



Patomechanizm migrenowych bólów głowy

Patomechanism of migraine headache

Małgorzata Zgorzalewicz

Katedra Profilaktyki Zdrowotnej Akademii Medycznej im. Karola Macinkowskiego w Poznaniu

Kierownik: prof. dr hab. med. Jacek Wysocki

Streszczenie

Słowa kluczowe: migrena, teorie i hipotezy badawcze, patomechanizm

Bóle głowy, szczególnie migrenowe, są jedną z najczęstszych dolegliwości, która według WHO w sposób istotny wpływa na jakość życia człowieka i powoduje znaczące ograniczenia w jego funkcjonowaniu bio-psycho-splęcznym. Stąd dążenie badaczy do ustalenia patomechanizmu tej choroby. Są różne teorie opisujące przypuszczalny mechanizm powstania napadu migrenowego bólu głowy. Należą do nich: naczyniowa, neuronalna, zapalenia tkanki nerwowej, biochemiczna i ośrodkowa. Niektórzy badacze tworzą hipotezy łączące poszczególne teorie w jedną całość przyczynowo-skutkową. W złożonym mechanizmie przyczyn tej choroby coraz częściej uwzględnia się odkryte mutacje genetyczne. Zainteresowanie badaczy koncentrują się na udziale pnia mózgu, nerwu trójdzielnego oraz naczyń zwłaszcza oponowych w patogenezie migreny. Mimo iż wyniki badań klinicznych prowadzonych z użyciem nowych technik z zakresu neuroobrazowania i neurofizjologii dostarczają stale nowych, interesujących danych, czynniki spustowe i sama kaskada zjawisk w patomechanizmie migreny nie są jeszcze do końca poznane.

Abstract

Key words: migraine, research theories and hypotheses, pathomechanism

One of the most frequent complaints, which, according to WHO, significantly influences on the quality of human life and causes meaningful limitations in his bio-psycho-social functioning are headaches with special attention to migraine. Therefore, it has become the field of special interest of scientists who intend to examine and establish its pathomechanism.

There are various hypothesis describing possible mechanism of migraine headache occurrence. There are: vascular, neuronal, neurogenic inflammation, biochemical and central neural hypothesis. Some researchers present hypotheses connecting particular theories into cause-and result structure. Genetic mutations are gradually included into the complex mechanism of its occurrence. The main interest of researchers is focused on activity of brain stem, trigeminal nerve and vessels, especially meningeal nerves in pathogenesis of migraine. Apart from the fact that results of clinical examinations, which are conducted with the use of new methods in the field of neuroimaging and neurophysiology, provide instantly new and interesting data, initiation factors and a cascade of phenomena in the pathomechanism of migraine have not been recognized and detected yet.

Mimo imponującej liczby badań naukowych w ostatnim czasie etiopatogeneza migrenowych bólów głowy nie została jak dotąd do końca poznana. Istnieją liczne teorie, które próbują wyjaśnić patomechanizm migreny. Każda z nich pozostawia jeszcze wiele elementów, które wymagają ostatecznego wytłumaczenia [1–3]. Dotyczy to w szczególności zaburzeń, które potencjalnie mogą być czynnikami wyzwalającymi napad migreny [4–6]. Stępień [7] uważa, że migrena nadal pozostaje chorobą o niejasnej patofizjologii, której nie umiemy wyleczyć, stąd też mechanizm działania leków w napadzie migreny nie jest do końca wyjaśniony.

Teoria naczyniowa

Mimo upływu lat jest ona ciągle aktualna i wskazuje na istnienie zaburzeń naczynioruchowych w migrenie. Sformułowana została przez Wolffa [8]. Wyróżnił on

3 fazy napadu: skurcz naczyń wewnątrzczaszkowych, następnie ich rozkurcz z nadmiernym tętnieniem w tętnicach zewnątrzczaszkowych oraz – w fazie trzeciej – obrzęk okołonaczyniowy. W okresie aury występować miał skurcz naczyń wewnątrzczaszkowych, powodujący niedokrwienie głównie w obszarze kory potylicznej. U chorego występują wtedy objawy aury wzrokowej. Objawy bólowe wiążą się miały z rozkurczem naczyń powodującym hiperperfuzję oraz obrzęk. Obecnie uważa się, że dodatkowo uwalniane mogą być też peptydy wazoaktywne i bólówórcze (substancja P, peptyd zależny od genu kalcytoniny; (ang. *calcitonin gene-related peptide* – CGRP), co sprzyja powstaniu jałowego zapalenia neurogennego [7, 9].

