

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE “CAROL
DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT
TULBURĂRILE DE SOMN ȘI MODIFICĂRILE EEG
COINCIDENȚĂ SAU CAUZALITATE ÎN MIGRENĂ**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. BĂJENARU OVIDIU

Student -doctorand:

DR. NIȚĂ SMARANDA – ANTONIA

2019

CUPRINSUL TEZEI

Lista lucrărilor științifice publicate.....	4
Lista abrevierilor folosite în lucrare.....	5
Introducere.....	7
I. Partea generală.....	9
1. Date generale despre migrenă.....	9
1.1 Definiția și clasificarea migrenei.....	9
1.2 Date despre epidemiologie și impactul migrenei asupra calității vieții.....	11
1.3 Patofiziologia migrenei.....	12
1.4 Particularități ale migrenei la copil.....	16
1.5 Tratamentul migrenei la adult și copil.....	19
2. Migrena și tulburările de somn.....	24
2.1 Somnul – mecanisme fiziologice.....	24
2.2 Arhitectura somnului.....	25
2.3 Tulburările de somn.....	30
2.4 Tratamentul tulburărilor de somn.....	37
2.5 Legătura dintre tulburările de somn și migrenă.....	39
2.6 Rolul polisomnografiei în migrenă.....	41
3. Migrena și epilepsia.....	43
3.1 Elemente comune în migrenă și epilepsie.....	43
3.2 Modificările electroencefalografice în migrenă.....	45
II. Partea practică. Contribuții personale.....	46
4. Scop și obiective.....	46

5. Pacienți și metode.....	47
6. Rezultate.....	55
7. Discuții.....	136
8. Concluzii și contribuții personale.....	138
Bibliografie.....	142

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Niță S.**, Teleanu R., Epure D., Băjenaru O., Migrainous Headache and Gliotic Thalamic Lesion after Treated Neuroblastoma in Childhood, *Romanian Journal of Neurology*, 2019; 18(2):78-81
2. **Niță SA**, Roza E, Teleanu RI., Integrated management of the pediatric patient: from ENT pathology to migraine and epilepsy, *ORL.ro*, 2019;43(2):26-28

LISTA ABREVIERILOR FOLOSITE ÎN LUCRARE

AASM – American Academy of Sleep Medicine, Academia Americană de Medicină a Somnului

ADHD – Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Tulburare de Deficit de Atenție și Hiperactivitate

ASEBA (chestionar) - Achenbach System of Empirically Based Assessment, Sistemul Achenbach al Evaluării Bazate Empiric

ATP1A2 - Sodium/potassium-Transporting ATPase Subunit Alpha2, ATPaza de Sodiu/potasiu, Subunitatea Alpha2 (genă)

CACNA1A – Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1A, Subunitatea Alpha1A a Canalului de Calciu Voltaj-Dependent (genă)

CAP – Cycling Alternating Pattern, Pattern Ciclic Alternant

CBCL - Child Behavior Checklist, chestionar

CGRP - Calcitonin Gene –Related Peptide, Peptidul Asociat Genei Calcitoninei

CT – Computer Tomograf

EEG – Electroencefalografie

ICHD – International Classification of Headache Disorders, Clasificarea Internațională a Sindroamelor Cefalalgice

ICSD – International Classification of Sleep Disorders, Clasificarea Internațională a Tulburărilor de Somn

ILAE – International League Against Epilepsy, Liga Internațională Împotriva Epilepsiei

IRM – Imagistică prin Rezonanță Magnetică

NMDA - N-metil-D-aspartat

NREM – somn non- rapid eye movement (mișcări oculare rapide)

PRRT2 - Proline-Rich Transmembrane Protein 2, Proteina Transmembranară Bogată în Prolină 2 (genă)

PSG – Polisomnografie

REM – somn rapid eye movement (cu mișcări oculare rapide)

ROC – Receiver Operator Characteristics, SPSS

SCN1A – Sodium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1, Subunitatea Alpha1 a Canalului de Sodiu Voltaj-Dependent (genă)

SPSS - Statistical Package for the Social Sciences, program de analiză statistică

SWS – Slow Wave Sleep, Somn cu Unde Lente

TST – Total Sleep Time, Timpul Total de Somn

YSR - Youth Self-Report, chestionar de autoevaluare

WASO – Wakings After Sleep Onset, Treziri După Inițierea Somnului

INTRODUCERE

Somnul este un domeniu mereu cercetat în fiziologie și neuroștiințe, presupunându-se că deține un rol important în funcționarea sistemului nervos, la toate vârstele. Totuși, modul în care acesta influențează funcția sistemului nervos și mecanismele implicate nu au fost complet elucidate până în prezent. Totodată, migrena este o afecțiune ce afectează adulți și copii, deopotrivă, cu impact asupra calității vieții.

Ca neurolog pediatru, am diagnosticat și evaluat pacienți cu migrenă, epilepsie și tulburări de somn și am efectuat monitorizări electroencefalografice de lungă durată, de veghe și de somn. Electroencefalograma nu este considerată o investigație absolut necesară în migrenă. Totuși, se efectuează în etapa de diagnostic diferențial, pentru a evalua o posibilă etiologie epileptiformă a manifestărilor clinice sau în cazurile în care se vizează evaluarea unui posibil substrat cerebral structural, într-o etapă premergătoare investigațiilor imagistice (CT, IRM cerebral).

Am observat că, în unele cazuri, deși tabloul clinic sugerează migrenă, electroencefalograma releva modificări epileptiforme, fapt confirmat în articole de specialitate, ce trasează o legătură între migrenă și epilepsie. Totodată, citind despre migrenă și tulburări de somn, din studii clinice ce sugerează o asociere în acest sens, am decis să studiez modificările electroencefalografice și arhitectura somnului la copii diagnosticați cu migrenă, folosind un protocol de electroencefalografie asociat polisomnografiei.

În neurologia pediatrică, nu există la acest moment o recomandare sau o indicație de a efectua evaluări electrofiziologice precum electroencefalogramă sau polisomnografie la pacienții cu cefalee. Însă existența cazurilor de cefalee primară, predominant migrenă, asociate cu tulburări de somn, precum și studiul literaturii de specialitate în aceste domenii, releva o utilitate a acestor investigații.

Evaluând pacienți de vârstă pediatrică cu migrenă, în cadrul studiilor doctorale și nu numai, am observat că o abordare unilaterală ce presupune stabilirea unui diagnostic pe baza unor criterii formale și urmarea unui algoritm terapeutic nu este suficientă pentru a încadra și trata corect o simptomatologie frecvent atipică, cu o fiziopatologie intricată, având implicații în multe arii ale activității cerebrale și ale dezvoltării psihocognitive dar și emoționale ale copiilor.

Din aceste motive, consider că pentru evaluarea și tratamentul copiilor cu migrenă, este necesară o abordare complexă, care să includă electroencefalografia și studiul somnului și o evaluare psihocognitivă și emoțională, cu posibilitatea unor intervenții în sfera psihoterapiei, premergătoare celor de ordin farmacologic.

Această lucrare propune explorarea legăturilor dintre migrenă, tulburările de somn și modificările electroencefalografice, la copii, cu posibil impact în plan terapeutic.

LEGĂTURA DINTRE MIGRENĂ ȘI TULBURĂRILE DE SOMN

Există ipoteze conform cărora lipsa de somn mediază răspunsul la durere. S-a studiat posibila legătură dintre sindroamele dureroase cronice și privarea de somn. Unul dintre studii relevă hiperalgezie generalizată după o noapte de privare de somn (Schuh-Hofer S. et al, 2014). Alte studii evidențiază posibilul impact al modificărilor arhitecturii somnului (raportul somn REM/ somn NREM cu unde lente) asupra percepției durerii iar prin studiul potențialelor evocate laser după privare de somn, concluzionează că hiperalgezia post-privare de somn ar fi determinată de o scădere a nivelului cognitiv-perceptiv în astfel de condiții (Ødegård S.S. et al, 2015).

Legătura dintre migrenă și somn a fost adusă în discuție în urma observațiilor clinice, precum ameliorarea cefaleei după somn sau dimpotrivă, declanșarea acesteia după privare de somn sau în cadrul lipsei unui program regulat de somn. Există studii ce semnalează o prevalență crescută a tulburărilor de somn, la pacienți cu migrenă însă, deoarece există comorbidități din sfera psihiatrică sau tratamente ce pot influența calitatea somnului, nu pot trasa o legătură clară între migrenă și tulburările de somn. Într-un lot format din 19 bărbați și 71 femei cu migrenă fără aură, conform unor chestionare de somn, a fost identificată o prevalență crescută față de lotul de control, semnificativă statistic, a unor modificări ale pattern-urilor normale de somn, prin prezența transpirației nocturne, a somnului neodihnit, a paraliziiilor de somn, a sindromului picioarelor neliniștite, a miocloniilor de somn și a coșmarurilor. Însă având în vedere asocierea frecventă dintre migrenă și unele tulburări în sfera psihiatrică sau psihoemoțională, precum depresia și anxietatea, autorii menționează și posibilitatea ca acestea să fie factori independenți de afectare a calității somnului pacienților studiați (Karthnik N. et al, 2012). Un alt studiu, din 2013, a evaluat legătura dintre somnolența diurnă excesivă și migrena cronică și a relevat faptul că somnolența poate fi legată de consumul de medicamente cu acest efect advers, folosite pentru migrenă dar și pentru comorbiditățile acesteia, precum depresia și anxietatea. Autorii totuși îndeamnă spre un studiu atent al pattern-ului de somn și al posibilelor tulburări de somn asociate migrenei, înaintea prescrierii anumitor medicamente psihoactive (Barbanti P. et al, 2013).

Însă alte studii vin în sprijinul legăturii dintre migrenă și tulburările de somn. Un grup de cercetători a studiat efectul măsurilor non-farmacologice de îmbunătățire a igienei de somn la copii și adolescenți cu migrenă, durata și frecvența atacurilor migrenoase scăzând față de grupul de control, format din pacienți migrenoși ce nu au urmat aceleași indicații

privind igiena somnului (Bruni O. et al, 1999). Un alt grup de cercetători, din Ohio, a publicat un studiu referitor la tulburările de somn și migrenă la copii și adolescenți. Cercetarea s-a realizat prin intermediul unor raportări personale ale pacienților în jurnale online și completarea unor chestionare privind gradul de dizabilitate asociat migrenei. Studiul a evidențiat că anumite caracteristici ale atacurilor migrenoase precum intensitatea și momentul apariției cefaleei, s-au corelat cu prezența tulburărilor de somn în zilele respective (Heyer G.L. et al, 2014). Într-un studiu folosind chestionare de somn, aplicate la 297 de participanți, s-a descoperit că un procent semnificativ din pacienții diagnosticați cu migrenă cronică și cefalee de tensiune prezentau tulburări de somn (Ødegård S.S. et al, 2010).

