



Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień
Klinika Neurologii, Wojskowy Instytut Medyczny
Warszawa

Badania diagnostyczne w migrenie i innych pierwotnych bólach głowy

Randolph W. Evans, MD

Adres do korespondencji:
1200 Binz #1370, Houston, TX
77004, USA

e-mail: rwevans@pol.net

Neurol Clin 27 (2009) 393-415

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (4): 10-25

SŁOWA KLUCZOWE: ból głowy, badania diagnostyczne, rezonans magnetyczny, tomografia komputerowa, migrena, trójdzielno-autonomiczne bóle głowy, hemikrania ciągła, nowy codzienny ból głowy

Większość pierwotnych bólów głowy można rozpoznać bez badań diagnostycznych dzięki dokładnemu wywiadowi oraz szczegółowemu badaniu neurologicznemu i ogólnemu. W niektórych przypadkach badania diagnostyczne są jednak konieczne do zróżnicowania między pierwotnymi a wtórnymi bólami głowy, które mogą mieć wiele wspólnych cech. Lista chorób wymagających różnicowania należy do najdłuższych w medycynie i obejmuje ponad 300 różnych przyczyn. W niniejszym artykule omówione zostaną wskazania do wykonania badań diagnostycznych, a także zastosowanie neuroobrazowania, elektroencefalografii, punkcji lędźwiowej i badań krwi. Artykuł przedstawia również zastosowanie badań diagnostycznych u dzieci i dorosłych z migreną, trójdzielno-autonomicznymi bólami głowy, hemikranią ciągłą i nowym codziennym bólem głowy, u których w badaniu neurologicznym nie stwierdza się odchyień.

Wskazania do badań diagnostycznych

Wskazania do wykonania diagnostyki są różne, dlatego w każdym przypadku pierwotnego bólu głowy podejrzanego o przyczynę wtórną neurolog musi podjąć indywidualną decyzję. Sytuacje kliniczne, w których neurologi powinni rozważyć wykonanie badań diagnostycznych, podsumowuje ramka 1.

Neurologi zlecają przeprowadzenie diagnostyki z wielu innych powodów, takich jak: „uparte dążenie do uzyskania pewności diagnostycznej”,¹ niewłaściwy tok rozumowania, reguła medycznego postępowania, w myśl której lepiej jest założyć istnienie choroby, niż zaryzykować jej przeoczenie, przeładowany obowiązkami dzień pracy, w którym badania zleca się jako drogę na skróty, oczekiwania chorego, motywacja finansowa, presja kolegów po fachu, gdzie zlecenie badań, zarówno rutynowych, jak i niecodziennych, traktuje się jako przejaw kompetencji, a także aspekty medyczno-prawne.^{2,3} Oczekiwania i żądania chorych oraz ich rodzin, a także praktykowanie medycyny „obronnej” są w przypadku bólów głowy szczególnie istotnymi przesłankami. W dobie finansowego zarządzania w opiece zdrowotnej równie istotne powody, dla których nie zleca

Ramka 1. Wskazania do rozważenia neuroobrazowania w diagnostyce bólów głowy*Zależności czasowe i charakterystyka bólu głowy*

1. Ból głowy „pierwszy lub najsilniejszy w życiu”
2. Ból głowy o podostrym przebiegu i narastającej częstotliwości lub natężeniu
3. Postępujący ból głowy lub nowy codzienny ból głowy (NDPH)
4. Przewlekły codzienny ból głowy
5. Bóle głowy zawsze po tej samej stronie
6. Bóle głowy nieodpowiadające na leczenie

Cechy demograficzne

7. Ból głowy pojawiający się *de novo* u chorych z chorobą nowotworową lub infekcją HIV
8. Ból głowy pojawiający się *de novo* po 50 r.ż.
9. Chorzy z bólem głowy i drgawkami

Objawy towarzyszące

10. Bóle głowy przebiegające z takimi objawami, jak: gorączka, sztywność karku, nudności i wymioty
11. Bóle głowy inne niż migrena z aurą związane z ogniskowymi objawami neurologicznymi
12. Bóle głowy związane z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego, upośledzeniem funkcji poznawczych lub zmianą osobowości

Na podstawie: Evans RW. Headaches. W: Evans RW (red.).
Diagnostic testing in neurology. Philadelphia, W.B. Saunders,
1999, str. 2, za zgodą.

się badań diagnostycznych, są obawy lekarza o utratę poparcia i obciążenie kosztami. Brak funduszy i zbyt małe składki na ubezpieczenie ciągle stanowią dla wielu chorych przeszkodę w dostępie do właściwej diagnostyki.

Możliwości diagnostyczne

TOMOGRAFIA KOMPUTEROWA VS REZONANS MAGNETYCZNY

Tomografia komputerowa (TK) uwidacznia większość nieprawidłowości, które mogą być przyczyną bólu głowy. TK jest badaniem z wyboru w krwawieniu podpajęczynówkowym, świeżym urazie głowy czy w wykrywaniu nieprawidłowości kostnych. W rutynowym badaniu TK głowy można jednak przeoczyć wiele schorzeń, takich jak choroba naczyń, zmiany nowotworowe, uszkodzenia odcinka szyjnego kręgosłupa i rdzenia czy zakażenia (ramka 2). W porównaniu z tomografią rezonans magnetyczny (MR) charakteryzuje się większą czułością w wykrywaniu nieprawidłowości w obrębie tylnego dołu czaszki, kręgosłupa i rdzenia szyjnego, w ocenie ognisk niedokrwienia, nieprawidłowości istoty białej (white matter

Ramka 2. Przyczyny bólu głowy, które można przeoczyć w rutynowej TK głowy*Choroba naczyń*

Tętniak workowaty
Malformacja tętniczo-żylna (AVM) (zwłaszcza w tylnym dole czaszki)
Krwawienie podpajęczynówkowe
Rozwarstwienie tętnicy szyjnej lub kręgowej
Udary
Zakrzepica zatok żylnych mózgowia (CVT)
Zapalenie naczyń
Nieprawidłowości istoty białej (WMA)
Krwiaki pod- i nadtwardówkowe

Choroba nowotworowa

Nowotwory (zwłaszcza w tylnej jamie czaszki)
Rakowatość opon mózgowo-rdzeniowych
Guz i udar krwotoczny przysadki

Zmiany łącza czaszkowo-rdzeniowego

Malformacja Arnoldda-Chiariego
Oponiak otworu wielkiego czaszki

Zapalenia

Zapalenie zatok obocznych nosa
Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu
Zapalenie i ropień mózgu

Inne

Zespół związany z niskim ciśnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego
Idiopatyczne przerostowe zapalenie opony twardej

Na podstawie: Evans RW. Headaches. W: Evans RW (red.).
Diagnostic testing in neurology. Philadelphia, W.B. Saunders,
1999, str. 3, za zgodą.

abnormalities, WMA), wykrywaniu zakrzepicy zatok żylnych mózgowia, krwiaków pod- i nadtwardówkowych, nowotworów (zwłaszcza w tylnym dole czaszki), chorób opon mózgowo-rdzeniowych (rakowatość opon, rozlane wzmocnienie opon w zespole samoistnego niedociśnienia wewnątrzczaszkowego i ziarniniaki), a także w zapaleniu mózgu i w wykrywaniu ropni. Nieprawidłowości przysadki częściej uwidaczniają się w rutynowym MR mózgowia niż w TK.

Innym problemem związanym z wykonywaniem TK jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące. Przeciętna dawka promieniowania podczas wykonywania tomografii głowy (z kontrastem lub bez – w badaniu dwufazowym dawka ulega dwukrotnemu zwiększeniu) wynosi 2,0 milisievertów (mSv), co odpowiada stu zdjęciom rentgenowskim klatki piersiowej.⁴ Najczęstszymi nowotworami związanymi z ekspozycją na promieniowanie są: białaczka, rak piersi, tarczycy,

płuca i żołądka. Okres utajenia w przypadku guzów litych zwykle jest długi i przeciętnie wynosi 10-20 lat, przy czym przetrwałe ryzyko utrzymuje się do końca życia. W białaczce okres utajenia jest krótszy, a zwiększone ryzyko zachorowania obserwuje się przez 2-5 lat od narażenia na promieniowanie. Ryzyko rozwoju raka jest większe u dzieci, co wynika z ich większej wrażliwości na promieniowanie i dłuższego spodziewanego czasu życia. Należy się zastanowić zwłaszcza nad stopniem narażenia na promieniowanie u niektórych chorych często odwiedzających izbę przyjęć, badanych wielokrotnie za pomocą tomografii komputerowej z powodu migreny, a także ambulatoryjnie z powodu chorób zatok obocznych nosa. Po wykonaniu jednego badania tomografii głowy ryzyko zgonu z powodu raka w ciągu całego życia szacowane jest następująco: w wieku 10 lat na 0,025%, w wieku 20 lat na 0,01%, a w wieku 50 lat na 0,003%.⁵ Mimo że są to liczby niewielkie, to czy wykonanie pojedynczego badania znajduje uzasadnienie? Do 2% zgonów z powodu raka może być spowodowanych narażeniem na promieniowanie związane z wykonywaniem TK. FDA oceniła, że ekspozycja na promieniowanie rzędu 10 mSv (odpowiadające jednemu badaniu tomografii jamy brzusznej) może wiązać się z podwyższonym ryzykiem rozwoju raka u jednego na 2000 chorych.⁶

Zatem w diagnostyce bólów głowy należy raczej wybierać rezonans magnetyczny niż tomografię komputerową. Przewaga rezonansu może być różna w zależności od natężenia pola magnetycznego, zastosowania paramagnetycznego środka kontrastowego, wyboru sekwencji, jak też wykonania angiografii i wenografii rezonansu magnetycznego. MR jest jednak przeciwwskazane w przypadku klipsów zamykających tętniaki czy układu stymulującego serce. Ponadto około 8% chorych cierpi na klaustrofobię, z czego 2% o takim nasileniu, że wykonanie badania jest niemożliwe.

NEUROOBRAZOWANIE W CZASIE CIĄŻY I LAKTACJI

Przy odpowiednich wskazaniach badanie obrazowe może zostać przeprowadzone w czasie ciąży.⁷ Przy zastosowaniu osłon ołowianych standardowe badanie TK głowy związane jest z ekspozycją macicy na promieniowanie mniejsze niż 1 mrad. Dawka promieniowania przy typowej arteriografii tętnic domózgowych lub tętnic mózgowia wynosi mniej niż 1 mrad. Płód jest najbardziej podatny na teratogenne działanie promieniowania pomiędzy 2 a 20 tygodniem życia płodowego⁸ przy progowych wartościach promieniowania ocenianych na 5-15 radów.⁹ Choć nie jest znane ryzyko związane z podaniem kontrastu jodowego w czasie ciąży, należy unikać podawania środka kontrastowego, gdy nie ma wskazań.¹⁰

Rezonans magnetyczny charakteryzuje się większą czułością w wykrywaniu rzadkich chorób mogących ujawnić się w ciąży, jak udar przysadki, zakrzepica żylna mózgowia (przy zastosowaniu wenografii w MR) i przerzuty złośliwego nabłonniaka kosmówkowego. Nie jest znane ryzyko związane z wykonywaniem MR w czasie ciąży,¹¹ pewne kontrowersje jednak istnieją, ponieważ urządzenie indukuje pole elektryczne powodujące niewielki wzrost temperatury (o mniej niż 1°C). Niekorzystnych następstw działania pola magnetycznego na

płód nie wykazano ani w badaniu z udziałem ciężarnych pracownic rezonansu magnetycznego,¹² ani w żadnym innym badaniu. U dzieci narażonych w życiu płodowym na działanie pola magnetycznego o natężeniu 1,5 tesli nie stwierdzono nieprawidłowości związanych z ekspozycją ani w 9 miesiącu życia,¹³ ani do 9 roku życia.¹⁴

Według wytycznych dotyczących bezpieczeństwa wydanych przez American College of Radiology¹⁰

„Aktualnie dostępne dane nie dokumentują w sposób pewny jakiegokolwiek szkodliwego wpływu ekspozycji rozwijającego się płodu na pole magnetyczne. Zatem ani pierwszy trymestr ciąży, ani pozostałe trymestry nie stanowią szczególnych okoliczności. Chore ciężarne mogą mieć wykonany rezonans magnetyczny na każdym etapie ciąży, jeżeli według oceny radiologa stosunek ryzyka do korzyści u danej chorej uzasadnia przeprowadzenie badania. Decyzja powinna zostać podjęta wspólnie przez radiologa i lekarza kierującego na badanie, a w opisie radiologicznym lub historii choroby chorej powinny zostać udokumentowane następujące kwestie:

1. danych uzyskanych z badania rezonansu magnetycznego nie można ustalić za pomocą badania z użyciem promieniowania niejonizującego (np. ultrasonografia),
2. dane te mogą wpłynąć na tok opieki nad chorą ciężarną i płodem,
3. lekarz kierujący na badanie uważa, że nie należy czekać na uzyskanie powyższych informacji do czasu porodu.

