

Desencadenantes migrañosos y habituación del potencial evocado visual. Definiendo subgrupos de pacientes *

Migraine triggers and habituation of visual evoked potentials. Defining subset of patient *

**Trabajo Presentado en las XIV Jornadas de Investigación de la Clínica Universitaria Reina Fabiola- Octubre de 2017*

Lisicki M¹, Ruiz Romganoli E², Piedrabuena R², Giobellina R², Schoenen J¹, Magis D¹.

Introducción:

Identificar subgrupos específicos de pacientes dentro del espectro clínico de la migraña podría ayudar a personalizar el tratamiento de la misma. Definir perfiles de pacientes según su relación entre las características clínicas y los biomarcadores neurofisiológicos sería de suma importancia y es en gran medida un ámbito inexplorado. Los ataques de migraña pueden ser desencadenados por distintos factores, entre los cuales el estrés, los cambios hormonales, el ayuno y la falta de sueño son los mayormente asociados.¹ Los desencadenantes de la migraña no forman parte de los criterios diagnósticos, pero pueden caracterizar subgrupos de pacientes.² La deficiente habituación a los estímulos visuales repetidos es una característica neurofisiológica comúnmente encontrada en las cohortes de migraña, sin embargo, no se puede demostrar en todos los pacientes y no se ha reproducido en todos los estudios.³ Se puede suponer que los pacientes con diferentes perfiles de habituación pueden diferir por rasgos fenotípicos, como los desencadenantes de las crisis.

Por ello nos propusimos estudiar qué asociación existe entre los desencadenantes del ataque de migraña y la habituación de los potenciales evocados visuales (PEV).⁴

Objetivos:

Definir perfiles clínico-fisiológicos en pacientes con migraña a través de la relación entre desencadenantes de dolor y habituación a potenciales evocados visuales.

Materiales y métodos:

Dos investigadores (ML - ERR) entrevistaron 25 pacientes con migraña sin aura (ICHD-3 beta 1.1, edad media 26.3 +/- 6 años, 80% mujeres). Se les indicó que proporcionararan respuestas afirmativas o negativas a una lista de desencadenantes potenciales elaborados de acuerdo con los resultados de un estudio epidemiológico.¹ Los desencadenantes posibles fueron estrés, ayuno, dormir menos, dormir más, disparadores hormonales, cambios climáticos, alimentos, alcohol, perfumes/olores fuertes, luces brillantes, humo, ejercicio físico y actividad sexual. Después de la entrevista, se registraron PEV de 6 bloques consecutivos, cada uno con 100 estímulos y se midió la pendiente de habituación entre N1-P1 en forma promediada. La adquisición del PEV fue con dos electrodos OZ y FZ (activo y referencial) obteniéndose 600 estimulaciones a una frecuencia temporal de 3.1 Hz y una frecuencia espacial de 14' (4). Se determinó el promedio lineal para cada uno de los 6 bloques secuenciales de 100 estímulos cada uno.

La pendiente media de habituación de N1-P1 de los seis bloques se comparó entre los

sujetos que respondieron positivamente o negativamente a cada desencadenante utilizando el test de Mann-Whitney U. La significancia de p fue $<0,05$ a dos colas. Utilizamos SPSS para Windows (versión 20.0, IBM Corp, Armonk, NY) para estadísticas y Prism versión 6.00 para Windows (GraphPad Software, La Jolla, California, EE.UU.) para gráficos. Todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación en Salud de la Institución (Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina)

Resultados:

El número medio de desencadenantes por paciente fue de $4,52 \pm 1,42$. Siendo los más comunes el estrés, ayuno y dormir menos (76 %, 72% y 64% respectivamente). La pendiente media de habituación difiere significativamente ($p=0.009$) entre pacientes que informaron estrés como desencadenante de migraña (0.042 ± 0.05 -déficit de habituación-) y sujetos que no lo hicieron (-0.007 ± 0.02 -habituación conservada-). La relación inversa entre el estrés como desencadenante y la falta de habituación fue independiente del número total de desencadenantes, que no difirió entre el estrés " sí " (4.789 ± 1.134) y el estrés " no " (3.667 ± 1.966 , $p = 0,22$). No encontramos diferencias significativas en la pendiente media de habituación para el resto de los desencadenantes.

Conclusiones:

El subgrupo de pacientes con migraña en los que el estrés no es un desencadenante de dolor, puede diferir de la mayoría de los pacientes por su perfil fisiopatológico y, posiblemente, genético.⁵ De forma aislada, no se ha demostrado que tener una habituación preservada o deficiente sea útil hasta ahora para las decisiones terapéuticas. Sin embargo, si los hallazgos de este pequeño estudio piloto pueden ser replicados en una muestra más grande y se puede obtener cierta información sobre el mecanismo subyacente se podrían desarrollar enfoques terapéuticos novedosos y mejor orientados basados en la fisiopatología..