Totodată, există studii ce au relevat rezultate promițătoare în cazul administrării melatoninei ca tratament profilactic în migrenă (Gonçalves A.L. et al, 2016; Ebrahimi-Monfared M. et al, 2017), precum aceasta este folosită și în tratamentul unor tulburări de somn, în principal legate de tulburări ale ritmului circadian (fapt discutat în subcapitolul “Tratamentul tulburărilor de somn”). Melatonina este sintetizată din aminoacidul triptofan, pe calea formării 5-hidroxitriptofanului, un precursor al serotoninei, neurotransmițător implicat atât în controlul durerii, cât și în fiziologia somnului. De asemenea, secreția melatoninei are loc la nivelul glandei pineale, ce se află sub controlul hipotalamusului, stație importantă în reglarea ciclului veghe-somn (Borjigin J., 2013).

Kagan R. și colegii au demonstrat existența proiecțiilor hipotalamice asupra unor neuroni aparținând sistemului trigeminovascular, din nucleii talamici posterior și postero-lateral, ce mediază alodinia din migrenă, evidențiind și pe această cale, o posibilă legătură dintre patofiziologia migrenei și tulburări de somn, emoții sau foame (Kagan R. et al, 2013). În 2015, Un grup de cercetători condus de Hoffman J. a demonstrat experimental inhibarea depresiei propagate cortical prin antagoniști de receptori de orexină, sugerând o nouă abordare pentru tratamentul preventiv al migrenei. Știind rolul orexinei în fiziologia somnului și implicarea sa în narcolepsie, prin astfel de studii este consolidată ideea interacțiunilor dintre patofiziologia somnului și a migrenei (Hoffman J. et al, 2015). Și alți autori subliniază existența căilor fiziopatologice comune migrenei și tulburărilor de somn și necesitatea aprofundării studiului pattern-urilor de somn la pacienții cu migrenă, considerând tulburările de somn ca factori importanți, predispozanți dar și prognostici pentru cefalee și, în particular, pentru migrenă (Dosi C. et al, 2015).

ROLUL POLISOMNOGRAFIEI ÎN MIGRENĂ

În ciuda existenței și apariției a tot mai multe date (discutate în subcapitolul “Legătura dintre tulburările de somn și migrenă”) ce susțin o legătură și o posibilă cauzalitate între migrenă și tulburările de somn, studiul polisomnografic la pacienții cu migrenă, adulți sau copii, nu a intrat în practica medicală. Pe plan mondial, există interes pentru a studia această corelație, relevat prin anumite studii, prezentate mai jos, ce obiectivează existența unor tulburări de somn la pacienți diagnosticați cu migrenă, însă neexistând încă un consens asupra parametrilor de somn studiați, asupra naturii tulburărilor de somn ce pot apărea în migrenă sau asupra cauzalității în legătura lor cu migrena. Încă din 1979, un studiu a evidențiat un procent crescut de somn NREM (la acel moment scorat ca N3, N4) și REM în nopțile ce precedau diminețile cu migrenă (Dexter J.D., 1979). Într-un studiu ce a înrolat treizeci de pacienți adulți diagnosticați cu migrenă fără aură, rezultatele polisomnografiilor au evidențiat o eficiență a somnului scăzută, o latență a instalării somnului crescută, un procent scăzut de somn NREM (scorat ca N4) și REM și un număr crescut de treziri, față de lotul de control (Karthnik N. et al, 2013). Într-un studiu polisomnografic condus pe opt pacienți de vârstă adultă diagnosticați cu migrenă cu episoade migrenoase survenind la trezire, au fost obiectivate scăderea numărului de treziri, scăderea a densității somnului REM, scăderea frecvențelor în bandă beta în timpul somnului cu unde lente și scăderea frecvenței alpha în cursul perioadelor de somn REM, sugerând o aparentă scădere a activării corticale în nopțile precursive atacurilor migrenoase (Goèder R. et al, 2001). Un alt studiu polisomnografic, efectuat la copii cu diferite forme de cefalee primară a evidențiat o dezorganizare a arhitecturii somnului cu o scădere a procentului de somn REM și de somn NREM cu unde lente la pacienți pediatrici cu migrenă cronică. De asemenea, studiul a evidențiat o posibilă asociație între migrenă și tulburări de respirație în somn și între cefaleea de tensiune și bruxism (Vendrame M. et al, 2008). Alți cercetători au raportat o prevalență crescută a bruxismului la copii diagnosticați cu migrenă, în urma unui studiu polisomnografic ce a vizat un lot de douăzeci de pacienți (Masuko A.H. et al, 2014).

PARTEA PRACTICĂ. CONTRIBUȚII PERSONALE

SCOP ȘI OBIECTIVE

Scopul acestei lucrări este evaluarea asocierii dintre migrenă și tuburările de somn la copii, prin studiul arhitecturii somnului, concomitent cu aspectul electroencefalografic, cu posibil impact în plan terapeutic.

Ca obiective, am urmărit: obținerea de înregistrări EEG-PSG de lungă durată (somn noapte), la copii diagnosticați cu migrenă, analiza hipnogramelor și stabilirea unor eventuale corelații între posibilele tulburări de somn și migrenă.

Ipotezele de lucru au fost:

- episoadele cefalalgice migrenoase sunt influențate de tulburările de somn
- arhitectura somnului este modificată la pacienții de vârstă pediatrică diagnosticați cu migrenă

PACIENȚI ȘI METODE

Pentru cercetarea descrisă, am efectuat un studiu prospectiv, vizând pacienți evaluați pentru cefalee în cadrul secției de Neurologie Pediatrică a Spitalului Clinic de Copii “Dr. Victor Gomoiu” București, în perioada 01.01.2017 – 06.06.2019.

Din numărul total de cazuri analizate, conform criteriilor de includere și de excludere descrise mai jos, am selectat 18 pacienți eligibili pentru lotul de pacienți cu migrenă, respectiv 16 pacienți pentru lotul de control.

Criteriile de includere și excludere

Criterii de includere – lotul pacienților cu migrenă

- pacienți cu vârstă între 5 -17 ani diagnosticați cu diferite forme de migrenă (conform International Classification of Headache Disorders Ediția a III-a)
- părinții sau reprezentanții legali ai copiilor au semnat în prealabil un consimțământ informat privind scopul și metodologia studiului

Criterii de excludere – lotul pacienților cu migrenă

- pacienți cu patologii respiratorii, cardiace sau în sfera ORL, ce pot interfera cu somnul
- pacienți ce primesc tratament cronic ce poate interfera cu somnul

Criterii de includere – lotul de control

- pacienți cu vârstă între 5-17 ani, cu sindroame cefalalgice cronice, având examen clinic și neurologic în limite normale și investigații paraclinice (analize sangvine, imagistică cerebrală constând în IRM cerebral cu secvență angio și/sau angio-CT cerebral) ce nu au relevat un substrat organic al simptomatologiei
- pacienți ai căror evaluare psihologică a relevat tulburare emoțională
- părinții sau reprezentanții legali ai copiilor au semnat în prealabil un consimțământ informat privind scopul și metodologia studiului

Criterii de excludere – lotul de control

- pacienți a căror simptomatologie întrunește criteriile pentru migrenă (conform International Classification of Headache Disorders Ediția a III-a)
- pacienți cu modificări ale examenului clinic și/sau neurologic
- pacienți a căror simptomatologie a putut fi atribuită sau corelată cu eventuale modificări ale analizelor sangvine
- pacienți a căror simptomatologie a putut fi atribuită sau corelată cu eventuale modificări imagistice cerebrale
- pacienți cu patologii respiratorii, cardiace sau în sfera ORL, ce pot interfera cu somnul
- pacienți ce primesc tratament cronic ce poate interfera cu somnul

Pacienții incluși în studiu au fost evaluați conform unei fișe conținând următoarele informații:

- Vârsta
- Gen
- Antecedente heredo-colaterale – inclusiv migrenă, epilepsie, tulburări de somn
- Antecedente personale fiziologice și patologice
- Diagnostic (tip de migrenă)
- Debutul episoadelor migrenoase, durata, descrierea și frecvența acestora
- Tulburări de somn
- Tratamente efectuate
- Examen clinic pe aparate și sisteme, examen neurologic
- Analize sangvine
- Electroencefalogramă
- IRM cerebral cu secvență angio sau angio-CT cerebral
- Evaluare psihologică – în care s-au folosit teste proiective (Testul Arborelui, Testul Desenul Familiei), chestionar ASEBA (forma YSR și CBCL), observațiile și relatările din cadrul interviului cu copilul și cu părinții.

Pacienții au fost internați pe Secția de Neurologie Pediatrică a Spitalului Clinic de Copii ”Dr. Victor Gomoiu” și au efectuat monitorizare EEG-PSG pe parcursul unei nopți.

De asemenea, pacienții au fost evaluați psihologic, folosindu-se teste proiective (Testul Arborelui, Testul Desenul Familiei) și chestionarul ASEBA (forma YSR și CBCL).

Protocol de studiu

S-au notat date anamnestice privind :

- vârsta
- genul
- tipul de migrenă
- durata simptomatologiei
- frecvența episoadelor
- asocierea tulburărilor de somn și descrierea acestora
- datele obținute în urma examenului neurologic.
- rezultate în urma efectuării imagisticii cerebrale
- rezultatele evaluărilor psihologice – chestionar ASEBA (CBCL, YSR)- scorul brut, percentila și scorul T pe scalele de anxietate și tendință către introversie
- parametrii EEG-PSG (enumerați mai jos)

Protocol EEG -PSG

Sistem LTM Video-EEG "NicOne[®] Wireless" Polisomnograf 32 canale

26 electrozi – cupă aur – poziționare pe scalp conform Sistemului Internațional 10-20

Canale adiționale: EKG, EOG (LOC, ROC), EMG bărbie (ChinZ, Chin 1, Chin 2) - conform AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events, 2016.