...Środki kontrastowe stosowane przy badaniu rezonansu magnetycznego nie powinny być wykorzystywane rutynowo u chorych w ciąży. Decyzji o ich podaniu chorej ciężarnej powinien towarzyszyć wpis w dokumentacji z dobrze uzasadnioną i przemyślaną analizą ryzyka i korzyści.”¹⁵

Jak dotąd nie udowodniono, aby podanie gadolinu niesło ze sobą ryzyko dla płodu.¹⁰

Kobietom karmiącym można radzić zaniechanie karmienia piersią przez 24 godziny od dożylnego podania kontrastu jodowego lub gadolinu, aczkolwiek wchłonięciu ulega zaledwie niewielka część środka kontrastowego wprowadzonego do jelita niemowlęcia. „Bardzo niewielkie potencjalne ryzyko związane z wchłanianiem środka kontrastowego może być na tyle niewystarczające, aby uzasadnić zaprzestanie karmienia piersią przez 24 godziny po podaniu kontrastu jodowego lub gadolinowego.”¹¹

ELEKTROENCEFALOGRAFIA

Elektroencefalogram (EEG) był standardowym badaniem stosowanym w diagnostyce bólów głowy przed wprowadzeniem tomografii komputerowej. Gronseth i Greenberg¹⁶ dokonali przeglądu piśmiennictwa z lat 1941-1994 pod kątem przydatności EEG w ocenie chorych z bólem głowy. Większość publikacji miała poważne ograniczenia metodologiczne. Jedyną znaczącą nieprawidłowością odnotowaną we względnie dobrze zaplanowanych badaniach było wyraźne wodzenie w odpowiedzi na fotostymulację (odpowiedź H) u chorych z migreną przy czułości od 26%¹⁷ do 100%¹⁸ i swoistości od 80%¹⁹ do 91%¹⁸. Mimo że jest to ciekawe odkrycie, nie stanowi warunku koniecznego do postawienia

klinicznego rozpoznania migreny. Jeżeli wskazaniem do wykonania EEG miałyby być wykluczenie obecności zmiany strukturalnej, na przykład nowotworu, jako przyczyny migreny, znacznie lepszą alternatywę stanowi TK lub MR.

Raport podkomitetu ds. standardów jakości Amerykańskiej Akademii Neurologii zawiera następujące wytyczne praktyczne: „Elektroencefalografia nie jest badaniem przydatnym w rutynowej ocenie chorych z bólem głowy. Nie wyklucza to zastosowania EEG w przypadku objawów towarzyszących przemawiających za obecnością choroby o charakterze napadowym, jak nietypowa aura migrenowa lub epizodyczna utrata świadomości. Zakładając, że badanie neuroobrazowe głowy jest łatwe dostępne, nie zaleca się wykonywania EEG w celu wykluczenia strukturalnej przyczyny bólu głowy”.²⁰

W raporcie podkomitetu ds. standardów jakości Amerykańskiej Akademii Neurologii i komitetu ds. praktyki Towarzystwa Neurologii Dziecięcej znalazło się następujące zalecenie dotyczące dzieci: „EEG nie jest zalecane w rutynowej ocenie dziecka z nawracającym bólem głowy, ponieważ istnieje małe prawdopodobieństwo, że badanie to wyjaśni przyczynę dolegliwości, usprawni proces diagnostyczny czy pozwoli na różnicowanie pomiędzy migreną a innymi typami bólów głowy (poziom dowodów C, klasa zaleceń II i III)”.

NAKLUCIE ŁĘDŹWIOWE

W diagnostyce bólu głowy MR lub TK jest zawsze wykonywane przed punkcją łędźwiową, z wyjątkiem pewnych przypadków podejrzanych o ostre zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Punkcja łędźwiowa może być użytecznym badaniem w diagnostyce zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu, rakowatości opon mózgowo-rdzeniowych lub chłoniaka z zajęciem opon, krwawienia podpajęczynówkowego oraz podwyższonego (rzekomy guz mózgu [pseudotumor cerebri]) lub obniżonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego. Aby punkcja łędźwiowa mogła być bezpiecznie przeprowadzona, w przypadku zaburzeń składu krwi obwodowej liczba płytek powinna wynosić co najmniej 50 000. W diagnostyce bólu głowy zawsze należy zmierzyć ciśnienie otwarcia płynu mózgowo-rdzeniowego. Przy pomiarze należy pamiętać, aby chory się rozluźnił i przynajmniej częściowo utrzymywał szyję i kończyny dolne w wyproście, aby uniknąć fałszywego podniesienia się ciśnienia płynu.

Po wykonaniu badania neuroobrazowego wykonanie punkcji łędźwiowej często jest wskazane w następujących sytuacjach: pierwszy lub najsilniejszy w życiu ból głowy, ból głowy przebiegający z gorączką lub innymi objawami sugerującymi przyczynę zakaźną, ból głowy o przebiegu podostrym lub postępującym (tzn. u chorego z HIV lub rozpoznany rakiem) i nietypowy przewlekły ból głowy (np. w celu wykluczenia rzekomego guza mózgu u otyłych kobiet, u których nie stwierdza się tarczy zastoinowej na dnie oka).

Z punkcją łędźwiową związanych jest wiele powikłań, z których najczęstszym jest popunkcyjny ból głowy związany z małym ciśnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego, pojawiający się w 30% przypadków zastosowania igły konwencjonalnej ze skośnie zakończonym końcem lub igły Quinckego.²²

Ryzyko pojawienia się bólu można zmniejszyć do około 5-10% poprzez zastosowanie igły atraumatycznej, np. Sprotte'a lub Whitacre'a, i włożenia mandrynu przed usunięciem igły.²³

BADANIA KRWI

W diagnostyce bólów głowy badania krwi zasadniczo nie są pomocne. Istnieje jednak wiele wskazań, jak oznaczenie odczynu opadania erytrocytów czy stężenia białka C-reaktywnego w celu wykluczenia zapalenia tętnicy skroniowej u chorego powyżej 50 r.ż. z pierwszymi napadami migreny w życiu, ponieważ u zaledwie 2% osób z migreną choroba rozpoczyna się po 50 r.ż. Odczyn opadania erytrocytów, czynnik RF i przeciwciała ANA można oznaczyć u chorych z bólem głowy i bólami stawowymi w celu oceny pod kątem kolagenozy, takiej jak toczeń,²⁴ czy mononukleozy u nastolatków z bólem głowy, gardła i powiększeniem węzłów chłonnych szyjnych. Morfologia krwi z rozmazem, badania czynności wątroby, oznaczenie przeciwciał przeciwko HIV i przeciwko *B. burgdorferi* należy wykonać u chorych, u których podejrzewa się przyczynę zakaźną. Natomiast przeciwciała antykardiolipinowe i antykoagulant toczniowy można oznaczyć u chorych z migreną i rozległymi zmianami w istocie białej stwierdzanymi w MR. Poza tym należy rozważyć oznaczenie stężenia TSH, ponieważ ból głowy może być objawem niedoczynności tarczycy w 14% przypadków, wykonanie morfologii krwi z rozmazem, ponieważ ból głowy może być objawem spadku stężenia hemoglobiny o co najmniej połowę, oraz oznaczenie stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny w celu wykluczenia niewydolności nerek, która może stać się przyczyną bólu głowy, a także stężenia wapnia w surowicy, ponieważ hiperkalcemia może być związana z pojawieniem się bólu głowy. Morfologia z rozmazem i ocena liczby płytek krwi mogą być przydatne w rozpoznaniu plamicy małopłytkowej, która może być przyczyną bólu głowy, natomiast badania endokrynologiczne należy wykonać u chorych z bólem głowy i guzem przysadki.

Ponadto badania krwi można zlecać zarówno jako punkt wyjścia diagnostyki oraz jako monitorowanie działania pewnych leków, na przykład kwasu walproinowego stosowanego w profilaktyce migreny, karbamazepiny w neuralgii nerwu trójdzielnego oraz litu w przewlekłym klastrowym bólu głowy.

Bóle głowy i prawidłowe badanie neurologiczne

BADANIA OBRAZOWE U DOROSŁYCH

Na nieprawidłowy wynik badania neuroobrazowego u chorych bez odchyień w badaniu neurologicznym, u których ból głowy stanowi jedyny objaw neurologiczny, wpływa wiele czynników, w tym czas trwania bólu głowy, projekt badania (prospektywne czy retrospektywne), rodzaj wykonywanego badania oraz lekarz zlecający.²⁵ Odsetek nieprawidłowych wyników zwiększa się, jeśli skierowanie wydawali neurologi²⁶ lub ośrodek o III stopniu referencyjności,²⁷ w porównaniu z wynikami badań, na które skierowanie wystawili lekarze pod-

stawowej opieki zdrowotnej, co odzwierciedla stronniczość związaną z doбором pacjentów. W opublikowanych seriach badań TK wynik może się różnić w zależności od generacji aparatu i zastosowania (lub nie) kontrastu jodowego. Wynik MR może zależeć od natężenia pola magnetycznego, podawania kontrastu paramagnetycznego, wyboru sekwencji akwizycji i wykonania angiografii rezonansu magnetycznego.

Frishberg²⁵ dokonał przeglądu ośmiu badań z zastosowaniem TK, w których wzięło udział 1825 chorych z niecharakterystycznymi bólami głowy o zmiennym czasie trwania.²⁶⁻³³ Zbiorcze wyniki z powyższych badań połączono z wynikami 4 dodatkowych badań obejmujących 1566 wyników TK u chorych z bólem głowy bez odchyżeń w badaniu neurologicznym³⁴⁻³⁷ – łącznie analizie poddano 3389 wyników. Najczęściej uwidaczniane nieprawidłowości to: guzy mózgu (1%), malformacje tętniczo-żylnie (0,2%), wodogłowie (0,3%), tętniak (0,1%), krwiak podtwardówkowy (0,2%) i udary (w tym przewlekły proces niedokrwienny, 1,1%).

