

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Catedra de oftalmologie**

**Șcerbatiuc Cristina**

## **FENOMENELE OFTALMOLOGICE LA PACIENȚII CU MIGRENĂ**

*Recomandare metodică  
pentru studenți, rezidenți oftalmologi și medici oftalmologi*



**Chișinău  
2022**

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Catedra de oftalmologie**

**Șcerbatiuc Cristina**

**FENOMENELE OFTALMOLOGICE LA PACIENȚII  
CU MIGRENĂ**

*Recomandare metodică  
pentru studenți, rezidenți oftalmologi și medici oftalmologi*

**Chișinău  
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*  
2022**

CZU: [617.7:616.857]-07-08(07)

Ş 32

Aprobat de Consiliul de Management al Calităţii al USMF „Nicolae Testemiţanu”,  
proces verbal nr. 6 din 30.05.2022

Aprobat la şedinţa Catedrei de oftalmologie,  
proces verbal nr. 7 din 26.01.2022

**Autor:**

*Şcerbatiuc Cristina* – dr. şt. med., asistent universitar

**Recenzenţi:**

*Ion Jeru* – dr. hab. şt. med., conferenţiar universitar

*Ala Paduca* – dr. şt. med., conferenţiar universitar

**În redacţia autorului.**

**Machetare computerizată: Feodosia Caprari**

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAŢIONALE A CĂRŢII DIN REPUBLICA MOLDOVA

**Şcerbatiuc, Cristina.**

Fenomenele oftalmologice la pacienţii cu migrenă: Recomandare metodică pentru studenţi, rezidenţi oftalmologi şi medici oftalmologi / Şcerbatiuc Cristina; Ministerul Sănătăţii al Republicii Moldova, Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Catedra de oftalmologie. – Chişinău: CEP *Medicina*, 2022. – 56 p.: fig.

Bibliogr.: p. 49-56 (123 tit.). – În red. aut. – 30 ex.

ISBN 978-9975-82-298-5.

[617.7:616.857]-07-08(07)

Ş 32

ISBN 978-9975-82-298-5

© CEP *Medicina*, 2022

© Şcerbatiuc Cristina, 2022

## CUPRINS

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| INTRODUCERE .....                                                                      | 4  |
| MIGRENA: EPIDEMIOLOGIA, PATOFIZIOLOGIA, MECANISMELE<br>CRONICIZĂRII.....               | 6  |
| MANIFESTĂRILE NEUROOFTALMOLOGICE ALE MIGRENEI.....                                     | 12 |
| FENOMENUL FOTOFOBIEI LA PACIENȚII CU MIGRENĂ.....                                      | 22 |
| TRATAMENTUL FOTOFOBIEI.....                                                            | 34 |
| UTILIZAREA TOPICĂ A SOL. TIMOLOL 0,5% (COLIR OFTALMIC) ÎN<br>TRATAMENTUL MIGRENEI..... | 39 |
| RECOMANDĂRI.....                                                                       | 46 |
| STUDII DE CAZ PENTRU REALIZAREA PRACTICĂ.....                                          | 47 |
| BIBLIOGRAFIE.....                                                                      | 49 |

## INTRODUCERE

Migrena este o afecțiune cronică, dizabilitantă, frecvent întâlnită în rândurile populației, care constituie o problemă importantă de sănătate publică, cu un impact socioeconomic considerabil [1]. În raportul OMS (2000), migrena a fost inclusă ca a 19-a cauză de incapacitate pentru ambele sexe (a 9-a pentru femei) [3, 4].

În plan clinic, migrena se caracterizează prin atacuri recurente de cefalee severă, pulsatilă, de obicei unilaterală, agravată de mișcare, cu durată de 4-72 de ore, însoțită de disfuncție autonomă (greață, vomă), foto- și/sau fonofobie, fiind precedată sau însoțită la unii pacienți de fenomene neurologice focale tranzitorii (*aură*) [1]. Migrena este mai frecventă în cursul perioadei celei mai productive a vieții, la vârsta de 20-50 de ani [2, 3].

Cîteva studii europene documentează influența negativă a migrenei asupra calității vieții pacienților, iar cercetările medico-economice denotă că în medie 15% dintre adulți au fost absenți de la serviciu din cauza atacurilor de migrenă în decursul unui an [4, 5, 6, 7].

Migrena este una dintre cele mai frecvente tipuri de cefalee primare, prevalența ei fiind cuprinsă între 5 și 10% pentru bărbați și 17-22% pentru femei [6, 7].

Prevalența generală a migrenei, care rezultă din primul studiu epidemiologic al cefaleelor primare în Republica Moldova, este estimată la 20% : 16,5% pentru migrena episodică și 3,5% pentru migrena cronică [8, 9], adică mai înaltă decît raportează majoritatea studiilor efectuate anterior în Europa și SUA [4, 5, 6, 7].

Deseori, migrena cronică evoluează din cea episodică după luni sau ani, la subiecți predispuși. Riscul de cronicizare apare la o frecvență de 3 acces/lună și crește exponențial odată cu frecvența acceselor de migrenă [9, 10, 11]. Unul din studii a estimat acest risc la 6,2% în cazul unei frecvențe a acceselor migrenoase de 5-9 zile/lună și la 20% în cazul frecvenței >10 zile/lună a acestora [10]. Conform datelor unor studii, pe parcursul unui an, rata de cronicizare la pacienții cu migrenă epi-

sodică rară constituie 14%, iar la cei cu migrenă episodică frecvență constituie 72% [10, 11].

Frecvența cefaleei crește în timp, iar intensitatea ei scade, cefaleea devenind mai puțin intensă, însă mai dizabilitantă și mai puțin sensibilă la tratament, acestea indicând progresia clinică a migrenei [9, 10, 12, 13].

Conform unor mecanisme patofiziologice, progresarea migrenei este provocată de hiperexcitabilitatea corticală mai răspîndită și mai persistentă în cazul migrenei cronice decît a celei episodice, precum și de modificările progresive ale substanței cenușii periapeductale [10]. Substratul manifestărilor clinice, electrofiziologice și structurale este modificarea pragului nociceptiv, care provoacă sensibilizarea centrală și este cauzată de accesele repetate la subiecții predispuși, ceea ce presupune anumiți factori de risc [2, 3].

### **Fenomenele oftalmologice la pacienții cu migrenă**

**Tipul lucrării și durata lucrării:** lucrare practică și seminar, 4 ore academice.

#### **Scopul:**

Studiul bazelor teoretice ale migrenei în practica oftalmologică cu acumularea cunoștințelor teoretice și practice în diagnosticul precoce a manifestărilor oftalmologice la pacienții cu migrenă.

#### **Obiectivele:**

1. Cunoașterea noțiunii de migrenă, epidemiologia, patofiziologia, mecanismele cronicizării, noțiunile de migrenă episodică și cronică, triggerii acceselor migrenoase.
2. Studiarea manifestărilor oftalmice ale migrenei: aura vizuală, durerile retoorbitale; aspecte de interconexiune dintre migrenă și glaucom.
3. Cunoașterea diagnosticul diferențial al fotofobiei, patogeneza fotofobiei, sistemului melanopsinic, reflexelor fotopupilare.
4. Posibilitatea de diderențiere ale filtrelor spectrale, eficiența lentilelor spectrale în profilaxia fotofobiei, descrierea fenomenului de transmisie.
5. Cunoașterea despre utilizarea topică a sol. Timolol 0,5% (colir oftalmic) în tratamentul migrenei, efectelor utilizării beta-blocantelor, indicațiile și contraindicațiile terapeutice ale beta-blocantelor.

**Metode și materiale necesare pentru realizare:**

1. Studii de caz
2. Lucru în grupuri mici
3. Vizualizare cazuri video
4. Filtre spectrale
5. Testele cu figuri – trigger

**Deprinderi practice:**

1. Efectuarea examinării oftalmologice a unui pacient cu migrenă oftalmică
2. Aptitudini de a alege filtrele spectrale
3. Aptitudini de a diferenția aura migrenoasă și fotofobia la pacienții cu migrenă

**Subiectele pentru pregătirea individuală:**

1. Noțiunea de migrenă, epidemiologia, patofiziologia, mecanismele cronicizării, noțiunile de migrenă episodică și cronică, triggerii acceselor migrenoase
2. Manifestările neurooftalmologice ale migrenei
3. Diagnosticul diferențial al fotofobiei, inervația trigeminală nociceptivă, patogeniza fotofobiei, sistemul melanopsinic, reflexele fotopupulare.

**MIGRENA: EPIDEMIOLOGIA, PATOFIZIOLOGIA,  
MECANISMELE CRONICIZĂRII**

**Migrena episodică.** Conform publicațiilor recente, clasificarea migrenei se utilizează în conformitate cu frecvența atacurilor înregistrate pe lună. Migrena se consideră rară dacă frecvența cefaleei este de 1-4 zile/lună cu cefalee; migrena se consideră frecventă dacă 5-14 zile/lună sînt însoțite de cefalee și migrena se consideră cronică dacă  $\geq 15$  zile/lună sînt însoțite de cefalee cu durată  $> 4$  ore/zi pentru cel puțin 3 luni [10]. Așadar, pacienții cu migrenă episodică (ME) sînt considerați acei care au o frecvență a crizelor de migrenă de 1-14 zile pe lună.

**Migrena cronică** constituie o complicație a migrenei episodice și este o maladie progresivă evolutivă, o entitate clinică nouă, inclusă pentru prima dată în Clasificarea Internațională a Tulburărilor Cefalalgice (ediția II-a, 2004), avînd o prezență  $\geq 15$  zile pe lună, cu cefalee migrenoasă pentru cel puțin 3 luni [1, 9].

Prevalența migrenei cronice în populație este estimată la 3-4% [6, 7, 8]; 60-80% dintre pacienții cu cefalee care se adresează pentru consultație în centrele specializate de cefalee sînt cu migrenă cronică [6]. Aproximativ 14% dintre pacienții cu migrenă episodică dezvoltă migrenă cronică în cursul unui an de evidență [9, 10].

În cazul multor pacienți migrena debutează cu episoade rare, care treptat devin mai frecvente în cursul vieții, pînă maladia ajunge să afec-teze zilnic sau aproape zilnic pacientul [9, 10, 11].

Cauza acestui proces de cronicizare este necunoscută [10]. Unii cercetători consideră că procesul de cronicizare a migrenei este asociat cu fumatul, tulburările psihoafective, abuzul medicamentos, tulburările de somn, istoricul unui traumatism cranian sau cervical și nivelul edu-cațional insuficient [10, 11].

**Mecanismele cronicizării migrenei.** Deși se cunoaște că migrena cronică evoluează din cea episodică, mecanismele prin care se produce această evoluție nu sînt încă pe deplin elucidate. Examinările imagistice tradiționale nu evidențiază anumite modificări, dar în trecerea de la migrena episodică la cea cronică s-ar putea să fie implicate modificările progresive ale rețelei nociceptive [11, 14]. La pacienții cu migrenă cronică s-a demonstrat un deficit de inhibiție corticală semnificativ mai ex-primat decît la cei cu migrenă episodică. Deci, frecvența înaltă a acce-selor în migrena cronică ar putea fi cauzată de excitabilitatea corticală înaltă, care sporește predispoziția la triggerii interni și externi. Pe de altă parte, accesele repetate de migrenă provoacă formarea radicalilor liberi în substanța cenușie periapeductală (SCP), ceea ce cauzează leziuni structurale și conduce la un prag scăzut pentru accese cefalalgice adițio-nale [10, 11, 14].



Teoriile patogenetice anterioare ale migrenei cronice includ: starea hiposerotoninergică, hiperexcitabilitatea centrală a sistemelor nociceptive sau disfuncția receptorilor N-metyl-D-aspartat, prezența unor nivele scăzute de  $\beta$ -endorfine și opioizi și un sindrom postviral [15, 16].

În prezent, este actuală ipoteza impactului patofiziologic în desfășurarea acceselor repetate de cefalee. Observațiile clinice ale migrenei cronice sugerează o disfuncție lentă progresivă a sistemelor centrale nociceptive în urma impactului cumulativ al acceselor frecvente de cefalee [15, 16].

În sprijinul acestei ipoteze vin rezultatele obținute de Welch et al. Ei au raportat creșterea nivelului de fier tisular în substanța cenușie periapeductală la pacienții cu migrenă episodică, care a sporit ulterior odată cu durata bolii. Substanța cenușie periapeductală este o regiune anatomică eterogenă și diversă din punct de vedere funcțional, care conține neuronii cu o densitate mare din jurul apeductului Sylvius. Ea primește aferențe de la cortexul frontal și hipotalamus și proiectează către trunchiul cerebral ventro-medial, iar apoi către coarnele posterioare, reprezentînd un centru influent al rețelei antinociceptive descendente, cu efect modulator asupra sistemului trigeminal. Acumularea fierului în substanța cenușie periapeductală, odată cu creșterea numărului acceselor de cefalee și a duratei bolii, reflectă o homeostază anormală a fierului, posibil, asociată cu disfuncție sau leziune neuronală [17, 18].

În publicațiile de specialitate au fost relatate diverse aspecte socio-demografice și clinice ale pacienților cu migrenă, inclusiv studii clinico-epidemiologice comparative ale formei cronice și celei episodice de migrenă [2, 3, 4, 10].

A fost estimată prevalența migrenei episodice (16,5%) și a celei cronice (3,5%) în Republica Moldova [14]. Studiul epidemiologic efectuat a permis elucidarea unor particularități ale pacienților cu migrenă cronică: sînt preponderent femeii (84,9%), din spațiul rural (67,7%), cu studii primare și medii (74,3%), care se ocupă mai mult cu munca fizică sau nu sînt angajate în câmpul muncii (64,5%), condițiile lor de trai și posibilitățile financiare fiind medii și nefavorabile (72%) [12, 13, 14].

Conform studiului efectuat de Odobescu et. al., din punct de vedere sociodemografic, pacienții cu migrenă cronică sînt preponderent femei (91%), 2/3 din ei fiind căsătoriți (68,8%), cu o vîrstă medie de  $39,2 \pm 10,6$  ani, 52,6% dintre pacienți au reședință urbană. Printre pacienții cu migrenă cronică, în raport cu migrena frecventă, predomină persoanele cu studii medii și cu nivel socioeconomic mediu și jos (90,9% vs % 77,1%,  $p < 0,01$ ), jumătate din ei fiind neangajați în cîmpul muncii (51,3% vs. 27,1%,  $p < 0,001$ ) [13,14]. Fenomenul de cefalalgie la pacienții cu migrenă cronică are următorul pattern clinic: pulsilitate (85%), unilateralitate (70%), afectarea activităților zilnice ale pacientului (96%), agravarea cefaleei la efort fizic (84%), prezența foto- și fonofobiei (88,2%) [14, 16].

Predominanța sexului feminin este specifică migrenei. Pentru a explica acest lucru au fost propuși o serie de factori, printre care: diferența de sex a reactivității dureroase, fluctuația hormonilor sexuali, expunerea și/sau sensibilitatea sporită față de factorii stresanți din mediu [13, 14].