Montaj:

- F4 – M1, C4-M1, M2-O1/ backup F3-M2, C3 – M2, O1-M2 (conform AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events, 2016)
- montaj bipolar longitudinal ("Double Banana"); Referința – linie mediană

Parametrii urmăriți

- timpul total de somn (TST - total sleep time)
- latența de instalare a somnului (sleep latency)
- latența somnului REM (REM latency)
- eficiența somnului (sleep efficiency)
- procentul diferitelor stadii de somn, raportat la timpul total de somn: REM, N1, N2, N3/SWS (% TST)
- microtrezirile (arousals)
- trezirile după inițierea somnului (WASO - Wakings After Sleep Onset)

Metodologia cercetării

S-au folosit date calitative și cantitative, pentru ambele grupuri (migrenă, control) studiate. Datele au fost prelucrate statistic folosind software-ul SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). Distribuțiile au fost calculate folosind tabele de distribuții încrucișate, testele Pearson Chi Square, ANOVA, T-test Independent, testul Mantel-Haenszel Common

Odds Ratio Estimate, teste non-parametrice adaptate pentru număr mic de probe, Mann-Whitney Test și Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test. S-au efectuat corelații parametrice Pearson bivariate între parametri asociați cu tulburările emoționale, parametrii somnului și vârsta subiecților în grupul migrenă, respectiv control. O asociere semnificativă a fost considerată în contextul unei valori p sub 0,05.

REZULTATE

Caracterizarea pacienților

Distribuția subiecților în funcție de diagnostic (control/migrenă) și sex (F/M); testul Pearson Chi-square arată că este o asociere la limita semnificației statistice ($p=0.082$), însă cazurile de migrenă sunt mai frecvente la subiecții de sex masculin (68.8%) față de cei de sex feminin (38.9%).

Analiza parametrilor principali la subiecții cu migrenă

Distribuția subiecților cu migrenă în funcție de tipul migrenei (fără aură/cu aură) și sex (F/M); testul Pearson Chi-square arată că este o asociere semnificativă statistic ($p=0.024$) a tipului de migrenă cu sexul: migrena cu aură este mai frecventă la subiecții de sex feminin (71.4%), față de cei de sex masculin (18.2%), comparativ cu media grupului cu migrenă de 38.9%.

Valorile medii ale vârstei subiecților cu migrenă, în funcție de tipul migrenei; testul T-test Independent arată că vârsta la subiecții cu migrenă cu aură (13,57 ani) este statistic semnificativă mai mare ($p=0.020$) decât a celor cu migrenă fără aură (11 ani).

Valorile medii ale vârstei subiecților cu migrenă în funcție de tipul migrenei și sex; testul ANOVA arată că vârsta subiecților cu migrenă se asociază statistic semnificativ ($p=0.023$) cu tipul de migrenă și sexul subiecților.

Distribuția subiecților cu migrenă cu aură în funcție de tipul aurei (senzitivă/vizuală) și sex (F/M); testul Pearson Chi-square arată că este o asociere semnificativă statistic ($p=0.008$) între tipul aurei și sex: migrena cu aură vizuală este mai frecventă la subiecții de sex feminin, față de cei de sex masculin, care prezintă predominant aură senzitivă.

Valorile medii pentru durata simptomatologiei (luni) și frecvența episoadelor migrenoase (număr/lună) la subiecții cu migrenă în funcție de tipul migrenei; testul T-test Independent arată că durata simptomatologiei la subiecții cu migrenă cu aură (22.7 luni) este mai mare, comparativ cu cei care au migrenă fără aură (15.6 luni), însă fără semnificație statistică ($p=0.324$); frecvența episoadelor migrenoase nu diferă semnificativ statistic la subiecții cu migrenă cu aură vs. cei fără aură ($p=0.426$).

Valorile medii pentru durata simptomatologiei (luni) și frecvența episoadelor migrenoase (număr/lună) la subiecții cu migrenă în funcție de tipul migrenei și sex; testul ANOVA arată că durata simptomatologiei ($p=0.285$) și frecvența episoadelor migrenoase ($p=0.403$) nu se asociază semnificativ statistic cu tipul de migrenă și sexul.

La subiecții cu migrenă fără aură, durata simptomatologiei ($p=0.149$) și frecvența episoadelor migrenoase ($p=0.892$) nu diferă cu sexul (T-test). La subiecții cu migrenă cu aură, durata simptomatologiei ($p=0.415$) și frecvența episoadelor migrenoase ($p=0.636$) nu diferă cu sexul (T-test).

Rezultate similare au fost obținute folosind teste non-parametrice adaptate pentru număr mic de probe, Mann-Whitney Test și Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test.

Distribuția subiecților în funcție de tipul migrenei și antecedente heredo-colaterale (AHC) pentru migrenă; testul Pearson Chi-square arată că este o asociere la limita semnificației statistice ($p=0.060$) a tipului de aură cu AHC migrenă: AHC pentru migrenă sunt prezente exclusiv la subiecții cu migrenă cu aură.

Caracterizarea arhitecturii somnului și a tulburărilor de somn la pacienți cu migrenă

Valorile medii pentru parametrii somnului la subiecții control și cei cu migrenă; testul T-test Independent arată că:

- **Timpul total petrecut în somn/TST** (minute) la subiecții cu migrenă este mai mic comparativ cu cei control, însă fără semnificație statistică ($p=0.371$); (Figura 22).
- **Latența de instalare a somnului/Sleep latency** (minute) la subiecții cu migrenă este semnificativ statistic mai mic comparativ cu cei control (de aproximativ 2.9 ori, $p=0.029$); (Figura 23).
- **Latența somnului REM/REM Latency** (minute) la subiecții cu migrenă este mai mare comparativ cu cei control, însă fără semnificație statistică ($p=0.565$); (Figura 24).
- **Eficiența somnului/Sleep efficiency (%)** la subiecții cu migrenă este similară comparativ cu cei control ($p=0.904$); (Figura 25).
- **REM (%TST)** la subiecții cu migrenă este semnificativ statistic mai mic comparativ cu cei control (cu aproximativ 20%, $p=0.049$); (Figura 26).

- **N1 (%TST)** la subiecții cu migrenă este semnificativ statistic mai mare comparativ cu cei control (cu aproximativ 40%, $p=0.018$); (Figura 27).
- **N2 (%TST)** și **N3 (%TST)** la subiecții cu migrenă sunt similare comparativ cu cei control ($p=0.334$, respectiv $p=0.506$); (Figura 27).
- **Microtrezirile/Arousals** la subiecții cu migrenă sunt semnificativ statistic mai frecvente, comparativ cu cei control (cu aproximativ 45%, $p=0.011$); (Figura 28).
- **Trezirile/WASO** la subiecții cu migrenă sunt mai frecvente comparativ cu cei control, însă fără semnificație statistică (cu aproximativ 16%, $p=0.428$); (Figura 29).

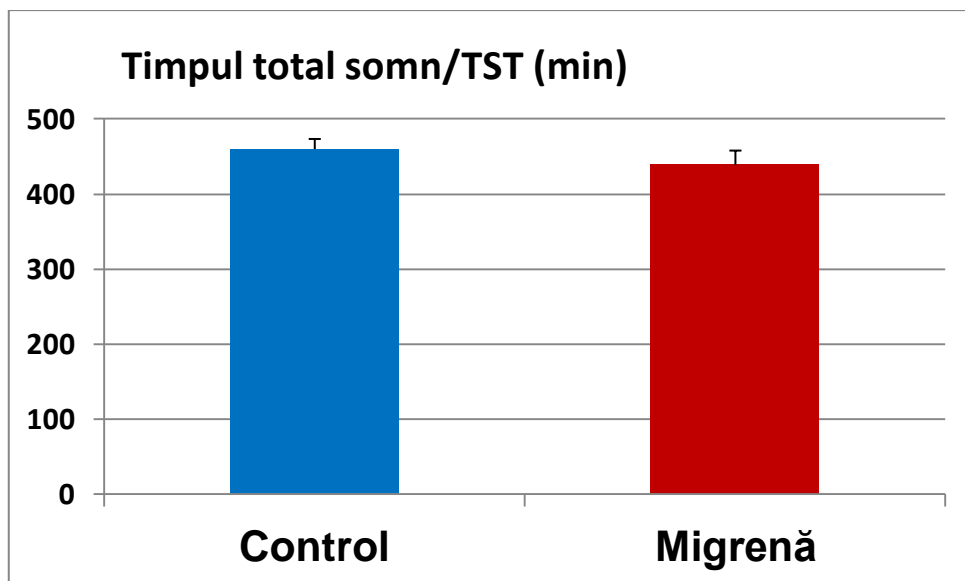


Figura 22 Valorile medii pentru parametrii somnului - TST la subiecții control și cei cu migrenă

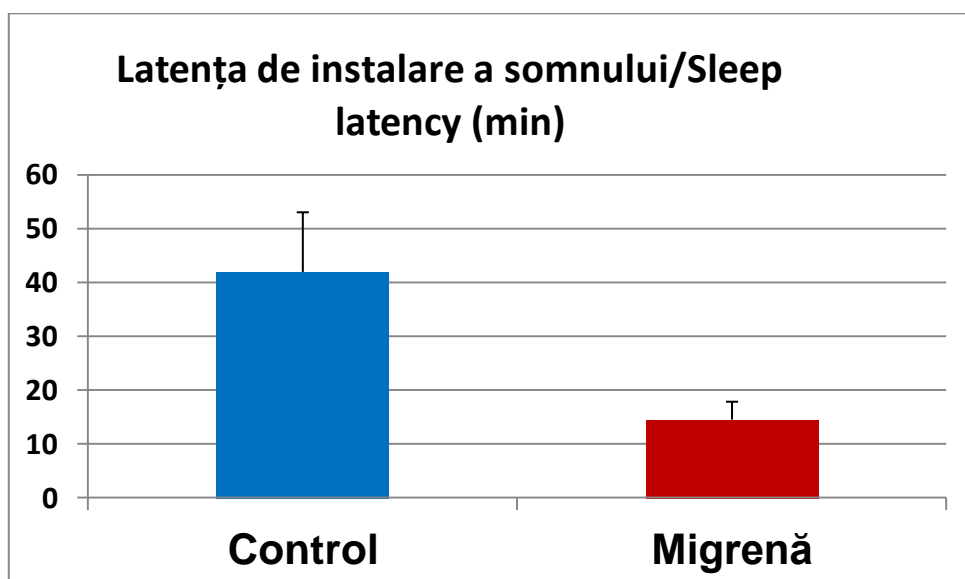


Figura 23 Valorile medii pentru parametrii somnului - latența de instalare a somnului, la subiecții control și cei cu migrenă