Wolff sugerował, że u chorych z migreną z i bez aury dochodzi do tych samych zjawisk. U tych ostatnich lokalizacja zmian dotyczy tylko obszarów koro-

wych klinicznie niemych. Podobnego zdania są też Olesen [10] i Hardebo [11], którzy uważają, że ataki migreny przebiegające z aurą i bez mają ten sam patomechanizm. Klinicznie charakteryzują się podobnym czasem trwania dolegliwości bólowych i nasileniem objawów towarzyszących. Zauważają również, że nie każdemu napadowi migreny musi towarzyszyć aura.

Niestety, teoria ta nie wyjaśnia, co jest powodem tego złożonego procesu. Występowanie obniżonego regionalnego przepływu mózgowego wykazano w badaniach tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (ang. *single photon emission computed tomography* – SPECT) w migrenie z aurą. Zmiany te nie korelowały jednak z fazami samego bólu głowy. W czasie trwania aury stwierdzano nawet 50% obniżenie przepływu krwi, co można wiązać z wystąpieniem objawów neurologicznych w migrenie. Było ono największe w okolicy potylicznej mózgu. Zmiany te mogły utrzymywać się też w okresie międzynaпадowym. Natomiast badania perfuzyjne, wykonane u chorych z migreną bez aury, w większości nie wykazywały zaburzeń w przepływie krwi [12–14].

Junik i wsp. [13] oraz Kmieć i wsp. [16] na podstawie badania SPECT mózgu u dzieci i młodzieży z migreną wykazali, że regionalny przepływ był u nich obniżony i niesymetryczny. Lokalizacja ognisk hipoperfuzji pozostawała zgodna ze stroną występowania bólu migrenowego i przeciwstronna do strony aury. Badania pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography* – PET) potwierdzają również zmniejszenie przepływu w granicach 10–35% w korze potylicznej [17]. Stwierdzona oligemia ma charakter uogólniony i nie koreluje z połowicznym charakterem bólu głowy ani jego natężeniem. Badania dopplerowskie nie potwierdziły też sugerowanych zmian w naczyniach. Obserwowano bowiem nie tylko zwolnienie, ale też wzrost szybkości przepływu, który był niezależny od fazy samego bólu głowy [18]. Natomiast Kwiecieński i wsp. [19] stwierdzili u dzieci zarówno z bólami głowy migrenowymi, jak i z napięciowymi, znacznie wyższą prędkość przepływu krwi w tętnicach środkowych mózgu i reaktywność tych naczyń w stosunku do grupy kontrolnej.

Olesen [20] uważa, że należy wiązać zmiany w przepływie w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) z występowaniem rozprzestrzeniającej się depresji korowej (ang. *cortical spreading depression* – CSD; wg Leaó). Oligemia rozpoczyna się w okolicach potylicznych i ciemieniowo-potylicznych, a następnie przesuwa się przez korę mózgu i zatrzymuje na bruzdzie środkowej oraz bocznej. U niektórych chorych może dochodzić do płatów czołowych. Zjawisko to zdaje się odpowiadać za powstanie aury w trakcie migrenowego bólu głowy. Stan ten trwać może kilka godzin. Sam ból

głowy związany jest też z oligemią. Zaburzenia przepływu dotyczą pacjentów z migreną z jak i bez aury [21].

Występowanie u chorego aury wzrokowej wskazuje na swoiste zajęcie układu wzrokowego w migrenie, jakkolwiek wyniki rutynowego badania klinicznego są u tych osób prawidłowe. W badaniach własnych dokonano szczegółowej analizy parametrów zapisu wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW) u dzieci i młodzieży z migreną. Wykazano istotne wydłużenie latencji wraz z towarzyszącą redukcją amplitud głównej składowej P100. Znamienne różnice międzypółkulowe WPW przy braku międzyczynnych sugerowały jednostronny charakter zmian neuronalnych w drodze wzrokowej u tych chorych. Stwierdzono również korelacje pomiędzy czasem trwania choroby i częstością napadów migreny a latencjami WPW. Wykazane zmiany w parametrach tego potencjału można powiązać z uszkodzeniem neuronów w drodze wzrokowej w związku z powtarzającymi się incydentami niedokrwiennymi. Obecność i charakter aury nie wpływały znacząco na obserwowane zmiany w parametrach WPW, co nawiązuje do cytowanych powyżej spostrzeżeń o wspólnej etiologii migreny z aurą i bez aury [22].