S-au făcut încercări de a stabili dacă afectarea preponderentă a femeilor în cadrul migrenei poate fi atribuită unor factori genetici: studiul pacienților cu migrenă și al rudelor lor de gradul I a stabilit că, deși în rîndul rudelor acestor pacienți riscul migrenei a fost de trei ori mai mare decît în grupul de referință, nu s-a determinat vreo diferență statistică semnificativă a ponderii factorului de risc între rudele pacienților-bărbați vs. rudele pacienților-femei cu migrenă. Deci, rezultatele studiilor familiale sugerează că riscul înalt pentru migrenă al femeilor rezultă din expunerea lor față de anumiți factori de risc non-familiali endogeni sau exogeni [6, 15].

Se consideră că serotonina (implicată în morfogenează și apariția asimetriei ventriculare) este unul din factorii care contribuie la procesarea diferențiată (în raport cu sexul) a durerii [6, 7].

Se cunoaște că serotonina influențează procesarea durerii, în funcție de locul de acțiune și subtipul receptorilor. În cadrul sistemului nervos central, serotonina se asociază cu inhibiția descendentă a durerii, în timp ce serotonina periferică este un mediator al inflamației și este nociceptivă [10, 11].

Se presupune că efectele periferice ale serotoninei sînt implicate în patologiile cu transmitere sex-dependente (precum migrena), însă se consideră că rolul de bază în procesarea diferențiată a durerii în funcție de sex este condiționată de acțiunile centrale ale serotoninei.

În studiile experimentale pe animale, la femelele-șobolani s-au depistat nivele mai înalte ale serotoninei și/sau sinteza ei în multiple regiuni cerebrale [6]. Unele studii demonstrează că activitatea serotoninergică a creierului este influențată de către hormonii ovarieni [10, 11].

Studiile clinice au relatat că migrena apare mai frecvent printre persoanele mai inteligente și cu nivel mai înalt de instruire, în timp ce studiile populaționale nu au confirmat aceste rezultate. Dimpotrivă, alte studii au stabilit prevalențe mai înalte ale migrenei în grupurile cu venituri scăzute și nivel inferior de instruire [5, 6].

**Triggerii acceselor migrenoase.** Experiența clinică, precum și studiile electrofiziologice indică o sensibilitate sporită a creierului migrenoșilor. Pacienții cu migrenă relatează sensibilitate excesivă față de lumină, sunete, mișcare, mirosuri și alți stimuli senzoriali în perioada dintre accese. Deficitul de habituaare a creierului migrenoșilor s-ar putea să stea la baza acestei stări patologice de sensibilitate sporită [10]. La majoritatea pacienților accesele de migrenă sînt provocate de o varietate de triggeri, iar circa o treime din pacienți menționează accese provocate cel puțin din cînd în cînd [11]. Uneori accesele sînt induse de factori interni, alteori de stimulări aferente excesive precum lumina, zgomotul sau mirosul puternic, sau sunt un răspuns la stres sau relaxare. Migrena cu aură este provocată de un eveniment neural particular – depresia corticală. Alimentele și băuturile, în special cele care conțin vasodilatatori sau substanțe care afectează aminele biogene ale sistemului nervos central, de asemenea, pot provoca accese de migrenă [11].

Variațiile hormonale au o influență puternică – periodicitatea cefaleei migrenoase este relaționată cu ciclul menstrual în circa 60% din cazuri. Unii triggeri acționează primar asupra vaselor sangvine cerebrale (alcoolul, gliceril-trinitratul) sau provoacă iritare vasculară (angiografia). Accesele de migrenă mai pot fi provocate de schimbările de mediu, precum temperatura și presiunea barometrică. Pentru alți pacienți nu pot fi

detectați triggeri externi aparenti. Predispoziția migrenoșilor de a face accese este determinată de instabilitatea în controlul durerii (de la structurile intracraniene) și sensibilitatea la modificările din sistemul nervos central [10, 11, 12].

Deci, creierul unor subiecți susceptibili are un „prag migrenos” scăzut și accesele pot fi provocate printr-o varietate de factori triggeri. Mecanismele implicate ar fi cele genetice, deficiența de magneziu, modificările în aminoacizii excitatori, modificările neurofiziologice și ale axei hipotalamo-pituitare, cele ale sistemului endogen de control al durerii și reactivitatea vasculară, malfuncția fiecăruia conducând spre o predispoziție pentru migrenă.

Căile conductoare ale triggerilor se crede că încep în diferite arii corticale, dar pot converge spre nivelul trunchiului cerebral pentru a inhiba structurile antinociceptive trunculare (substanța cenușie periaeductală și nucleul mare al rafeului), facilitând percepția senzațiilor dureroase intracraniene [13, 14].

Dacă există o susceptibilitate individualizată a neuronilor corticali (determinată genetic), atunci triggerii care au o influență mai pronunțată pe o arie corticală particulară vor fi factori triggeri critici pentru persoana în cauză.

Acest fapt ar putea fi adevărat chiar și pentru migrena cu aură, deoarece depresia corticală activează doar unii neuroni din toate ariile pe care le invadează, diferiți pentru diferite persoane [10]. În acest context trebuie menționat faptul că efortul pacientului de a evita factorii provocatori ai migrenei poate servi el însuși drept sursă de stres. Mai mult ca atât, se presupune că evitarea triggerilor nu permite desensibilizarea creierului și, respectiv, dezvoltarea imunității relative față de ei [13, 14].

Unul din studii relatează că foamea, mirosurile, fumatul, insuficiența de somn și efortul fizic au fost menționați drept triggeri exclusiv de pacienții cu migrenă cronică și de niciunul dintre cei cu migrenă episodică [11].

## MANIFESTĂRILE NEUROOFTALMOLOGICE ALE MIGRENEI

### Aura vizuală

Aura vizuală este caracterizată prin simptome vizuale pozitive (fosfene, fotopsii etc.) și negative (scotom, hemianopsie etc.) sau combinația acestora [1, 2].

În anul 1940, Lashley [19] a presupus că aura migrenoasă este manifestarea clinică a unei modificări care se răspîndește peste ariile corticale vizuale cu o viteză de 3-5 mm. pe minut. Neurofiziologul Leao [20] a publicat detaliile unui fenomen electrofiziologic de hiperexcitare corticală urmată de o supresie. Fenomenul era inițiat prin stimulare mecanică sau chimică ce migra pe suprafața corticală a animalelor experimentale cu o viteză de 3-4 mm. pe minut. Acest fenomen, cunoscut astăzi ca depresia corticală Leao, a fost propus în calitate de substrat al auri migrenoase în baza vitezei lente de depolarizare corticală, similar cu manifestările auri migrenoase [21, 22]. Această idee este fortificată și de faptul că depresia corticală, la fel ca și aura, depășește teritoriile neurovasculare.

Conform acestei teorii, descreșterea fluxului sangvin în timpul auri migrenoase este consecința directă a reducerii necesarului metabolic de neuroni afectați din punct de vedere funcțional și nu este o cauză primară a simptomelor de aură. Expansiunea depresiei corticale (EDC) este legată fiziologic de aura vizuală, deși a fost depistată și la pacienții fără aură [21, 22]. Expansiunea depresiei corticale reprezintă o depolarizare intensă a membranelor neuronale și gliale, caracterizată prin pierderea rezistenței membranelor, fiind asociată cu un edem celular, schimbări ionice și neurochimice. O eliberare masivă a glutamatului și potasiului cauzează creșterea concentrației extracelulare a potasiului, creșterea sodiului și calciului intracelular [21, 22].

Inițial, fluxul sangvin cerebral se reduce pentru un scurt timp, apoi urmează o hiperemie profundă de scurtă durată, după care survine oligemie de lungă durată. Oligemia durează pînă la o oră, dar poate persista și mai multe zile.

Factorii-trigger ai EDC sînt: stimularea directă a cortexului, aplicații cu KCl, traumatismul, activitatea epileptică, ischemia severă și hipoxia [21, 22, 23].

Femeile sînt mai receptive la expansiunea depresiei corticale decît bărbații; indivizii cu migrenă au pragul EDC mai redus. Conform datelor RMN funcționale și magnetoencefalografiei, substratul anatomic al aerei vizuale îl constituie schimbările neuronale ale cortexului striat și extrastriat. Aceste date au fost demonstrate la pacienții cu migrenă, la care aura vizuală a dispărut sau a fost modificată la afectarea căilor vizuale. De exemplu, fotopsiile în formă de zigzag nu se văd în regiunea defectului de cîmp vizual sau în ochiul slab văzător [21].

Aura vizuală durează aproximativ 20-50 de minute. Într-un atac migrenos tipic, un mic defect al cîmpului vizual se deplasează spre periferie, lăsînd un scotom tranzitor în urma sa. Limita extensibilă a scotomului din migrenă are o margine care scînteiază și se deplasează sau o margine în zigzag, asemănătoare cu bastioanele unei fortărețe, de unde vine termenul de „spectru de fortificații” [24, 25]. Modul în care pacienții descriu spectrele de fortificații variază foarte mult; acestea pot fi confundate cu amauroza fugace.

Spectrele de fortificații din migrenă, de obicei, durează mai mult și sînt percepute în ambii ochi, în timp ce amauroza fugace are o durată mai scurtă și apare numai la un singur ochi. Fenomenele de migrenă rămîn vizibile și în întuneric sau cu ochii închiși. În general, fenomenele de aură sînt limitate fie la hemicîmpul vizual drept, fie la cel stîng, însă uneori sînt implicate simultan ambele cîmpuri. Pacienții prezintă în antecedente, de obicei, atacuri stereotipice identice [25, 26]. După retrocedarea simptomelor vizuale, la majoritatea pacienților apare cefaleea [19, 27].

Aura vizuală persistentă este un fenomen rar și se manifestă prin halucinații simple, neformate, pe întregul cîmp vizual, la ambii ochi. Aceste elemente de halucinație includ: numeroase puncte în cîmpul vizual, nori, valuri de căldură, nea vizuală, bule, viziune cu aspect granulat, micropsie, poliopie, vedere mozaic etc. [6, 22, 24].

Simptomul de ”zăpadă vizuală” este descris ca percepția continuă a

mici puncte în formă de blicuri, ce cuprind tot câmpul vizual la ambii ochi. Prezența acestui simptom necesită investigarea pacientului pentru a exclude o altă patologie oftalmologică sau neurologică.

În atacul ischemic tranzitor retinian sau migrena retiniană, pacienții descriu o diminuare rapidă a vederii, similar unei cortine care coboară, care afectează doar un singur ochi și durează mai puțin de o oră [28].

Sindromul „Alice în Țara Minunilor”, un termen inventat de Todd în 1955, este o formă rară de aură migrenoasă, în timpul căreia pacienții prezintă distorsiuni ale imaginii corporale, caracterizată prin extindere, diminuare sau denaturare a unei părți a corpului sau a întregului corp [6]. Acest sindrom poate apărea la orice vîrstă, dar este mai frecvent la copiii. Cauza poate fi ischemia de origine migrenoasă în regiunea lobului parietal [21, 28].

Alte cauze care pot provoca acest fenomen sînt unele medicamente (topiramat, sirop de tuse cu dihidrocodeină fosfat și clorhidrat de dl-methylephredrine), virusul Epstein-Barr și alte infecții, convulsiile, accidentul vascular cerebral [26].

### **Dureri retroorbitale**

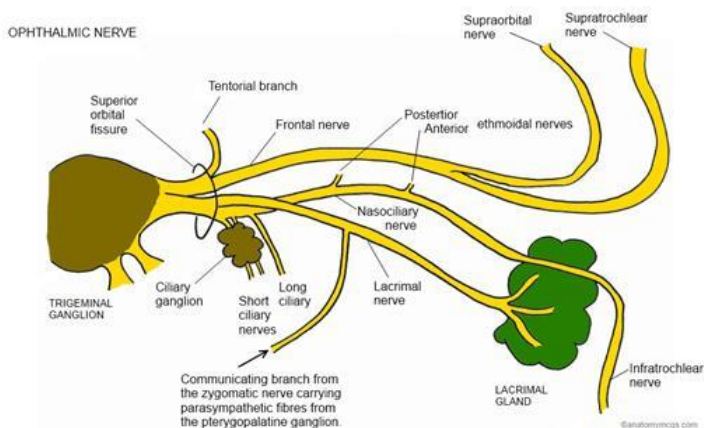
Adesea pacienții cu migrenă, avînd dureri frontoorbitale, se adresează în primul rînd la oftalmolog, fiind convinși că durerea este condiționată de o patologie oculară, mai ales atunci cînd sînt prezente fenomene ale unei aure vizuale [9, 29].

Alte fenomene oculare, precum: congestia conjunctivală, lăcrimarea, contracțiile involuntare ale musculaturii periorbitale asociate cu cefaleea ipsilaterală, constituie, la fel, un motiv frecvent de adresare primară la oftalmolog [27].

O parte dintre pacienții cu migrenă acuză dureri oculare în timpul crizei migrenoase. Acestea se pot asocia cu unele tulburări vegetative uni- sau bilaterale [9, 30], (*Fig.1*). Durerile oculare pot fi uni- sau bilaterale, independent de localizarea cefaleei și se deosebesc după caracterul durerii și intensitatea acesteia [31].



**Fig.1. Modificări vegetative în criza migrenoasă.**



**Fig.2. Ramurile nervului oftalmic.**

Inervația senzitivă a ochiului și a regiunii perioculare este asigurată de ramura I a nervului trigemen (*Fig. 2*). Ramurile recurente ale nervului V inervează dura mater intracraniană, sinusurile venoase și vasele cerebrale. Acest fapt explică de ce în anumite patologii extraoftalmice cefaleea poate iradia în ochi și orbită, iar în afecțiunile oculare poate iradia în diferite zone ale capului și ale feței [27, 29, 30].

### **Modificări corticale, vasculare și retiniene**

Studiile recente sugerează ideea că migrena, în particular migrena



cu aură, este un factor de risc pentru leziunile cerebrale [30, 32]. Deși simptomele clinice ale migrenei sînt foarte clar manifeste și invalidante, pînă la 50% dintre cei suferinzi sînt nediagnosticați [16] și, drept rezultat, administrează tratamente neadecvate. Cercetările în domeniul migrenei au fost pînă de curînd stopate de absența unor biomarkeri obiectivi [15, 29]. Atunci cînd manifestările clinice, în baza cărora este stabilit diagnosticul clinic, nu reflectă eterogenitatea substraturilor biologice ale migrenei, este nevoie de identificarea unor markeri biologici ai bolii.

Odată cu dezvoltarea unor tehnici neuroimagistice sofisticate, au fost stabilite anumite caracteristici funcționale și anatomice ale migrenei [32, 33, 34].

### **Markerii imagistici ai migrenei**

Sînt două categorii extinse de modificări neuroimagistice asociate migrenei: biomarkeri funcționali și biomarkeri anatomici. Ambele tipuri au fost explorate paralel în ultimele două decenii și reprezintă manifestări ale acelorași procese patofiziologice care rezultă în manifestarea clinică deja cunoscută a migrenei [15, 32].

