

# Šuntinės srovės ir jų ryšys su klinikiniais, antropometriniais ir demografiniais rodikliais migrena sergantiems ligoniams

---

**K. Ryliškiė\***  
**D. Zakarkaitė\*\***  
**D. Jatužis\***

\*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras

\*\*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Širdies ligų klinika

**Santrauka.** *Išvadas.* Migrena su aura sergantiems ligoniams dažniau aptinkamos šuntinės srovės iš dešinės širdies ertmės į kairę (šuntai), iš kurių dažniausia – atvira ovalinė anga. Mes įvertinome kontrastinės transkranijinės doplerografijos (k-TKD) metodo tikslumą nustatant intrakardinius šuntus. Tyrėme, ar migrena sergantiems ligoniams šunto buvimas ir jo dydis turi ryšį su demografinėmis, antropometrinėmis, klinikinėmis charakteristikomis ir kardiovaskulinių ligų (KVL) rizikos veiksniais.

*Medžiaga ir metodai.* Tyrime dalyvavo 110 migrena sergančių ligonių: 71 – migrena be auros (M0) ir 39 – migrena su aura (MA). Jiems įvertintos migrenos charakteristikos (migrenos trukmė, priepuolių dažnis, auros trukmė), antropometriniai, demografiniai rodikliai ir KVL rizikos veiksniai. k-TKD tyrimu ieškota šunto iš dešinės į kairę ramybėje ir po Valsalvės mėginio, kontrastavimui naudojant plaktą fiziologinį tirpalą. Šio metodo tikslumas įvertintas lyginant 28 ligonių k-TKD ir transezofaginės echokardiografijos (TEE) be kontrasto rezultatus.

*Rezultatai.* k-TKD tyrimo jautrumas, lyginant su TEE, siekė 100,0%, specifiškumas – 81,8%, teigiama prognozinė vertė – 89,5%, ir neigiama prognozinė vertė – 100,0%. Šuntas rastas 42,3% M0 ir 73,7% MA ligonių ( $p = 0,002$ ). Ligoniai su šuntu ar be jo nesiskyrė migrenos charakteristikomis: amžiumi, lytimi, tradiciniais KVL rizikos veiksniais. Šuntą turintys ligoniai buvo aukštesni. Nustatytas galimybių santykis turėti šuntą MA sergantiems ligoniams, lyginant su M0 grupe, siekė 4,03 [95% PI; 1,51–10,75], moterims – 6,09 [95% PI; 1,31–28,31] ir aukštesniems ligoniams – 1,12 [95% PI; 1,04–1,20]. Didelis šuntas rastas 14,1% M0 ir 44,7% MA ligonių ( $p < 0,001$ ). Didelį šuntą turintys ligoniai taip pat buvo aukštesni, tarp jų buvo daugiau rūkančių. Galimybių santykis turėti didelį šuntą MA sergantiems ligoniams, lyginant su M0 – 4,86 [95% PI; 1,93–12,26].

*Išvados.* Kontrastinė transkranijinė doplerografija yra saugus, jautrus ir patikimas metodas šuntinėms srovėms nustatyti. Šunto buvimas ir dydis neturi ryšio su migrenos charakteristikomis ir KVL rizikos veiksniais. Nepriklausomi veiksniai, turintys ryšį su šuntu, yra moteriška lytis, didesnis ūgis ir MA diagnozė. Pastarasis veiksnys vienintelis turi ryšį su dideliu šuntu.

**Raktažodžiai:** migrena, kardiovaskuliniai rizikos veiksniai, šuntinės srovės, atvira ovalinė anga, kontrastinė transkranijinė doplerografija, transezofaginė echokardiografija.

Neurologijos seminarai 2008; 12(37): 138–144

---

## IVADAS

Migrena yra dažnas lėtinis neurologinis susirgimas, priepuolių metu dėl skausmo ir lydinčių reiškinių trikdantis

---

### Adresas:

K. Ryliškiė  
Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos,  
Neurologijos centras, Santariškių g. 2, 80661 Vilnius  
Tel. (8 610) 26 980, faksas (8 5) 236 51 65.  
El. paštas: ryliškiene.k@gmail.com

kasdienę ligonių veiklą. Epidemiologinių tyrimų duomenimis, migrena sergantys ligoniai taip pat dažniau serga kitomis nervų ir psichikos ligomis (epilepsija, nerimo ir depresijos sutrikimais bei galvos smegenų infarktu) [1]. Migreną, kaip nepriklausomą insulto rizikos veiksnį, nurodo Amerikos insulto asociacija [2]. Insulto rizika didesnė MA sergančioms jaunoms, iki 45 metų amžiaus, rūkančioms ir hormoninę kontracepciją vartojančioms moterims [3]. Manoma, kad migreną ir galvos smegenų infarktą sieja ne vienas, bet keli patogeneziniai mechanizmai: 1) MA sergantiems ligoniams dažniau nustatomi kai kurie tradiciniai ate-

rotrombozinės kilmės insulto rizikos veiksniai, pvz., dislipidemija [4], 2) jiems dažnesni krešėjimo sutrikimai, pvz., dėl MTHFR C677T genotipo esanti hiperhomocisteinemija [5], 3) krešėjimo sutrikimų reikšmę ypač padidina paradoksinės embolijos galimybė per intrakardinius ir ekstrakardinius šuntus. MA sergantiems šuntai nustatomi dažniau lyginant ne tik su sveikais kontroliniais asmenimis, bet ir su migrena be auros sergančiais (M0) ligoniais [6]. Be to, sergantys MA dažniau turi didesnius šuntus [7, 8]. Dažniausias šuntas yra atvira ovalinė anga (AOA). Ji tiesiogiai įvertinama brangi, pusiau invaziniu transezofaginės echokardiografijos (TEE) metodu, tačiau, atliekant TEE, rečiau pasitaikantys ekstrakardiniai šuntai dažniausiai neregistruojami. Kontrastinės transkranijinės doplerografijos (k-TKD) metodu galima netiesiogiai nustatyti ir intrakardinius, ir ekstrakardinius šuntus, o pagal registruojamų mikroembolinių signalų (MES) skaičių įvertinti ir jų dydį.

