и потиска възникването на сенситизация. И тази зона, подобно на М1 има анатомични връзки със структури модулиращи ноцицепцията в мозъчния ствол и с лимбичната система. Предполага се че ДЛПФК е свързан и с когнитивня контрол над болката. На базата на натрупаните данни за отношението на ДЛПФК към контрола на болката са проведени няколко проучвания

със стимулиране на този регион при пациенти с болкови състояния. Съществуват данни за ефективност на ВЧ рТМС над лДЛПФК и на НЧ рТМС над дДЛПФК при пациенти с невропатна болка, фибромиалгия и хронична висцерална болка. Проведени са и редица проучвания със стимулация на тази зона при депресия като вече е установено че ВЧ рТМС над лДЛПФК има доказан антидепресивен ефект (Ниво А), а НЧ рТМС над дДЛПФК има вероятен ефект (ниво В). Този факт трябва да се отбележи поради добре установената връзка между депресията и хроничната болка и участието на свързани или припокриващи се невронални мрежи при двете състояния. Аналгетичните механизми при стимулация на ДЛПФК най-вероятно са свързани с отдалечено активиране на периакведуталното сиво вещество, nucleus cuneiformis, и предната цингуларна кора. Съществуват данни че противоболковия ефект е независим от антидепресивния. Все пак, повлияването на съпровождащата депресия по всяка вероятност допринася за лечението на пациентите с хронична болка чрез подобряването на качеството на живот и стимулирането на здравословно поведение като повишена физическа активност, социални контакти и повишена мотивация за справяне с болката.

В нашето проучване, след стимулация на лДЛПФК, наблюдавахме сигнификантно подобрение спрямо начална позиция и спрямо плацебо стимулация на всички изследвани показатели с изключение на силата на мигренното главоболие. Съществуват няколко проучвания с този таргет на стимулация при мигрена, само някои от които са плацебо контролирани. Използваните параметрите на стимулация в тях са: честота от 5 до 20 Hz, интензитет от 90 до 110 % от МП, от 400 до 1600 пулса/сесия, от 5 до 23 сесии. Подобно на нашето проучване в няколко публикации се открива сигнификантен ефект на стимулацията спрямо плацебо и спрямо начална позиция. Тези данни, заедно с нашите резултати сочат, че наред с М1, лДЛПФК е друг таргет на стимулация, чрез който може да се постигне успешно повлияване на болката при ХМ. Наблюдаваните от нас резултати при ВЧ стимулиране на М1 и лДЛПФК са близки, което възможно се дължи на подобните механизми на аналгезия при стимулиране на тези две зони (влияние върху афективно-емоционалния компонент на болката, повлияване на болко-модулиращите системи в ствола).

3.3. Обсъждане на резултатите при приложение на плацебо стимулация.

Важно е проучванията които изследват ефекта на дадено ново лечение да бъдат плацебо-контролирани или да се осъществява сравнение с доказано друго активно лечение. Това важи още повече за изследвания при които оценката се прави на базата на до голяма степен субективни показатели каквито са проучванията за болка и главоболие. Съществуват различни методи за създаване на плацебо условия в проучванията с рТМС. Налични са плацебо бобини изглеждащи идентично на истинските, но не доставящи ефективна магнитна стимулация. Тъй като не всички клинични центрове разполагат с плацебо бобини е възможно да се създадат плацебо условия чрез ориентирането на истинската бобина по начин при който не се доставя активна стимулация към скалпа. Едни