Studiul leziunilor imagistice benigne a debutat odată cu utilizarea tomografiei computerizate în diagnosticul diferențial al cefaleelor primare și secundare.

Astfel, Mathew et al. au raportat leziuni nesemnificative la 34% dintre pacienții examinați cu migrenă. Diminuări focale ale densității cerebrale s-au evidențiat la 50% dintre subiecți, lărgirea sistemului ventricular la 33,3% dintre subiecți, asimetria ventriculară la 10%, iar atrofie corticală la 33,3% dintre pacienți [35].

Sarchielli et al. au identificat comorbidități neuroimagistice benigne la 33% dintre pacienții cu cefalee primară și 26% dintre cei cu migrenă. În acest studiu pacienții cu lărgirea șanțurilor corticale și a sistemului ventricular au reprezentat o singură categorie (atrofie corticală și centrală) și au constituit 22% din lotul de studiu [36].

În studiul lui Denuelle et al. au fost identificate leziuni structurale nesemnificative la 8,6% dintre pacienții cu cefalee cronică luați în studiu (atrofie cerebrală, malformații venoase, calcificate intracerebrale,

ectazii vasculare, ectopie tonzilară) și leziuni structurale semnificative la 3% dintre aceștia (chist intraventricular, meningioame, metastaze multiple, neoplasm primar cerebral) [37].

Din rezultatele studiilor neuroimagistice structurale mai recente ale adulților cu cefalee primară rezultă că 60% dintre pacienți cu migrenă prezintă anumite modificări structurale comorbide ale creierului [38].

### **Biomarkerii imagistici funcționali**

Tehnologiile neuroimagistice funcționale sînt activ implicate în studierea multiplexelor modificări neurofuncționale în cadrul migrenei [34, 36].

Acestea sînt: (1) tehnici de determinare a fluxului sanguin, care stabilesc rata de mișcare prin creier a moleculei-marker; (2) imageria prin difuziune, care stabilește viabilitatea celulară prin determinarea capacității neuronilor de a menține gradientele osmotice transmembranare în limita normei; (3) BOLD (blood oxygen level depending imaging), care stabilește abilitatea neuronilor de a răspunde stimulărilor fiziologice și (4) tehnici de rezonanță magnetică spectroscopică, care oferă informații despre funcția metabolică a neuronilor. Sarcina primară a tehnicilor neuroimagistice funcționale a fost de a cuantifica importanța relativă a celor două teorii patogenice competitive ale migrenei: teoria vasogenă și teoria neurogenă [15, 36].

Pînă în anul 1980 migrena era explicată prin teoria vasogenă, conform căreia accesul de migrenă reprezintă manifestarea clinică a unei forme de dereglare cerebrovasculară. Această teorie afirmă că aura este cauzată de ischemia indusă de o vasoconstricție tranzitorie, iar cefaleea este cauzată de o vasodilatare, „rebound”, care activează axonii nociceptivi din pereții sau din jurul vaselor cerebrale [33]. Teoria era bazată pe distensia porțiunilor extracraniene ale arterelor carotide în timpul accesului de migrenă și de potența înaltă a ergotaminelor vasoconstrictoare de a întrerupe accesul migrenos [33, 39].

Teoria alternativă neurogenă interpretează migrena drept o patologie cerebrală, în care modificările vasculare sînt rezultatul unor disfuncții neuronale. Această teorie a fost favorizată de observațiile clinice,

în care simptomele auri se răspîndesc dincolo de hotarele anumitor teritorii neurovasculare [33].

### **Biomarkerii imagistici anatomici**

Tomografia Computerizată (TC) și Rezonanța Magnetică Nucleară (RMN) reprezintă instrumentele principale ale medicului practician utilizate pentru excluderea unei cauze secundare a cefaleei [15].

### **Leziunile substanței albe**

Odată cu evoluția metodei imagistice RMN, s-a demonstrat o incidență sporită a leziunilor substanței albe la pacienții cu migrenă [34, 36, 37]. La subiecții asimptomatici, ele pot fi identificate începînd cu 11% în deceniul al patrulea al vieții și pînă la 83% în deceniul al șaptelea al vieții. Acestea sînt niște leziuni nespecifice, care ar putea fi cauzate de ischemie, demielinizare, patologie a țesutului conjunctiv și multe alte etilogii. Semnificația clinică a lor nu este cunoscută, însă numărul și extinderea lor corelează cu riscul pentru accidentul cerebrovascular [40].

Un studiu extins arată că 29,4% dintre pacienții migrenoși cercețați, cu vîrsta de pînă la 40 de ani, au avut leziuni ale substanței albe, comparativ cu 11,2% dintre persoanele de aceeași vîrstă din grupul de referință [34].

Rezultatele unor studii recente sugerează că riscul apariției leziunilor profunde ale substanței albe crește odată cu creșterea frecvenței acceselor migrenoase. De aceea autorii sugerează că există o relație între accesele de migrenă și apariția leziunilor substanței albe, ceea ce susține ideea că migrena este o boală cerebrală progresivă [34, 36].

Un alt studiu recent al modificărilor cantitative morfometrice la pacienții migrenoși, în comparație cu subiecții din grupul de control, a stabilit locusuri de afectare predilectă a creierului la pacienții cu migrenă: în lobii frontali, trunchiul cerebral și cerebel, precum și o corelație pozitivă între frecvența acceselor migrenoase și durata bolii, pe de o parte, și gradul de afectare a creierului determinate prin tehnici neuroimagistice funcționale, pe de altă parte [37, 38].

Unele studii au stabilit că migrena, în special migrena cu aură, este asociată cu un risc cardiovascular, fiindcă în atac migrenos are loc acti-

varea factorilor protrombotici și vasoactivi [40, 41]. În migrena cu aură disfuncțiile vizuale sînt condiționate de dereglări circulatorii în bazinul arterei cerebrale posterioare [33].

Deoarece disfuncțiile vasculare în migrenă se pot extinde și la arterele coronariene, putem accepta că migrena, în special cea cu aură, poate fi asociată și cu alte evenimente vasculare, nu doar cu ischemia cerebrală [33].

Retina reprezintă partea periferică a analizatorului vizual. Ea se dezvoltă din extremitatea cefalică a tubului neural, de aceea poate fi considerată o parte a creierului exteriorizată la periferie [30]. Sistemul neurovascular rămîne a fi unul din mecanismele cele mai importante implicate în patogeneza migrenei și este posibil ca hipoperfuzia să poată implica și alte zone în afară de cele cerebrale, inclusiv retina. Aceasta reprezintă un interes special în migrena retiniană, care este asociată cu hipoperfuzie, precum și constricția vaselor retiniene [30, 33].

În literatura de specialitate sînt descrise cazuri de neuropatie optică ischemică anterioară și posterioară la pacienții după un episod de migrenă cu aură vizuală (migrenă clasică) și mai puțin frecvent după un episod de aură vizuală fără cefalee (migrenă acefalgică) [42].

De asemenea, în publicațiile recente sînt raportate cazuri de embolie a arterei centrale a retinei pe fond de atac migrenos [42, 43].

Deși spasmul vaselor cerebrale și retiniene este un fenomen tranzitoriu, caracterul cronic al migrenei poate cauza leziuni structurale permanente ale creierului, precum și ale retinei [44, 45]. Pornind de la datele de mai sus, cîteva studii au evaluat implicarea retinei în procesul patologic la pacienții cu migrenă.

Martines et al. în studiul lor au constatat că grosimea medie a stratului fibrelor nervoase retiniene la pacienții cu migrenă era în limitele normei, însă grosimea fibrelor nervoase retiniene în cadrantul temporal a fost semnificativ mai mică decît cea a grupului de referință, 62,2 (10,8) mm vs 70,8 (12,4) mm, respectiv,  $p = 0,0001$ .

Cu toate acestea, nu s-a constatat nicio diferență statistică semnificativă între pacienții cu migrenă și grupul de referință în valorile grosimii fibrelor nervoase retiniene în cadranele superior, inferior și nazal, respectiv,  $p = 0,8810$ ,  $p = 0,1531$ ,  $p = 0,8300$ .

În cadrul acestor studii, având în vedere examenul clinic, grosimea fibrelor nervoase retiniene, precum și parametrii discului optic, nimeni din grupul pacienților cu migrenă nu a fost diagnosticat cu glaucom. Autorii acestui studiu au ajuns la concluzia că grosimea fibrelor nervoase retiniene în cadranul temporal la pacienții cu migrenă este mai mică decât în grupul de referință. În plus, s-a găsit o corelație între severitatea migrenei și grosimea RNFL [46].

Tan et al. nu au găsit o diferență semnificativă în grosimea stratului fibrelor nervoase retiniene (RNFL) între pacienții cu migrenă și grupul de referință [47].

Un alt studiu, efectuat de către Stefano Gipponi, care prevedea investigația a 40 de persoane de sex feminin, 24 de paciente cu migrenă fiind incluse în grupul de studiu și 16 paciente în grupul de referință, a constatat că pacientele cu migrenă prezentau o reducere semnificativă a RNFL în cadranul superior ( $p < 0,005$ ).

De asemenea, examinând ambii ochi la fiecare persoană din studiu, s-a observat o diferență statistică semnificativă a grosimii fibrelor nervoase în același cadran la cele 2 grupuri ( $p < 0,005$ ).

Conform rezultatelor acestui studiu, pacienții cu migrenă prezintă o reducere a grosimii fibrelor nervoase retiniene în cadranul retinian superior în comparație cu grupul de referință. În studiul descris mai sus nu au fost incluși pacienții care au administrat tratament profilactic antimigrenos și pacienții după 45 de ani, pentru a exclude influența posibilă a acestor factori asupra grosimii fibrelor nervoase retiniene [48].

În prezentul studiu, spre deosebire de altele, au fost incluși doar subiecți de sex feminin, pentru a exclude posibilele diferențe hormonale dintre subiecții examinați.

### **Migrena și glaucomul**

Pentru prima dată corelația dintre migrenă și glaucom a fost demonstrată de către C.D Phelps și J.J. Corbett în anul 1985. Ulterior, au fost efectuate un șir de studii care confirmau rolul migrenei ca factor de risc pentru glaucom, în special pentru glaucomul cu tensiunea normală [49]. Alte studii însă nu au confirmat această relație dintre migrenă și glaucom [50].

Este important de remarcat faptul că nu au fost găsite asemenea studii în publicațiile naționale. Actaxov et al. [51], studiind pacienții cu migrenă, a stabilit că aceștia sînt în grupul de risc pentru a dezvolta glaucom, în special, glaucom cu tensiune normală. Conform acestei cercetări, la pacienții cu migrenă glaucomul cu tensiunea normală se dezvoltă pe fondul reducerii indicatorilor hemodinamici oculari.

Glaucomul este o neuropatie optică cronică, asociată cu distrugerea fibrelor nervoase, care reprezintă o modificare structurală și modificări ale cîmpului vizual (modificare funcțională). Tensiunea intraoculară înaltă este un factor de risc major, dar nu și decisiv [52].

De asemenea, un factor de risc important îl reprezintă: antecedentele heredocolaterale, miopia progresivă (pentru glaucom cu unghi deschis) și hipermetropia (pentru glaucom cu unghi închis). Actualmente, aproximativ 1% din populația globală suferă de glaucom, această pondere fiind într-o continuă creștere [53]. Incidența înaltă a acestei patologii este cauzată de progresarea asimptomatică a bolii, dar și de lipsa de educație medicală și neglijență. Deseori, pacienții sînt diagnosticați în stadiul avansat al bolii, ceea ce explică rezultatele modeste ale tratamentului.

Ghidul Societății Europene de Glaucom, ed. a II-a (2003) clasifică glaucomul primar cu unghi deschis în glaucom hipertensiv și glaucom normotensiv (cu presiune scăzută). Glaucomul normotensiv sau glaucomul cu tensiunea normală este o formă a glaucomului primar cu unghi deschis, în care tensiunea intraoculară este în limitele normei. În acest caz, cea mai mare provocare este diagnosticarea corectă și cît mai precoce a acestei patologii [53].

Glaucomul normotensiv reprezintă un glaucom primar cu unghi deschis, asociat cu neuropatie optică progresivă, defecte de cîmp vizual caracteristice glaucomului și cu tensiunea intraoculară în limitele normei (mai mică de 21 mm. Hg) pe parcursul a 24 de ore [52, 53]. Glaucomul cu presiune joasă are o frecvență de 0,2% la persoanele de pînă la 40 de ani, fiind mai frecvent la persoanele de peste 60 de ani, la miopi și femei. El reprezintă aproximativ 15-30% din glaucoamele primare cu unghi deschis.

În etiopatogenia glaucomului primar cu unghi deschis, normotensiv sînt implicate mai multe mecanisme de acțiune și factori. Acest tip de glaucom demonstrează că nu doar tensiunea intraoculară constituie factorul-trigger de bază în patogeneza glaucomului [53, 54].

Teoria mecanică susține că tensiunea intraoculară înaltă produce modificări la nivelul nervului optic, prin defectarea laminei cribroasă, compresie axonală, care duce la moartea celulelor ganglionare. A fost acceptat termenul de „presiune individual tolerată”, avînd în vedere faptul că modificările glaucomatoase apar pe fundalul unei tensiuni intraoculare normale.

„Collaborative Normal Tension Glaucoma Study Group”, în anul 2001, a confirmat ipoteza că o reducere a tensiunii intraoculare cu 30% la pacienții cu glaucom normotensiv reduce în timp progresarea leziunilor degenerative ale nervului optic, relevînd astfel implicarea factorului tensiunii intraoculare în etiologia glaucomului normotensiv [52, 53, 54].

## **FENOMENUL FOTOFOBIEI LA PACIENȚII CU MIGRENĂ**

Mai mult de 80% dintre pacienții cu migrenă suferă de fotofobie în timpul atacului migrenos [55, 56]. Un studiu recent relevă o pondere a fotofobiei la subiecții cu migrenă de 98% [57]. Drummond în studiul său demonstrează că pacienții cu migrenă sînt mai sensibili la lumină atît în perioada atacului migrenos, cît și între atacuri, în comparație cu persoanele care nu suferă de migrenă [58]. Vanagaite et al. [59] au examinat pacienții cu migrenă care suferă de fotofobie și au ajuns la concluzia că fotofobia „pare să fie o proprietate intrinsecă a pacienților cu migrenă” și este asociată cu disfuncția căilor vizuale de la nivelul retinei pînă la lobul occipital [60]. Atacul migrenos poate fi provocat de diverși stimuli vizuali precum: lumina solară, blicurile și reflecțiile emise de televizor și computer, lumina fluorescentă etc. [61]. Aproximativ 30-60% din toate atacurile migrenoase au fost provocate de lumină puternică sau sclipiri [58, 61].