## DARBO TIKSLAI

Tyrėme, ar migrena sergantiems ligoniams šunto buvimas ir jo dydis turi ryšį su demografinėmis, antropometrinėmis, klinikinėmis charakteristikomis ir kardiovaskulinių ligų rizikos veiksniais.

## MEDŽIAGA IR METODAI

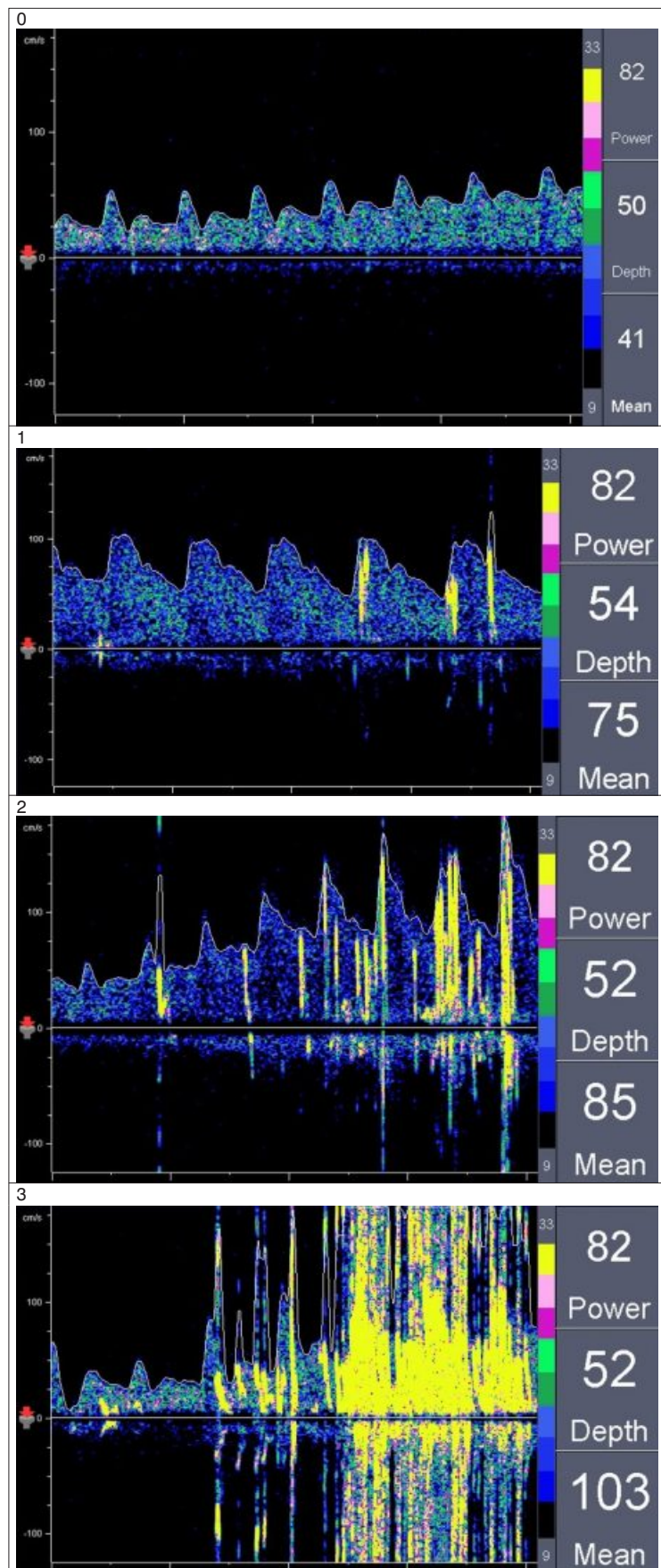
Tyrimas vyko nuo 2007 m. rugsėjo iki 2008 m. kovo mėnesio Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikoje (VUL SK), jam atlikti gautas Lietuvos bioetikos komiteto leidimas Nr. 37.

*Tiriamųjų atranka ir grupių sudarymas.* Į tyrimą buvo įtraukti VUL SK Konsultacijų poliklinikoje bei Nervų ligų skyriuje tirti ir gydyti vyresni nei 20 metų ligoniai, kuriems buvo diagnozuota aktyvi (per pastaruosius metus įvyko bent 1 priepuolis) migrena pagal Tarptautinės galvos skausmo draugijos (IHS, *International Headache Society*) 2004 metų kriterijus [9]. Į tyrimą neįtraukti cukriniu diabetu, kardiovaskulinėmis ligomis (KVL) (krūtinės angina, miokardo infarktu, galvos smegenų infarktu, praeinančiu galvos smegenų išemijos priepuoliu) sirgę ligoniai ir nėščios moterys. Visi ligoniai buvo informuoti apie tyrimo eigą ir pasirašė Asmens informavimo bei Informuoto asmens sutikimo formas. Tiriamieji buvo suskirstyti į dvi grupes pagal migrenos tipą: sergantys M0 ir MA. Į MA grupę įtraukti abiejų tipų priepuolius patiriantys ligoniai, bet MA priepuolių turėjo būti daugiau nei pusė.