Dostępne są wyniki 4 badań dotyczących chorych bez odchyżeń w badaniu neurologicznym i z przewlekłym bólem głowy. W łącznej analizie trzech badań z udziałem 1282 chorych stwierdzono, że jedyną klinicznie istotną nieprawidłowością był glejak o niskim stopniu złośliwości i jeden tętniak workowaty.^{33,34,36} W czwartym badaniu obejmującym 363 kolejno wykonane badania TK w 11 przypadkach stwierdzono jednak istotne nieprawidłowości (3%), w tym dwie torbiele wewnątrzkomorowe, 4 oponiaki i 5 złośliwych nowotworów.³⁵

Weingarten i wsp.³³ przeanalizowali dane o różnym charakterze pochodzące od 100 800 dorosłych pracujących w ochronie zdrowia. Prawdopodobieństwo uwidocznienia za pomocą TK nieprawidłowości wymagającej interwencji neurochirurgicznej (u chorych z przewlekłym bólem głowy przy prawidłowym stanie neurologicznym) oceniono na bardzo małe – rzędu 0,01%. Nie jest jasne, czy ewentualne stwierdzenie nieprawidłowości za pomocą MR zmieniłoby ten wynik. Na przykład skargi na ból głowy często zgłaszają chorzy z malformacją Arnoldda-Chiariego typu I, którzy zwykle nie mają odchyżeń w badaniu neurologicznym. Patologię tę łatwo stwierdzić w obrazach MR, ale nie TK.³⁸ Krwawienie do przysadki może wywołać ból głowy przypominający migrenę o ostrym początku, a stan neurologiczny chorego pozostanie prawidłowy.³⁹ Udar niedokrwienny przysadki przebiegający z silnym bólem głowy, nadwrażliwością na światło i pleocytozą w płynie mózgowo-rdzeniowym początkowo może przypominać aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych lub zapalenie opon i mózgu.⁴⁰ Większe prawdopodobieństwo wykrycia patologii przysadki istnieje przy wykonaniu rutynowego MR niż TK.

Wang i wsp.⁴¹ dokonali przeglądu dokumentacji medycznej i wyników badań MR 402 dorosłych (286 kobiet i 116 mężczyzn), którzy byli konsultowani przez neurologa z powodu przewlekłego bólu głowy (o czasie trwania co najmniej 3 miesiące), a u których nie stwierdzono innych odchyżeń. Istotne nieprawidłowości (obecność patologii wywierającej efekt masy i stanowiącej prawdopodobną przyczynę bólu głowy) stwierdzono u 15 chorych (3,7%), a były to: glejak, oponiak,

przerzuty, krwiak podtwardówkowy, malformacje tętniczo-żylnie, wodogłowie (3 chorych) i malformacja Arnoldda-Chiariego typu I (2 chorych). Powyższe choroby stwierdzono u 0,6% chorych z migreną, u 14,1% chorych z nietypowym bólem głowy i u 3,8% chorych z innym typem bólu głowy.

Tsushima i Endo⁴² dokonali analizy retrospektywnej danych klinicznych i wyników badań MR 306 dorosłych (136 mężczyzn i 170 kobiet) kierowanych na MR w ramach diagnostyki nawracającego lub przewlekłego bólu głowy trwającego co najmniej miesiąc, u których wywiad w kierunku operacji głowy, urazu głowy czy drgawek był ujemny, a stan neurologiczny był prawidłowy. U 55,2% chorych wynik badania MR był prawidłowy, u 44,1% badanie uwidocznilo mało istotne nieprawidłowości, zaś u 0,7% nieprawidłowości istotne klinicznie (mikrogruczolak przysadki i krwiak podtwardówkowy). Na proces diagnostyczny nie wpłynęło ani podanie środka kontrastowego ($n=195$), ani też powtarzanie badania MR ($n=23$).

Sempere i wsp.⁴³ przeprowadzili badanie z udziałem 1876 kolejnych chorych (1243 kobiety i 633 mężczyzn) w wieku co najmniej 15 lat (średni wiek 38 lat) z bólem głowy o początku co najmniej miesiąc wcześniej, kierowanych do dwóch klinik neurologicznych w Hiszpanii. W 1/3 przypadków ból głowy pojawił się *de novo*, zaś w 2/3 obecny był od ponad roku. U chorych stwierdzono następujące typy bólów głowy: migrena (49%), napięciowy (35,4%), klasterowy (1,1%), porazowy (3,7%) i niedający się zaklasyfikować (10,8%). Badanie neurologiczne było prawidłowe u 99,2% chorych. TK wykonano u 1432 chorych, a MR u 580 chorych, u 136 chorych przeprowadzono oba badania.

Badania neuroobrazowe uwidocznily istotne nieprawidłowości u 22% chorych, z których u 17 nie stwierdzono odchyżeń w badaniu neurologicznym. Jedyną zmienną lub sygnałem ostrzegawczym związanymi z większym prawdopodobieństwem obecności nieprawidłowości wewnątrzczaszkowej były odchylenia w badaniu neurologicznym przy wskaźniku prawdopodobieństwa wynoszącym 42. U tych chorych stwierdzono gruczolaka przysadki ($n=3$), dużą torbiel pajęczynówki ($n=2$), oponiaka ($n=2$), wodogłowie ($n=2$) oraz malformację Arnoldda-Chiariego typu I, udar niedokrwienny, naczyniaka jamistego, malformację tętniczo-żylną, glejaka pnia mózgu, torbiel koloidową i brodawczaka tylnego dołu czaszki ($n=1$ dla każdego z tych rozpoznań).

Prawdopodobieństwo wykazania istotnych nieprawidłowości wewnątrzczaszkowych u chorych z bólami głowy bez odchyżeń w badaniu neurologicznym wyniosło 0,9%. W badaniu neuroobrazowym uwidoczniono przypadkowe znaleziska u 14 chorych (75%): 3 torbiele szyszynki, 3 tłuszczaki wewnątrzczaszkowe i 8 torbieli pajęczynówki. Prawdopodobieństwo uwidocznienia nieprawidłowości było większe w grupie chorych z bólem głowy niedającym się zaklasyfikować (3,7%) w porównaniu z migreną (0,4%) czy napięciowym bólem głowy (0,8%). W badaniu nie zamieszczono informacji dotyczących występowania u chorych z migreną nieprawidłowości istoty białej. MR wykonane u chorych, u których wynik TK był prawidłowy, wykazało istotne odchylenia w 2 przypadkach – był to mały oponiak i nerwiak nerwu słuchowego. Tętniaków

workowatych nie uwidoczniło; angiografii rezonansu magnetycznego nie wykonywano.

Badania nie zawierały informacji na temat chorób zatok obocznych nosa, które przecież mogą być przyczyną niektórych bólów głowy. Na przykład zapalenie zatoki klinowej może powodować pojawiający się *de novo* silny, niepoddający się leczeniu ból głowy, który zakłóca sen i nie ustępuje po podaniu podstawowych analgetyków. Ból głowy może ulec nasileniu, nie ma też konkretnego umiejscowienia. Towarzyszyć mu może ból lub drętwienie twarzy w rejonie unerwianym przez nerw trójdzielnny, nadwrażliwość na światło lub łzawienie oka niekoniecznie przebiegające z gorączką czy uczuciem zatkania nosa. Ból głowy może imitować inne przyczyny, jak migrena lub zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.⁴⁴

BADANIA NEUROOBRAZOWE U DZIECI

Kwestię wykonywania badań obrazowych u dzieci poruszano w wielu badaniach. Dooley i wsp. opisali wyniki retrospektywnego badania dotyczącego wykonywania TK u 41 dzieci z bólem głowy i bez odchyłań w badaniu neurologicznym, które były kierowane do ośrodków zdrowia o 2 i 3 stopniu referencyjności.⁴⁵ Wynik tylko jednego badania był nieprawidłowy – wykazano brodawczaka splotu naczyniówkowego. Chu i Shinnar⁴⁶ przeprowadzili badania neuroobrazowe u 30 dzieci z bólem głowy w wieku do 7 lat kierowanych do neurologa dziecięcego. Wyniki większości badań były prawidłowe, poza pięcioma, które wykazały przypadkowe znaleziska.

Maytal i wsp.⁴⁷ ocenili wyniki MR lub TK bądź obu tych badań u 78 dzieci w wieku 3-18 lat z bólami głowy. W badaniu neurologicznym stwierdzono nieprawidłowości u sześciorga dzieci. Wyniki badań neuroobrazowych były prawidłowe, poza 4 przypadkami przypadkowych znalezisk i 7 przypadkami przyściennego zgrubienia śluzówki w zatokach przynosowych. Wöber-Bingöl i wsp.⁴⁸ prospektywnie ocenili wyniki badania MR 96 dzieci w wieku 5-18 lat z prawidłowym wynikiem badania neurologicznego, które były kierowane z powodu bólu głowy do poradni specjalistycznej zajmującej się leczeniem tego typu schorzeń. Wynik badania był w większości prawidłowy, poza 17 przypadkami (17,7%), w których uwidoczniło nieistotne odchylenia.

Medina i wsp.⁴⁹ ocenili retrospektywnie wyniki MR u 315 dzieci w wieku 3-20 lat (średni wiek 11 lat) z bólami głowy. Odchylenia w badaniu neurologicznym stwierdzono u 89 chorych. U 13 chorych (4%) wykazano zmianę ekspansywną wymagającą leczenia neurochirurgicznego. Po przeanalizowaniu czynników ryzyka dla tych zmian, a także dostępnego piśmiennictwa, Medina i wsp. zaproponowali wytyczne dotyczące wykonywania neuroobrazowania u dzieci (ramka 3).

Lewis i Dorbad⁵⁰ dokonali retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej dzieci w wieku 6-18 lat z migreną i przewlekłym codziennym bólem głowy, których stan neurologiczny przedstawiał się prawidłowo. Z 54 chorych z migreną, u których wykonano TK (42 chorych) lub MR (12 chorych), wykrywalność nieprawidłowości w badaniu obrazowym wyniosła 3,7%, przy czym żadna z patologii nie miała znaczenia klinicznego. Spośród 25 chorych z przewlekłym codziennym bólem głowy,

Ramka 3. Wskazania do rozważenia neuroobrazowania u dzieci z bólami głowy

1. Uporczywe bóle głowy o czasie trwania poniżej 6 miesięcy, które nie odpowiadają na leczenie
2. Ból głowy związany z nieprawidłowościami w badaniu neurologicznym, zwłaszcza z towarzyszącym obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego, oczopląsem, zaburzeniami chodu lub ubytkami ruchowymi
3. Uporczywy ból głowy związany ze znacznymi epizodami splątania, zaburzeń orientacji lub wymiotami
5. Bóle głowy wybudzające dziecko ze snu lub pojawiające się bezpośrednio po obudzeniu się
6. Dodatni wywiad medyczny lub rodzinny w kierunku chorób predysponujących do powstawania uszkodzeń ośrodkowego układu nerwowego i nieprawidłowości w badaniu klinicznym lub wynikach laboratoryjnych sugerujące zajęcie ośrodkowego układu nerwowego

Na podstawie: Medina S, Pinter JD, Zurakowski D, et al. Children with headache: clinical predictors of surgical space-occupying lesions and the role of neuroimaging. *Radiology* 1997, 202: 819-24.

u których wykonano TK (17 chorych) lub MR (8 chorych), wykrywalność patologii wyniosła 16%, przy czym wszystkie stanowiły nieistotne przypadkowe znalezisko.