Przy zastosowaniu PET wykazano też istotne zmiany unaczynienia w pniu mózgu w trakcie napadu migreny. Dotyczyło to również tworów siatkowatego, substancji szarej okołowodociągowej, jąder szwu i miejsca sinawego oraz pól kojarzeniowych w korze słuchowej i wzrokowej. Ogniska zwiększonego przepływu krwi utrzymywały się u chorego nawet po ustąpieniu napadu migrenowego bólu głowy po podaniu tryptanów. Przypuszcza się również, że powtarzające się zaburzenia naczyniowe wraz z towarzyszącymi zmianami w metabolizmie komórkowym prowadzić mogą do uszkodzenia neuronów w tej okolicy i wiązać się z nieprawidłowym przebiegiem procesów nocycepcji. Istotną rolę odrywa także połączenie pomiędzy neuronami pnia mózgu a korą i naczyniami krwionośnymi na powierzchni czaszki. Ich pobudzenie sprzyja zwiększonemu przepływowi mózgowemu z równoczesnym rozszerzeniem naczyń [17, 23–25]. Eggers [14] sugeruje, że sam napad migreny jest wywołany przez pobudzenie emocjonalne aktywujące jądra szwu, a jego objawy kliniczne są związane z zaburzeniami funkcji układu serotonergicznego.

Badania słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu (SPWPM) umożliwiają neurofizjologiczną ocenę zmian w drodze słuchowej w obszarze od dystalnej części nerwu VIII (potencjał czynnościowy) do śródmózgowia. Z tego powodu są one wykorzystywane jako metoda badawcza u chorych z migreną. W badaniach własnych wykazano znamienne wydłużenie latencji fali III i IV SPWPM, co może być wynikiem

zaburzeń czynności pnia mózgu w obszarze most–śródmózgowie, występujących u dzieci i młodzieży cierpiącej z powodu migrenowych bólów głowy [26].

W ostatnich latach sugeruje się istnienie związku między migreną a udarem mózgu. Ebinger i wsp. [27] podają, że 10–27% udarów niedokrwiennych u młodzieży może być wynikiem migrenowego bólu głowy. Inni autorzy szacują, że u 5–11% chorych w wieku szkolnym, można wykazać taką korelację [28]. Niektórzy wskazują na istnienie współzależności pomiędzy częstością napadów migreny a ryzykiem udaru. U chorych, u których występuje on częściej niż raz na miesiąc, ryzyko wzrasta 9,3-krotnie w stosunku do grupy kontrolnej zdrowych rówieśników [29]. Wöber-Bingöl i wsp. [30] na podstawie piśmiennictwa obejmującego lata 1953–1993 przeanalizowali 18 przypadków udarów migrenowych u dzieci i młodzieży. Jedynie jeden z nich w pełni spełniał kryteria Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (ang. *International Headache Society* – IHS), w pozostałych związek z migreną był jedynie możliwy.

Hipoteza neurogenna (neuronalna)

Hipoteza neuronalna uznaje za źródło bólów głowy istnienie zaburzeń czynności bioelektrycznej mózgu. Leaõ [31] przedstawił w swojej pracy zjawisko postępującego hamowania czynności kory na podstawie badań na zwierzętach doświadczalnych. Fala hamowania rozprzestrzeniała się w czasie 5–60 minut z szybkością 2–3 mm/minutę, powodując tłumienie prawidłowej czynności bioelektrycznej mózgu. Przesuwała się ona poczynając od okolicy potylicznej do czołowej. Klinicznym wykładnikiem zmian mają być objawy aury występujące u chorych z migreną. Zjawisku temu towarzyszy rozszerzenie tętnic opony miękkiej i obrzęk mózgu. Teoria ta nie wyjaśnia, w jaki sposób dochodzi do powstania depresji korowej. Nie tłumaczy też mechanizmu powstawania migreny bez aury [32]. Badania PET i czynnościowego rezonansu magnetycznego, a szczególnie z użyciem programu BOLD (ang. *blood oxygenation level detection* – detekcja poziomu utlenowania krwi), potwierdzają jednak istnienie tego zjawiska [33].