Migrena nu este unicul tip de cefalee asociat cu fotofobia. Subiecții cu cefalee de tip tensional, de asemenea, sînt mai sensibili la lumină decît grupul de referință format din subiecți sănătoși [21, 27, 45]. Fotofobia unilaterală este caracteristică pentru cefaleea cluster, hemicrania continuă și alte tipuri de cefalee trigeminal-autonome [21, 45].

Conform Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice (CITC-II, 2013), fotofobia este unul din criteriile majore de diagnostic al migrenei [1]. Fotofobia este simptomul distinctiv al unor patologii oftalmologice primare: cheratita și cheratopatiile, uveita, distrofiile de retină, precum și unele patologii neurooftalmologice [61]. Termenul de *fotofobie* este impropriu și nu relevă exact esența acestui simptom. El provine din greacă: *photo* – „lumină” și *phobia* – „frică”, deci, „frică de lumină”. Fotofobia a fost definită ca „sensibilitate anormală la lumină, în special a ochilor” [60, 61].

Schmidt a definit fotofobia ca „durere exagerată provocată de expunerea ochilor la lumină” [61]. Pe parcurs, au fost propuși și alți termeni pentru a defini fotofobia.

Chronicle și Mulleners [62] o descriu ca „orbire centrală” asociată cu disconfort, însă indolore, provocată de o iluminare excesivă. Autorii susțin că fotofobia este un sindrom de disestezie sau hiperpatie talamică.

Loewenfeld [63] definește „sindromul orbitor” ca o dispersie anormală a luminii cu deficit de adaptare oculară.

În prezent, în literatura de specialitate, este mai frecvent utilizat termenul de *fotooculodinie* pentru a descrie senzația de durere sau disconfort ocular, provocat de o sursă de lumină care în mod normal nu provoacă durere [64]. Acest termen se folosește în publicații pentru a nominaliza durerea provocată de stimuli nedureroși (ex.: alodinia cutanată) [65, 66].

### **Fotofobia. Diagnostic diferențial**

***Patologia segmentului anterior al globului ocular.*** Cheratitele, iritele, ciclitele, blefaritele provoacă o fotofobie pronunțată, asociată cu blefarospasm.

Cu cît este mai superficială leziunea corneeană, cu atît mai severă este fotofobia. În cazul eroziilor corneene și al cheratitelor fotofobia



este provocată de iritația directă a căilor trigeminale aferente care inervează corneea [67].

Sindromul „ochiului uscat” este deseori asociat cu fotofobie. Datele literaturii de specialitate relevă că sindromul „ochiului uscat” poate cauza o neuropatie corneeană, care poate persista timp îndelungat .

Neuropatia corneeană poate fi declanșată de diverși factori, inclusiv sindromul „ochiului uscat”, cheratita herpetică, neuropatia diabetică, chimioterapia [67].

**Patologia segmentului posterior** precum distrofiile de retină, retinitis pigmentosa, distrofia de conuri este, de regulă, asociată cu fotofobia.

Fotofobia poate fi unul din semnele precoce ale distrofiei pigmentare de retină, care apare înaintea scăderii funcțiilor vizuale [67].

**Patologia intracranială** precum meningitele, hemoragia sub-arahnoidiană, tumorile pituitare ori apoplexia [68] provoacă fotofobia prin iritația tunicilor meningiene, în special din regiunea diaphragma sellae. Această durere este mediată de ramurile nervului trigemen, care inervează meningele [69, 70].

**Patologia traumatică cerebrală** este deseori asociată cu fotofobia. Traumatismul cranio-cerebral acut cauzează deplasarea, iritarea sau lezarea structurilor intracraniene senzitive, ceea ce provoacă cefaleea și fotofobia (7-19 zile după traumatism), aceasta din urmă fiind manifestă și în perioada tardivă [70].

**Blefarospasmul** este o distonie locală asociată cu contracții involuntare ale musculaturii orbiculare care poate dura până la câteva minute. Cauza este necunoscută, însă se consideră că este provocată de dezechilibrul dintre procesele de excitație/inhibiție în căile reflexului de clipire ale trunchiului cerebral [70, 71, 72, 73].

În cadrul unui studiu în care au fost incluși pacienții cu blefarospasm s-a observat o agravare a blefarospasmului la 80% dintre pacienți în timpul șofatului, vizionării televizorului, cititului la o lumină puternică [74].

În cadrul unui alt studiu au fost incluși 30 de pacienți cu migrenă, 30 de pacienți cu blefarospasm și 30 de pacienți din grupul de referință. S-a constatat că pacienții cu blefarospasm și cei cu migrenă au fost la

fel de sensibili la lumină și ambele grupuri de pacienți aveau o fotofobie mai accentuată decât în grupul de referință [75].

***Paralizia supranucleară progresivă (PSP)*** este asociată cu fotofobia, care este simptomul distinctiv în diagnosticul diferențial al PSP și al degenerescenței corticobazale [76]. În studiul comparativ al PSP și boala Parkinson, pacienții cu PSP prezentau mai frecvent fotofobie (13 din 16 pacienți vs. 6 din 14) [77].

***Patologia psihiatrică.*** Fotofobia deseori se asociază cu agarofobia. Pacienții cu agarofobie frecvent poartă ochelari întunecați, simțindu-se mai relaxați în întuneric, lumina provocându-le anxietate. Conform datelor unui studiu, nivelul de sensibilitate la lumină a acestor pacienți este în limitele normei [78, 79]. Unele patologii afective sezoniere sînt tratate prin fototerapie, însă există puține studii care relevă conexiunea dintre depresie și fotofobie. Unii autori susțin că fotofobia este specifică și pacienților cu neurastenie, depresie bipolară, depresie sezonieră. Pacienții cu schizofrenie, din contra, se expun la lumină fără niciun disconfort [79]. Este oare fotofobia un simptom nonorganic?

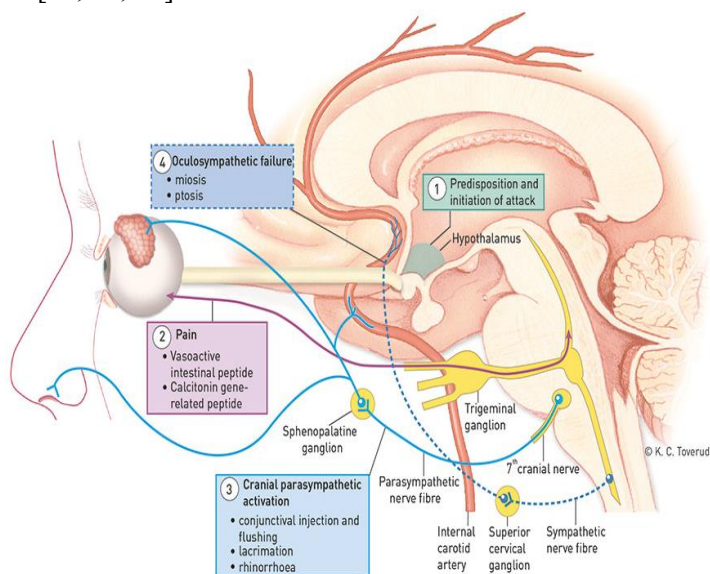
Migrena și blefarospasmul se considerau maladii funcționale. S-a stabilit însă că fotofobia se poate asocia cu migrena, blefarospasmul, PSP, depresia și anxietatea, acestea avînd un substrat anatomic și fiziologic [80, 81].

### **Inervația trigeminală nociceptivă**

Fotofobia este strîns legată de senzația algică. Nervul trigemen și nucleii săi sînt mediatorii primari nociceptivi. Fibrele senzitive ale nervului trigemen își au terminațiunile nervoase în mușchii dilatator și constrictor ai irisului, deci se consideră că vasodilatația asociată de reflexele trigemeno-pupulare este factorul – trigger al reflexelor fotopupulare durabile. Constricția irisului este dependentă de intensitatea luminii; la momentul cînd aceasta devine neconfortabilă, apar mișcări alternante, neregulate, de constricție și de dilatare ale irisului. Acest fenomen este numit „hippus”; apare ca rezultat al activării simultane și antagoniste a reflexelor pupulare simpatice și parasimpatice. Fenomenul de „hippus” nu întotdeauna este asociat de disconfort. Din păcate, acest factor este

dificil de măsurat utilizate ca măsuri obiective de disconfort vizual [59].

Fibrele aferente în porțiunea oftalmică a ganglionului nervului trigemen transmit informația nociceptivă de la globii oculari (*Fig.3*). Conjunctiva, corneea, sclera și uveea (irisul, corpul ciliar, coroida) sînt dens inervate de fibrele nociceptive ale nervului trigemen. Stimulii dureroși din aceste regiuni (exemplu: erozia corneeană, uveitele) cauzează fofobia. Retina însă nu are inervație senzitivă, ceea ce explică absența durerii în decolare de retină, corioretinită, neuroopticopatia ischemică anterioară [73, 74, 75].



**Fig. 3. Inervația trigeminală nociceptivă.**

Nervul optic conține fibre trigeminale aferente (nu în interiorul său, dar din cadrul vaselor sangvine și tunicilor, ceea ce explică senzația de durere în neurita optică) [75].

Mușchii oculomotori primesc inervație nociceptivă aferentă în cadrul nervilor cranieni (NC) III, IV și VI. Vasele sangvine ale orbitei au inervație senzitivă trigeminală, cauzînd durerea în sindromul fisurii orbitale superioare și inflamația orbitei [74].

**Inervația autonomă.** Ochiul și orbita au o inervație vegetativă abundentă, care este în interferență cu ramurile nervului trigemen. Neuronii ganglionului trigeminal sînt atît senzitivi, cît și efectori. Cînd sînt activați de stimuli nociceptivi, ei eliberează o serie de mediatori, inclusiv peptida asociată genei calcitonina și oxidul nitric. Acest feedback pozitiv stă la baza reflexului trigeminal-vascular, prin care survine o dilatare a vaselor craniene după un stimul nociceptiv [74, 75].

Reflexul trigeminal-autonom este multisinaptic, implicînd activarea nucleilor salivator superior și Edinger-Westphal de către colateralele nucleului trigeminal caudal. Fibrele nucleului salivator superior activează efectorii parasimpatici în ganglionul pterigopalatin, care produce vasodilatare, și în ganglionul ciliar, care provoacă lacrimație. Fibrele nucleului Edinger-Westphal mediază constricția pupilei. Reflexele trigemino-vascular și trigeminal-autonom stau la baza congestiei conjunctivale, lacrimației și durerii periorbitale în migrenă și cefaleea cluster, care, de regulă, sînt asociate cu fotofobia [73, 74].

Orbita are și o inervație simpatică abundentă. Nervii ciliari scurți includ fibre simpatice pentru vasele orbitei, pe cînd nervii ciliari lungi pentru inervația pupilei. Stimularea ganglionului cervical superior cauzează durerea, pe cînd blocada lui farmacologică produce ameliorarea stării generale la pacienții cu durere facială severă. Aceasta explică rolul inervației simpatice în durerea somatică [30, 75].

În cadrul unui studiu, 6 pacienți cu fotofobie severă au fost supuși procedurii de blocadă a ganglionului cervical superior. Toți pacienții incluși în studiu au remarcat atenuarea durerii și a fotofobiei [80].

**Reflexul de clipire** se consideră ca o reacție de răspuns la stimularea corneei sau a feței, care poate fi indusă și de stimuli vizuali, auditivi și somatosenzoriali.

Reflexul de clipire este relevant pentru fotofobie: atît fotofobia provoacă accelerarea clipirii, cît și unele patologii precum paralizia supranucleară progresivă, blefarospasmul, care se manifestă prin clipirea sporită și închiderea involuntară a pleoapelor, asociate cu fotofobia [80, 81].

Această interacțiune (fotofobia provoacă clipitul exagerat; clipitul exagerat provoacă fotofobia) ne sugerează ideea că există o interferență între câteva căi reflexe ale clipitului, cel puțin în ce privește fotofobia [80, 81].

Reflexul corneean de clipire începe cu fibrele amielinice aferente de la ramurile ciliare ale nervului oftalmic care fac sinapsă în nucleul trigeminal caudal (primul centru senzorial în SNC care mediază senzația de durere de la regiunea capului). Reflexul de clipire supraorbital implică fibre aferente mixte (mielinice și amielinice), care fac sinapsă cu nucleul trigeminal caudal (NTC) și nucleul trigeminal senzitiv principal. Reflexul de clipire poate fi obținut și la stimularea ramurilor nervului facial [82, 83]. Reflexul de clipire provocat de lumină antrenează căile vizuale, inclusiv retina, nervul optic, nucleul olivar pretectal. El este consensual, multisinaptic și are o durată mai lungă decât celelalte reflexe de clipire. Reflexul de clipire indus de o stimulare tactilă sau electrică converge în cornul trigeminal dorsal și porțiunea laterodorsală a formațiunii reticulare. Sînt, de asemenea, conexiuni directe între nucleul senzitiv principal al n. trigemen și nucleul olivar pretectal, direct spre n. Facial [84, 85].

### **Perceperea luminii și fotofobia**

Stimulul de bază al fotofobiei este lumina, deci în mecanismul fotofobiei sînt antrenate căile conductoare de percepție a lumini. Fotofobia poate fi prezentă și în afara actului vizual, ceea ce confirmă prezența acestora la pacienții orbi, care suferă de migrenă sau blefarospasm [86].

Conurile și bastonașele transmit stimulul luminos prin neuronii bipolari și celulele amacrine la celulele ganglionare ale retinei, care părăsesc orbita prin nervul optic. O mare parte din aceste fibre ajung la nucleul geniculat lateral al talamusului, apoi la cortexul occipital rezultînd actul vizual [86, 87].

O altă parte din fibre ajunge la nucleul olivar pretectal, care prin fibrele eferente din nucleul Edinger-Westphal participă la constricția pupilară și la acomodare. A 3-a parte din fibre traversează spre nucleul suprachiasmatic, pentru a regla ritmul circadian [75].

Recent, a fost identificată o categorie aparte de fotoreceptori, numiți celule ganglionare retiniene intrinseci fotosenzitive (IPRGCs). Ele conțin fotopigmentul melanopsină în loc de rodopsină [85, 86]. IPRGCs de-

tectă lumina (într-un mod independent de imagine) și proiectează semnalul luminos pe nucleii olivator pretectal și suprachiasmatic [85, 87].

Celulele ganglionare retiniene intrinseci fotosenzitive sînt considerate mai importante decît conurile și bastonașele în stabilirea ritmului circadian [88]. Aceste celule sînt prezente în retină (~1-3% din celulele ganglionare), fiind identificate și în iris [89, 90].

Deci, ochiul poate fi fotosensibil într-un mod necunoscut pînă acum.

### **Patogeneza fotofobiei**

Unele studii recente elucidează căile de conducere a fotofobiei, care sînt în interconexiune și interferență. Două căi sunt veritabile și a treia este probabilă, posibil unele din ele urmînd să fie descoperite [85, 87].