Carlos i wsp.⁵¹ w retrospektywnym przeglądzie dokumentacji medycznej uzyskali informacje o dzieciach w wieku 3-18 lat z migreną, u których w ramach diagnostyki wykonywano TK lub MR. Spośród 93 chorych u 35 chorych wykonano TK, u 14 chorych MR, a u 9 chorych – oba badania. U 22 chorych w badaniu neuroobrazowym stwierdzono nieprawidłowości, które nie miały związku z bólem głowy. W badaniu prospektywnym Alehana⁵² przeprowadzono neuroobrazowanie (49 MR i 11 TK) u 60 z 72 kolejno włączanych do badania dzieci z migreną lub napięciowym bólem. U 10% stwierdzono nieprawidłowości związane z bólem głowy, przy czym żadna nie miała charakteru nowotworowego, żaden chory nie wymagał również interwencji neurochirurgicznej.

Mazzotta i wsp.⁵³ przeprowadzili badanie prospektywne w szpitalach dziecięcych zajmujących się bólami głowy i przeanalizowali dokumentację zgłaszających się po raz pierwszy 6535 chorych w wieku do 18 lat. Na podstawie wskazań z kart diagnostycznych u 1485 chorych przeprowadzono badanie neuroobrazowe. Przypadkowe znaleziska wykazano u 138 chorych (9,3%). Nieprawidłowe wyniki uzyskano u 273 chorych (18,5%). Nieprawidłowości, które stały się podstawą do rozpoznania wtórnego bólu głowy, stwierdzono u 135 chorych (9,1%): zapalenie zatok obocznych nosa rozpoznano u 57% i wewnątrzczaszkową zmianę ekspansywną w 17,4% przypadków.

Raport podkomisji ds. standardów jakości Amerykańskiej Akademii Neurologii i komitetu ds. praktyki Towarzystwa Neurologii Dziecięcej opracowały następujące zalecenia:

1. Badanie neuroobrazowe wykonywane w ramach rutynowej diagnostyki nie jest wskazane u dzieci z nawrotowym bólem głowy i prawidłowym wynikiem badania neurologicznego (poziom dowodu B, klasa zaleceń II i III).

2. Należy rozważyć wykonanie badania neuroobrazowego u dzieci z nieprawidłowościami w badaniu neurologicznym (tzn. objawami ogniskowego uszkodzenia OUN, objawami wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego, zaburzeniami świadomości), u których występują drgawki lub nieprawidłowości w badaniu (poziom dowodu B, klasa zaleceń II i III).

3. Należy rozważyć neuroobrazowanie u dzieci, u których z wywiadu wynika, że ból głowy pojawił się niedawno lub zmienił swój charakter, lub jeśli objawy towarzyszące sugerują dysfunkcję układu nerwowego (poziom dowodu B, klasa zaleceń II i III).

PRAKTYCZNE WYTYCZNE AMERYKAŃSKIEJ AKADEMII NEUROLOGII

Raport podkomitetu ds. standardów jakości Amerykańskiej Akademii Neurologii zawiera następujące zalecenia dotyczące postępowania w bólu głowy o przebiegu nieostrym:

„Obecność następujących objawów istotnie zwiększa prawdopodobieństwo wykrycia znaczącej nieprawidłowości w badaniu neuroobrazowym u chorych z bólem głowy o przebiegu nieostrym: zwiększenie częstości napadów bólu głowy,

wywiad w kierunku zaburzeń równowagi, ogniskowych objawów neurologicznych, subiektywnego uczucia drętwienia, bólu głowy budzącego ze snu (co obserwuje się w klasterowym bólu głowy i migrenie). Niestwierdzenie powyższych objawów nie zmniejsza znacząco prawdopodobieństwa wykazania istotnej nieprawidłowości w badaniu neuroobrazowym.

Należy rozważyć przeprowadzenie badania neuroobrazowego u chorego, u którego stwierdza się odchylenia w badaniu neurologicznym o nieustalonej przyczynie (stopień B).

Należy rozważyć wykonanie badania neuroobrazowego u chorych z nietypowym bólem głowy, który nie spełnia kryteriów migreny czy innego pierwotnego bólu głowy (lub też w przypadku obecności dodatkowego czynnika ryzyka, jak niedobór odporności), gdy próg diagnostyczny można obniżyć (stopień C).

Nie ustalono zaleceń opartych na dowodach naukowych dla następujących sytuacji: obecność lub brak objawów neurologicznych (stopień C), ból głowy typ napięciowego (stopień C), jak też względnie większa czułość MR w porównaniu z TK w diagnostyce migreny i innego bólu głowy o nieostrym początku (stopień C).”

RYZIKO VS KORZYŚCI I KOSZT VS KORZYŚCI BADAŃ NEUROOBRAZOWYCH

Tabela 1 przedstawia szacunkowe dane dotyczące ryzyka i korzyści z wykonywania neuroobrazowania u chorych z bólem głowy, u których nie stwierdzono odchyień w badaniu neu-

TABELA. ANALIZA KORZYŚCI I RYZYKA. TK LUB MR U CHORYCH Z BÓLEM GŁOWY BEZ ODCHYLEŃ W BADANIU NEUROLOGICZNYM. TECHNIKA: TK Z DOŻYLNYM PODANIEM ŚRODKA KONTRASTOWEGO LUB MR BEZ KONTRASTU. WSKAZANIA: (1) MIGRENA I (2) INNY BÓL GŁOWY

	TK	MR	Bez badań
Wyniki			
Korzyści			
Wykrycie potencjalnie uleczalnej nieprawidłowości			
1. Migrena	0,3%	0,4%	0
2. Inny ból głowy	2,4%	2,4%	0
Zmniejszenie niepokoju	30%	30%	0
Działania niepożądane			
Reakcja na jodowy środek kontrastowy			
Niewielka	10%		
Umiarkowana	1%		
Ciężka	0,01%		
Zgon	0,002%		
Klaustrofobia			
Niewielka	5%	15%	0
Umiarkowana (wymaga sedacji)	1%	5-10%	
Ciężka (badanie niemożliwe do przeprowadzenia)	1-2%		
Wyniki fałszywie dodatnie	Brak danych	Brak danych	
Koszt	Różne w zależności od płatnika		

Na podstawie: Frishberg BM. The utility of neuroimaging in the evaluation of headache in patients with normal neurologic examinations. Neurology 1994, 44: 1196.

rologicznym. (Narażenie na promieniowanie i zwiększone odległe ryzyko rozwoju raka omówiono wcześniej). U wielu chorych wykonanie badania obrazowego pozwala zmniejszyć lęk przed chorobą, u innych zaś niepokój nasila się w przypadku stwierdzenia nieswoistych nieprawidłowości, takich jak przypadkowo wykryte odmiany anatomiczne czy zmiany ogniskowe w istocie białej. Zapewne wielu neurologów spotkało w swojej praktyce chorych z izolowanym bólem głowy kierowanych przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej z prośbą o wykluczenie stwardnienia rozsianego, ponieważ neuroobrazowanie uwidoczniło zmiany w istocie białej.

Mimo że koszty diagnostyki prowadzącej do rozpoznania istotnej patologii są duże, cena neuroobrazowania znacząco maleje w warunkach pewnych kontraktów medycznych. Ocena kosztów i korzyści powinna obejmować koszty odszkodowań za popełnienie błędu przez lekarza w przypadku niewykonania badania neuroobrazowego u chorego z poważną patologią wewnątrzczaszkową, a także koszty wobec społeczeństwa w razie przedwczesnej śmierci lub kalectwa w przebiegu chorób potencjalnie poddających się leczeniu.

Neuroobrazowanie w migrenie

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA NIEPRAWIDŁOWOŚCI

Frishberg²⁵ dokonał przeglądu czterech badań z zastosowaniem TK,⁵⁵⁻⁵⁸ czterech badań z użyciem MR⁵⁹⁻⁶² i jednego, w którym wykonywano zarówno TK, jak i MR,⁶³ w których wykonano 897 badań u chorych z migreną. Powyższe wyniki zestawiono z nowszymi doniesieniami na temat jednego badania z udziałem 284 chorych, u których przeprowadzono TK³⁶ i sześciu badań z użyciem MR u 444 chorych⁶⁴⁻⁶⁹ – łącznie wykonano 1625 badań u chorych z różnymi typami migreny. Oprócz zmian ogniskowych w istocie białej badania nie ujawniły żadnych znaczących odchyłań poza 4 guzami mózgu (z których 3 stanowiły przypadkowe znalezisko) i jedną malformacją tętniczno-żylną (u chorego z migreną i napadami padaczkowymi). W doniesieniu Semperego⁴³ wykrywalność istotnych patologii wynosiła 0,4%.

NIEPRAWIDŁOWOŚCI W ISTOCIE BIAŁEJ A UDARY NIEME KLINICZNIE

W 14 badaniach oceniano nieprawidłowości istoty białej (WMA) stwierdzane w MR u chorych z migreną. WMA są zmianami ogniskowymi hiperintensywnymi w sekwencji PD i czasie T2 zależnym, umiejscowionymi w strukturach głębokich lub okołokomorowo, wynikającymi ze śródmiąższowego obrzęku lub demielinizacji okołonaczyniowej. Łatwo jest je uwidocznić za pomocą MR, natomiast w obrazach TK zmiany te pozostają niewidoczne.⁶³

Częstość występowania WMA we wszystkich typach migreny wynosi 12-46%.⁶² W części badań⁶⁵ jako częstsze ocenia się występowanie WMA w okolicy czołowej w centrum semiovale,⁵⁹ zaś w innych badaniach jako niewystępujące częściej⁶⁷ niż zmiany w istocie białej płata ciemieniowego, skroniowego

i potylicznego. W 6 z 8 badań z grupą kontrolną stwierdzono częstsze występowanie WMA u chorych z migreną. Częstość występowania WMA w grupie kontrolnej wynosiła od 0 do 14%.⁶⁶ W jednym niewielkim badaniu podano podobną częstość występowania WMA u chorych z bólem głowy typu napięciowego (34%) w porównaniu z chorymi z migreną (32,1%), a większą niż w grupie kontrolnej (7,4%).⁶⁵

W 4 badaniach częstość występowania WMA była podobna u chorych z migreną przebiegającą z aurą i bez niej,^{64,65,67,71} podczas gdy w 2 badaniach u chorych z migreną przebiegającą z aurą częstość WMA była większa.^{59,66} W 3 niewielkich badaniach dotyczących migreny podstawnej obecność WMA stwierdzono w 17%^{60,64} i 38% przypadków.⁶⁶ Zmienne dane dotyczące WMA mówią o częstszym ich występowaniu u dorosłych z migreną w wieku powyżej 40 r.ż i poniżej 60 r.ż.^{64,71} i podobnym w porównaniu z dorosłymi z migreną w wieku do 40 lat. Cooney i wsp.⁶⁴ stwierdzili wzrost występowania WMA wraz z wiekiem powyżej 50 r.ż i obecnością innych czynników ryzyka (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, cukrzyca, choroby autoimmunologiczne czy choroba demielinizacyjna), natomiast nie zaobserwowali wpływu takich czynników, jak płeć, podtyp migreny czy czas trwania objawów migreny.