от най-често използваните позиции са допиране под ъгъл от 45° или 90° с едното или двете крила на бобина под форма на цифрата осем. Lisanby и съав. изследват МЕП при здрави доброволци и интрацеребралните ел. токове при експериментални маймуни предизвикани от тези две плацебо условия. При ъгъл от 45° авторите установяват наличие на значителни нива на кортикална стимулация (48-76% от тази на активната ТМС), докато ориентацията под ъгъл от 90° не води до биологични ефекти. Именно разположение на бобината под ъгъл 90° с двукрило допиране до скалпа сме използвали и в нашето проучване за създаване на плацебо условия. Нашите резултати при плацебо стимулация показаха сигнификантно подобрение по отношение на силата на мигренното главоболие само на 1 м. Обобщените резултати от литературата за невропатна болка показват че плацебо стимулацията води до 0 до 12% редукция на болката при 0% до 15% от участниците. В проучванията с главоболие се установява редукция на дните с главоболие от 0 до 60% и редукция на дните с прием на медикаменти от 0 до 65 %. Голямата вариабилност на плацебо ефекта в различните проучвания би могла да се обясни с различната продължителност на отделните плацебо протоколи, различните плацебо условия, културални различия или наличие в някои случаи на съпровождаща профилактична медикаментозна терапия. Механизмите на плацебо ефекта са изследвани предимно по отношение на фармакологичната терапия като те са комплексни и не напълно изяснени. Значение имат психологичните характеристики на участниците в плацебо групите (тревожност, впечатлителност), отношението на медицинския персонал при доставяне на лечението, съзнателните очаквания за отговора към лечението и неосъзнатите кондиционирания от предхождащи лечения. Може да се отбележи че противно на очакванията, в голяма част от проучванията с невропатна болка, депресия и някои проучвания с главоболие, ефекта на плацебо стимулацията е относително малък и по-слаб от плацебо ефекта при изследванията на медикаменти, което показват и нашите резултати. Причината за това е неизвестна.

3.4. Обсъждане на резултатите при приложение на Topiramate.

До момента много различни фармакологични субстанции са били изследвани за профилактичното лечение на мигрена. Само някои от тях са показали ефективност в мултицентрови, контролирани и рандомизирани клинични проучвания поради което са включени в актуалните базирани на доказателства препоръки за лечение на мигрена. Topiramate е именно такъв медикамент. Той принадлежи към групата на новите антиепилептични медикаменти. Представлява сулфамат-субституиран монозахарид близък до фруктозата без структурен аналог сред другите антиепилептични средства. За първи път Topiramate е приложен в клиничната практика през 1995 г. Като антиепилептично средство има широк спектър. В клиничната практика се използва за всякакви видове припадъци - парциални и генерализирани, идиопатични и симптоматични, при възрастни и деца включително и при трудно лечимите епилептични енцефалопатии като синдромите на West и Lennox-Gastaut. Терапевтичното действие на Topiramate е свързано няколко механизма - блокиране на волтажно зависимите Na+ и Ca2+

канали, инхибиране на възбудните глутаматергични неврони мрежи, засилване на инхибиторните ГАМК-ергични ефекти и инхибиране на активността на карбоанхидразата. Медикамента показва ефективност за лечение първоначално при ЕМ, а в последствие и в няколко малки и в две големи рандомизирани, плацебо - контролирани проучвания при пациенти с ХМ. Повлияването на мигренните пристъпи вероятно е свързано с инхибиране на възникването на КРД, намаляването на възбудната и засилването на инхибиторната невромедиация в тригеминалната система и влияние върху десцендиращите болко-модулиращи системи. Нашите резултати при приложение на Topiramate показаха сигнификантно подобрение спрямо начална позиция и плацебо на всички изследвани показатели на 1 и 2 м. с изключение на силата на имгенното главоболие. Тези резултати се доближават до тези докладвани в литературата. В наличните проучвания се наблюдава средна редукция на дните с мигренно главоболие от 22,6% до 89,4 %. В проучванията на Topiramate при ЕМ е установено че дозата от 100 mg/ден е по-ефективна от 50 mg/ден и че 200 mg/ден не води до по-добър терапевтичен ефект. В нашето изследване се наблюдаваше сигнификантно подобрение спрямо изходна позиция още при оценка на първия месец (месец на титрация). Това показва възможността за профилактично действие и на по-ниски дози - 50-75 mg/ден при пациенти с ХМ, което се наблюдава и в други проучвания. Подобрението в средните стойности на повечето изследвани показатели при Topiramate са по-големи на 2 м. отколкото на 1 м., докато тази промяна при двата активни рТМС протокола е по-голяма на 1 м., отколкото на 2 м. Въпреки това при сравняване на терапевтичната ефективност на трите активни лечения не се достига сигнификантна разлика нито на 1, нито на 2 месец. Възможно е при задържане на наблюдаваната тенденция и без приложение на нов терапевтичен курс стимулация, при по-дългосрочно проследяване да се наблюдава значимо по-голямо подобрение в групата с Topiramate спрямо рТМС.