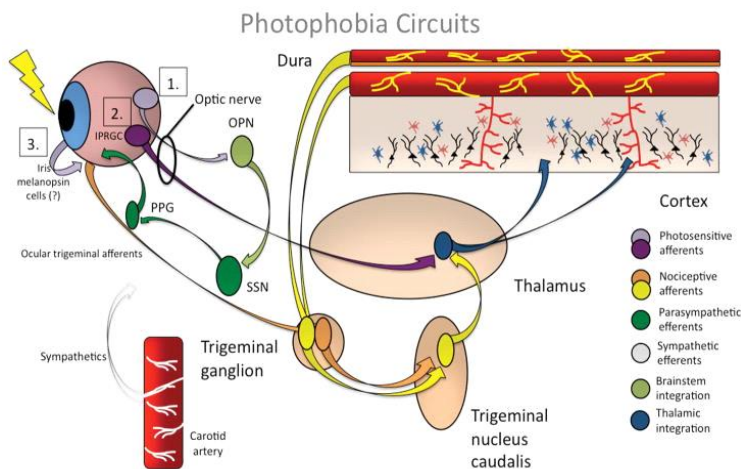
Okamoto et al. au înregistrat activitatea neuronilor în nucleul trigeminal caudal (NTC) la șobolanii anesteziați, în timp ce acționau asupra lor cu o sursă de lumină. Autorii au observat că expunerea la lumină sporea rata de activare a neuronilor NTC, deci respectiv și un răspuns nociceptiv la lumină (sau fotofobie). Acest fenomen poate fi abolit prin injectarea soluției de lidocaină în ganglionul trigeminal [80, 90].

De asemenea, prin injectarea lidocainei în nucleul salivar superior (NSS) sau injectarea vasoconstrictoarelor în globul ocular s-a demonstrat că în fenomenul de fotofobie și vasodilatație oculară sînt implicate căile eferente parasimpatice.

*Figura 4* reprezintă calea conductoare care începe de la fotoreceptorii retinei (conuri, bastonașe sau IPRGCs) și care activează nucleul caudal superior; ca rezultat apare vasodilatarea la nivelul ochilor și activarea neuronilor nociceptivi din cadrul vaselor sangvine [90, 91].

Celulele ganglionare proiectează semnalele luminoase pe nucleul olivar pretectal (OPN), activînd nucleul salivator superior (SSN), care prin ganglionul pterigopalatin produce vasodilatarea oculară și activarea căilor trigeminale aferente, care, la rîndul lor, făcînd conexiunea cu corpurile celulelor în ganglionul trigeminal, se proiectează pe nucleul trigeminal, caudal, talamus și cortex.

Celulele ganglionare retiniene fotosenzitive intrinseci (IPRGCs) se proiectează direct pe neuronii talamici care, de asemenea, primesc semnale nociceptive craniene.



**Fig. 4. Circuitul fotofobiei.**

Neuronii talamici se activează la stimuli nociceptivi și luminoși și se proiectează difuz în cortexul senzitiv și de asociație [92, 93, 94].

Nosedá et al. au identificat o cale conductoare total diferită de cea precedentă [95]. La injectarea unui marker viral în globul ocular, cercetătorii au fost surprinși descoperind că populația celulelor ganglionare IPRGCs face o conexiune directă în nucleii talamici, neasociată cu actul vizual. În plus, ei au înregistrat un răspuns la stimularea nociceptivă.

Convergența căilor aferente trigeminale și retiniene în aceiași neuroni talamici are ca rezultat interpretarea senzației luminoase ca senzație de durere [95, 96].

Acești neuroni pot fi numiți „neuroni ai fobofobiei”. Ei se proiectează în multiple regiuni corticale, inclusiv cea vizuală, somatosenzitivă, asociativă. Există o conexiune reciprocă între talamus și acești neuroni care formează o unitate talamo-corticală [95].

## Sistemul melanopsinic

Este format din celule ganglionare ale retinei, care conțin fotopigmentul melanopsina, activat direct de lumină, fără implicarea fotoreceptorilor.

Aceste celule ganglionare fotosenzitive intrinseci (IPRGCs) au următoarele funcții:

Detectă lumina.

Combină fotoreacția directă melanopsin-mediată cu stimulii parveniți de la conuri și bastonașe.

Sînt în conexiune cu diencefalul și mezencefalul [95, 97].

Concomitent, sistemul melanopsinic mediază ritmul circadian și reflexele fotomotorii pupilare.

Datorită descoperirii sistemului melanopsinic se poate explica păstrarea ritmului circadian normal, păstrarea parțială a reflexelor fotomotorii pupilare și prezența fotofobiei la pacienții orbi (orbirea cauzată de afectarea fotoreceptorilor) [90, 96, 97].

Aceste celule ganglionare cu melanopsină sînt mai puțin afectate în neuropatiile optice mitocondriale moștenite, precum neuroopticopatia Leber și atrofia optică cu transmitere dominantă [91, 93]. În aceste maladii inițial sînt afectate celulele ganglionare, care se proiectează prin fasciculul maculo-papilar, cu apariția de scotom cecocentral, afectarea vederii cromatice urmată de atrofia nervului optic. Totuși, la acești pacienți se păstrează reflexele fotopupilare, ritmul circadian și fotosupresia secreției de melatonină [97].

În glaucom, celulele ganglionare cu melanopsină sînt afectate selectiv, preponderent cele din fasciculul arcuat. La pacienții cu glaucom este dereglat ritmul circadian, este inhibată secreția melatoninei induse de lumină și sînt compromise reflexele fotomotorii pupilare [97, 98].

IPRGCs se consideră generatorii fotofobiei la pacienții cu migrenă [98]. Ele răspund la fotostimulare direct, prin depolarizare, sau în direct, în combinație cu stimulii generați de fotoreceptori. Lor le revine un procent foarte mic din celulele ganglionare (3000 din 1,5 milioane de celule retiniene ganglionare). IPRGCs sînt mai concentrate în regiunea parafoveolară și la periferia nazală a retinei [98, 99].

Ca și celelalte celule ganglionare, IPRGCs utilizează L-glutamatul în calitate de neurotransmițător. De asemenea, ele utilizează polipeptidul activator al adenilatciclazei hipofizare, care este un cotransmițător al



glutamatului pe calea de transmisie retino-hipotalamică [97].

Sînt cîteva subtipuri de IPRGCs, care diferă prin distribuția dendritică în stratul plexiform intern, expresia melanopsinei, tipul răspunsului fiziologic la lumină [98].

### **Melanopsina și fototransducția**

Fotoreacția melanopsinei este diferită de cea a opsinei din conuri și bastonașe. Melanopsina are o sensibilitate spectrală maximă de aproximativ 480 nm, care corespunde spectrului albastru al luminii vizibile. Datorită IPRGCs se formează o conexiune între sistemul melanopsinic (neformator de imagine) și cel fotoreceptor (formator de imagine).

Bastonașele și conurile cu pigment verde și roșu răspund la factorul luminos excitînd IPRGCs, pe cînd conurile albastre, din contra, le inhibă [94]. În condițiile unei iluminări slabe sau la întuneric, bastonașele mențin potențialul de acțiune din IPRGCs. Cînd intensitatea luminii crește, semnalele de la conurile roșii și verzi cauzează depolarizarea IPRGCs [97].

Fotoreacția directă mediată de melanopsină începe peste cîteva milisecunde de la momentul excitării conurilor și se menține pe toată durata iluminării.

IPRGCs fac sinapsă și cu celulele amacrine dopaminergice ale retinei, care sînt implicate în mecanismele adaptării la lumină [95].

Axonii IPRGCs părăsesc retina în cadrul nervului optic și se proiectează în regiuni cerebrale bine determinate: nucleul (nc.) suprachiasmatic, nc. geniculat lateral, nc. olivar pretectal, zona subparaventriculară ventrală, nc. ventrolateral preoptic etc. [97].

### **Funcțiile sistemului melanopsinic**

IPRGCs și conexiunile sale cerebrale constituie un sistem care contribuie la varietatea fotoreflexelor neformatoare de imagine: ritmul circadian, supresia secreției de melatonină, modularea somnului de lumină și reflexele fotomotorii pupilare. Proiectîndu-se în zonele cerebrale, IPRGCs devin pace-maker circadieni prin tractul retino-hipotalamic [97].

### **Reflexele fotopupilare**

IPRGCs formează conexiune directă cu nucleul olivar pretectal al mezencefalului; acest nucleu se proiectează pe nucleul Edinger-Westphal care

transmite fibre eferente spre ganglionul ciliar. Ele preiau desfășurarea reflexelor fotopupilare în cazul cînd nu se includ fotoreceptorii. Această descoperire a generat o viziune nouă în mecanismul fotoreflexelor pupilare.

În condiții fotopice stimularea cu lumină roșie produce mioză tranzitorie, mediată preponderent de conuri prin activarea transsinaptică a IPRGCs. Stimularea cu lumină albastră produce o mioză stabilă, mediată primar de fotoactivare intrinsecă a IPRGCs [98, 99].

Descoperirea sistemului melanopsinic a schimbat unele viziuni în fiziologia și patofiziologia vederii. Corijarea sistemului melanopsinic poate fi aplicată în managementul unor patologii oftalmologice, neurologice și psihiatrice. Spre exemplu, expunerea la lumină albastră poate recupera ritmul circadian la pacienții cu cataractă, pe cînd protejarea selectivă de acest spectru poate reduce fotofobia la pacienții cu migrenă [80].

### **Fotofobia și nervul optic**

Este oare fotofobia independentă de fototransducția retiniană? Dolgonos et al. au studiat reflexul de clipire trigeminal prin stimularea nervului supraorbital la șobolani. Autorii au pornit de la faptul că lumina potențează (crește amplituda) reflexul de clipire trigeminal, însă au fost surprinși că efectul dat persistă chiar și după secționarea nervului optic, fiind deconectate orice transmisii ale semnalelor luminoase de la ochi [68, 69, 70]. Autorii presupun că celulele ganglionare „asociative” au proprietatea de a activa nociceptorii trigeminali atît direct în orbită, cît și indirect prin fluxul sangvin ueval [92].

O altă ipoteză a fost expusă în urma descoperirii recente a fotoreceptorilor melanopsinici în iris [80,85], unde celulele ganglionare fotosensibile intrinseci evită retina și nervul optic, activînd nociceptorii din interiorul sau exteriorul globului ocular.

Deci, sînt cel puțin două, posibil trei căi prin care lumina din ochi poate activa circuitul fotofobiei: prin conuri și bastonașe, prin IPRGCs și prin celule melanopsinice ganglionare în afara retinei [93].

Probabil, căile aferente trigeminale intraoculare sînt direct activate de cele extraretiniene. Prezența globilor oculari este strict necesară pentru producerea fotofobiei, fapt confirmat prin dispariția acestora la enucleația globilor oculari [96].

## TRATAMENTUL FOTOFOBIEI

Deseori rezolvarea problemei tratamentului fotofobiei la pacienții cu migrenă le revine neurooftalmologilor, ceea ce provoacă unele neclarități. Există oare un tratament eficient al fotofobiei? Cele expuse în literatură reprezintă rapoarte de cazuri clinice și doar câteva studii efectuate pe un număr mic de pacienți.

### **Unele aspecte ale filtrelor spectrale**

În fotofobia provocată de degenerescență de conuri sînt folosite cu succes lentilele cu filtre spectrale roșii [100, 101, 102], pe cînd în migrenă ele sînt absolut ineficiente, din contra, exacerbează fotofobia [102, 103]. Unele filtre spectrale sînt folosite cu succes în migrenă [100, 101].

Good et al. [103] au ajuns la concluzia că filtrele spectrale FL-41, de culoare roz, reduc frecvența atacurilor migrenoase, reduc intensitatea fotofobiei în timpul crizei migrenoase și între crize. Filtrele spectrale FL-41 filtrează 80% din spectrul de lungime scurtă de undă, ameliorînd starea pacienților cu fotofobie [103, 104, 105].

### **Eficiența lentilelor spectrale în pofilaxia fotofobiei**

#### **Transmisia**

Cînd lumina traversează lentila ochelarilor, o parte din ea este reflectată de suprafața anterioară a lentilei, o parte e absorbită sau dispersată de substanța lentilei, și o altă parte este reflectată de partea posterioară a lentilei. Procentul de lumină incidentă care trece complet prin lentilă cu lungimea de undă dată este transmisia luminii vizibile pentru această lungime de undă.

Coeficientul de transmisie și lungimea de undă ne oferă informația necesară despre proprietățile lentilelor spectrale [106, 107]. Coeficientul de transmisie luminoasă a lentilei este dependent de distribuția spectrală a puterii luminoase. În limita spectrului vizibil (de la 380 pînă la 780 nm) transmisia depinde de distribuția spectrală a luminii zilei și de sensibilitatea relativă a ochiului în anumite condiții fotopice, ceea ce reprezintă transmisia luminoasă.

Transmisia radiației ultraviolete (UV) și infraroșii (IR) este de obicei interpretată ca media de transmisie într-un interval spectral anumit. O acoperire antireflectantă de calitate înaltă poate diminua reflexiile cu aproximativ 0,5% de pe fiecare suprafață a lentilei, sporind transmisia totală a lentilei până la 99% [107].

Lentilele spectrale se deosebesc după culoare și sînt marcate cu un număr, care indică transmisia luminoasă. Lentilele spectrale cu transmisia înaltă (75%-85%) se folosesc de obicei în calitate de decor sau accesoriu. Cele cu transmisia de 50% sînt de regulă prea întunecate pentru a fi folosite în încăpere, însă insuficient de întunecate pentru a fi folosite eficient în calitate de ochelari de soare. Din această cauză utilizarea lor este mai rară [107].

### **Metode de prelucrare spectrală a lentilelor**

De regulă, sînt folosite trei proceduri pentru colorarea lentilelor. Lentilele din plastic de obicei se colorează prin cufundarea lor într-un colorant fierbinte hidrosolubil. Acest colorant penetrează uniform suprafața lentilei, oferindu-i culoare și transmisie. Astfel se poate aplica orice culoare.

Pentru a obține diferite nuanțe ale unei culori, se scufundă doar o parte din lentilă în colorant sau se scufundă succesiv în diferite culori.

Culoarea poate fi înlăturată complet prin fierberea lentilei în soluție de alcool. Este importantă rezistența colorantului la abraziune.

Lentilele de sticlă se colorează prin adăugarea unei substanțe chimice în sticlă topită. Transmisia lentilei variază în dependență de grosimea ei, deci această metodă de colorare nu este valabilă pentru lentilele cu putere mare de refracție [107]. Lentilele colorate pentru corecția miopiei cu o mare putere dioptrică sînt mai întunecate la periferie decît în centru, pe cînd cele pentru corecția hipermetropiei sînt mai întunecate în centru decît la periferie, ceea ce poate provoca disconfort pacientului.

Unele lentile de sticlă sînt colorate prin aplicarea unui strat de acoperire pe ambele suprafețe ale lentilei. Acest înveliș constă dintr-un strat de sticlă colorată sau oxid de metal, care este aplicat prin folosirea pompei de vacuum [107, 108]. Astfel, lentila este uniform colorată pe toată

suprafața ei și transmisia nu variază în dependență de grosimea și puterea dioptrică a lentilei.