Migrena z aurą jest związana ze wzrostem częstości przecieku prawo-lewego, najczęściej związanego z obecnością przetrwałego otworu owalnego, co teoretycznie mogłoby być przyczyną powstawania WMA w przebiegu paradoksalnego miokrotatoru płytkowego lub przecieku amin wazoaktywnych wydostających się z krążenia płucnego. W badaniu z udziałem 185 kolejnych pacjentów z migreną przebiegającą z aurą, z których u 66% obecny był przeciek prawo-lewy, zmiany w istocie białej nie występowały częściej niż u chorych bez przecieku.⁷² WMA umiejscowione okołokomorowo stwierdzono u 19%, w strukturach głębokich u 46%, natomiast u 11% WMA stwierdzono w obu tych lokalizacjach. Wzrostu częstości występowania WMA nie stwierdzono również w innym badaniu z udziałem kolejnych 87 chorych z migreną, z których u 45% obecny był przeciek prawo-lewy.⁷³ WMA uwidoczniono u 61% chorych. W obu badaniach jedynym czynnikiem ryzyka związanym z WMA był starszy wiek, natomiast nie zaobserwowano zależności od płci, częstości napadów migreny, palenia tytoniu, hiperlipidemii i stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych.

W badaniu z udziałem 16 kolejnych pacjentów z migreną (14 chorych z migreną bez aury i 2 chorych z migreną z aurą) Rovaliris i wsp.⁷⁰ stwierdzili nieprawidłowości istoty białej u pięciu chorych (31%). Wzorec uszkodzenia uwidocznił w MR spełniał kryteria diagnostyczne stwardnienia rozsianego w 4 przypadkach – u żadnego chorego nie stwierdzono innych objawów neurologicznych. MR rdzenia szyjnego przeprowadzono u wszystkich chorych, a także u 17 osób z grupy kontrolnej dobranej pod względem wieku i płci – u żadnego chorego nie uwidoczniono zmian w rdzeniu.

Kruit i wsp.⁷⁴ wykonali MR w grupie dorosłych Holendrów w wieku 30-60 lat z migreną przebiegającą z aurą ($n=161$) lub bez niej ($n=134$) i w dobranej grupie kontrolnej ($n=140$). Wywiad w kierunku udaru i epizodów przemijających zaburzeń

krążenia mózgowego był ujemny u wszystkich uczestników badania. Badanie neurologiczne również było prawidłowe u wszystkich chorych. Ogólna częstość występowania incydentów niedokrwiennych nie różniła się między chorymi z migreną a grupą kontrolną (8,1 vs 5%). U chorych z migreną wykazano natomiast większą częstość występowania incydentów niedokrwiennych w obszarze unaczynienia kręgowo-podstawnego w porównaniu z grupą kontrolną (5,4 vs 0,7%). Skorygowany iloraz szans (OR) dla niedokrwienia z tylnego kręgu unaczynienia różnił się w zależności od podtypu migreny i częstości napadów bólu głowy i wynosił 13,7 dla chorych z migreną przebiegającą z aurą w porównaniu z grupą kontrolną oraz 9,3 u chorych z napadami migreny co najmniej raz w miesiącu. Największe ryzyko stwierdzono u chorych z migreną z aurą i częstością napadów co najmniej raz w miesiącu (OR 15,8). Kruit i wsp.⁷⁵ wysunęli hipotezę, w myśl której bardziej prawdopodobnym mechanizmem epizodów niedokrwienia mózdzku jest raczej ogniskowa hipoperfuzja (być może związana z migreną), a nie mikrozatorowość.

U 38% chorych w grupie z migreną i grupie kontrolnej uwidoczono co najmniej jedno średniej wielkości ognisko w istocie białej struktur głębokich mózgu (deep white matter lesion, DWML). Wśród kobiet ryzyko powstawania DWML było większe w grupie chorych z migreną w porównaniu z grupą kontrolną (OR 2,1) i wzrastało wraz ze wzrostem częstości napadów (największe przy 1 napadzie w miesiącu, OR 2,6), natomiast nie różniło się w zależności od podtypu migreny (migrena z aurą lub bez niej). U mężczyzn występowanie DWML nie różniło się pomiędzy grupą z migreną a grupą kontrolną. Nie stwierdzono również związku pomiędzy nasileniem zmian w okołokomorowej istocie białej (periventricular white matter lesions, PWML) a migreną niezależnie od płci, częstości napadów czy podtypu migreny. Nie stwierdzono różnic w rozmieszczeniu i średnim nasileniu PWML pomiędzy grupą kontrolną a grupą z migreną. Nie zaobserwowano zmienności wyników w zależności od płci, podtypu migreny czy częstości napadów migrenowych.

Kruit i wsp.⁷⁶ opublikowali kolejne doniesienie na temat występowania zmian hiperintensywnych w pniu mózgu i mózdzku w tej samej populacji z migreną. Hiperintensywne ogniska położone podnamiotowo uwidoczono u 13 z 295 chorych z migreną (4,4%) i u 1 z 140 osób z grupy kontrolnej (0,7%). U 12 chorych stwierdzono tego typu zmiany w grzbietowo-podstawnej części mostu, głównie obustronne (opisane po raz pierwszy w migrenie). U chorych z hiperintensywnymi ogniskami podnamiotowymi częściej stwierdzano również zmiany w istocie białej nadnamiotowo. Przyczyną może być choroba małych naczyń (miażdżycza tętnic), nawracające zaburzenia perfuzji lub oba te zjawiska.

Mimo że przyczyna powstawania WMA w migrenie nie jest jasna, proponowano różne hipotezy, w tym zwiększoną agregację płytek skutkującą mikrozatorowością, nieprawidłową regulację mikrokrążenia i nawracające epizody hipoperfuzji w trakcie aury.^{59,65,67,74} Obecność przeciwciał antyfosfolipidowych może stanowić kolejny czynnik ryzyka powstawania WMA w migrenie.⁷⁷ Częstość występowania przeciwciał anty-

fosfolipidowych podawana w piśmiennictwie wynosi 0-24%.⁶⁸ W jednym badaniu z zastosowaniem MR wykazano jednak brak zależności między WMA a obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych.⁵⁹ Obecność przeciwciał antykardiolipinowych nie stanowi dodatkowego czynnika ryzyka udaru u chorych z migreną.⁷⁹ Tietjen i wsp.⁸⁰ wykazali, że częstość dodatnich wyników w kierunku przeciwciał antykardiolipinowych nie jest większa u dorosłych poniżej 60 r.ż., którzy przeżyli przemijający incydent z ogniskowymi objawami neurologicznymi lub u osób z migreną przebiegającą z aurą w porównaniu z grupą kontrolną.

W podgrupie chorych z migreną powstawanie widocznych w MR ognisk w istocie białej może być wynikiem predyspozycji genetycznej. Mózgowa autosomalna dominująca wrodzona arteriopatía z zawałami podkorowymi i encefalopatią (CADASIL) jest rodzinną chorobą uwarunkowaną genetycznie przebiegającą często z migreną i licznymi WMA stanowiącymi nieprawidłowość niezmiennie uwidacznianą w obrazach MR. Chabriat i wsp.⁸¹ opisali licznych członków rodziny z chorobą dziedziczną autosomalnie dominującą, objawiającą się napadami migrenowymi i nasiloną leukoencefalopatią widoczną w MR, jednak przebiegającą bez innych swoistych objawów zespołu CADASIL. Mourad i wsp.⁸² również opisali 4 chorych w wieku powyżej 60 lat z typową mutacją genu Notch 3 prowadzącą do powstania zespołu CADASIL, u których nie stwierdzono objawów otępienia czy niesprawności ruchowej mimo znacznego zaawansowania WMA widocznych w MR. Możliwe, że migrena przebiegająca ze zmianami w istocie białej warunkowana jest przez swoje locus genowe. Zmienna penetracja genu może w skrajnych przypadkach całego spektrum klinicznego z jednej strony spowodować CADASIL, zaś z drugiej drobne ogniska hiperintensywne widoczne w obrazach T2 zależnych u chorych z migreną.

ZANIK MÓZGOWIA

Rozlany zanik mózgu z poszerzeniem komór bocznych i bruzd mózgu uwidacznia się równie dobrze zarówno w MR, jak i w TK.⁶³ Częstość występowania zaniku mózgu w TK i MR jest zmienna i wynosi w różnych badaniach: 4,⁵⁵ 26,⁵⁷ 28,⁷¹ 35⁶³ i 58%.⁸³ Badania oceniają stopień zaniku w większości przypadków jako łagodny do umiarkowanego. Jego przyczyna nie jest pewna, zaś sam zanik może być niezależnym nieswoistym ocenianym na podstawie często subiektywnych kryteriów.^{69,71,84} W 3 niedawno opublikowanych badaniach częstość występowania zaniku mózgu u chorych z migreną oceniono jako nie większą niż w grupie kontrolnej.^{65,69,84} Częstsze występowanie we wcześniejszych badaniach zmian w TK u chorych z migreną prawdopodobnie odpowiada artefaktom i trudnościom w ocenie różnorodności prawidłowych wyników za pomocą nowej techniki obrazowania.

MALFORMACJE TĘTNICZO-ŻYLNIE I NACZYNIOWE PNIA MÓZGU A MIGRENA

Występowanie malformacji tętniczo-żylnych (arteriovenous malformations, AVM) ocenia się w badaniach pośmiertnych na 0,5%.⁸⁵ W AVM – w przeciwieństwie do tętniaków

workowatych – do 50% chorych zgłasza się z objawami innymi niż krwawienie. Ból głowy o niecharakterystycznych cechach stanowi pierwszy objaw nawet w 48% przypadków.⁸⁶

Migrenopodobne bóle głowy przebiegające z zaburzeniami widzenia lub bez nich mogą być związane z obecnością AVM, zwłaszcza o umiejscowieniu w płacie potylicznym, głównej lokalizacji około 20% śródmózgowych AVM.^{87,88} Chociaż bóle głowy po tej samej stronie występują w 95% chorych z AVM,⁸⁹ bóle o stałym umiejscowieniu dotyczą 17% chorych z migreną bez aury i 15% chorych z migreną przebiegającą z aurą.⁹⁰

Migrena będąca następstwem AVM zwykle ma nietypowe cechy i rzadko spełnia kryteria rozpoznania migreny opracowane przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (IHS). W badaniu z udziałem 109 kolejnych chorych Gossosub i wsp.⁹¹ zaobserwowali następujące cechy bólu głowy u chorych z AVM: charakter niepulsujący (95%), nudności, wymioty, nadwrażliwość na światło lub dźwięki (4,1%), umiejscowienie jednostronne lub tożstronne do AVM (70%), czas trwania poniżej 3 godzin (77%), częstość napadów bólu 1-2 w miesiącu – (82,5%), natężenie zwykle niewielkie i ustępowanie po przyjęciu prostych analgetyków. Bruyn⁸⁹ podaje następujące cechy migrenopodobnych bólów głowy w przebiegu AVM: nietypowe objawy towarzyszące (obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, ubytki w polu widzenia i szmer) (65%), krótki czas trwania napadów bólu głowy (20%), mroczek migocący o krótkim czasie trwania (10%), ujemny wywiad rodzinny (15%), nietypowa sekwencja objawów aury, ból głowy i wymioty (10%), drgawki (25%).

Następujące malformacje naczyniowe pnia mózgu przebiegają z migreną spełniającą kryteria IHS: krwawienie z naczyniaka jamistego śródmózgowia powodujące przeciwstronny ból głowy,⁹² krwawienie do mostu z naczyniaka jamistego z początkowo tożstronnym bólem głowy, a następnie przeciwstronną aurą,⁹³ teleangiektazje mostu z objawami resztkowego krwawienia z obustronnym bólem głowy z aurą⁹⁴ i krwawienie z malformacji tętniczo-żylnych lub naczyniaka jamistego śródmózgowia bądź górnej części mostu powodujące przeciwstronny ból głowy z aurą.⁹⁵ Obecność malformacji tego typu stanowi dowód na znaczenie pnia mózgu w powstawaniu migreny.