*Migrenos charakteristikos ir kardiovaskuliniai rizikos veiksniai.* Naudojant specialią tyrimui sukurtą anketą, surinkti duomenys apie migrenos trukmę, priepuolių dažnį, gydymą, taikomą profilaktiką. Migrenos įtaka kasdienei veiklai įvertinta pagal MIDAS-LT klausimyną [10]. Įvertinti KVL rizikos veiksniai (arterinė hipertenzija, dislipidemija, rūkymas, fizinis aktyvumas, nutukimas, ankstyvos

koronarinės širdies ligos (KŠL) šeiminė anamnezė), kitos ligos ir vartojami vaistai kraujospūdžiui mažinti. Arterinis kraujospūdis (AKS) matuotas automatinio oscilometriniu prietaisu *Schiller Argus VCM* (Šveicarija) du kartus, tiriamajam sėdint; analizei naudotas matavimų vidurkis. Arterinė hipertenzija buvo vadinamas sistolinis AKS > 140 mm Hg, diastolinis AKS > 90 mm Hg arba anksčiau diagnozuota arterinė hipertenzija, kontroliuojama medikamentais. Lipidų apykaitos sutrikimams įvertinti VUL SK Laboratorinės diagnostikos centre mažiausiai 8 val. nevalgiusiam ligoniui tirta lipidograma: veniniame kraujyje nustatytos bendrojo cholesterolio (B-Ch), mažo tankio lipoproteinų cholesterolio (MTL-Ch) ir trigliceridų (TG) koncentracijos. Atskirų lipidogramos komponentų absoliučias vertes pagal priimtas VUL SK laboratorijos normas (B-Ch < 5,2 mmol/l, MTL-Ch 2,6–3,5 mmol/l, DTL-Ch vyrams > 0,91 mmol/l, moterims > 1,2 mmol/l, TG 1,8 mmol/l) suskirstėme į dvi grupes (koncentracija normali arba padidinta / sumažinta), nes DTL-Ch normos yra skirtingos vyrams ir moterims. Rūkančiu ligoniui buvo vadinamas bent 1 cigaretę per pastarąjį mėnesį surūkęs ligonis, nerūkančiu – iš viso nerūkęs ar ilgiau kaip 1 metus nerūkantis ligonis. Fiziškai aktyviu buvo vadinamas 3 ir daugiau kartų per savaitę daugiau kaip 30 min. aktyvia fizine veikla užsiimantis asmuo. Ligonų svoris ir ūgis, pacientui stovint be avalynės, išmatuoti standartizuotomis ir kalibruotomis medicininėmis elektroninėmis svarstyklėmis ir ūgio matuokliu *SECA 704* (*SECA GmbH & Co*, Vokietija); matavimai atlikti apvalinant iki sveikų skaičių. Kūno masės indeksas (KMI) apskaičiuotas, kūno svorį kilogramais dalinant iš ūgio metrais kvadrato. Viršsvoriu buvo vadinamas KMI 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>, nutukimu – KMI didesnis nei 30 kg/m<sup>2</sup>. Ankstyvos KŠL šeiminė anamnezė buvo teigiama, jei tarp pirmos eilės giminių buvo sirgusių miokardo infarktu ar mirusių nuo staigios koronarinės širdies jaunesnių nei 55 m. vyrų arba jaunesnių nei 65 m. moterų. Kardiovaskulinė rizika visiems pacientams įvertinta pagal Framingham rizikos skalę, kuria, atsižvelgiant į lytį, amžių, sistolinį AKS, B-Ch ir rūkymą, apskaičiuojama tiriamojo tikimybė procentais susirgti miokardo infarktu arba mirti nuo koronarinės širdies ligos per 10 metų [11].

*Kontrastinė transkranijinė doplerografija (k-TKD)* atlikta *Pioneer Companion III* (*Viasys Healthcare*, D. Britanija) aparatu. Tyrimą atliko vienas tyrėjas (K. R.) pagal Jauso ir kt. rekomendacijas [12]. Ant nugaros gulinčiam ligoniui 1,6 MHz davikliu per temporalinį langą buvo randamas optimalus kairiosios vidurinės smegenų arterijos (VSA) kraujotakos doplerinis signalas, daviklis toje smilkinio vietoje fiksuojamas specialiu monitoruoti skirtu šalmu ir laikikliu, ir monitoruojama VSA kraujotaka. 18 dydžio intraveniniu kateteriu punktuojama dešinioji alkūnės vena. Kontrastiniam tirpalui paruošti naudoti du 20,0 ml talpos švirkštai, tarpusavyje sujungti trišake jungtimi. Viename švirkšte 8 ml fiziologinio (0,9% NaCl) tirpalo ir 1 ml paciento kraujo, greitai ir energingai bent 10 kartų stumdant stūmoklius, buvo maišoma su kitame švirkšte esančiu 1 ml oro. Gautas fiziologinis tirpalas su oro mikroburbu-



1 pav. Šunto dydžio vertinimas po Valsalvės mėginio.  
 (0) – mikroembolinių signalų nėra; (1) – nuo 1 iki 10 mikroembolinių signalų;  
 (2) – daugiau nei 10 mikroembolinių signalų; (3) – mikroembolinių signalų dušas.

liukais tuoj pat bolusu buvo sušvirksčiamas į veną. Kontrastas leistas du kartus: gulint ramybėje ir atliekant Valsalvės mėginį (VM), kuris pradedamas 5 sekundės po kontrasto suleidimo ir trunka 10 sekundžių. Prieš tyrimą kiekvienam ligoniui buvo paaiškinta, kaip atlikti VM: giliai įkvėpti, stangintis nekvėpuojant nei per nosį, nei per burną, ir iškvėpti. VM buvo laikomas efektyviu, jei sistolinis VSA kraujotakos greitis sumažėdavo bent trečdaliu.