Olesen [13] sugeruje, że wzrost stężenia potasu wyzwała depolaryzację zakończeń nerwowych w naczyniach pajęczynówki, co powoduje rozszerzenie naczyń i pobudzenie nerwów okołonaczyniowych. Natomiast zaburzenia w percepcji bodźców bólowych w układzie nocycyptywnym są powodem dolegliwości bólowych u chorego.

Welch i wsp. [27] uważają, że niskie stężenie magnezu, działające poprzez receptor NMDA (N-metylo-D-asparginowy), powoduje zarówno szerzenie się

depresji korowej, jak i wzrost pobudliwości włókien nerwowych. Dodatkowo powodować może otwarcie kanałów wapniowych i napływ tych jonów do wnętrza neuronu. Sprzyja to ich nadwrażliwości i depolaryzuje błonę komórkową. Badania z użyciem przezczaszkowej stymulacji magnetycznej przeprowadzone u chorych z migreną pokazały czynnościową nadreaktywność w obszarze kory potylicznej odpowiadającej polu 17 wg Brodmana [29, 35]. Podobne wnioski wysunęli Wendorff i wsp. [36] na podstawie oceny częstości występowania odpowiedzi fotonapadowej w badaniu EEG i prowokacji napadów bólów głowy przez czynniki fotogenne u dzieci i młodzieży z migreną. Autorzy sugerują wysoką wrażliwość kory potylicznej na bodźce wzrokowe w tej chorobie, spowodowaną jej zwiększoną uogólnioną pobudliwością.

Opierając się na teorii Leaõ [31], Lance [37, 38] przedstawił swoją koncepcję patofizjologii napadu migrenowego. Sugeruje on związek pomiędzy pobudzeniem układu limbicznego a aktywacją podwzgórza i jąder pnia mózgu. Stwierdzone zaburzenia w krążeniu mózgowym wiąże ze zmianami w noradrenergicznych neuronach pnia mózgu.

Bolay i wsp. [39] wykazują, że możliwe jest w trakcie trwania postępującej fali depolaryzacji pobudzenie nerwu trójdzielnego z następowymi zmianami unaczynienia w pniu mózgu i w tętnicy oponowej środkowej, co sprzyja powstaniu sterylnego zapalenia opon. W ten sposób autorzy łączą dwie koncepcje powstania migreny w jedną całość. Röther [40] sugeruje, że za powstanie aury odpowiedzialne jest wyłącznie zjawisko rozprzestrzenienia się depresji korowej, które nie jest powiązane z zaburzeniami naczyniowymi.

Teoria zapalenia tkanki nerwowej

Teoria ta sugeruje występowanie zapalenia sterylnego (jałowego) jako czynnika wywołującego ból głowy. Zwiększeniu ulega wydzielanie mediatorów zapalnych przez naczynia opon mózgu. Towarzyszy temu pobudzenie nerwów czuciowych, głównie nerwu trójdzielnego w układzie trójdzielno-naczyniowym. Aktywacja zakończeń włókien tego nerwu powoduje wydzielanie substancji prozapalnych i neuropeptydów (substancja P, neurokinina A, CGRP), co sprzyja rozszerzeniu i zwiększeniu przepuszczalności naczyń opon mózgu oraz powstaniu odczynu zapalnego [41]. Obecnie uważa się, że proces ten może prowadzić też do wzrostu wrażliwości receptorów bólu w paśmie rdzeniowym nerwu trójdzielnego. Stąd bodźce te byłyby przewodzone przez wzgórze do kory mózgu, gdzie ból stałby się odczuwalny. Ta teoria nie została ostatecznie potwierdzona u ludzi. Prowadzone są obecnie badania

nad rolę cytokin w powstaniu zapalenia neurogenego u chorych z migreną. Otrzymane wyniki nie są jednoznaczne. Wykazano niskie stężenia interleukiny 4 (IL-4), IL-5, wysokie IL-10 u pacjentów z migreną bez aury. Inni nie stwierdzali zmian w poziomach IL-2 i IL-4 zarówno w okresie między, jak i śródnapadowym. Istotny wzrost IL-6 zaobserwowali Gergont i Kaciński [42] w 1. godzinie migreny u dzieci przy jednoczesnym braku zmian stężenia tej cytokiny prozapalnej w przebiegu bólu typu napięciowego.