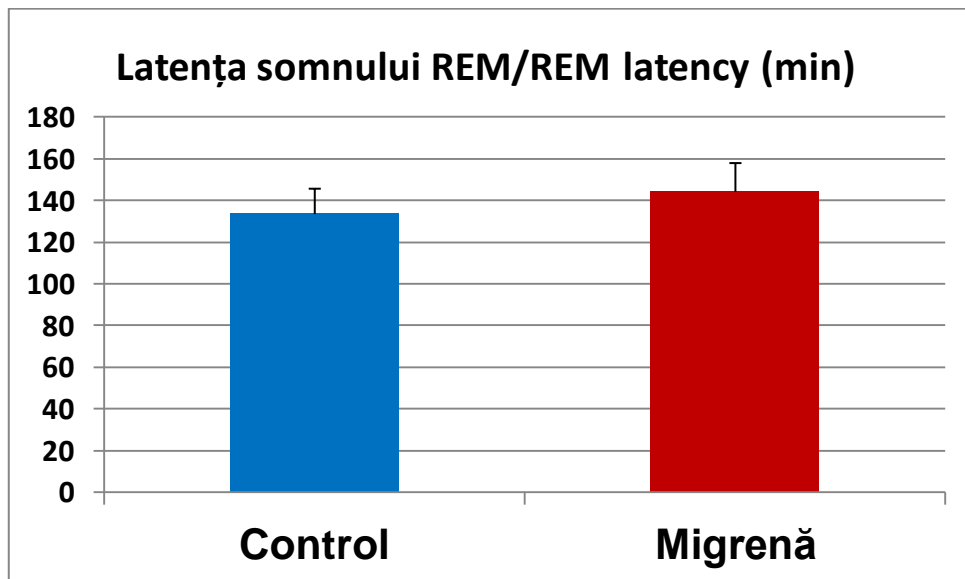


Figura 24 Valorile medii pentru parametrii somnului – latența somnului REM, la subiecții control și cei cu migrenă

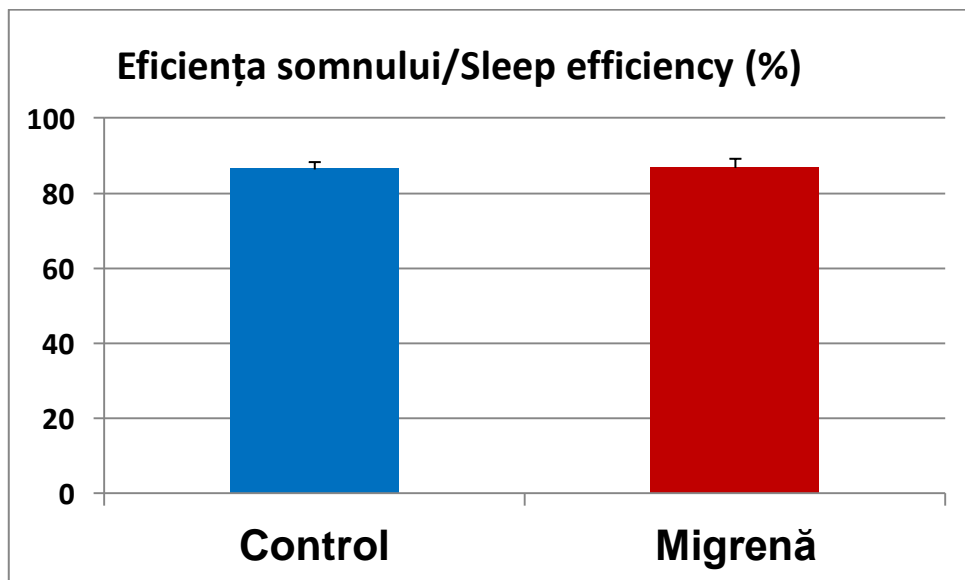


Figura 25 Valorile medii pentru parametrii somnului – eficiența somnului. la subiecții control și cei cu migrenă

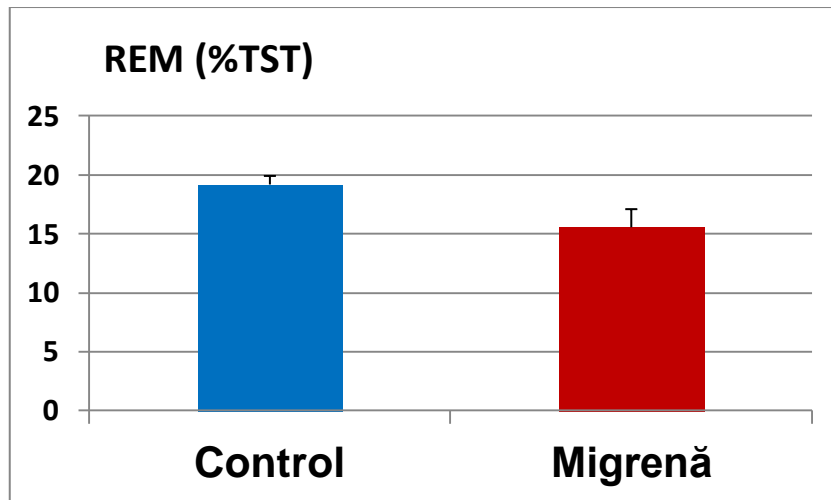


Figura 26 Valorile medii pentru parametrii somnului - REM (%TST) la subiecții control și cei cu migrenă

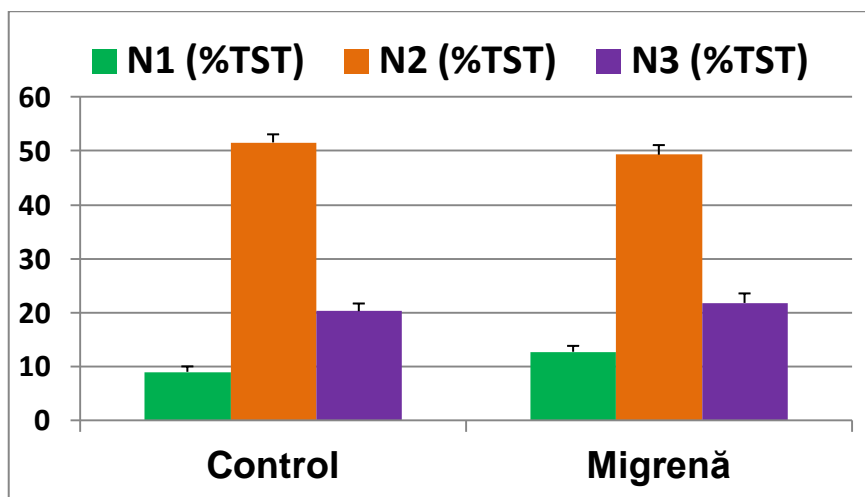


Figura 27 Valorile medii pentru parametrii somnului - N1, N2 și N3 (%TST) la subiecții control și cei cu migrenă

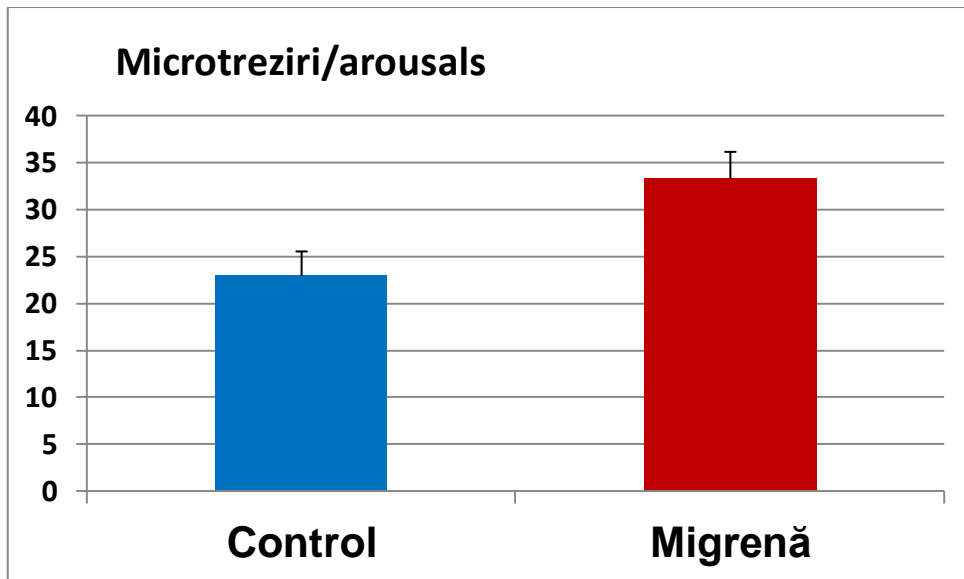


Figura 28 Valorile medii pentru parametrii somnului - microtreziri la subiecții control și cei cu migrenă

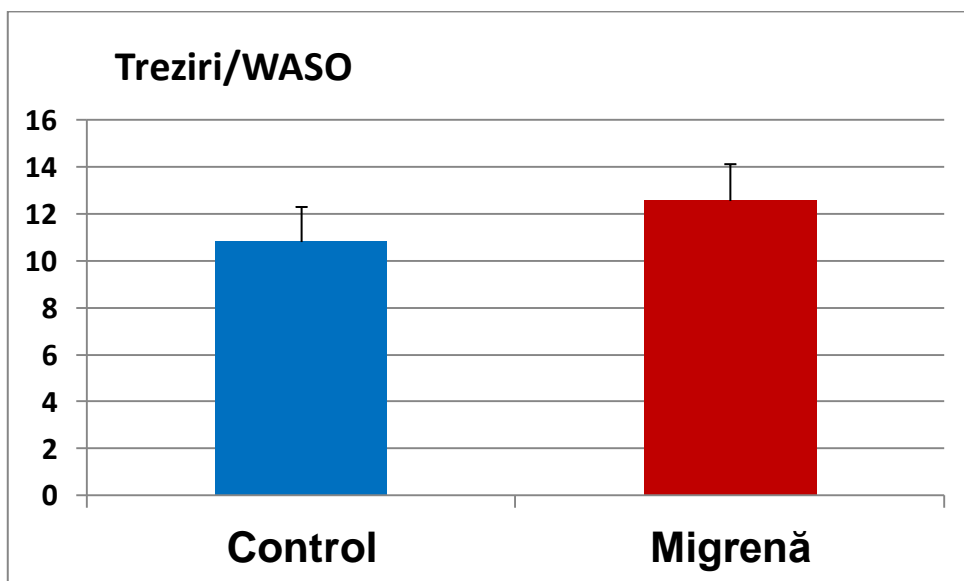


Figura 29 Valorile medii pentru parametrii somnului - treziri la subiecții control și cei cu migrenă

Asocierea parametrilor somnului cu vârsta subiecților

Corelații parametrice Pearson bivariante între parametrii somnului și vârsta subiecților, în funcție de grup (control/migrenă).