Mikroemboliniai signalai (MES) buvo identifikuojami pagal vaizdines (trumpi, aukšto intensyvumo signalai) ir garsines (pliaukšintys, švilpiantys, spragsintys) savybes. MES registravimų laikas nebuvo ribojamas. Atskirai vertinti rezultatai ramybėje ir po VM. Šunto dydis vertintas nuo 0 iki 3: 0) MES neregistruoti, 1) nuo 1 iki 10 MES, 2) daugiau nei 10 nesusiliejančių MES, 3) MES „dušas“ arba „užuolaida“ (1 pav.). Jei MES „užuolaida“ registruota ramybėje, VM nebūdavo atliekamas. Dideliu vadinome šuntą, kai registravome daugiau nei 10 MES ramybėje arba MES dušą po VM [13].

k-TKD metodo tikslumas nustatytas lyginant jo ir TEE tyrimo be kontrasto rezultatus. TEE buvo atliekama po k-TKD tyrimo VULSK Kardiologijos ir angiologijos centre *VIVID 7 Dimension (GE Healthcare)* echoskopu. Vienas patyręs kardiologas echoskopuotojas (D. Z.), nežinantis migrenos diagnozės ir k-TKD tyrimo rezultatų, pagal Mayo klinikos (Ročesteris, Minesotos valstija, JAV) pasiūlytą metodiką [14] vertino intrakardinio šunto buvimą.

*Statistiniai metodai.* Duomenys analizuoti statistinių programų rinkiniu SPSS 16.0 (*version for Windows*). Kiekybiniais kintamiesiems aprašomoji statistika pateikta vidurkiu (standartinis nuokrypis). Kokybiniais kintamiesiems pateiktos dažnių lentelės. Lyginant kiekybinių kintamųjų reikšmes, tarp dviejų nepriklausomų grupių taikytas t-testas. Jei netenkinta normališkumo prielaida, tai vietoj jo taikytas neparametrinis Mann-Whitney U testas. Kokybinių kintamųjų analizei naudotas chi-kvadrato arba Fischer tikslusis testas. Kiekybinių kintamųjų tarpusavio priklausomybei tirti taikytas tiesinės regresijos modelis. Naudota pažingsninė „stepwise“ kintamųjų atranka. Kintamasis įtrauktas į modelį, jei jo p reikšmė neviršijo 0,05, ir šalintas iš modelio, jei jo p reikšmė buvo ne mažesnė nei 0,1. Jei priklausomas kintamasis buvo kokybinis, taikytas logistinės regresijos modelis. Reikšmingumo lygmuo fiksuotas ir visur laikomas lygiu 0,05. Pateiktos dvipusės p reikšmės.



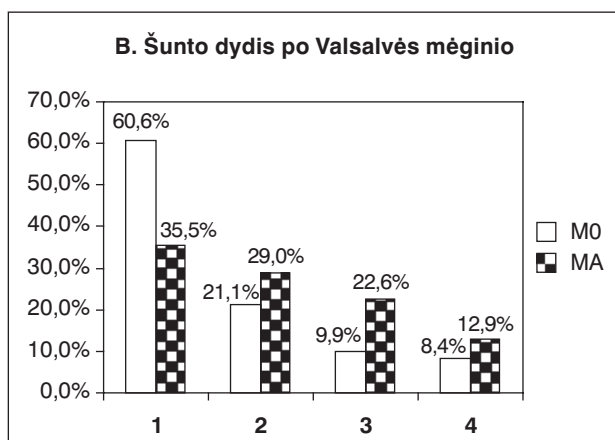
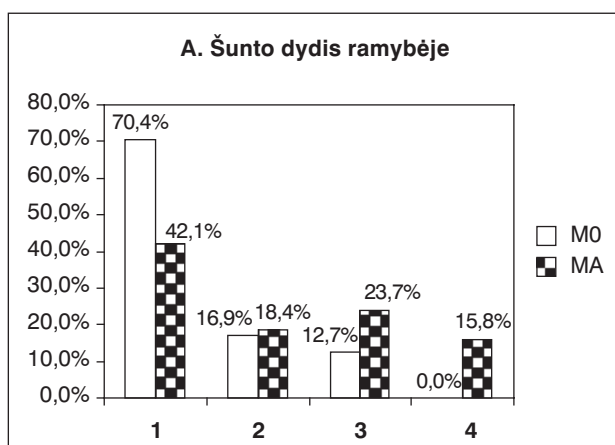
1 lentelė. Tiriamųjų grupių charakteristika.