Teoria biochemiczna

Teoria biochemiczna związana jest przede wszystkim z metabolizmem serotoniny (5-hydroksytryptaminy, 5-HT), aminy biogennej, pełniącej rolę jednego z neuroprzekazników w obrębie OUN [43]. Serotonina jest magazynowana w jądrach szwu ciągnących się od śródmózgowia do rdzenia przedłużonego. Za pomocą połączeń neuronalnych łączą się one z korą mózgu, z układem limbicznym i z jądrami podkorowymi. Serotonina odgrywa rolę w utrzymaniu napięcia ścian tętnic; zwróć uwagę też połączenia tętniczo-żylnie [44].

Receptory 5-HT zostały podzielone z wykorzystaniem klasyfikacji przedstawionej przez Nomenclature Committee of the Serotonin Club na klasy od 5HT1 do 5HT7 [45]. Serotonina wpływa na korę mózgu za pośrednictwem receptorów 5HT1, 5HT2 na układ naczyniowy oraz na jądro nerwu trójdzielnego za pomocą 5HT1D alfa i beta i 5HT 2B/C, a poprzez 5HT1D i 5HT3 – na układ bólowy [43].

Wykazano związek pomiędzy skurczem naczyń odchodzących od tętnic szyjnych a pobudzeniem receptora 5HT1D. Receptor 5HT3 odgrywa rolę w powstawaniu nudności i wymiotów podczas napadu bólu głowy. Poziom 5-HT pozostaje pod autokontrolą, za którą odpowiedzialny jest receptor 5HT1B/1D hamujący wydzielanie tej aminy [2, 46–48].

W bólach głowy migrenowych dochodzi do istotnych wahań w jej stężeniu. Na dobę przed samym incydem bólowym wzrasta poziom 5HT w płytkach krwi. W trakcie napadu bólowego dochodzi do nadmiernego uwolnienia 5-HT z płytek krwi, co powoduje zmianę napięcia ściany naczyń i wyzwała jego skurcz [34]. Obniżenie jej stężenia w surowicy krwi wywołuje rozkurcz ściany tętnic z jednoczesnym wzrostem jej przepuszczalności dla substancji powodujących obniżenie progu bólowego dla nocycceptorów. W trakcie napadu migreny obserwuje się zwiększone wydalanie z moczem jej metabolitu – kwasu 5 hydroksyaminoindolooctowego, z równoczesnym spadkiem jej stężenia we krwi. W okresie bezbólowym jej stężenia we krwi są prawidłowe. Przedstawiony powyżej patomechanizm umożliwia połączenie teorii naczyniowej z biochemiczną [47–49].

Niestety, nie udało się potwierdzić istnienia korelacji pomiędzy stężeniem 5-HT w surowicy krwi a natężeniem obserwowanego bólu głowy. Wahania w jej poziomie obserwuje się nie tylko w napadzie migreny, ale również w bólach głowy typu napięciowego.

W piśmiennictwie podaje się wiele możliwych przyczyn odpowiadających za nieprawidłowy metabolizm 5-HT. Zalicza się do nich zaburzenia w syntezie samej aminy doprowadzające do powstawania form niestabilnych, nieprawidłowy mechanizm rozpadu czy dysfunkcje receptorowe [43, 50]. Ostatnie prace sugerują także tło genetyczne, warunkujące jej nieprawidłowy metabolizm [47, 48]. Zaburzenia funkcji samych płytek krwi nie są swoiste dla bólów głowy migrenowych. Stąd obecnie uważa się, że migrena nie jest chorobą płytek krwi [51].

Tryptany o działaniu agonistycznym w stosunku do receptorów 5HT1B/1D znalazły zastosowanie w leczeniu napadu migreny. Mechanizm ich działania obejmuje zapobieganie skurczowi naczyń, ale również blokowanie uwalniania neuropeptydów bólotwórczych [43, 50].