Stratul de colorant este moale, de aceea se aplică încă un strat subțire de alt material, de obicei fiind utilizat fluoridul de magneziu, care are un rol antiabraziv. Chiar și acest strat protector este destul de subțire și poate fi ușor înlăturat. Și fluoridul de magneziu le redă ochelarilor o nuanță purpurie sau albastră, ceea ce nu este acceptat de unii pacienți.

Nuanțele argintii sau de cupru în combinație cu stratul-oglină pot fi aplicate atât pe lentile de sticlă, cât și pe cele de plastic folosind pompa de vacuum. Fiind aplicate pe lentile de sticlă sau plastic colorate, acestea reduc și mai mult transmisia. Spre exemplu, o lentilă cu transmisia 20% pe care s-a aplicat un strat de oglindă cu 40% transmisie va avea transmisia medie de 8% [107, 108].

### **Ochelarii de soare și vizibilitatea**

Ochelarii de soare se caracterizează prin transmisie de lumină și culoare. Transmisia luminii vizibile trebuie să fie astfel încât luminozitatea obiectelor din câmpul de vedere să fie în zona de confort (350-2000 candel/m<sup>2</sup>(cd/m<sup>2</sup>)), unde cd/m<sup>2</sup> este unitatea de luminozitate. Când luminozitatea depășește acest nivel, adesea apare senzația de orbire.

S-a observat că persoanele tinere preferă lumina mai slabă, pe când cele mai în vârstă pot tolera un nivel mai înalt de luminozitate [107].

Lentilele de soare standard au transmisia de 15-25% și sînt, de regulă, bine tolerate. Prin purtarea ochelarilor de soare se pierde contrastul la vizualizarea unui obiect întunecat pe fundalul cerului luminos. Ochelarii de soare, de asemenea, pot fi folosiți pentru a menține vederea nocturnă, după perioade prelungite de expunere la soare.

După 2-3 ore de expunere la soare poate întîrzia atât începutul adaptării la întuneric, cât și timpul necesar pentru adaptare la vederea nocturnă. Ochelarii de soare cu o transmisie mai mică de 15% simulează vederea nocturnă, pe când cei cu transmisia mai mare de 35% se consideră ineficienți. Este contraindicată folosirea ochelarilor cu transmisia lentilei mai mică de 80% la conducerea automobilului în timpul nopții [107].

Deși lentilele colorate rezolvă problema reflecțiilor de la faruri prin absorbția luminii lor, ele scad considerabil vizibilitatea obiectelor de la marginea drumului (de exemplu, un pieton). Dacă pacientul poartă ochelari și acuză senzație de orbire de la lumina farurilor, se recomandă aplicarea unui strat antireflexiv [107, 108].

### Culoarea lentilelor

Culoarea lentilelor trebuie aleasă astfel încât să nu compromită vizualizarea semnelor de circulație și vederea cromatică.

**Lentilele gri neutre** sînt preferabile datorită transmisiei constante a luminii în spectrul vizibil (*Figura 5*).

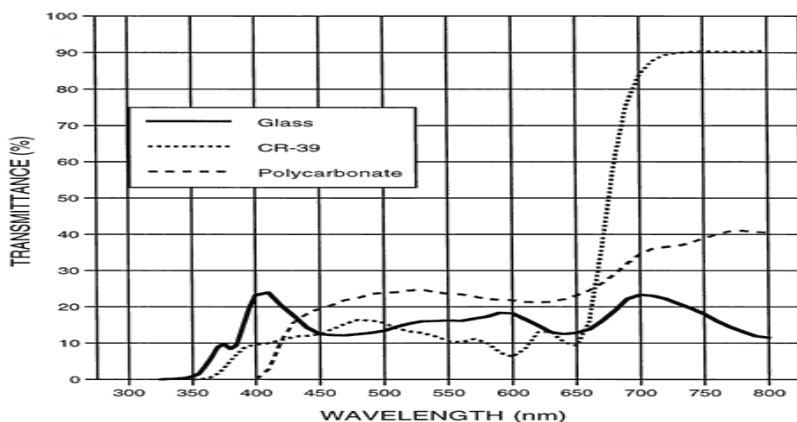
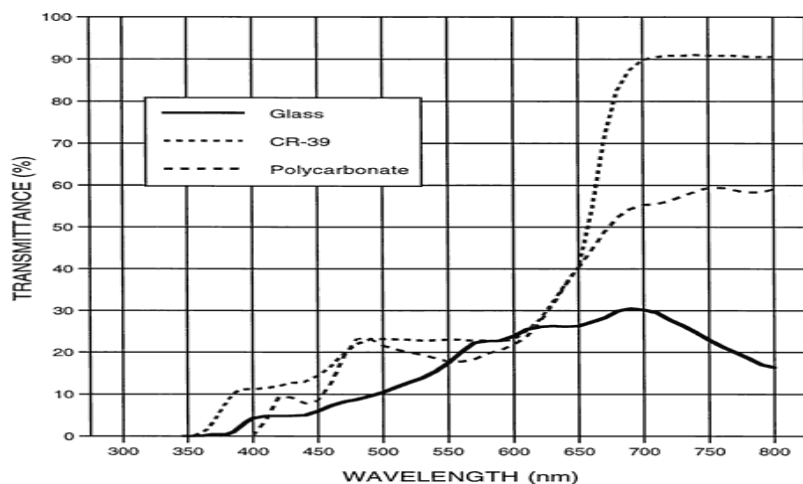


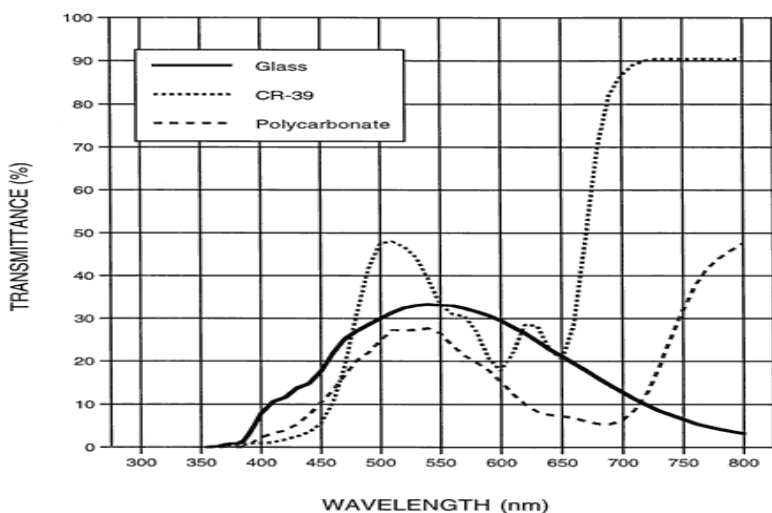
Fig. 5. Curbele de transmisie pentru lentilele de sticlă, CR-39 și plastic de culoare gri.

**Lentilele maro și verzi** sînt de asemenea preferabile pentru ochelarii de soare. Lentilele maro, care absorb selectiv spectrul albastru al luminii vizibile (*Figura 6*), creează impresia subiectivă de contrast, întunecînd cerul albastru față de obiectele vizualizate. Această culoare este benefică și pentru persoanele cu acromazie.

Lentilele de culoare verde (*Figura 7*) asigură transmisia maximă în porțiunea verde a spectrului vizibil, ceea ce corespunde sensibilității spectrale maxime a ochiului uman. Totuși, lentilele de culoare verde nu sînt recomandate persoanelor cu acromazii, din cauza limitării spectrului de culori vizibile [107, 108].



**Fig.6. Curbele de transmisie pentru lentilele de sticlă, CR-39 și plastic de culoare maro.**



**Fig.7. Curbele de transmisie pentru lentilele de sticlă, CR-39 și plastic de culoare verde.**

## **UTILIZAREA TOPICĂ A SOL. TIMOLOL 0,5% (COLIR OFTALMIC) ÎN TRATAMENTUL MIGRENEI**

Actualmente, patofiziologia migrenei este încă în proces de studiu și teoriile existente nu răspund la o serie de întrebări. Diversele ipoteze ale mecanismului patogenetic explică varietatea remediilor medicamentoase utilizate în abordarea terapeutică a migrenei.

Tratamentul migrenei constă în cel abortiv sau acut (terapia simptomatică) și cel de prevenire a atacurilor (terapia preventivă sau profilaxia) [109, 110].

Pentru tratamentul profilactic al atacurilor migrenoase se recomandă: blocați  $\beta$ -adrenergici (propranolol și metoprolol), antidepresante (amitriptilina și altele), flunarizina, inhibitorii canalelor de calciu, antiepileptice (acidul valproic și topiramatul sînt de prima alegere) [111].

În ciuda prezenței unei game largi de medicamente utilizate pentru tratamentul și profilaxia migrenei, uneori nu se reușește asigurarea reducerii stabile și esențiale a durerii.

Referitor la unele aspecte patogenetice există două opinii privind structurile care declanșează atacul migrenos: trunchiul cerebral sau scoarța cerebrală [110].

Conform primei ipoteze, sub impactul factorilor declanșatori exogeni (lumină intensă, zgomot, traume craniocerebrale minore) sau endogeni (hipoglicemie, stres), care suprasolicită sistemul nervos central al pacientului cu migrenă (cu o sensibilitate crescută indusă genetic), se produce o suprasolicitare a mecanismelor trunchiului cerebral, care în mod fiziologic modulează nocicepția cerebrală. Se produce activarea nucleului locus coeruleus cu eliberare excesivă de noradrenalină, precum și activarea nucleului dorsal al rafeului cu creșterea eliberării de serotonină [112, 113].

Neuromediatorii eliberați prin proiecțiile căilor monoaminergice la nivel cortical determină, inițial, o scurtă fază de hiperemie în microcirculația corticală la nivelul lobului occipital ipsilateral, urmată de o scădere a debitului sangvin local, care se propagă spre lobul frontal [114].

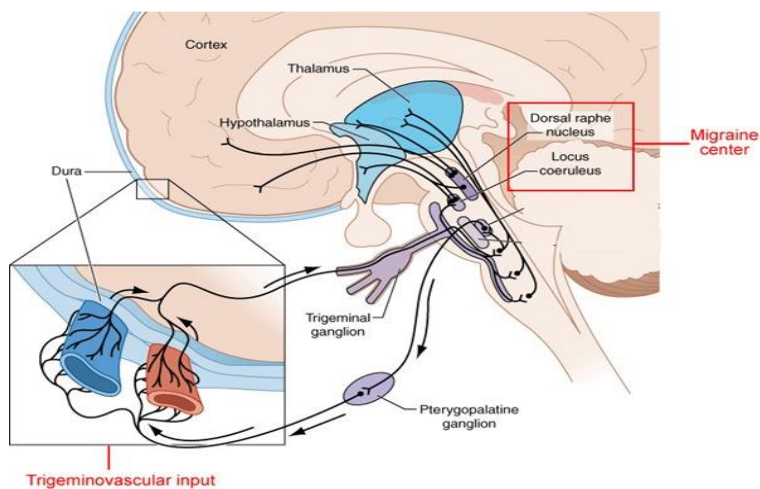


Scăderea debitului sangvin local cu aproximativ 20% determină o suferință neuronală focală, cu expresii clinice diferite, rezultând aura migrenoasă [114].

Concomitent, la nivelul lobului occipital, sub influența descărcărilor în trunchiul cerebral, se produce o scădere a activității neuronale, o depresie electrică, ce se propagă similar cu fenomenul oligemic („spreading cortical depression”), fenomen care stă la baza manifestărilor aurei neurologice în migrenă [114].

În opinia altor autori, în extensia fenomenului neuronal cortical se depolarizează terminațiile nervoase trigeminale care înconjoară vasele piale, determinând eliberarea locală a substanței P și a peptidului calcitonin-geică dependent.

Aceste peptide produc vasodilatația cu creșterea permeabilității vasculare și extravazarea proteinelor, favorizează sinteza tromboxanilor de către macrofagi, activează limfocitele, degranulează mastocitele cu eliberare de histamină, rezultând o inflamație aseptică neurogenă și algogenă [115, 116].



**Fig. 8. Mecanismele patofiziologice ale migrenei.**

Transmiterea antidromică a influxului nervos, printr-un mecanism încă nedeterminat, produce o nouă depolarizare cu eliberare de noi neuropeptide, acesta fiind elementul de extensie a fenomenelor inflamatorii locale [115, 117, 118].

În procesele complexe de vasodilatație și inflamație neurogenă un rol important revine serotoninei atât de origine centrală (nucleul dorsal al rafeului), cât și de origine periferică, întrucât locus coeruleus, prin proiecțiile sale asupra măduvei dorso-lombare, stimulează glanda suprarenală cu eliberare secundară de catecolamine, care mediază agregarea plachetară, eliberînd serotonina și astfel potențînd fenomenul de vasodilatare centrală [117].

Receptorii 5-HT<sub>2B</sub>/5-HT<sub>2C</sub>, cu o largă răspîndire în substanța cerebrală, care par a declanșa criza migrenoasă, favorizează eliberarea de oxid nitric cu rol vasodilatator și de inițiere a „inflamației neurogene aseptice” prin eliberarea peptidului legat de gena calcitoninei [118].

În ultimii ani tot mai frecvent se utilizează blocantele  $\beta$ -adrenergice în tratamentul de prevenție a atacurilor migrenoase [110, 111, 119]. Blocantele  $\beta$ -adrenergice acționează prin stabilizarea de serotonină la nivel intrasynaptic în neuronii serotoninergici. Antagoniștii beta-adrenergici (beta-blocantele) au fost descoperiți de James Black în 1962 în Marea Britanie. Beta-blocantele sînt un grup de medicamente care au în comun acțiunea antagonistă și competitivă asupra receptorilor  $\beta$ -adrenergici.

Mecanismul de acțiune al beta-blocantelor este eterogen, deocamdată insuficient elucidat și cu diferențe importante între reprezentanții grupului. Ca principiu de bază, beta-blocantele antagonizează stimularea adrenergică a receptorilor  $\beta$ -adrenergici într-un mod competitiv.

Receptorii  $\beta_1$  sînt situați preponderent la nivelul cordului (miocard, nodul sinoatrial, sistemul de conducere ventricular) și rinichilor. Receptorii  $\beta_1$  mediază efectele catecolaminelor asupra miocardului. Receptorii  $\beta_2$  se găsesc în musculatura netedă a vaselor sangvine și a arborelui bronșic, în mușchii scheletului. Receptorii  $\beta_3$  sînt situați în adipocite și în cord [110, 111].

În orice țesut numărul receptorilor poate să scadă datorită sti-

mulării cronice (down-regulation) sau poate să crească în urma administrării cronice de beta-blocante (up-regulation). Mecanismul de up-regulation poate explica de ce întreruperea bruscă a beta-blocantelor provoacă tahicardie de rebound și mărește incidența ischemiei și a infarctului miocardic [119, 120].