Požymis	Migrena be auros N = 71	Migrena su aura N = 39	p reikšmė
Moterys, n (%)	63 (88,7)	25 (64,1)	0,002
Amžius (metai), Vid. (SN)	36,73 (8,51)	32,56 (9,85)	0,022
Migrenos charakteristikos, Vid. (SN)			
Trukmė (metai)	18,03 (8,38)	16,72 (10,67)	0,479
Galutinis MIDAS įvertinimas (balai)	24,01 (29,78)	13,08 (16,15)	0,005
A	17,35 (15,49)	9,68 (9,89)	0,001
B	5,79 (1,66)	5,16 (2,09)	0,092

n – skaičius, procentas pateikiamas nuo bendro skaičiaus grupėje, Vid. – vidurkis, SN – standartinis nuokrypis, MIDAS – migrenos įtakos kasdinei veiklai įvertinimas, A – dienų su galvos skausmu skaičius per 3 mėn., B – vidutinis galvos skausmo stiprumas per 3 mėnesius.

## REZULTATAI

Ištirta 110 ligonių, iš jų 88 moterys (80,0%) ir 22 vyrai (20,0%). Pagal diagnozę ligoniai buvo suskirstyti į dvi grupes: 71 ligonis sirgo migrena be auros (M0), 39 – migrena su aura (MA). M0 grupėje moterų buvo reikšmingai daugiau, ir tiriamieji buvo vyresni, bet ligos trukmė tarp grupių nesiskyrė. Nors abiejų grupių tiriamieji galvos skausmo stiprumą vertino panašiai, bet skyrėsi skausmo daž-



2 pav. Šunto dydis ramybėje ir po Valsalvės mėginio migrena be auros ir su aura sergantiems ligoniams.

1 – mikroembolinių signalų nėra; 2 – mažiau nei 10 mikroembolinių signalų; 3 – daugiau nei 10 mikroembolinių signalų; 4 – mikroembolinių signalų dušas.

2 lentelė. Kontrastinės transkranijinės doplerografijos ir transezofaginės kardioechografijos duomenys.

	TEE šunto nėra	TEE šuntas yra
k-TKD šunto nėra	9	0
k-TKD šuntas yra	2	17

TEE – transezofaginė echokardiografija, k-TKD – kontrastinė transkranijinė doplerografija.

3 lentelė. Šunto dažnis pacientų grupėse pagal migrenos tipą.

Šuntas	Migrena be auros N = 71 n (%)	Migrena su aura N = 38 n (%)	p reikšmė
Ramybėje	21 (29,6)	22 (57,9)	0,004
Po Valsalvės mėginio	28 (39,4)	20 (64,5)*	0,020
Po dviejų tyrimų	30 (42,3)	28 (73,7)	0,002
Didelis šuntas	10 (14,1)	17 (44,7)	< 0,001

N – skaičius, procentas pateikiamas nuo bendro skaičiaus grupėje, \* – tyrimas atliktas 31 ligoniui.

nis – M0 sergantiems ligoniams galva skaudėjo dažniau, ir galvos skausmo įtaka kasdinei veiklai buvo didesnė (1 lentelė). Iš KVL rizikos veiksnių tarp grupių reikšmingai skyrėsi tik padidintą bendro cholesterolio (B-Ch) (25,6% MA grupėje ir 46,5% M0 grupėje;  $p = 0,032$ ) ir trigliceridų (TG) koncentraciją (15,4% MA ir 2,8% M0 grupėje;  $p = 0,023$ ) turinčių ligonių skaičius.

k-TKD tyrimas atliktas 109 ligoniams, 1 ligoniui nepavyko punktuoti periferinės venos. Komplikacijų k-TKD tyrimų metu nepasitaikė. 7 MA sergantiems ligoniams k-TKD tyrimas su VM nekartotas, nes jau ramybės k-TKD buvo registruotas MES dušas, patvirtinantis didelę šuntinę srovę. 28 ligoniai ištirti TEE metodu. k-TKD ir TEE rezultatai pateikti 2 lentelėje. TEE tyrimo metu nustatyta 17 intrakardinių šuntų, iš kurių 15 (88,2%) buvo atvira ovalinė anga (AOA), kiti 2 – prieširdžių pertvaros defektas (PPD). Apskaičiuotas k-TKD tyrimo jautrumas, lyginant su TEE, siekė 100,0%, specifiskumas – 81,8%, teigiama prognozė – 89,5%, ir neigiama prognozė – 100,0%.

Šunto buvimas apskritai ir jo dydis reikšmingai skyrėsi tarp sergančių M0 ir MA (3 lentelė, 2 pav.). Migrenos cha-

4 lentelė. Ryšį su šuntu turintys veiksniai migrena sergantiems ligoniams.

Priklausomas kintamasis	Nepriklausomi kintamieji	Regresijos koeficientas	p reikšmė	Galimybių santykis [95 % PI]
Šuntas p < 0,001*	Moteriška lytis	1,807	0,021	6,09 [1,31-28,31]
	Migrenos tipas (migrena su aura)	1,395	0,005	4,03 [1,51-10,75]
	Ūgis, cm	0,111	0,002	1,12 [1,04-1,20]
Didelis šuntas p < 0,001*	Migrenos tipas (migrena su aura)	1,376	0,001	4,86 [1,93-12,26]

PI – pasikliautinumo intervalas, \* – p reikšmė, skirta hipotezei tikrinti, kad visi koeficientai prie nepriklausomų kintamųjų statistiškai reikšmingai nesiskiria nuo nulio.