Timpul total somn/TST și eficiența somnului se corelează negativ, statistic semnificativ cu vârsta subiecților Control ($r=-0.651$, $p=0.006$ și, respectiv, $r=-0.550$, $p=0.027$).

La nivelul întregului lot de subiecți, doar eficiența somnului se corelează negativ, statistic semnificativ cu vârsta subiecților ($r=-0.349$, $p=0.043$).

De remarcat corelația pozitivă moderată, însă la limita semnificației statistice a parametrului treziri/WASO ($r=0.323$, $p=0.063$).

Evaluarea corelației între parametrii arhitecturii somnului și tipul de migrenă

Valorile medii pentru parametrii somnului la subiecții cu migrenă, în funcție de tipul migrenei (cu aură vs. fără aură); testul T-test Independent arată că:

- **Timpul total somn/TST (min)** este mai mic la subiecții cu migrenă cu aură comparativ cu cei fără aură, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 7%, $p=0.493$);
- **Latența de instalare a somnului/Sleep latency (min)** este mai mică la subiecții cu migrenă cu aură comparativ cu cei fără aură, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 18%, $p=0.742$);
- **Latența somnului REM/REM Latency (min)** sunt similare la subiecții cu migrenă cu aură comparativ cu cei fără aură ($p=0.931$);
- **Eficiența somnului/Sleep efficiency (%)** este mai mică la subiecții cu migrenă cu aură comparativ cu cei fără aură, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 8%, $p=0.228$);
- **REM (%TST)** este mai mic la subiecții cu migrenă cu aură comparativ cu cei fără aură, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 32%, $p=0.212$);
- **N1 (%TST)** este mai mic la subiecții cu migrenă cu aură comparativ cu cei fără aură, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 14%, $p=0.494$);
- **N2 (%TST)** sunt similare la subiecții cu migrenă cu aură comparativ cu cei fără aură ($p=0.589$);

- **N3 (%TST)** este mai mare la subiecții cu migrenă cu aură comparativ cu cei fără aură, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 32%, $p=0.126$);
- **Microtrezirile/Arousals** sunt mai frecvente la subiecții cu migrenă cu aură comparativ cu cei fără aură, însă la limita semnificației statistice (cu aprox. 38%, $p=0.072$);
- **Trezirile/WASO** sunt mai frecvente la subiecții cu migrenă cu aură comparativ cu cei fără aură, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 32%, $p=0.324$).

Rezultate similare au fost obținute folosind teste non-parametrice adaptate pentru număr mic de probe, Mann-Whitney Test și Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test.

Valorile medii pentru parametrii somnului la subiecții cu migrenă cu aură, în funcție de tipul aurei (senzitivă față de vizuală); testul T-test Independent arată că:

- **Timpul total petrecut în somn/TST (min)** este mai mare la subiecții cu migrenă cu aură vizuală comparativ cu cei cu aură senzitivă, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 33%, $p=0.380$);
- **Latența de instalare a somnului/Sleep latency (min)** este mai mică la subiecții cu migrenă cu aură vizuală comparativ cu cei cu aură senzitivă, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 35%, $p=0.665$);
- **Latența somnului REM/REM Latency (min)** este mai mică la subiecții cu migrenă cu aură vizuală comparativ cu cei cu aură senzitivă, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 15%, $p=0.691$);
- **Eficiența somnului/Sleep efficiency (%)** este mai mare la subiecții cu migrenă cu aură vizuală comparativ cu cei cu aură senzitivă, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 22%, $p=0.170$);
- **REM (%TST)** este semnificativ statistic mai mare la subiecții cu migrenă cu aură vizuală comparativ cu cei cu aură senzitivă (de aprox. 3.2 ori, $p=0.032$);
- **N1 (%TST)** este mai mic la subiecții cu migrenă cu aură vizuală comparativ cu cei cu aură senzitivă, însă fără semnificație statistică (de aprox. 1.7 ori, $p=0.264$);
- **N2 (%TST)** este mai mare la subiecții cu migrenă cu aură vizuală comparativ cu cei cu aură senzitivă, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 18%, $p=0.387$);
- **N3 (%TST)** este mai mic la subiecții cu migrenă cu aură vizuală comparativ cu cei cu aură senzitivă, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 35%, $p=0.124$);

- **Trezirile/Arousals** sunt mai puțin frecvente la subiecții cu migrenă cu aură vizuală comparativ cu cei cu aură senzitivă, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 10%, $p=0.626$);
- **Trezirile/WASO** sunt mai puțin frecvente la subiecții cu migrenă cu aură vizuală comparativ cu cei cu aură senzitivă, însă fără semnificație statistică (cu aprox. 12%, $p=0.695$);

Rezultate similare au fost obținute folosind teste non-parametrice adaptate pentru număr mic de probe, Mann-Whitney Test și Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test.

Valorile medii pentru parametrii somnului – timp total somn/TST, latența de instalare a somnului, latența somnului REM și eficiența somnului, la subiecții cu migrenă în funcție de tipul migrenei și de sex.

Testul ANOVA arată că niciun parametru nu se asociază cu tipul migrenei și sexul subiecților cu migrenă.

Eficiența somnului este semnificativ mai mare la subiecții cu migrenă fără aură de sex masculin, comparativ cu cei de sex feminin (cu aprox. 15%, $p=0.039$, T-test).

Nu sunt diferențe semnificative statistic între valorile pentru ceilalți parametri ai somnului din acest tabel la subiecții de sex feminin și masculin în cele două grupe de subiecți cu migrenă (cu/fără aură)

Rezultate similare au fost obținute folosind teste non-parametrice adaptate pentru număr mic de probe, Mann-Whitney Test (U-test) și Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test.

Valorile medii pentru parametrii somnului - REM , N1, N2 și N3 (%TST) la subiecții cu migrenă în funcție de tipul migrenei și de sex.

Testul ANOVA arată că niciun parametru nu se asociază cu tipul migrenei și sexul subiecților cu migrenă, cu excepția N3 care prezintă un trend crescător pentru subiecții de sex masculin cu migrenă cu aură însă la limita semnificației statistice ($p=0.086$), în timp ce REM, N1 și N2 nu ($p>0.05$).

REM este semnificativ mai mare la subiecții cu migrenă fără aură de sex masculin comparativ cu cei de sex feminin (cu aprox. 67%, $p=0.035$, T-test), însă este mai mic la aceeași analiză la subiecții cu migrenă cu aură de sex masculin, față de cei de sex feminin (de aprox. 3,2 ori, $p=0.032$, T-test).

Nu sunt diferențe semnificative statistic între valorile pentru ceilalți parametri ai somnului din acest tabel la subiecții de sex feminin și masculin în cele două grupe de subiecți cu migrenă (cu/fără aură).

Rezultate similare au fost obținute folosind teste non-parametrice adaptate pentru număr mic de probe, Mann-Whitney Test (U-test) și Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test.

Valorile medii pentru parametrii somnului - microtreziri și treziri la subiecții cu migrenă în funcție de tipul migrenei și de sex.

Testul ANOVA arată că microtrezirile prezintă un trend descrescător pentru subiecții de sex masculin cu migrenă cu aură însă la limita semnificației statistice ($p=0.059$), în timp ce trezirile nu ($p>0.05$).

Nu sunt diferențe semnificative statistic între valorile pentru parametrii somnului din acest tabel la subiecții de sex feminin și masculin în cele două grupe de subiecți cu migrenă (cu/fără aură).

Rezultate similare au fost obținute folosind teste non-parametrice adaptate pentru număr mic de probe, Mann-Whitney Test (U-test) și Two-Sample Kolmogorov-Smirnov Test.

Evaluarea corelației dintre tipul de migrenă, modificările arhitecturii somnului și tulburările emoționale ale pacienților (evaluate prin scorurile/percentilele ASEBA)

Corelații parametrice Pearson bivariante între parametrii asociați cu tulburările emoționale, parametrii somnului și vârsta subiecților.

- Vârsta se corelează moderat, statistic semnificativ, negativ cu parametrul QI ($r=-0.434$, $p=0.015$) și pozitiv cu scor Anxietate ASEBA ($r=0.413$, $p=0.021$), iar la limita semnificației statistice, pozitiv cu scorul Introversie ASEBA ($r=-0.327$, $p=0.072$);
- Trezirile/WASO se corelează moderat, statistic semnificativ, negativ cu scorul Anxietate ASEBA ($r=0.374$, $p=0.038$);
- Timpul total somn, latența de instalare a somnului, latența somnului, %REM, %N1, %N2 și %N3 nu prezintă corelații statistic semnificative cu parametrii asociați cu tulburările emoționale ($p>0.05$).

Corelații parametrice Pearson bivariante între parametrii asociați cu tulburările emoționale, parametrii somnului și vârsta subiecților în grupul CONTROL.

- Eficiența somnului se corelează puternic, statistic semnificativ, pozitiv cu scorul Introversie ASEBA ($r=-0.559$, $p=0.030$) și cu percentila ASEBA pe scala Introversie (p%) ($r=-0.541$, $p=0.037$);
- Vârsta, timpul total somn, latența de instalare a somnului, latența somnului, %REM, %N1, %N2 și %N3 nu prezintă corelații statistic semnificative cu parametrii asociați cu tulburările emoționale ($p>0.05$).

Corelații parametrice Pearson bivariante între parametrii asociați cu tulburările emoționale, parametrii somnului și vârsta subiecților în grupul MIGRENĂ.