Migrena przewlekła

ZALECENIA PRAKTYCZNE AMERYKAŃSKIEJ AKADEMII NEUROLOGII

Raport podkomisji ds. standardów jakości Amerykańskiej Akademii Neurologii⁵⁴ zawiera następujące zalecenia: „Neuroobrazowanie nie jest zwykle wymagane u chorych z migreną, u których w badaniu neurologicznym nie stwierdza się odchyłań (stopień B)”.

Mimo że prawdopodobieństwo uwidocznienia istotnej patologii jest niewielkie, ramka 4 podsumowuje część wskazań nakazujących rozważenie wykonania badania neuroobrazowego u chorych z migreną.

Ramka 4. Wskazania do rozważenia neuroobrazowania u osób z migreną

Niezwykła, przedłużająca się lub uporczywa aura
Wzrastająca częstość lub natężenie bólu głowy bądź zmiana charakteru bólu
Pierwszy lub najsilniejszy napad migrenowy
Migrena podstawna
Migrena przebiegająca z zaburzeniami świadomości
Migrena połowiczoporażna
Objawy towarzyszące migrenie w starszym wieku
Aura bez bólu głowy
Bóle głowy zawsze po tej samej stronie
Migrena pourazowa
Życzenie chorego, jego rodziny lub przyjaciół

Na podstawie: Evans RW. Diagnosis of headaches and medico-legal aspects. W: Evans RW, Mathew NT (red.). Handbook of headache. Wydanie II. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins, 2005, str. 21, za zgodą.

TRÓJDZIELNO-AUTONOMICZNE BÓLE GŁOWY

Trójdzielno-autonomiczne bóle głowy (trigeminal autonomic cephalalgias, TAC) są pierwotnymi zespołami bólowymi charakteryzującymi się krótkotrwałym silnym bólem głowy, któremu towarzyszą napadowe objawy autonomiczne w obrębie twarzy. Do TAC zalicza się klastrowy ból głowy, napadową hemikranię i krótkotrwały jednostronny nerwoból z nastrzyknięciem spojówek i łzawieniem (SUNCT), z czego klastrowy ból głowy występuje najczęściej.^{96,97}

Opublikowano 35 opisów przypadków chorych z TAC i zespołami przypominającymi TAC (w tym 20 rozpoznanych jako klastrowy ból głowy), u których ból głowy znacząco się zmniejszył lub nawet wycofał po leczeniu zmiany strukturalnej (tzn. leczenie chirurgiczne, embolizacja, radioterapia czy farmakoterapia).⁹⁸⁻¹⁰¹ Zaledwie u 10 chorych występowały nietypowe objawy, takie jak nietypowy czas trwania napadu, brak objawów autonomicznych, obustronne objawy autonomiczne czy też ciągły ból. Ból głowy u chorych z dużym guzem nadal mógł spełniać kryteria IHS dla rozpoznania TAC. Wtórne przyczyny bólu głowy obejmowały: nieprawidłowości naczyniowe, w tym AVM, przetokę, tętniaki, i rozwarstwienie tętnicy (11 chorych), guzy (19 chorych, w tym 12 z guzem przysadki), choroby zatok obocznych nosa (grzybica kropidlakowa, ciało obce i torbiel koloidowa – 3 chorych) i jama syringomieliczna w odcinku szyjnym (1 chory).

Levy i wsp.¹⁰² opisali 84 kolejnych chorych z guzem przysadki (65% makrogruczolaków). U 4 chorych ból głowy spełniał kryteria IHS rozpoznania SUNCT, u 3 chorych – klastrowego bólu głowy, zaś u jednego – hemikranii ciągłej. U 2 z 3 przypadków klastrowego bólu głowy guz penetrował do zatoki jamistej. W grupie 4 chorych z SUNCT u 2 rozpoznano gruczolaki wydzielające prolaktynę, a u pozostałych 2 – guz

wydzielający hormon wzrostu. Mimo że doniesienia zawierały informację o odpowiedzi bólów głowy na leczenie, danych dotyczących odpowiedzi na leczenie TAC nie zamieszczono.

HEMIKRANIA CIĄGŁA

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Bólów Głowy (wydanie drugie)¹⁰³ ból głowy spełnia kryteria hemikranii ciągłej (HC), innego TAC, jeśli trwa ponad 3 miesiące i charakteryzuje się następującymi cechami: jednostronny, umiejscowiony zawsze po tej samej stronie, codzienny i nieprzerwany, nieprzedzielony okresami bezbólowymi, o natężeniu umiarkowanym, jednak z okresowym nasilaniem się do stopnia znacznego, całkowicie ustępujący po podaniu indometacyny. Podczas zaostrzeń ból głowy musi charakteryzować się następującymi cechami tożsawnymi do umiejscowienia bólu: zaczerwienienie spojówek lub łzawienie, zatkanie lub śluzowy wyciek z przewodu nosowego, opadnięcie powieki lub zwężenie źrenicy. Ból głowy zwykle nie ustępuje, aczkolwiek donoszono o rzadkich przypadkach remisji. HC można łatwo pomylić z migreną przewlekłą, ponieważ 75% chorych z HC doświadcza zaostrzeń bólu o charakterze pulsującym lub przesywającym, któremu może towarzyszyć nadwrażliwość na światło (59%) lub dźwięki (59%), nudności (53%) i wymioty (24%).¹⁰⁴ Zaostrzenia mogą trwać od 20 minut do wielu dni, z czego ból budzi 1/3 chorych. Objawy autonomiczne stwierdza się nawet u 75% chorych, przy czym najczęstszym objawem jest łzawienie, zaś drugim co do częstości – zaczerwienienie spojówek. Zatem próbę leczenia indometacyną należy rozważyć u każdego chorego z przewlekłym jednostronnym bólem głowy, który może odpowiadać hemikranii ciągłej, a może z łatwością zostać błędnie rozpoznany jako migrena.

Rzadko u podłoża hemikranii ciągłej może leżeć przyczyna wtórna, w tym:¹⁰⁵ guz pochodzenia mezenchymalnego zatoki klinowej, nowotwór złośliwy płuc, HIV (niejasny związek przyczynowy), zaostrzenie objawów podrażnienia korzenia C7, lewostronny zawał bocznej części rdzenia z zamknięciem lewej tętnicy kręęgowej uwidoczniony w MR i angiografii MR (ból głowy przeciwstronny do udaru), rozwarstwienie tętnicy szyjnej wewnętrznej, niepęknięty tętniak workowaty tętnicy szyjnej wewnętrznej,¹⁰⁶ prolaktinoma (nasilenie się bólu głowy po podaniu agonistów receptora dopaminergicznego), malformacje żyłne prawego mięśnia żwacza, zapalenie zatoki klinowej¹⁰⁷ i guz naskórkowy kąta mostowo-mózdkowego.¹⁰⁸ Mimo że prawdopodobieństwo uwidocznienia istotnej patologii jest niewielkie, wykonanie MR mózgowia jest rozsądnym krokiem we wstępnej ocenie chorych zgłaszających się z objawami odpowiadającymi hemikranii ciągłej.

U chorych z bólem głowy spełniającym kryteria TAC według IHS rzadko stwierdza się wtórną przyczynę uwidoczną w badaniu neuroobrazowym. Właściwe badanie wskazane jest jednak w przypadku nietypowych objawów.

NOWY CODZIENNY BÓL GŁOWY

W ramce 5 zebrano niektóre pierwotne i wtórne przyczyny nowego codziennego bólu głowy (new daily persistent headache, NHPH) utrzymującego się przez ponad 3 miesiące.

Ramka 5. Diagnostyka różnicowa nowego codziennego bólu głowy utrzymującego się powyżej 3 miesięcy

Pierwotne bóle głowy

Nowy codzienny ból głowy (NDPH)
Migrena przewlekła
Przewlekły ból głowy typu napięciowego
Cechy mieszane
Hemikrania ciągła

Wtórne bóle głowy (naśladujące nowy codzienny ból głowy)

Ból głowy po przebytych zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych
Przewlekłe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Pierwotny ból głowy z wtórnym nasileniem się na skutek nadużywania leków
Nowotwory
Przewlekły krwaki podtwardówkowy

Pourazowe bóle głowy

Zapalenie zatoki klinowej
Nadciśnienie tętnicze
Zespół związany z małym ciśnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego
Rozwarstwienie tętnicy szyjnej
Rzekomy guz mózgu (idiopatyczne i wtórne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe)
Zakrzepica zatok żylnych mózgowia (CVM)
Malformacja tętniczo-żylna (AVM)
Malformacja Arnolda-Chiariego
Zapalenie tętnicy skroniowej
Szyjnopochodny ból głowy
Zespół stawu skroniowo-żuchwowego

Jest to rozpoznanie z wykluczenia. Niektóre wtórne choroby mogą przebiegać z silnym bólem głowy o początku piorunującym lub nagłym, podczas gdy inne mogą rozwijać się w ciągu 1-3 dni i spełniać w początkowym okresie kryteria rozpoznania NDPH. Ból głowy o początku *de novo* u chorych, u których nie stwierdza się odchyłań w badaniu neurologicznym, może wynikać z innych przyczyn, zwłaszcza w ciągu 2 miesięcy od początku zachorowania, w tym takich, jak: stan po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych, przewlekłe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, guzy mózgu, przerzuty do opony miękkiej i pajęczej, zapalenie tętnicy skroniowej, przewlekłe krwaki podtwardówkowe, pourazowy ból głowy, zapalenie zatoki klinowej i nadciśnienie tętnicze. Jeśli ból głowy utrzymuje się ponad 3 miesiące, a badanie neurologiczne jest prawidłowe, prawdopodobieństwo uwidocznienia istot-

nej patologii jest niewielkie. Kilka dodatkowych przykładów zostanie omówionych poniżej.

Zespół samoistnego niedociśnienia wewnątrzczaszkowego (spontaneous intracranial hypotension, SIH) często objawia się bólem głowy pojawiającym się w pozycji pionowej, a zmniejszającym się po przyjęciu pozycji leżącej lub o charakterze ortostatycznym. W miarę utrzymywania się zespołu pojawić się może przewlekły codzienny ból głowy bez cech bólu ortostatycznego. SIH może objawiać się pod postacią innego typu bólu głowy, w tym wysiłkowego bólu głowy bez cech ortostatycznych, bólu o początku piorunującym, paradoksalnego ortostatycznego bólu głowy (obecny w pozycji leżącej i zmniejszający się po przyjęciu pozycji stojącej) i niestałego bólu głowy spowodowanego nawracającym wyciekaniem płynu mózgowo-rdzeniowego lub jako postaci acefalgicznej przebiegającej zupełnie bez bólu głowy.¹⁰⁹ Ból szyi lub umiejscowiony między łopatkami może w niektórych przypadkach poprzedzać początek bólu głowy o kilka dni lub tygodni. Nieprawidłowości w badaniu MR mózgu i rdzenia stwierdza się ze zmienną częstością do 90%. MR po podaniu kontrastu może uwidocznić rozlane wzmocnienie opony twardej bez zajęcia opony miękkiej i pajęczkiej i w niektórych przypadkach z wytworzeniem się podtwardówkowych zbiorników płynowych, co ustępuje wraz z wycofaniem się bólu.^{109,110}

Rozwarstwienie tętnicy szyjnej, które może przebiegać z bólem głowy lub izolowanym bólem szyi,¹¹¹ może stanowić rzadką przyczynę nowego codziennego bólu głowy.¹¹² Sporadycznie ból głowy może utrzymywać się bez przerwy przez wiele miesięcy, a nawet lat, i zwłaszcza po rozwarstwieniu tętnicy szyjnej doprowadzić do wytworzenia się wzorca przewlekłego codziennego bólu głowy.