Ostatnio podnosi się rolę tlenku azotu (NO) w patomechanizmie migrenowego bólu głowy [43]. Ma on cechy wolnego rodnika, uwalniany jest ze śródbłonna naczyń, a jego działanie wiąże się z rozkurczem mięśni gładkich naczyń. Stępień [48] podaje, że NO jest związany z aktywacją układu trójdzielno-naczyniowego, uwalnianiem histaminy z okołonaczyniowych komórek tucznych zlokalizowanych w oponach, jak również z oddziaływaniem neuropeptydów na śródbłonek naczyniowy i z niedokrwieniem korowym. Sugeruje się jego rolę jako przekaznika w krótko- i długotrwałej aktywacji elektrycznej, w procesach bólowych i w kontroli nad układem współczulnym.

Hipoteza ośrodkowa

Naczynia mózgowe poddane są oddziaływaniu zarówno układu współczulnego, jak i przywspółczulnego [24]. Zasadniczymi neuromediatorami tego pierwszego są noradrenalina oraz neuropeptyd Y. Uwalniane na zakończeniach włókien współczulnych powodują zwężenie naczyń OUN. Z układem przywspółczulnym związane są m.in. następujące neuroprzekazniki: acetylocholina, naczynioaktywny peptyd jelitowy VIP, syntetaza tlenku azotu (NOS). Układ przywspółczulny w zakresie OUN oddziałuje naczynio-rozszerzająco [24, 48].

W piśmiennictwie pojawiają się doniesienia o zaburzeniach układu autonomicznego u chorych z migreną [5, 24]. Odzwierciedlają one obserwowane u pacjentów objawy kliniczne (zaburzenia naczynioruchowe i rytmu serca, nudności, wymioty oraz biegunki) występujące w czasie samego napadu bólu głowy. Sugeruje

się niedoczynność układu współczulnego zarówno w okresie międzynaпадowym, jak i w trakcie trwania dolegliwości bólowych. U chorych w obu opisywanych okresach stwierdza się niski poziom noradrenaliny. Niektórzy autorzy twierdzą, iż w tej chorobie występuje niestabilność układu autonomicznego z narastającą niedoczynnością części współczulnej, a następnie wtórną jej nadwrażliwością [24]. Istotną rolę w patomechanizmie migreny odgrywa również układ trójdzielno-naczyniowy [41]. Obejmuje on włókna przywspółczulne wychodzące z jądra ślinowego górnego do zwoju skrzydłowo-podniebiennego. Tworzą one włókna naczyniowo-rozkurczowe, które unerwiają tętnice mózgu. Aferentne włókna z naczyń krwionośnych poprzez zwój trójdzielny dochodzą do jądra ślinowego, kończąc łuk odruchu trójdzielno-naczyniowego. W procesie antydromowym dochodzi może do uwalniania peptydów wazoaktywnych i bólotwórczych, co sprzyja powstaniu okołonaczyniowego zapalenia neurogennego [4, 46, 49].

Teorie łączące

Hardebo [11] przedstawił koncepcję, zgodnie z którą napad migrenowy powstaje jako efekt współistnienia nadmiernego pobudzenia korowego, reakcji naczyniowej i jałowego zapalenia neurogennego. Według autora, aktywacja kory następuje w związku z genetycznie uwarunkowanym niskim progiem jej pobudliwości. Pod wpływem bodźców wyzwalających napad, dochodzi do nadmiernego pobudzenia korowego, co sprzyjać ma oligemii. Zjawisku temu towarzyszy też aktywacja zakończeń nerwu trójdzielnego, powodując powstanie w układzie trójdzielno-naczyniowym jałowego okołonaczyniowego zapalenia.

Istnienie wzmózonej aktywności neuronów korowych i podkorowych potwierdzają wyniki badań biochemicznych i spektroskopii rezonansu magnetycznego. Za ich przyczynę uznaje się: czynnik genetyczny, defekt mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej, obniżony poziom magnezu w neuronach, wzrost poziomu aminokwasów pobudzających, zaburzenia funkcji kanałów wapniowych w aksonach [49].

Według Ferrariego [43] patogeneza migreny ma charakter wieloczynnikowy. Na podstawie dotychczasowych badań, według tego autora byłaby to wieloczynnikowa epizodyczna nerwowo-naczyniowa kanakłopatia.

Welch [17] uważał, że migrena jest zaburzeniem behawioralnym, w którym istnieje stan nadpobudliwości neuronalnej. U chorych występuje więc określony próg neuronalny, który gdy zostanie przekroczony wyzwala napad bólu głowy. Sprzyja temu predyspozycja genetyczna, stres, środki antykoncepcyjne czy inne zaburzenia hormonalne. Zapoczątkować napad migreny

mogą też takie czynniki, jak dieta, ostre światło, urazy czy leki.