- Vârsta se corelează puternic, statistic semnificativ, negativ cu parametrul QI ($r=-0.646$, $p=0.007$) și pozitiv cu scorul Anxietate ASEBA ($r=0.661$, $p=0.005$) și cu scorul Introversie ASEBA ($r=0.538$, $p=0.072$);
- Latența somnului REM se corelează moderat, la limita semnificației statistice cu Anxietate scor ASEBA ($r=0.437$, $p=0.091$);
- Timpul total somn, latența de instalare a somnului, eficiența somnului, latența somnului REM, %REM, %N1, %N2 și %N3 nu prezintă corelații statistic semnificative cu parametrii asociați cu tulburările emoționale ($p>0.05$).

Valorile medii pentru parametrii asociați cu tulburările emoționale la subiecții Control vs. Migrenă; testul T-test Independent arată că:

- **QI** este similar la subiecții control și cu migrenă, fără semnificație statistică ($p=0.926$);
- **Scorul ASEBA pe scala Anxietate** este mai mic la subiecții cu migrenă comparativ cu control, la limita semnificației statistice (cu aprox. 17%, $p=0.083$);
- **Valorile percentilelor (p%) ASEBA pe scala Anxietate** sunt similare la subiecții control și cu migrenă, fără semnificație statistică ($p=0.480$);
- **Scorul T pe scala Anxietate** este similar la subiecții control și cu migrenă, fără semnificație statistică ($p=0.471$);
- **Scorul ASEBA pe scala Introversie** este mai mic la subiecții cu migrenă comparativ cu control, la limita semnificației statistice (cu aprox. 30%, $p=0.059$);
- **Valorile percentilelor (p%) ASEBA pe scala Introversie** sunt mai mici la subiecții cu migrenă comparativ cu control, semnificativ statistic (cu aprox. 10%, $p=0.036$);
- **Scorul T pe scala Introversie** este mai mic la subiecții cu migrenă comparativ cu control, la limita semnificației statistice (cu aprox. 5%, $p=0.080$).

Valorile medii pentru parametrii asociați cu tulburările emoționale la subiecții cu Migrenă în funcție de tipul migrenei (fără/cu aură); testul T-test Independent arată că:

- **QI** este mai mic la subiecții cu migrenă cu aură, față de cei fără aură, fără semnificație statistică (cu aprox. 7%, $p=0.166$);
- **Scorul ASEBA pe scala Anxietate** este mai mic la subiecții cu migrenă cu aură, față de cei fără aură, fără semnificație statistică (cu aprox. 20%, $p=0.111$);
- **Percentila ASEBA pe scala Anxietate** este mai mare la subiecții cu migrenă cu aură, față de cei fără aură, fără semnificație statistică (cu aprox. 5%, $p=0.245$);
- **Scorul T scala Anxietate** este mai mare la subiecții cu migrenă cu aură, față de cei fără aură, fără semnificație statistică (cu aprox. 5%, $p=0.230$);
- **Scorul ASEBA pe scala Introversie** este mai mare la subiecții cu migrenă cu aură, față de cei fără aură, la limita semnificației statistice (cu aprox. 30%, $p=0.110$);
- **Percentila ASEBA pe scala Introversie** este mai mare la subiecții cu migrenă cu aură, față de cei fără aură, fără semnificație statistică (cu aprox. 10%, $p=0.199$);
- **Scorul T scala Introversie** este mai mare la subiecții cu migrenă cu aură față de cei fără aură, fără semnificație statistică (cu aprox. 7%, $p=0.148$).

Evaluarea corelației între frecvența episoadelor migrenoase, modificările arhitecturii somnului și tulburările emoționale ale pacienților (evaluate prin scorurile/percentilele ASEBA)

Corelații parametrice Pearson bivariante între parametrii asociați cu tulburările emoționale, parametrii somnului și frecvența episoadelor migrenoase la subiecții din grupul MIGRENĂ.

- Frecvența episoadelor migrenoase se corelează puternic, statistic semnificativ, negativ cu parametrii Percentilă (p%) introversie ASEBA ($r=-0.936$, $p=0.019$) și scor T Introversie ($r=-0.887$, $p=0.045$)
- Ceilalți parametri asociați cu arhitectura somnului sau cu tulburările emoționale nu prezintă corelații statistic semnificative cu frecvența episoadelor migrenoase ($p>0.05$).

Diagnosticul de tulburare de somn și migrena

Pentru analiza unui posibil diagnostic de tulburare de somn, am folosit criteriile sleep efficiency < 89% și REM (%TST) sub 17, preluate din datele existente în literatură, în urma

studiilor polisomnografice efectuate pe loturi mari de subiecți normali de vârstă pediatrică (Beck S.E., Marcus C.L., 2009).

Distribuția subiecților în funcție de grup (Control/Migrenă) și diagnosticul de tulburare de somn (Tabel 52); testul Pearson Chi-square arată că este o asocieri semnificativă statistic ($p=0.041$) între prezența tulburării de somn și migrena la subiecții analizați, acest diagnostic fiind în mod evident mai frecvent la subiecții cu migrenă (44.4%), față de cei control (12.5%).

Testul Mantel-Haenszel Common Odds Ratio Estimate arată că este un risc (odd ratio) de 5.6 ori mai mare de a prezenta tulburare de somn dacă subiectul are migrenă comparativ cu cei care nu au, deși această estimare este la limita semnificației statistice ($OR = 5.60 \pm 0.892$, 95% CI 0.974-32.198, $p=0.054$).

Estimarea riscului de tulburare de somn

Curbele ROC - tulburare de somn ale parametrilor arhitecturii somnului

Variația negativă (valori descrescătoare) a parametrilor TST și Sleep latency au capacitatea de defini semnificativ diagnosticul de tulburare de somn; practic, valori mici ale lui TST (curba protocolie, arie = 0.188 ± 0.075 , 95% CI 0.041-0.334, $p=0.005$) și Sleep latency (curba roșie, arie = 0.146 ± 0.064 , 95% CI 0.020-0.271, $p=0.001$) sunt asociate cu tulburarea de somn (Figura 77, Tabel 55).

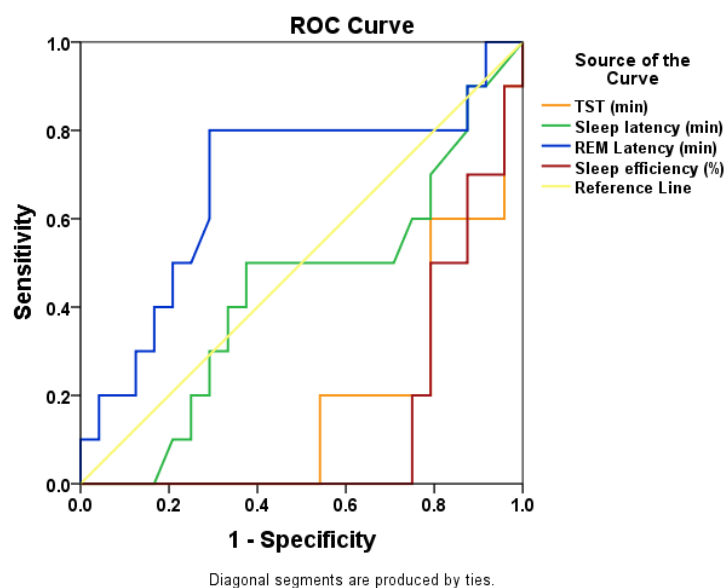


Figura 77 Curbele ROC pentru parametrii asociați arhitecturii somnului - TST, Sleep latency, REM latency și Sleep efficiency

Area Under the Curve					
Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b (p-value)	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
TST (min)	0.188	0.075	0.005	0.041	0.334
Sleep latency (min)	0.438	0.110	0.571	0.222	0.653
REM Latency (min)	0.681	0.110	0.100	0.465	0.897
Sleep efficiency (%)	0.146	0.064	0.001	0.020	0.271

Tabel 55 Aria de sub curbele ROC pentru parametrii arhitecturii somnului - TST, Sleep latency, REM latency și Sleep efficiency

Variația negativă (valori descrescătoare) a parametrului REM definește semnificativ (curba roșie, arie = 0.071 ± 0.045 , 95% CI 0.000-0.159, $p < 0.001$) diagnosticul de tulburare de somn: valori mai mici ale lui REM sunt asociate cu tulburarea de somn (Figura 78).

În schimb, variația pozitivă (valori crescătoare) a parametrului N3 definește la limita semnificației statistice diagnosticul de tulburare de somn (curba violet, arie = 0.702 ± 0.108 , 95% CI. 0.491-0.913, $p = 0.067$); practic, valori mai mari ale lui N3 sunt asociate cu tulburarea de somn (Tabel 56).

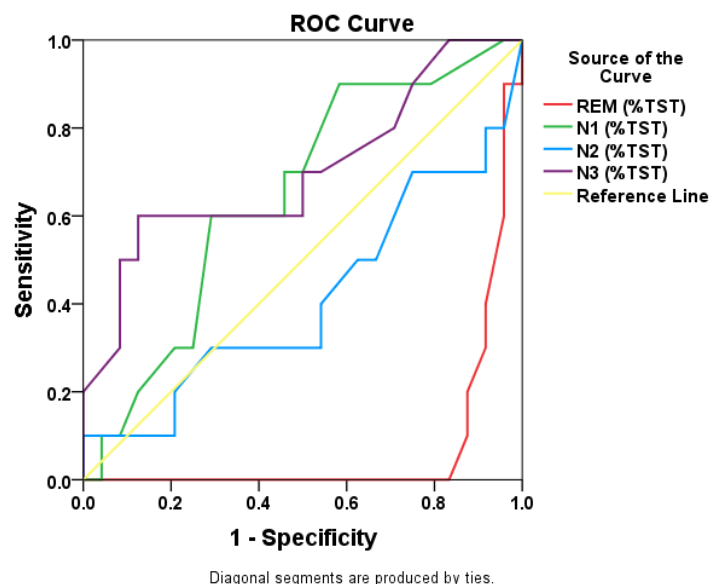


Figura 78 Curbele ROC pentru parametrii asociați arhitecturii somnului - REM, N1, N2 și N3.

Area Under the Curve					
Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
REM (%TST)	0.071	0.045	<0.001	0.000	0.159
N1 (%TST)	0.646	0.100	0.186	0.449	0.843
N2 (%TST)	0.413	0.115	0.427	0.186	0.639
N3 (%TST)	0.702	0.108	0.067	0.491	0.913

Tabel 56 Aria de sub curba ROC pentru parametrii arhitecturii somnului - REM, N1, N2 și N3.