rakteristikos (migrenos trukmė, priepuolių dažnis, stiprumas, auros trukmė) ir tradiciniai KVL rizikos veiksniai ligoniams su šuntu ar be jo nesiskyrė. Tačiau šuntą turintys tiriamieji buvo aukštesni: moterys su šuntu buvo vidutiniškai 3,64 cm aukštesnės už neturinčias šunto (p = 0,005), o vyrai su šuntu buvo vidutiniškai 9,47 cm aukštesni už neturinčius šunto (p = 0,012). Didelį šuntą turėjo 44,7% MA ir 14,1% M0 sergančių ligonių (p < 0,001). Didelį šuntą turintys ligoniniai, lyginant su mažą šuntą turinčiais ar iš viso neturinčiais šunto ligoniais, taip pat buvo aukštesni (174,22 cm su dideliu šuntu, lyginant su 169,95 cm be šunto arba su mažu šuntu; p = 0,027), dažniau rūkė (48,1% su dideliu šuntu, lyginant su 24,4% be šunto arba su mažu šuntu; p = 0,029), bet turėjo žemesnę diastolinę AKS (79,59 mm Hg su dideliu šuntu, lyginant su 84,49 mm Hg be šunto arba su mažu šuntu; p = 0,035) ir jiems rečiau buvo nustatoma padidinta B-Ch koncentracija (22,2% su dideliu šuntu, lyginant su 54,9% be šunto arba su mažu šuntu; p = 0,042). Amžiumi, lytimi ir migrenos charakteristikomis šių ligonių grupės nesiskyrė.

Tam, kad išsiaiškintume, ar šuntinės srovės iš dešinės į kairę radimas turi ryšį su migrenos tipu, jos klinikinėmis charakteristikomis bei antropometriniais ir demografiniais rodikliais, sukonstravome du logistinės regresijos modelius. Viename modelyje priklausomu kintamuoju ėmėme šunto buvimą apskritai, kitame – didelio šunto buvimą. Nepriklausomų kintamųjų sąrašas abiem atvejais buvo toks pats: migrenos tipas, migrenos trukmė, galutinis MIDAS-LT rezultatas, amžius, lytis, ūgis. Taikėme pažingsninį „forward“ kintamųjų atrankos metodą. Abiem atvejais gavome, kad migrenos tipas turi nepriklausomą nuo kitų veiksnių ryšį su nustatyta šuntine srove. 4 lentelėje pateikiami paskutinio žingsnio rezultatai. Migrena su aura, moteriška lytis ir didesnis ūgis buvo nepriklausomi veiksniai, turintys ryšį su nustatytu šuntu, neatsižvelgiant į jo dydį. Vienintelis nepriklausomas veiksnys, turintys ryšį su dideliu šuntu, buvo migrenos tipas – migrena su aura. Kadangi mes neturėjome kontrolinės grupės, vertinome tik MA ligonių galimybių santykį turėti šuntą lyginant su M0 grupe.

## APTARIMAS

Darbe norėjome išanalizuoti migrena sergančių ligonių šuntinės srovės iš dešinės širdies ertmės į kairę dažnį. Visur siekėme tikslumo – migrena ir jos tipai diagnozuoti pa-

gal IHS 2004 kriterijus; šuntinių srovių nustatymo k-TKD metodu patikimumas vertintas pagal TEE duomenis. Pagrindinis darbo trūkumas – tiriamieji buvo nervų ligų stacionaro ir konsultacijų poliklinikos ligoniniai, todėl jų duomenys tiksliai neatspindi visos migrena sergančių ligonių populiacijos, tai rodo ir abiejose tyrimų grupėse, ypač M0, mažas vyrų skaičius, taip pat mažas tiriamųjų skaičius.

Šuntui iš dešinės į kairę nustatyti pasirinkome k-TKD metodą, kuris yra neinvazyvus, pakankamai komfortiškas pacientui, nesudėtingai ir greitai atliekamas (vidutiniškai per 20 min.) ir kartojamas. Šiuo metodu vertinama galvos smegenų kraujotaka, paties tyrimo metu tiriamasis gali efektyviai atlikti šuntinę srovę sustiprinantį Valsalvės mėginį, rezultatams tikslinti k-TKD metu galima šuntą papildomai įvertinti kontrastinės transtorakalinės echokardiografijos metodu. k-TKD atlikimą riboja tik negalėjimas punktuoti periferinės venos (mūsų darbe – 1 ligoniui iš 170 atliktų k-TKD tyrimų) ir negalėjimas išgauti VSA signalo dėl ultragarsui nepralaidaus smilkinkaulio (1 ligoniui iš 170 atliktų k-TKD tyrimų). Kadangi k-TKD metodu nustatomas tik šunto buvimas ir dydis, bet nenustatoma struktūrinė priežastis, „aukso standartu“ išlieka TEE tyrimas, pateikiantis tiesioginę informaciją apie šunto anatomiją. k-TKD tikslumo charakteristikos priklauso nuo centro, ištyrimo protokolo ir šunto diagnostinių kriterijų [15]. Literatūros duomenimis, k-TKD jautrumas, kontrastavimui naudojant plaktą NaCl tirpalą, yra 79–100%, specifiskumas – 50–100%, lyginant su TEE rezultatais [16]. Mūsų atliekamo k-TKD jautrumas buvo 100,0%, specifiskumas – 81,8%. Nors gautas specifiskumas daugiau kaip 80% rodo, kad metodas yra tinkamas naudoti, tačiau rezultatas galėjo būti dar geresnis, jei k-TKD būtų lyginama su kontrastine TEE, kurios metu nustatomi ne tik intrakardiniai, bet ir ekstrakardiniai šuntai. Manome, kad pastaruošius šuntus galėjo turėti ir mūsų tyrime dalyvavę 2 ligoniniai (vienas iš jų 20 metų sirgo bronchine astma), kuriems k-TKD metodu šuntas rastas, bet TEE tyrimas to nepatvirtino.