Goadsby [23] wysunął inną koncepcję patomechanizmu migreny. Sądził on, że podłoże migreny wiąże się z genetycznie uwarunkowaną odmienną reaktywnością układu czuciowego. Początek napadu migreny związany jest z działaniem czynników spustowych (np. stres, hałas i silne światło), które pobudzają ośrodki w pniu mózgu (miejsce sinawe lub grzbietowe jądro szwu). Za powstanie aury u chorego odpowiada rozprzestrzenienie się depresji korowej. Genezę bólu głowy stanowią zaburzenia naczynioruchowe sprzyjające powstaniu jałowego zapalenia okołonaczyniowego. Zjawiskom tym towarzyszy aktywacja układu autonomicznego.

Evans i Mathew [52] w patofizjologii tej choroby istotną rolę przypisują wrodzonej predyspozycji do nadwrażliwych reakcji neuronaczyniowych lub mutacji genetycznej, która powoduje zaburzenia funkcji receptorów kanałów jonowych kory mózgowej. Zapoczątkowuje to szerzenie się depresji korowej. Następnie dochodzi do aktywacji pnia mózgu i układu trójdzielno-naczyniowego ze współistniejącym rozszerzeniem naczyń oponowych i pobudzeniem zakończeń nerwowych okołonaczyniowych. Towarzyszy temu przewodzenie bodźców bólowych do jądra pasma rdzeniowego oraz uwalnianie neuropeptydów, które obok neurogennego odczynu zapalnego mogą zwiększyć istniejące już rozszerzenie naczyń. Dalej jądra nerwu trójdzielnego przekazują impulsację bólową do kory mózgu. Wystąpienie u chorego objawów wegetatywnych wiązano z aktywacją przyległych jąder (np. jądra pasma samotnego) w pniu mózgu. Niektórzy autorzy podnoszą również rolę zespołu trójdzielno-szyjnego jako połączenia pomiędzy pniem mózgu a górną częścią rdzenia szyjnego w powstawaniu nadwrażliwości na bodźce bólowe lokalizowane na głowie i szyi pacjenta [25, 29].

Dziedziczność w migrenie

Czynnik genetyczny odgrywa istotną rolę w etiopatogenezie migreny. Rusell i Olesen [53] w swojej pracy informują o ryzyku wystąpienia migrenowych bólów głowy w rodzinie chorego. Jest ono różne w zależności od typu bólu głowy i od stopnia pokrewieństwa. U krewnych pierwszego stopnia chorego z migreną bez aury ryzyko wystąpienia bólu głowy o tym samym charakterze jest 1,86 razy większe niż w całej populacji. W stosunku do migreny z aurą czynnik ten jest niższy i wynosi 1,4. Wyliczono również ryzyko wystąpienia tego samego bólu głowy u małżonka chorego. Jest on 1,5 raza większy niż populacyjny. Inaczej przedstawia się ryzyko wystąpienia migreny z aurą w rodzinie chorego. U krewnych chorego pierwszego stopnia jest on 3,8 razy większy niż populacyjny. W

stosunku do małżonka nie ma on istotnego znaczenia. Autorzy podają również ryzyko wystąpienia przewlekłego TTH w rodzinie chorego na tę samą dolegliwość. W stosunku do populacji jest on 3,1 razy większy u krewnych pierwszego stopnia, natomiast pozostaje bez znaczenia u małżonka chorego. Przedstawione dane sugerują złożone tło genetyczne migreny. Istotny wydaje się również wpływ samego środowiska chorego, co potwierdza występowanie tego samego bólu głowy u partnera chorego. Badania Gervila i wsp. [54], oparte o rejestr 5360 bliźniaków urodzonych w okresie od 1953 do 1982 r., potwierdzają współlistnienie czynnika środowiskowego obok genetycznego w dziedziczeniu migreny bez aury.

Barea i wsp. [55] wykazali rodzinne obciążenie chorobą u 88,3% dzieci z migreną w wieku szkolnym. Larsson i wsp. [56] stwierdzili przewagę żeńską w dziedziczeniu migrenowych bólów głowy.