3.5. Обсъждане на поносимостта и страничните реакции при отделните лечения.

От въвеждането на ТМС в клиничната практика през 1985 г. до сега методиката е използвана като диагностичен, изследователски и терапевтичен метод при десетки хиляди здрави контроли и пациенти с различни неврологични заболявания. За това време са докладвани сравнително малко странични нежелани реакции и няма данни за дългосрочни негативни последствия за здравето. При приложението на рТМС в клиничната практика е необходимо спазване на приетите препоръки за безопасност по отношение на параметрите на стимулацията, което сме направили и в нашето проучване. Трябва да се вземат в предвид и абсолютните контраиндикации (наличие на метален имплант в близост до работещата бобина) и състоянията с потенциално висок/неизвестен риск. Наличните консенсуси за безопасност се отнасят до честотата и интензитета на стимула, продължителността в секунди на отделната серия и междусериния интервал. За момента няма определени препоръки за общ брой пулсове на сесия, брой сесии за денонощие, брой сесии за седмица, обща продължителност на терапевтичния курс и честота на приложение на поддържащи сесии.

Една от най-високите описани експозиции на рТМС включва приложението на 12 960 пулса/сесия за до 3 дни в седмицата (общо 38 880 пулса/седмица) при здрави участници при което не се наблюдават сериозни нежелани реакции. В проучване за лечение на депресия се прилага неограничено продължителен курс на терапия (до достигане на стабилно подобрение) с параметри 6000 пулса/сесия, 120 % от МП, 10 Hz и продължителност на отделната сесия от 30 мин. всеки ден. В рамките на 12 м. един от участниците (28 г.) получава 70 сесии и общо 420 000 пулса без странични реакции.

Най-честите странични реакции описани в литературата при приложение на ТМС са преходно главоболие, локална болка, болка във врата, болка в зъбите и парестезии по време на стимулацията. Интензитета на тези неприятни усещания е различен при всеки участник като зависи от индивидуалната чувствителност към болка, вида и дизайна на бобината, локализацията й върху скалпа, честотата и интензитета на стимулацията. Вероятно тези сетивни феномени се дължат на активиране на нервите в тъканите на скалпа, както и на съкращения на мускулите на скалпа или горната част на лицето. Болката във врата е свързана с принудителната поза и имобилизацията на главата по време на сесията. В огромната част от случаите провокираната локална болка и главоболие са много бързо преходни. При нужда предизвикано главоболие се повлиява лесно от аналгетици. До момента не е описано предизвикване на мигренна атака нито при здрави нито при пациенти с мигрена. Установено е, че като цяло малък брой участници (<2%) прекратяват лечението си поради болка.

Един от най-големите хипотетични рискове е провокирането на епилептичен пристъп. В литературата са описани много малък брой случаи на провокиране на припадъци с рТМС, предимно в годините преди публикуването на препоръките за безопасност. Рискът от епилептични пристъпи се увеличава с увеличаване на честотата и интензитета и намаляване на междусериинията интервал на стимулацията. Той е по-висок и при пациенти с анамнеза за припадъци, пациенти със заболявания на ЦНС повлияващи кортикалната възбудимост (инсулт) и приемане на медикаменти които намаляват епилептогенния праг. Schrader и съав. правят анализ на проучванията включващи само пациенти с епилепсия и установяват че риска за възникване на асоцииран с ТМС епилептичен припадък е от 0,0 до 2,8% за епТМС и от 0,0 до 3,6% за рТМС. Субклинични ЕЕГ абнормности по време на ТМС са наблюдавани при много малък брой пациенти и не са наблюдавани при здрави контроли.