Blocarea receptorilor  $\beta_1$  va determina:

- scăderea frecvenței cardiace;
- scăderea contractilității miocardului;
- scăderea vitezei de conducere prin nodul sinoatrial și atrio-ventricular;
- scăderea automatismului;
- scăderea consumului miocardic de oxigen;
- inhibarea eliberării de renină la nivelul aparatului juxtaglomerular și astfel
- scăderea activității sistemului renină-angiotensină-aldosteron.

Blocarea receptorilor  $\beta_2$ , în anumite situații, determină creșterea rezistenței vasculare periferice și scăderea presiunii arteriale. Prin blocarea receptorilor  $\beta_2$  se produce și bronhoconstricția, ceea ce cauzează creșterea rezistenței în căile aeriene, îndeosebi la bolnavii cu boli reactive respiratorii [119, 120].

#### **Efectele utilizării beta-blocantelor:**

- Efectul antiischemic
- Efectul antihipertensiv
- Efectul antiaritmie
- Efectul metabolic
- Activitatea simpatomimetică intrinsecă.

#### **Farmacocinetică**

**Beta-blocantele cu liposolubilitate ridicată** (propranololul, metoprololul și timololul) sînt rapid și complet absorbite la nivelul tractului gastrointestinal, dar sînt metabolizate, îndeosebi la nivelul ficatului. Astfel ele au o biodisponibilitate redusă atunci cînd se administrează oral (diferența dintre doza activă oral și cea injectată este mare) și prezintă variații individuale mari ale concentrației plasmatice. Metabolizarea hepatică a beta-blocantelor liposolubile este independentă de lega-

rea acestora de proteinele plasmatică, ceea ce diferă de majoritatea medicamentelor, metabolizarea hepatică a acestora implicând doar forma liberă [119, 120].

**Compuși slab liposolubili** (atenololul) se absorb mai greu la nivelul tractului gastrointestinal, dar sînt mai puțin metabolizați la nivel hepatic. Biodisponibilitatea lor este mare, iar concentrațiile plasmatică prezintă variații individuale relativ mici. Aceste medicamente se elimină în proporție mare în urină, în formă neschimbată. Ele trebuie utilizate cu atenție la pacienții cu insuficiență renală. Timpul de înjumătățire este relativ scurt pentru majoritatea beta-blocantelor, dar durata efectului este mai lungă decît o justifică timpul de înjumătățire. Unii metaboliți își păstrează activitatea biologică, dar aceasta nu are de obicei implicații importante [119, 120].

**Indicațiile terapeutice ale beta-blocantelor:**

- Managementul sindroamelor coronariene acute
- Aritmii ventriculare sau alte aritmii
- Hipertensiune arterială
- Blocarea perioperatorie a receptorilor  $\beta$ -adrenergici
- Tratamentul intraoperator al ischemiei miocardice
- Glaucom
- Sincope neurocardiogene
- Prevenirea activității excesive a sistemului nervos simpatic
- Pregătirea preoperatorie a hipertiroizienilor
- Tratamentul migrenelor.

**Contraindicații absolute:**

- Bloc atrio-ventricular de grad mare
- Bradicardia severă
- Insuficiență cardiacă severă, decompensată
- Bronhospasm sever
- Depresie severă.

**Contraindicații relative:**

- Boala pulmonară obstructivă fără activitate bronhospastică

- Bolile vasculare periferice
- Diabetul
- Astmul și hipotensiunea pot fi contraindicații relative la pacienții la care beneficiul administrării de beta-blocante depășește riscul apariției efectelor adverse [119, 120].

La administrarea sistemică a Timololului s-a constatat o ameliorare a durerilor în timpul atacurilor migrenoase și scăderea frecvenței acestora [109, 110, 119, 120].

Chiam P.J. prezintă cazul clinic al unui pacient cu migrenă asociată cu defecte în câmpul vizual, care au dispărut la administrarea topică a sol. Timolol 0,5% 1 pic. x 2 ori/zi în ambii ochi în timpul crizei migrenoase [121].

Ishikawa H. et al. au descris cazul clinic al unei paciente de 4 ani, care suferea de migrenă cu component oftalmoplegic, asociată cu pareză oculomotorie recurentă. Pacienta prezenta la internare o ptoză recurentă pe stînga, asociată cu diplopie și oftalmoplegie internă, care a dispărut peste cîteva zile. La examinarea electroencefalografică, dopplerografia vaselor cerebrale și tomografia computerizată cerebrală nu au fost depistate schimbări. La administrarea topică a sol. Timolol 0,25% 1 pic. x 2 ori/zi în ambii ochi a dispărut oftalmoplegia, s-a redus considerabil frecvența atacurilor migrenoase și durata acestora [122].

J. Bhagey et al. prezintă alt caz clinic al unei paciente de 64 de ani cu migrenă cronică asociată cu dureri retroorbitale și fotofobie. În cazul acestei paciente tratamentul cu preparate antimigrenoase nu a fost eficient. Între timp s-a stabilit diagnosticul de hipertensiune oculară, care nu figura anterior, și s-a indicat administrarea topică a sol. Timolol 0,5% 1 pic. x 2 ori/zi în ambii ochi, permanent. În dinamică, această pacientă timp de 18 ani nu a mai avut atacuri migrenoase [123].

Timololul este blocantul receptorilor  $\beta$ -adrenergici și este indicat în tratamentul glaucomului. Preparatul micșorează tensiunea intraoculară prin scăderea producerii de umoare apoasă, relaxarea mușchiului dilator al pupilei ca rezultat al inhibiției activității simpatice la nivelul ocular [124].

Beta-blocantele sistemice: Propranolol, Metoprolol, Timolol, Atenolol și Nadolol au fost utilizate ca preparate profilactice pentru prevenirea atacurilor migrenoase. Administrarea sistemică de Propranolol și Timolol s-a dovedit a fi eficientă. Mecanismul de acțiune a beta-blocanților în atacul migrenos este de stabilizare intrasynaptică a serotoninei la nivelul neuronilor serotoninergici în trunchiul cerebral [110, 111].

## RECOMANDĂRI

1. În cazul pacienților cu migrenă este necesar examenul oftalmologic pentru evidențierea modificărilor oculare legate de această afecțiune.
2. Evitarea de către pacienții cu migrenă a luminii fluorescente cu predominarea spectrului albastru, precum și vizualizarea habituală a imaginilor cu dungi alternante alb-negru.
3. Evitarea folosirii de către pacienții cu migrenă a ochelarilor de soare cu sticlă întunecată, pentru a preveni dezadaptarea și mai precară la lumină.
4. Folosirea lentilelor fotocromatice de culoare galbenă și verde cu scopul de a reduce fotofobia și de a preveni atacul migrenos provocat de lumina puternică.
5. Instilarea, în lipsa contraindicațiilor, a sol. Timolol 0,5% la debutul primelor semne prevestitoare ale durerii, poate fi eficientă în abolirea crizei migrenoase.

## STUDII DE CAZ PENTRU REALIZAREA PRACTICĂ

**Pacienta A, în vârstă de 39 ani,** acuză cefalee frecventă (cu intensitate de 7 puncte) localizată în regiunea fronto-temporală preponderent pe stânga, de caracter pulsatil.

Orice efort fizic intensifica cefaleea. Durerile de cap se agravează la stres, somn insuficient, oboseală, mirosuri puternice, lumini intense, zgomot, lucru fizic, mișcări ale capului, la schimbări meteorologice. Ultimele 6 luni au apărut fosfene, micropsii, metamorfopsii cu 20 minute înainte de apariția cefaleei. În timpul atacului bolnava preferă o odaie întunecoasă cu repaus la pat, acuză: fotofobie, fonofobie, greață, vomă, tinitus (în urechea dreaptă), scăderea vederii, parestezii. În ziua adresării a observat orbire totală la ochiul sting, care a durat 2 minute.

**Pacienta A., 33 de ani.** Migrenă episodică rară, catamenială, cu aură vizuală sub formă de fosfene și scotoame intermitente.

Accesele migrenoase ale pacientei începeau cu aura vizuală, care se prelungea timp de 10-20 de minute, fiind urmate de cefalee unilaterală, greață, vomă, slăbiciune generală, fotofobie și fonofobie. În perioada de 3 luni, din cele 4 atacuri migrenoase, au fost stopate 3 atacuri prin instilarea a câte 1 pic. sol. Timolol 0,5% în ambii ochi în timpul aurei migrenoase. În atacul care nu a fost stopat, intensitatea cefaleei a scăzut de la 8 puncte până la 2-3 puncte (după Scala Vizuală Analogică). Pacienta se adresează pentru consultații repetate în fiecare lună, continuând tratamentul în caz de necesitate.

**Pacientul B., 26 de ani.** Migrenă episodică rară, cu aură vizuală sub formă de vedere în mozaic, scotoame intermitente.

Pacientul suferă de migrenă timp de 11 ani. Ultimul acces de migrenă a survenit spontan și a debutat cu cefalee pulsatilă, cu dureri retrobulbare, care iradiau în ureche și mandibulă. Cefaleea era însoțită de greață și vomă repetată. În acest caz era imposibilă administrarea orală a preparatelor antimigrenoase.

Pacientul a acceptat participarea la studiu și a administrat sol. Timolol 0,5% în ambii ochi în timpul atacului migrenos. Din 8 atacuri



desfășurate în perioada studiului, 6 au fost stopate instilînd cîte 1 picătură sol. Timolol 0,5% în ambii ochi doar o singură dată. În cazul celorlalte două atacuri, istilarea sol. Timolol 0,5% în ambii ochi a scăzut intensitatea cefaleei de la 7 puncte SVA pînă la 2 puncte SVA. Pacientul se adresează pentru consultații repetate peste fiecare 3 luni, continuînd tratamentul în caz de necesitate. Reacții adverse ale preparatului nu au fost înregistrate.

## BIBLIOGRAFIE

1. The International Classification of headache disorders, 3rd edition. In: Cephalalgia, 2013, vol. 33, nr. 9, p. 629-808.
2. Lipton R.B. et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. In: Neurology, 2007, vol. 68, p. 343-349.
3. Stovner L.J. et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 193-210.
4. Stovner L.J. et al. Epidemiology of headache in Europe. In: European Journal of Neurology, 2006, vol. 13, p. 333-345.
5. Evans R.W., Lipton R.B., Silberstein S.D. The prevalence of migraine in neurologists. In: Neurology, 2003, vol. 61, p. 1271-1272.
6. Henry P. et al. Prevalence and clinical Characteristics of migraine in France. In: Neurology, 2002, vol. 59, p. 232-237.
7. Wiendels N.J. et al. Chronic frequent headache in the general population: prevalence and associated factors. In: Cephalalgia, 2006, vol. 26, p. 1434-1442.
8. Moldovanu I. et al. The prevalence of headache disorders in the Republic of Moldova: a population-based study. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 673-678.
9. Moldovanu I., Odobescu S. Migrena cronică asociată cu tulburări vegetative craniene segmentare. În: Acta Neurologica Moldavica. Iași, România, 2004, Vol. 12, No. 1, p. 71-74.
10. Scher A.I. et al. Risk factors for headache chronification. In: Headache, 2008, vol. 48, p. 16-25.
11. Bigal M.E., Lipton R. Concepts and mechanisms of migraine chronification In: Headache, 2008, vol. 48, nr. 1, p. 7-15.
12. Moldovanu I., Dodick D., Odobescu S. Cefaleele, algiile faciale și cervicale. Monografie, Chișinău, Editura centrală, 2007, 522 p.
13. Odobescu S. Migrena cronică și sistemul nervos vegetativ. Chișinău, 2011, 175 p.
14. Odobescu S. Particularitățile stării funcționale a sistemului trigeminal la pacienții cu migrenă cronică și migrenă frecventă investigați prin potențiale evocate somato-senzoriale trigeminale. În: Medicină alternativă: fiziologie clinică și metode de tratament, Revistă Științifico-Practică. Chișinău, 2011, Vol. 16, p.14-27.
15. Rotaru L. ș.a. Asimetria ventriculilor cerebrali laterali la pacienții cu migrenă cronică. Studiu clinic și neuroimagic. În: Anale științifice, 2010, vol. 3, nr. XI, p. 448-453.
16. Odobescu S. Tulburările comorbide frecvente și impactul cefaleelor asupra vieții cotidiene a pacientului în migrena episodică și cronică. În: Anale

- științifice ale USMF „N. Testemițanu”. Chișinău, 2010, ediția XI, Vol. 3, p. 453-464.
17. Welch K.M. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. In: Headache, 2005, vol. 45, Suppl. 1, p. 25-32.
  18. Bigal M.E., Lipton R.B. Modifiable risk factors for migraine progression. In: Headache, 2006, vol. 46, p. 1334-1343.
  19. Lashley K.S. Patterns of cerebral integration indicated by scotomas of migraine. In: Arch Neurol. Psychiatry, 1941, vol. 46, p. 331-339.
  20. Leão A.A.P. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. In: J. Neurophysiol., 1944, vol. 7, p. 359-390.
  21. Vincent M.B., Hadjikhani N. Migraine aura and related phenomena: beyond scotomata and scintillations. In: Cephalalgia, 2007, vol. 27, p. 1368-1377.
  22. Ringeisen A.L., Harrison A.R., Lee M.S. Ocular and orbital pain for the headache specialist. In: Curr. Neurol. Neurosci. Rep., 2011, vol. 11, nr. 2, p. 156-163.
  23. Moskowitz M.A. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. In: Neurology, 1993, vol. 43, p.16-20.
  24. Belcastro V. et al. Palinopsia in patients with migraine: a case-control study. In: Cephalalgia, 2011, vol. 31, p. 999-1004.
  25. Goadsby P.J. Recent advances in the diagnosis and management of migraine. In: BMJ, 2006, vol. 332, p. 25-29.
  26. Dodick D.W. Review of comorbidities and risk factors for the development of migraine complications (infarct and chronic migraine). In: Cephalalgia, 2009, vol. 29, p. 7-14.
  27. Lai T.H., Fuh J.L., Wang S.J. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. In: J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, vol. 80, p. 1116-1119.
  28. Tood J. et al. «Benign» Imaging Abnormalities in children and adolescents with headache. In: Headache, 2006, vol. 46, p. 387-398.
  29. Rotaru L. Asimetria ventriculară în cadrul asimetriei anatomice și funcționale a creierului. Revista al literaturii. În: Medicină alternativă: fiziologie clinică și metode de tratament, Revistă Științifico-Practică, vol. 16, 2011, p. 58-66.
  30. Curca C. et al. Ophthalmic manifestations of chronic migraine. În: Curierul medical, 2014, vol. 57(2), p. 79 -83.
  31. Curca C. Retrobulbar pain in migraine – differential diagnosis with other pathologies. În: Curierul medical, 2015, vol. 58(1), p. 44 - 48.
  32. Cooney B.S. et al. Frequency of magnetic resonance imaging abnormalities in patients with migraine. In: Headache. 1996, vol. 36, p. 616-621.
  33. Goadsby P.J. Pathophysiology of migraine. In: Neurol. Clin., 2009, vol. 27, p. 335-338