Variația pozitivă (valori crescătoare) a parametrului treziri/WASO definește semnificativ (curba roșie, arie = 0.767 ± 0.092 , 95% CI 0.515-0.894, $p=0.016$) diagnosticul de tulburare de somn; practic, valori mai mari ale parametrului WASO sunt asociate cu tulburarea de somn

În schimb, variația pozitivă (valori crescătoare) a parametrului microtreziri/Arousals definește la limita semnificației statistice diagnosticul de tulburare de somn (curba albastră, arie = 0.704 ± 0.097 , 95% CI. 0.515-0.894, $p=0.064$); practic, valori mai mari ale lui parametrului Arousals sunt asociate cu tulburarea de somn (Figura 79, Tabel 57).

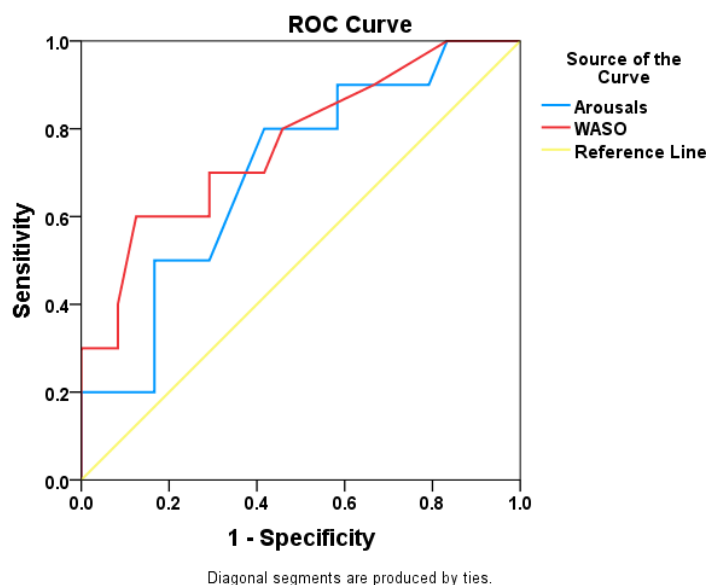


Figura 79 Curbele ROC - tulburare de somn pentru parametrii asociați arhitecturii somnului - Microtreziri/Arousals și treziri/WASO.

Area Under the Curve					
Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
Arousals	0.704	0.097	0.064	0.515	0.894
WASO	0.767	0.092	0.016	0.585	0.948

Tabel 57 Aria de sub curba ROC pentru parametrii arhitecturii somnului –
microtreziri/Arousals și treziri/WASO

DISCUȚII

Studiul prezentat își dorește să deschidă drumul unei evaluări complexe a pacientului de vârstă pediatrică cu migrenă, care să includă analiza somnului și a factorilor emoționali, cu posibil impact asupra atitudinii terapeutice și asupra calității vieții pacienților.

Migrena este o afecțiune rar întâlnită la copil, un diagnostic corect necesitând diferențierea de alte patologii de etiologie neurologică, precum epilepsia, accidentele vasculare tranzitorii, tromboza de sinusuri venoase cerebrale, sindromul de hipertensiune intracraniană însă și de afecțiuni aferente altor specialități medicale, precum sinuzita sfenoidală, vertijul periferic, diferite afecțiuni gastroenterologice și unele boli metabolice cu manifestări clinice tranzitorii.

Această necesitate de a exclude alte afecțiuni care ar putea fi atribuite în mod superficial unui diagnostic de migrenă, a dus la constituirea unui lot mic de pacienți, la care, deopotrivă, s-a ținut cont și de alte posibile afecțiuni asociate, care ar fi putut modifica parametrii somnului. Lotul mic de pacienți constituie o limită a acestui studiu, ce a fost luată în considerare și din punct de vedere al prelucrării statistice, adăugându-se metode adaptate unui număr mic de subiecți.

Pentru studiul somnului copiilor cu migrenă s-a decis stabilirea unui protocol de înregistrare a unui EEG de lungă durată, combinat cu polisomnografie, pentru a putea stadializa somnul și a înregistra parametrii necesari analizei arhitecturii somnului. Protocolul de înregistrare inițial a fost adaptat pe parcursul desfășurării studiului, observându-se că pacienții nu tolerează un număr crescut de senzori, acest fapt putând compromite colaborarea cu copilul și calitatea somnului înregistrat. S-a avut în vedere o monitorizare EEG-PSG ambulatorie, la domiciliu, pentru a facilita un somn de calitate și confortul pacientului însă această idee nu s-a concretizat din cauza lipsei de control asupra aspectelor tehnice ale unor astfel de înregistrări, existând riscul de compromitere a acestora. Astfel, s-a adoptat protocolul detaliat mai sus, aplicat în cadrul laboratorului EEG de pe secție, a cărui limită este imposibilitatea de a pune în evidență alte afecțiuni asociate, ce ar putea sta la baza unor modificări ale parametrilor somnului.

Pe parcursul desfășurării studiului, s-a observat un numitor comun al pacienților în ceea ce privește profilul lor emoțional, fapt discutat cu psihologul secției și confirmat de observațiile clinice ale acestuia. Observațiile, în cazul majorității pacienților, au fost: tendință marcată către anxietate, cu anticipare negativă, supra-analizare, ruminării și frică de eșec, predominant în raport cu situații nou întâlnite; stimă de sine scăzută și tendința către

interiorizare și reprimare a propriilor emoții și nevoi personale, însă totodată, străduință spre a îndeplini așteptările altor persoane și a evita posibile respingeri. Aceste aspecte au dus în unele cazuri până la un comportament intens auto-critic și de auto-învinovărire, dacă pacienții simțeau că nu s-au ridicat la nivelul așteptărilor. Mulți dintre ei aveau un simț al datoriei pronunțat în relație cu părinții lor, o tendință marcată spre perfecționism și anxietate de performanță cognitivă. S-a adus în discuție existența unui profil psihologic al copilului cu migrenă, independent de factori sociali și de condiții de mediu, pentru obiectivarea căruia însă este nevoie de extinderea lotului de pacienți diagnosticați cu migrenă, monitorizarea acestora pe un timp mai îndelungat, de luarea în calcul a tuturor posibilităților factorilor de mediu asociați și de evaluarea răspunsului la psihoterapie.

Cu toate acestea, observațiile menționate mai sus au dus la extinderea studiului, spre a cuprinde rezultatele obținute în urma aplicării chestionarului ASEBA, cu accent pe scalele de anxietate și tendință către introversie și spre a analiza posibilele corelații între simptomatologie, parametrii somnului și parametrii psihologici. O altă limită a studiului ar putea-o constitui tocmai posibilă influență a factorilor emoționali menționați asupra calității somnului pacienților.

Este de menționat faptul că lotul control a fost constituit din pacienți ai secției de neurologie, aflați în evidență pentru cefalee sau alte acuze subiective, fără o bază organică și fără argumente pentru o afecțiune neurologică, însă cu tulburare emoțională. Nu s-a putut obține un lot de control format din subiecți asimptomatici. Vârsta medie a pacienților din lotul de control a fost similară celor din lotul de studiu însă distribuția acestora în funcție de sex nu a fost concordantă. Toate acestea ar putea constitui limite și surse de eroare de care trebuie ținut cont în cadrul analizei și interpretării rezultatelor studiului.

Pentru analiza unui posibil diagnostic de tulburare de somn, am folosit criteriile sleep efficiency < 89% și REM (%TST) sub 17, preluate din datele existente în literatură, în urma studiilor polisomnografice efectuate pe loturi mari de subiecți normali de vârstă pediatrică (Beck S.E., Marcus C.L., 2009).

CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Migrena este o afecțiune rar întâlnită la copii, îmbrăcând aspecte clinice care uneori pot mima alte afecțiuni neurologice, gastroenterologice, metabolice sau din sfera ORL, motiv pentru este necesar un diagnostic diferențial atent. Acest fapt s-a concretizat prin constituirea unui lot mic de pacienți eligibili pentru studiul de față.

La momentul actual, pentru diagnostic, la nivel internațional, există criterii clinice clare pentru diferitele forme de migrenă, inclusiv ținând cont de particularitățile migrenei la copil. Deși în literatură sunt publicate unele studii privind posibile tulburări de somn și tulburări în sfera emoțională sau afecțiuni psihiatrice a pacienților cu migrenă, atât adulți, cât și copii, la acest moment, nu există un consens asupra parametrilor ce ar trebui luați în considerare și evaluați în practica medicală curentă.

Studiile privind arhitectura somnului la pacienți cu migrenă publicate până în prezent vizează predominant pacienți adulți. Modificări ale arhitecturii somnului mai importante sunt o eficiență a somnului scăzută, o latență a instalării somnului crescută, un procent scăzut de somn NREM și REM și un număr crescut de treziri, față de lotul de control (Karthnik N. et al, 2013). De asemenea, un studiu efectuat la copii cu diferite forme de cefalee primară a evidențiat o scădere a procentului de somn REM și de somn NREM cu unde lente la pacienți pediatrici cu migrenă cronică (Vendrame M. et al, 2008). Comparativ cu acestea, rezultatele studiului de față nu relevă o diferență între loturi semnificativă statistic privind eficiența somnului iar latența somnului este semnificativ statistic mai mică la pacienții de vârstă pediatrică diagnosticați cu migrenă, față de lotul de control. Valoarea REM (%TST) este mai mică la pacienții cu migrenă, comparativ cu lotul de control, similar rezultatelor descrise în studiile menționate mai sus, însă nu se observă și o scădere a procentului de somn NREM.

Coroborând studiile publicate până în prezent cu teoriile fiziopatologiei migrenei, se poate pune întrebarea dacă există o asociere sau chiar o relație de cauzalitate între migrenă și unele tulburări de somn, inclusiv la pacienți de vârstă pediatrică.

Studiul de față oferă argumente pentru o abordare complexă a evaluării copiilor cu migrenă, care să includă electroencefalografia, studiul somnului și evaluarea psihocognitivă și emoțională.

Rezultatele obținute și corelațiile efectuate stabilesc, în unele cazuri, legături între diferiți parametri de somn, parametri de testare psihologică, sex, vârstă, tip de migrenă și tip de aură, în cazul migrenei cu aură.