Други възможни редки странични реакции са преходни нарушения на слуха, синкоп, преходна хипомания, преходни промени в когницията. Възможни са още изгаряния поради нагряване на имплантирани скалпови електроди и нарушена функция на имплантирани стмулиращи устройства.

Основните странични реакции които наблюдавахме в рТМС групите в нашето проучване бяха преходно засилване на главоболието и замаяност в рТМС М1 групата, преходни парестезии в областта на челото, преходно засилване на главоболието и замаяност в рТМС лДЛПФК групата и

замаяност и шум в ухото в групата с плацебо стимулация. Подобно на нашите резултати, описаните в литературата странични реакции при приложение на рТМС при мигрена са леки и преходни. До сега са докладвани преходно засилване на главоболието (n=8), замаяност (n=1), тинитус (n=1) и транзиторна ринорея (n=1) при рТМС над М1 и преходно засилване на главоболието (n=7), преходно нарушение на концентрацията (n=3) и хипестезия в областта на лицето (n=1) при рТМС над лДЛПФК. Възможно е краткотрайната замаяност която наблюдавахме непосредствено след стимулацията при част от пациентите да се дължи на комбинация от фактори - продължителна принудителна поза на главата по време на процедурата, шумовия артефакт и механични вибрации достигащи до вътрешното ухо, ортостатични фактори при изправянето след продължително седене. При един пациент от рТМС М1 групата се наблюдаваше паническа атака по време на първата сесия от терапевтичния курс - пациента съобщи за интензивна тревожност, прилошаване и задух, съпроводени със сърцебиене, общо изпотяване и хиперемия на лицето. След прекратяване на процедурата атаката спонтанно претърпя обратно развитие без нужда от допълнителна фармакологична терапия. Пациента беше без диагностицирано до сега паническо разстройство, но при разпит съобщи за подобни епизоди в миналото. С голяма вероятност този пристъп беше ситуационно обусловен, а не пряко свързан със стимулацията. Това се подкрепя и от факта че до сега в литературата не е описано провокиране на паническа атака като резултат от директното въздействие на рТМС. Поради факта че цефалната алодиния е често срещана при пациенти с ХМ, би могло да се предположи че рТМС, при която има механично въздействие върху кожата на скалпа ще бъде свързана с лоша поносимост при пациентите с ХМ. Нашият опит, както и повечето публикации разкриват точно обратното. До момента само в едно проучване с много малък брой пациенти се докладва лоша поносимост на пациенти с ХМ към ВЧ рТМС приложена над М1.

Нашите резултати показват сравнително добра поносимост и липса на сериозни нежелани реакции при прием на Topiramate. Въпреки това в сравнение с рТМС групите, пациентите в Topiramate групата имаха най-висок процент странични реакции. Най-често наблюдавахме парестезии, гадене и нарушена концентрация. Това съответства до голяма степен и с данните от литературата. Повечето автори докладват че медикамента е безопасен и добре толериран като профилактично лечение за мигрена. Най-често наблюдаваните странични реакции са парестезия, умора, анорексия, гадене, нарушена концентрация. Нежеланите ефекти се проявяват по-често при прием на 200 mg/ден отколкото при прием на по-ниската доза на медикамента. Подобно на нашето проучване в по-голямата част от публикациите страничните реакции са леки до умерени по сила. Обикновено не се налага лечение на парестезиите тъй като са преходни, но при нужда може да се приложат калиеви препарати. Други по-рядко наблюдавани нежелани ефекти са депресия, халюцинации, налудности, зрителни нарушения, които могат да са свързани с болка в очите, тромбоза на дълбоките вени, хиперглицемия, алопеция, импотентност, аноргазмия и констипация. Рядко, само в началото на лечението може да се наблюдава глаукома която в последствие изчезва.

При прием на високи дози рядко може да се наблюдава олигохидроза, която потенциално може да доведе до фатална хипертермия. При повече от 10 % от лекуваните пациенти може да се наблюдава хиперхлоремична ацидоза, която рядко е клинично значима. Въпреки това тя води до повишен риск от формиране на бъбречни конкременти и остеомалация. Докато повечето други медикаменти за профилактика на мигрената водят до напълняване, Topiramate е свързан със загуба на тегло като този ефект е по-изразен при пациенти с по-висок индекс на телесната маса. Като цяло повечето от нежеланите реакции са по-изразени в началото на терапията и могат да намалеят с времето. По-дълготрайната терапия не е свързана с повишен риск за пациентите. Контраиндикациите за прием на медикамента включват бъбречна недостатъчност, нефролитиаза и глаукома.