Introduction:

Identifying specific subsets of patients within the widespread clinical spectrum of migraine could help in developing a beneficial migraine treatment approach. The possibility of such categorization combining clinical features

with accessible para-clinical tests remains quasi unexplored. Migraine attacks can be triggered by different factors, among which stress, hormonal changes, fasting, and lack of sleep are the most frequently referenced.¹ Migraine triggers are not part of the diagnostic criteria for migraine, but they may characterize subgroups of patients.² Also, deficient habituation to repeated stimulations is a neurophysiological feature commonly found in migraine cohorts, however it cannot be demonstrated in all patients and has not been reproduced in all studies.³ One may thus assume that patients with different habituation profiles might differ by phenotypic features, such as attack triggers. Therefore, we analyzed the visual evoked potentials habituation (VEP)⁴ profile in relation to the report of migraine triggers during a head-to-head, semi-structured interview, which preceded the neurophysiological recordings.

Objective:

Define clinical-physiological profiles in patients with migraine through the relationship between pain triggers and habituation to visual evoked potentials.

Subjects and methods:

Twenty-five migraine without aura patients (ICHD-3 beta 1.1, mean age 26.3 ± 6 years, 80% females) who underwent (VEP)⁴ recordings were interviewed face to face by two of the investigators (ML and ERR) about their migraine triggers. They were instructed to provide yes or no answers to a list of potential triggers drawn according to the results of a large epidemiological study.¹ The list included stress, not eating, sleeping less, sleeping more, hormonal triggers, weather changes, food, alcohol, perfumes/strong odors, bright lights, smoke, physical exercise and sexual activity. Pattern reversal VEPs were registered after the interview. Recordings were performed within a headache-free interval of at least 72 hours before and after a migraine attack. None of the patients had prophylactic migraine treatment, or any other pharmacological treatment other than the contraceptive pill.

In brief the methodology for VEP acquisition were 600 responses were recorded at Oz (reference: Fz) at temporal and spatial frequencies of 3.1 Hz and 14' respectively (4). The responses were averaged on-line and partitioned into six sequential blocks of 100 epochs. The mean N1-P1 habituation slope over the six blocks was compared between

subjects responding positively or negatively to each trigger using the Mann-Whitney U Test. P values were calculated with the significance level set at $p < 0.05$. We used SPSS for Windows (Version 20.0, IBM Corp, Armonk, NY) for statistics and Prism version 6.00 for Windows (GraphPad Software, La Jolla, California, USA) for figures. All participants provided written informed consent, and the study was approved by the Institution's Ethics in Health Research Committee (Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba, Argentina)

Results:

The mean number of triggers per patient was 4.52 ± 1.42 , the most common being stress, not eating, and sleeping less (76%, 72%, and 64% respectively). The average VEP habituation slope of the sample was positive, indicating a deficient habituation (0.030 ± 0.47). Regarding individual triggers, the mean habituation slope differed significantly between subjects who reported stress as a precipitating factor ($n=19$) (0.042 ± 0.05) and those who did not ($n=6$) (-0.007 ± 0.02) ($p=0.009$). The inverse relation between stress as a trigger and lack of habituation was independent of the total number of triggers, which did not differ between the stress "yes" (4.789 ± 1.134) and stress "no" groups (3.667 ± 1.966 , $p=0.22$). We found no significant difference in mean VEP habituation slope for the remaining trigger categories.

Conclusions:

The subgroup of migraine patients in whom stress is not an attack trigger may differ from the majority of patients by their pathophysiological and, possibly, genetic profile (5). In isolation, having a preserved or deficient habituation has not been shown to be useful till now for therapeutic decisions. However, if the findings of this small pilot study can be replicated in a larger sample and some insight can be gained about the underlying mechanisms, novel, better targeted therapeutic approaches based on pathophysiology might be developed in future.

Bibliografía

1. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2007; 27: 394–402.

2. Peris F, Donoghue S, Torres F, et al. Towards improved migraine management: Determining potential trigger factors in individual patients. *Cephalalgia* 2017; 37:452–463.
3. Magis D, Lisicki M and Coppola G. Highlights in migraine electrophysiology: Are controversies just reflecting disease heterogeneity? *Curr Opin Neurol* 2016; 29:320–330.
4. Lisicki M, Ruiz-Romagnoli E, D'Ostilio K, et al. Familial history of migraine influences habituation of visual evoked potentials. *Cephalalgia*. Epub ahead of print 7 November 2016.
5. Juhasz G, Csepány E, Magyar M, et al. Variants in the CNR1 gene predispose to headache with nausea in the presence of life stress. *Genes, Brain Behav* 2017; 16:384–393.

Palabras claves: ESTRES, ELECTROFISIOLOGÍA, CEFALEA, FACTOR DESENCADENANTES
Keywords: STRESS, ELECTROPHYSIOLOGY, HEADACHE, PRECIPITATING FACTORS

¹ Unidad de cefalea - Liège - Bélgica

² Servicio de Neurología, Clínica Universitaria Reina Fabiola, Universidad Católica de Córdoba, Argentina.

Correspondencia: Emiliano Ruiz Romagnoli.
Clínica Universitaria Reina Fabiola. Oncativo
1248 -X5004FHP- Córdoba, Argentina. e-mail:
emilianoruizomagnoli@gmail.com