Rezultatele semnificative statistic sau aflate la limita semnificației statistice pot fi rezumate astfel:

- Migrena cu aură este mai frecventă la sexul feminin
- Vârsta pacienților diagnosticați cu migrenă cu aură este mai mare, comparativ cu cei cu migrenă fără aură
- Migrena cu aură vizuală este mai frecventă la sexul feminin
- Antecedentele heredo-colaterale de migrenă sunt mai frecvente în cazul pacienților cu migrenă cu aură, comparativ cu cei fără aură
- Latența somnului este mai mică în cazul pacienților cu diagnostic de migrenă, comparativ cu lotul de control;
- Valoarea REM (%TST) este mai mică la pacienții cu migrenă, comparativ cu lotul de control; de menționat faptul că REM (%TST) este mai mic la pacienții diagnosticați cu migrenă cu aură senzitivă, față de cei cu aură vizuală
- Valoarea N1 (%TST) este mai mare la pacienții cu migrenă iar microtrezirile sunt mai frecvente, față de lotul de control
- Latența somnului se asociază cu sexul pacienților cu sau fără migrenă
- Valoarea REM (%TST) și N1 (%TST) se asociază cu sexul pacienților, cu sau fără migrenă
- REM (%TST) este mai mare la pacienții de sex masculin, față de cei de sex feminin din grupul pacienților diagnosticați cu migrenă fără aură
- REM (%TST) este mai mic la pacienții de sex masculin, față de cei de sex feminin din grupul pacienților diagnosticați cu migrenă cu aură
- În grupul migrenă, N1 (%TST) este mai mare la sexul masculin, față de feminin
- Eficiența somnului este mai mare la pacienții de sex masculin diagnosticați cu migrenă cu aură
- Percentila ASEBA pe scala de tendință către introversie este mai mică la pacienții din grupul migrenă, față de control, fiind însă mai mare la cei cu migrenă cu aură, față de cei fără aură

- În grupul pacienților cu migrenă, frecvența episoadelor migrenoase se corelează negativ cu percentila ASEBA pe scala de tendință către introversie
- Trezirile după inițierea somnului se corelează negativ cu scorul ASEBA pe scala de anxietate
- Latența somnului REM se corelează moderat cu scorul ASEBA pe scala de anxietate
- Există o asociere semnificativă statistic între prezența tulburării de somn și migrena la subiecții analizați, acest diagnostic fiind în mod evident mai frecvent la subiecții cu migrenă, față de cei din lotul control

Alte rezultate, însă fără semnificație statistică, includ:

- Timpul total al somnului la subiecții cu migrenă este mai mic comparativ cu cei control
- Latența somnului REM la subiecții cu migrenă este mai mare comparativ cu cei control
- Eficiența somnului la subiecții cu migrenă este similară comparativ cu cei control
- N2 (%TST) și N3 (%TST) la subiecții cu migrenă sunt similare comparativ cu cei control

Este de menționat faptul că rezultatele nu sunt omogene atunci când se fac corelații în funcție de tipul de migrenă, fapt ce poate semnala o posibilă necesitate de abordare și studiu diferențiat, a cazurilor de migrenă cu aură, față de cele fără aură, la copil.

Ipoieza existenței unui profil psihologic al copilului cu migrenă, cu tendință spre anxietate și introversie, nu a fost confirmată prin rezultate semnificative statistic însă este nevoie de un număr mai mare de pacienți și de un lot de control care să includă subiecți asimptomatici.

Atunci când se compară parametrii polisomnografici cu valori normale publicate în urma studiilor efectuate la subiecți normali de vîrstă pediatrică, se observă rezultate semnificative statistic, privind existența unei tulburări de somn la pacienții cu migrenă.

Studiul de față nu poate confirma sau infirma o relație de cauzalitate între migrenă și tulburările de somn la copil, însă analiza datelor relevă rezultate cu semnificație statistică, ce pot oferi direcții de cercetare mai amănunțită privind două aspecte importante din viața

pacienților pediatrici: somnul, respectiv sfera emoțională, cu răsunet asupra abordării terapeutice și un puternic impact asupra calității vieții pacienților.

Bibliografie selectivă

American Academy of Sleep Medicine, International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed., American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014

Beck S.E., Marcus C.L., Pediatric Polysomnography, *Sleep Med Clin.*, 2009; 4(3):393-406

Berry R.B., Brooks R., Gamaldo C.E. et al, *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, 2017, Version 2.4. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine

Dexter, J. D. ,The Relationship Between Stage III + IV + REM Sleep and Arousals with Migraine. Headache: *The Journal of Head and Face Pain*, 1979;19: 364–369

Dosi C., Figura M., Ferri R., Sleep and Headache, *Semin Pediatr Neurol*, 2015;22:105-112

Dulac O., Lassonde M., Sarnat H.B., Handbook of Clinical Neurology, *Elsevier B.V.*, 2013

Ebrahimi-Monfared M., Sharafkhah M., Abdolrazaghnejad A., Use of melatonin versus valproic acid in prophylaxis of migraine patients: A double-blind randomized clinical trial., *Restor Neurol Neurosci.*, 2017;35(4):385-393

Edinger J.D., Krystal A.D., Subtyping primary insomnia: is sleep state misperception a distinct clinical entity?, *Sleep Medicine Reviews*, 2003;7(3):203-214

Evers S., A´ fra J., Frese A. et al, EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force, *European Journal of Neurology*, 2009;16:968–98

Fisher R. S., Cross J. H., French J. A., et al., Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, *Epilepsia*, 2017; 58: 522–530

Goèder R., Fritzer G., Kapsokalyvas A. et al, Polysomnographic findings in nights preceding a migraine attack, *Cephalalgia*, 2001; 21:31-37

Gonçalves A.L., Martini Ferreira A., Ribeiro R.T. et al., Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016;87:1127-1132

Greenfield L.J., Geyer J.D., Carney P.R., *Reading EEGs*, United States of America, Lippincot Williams & Wilkins, 2010, 258-279

Hamel E., Serotonin and Migraine: Biology and Clinical Implications , *Cephalalgia*, 2007, 27(11): 1293 - 1300

Headache Classification Committee of the International Headache Society , The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version), *Cephalalgia*, 2013; 33 (9), 629-808

Kandel E.R., Schwartz J.H., Jessel T.M. et al, *Principles of Neural Science*, 5th ed. United States of America, McGraw-Hill Companies, 2000, 51, 1140-1157

Karthnik N., Kulkarni G.B, Taly A.B. et al, Sleep Disturbances in “migraine without aura” – A questionnaire based study, *Journal of Neurological Science*, 2012, 321: 73-76

Karthnik N., Sinha S., Taly A.B., Alteration in polysomnographic profile in ‘migraine without aura’ compared to healthy controls, *Sleep Medicine*, 2013;14(2):211-214

Kliegman R.M., Stanton B.F., St. Geme III J.W., et al, Nelson Textbook of Pediatrics, *Elsevier Saunders*, 2011, 2042-2043

Li B.U.K, Lefevre F, Chelimsky GG, et al. NASPGHAN Consensus statement on the diagnosis and management of CVS, *J Pediatr Gastroenterol Nutr.*, 2008;47(3):379–93

Maganti R., Sheth R.D., Hermann B.P. et al, Sleep Architecture in Children with Idiopathic Generalized Epilepsy, *Epilepsia*, 2005;46(1):104–109

Mathers C.D., Stein C., Ma Fat D., Global Burden of Disease 2000: Version 2 methods and results, Global Programme on Evidence for Health Policy Discussion Paper No. 50, *World Health Organization*, 2012

Miano S., Donfrancesco R., Bruni O. et al, NREM Sleep Instability is Reduced in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Sleep*, 2006; 29(6):797–803

Millichap, J.G., Quality of Life in Childhood Migraine. *Pediatric Neurology Briefs*, 2003, 17(7) :52–53

Nejad Biglari H., Rezayi A., Nejad Biglari H., et al, Relationship Between Migraine and Abnormal EEG Findings in Children, *Iran J Child Neurol*, 2012;6(3):21-24

Panayiotopoulos C.P., A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment, Springer Healthcare Ltd 2010, Capitoul 12, 357

Parisi P., Striano P., Verrotti A. et al., What have we learned about ictal epileptic headache? A review of well-documented cases, *Seizure*, 2013;22:253–258

Pina-Garza J.E, Fenichel's Clinical Pediatric Neurology, A Signs and Symptoms Approach, Elsevier, 2013, 77-80

Rechtschaffen A., Kales A., A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects, , 1968, Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; Los Angeles

Sacks O., Migraine, 2012, Picador, 211-228

Sacks O., Awakenings, 1990, Vintage Books, A Division of Random House Inc. New York, 12-19

Shestopalov V.I., Panchin Y., Tarasova O.S., et al, Pannexins Are Potential New Players in the Regulation of Cerebral Homeostasis during Sleep-Wake Cycle, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2017;11:210.

Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society, *Neurology*, 2012;78(17):1337-1345

Steiner T.J., Stovner L.J., Vos T., GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s, *The Journal of Headache and Pain*, 2016, 17:104

Swaiman K., Ferriero D., Ashwal S et al., Swaiman's Pediatric Neurology, Principles and Practice, Fifth Edition, Elsevier, 2012, 1: 883-886

Swaiman K., Ferriero D., Ashwal S., Swaiman's Pediatric Neurology, Principles and Practice, Sixth Edition, Elsevier; 2017, 84: 1503-1510

Szklo-Coxe M., Young T., Finn L. et al, Depression: relationships to sleep paralysis and other sleep disturbances in a community sample, *Journal of sleep research*, 2007;16(3):297-312

Tan H.J., Suganthi C., Dhachayani S. et al, The Electroencephalogram Changes in Migraineurs, *Med J Malaysia*, 2007; 62(1):56-58

Vendrame M., Kaleyias J., Valencia I. et al, Polysomnographic Findings in Children With Headaches, *Pediatric Neurology*, 2008; 39(1):6-11

Weissenstein A., Luchter E., Bittmann M.A.S., et al, Alice in Wonderland syndrome: A rare neurological manifestation with microscopy in a 6-year-old child, *J Pediatr Neurosci*. 2014; 9(3): 303–304

Zucconi M., Bruni O., Sleep Disorders in Children with Neurologic Diseases, *Seminars in Pediatric Neurology*, 2001; 8(4):258-275