Savo darbe vadovavomės 1999 metais Venecijoje priimtomis k-TKD tyrimo atlikimo rekomendacijomis, kurias modifikavome pagal Sastry ir kt., kurie teigia, kad burbuliukų kiekį, kartu ir kontrastinį tirpalo potencialą, plaktame fiziologiniame tirpale reikšmingai padidina nedidelis kraujo kiekis [17]. Ramybėje ir po Valsalvės mėginio gautus rezultatus vertinome atskirai, visais atvejais MA ligo-

niams šuntas buvo nustatomas dažniau nei M0 grupėje. Schwedt ir kt. sisteminėje apžvalgoje nurodo, kad AOA aptinkama M0 sergantiems ligoniams 16,2–33,7%, MA – 40,9–72,0% nustatant TEE ir iki 88,7% tuos pačius ligonius tiriant k-TKD. Ne visi tyrėjai rėmėsi Venecijos rekomendacijomis, todėl vertino šuntą tik ramybėje. Kadangi mes sumavome ramybėje ir po Valsalvės mėginio rastus rezultatus, mūsų tiriamiesiems nustatėme gana didelį, lyginant su literatūra, šunto dažnį. Schwedt ir kt. nurodo, kad rezultatų skirtumas yra ne tik dėl k-TKD ar TEE protokolų skirtumo, bet ir dėl labai skirtingos ligonių bei kontrolinės grupės atrankos: buvo tiriami ambulatoriniai, stacionaro, intensyvios terapijos skyriaus ligoniai, tik migrena arba migrena ir dekompresinė narų liga, insultu sergantys ligoniai. Anksčiau čia išvardintų tyrimų įrodymo lygis vidutinis arba mažas, todėl yra tikimybė, kad didelės apimties tyrimas gali stipriai pakeisti dabartinius rezultatus, pagal kuriuos suminis galimybių santykis, sergant migrena turėti AOA, yra 2,54 [95% PI; 2,01–3,04] [6].

Lygindami ligonius su ir be šunto, reikšmingų amžiaus, lyties, migrenos charakteristikų (priepuolių dažnio, stiprumo, auros trukmės) ir KVL rizikos veiksnių skirtumų nenustatėme. Panašūs yra ir kitų tyrėjų rezultatai [18, 19]. Lygindami šių grupių ligonius, netikėtai konstatavome, kad šuntą turintys ligoniai yra vidutiniškai aukštesni 5,18 cm ( $p = 0,002$ ), o reikšmingas ūgio skirtumas išliko vertinant atskirai vyrus ir moteris. Ūgis išliko nepriklausomas veiksnys ir logistinės regresijos modelyje. Straipsniuose apie AOA dažnį antropometriniai matmenys pateikiami retai – dažniausiai tai būna tik KMI, kuris apskaičiuojamas svorį kilogramais dalinant iš ūgio metrais kvadrato [7].

Schwerzmann ir kt., TEE metodu ištyrę 93 MA ir 93 kontrolinius asmenis, konstatavo, kad MA grupėje AOA yra ne tik dažnesnė, bet ir didesnė (vidutinio dydžio ir didelis šuntas per AOA MA grupėje rastas 38% ligonių, o M0 – 8%;  $p < 0,001$ ) [7]. Skirtingą šunto dydį, atsižvelgdamas į migreną bei cerebravaskulinę ligą, nustatė Anzola ir kt. [8]. Remdamiesi anksčiau čia išvardintais šaltiniais, apskaičiavome didelio šunto dažnį M0 ir MA grupėse.

Tyrimo metu jokių komplikacijų po šunto nustatymo k-TKD metodu nestebėjome. Jaus ir kt. teigia, kad blogai suplakus fiziologinį tirpalą, dideli oro burbulai teoriškai gali embolizuoti tinklainės arteriją, bet tokių komplikacijų nėra aprašyta [12]. Dinia ir kt. aprašė du tipiškus migrenos su aura atvejus, kuriuos provokavo plakto fiziologinio tirpalo suleidimas: TKD pradėjus registruoti mikroembolinius signalus, atsirado 20–30 min. trukę regos sutrikimai, kuriuos lydėjo galvos skausmas [20].

## IŠVADOS

Kontrastinė transkranijinė doplerografija yra saugus, jautrus ir patikimas metodas šuntinėms srovėms nustatyti. Šunto buvimas ir dydis neturi ryšio su migrenos charakteristikomis ir KVL rizikos veiksniais. Nepriklausomi veiksniai, turintys ryšį su šuntu, yra moteriška lytis, didesnis ūgis ir MA diagnozė. Pastarasis veiksnys vienintelis turi ryšį su dideliu šuntu.

niai, turintys ryšį su šuntu, yra moteriška lytis, didesnis ūgis ir MA diagnozė. Pastarasis veiksnys vienintelis turi ryšį su dideliu šuntu.