В нашето проучване демонстрираме отличен профил на безопасност и добра ефективност на рТМС при пациенти с ХМ. Това разкрива стимулацията като нова терапевтична опция за това тежко и социално значимо заболяване. Тя може да се разглежда и като алтернатива при пациенти, които са с противопоказания за прием на Topiramate или имат непоносими странични реакции към медикамента.

VII. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ

А. ИЗВОДИ

1. Между пристъпите съществува абнормна възбудимост на мозъчния ствол по-изразена при пациентите с хронична мигрена.
2. нТЦР е по-чувствителен метод от нМР за откриване на стволова увреда.
3. Пациентите с хронична мигрена са със сигнификантно по-тежка клинична картина и по-силно негативно влияние на главоболието върху всекидневния живот.
4. Медикаментозната злоупотреба, липсата на аура и двустранното главоболие е характерен белег за пациентите с хронична мигрена.
5. рТМС е ефективен метод за лечение на мигрена - намалява броя дни с главоболие, интензитета на болката, приема на медикаменти и негативното влияние на главоболието върху всекидневния живот.
6. Терапевтичният отговор след рТМС е по-добър първия месец след процедурата в сравнение с втория месец след процедурата.
7. рТМС е безопасна и добре толерирана от пациентите с ХМ.
8. Няма сигнификантни различия в резултатите между двете таргетни зони.
9. Не се откриват сигнификантни различия в резултатите между рТМС и Topiramate.

Б. ПРИНОСИ

Научно-теоретични:

1. За първи път се доказва повишена стволова възбудимост с мощта на нТЦР.
2. За първи път се установява съизмерим ефект на ВЧ рТМС при сравнение на две таргетни зони при мигрена.
3. За първи път чрез сравнителен анализ се доказва съизмерим терапевтичен ефект на рТМС и Topiramate при хронична мигрена.

Научно-практически:

4. За първи път в България се провежда изследване на ноцицептивно-специфичен мигателен рефлекс.
5. За първи път в литературата е изследван ноцицептивен тригемино-цервикален рефлекс при мигрена.
6. За първи път се провежда пряко сравнително проучване на ВЧ рТМС над две таргетни зони и плацебо стимулация при мигрена.
7. Предложен е протокол за ВЧ рТМС за лечение на пациенти с хронична мигрена.

ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. Статии:

1. Тодоров, В., Богданова, Д., Миланов, И. Транскраниална магнитна стимулация за лечение на главоболие. Cephalgia, 2016, 18, 1, 15-22.
2. Тодоров, В., Богданова, Д., Миланов, И. Репетитивна ТМС над първичната моторна кора за лечение на хронична мигрена - пилотно проучване. Cephalgia, 2016, 18, 1, 31-36.
3. Todorov, V., Bogdanova, D., Tonchev, P., Milanov, I. Repetitive transcranial magnetic stimulation over two target areas, sham stimulation and Topiramate in the treatment of chronic migraine. Comptes rendus de l'Academie bulgare des Sciences, 2018 (in press)

II. Постери:

1. Тодоров, В., Стоянова, В., Богданова, Д., Миланов, И. Репетитивна транскраниална магнитна стимулация за лечение на хронична мигрена. Българска Неврология, 2017, 18, Suppl. 1, 96.
2. Тодоров, В., Стоянова, В., Богданова, Д., Миланов, И. Репетитивна транскраниална магнитна стимулация над две таргетни зони, плацебо стимулация и Топирамат за лечение на хронична мигренна. Българска Неврология, 2018, 19, Suppl. 2, 69.
3. Todorov, V., Stoyanova, V., Bogdanova, D., Milanov, I. Repetitive TMS over the primary motor cortex for prophylactic treatment of migraine. Eur J Neurol., 2017, 24, Suppl. 1, 391.
4. Todorov, V., Stoyanova, V., Bogdanova, D., Milanov, I. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic migraine treatment - comparison of two cortical target areas. Eur J Neurol., 2018, 25, Suppl. 2, 591.