34. Kuller L.H. et al. White matter hyperintensity on cranial magnetic resonance imaging: A predictor of stroke. In: *Stroke*, 2004, vol. 35, p. 1821-1825.
35. Mathew N.T., Kailasam J., Seifert T. Clinical recognition of allodynia in migraine. In: *Neurology*, 2004, vol. 63, p. 848-852.
36. Sarchielli P. et al. Functional 1H-MRS findings in migraine patients with and without aura assessed interictally. In: *Neuroimage*, 2005, vol. 24, p. 1025-1031.
37. Denuelle M. et al. Brainstem and hypthalamic activation in spontaneous migraine attacks. In: *Cephalalgia*, 2004, vol. 24, p. 775-814.
38. Schmitz N. et al. Attack Frequency and Disease Duration as Indicators for Brain Damage in Migraine. In: *Headache*, 2008, vol. 48, nr. 7, p. 1044-1105.
39. Barbanti P. et al., Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. In: *Cephalalgia*, 2002, vol. 22, p. 256-259.
40. Kurth T. et. al. Migraine and risc of cardiovascular disease in women. In: *Jama*, 2006, vol. 296, nr. 3, p. 283-291.
41. Agostoni E. et al. Migraine and Stroke. In: *Neurol Sci*, 2004, suppl. 3, p. 123-125.
42. Sawaya R. et al. Reversible homonymous hemianopia secondary to occipital lobe seizures. In: *Seizure*, 2014, vol. 23, nr. 10, p. 915-917.
43. Lipton R.B. et al. A self-administered screener for migraine in primary care: The ID Migraine validation study. In: *Neurology*, 2003, vol. 61, p. 375-382.
44. Peres M. Epidemiology of migraine. In: *The atlas of migraine and other headaches*, 2009, p. 41.
45. Rozen T.D., Fishman R.S. Cluster headache in the United States of America: demographics, clinical characteristics, triggers, suicidality, and personal burden. In: *Headache*, 2012, vol. 52, p. 99-113.
46. Martinez A. et al. Retinal nerve fibre layer thickness measurements using optical coherence tomography in migraine patients. In: *Br. J. Ophthalmol.*, 2008, vol. 92, nr. 8, p. 1069-1075.
47. Tan F.U. Retinal nerve fiber layer thickness is unaffected in migraine patients. In: *Acta Neurol. Scand.* 2005, vol. 112, nr. 1, p. 19-23.
48. Gipponi S. et al. Reduction in retinal nerve fiber layer thickness in migraine patients. In: *Neurol. Sciences*, 2013, vol. 34, nr. 6, p. 841-845.
49. Corbett J.J. et al. The neurologic evaluation of patients with low-tension glaucoma. In: *Invest. Ophthalmol*, 1985, vol. 26, nr. 8, p.1101-1104.
50. Cursiefen C. et al. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. In: *Am. J. Ophthalmol*, 2000, vol. 129, nr. 1, p.102-104.

51. Астахов Ю.С. и др. Значение мигрени как фактора риска развития первичной открытоугольной глаукомы. В: Офтальмологические ведомости, 2010, т. 3, № 2, стр. 1116.
52. Renu A. et al. Current Concepts in the Pathophysiology of Glaucoma. In: Indian Journal of Ophthalmology, 2009, vol. 57, nr. 4, p. 257 - 266.
53. Ribhi H. et al. Primary Open-Angle Glaucoma: Diagnostic Approaches and Management. In: Journal of the National Medical Association, 2009, vol. 101, nr. 1, p. 46-50.
54. Bendelic E., Curca C. et al. Durerile oculare în timpul crizei migrenoase la pacienții cu migrenă. În: Materialele Congresului I al Oftalmologilor din Republica Moldova cu participare internațională. Ediția I. Chișinău, 2014, 25-27 septembrie, p. 110-111.
55. Evans R.W. al. The use of questions to determine the presence of photophobia and phonophobia during migraine. In: Headache, 2008, vol. 48, p. 395-397.
56. Odobescu S. Tulburările comorbide frecvente și impactul cefaleelor asupra vieții cotidiene a pacientului în migrena episodică și cronică. În: Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”. Chișinău, 2010, ediția XI, Vol. 3, p.453-464.
57. Choi J.Y. et al. Usefulness of a photophobia questionnaire in patients with migraine. In: Cephalalgia. 2009, vol. 29, p. 953-959.
58. Drummond P.D., Woodhouse A. Painful stimulation of the forehead increases photophobia in migraine sufferers. In: Cephalalgia, 1993, vol. 13, p. 321-324.
59. Vanagaite J. et al. Light-induced discomfort and pain in migraine. In: Cephalalgia, 1997, vol. 17, p. 733-741.
60. Trobe J.D. Photophobia in anterior visual pathway disease. In: J. Neuroophthalmol., 2002, vol. 22, p. 1-2.
61. Schmidt T.M., Chen S.K., Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. In: Trends Neurosci, 2011, vol. 34, p. 572-580.
62. Chronicle E.P., Mulleners W.M. Visual system dysfunction in migraine: a review of clinical and psychophysical findings. In: Cephalalgia, 1996, vol. 16, p. 525-535.
63. Loewenfeld I. The Pupil: Anatomy, Physiology, and Clinical Applications. Detroit: Wayne State University Press, 1993, 1200 p.
64. Fine P.G., Digre K.B. A controlled trial of regional sympatholysis in the treatment of photo-oculodysnia syndrome. In: J. Neuroophthalmol., 1995, vol. 15, p. 90-94.
65. Burstein R., Cutrer M.F., Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruit-

- ment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. In: *Brain*, 2000, vol. 123, nr. 8, p. 1703-1709.
66. Nosedá R. et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. In: *Nature Neuroscience*, 2010, vol. 13, p. 239-245.
  67. Kanski J.J., Bowling B. *Synopsis of Clinical Ophthalmology*. Butterworth-Heinemann Ltd, 2013, 456 p.
  68. Raftopoulos R. et al. OCT, Visual Function and MRI Measures in Acute Optic Neuritis: Baseline Data from a Clinical Trial. In: *Neurology*, 2014, suppl., p. 2-255.
  69. Hernández Y. et al. Visual Disorders in Optic Neuromyelitis: Report of Two Cases. In: *J. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013, suppl. 3, p. 2.
  70. Barnard S. Other Optic Nerve Conditions. 2013. 9 p.
  71. Pearce J.M. Observations on the blink reflex. In: *Eur. Neurol.*, 2008, vol. 59, p. 221-223.
  72. Curcă C. Fenomenul fotofobiei la pacienții cu migrenă și în patologii oftalmologice. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, 2015, vol. 2(47), p. 69 -73.
  73. Ringeisen A.L., Harrison A.R., Lee M.S. Ocular and orbital pain for the headache specialist. In: *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*, 2011, vol. 11, nr. 2, p. 156-163.
  74. Barbanti P. et al. Unilateral cranial autonomic symptoms in migraine. In: *Cephalalgia*, 2002, vol. 22, p. 256-259.
  75. American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course – Neuro-Ophthalmology, section 5; 2002-2003.
  76. Afshan N.A. et al. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy in a child with optic disk drusen. In: *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 2012, p. 207-209.
  77. Wang Y. et al. A novel rodent model of posterior ischemic optic neuropathy. In: *JAMA ophthalmology*, 2013, vol. 131, nr. 2, p. 194-204.
  78. Pearce J.M. Observations on the blink reflex. In: *Eur. Neurol.*, 2008, vol. 59, p. 221-223.
  79. Schoenfeld M.A. et al. Neural correlates of hysterical blindness. In: *Cerebral Cortex*, 2011, vol. 21, nr. 10, p. 2394-2398.
  80. Fine P.G., Digre K.B. A controlled trial of regional sympatholysis in the treatment of photo-oculodysnia syndrome. In: *J. Neuroophthalmol.*, 1995, vol. 5, p. 90-94.
  81. McCann J.D. et al. A novel mechanism for benign essential blepharospasm. In: *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.*, 1999, vol. 15, p. 384-389.
  82. Esteban A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. In: *Neurophysiol. Clin.*, 1999, vol. 29, p. 7-38.

83. Yates S.K., Brown W.F. Light-stimulus-evoked blink reflex: methods, normal values, relation to other blink reflexes, and observations in multiple sclerosis. In: *Neurology*, 1981. vol. 31, p. 272-281.
84. Pearce J.M. Observations on the blink reflex. In: *Eur. Neurol.*, 2008, vol. 59, p. 221-223.
85. Cummings J.L., Gittinger J.W. Central dazzle. A thalamic syndrome? In: *Arch. Neurol.*, 1981, vol. 38, p. 372-374.
86. Marks L. Brightness and equivalent intensity of intrinsic light. In: *Vision Res.*, 1973, vol. 13, p. 371-382.
87. Do M.T., Yau K.W. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. In: *Physiol. Rev.*, 2010, vol. 90, p. 1547-1581.
88. Schmidt T.M., Chen S.K., Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. In: *Trends Neurosci.*, 2011, vol. 34, p. 572-580.
89. Xue T. et al. Melanopsin signalling in mammalian iris and retina. In: *Nature*, 2011, vol. 479, p. 67-73.
90. Custer P.L., Reistad C.E. Enucleation of blind, painful eyes. In: *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2000, vol. 16, p. 326-329.
91. Do M.T., Yau K.W. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. In: *Physiol. Rev.*, 2010, vol. 90, p. 1547-1581.
92. Chen S.K., Badea T.C., Hattar S. Photoentrainment and pupillary light reflex are mediated by distinct populations of ipRGCs. In: *Nature*, 2011, vol. 476, p. 92-95.
93. Schmidt T.M., Chen S.K., Hattar S. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: many subtypes, diverse functions. In: *Trends Neurosci.*, 2011, vol. 34, p. 572-580.
94. Xue T. Melanopsin signalling in mammalian iris and retina. In: *Nature*, 2011, vol. 479, p. 67-73.
95. Nosedá R., Burstein R. Advances in understanding the mechanisms of migraine-type photophobia. In: *Curr. Opin. Neurol.*, 2011, vol. 4, p. 197-202.
96. Amini A., Digre K., Couldwell W.T. Photophobia in a blind patient: An alternate visual pathway. Case report. In: *J. Neurosurg.*, 2006, vol. 105, p. 765-768.
97. Renna, J.M. et al. Light acts through melanopsin to alter retinal waves and segregation of retinogeniculate afferents. In: *Nature Neuroscience*, 2011, vol. 14, p. 827-829.
98. Kawasaki A., Kardon R.H. Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. In: *J. Neuroophthalmol.*, 2007, vol. 27, p. 195-204.
99. Sawaya R. et al. Reversible homonymous hemianopia secondary to occipital lobe seizures. In: *Seizure*, 2014, vol. 23, nr. 10, p. 915-917.

100. Zaidi F.H. et al. Short-wavelength light sensitivity of circadian, pupillary, and visual awareness in humans lacking an outer retina. In: *Curr. Biol.*, 2007, vol. 17, p. 2122-2128.
101. Rajak S.N. et al. Tinted contact lenses as an alternative management for photophobia in stationary cone dystrophies in children. In: *J. AAPOS*, 2006, vol. 10, p. 336-339.
102. Park W.L., Sunness J.S. Red contact lenses for alleviation of photophobia in patients with cone disorders. In: *Am. J. Ophthalmol.*, 2004, vol. 137, p. 774-775.
103. Good P.A., Taylor R.H., Mortimer M.J. The use of tinted glasses in childhood migraine. In: *Headache*, 1991, vol. 31, p. 533-536.
104. Main A., Vlachonikolis I., Dowson A. The wavelength of light causing photophobia in migraine and tension-type headache between attacks. In: *Headache*, 2000, vol. 40, p. 194-199.
105. Taylor J., Stein J.F. Blue filters can improve migraine symptoms, Dept. Physiology, Anatomy & Genetics, Oxford, 2011, OX1 3PT.
106. Brainard G.C. et al. Sensitivity of the human circadian system to short-wavelength (420-nm) light. In: *J Biol Rhythms*, 2008, vol. 23, p. 379-386.
107. Ophthalmic Optics. Uncut finished spectacle lenses. Fundamental requirements for uncut finished lenses. BS EN ISO 8980:2004.
108. Ophthalmic optics. Spectacle lenses. Fundamental requirements for uncut finished lenses. BS EN ISO 14889:2003.
109. Nieminen T. et al. Ophthalmic timolol: Plasma concentration and systemic cardiopulmonary effects. In: *Scan. J. Clin. Lab. Invest.*, 2007, vol. 67, p. 237-245.
110. Sandor P.S. Prophylactic treatment of migraine with beta-blockers and riboflavin: differential effects on the intensity dependence of auditory evoked cortical potentials. In: *Headache*, 2000, vol. 40, nr. 1, p. 30-35.
111. Limmroth V., Michel M.C. The prevention of migraine: a critical review with special emphasis on beta-adrenoceptor blockers. In: *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, vol. 52, nr. 3, p. 237-243.
112. Moulton E.A., Becerra L., Borsook D. An fMRI case report of photophobia: activation of the trigeminal nociceptive pathway. In: *Pain*, 2009, vol. 145, p. 358-363.
113. Malecaze F.J. et al. Abnormal activation in the visual cortex after corneal refractive surgery for myopia: demonstration by functional magnetic resonance imaging. In: *Ophthalmology*, 2001, vol. 108, p. 2213-2218.
114. Burton H. Somatic sensation from the eye. In: Hart WM, editor. *Adler's Physiology of the Eye*. St. Louis: Mosby Year Book, 1992, p. 71-100.
115. Vanagaite Vingen J., Stovner L.J. Photophobia and phonophobia in tension-type and cervicogenic headache. In: *Cephalalgia*, 1998, vol. 18, p. 313-318.



116. Irimia P. et al. Unilateral photophobia or phonophobia in migraine compared with trigeminal autonomic cephalalgias. In: Cephalalgia, 2008, vol. 28, p. 626-630.
117. Goadsby P.J. Pathophysiology of migraine. In: Neurol. Clin., 2009, vol. 27, p. 335-338.
118. Nosedá R. et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. In: Nature Neuroscience, 2010, vol. 13, p. 239-245.
119. Rapoport A.M. Acute treatment of migraine: established and emerging therapies. In: Headache, 2012, vol. 52, p. 60-64.
120. Silberstein S.D. Preventive migraine treatment. In: Neurol. Clin., 2009, vol. 27, nr. 2, p. 429-443.
121. Chiam P.J. Topical beta-blocker treatment for migraine. In: Int Ophthalmol. 2012, vol. 32, nr.1, p. 85-88.
122. Ishikawa H. et al. A pediatric case of ophthalmoplegic migraine with recurrent oculomotor nerve palsy. In: Jpn. J. Ophthalmol., 2000, vol. 44, nr. 5, p. 576.
123. Bhagey J., James B. Topical timolol prevented migraine attacks. In: Eye (Lond). 2004, vol. 18, nr. 7, p. 751.