Ból głowy stwierdza się nawet w 90% przypadków zakrzepicy zatok żylnych mózgowia (cerebral venous thrombosis, CVT) i stanowi często pierwszy i jedyny objaw.¹¹³ Ból głowy może być jedno- lub obustronny, o dowolnej lokalizacji, natężeniu łagodnym do umiarkowanego i nawracającym lub stałym charakterze. Początek jest zwykle podostry, bywa jednak nagły lub piorunujący. Niemal zawsze towarzyszą mu inne objawy neurologiczne, takie jak obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, objawy ogniskowe, napady padaczkowe, zaburzenia świadomości czy uszkodzenie nerwów czaszkowych. CVT może imitować samoistne nadciśnienie wewnątrzczaszkowe.

Badania neuroobrazowe charakteryzują się zmienną czułością w wykrywaniu CVT. TK pozwala na postawienie rozpoznania w zaledwie 20% przypadków CVT poprzez uwidocznienie zatoki objętej zakrzepicą jako hiperdensyjnej w rutynowym badaniu głowy, a także po podaniu kontrastu jako objaw dety w zakrzepicy zatoki strzałkowej górnej. Wenografia w spiralnej TK stanowi czułą metodę diagnostyczną. CVT można przeoczyć w rutynowym obrazowaniu mózgowia za pomocą MR, aczkolwiek zastosowanie techniki echoplanarnej w obrazach T2 zależnych może zwiększyć czułość.¹¹⁴ Wykonanie wenografii rezonansu magnetycznego zwiększa czułość zwłaszcza przez pierwszych 5 dni lub po 6 tygodniach od zchorowania. CVT można również uwidocznić za pomocą cyfrowej angiografii subtrakcyjnej.

Malformacja Arnoldda-Chiariego typu I jest wrodzoną malformacją przebiegającą z wkliniowywaniem się migdałków mózdzku co najmniej 5 mm poniżej poziomu otworu wielkiego. Ból głowy przypisywany tej wadzie umiejscowiony jest w okolicy potylicznej lub karkowo-potylicznej z okresowym jednostronnym promieniowaniem do okolicy czołowo-skroniowej lub do łopatki, a niekiedy uogólniającym się.³⁸ Ból może mieć charakter tępy, uporczywy lub tętniący i trwać od mniej niż 5 minut do wielu godzin lub dni. Może być poprzedzony zgięciem lub dotykiem szyi, a także kaszlem.

W badaniu z zastosowaniem neuroobrazowania u dzieci z bólem głowy w wieku od 2 do 18 lat¹¹⁵ uwidoczono malformację Arnoldda-Chiariego typu I u 14 z 241 chorych (5,8%). U 5 z 14 dzieci ból głowy był wtórny do wady. U 3 chorych przeprowadzono chirurgiczną dekompresję z następowym znaczącym zmniejszeniem się bólu w dwóch przypadkach. U pozostałych 9 chorych rozpoznano migrenę (35,7%) i ból głowy typu napięciowego (28,6%). W jednym badaniu z udziałem dorosłych wykazano związek między przewlekłą migreną a malformacją Arnoldda-Chiariego typu I.¹¹⁶

Mimo że ból głowy jest najczęstszym początkowym objawem malformacji Arnoldda-Chiariego typu I, wada ta zwykle wykrywana jest przypadkowo w badaniu MR wykonywanym w ramach diagnostyki pierwotnych bólów głowy.

Wtórny przyczynę należy podejrzewać, zwłaszcza gdy nowy codzienny ból głowy pojawia się po 50 r.ż. W badaniu z udziałem chorych powyżej 65 r.ż., u których bóle głowy pojawiły się *de novo*, częstość występowania wtórnej patologii wynosiła 15%.¹¹⁷ Zawsze należy rozważyć rozpoznanie zapalenia tętnicy skroniowej, które często jest jednak stawiane z opóźnieniem, zwłaszcza u chorych powyżej 70 r.ż.¹¹⁸ Zapalenie tętnicy skroniowej rzadko pojawia się przed 50 r.ż., przy czym chorzy przed 50 r.ż. nie brali udziału w żadnym badaniu dotyczącym potwierdzonego biopsyjnie rozpoznania zapalenia tętnicy skroniowej.¹¹⁹ Badanie kanadyjskie stanowi rzadki wyjątek: wśród 141 kolejno włączanych chorych, którzy zgłosili się do przychodni neurookulistycznej, pojawił się jeden chory w wieku poniżej 50 lat (lat 47).¹²⁰

This article from Neurologic Clinics of North America (Volume 27, Number 2, May 2009: 393-415, Randolph W. Evans, MD) is published by arrangement with Elsevier Inc., New York, New York, USA.

Ani licencjonodawca, Elsevier Inc., ani wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENNICTWO

1. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science* 1990; 249: 1436-1438.
2. Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet* 1995; 345: 91-95.
3. Shoulson I. Experimental therapeutics of neurodegenerative disorders: unmet needs. *Science* 1998; 282: 1072-1074.
4. Olanow CW, Kieburtz K, Schapira AH. Why have we failed to achieve neuroprotection in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 2008; 64 (suppl 2): S101-S110.
5. Ellis RE, Yuan J, Horvitz HR. Mechanisms and functions of cell death. *Annu Rev Cell Biol* 1991; 7: 663-698.

6. Hart RG, Pearce LA, Ravina BM, et al. Neuroprotection trials in Parkinson's disease: systematic review. *Mov Disord* 2009; 24: 647-654.
7. Eberhardt O, Coelln RV, Kugler S, et al. Protection by synergistic effects of adenovirus-mediated X-chromosome-linked inhibitor of apoptosis and glial cell line-derived neurotrophic factor gene transfer in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2000; 20: 9126-9134.
8. Hayley S, Crocker SJ, Smith PD, et al. Regulation of dopaminergic loss by Fas in a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2004; 24: 2045-2053.
9. Chen X, Rzhetskaya M, Kareva T, et al. Antiapoptotic and trophic effects of dominant-negative forms of dual leucine zipper kinase in dopamine neurons of the substantia nigra in vivo. *J Neurosci* 2008; 28: 672-680.
10. Ries V, Silva RM, Oo TF, et al. JNK2 and JNK3 combined are essential for apoptosis in dopamine neurons of the substantia nigra, but are not required for axon degeneration. *J Neurochem* 2008; 107: 1578-1588.
11. Finn JT, Weil M, Archer F, et al. Evidence that Wallerian degeneration and localized axon degeneration induced by local neurotrophin deprivation do not involve caspases. *J Neurosci* 2000; 20: 1333-1341.
12. Raff MC, Whitmore AV, Finn JT. Axonal self-destruction and neurodegeneration. *Science* 2002; 296: 868-871.
13. Coleman M. Axon degeneration mechanisms: commonality amid diversity. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 889-898.
14. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
15. Burke RE, Dauer WT, Vonsattel JP. A critical evaluation of the Braak staging scheme for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008; 64: 485-491.
16. Jellinger KA. A critical evaluation of current staging of alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 730-740.
17. Lees AJ. The Parkinson chimera. *Neurology* 2009; 72: S2-S11.
18. Agid Y, Agid F, Ruberg M. Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders 2*. London, UK: Butterworths, 1987: 166-230.
19. Marsden CD. Parkinson's disease. *Lancet* 1990; 335: 948-952.
20. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Parkinsonian signs and substantia nigra neuron density in descendants elders without PD. *Ann Neurol* 2004; 56: 532-539.
21. Lang AE, Lozano AM. Parkinson's disease. First of two parts. *N Engl J Med* 1998; 339: 1044-1053.
22. Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models. *Neuron* 2003; 39: 889-909.
23. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-2301.
24. Ma SY, Roytta M, Rinne JO, et al. Correlation between neuromorphometry in the substantia nigra and clinical features in Parkinson's disease using disector counts. *J Neurol Sci* 1997; 151: 83-87.
25. Greffard S, Verny M, Bonnet AM, et al. Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch Neurol* 2006; 63: 584-588.
26. Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, et al. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973; 20: 415-455.
27. Riederer P, Wuketich S. Time course of nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. A detailed study of influential factors in human brain amine analysis. *J Neural Transm* 1976; 38: 277-301.
28. Scherman D, Desnos C, Darchen F, et al. Striatal dopamine deficiency in Parkinson's disease: role of aging. *Ann Neurol* 1989; 26: 551-557.
29. Kish SJ, Shannak K, Hornykiewicz O. Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *N Engl J Med* 1988; 318: 876-880.
30. Beach TG, Adler CH, Sue LI, et al. Reduced striatal tyrosine hydroxylase in incidental Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 2008; 115: 445-451.
31. Nandhagopal R, McKeown MJ, Stoessl AJ. Functional imaging in Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70: 1478-1488.
32. Lee CS, Samii A, Sossi V, et al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 493-503.
33. Pakkenberg B, Moller A, Gundersen HJ, et al. The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 30-33.
34. Dodiya HB, Chu Y, Beach TG, et al. The status of dopaminergic putaminal innervation in Parkinson's disease as a function of disease duration: relevance to trophic factor therapy. *Abstr Soc Neurosci* 2009, Presentation 326.9.
35. Cookson MR. The biochemistry of Parkinson's disease. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 29-52.
36. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, et al. a-Synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839-840.
37. Braak H, Sandmann-Keil D, Gai W, et al. Extensive axonal Lewy neurites in Parkinson's disease: a novel pathological feature revealed by alpha-synuclein immunocytochemistry. *Neurosci Lett* 1999; 265: 67-69.
38. Galvin JE, Uryu K, Lee VM, et al. Axon pathology in Parkinson's disease and Lewy body dementia hippocampus contains alpha-, beta-, and gamma-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 13450-13455.
39. Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, et al. Novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in Lewy body diseases. *Ann Neurol* 2002; 52: 205-210.
40. Kramer ML, Schulz-Schaeffer WJ. Presynaptic alpha-synuclein aggregates, not Lewy bodies, cause neurodegeneration in dementia with Lewy bodies. *J Neurosci* 2007; 27: 1405-1410.
41. Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al. Axonal alpha-synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* 2008; 131: 642-650.
42. Greggio E, Cookson MR. Leucine-rich repeat kinase 2 mutations and Parkinson's disease: three questions. *ASN Neuro* 2009; 1: e00002.
43. Li Y, Liu W, Oo TF, et al. Mutant LRRK2 (R1441G) BAC transgenic mice recapitulate cardinal features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2009; 12: 826-828.
44. MacLeod D, Dowman J, Hammond R, et al. The familial Parkinsonism gene LRRK2 regulates neurite process morphology. *Neuron* 2006; 52: 587-593.
45. Plowey ED, Cherra SJ III, Liu YJ, et al. Role of autophagy in G2019S-LRRK2-associated neurite shortening in differentiated SH-SY5Y cells. *J Neurochem* 2008; 105: 1048-1056.
46. Parisiadou L, Xie C, Cho HJ, et al. Phosphorylation of ezrin/radixin/moesin proteins by LRRK2 promotes the rearrangement of actin cytoskeleton in neuronal morphogenesis. *J Neurosci* 2009; 29: 13971-13980.
47. Jaleel M, Nichols RJ, Deak M, et al. LRRK2 phosphorylates moesin at threonine-558: characterization of how Parkinson's disease mutants affect kinase activity. *Biochem J* 2007; 405: 307-317.
48. Paglini G, Kunda P, Quiroga S, et al. Suppression of radixin and moesin alters growth cone morphology, motility, and process formation in primary cultured neurons. *J Cell Biol* 1998; 143: 443-455.
49. Hornykiewicz O. Biochemical aspects of Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 51: S2-S9.
50. Coleman MP, Perry VH. Axon pathology in neurological disease: a neglected therapeutic target. *Trends Neurosci* 2002; 25: 532-537.
51. Lunn ER, Perry VH, Brown MC, et al. Absence of Wallerian degeneration does not hinder regeneration in peripheral nerve. *Eur J Neurosci* 1989; 1: 27-33.
52. Conforti L, Tarlton A, Mack TG, et al. A Ufd2/D4Cole1e chimeric protein and overexpression of Rbp7 in the slow Wallerian degeneration (Wlds) mouse. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 11377-11382.
53. Mack TG, Reiner M, Beirowski B, et al. Wallerian degeneration of injured axons and synapses is delayed by a Ube4b/Nmnat chimeric gene. *Nat Neurosci* 2001; 4: 1199-1206.
54. Deckwerth TL, Johnson EM Jr. Neurites can remain viable after destruction of the neuronal soma by programmed cell death (apoptosis). *Dev Biol* 1994; 165: 63-72.
55. Wang MS, Fang G, Culver DG, et al. The Wlds protein protects against axonal degeneration: a model of gene therapy for peripheral neuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50: 773-779.
56. Mi W, Beirowski B, Gillingwater TH, et al. The slow Wallerian degeneration gene, Wlds, inhibits axonal spheroid pathology in gracile axonal dystrophy mice. *Brain* 2005; 128: 405-416.
57. Luo L, O'Leary DD. Axon retraction and degeneration in development and disease. *Annu Rev Neurosci* 2005; 28: 127-156.
58. Sajadi A, Schneider BL, Aebischer P. Wlds-mediated protection of dopaminergic fibers in an animal model of Parkinson disease. *Curr Biol* 2004; 14: 326-330.
59. Hasbani DM, O'Malley KL. Wld (S) mice are protected against the Parkinsonian mimetic MPTP. *Exp Neurol* 2006; 202: 93-99.
60. Araki T, Sasaki Y, Milbrandt J. Increased nuclear NAD biosynthesis and SIRT1 activation prevent axonal degeneration. *Science* 2004; 305: 1010-1013. Links
61. MacDonald JM, Beach MG, Porpiglia E, et al. The Drosophila cell corpse engulfment receptor Draper mediates glial clearance of severed axons. *Neuron* 2006; 50: 869-881.
62. Conforti L, Wilbrey A, Morreale G, et al. Wld S protein requires Nmnat activity and a short N-terminal sequence to protect axons in mice. *J Cell Biol* 2009; 184: 491-500.
63. Sasaki Y, Vohra BP, Lund FE, et al. Nicotinamide mononucleotide adenyllyl transferase-mediated axonal protection requires enzymatic activity but not increased levels of neuronal nicotinamide adenine dinucleotide. *J Neurosci* 2009; 29: 5525-5535.