III. Презентации:

1. Тодоров, В. Транскраниална магнитна стимулация за лечение на главоболие. Презентация на конференция по ТМС, Пловдив, 2015.
2. Тодоров, В. Репетитивна ТМС при хронична мигрена. Презентация на Първи национален конгрес по ЕМГ, ЕП и ТМС, Пловдив, 2016.
3. Тодоров, В. РТМС над първичната моторна кора, лявата дорзолатерална кора и плацебо стимулация при пациенти с хронична мигрена. Презентация на Втори национален конгрес по ЕМГ, ЕП и ТМС, Слънчев бряг, 2017.

SUMMARY

Migraine can be divided into episodic (EM) and chronic (CM) form. The two have different clinical manifestation and degree of disability. Migraine has complicated and not fully understood pathophysiology. The trigeminocervical complex and the brainstem have central role in the disease mechanisms. There is conflicting evidence regarding the functional state of the brainstem between attacks. The treatment of CM is difficult and often the medication therapy leads to intolerable adverse events. Non-invasive brain stimulation is fast-developing field in neurology. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is considered to be effective for treatment of chronic pain and depression. However, its role in the treatment of headache is still unknown. The main aims of the current study were determining the interictal state of the brainstem in patients with EM and CM and determining the therapeutic effects of rTMS in patients with CM.

Materials and methods: Using a custom-made concentric nociceptive-specific electrode, we studied two brainstem reflexes – blink reflex (nBR) and trigemino-cervical reflex (nTCR) in 20 healthy controls, 25 EM patients and 30 CM patients. For studying the effects of rTMS, CM patients were divided into 4 groups: group with high frequency (HF) rTMS over the primary motor cortex (rTMS M1 group, n=38); group with HF rTMS over the dorso-lateral prefrontal cortex (rTMS lDLPFC group, n=37); group with sham stimulation (sham group, n=28) and group with Topiramate treatment (Topiramate group, n=34). We gathered detailed data for the frequency and intensity headache parameters, medication use and impact on daily life.

Results: Patients with CM had significantly more headache days and days with medication use, higher mean VAS score, higher HIT-6 score and more often had bilateral headache. In CM patients, there was significant negative correlation between the number of days with migraine headache and the pain threshold. Patients with CM had significantly shortened latencies of the nBR. Both EM and CM patients had significantly shortened latencies of the nTCR. In the three groups with active treatment (rTMS M1, rTMS lDLPFC and Topiramate) there was significant improvement of the number of days with headache, the number of days with medication use, the mean VAS score and the mean HIT-6 score. There was no statistically significant differences in the results of those three groups when followed for 2 months. However, in the stimulation groups, the proportion of the responders was higher during the first month, and in the Topiramate group, the number of responders was higher during the second month of follow up. The factors “gender”, “age” and “duration of illness” had no impact on the therapeutic response. Two patients from the rTMS M1 group and 3 patients from the Topiramate group withdrew from the study due to adverse events (AEs). The proportion of patients with AEs in each group were: 39,5% in rTMS M1 group where transient dizziness and short-lasting increase in headache intensity were most common; 59,5 % in rTMS lDLPFC group where dizziness was most common; 32,1 % in sham stimulation group where dizziness was also most common; 64,7 % in Topiramate group where paresthesia and nausea were most common. All adverse reactions were with mild to moderate severity and there were no serious adverse events.

In conclusion, our results showed abnormal interictal excitability of the brainstem in patients with migraine. The changes were more notable in patients with CM. High frequency rTMS over M1 and lDLPFC showed therapeutic effectiveness for patients with CM. The effect was most prominent 1 month after stimulation. There were no significant differences in the results between the two cortical regions (M1 and lDLPFC) and between rTMS and Topiramate for the observed period. The procedure with the used stimulation parameters was well tolerated.