Gauta:  
2008 09 01

Priimta spaudai:  
2008 09 09

## Literatūra

- Lipton RB, Bigal ME. Ten lessons on the epidemiology of migraine. *Headache* 2007; Suppl 1: S2–9.
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke* 2006; 37: 1583–633.
- Etmann M, Takkouche B, Isorna FC, et al. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2005; 330: 63–6.
- Scher AI, Terwindt GM, Peavet HJS, et al. Cardiovascular risk factors and migraine. The GEM population-based study. *Neurology* 2005; 64: 614–20.
- Schürks M, Zee RY, Buring JE, et al. Interrelationships among the MTHFR 677C>T polymorphism, migraine, and cardiovascular disease. *Neurology* 2008; 71: 505–13.
- Schwedt TJ, Demaerschalk BM, Dodick DW. Patent foramen ovale and migraine: a quantitative systematic review. *Cephalalgia* 2008; 28: 531–40.
- Schwerzmann M, Nedeltchev K, Lager F, et al. Prevalence and size of directly detected patent foramen ovale in migraine with aura. *Neurology* 2005; 65: 1415–8.
- Anzola GP, Morandi E, Casilli F, et al. Different degrees of right-to-left shunting predict migraine and stroke: data from 420 patients. *Neurology* 2006; 66: 765–7.
- IHS (2004). Classifications and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain of the Headache Classification Committee of the IHS. *Cephalalgia* 2004; 24 [Suppl 1]: 23–37.
- Ryliškienė K, Jatužis D. Lietuviška Migrenos įtakos veiklai klausimyno versija ir jos patikimumo bei pagrįstumo įvertinimas. *Neurologijos seminarai* 2008; 12(36): 82–7.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106: 3143–421.
- Jauss M, Zanette E. Detection of right-to-left shunt with ultrasound contrast agent and transcranial Doppler sonography. *Cerebrovasc Dis* 2000; 10(6): 490–6.
- Serena J, Segura T, Perez-Ayuso MJ, et al. The need to quantify right-to-left shunt in acute ischemic stroke. *Stroke* 1998; 29: 1322–8.
- Transesophageal echocardiographic examination: Technique, training, and safety. In: Freeman WK, Seward JB, Khandheria BK, Tajik AJ. *Transesophageal echocardiography*. Rochester, Minnesota: Mayo Foundation, 1994; 25–55.
- Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004; 62: 1468–81.
- Droste D, Kriete J, Stypmann J, et al. Contrast transcranial Doppler ultrasound in the detection of right-to-left shunts. Comparison of different procedures and different contrast agents. *Stroke* 1999; 30: 1827–32.

17. Sastry S, Daly K, Chengodu T, et al. Is transcranial Doppler for the detection of venous-to-arterial circulation shunts reproducible? *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 424-9.
18. Del Sette M, Dinia L, Bonzano L, et al. White matter lesions in migraine and right-to-left shunt: a conventional and diffusion MRI study. *Cephalalgia* 2008; 28: 376-82.
19. Adami A, Rossato G, Cerini R, et al. Right-to-left shunt does not increase white matter lesion load in migraine with aura patients. *Neurology* 2008; 71: 101-7.
20. Dinia L, Roccatagliata L, Bonzano L, et al. Diffusion MRI during migraine with aura attack associated with diagnostic microbubbles injection in subjects with large PFO. *Headache* 2007; 47: 1455-6.

**K. Ryliškienė, D. Zakarkaitė, D. Jatužis**

#### **RIGHT-TO-LEFT SHUNTS AND THEIR ASSOCIATIONS WITH CLINICAL, ANTHROPOMETRIC AND DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS IN MIGRAINE PATIENTS**

##### **Summary**

*Background.* Migraine with aura is associated with an increased frequency of right-to-left shunt (RLS) mostly due to patent foramen ovale. We evaluated accuracy of contrast transcranial Doppler (c-TCD) method for detection of intracardiac RLS and compared migraine characteristics, anthropometric and demographic data, and cardiovascular risk factors between migraine patients with and without RLS.

*Materials and methods.* We enrolled 110 migraine patients: 71 had migraine without aura (M0), and 39 – migraine with aura (MA). Migraine features (migraine duration, attack frequency, aura duration), anthropometric and demographic data, cardiovascular risk factors were evaluated. c-TCD with agitated saline was used to detect RLS at rest and after Valsalva maneuver. 28 patients were investigated for possible RLS by both c-TCD and TEE, and the results were compared in order to determine the accuracy of c-TCD.

*Results.* Sensitivity of c-TCD was 100.0%, specificity – 81.8%, positive predictive value – 89.5%, and negative predictive value – 100.0%. RLS was present in 42.3% M0 and 73.7% MA patients ( $p = 0.002$ ). There were no differences in age, gender, migraine characteristics and cardiovascular risk factors between patients with and without RLS. Patients with RLS were higher. The odds ratio (OR) to have RLS for MA patients compared with M0 was 4.03 [95% CI; 1.51-10.75], for female gender 6.09 [95% CI; 1.31-28.31] and for higher patients 1.12 [95% CI; 1.04-1.19]. Large shunt was detected in 14.1% M0 and 44.7% MA patients ( $p < 0.001$ ). The OR to have large shunt for MA patients was – 4.85 [95% PI; 1.92-12.25].

*Conclusions.* c-TCD with agitated saline is safe, sensitive and reliable method for RLS detection. RLS is associated with female gender, MA and height. RLS size is associated only with MA. There are no RLS relations with other migraine characteristics and cardiovascular risk factors.

**Keywords:** migraine, cardiovascular risk factors, right-to-left shunt, patent foramen ovale, contrast-enhanced transcranial Doppler, transesophageal echocardiography.