64. Sasaki Y, Araki T, Milbrandt J. Stimulation of nicotinamide adenine dinucleotide biosynthetic pathways delays axonal degeneration after axotomy. *J Neurosci* 2006; 26: 8484-8491.
65. Avery MA, Sheehan AE, Kerr KS, et al. Wld S requires Nmnat1 enzymatic activity and N16-VCP interactions to suppress Wallerian degeneration. *J Cell Biol* 2009; 184: 501-513.
66. Yahata N, Yuasa S, Araki T. Nicotinamide mononucleotide adenyltransferase expression in mitochondrial matrix delays Wallerian degeneration. *J Neurosci* 2009; 29: 6276-6284.
67. Srinivasan A, Roth KA, Sayers RO, et al. In situ immunodetection of activated caspase-3 in apoptotic neurons in the developing nervous system. *Cell Death Differ* 1998; 5: 1004-1016.
68. Buki A, Okonkwo DO, Wang KK, et al. Cytochrome c release and caspase activation in traumatic axonal injury. *J Neurosci* 2000; 20: 2825-2834.
69. Cowan CM, Thai J, Krajewski S, et al. Caspases 3 and 9 send a pro-apoptotic signal from synapse to cell body in olfactory receptor neurons. *J Neurosci* 2001; 21: 7099-7109.
70. El-Khodor BF, Burke RE. Medial forebrain bundle axotomy during development induces apoptosis in dopamine neurons of the substantia nigra and activation of caspases in their degenerating axons. *J Comp Neurol* 2002; 452: 65-79.
71. Nikolaev A, McLaughlin T, O'Leary DD, et al. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. *Nature* 2009; 457: 981-989.
72. Silva RM, Ries V, Oo TF, et al. CHOP/GADD153 is a mediator of apoptotic death in substantia nigra dopamine neurons in an in vivo neurotoxin model of parkinsonism. *J Neurochem* 2005; 95: 974-986.
73. Sagot Y, Dubois-Dauphin M, Tan SA, et al. Bcl-2 overexpression prevents motoneuron cell body loss but not axonal degeneration in a mouse model of a neurodegenerative disease. *J Neurosci* 1995; 15: 7727-7733.
74. Silva RM, Kuan CY, Rakic P, et al. Mixed lineage kinase-c-jun N-terminal kinase signaling pathway: a new therapeutic target in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 653-664.
75. Burke RE. Programmed cell death and new discoveries in the genetics of parkinsonism. *J Neurochem* 2008; 104: 875-890.
76. The Parkinson Study Group PRECEPT Investigators. Mixed lineage kinase inhibitor CEP-1347 fails to delay disability in early Parkinson disease. *Neurology* 2007; 69: 1480-1490.
77. Waldmeier P, Bozyczko-Coyne D, Williams M, Vaught JL. Recent clinical failures in Parkinson's disease with apoptosis inhibitors underline the need for a paradigm shift in drug discovery for neurodegenerative diseases. *Biochem Pharmacol* 2006; 72: 1197-1206.
78. Cheng HC, Oo TF, Kareva T, et al. Akt/PKB inhibits retrograde axonal degeneration in the nigro-striatal dopaminergic pathway in vivo. *Abstr Soc Neurosci* 2008, Presentation 741.7.
79. Park KK, Liu K, Hu Y, et al. Promoting axon regeneration in the adult CNS by modulation of the PTEN/mTOR pathway. *Science* 2008; 322: 963-966.
80. Chen X, Kareva T, Rzhetskaya M, et al. Restoration of the nigrostriatal dopaminergic pathway in mouse models of Parkinson's disease: effects of a constitutively active form of AKT. *Abstr Soc Neurosci* 2008, Presentation 247.19.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień
Klinika Neurologii,
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Prezentowany artykuł jest aktualnym podsumowaniem badań dotyczących zasadności wykonywania i znaczenia różnych metod diagnostycznych w postępowaniu z chorymi, u których występują bóle głowy. Temat nie jest nowy, ale podejście do niego ewoluuje i analiza taka jest zawsze konieczna, zwłaszcza wobec rosnącego doświadczenia klinicznego i publikacji wyników nowych badań. Pamiętam obowiązującą przed laty zasadę, że jedynym wskazaniem do wykonania badań neuroobrazowych u chorych z bólami głowy było stwierdzenie objawów ogniskowych lub patologicznych w badaniu przedmiotowym, ewentualnie zogniskowany zapis elektroencefalograficzny. Obecnie, jak możemy przeczytać w publikacji Evansa, uznanego w świecie specjalisty w dziedzinie bólów głowy, są one dość powszechnie wykonywane u osób bez odchyłań w badaniu neurologicznym i nieprawidłowości w zapisie EEG. Ważne jest przy tym pewne wyczucie kliniczne, nie można bowiem wszystkich chorych kierować na kosztowne badania radiologiczne. Podzielam pogląd autora doniesienia, że badania neuroobrazowe należy wykonywać u wszystkich chorych z nietypowymi bólami głowy, o odmiennym wzorcu od przypisanego danemu rodzajowi bólu, co oczywiście nie znaczy, że w każdym przypadku. Jest to swoiste *signum temporis* współczesnej medycyny. Zaznaczam, że długoletni wywiad migrenowy, o ustalonym wzorcu bólu nie jest wskazaniem do zlecenia badania neuroobrazowego. Odmiennie postępujemy u chorych z codziennymi bólami głowy oraz trójdzielno-autonomicznymi bólami głowy. W tej grupie chorych są one potrzebne, ponieważ ryzyko ujawnienia się zmiany chorobowej jest znacznie większe. Dotyczy to szczególnie tego drugiego rodzaju bólu głowy. Rosnąca liczba opisów kazuistycznych zmian patologicznych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego skłania mnie do twierdzenia, że każdy chory z trójdzielno-autonomicznym bólem głowy przynajmniej raz powinien mieć wy-

konane badanie metodą rezonansu magnetycznego. Zwraca moją uwagę także przekonanie autora, że badanie rezonansu magnetycznego (MR) jest bardziej przydatne w ocenie chorego niż badanie za pomocą tomografii komputerowej (TK). To oczywiście stwierdzenie przez długi czas było podawane w wątpliwość. Jego przeciwnicy argumentując swój pogląd twierdzili, że poszukujemy głównie guza mózgu, a do tego badanie TK wystarcza. Obecnie mamy coraz więcej dowodów na to, że przyczyną bólu mogą być zmiany o typie zapalnym (np. *vasculitis*) lub naciekowym, które w badaniu tomograficznym nie ujawniają się. Częstość rozpoznawania tych zmian przez to istotnie wzrasta.

Innym ciekawym problemem omawianym przez autora są zmiany hiperintensywne odnotowywane w badaniu MR u chorych z migreną. Częstość ich występowania jest szacowana na kilkanaście procent, częściej pojawiają się u kobiet cierpiących na migrenę z aurą i z wieloletnim wywiadem chorobowym. Istota problemu polega na umiejętności powiązania ich z migreną, a nie rozpoznawania innych chorób, zwłaszcza stwardnienia rozsianego. Ostatnie badania wskazują, że zmiany te mogą obejmować także korę mózgu i istotę białą podkorową (co ujawniono w badaniach rezonansem magnetycznym o mocy pola 3 tesli), ale co najbardziej dziwne mogą ulegać regresji (!) po pewnym czasie. Przemawia to za ich naczyniowym pochodzeniem.

Nie mniej ważnym elementem procesu diagnostycznego, o którym często zapominamy, jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. W praktyce klinicznej widzimy niekiedy młodych chorych z bólem głowy trwającym kilka lub kilkanaście dni, bez gorączki, objawów oponowych ani innych objawów patologicznych, których wyniki badań laboratoryjnych krwi są prawidłowe, podobnie jak wyniki badań neuroobrazowych, a u których w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się nasilony odczyn zapalny o etiologii wirusowej.

Autor zwrócić podkreśla, że badania dodatkowe u chorych z bólami głowy są rozsądnym krokiem w procesie diagnostycznym. Sztuka polega jednak na tym, aby prawidłowo ukierunkować proces diagnostyczny i nie narażać chorego ani naszego wątego przecież systemu opieki zdrowotnej na dodatkowe i niepotrzebne koszty. Myślę, że po lekturze tego artykułu decyzje diagnostyczne w grupie chorych z bólami głowy staną się trafniejsze.