Uwarunkowane genetycznie mogą być: wzmożona reaktywność naczyń mózgu, zaburzenia w układzie serotonergicznym oraz nadwrażliwość na bodźce bólowe pnia mózgu [49]. Tło dziedziczenia nie jest jednak do końca wyjaśnione. Wielu autorów sugeruje etiologię wieloczynnikową (niemendrowską) z komponentą poligenową. Obecnie znaleziono dwa podtypy genetyczne dla rodzinnej migreny z aurą połowiczoporażną. Typ 1., związany z mutacją, zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 19p13, dotyczy kanału jonowego CACNA1A i wiąże się z właściwościami biofizycznymi kanału wapniowego i tym samym wpływa również na proces uwalniania neurotransmiterów głównie serotoniny. Typ 2. dotyczy mutacji w genie ATP1A2 dla pompy Na^+ / K^+ i znajduje się na chromosomie 1. To odkrycie w powiązaniu z okresowym charakterem samej dolegliwości sprawiło, że postawiono tezę opisującą migrenę jako kanałopatię [52, 57, 58]. Nadal nie jest jednoznacznie wyjaśnione genetyczne podłoże

migreny z aurą i bez aury. Badania Terwindta i wsp. [59] wykazały locus podatności na migrenę z aurą na chromosomie 19p13. Wessman i wsp. [60] przedstawili wyniki pierwszej analizy sprzężeń z regionem 4q24. Genetyczne podłoże migreny zostało też potwierdzone w badaniach potencjałów wywołanych. Sandor i wsp. [61] zarejestrowali WPW i SPWPM u dzieci i rodziców cierpiących na migrenowe bóle głowy. Otrzymane wyniki porównali do grupy kontrolnej. Wykazali nieprawidłową habituację zarejestrowanych odpowiedzi u badanych. Stwierdzili istotny wpływ częstości napadów migrenowych i czasu trwania choroby na rejestrowane parametry tych potencjałów.

Podsumowanie

Współcześnie uznaje się, że ból migrenowy jest powiązany z pobudzeniem pnia mózgu, który odgrywa istotną rolę generatora napadu migreny. Sama aura ma charakter szerzącej się depresji korowej z towarzyszącą jej hipoperfuzją. Najprawdopodobniej w wyniku depolaryzacji neuronów następuje aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego z następowym rozszerzeniem naczyń oponowych i powstaniem zapalenia neurogennego (układ trójdzielno-naczyniowy). Istnieją również dowody na uwarunkowaną genetycznie predyspozycję do nadmiernej reaktywności neuronów. Przypuszcza się, że za jej powstanie odpowiada złożone wieloczynnikowe, wielogenowe dziedziczenie ze zmienną penetracją. Mimo iż nowoczesne techniki neuroobrazowania, takie jak PET, SPECT i fMR, dostarczają coraz to nowych wiadomości, sam mechanizm kaskady zjawisk wymaga jednak prowadzenia dalszych badań klinicznych. Jest to szczególnie istotne, bowiem wyjaśnienie patomechanizmu tych zaburzeń może mieć istotne implikacje terapeutyczne.

Praca sfinansowana z grantu KBN nr 6 PO5 E 081 21

Piśmiennictwo

- [1] Prusiński A., Sokołowski P.: Współczesne poglądy na patogenezę migreny. Cz. 2. Dalszy rozwój i stan obecny teorii naczyniowej. Migrena i alergologia. Neurol. Neurochir. Pol., 1995;29 (6), 857–866.
- [2] Prusiński A., Durko A.: Współczesne poglądy na patogenezę migreny. Cz. 3. Hipotezy biochemiczne. Rola płytek krwi. Neurol. Neurochir. Pol., 1995;29 (6), 867–876.
- [3] Zespoły bólowe w neurologii dziecięcej. Red. Dilling-Ostrowska E. (red.): PZWL, Warszawa 2005.
- [4] Domżał T.: Migrena – rozważania na temat osiągnięć medycyny. Neurol. Neurochir. Pol., 1992;26 (2), 5–13.
- [5] Prusiński A.: Współczesne poglądy na patogenezę migreny. Cz. 1. Wprowadzenie. Genetyka migreny. Rozwój teorii naczyniowej. Neurol. Neurochir. Pol., 1995;29 (6), 845–855.
- [6] Głaubic-Latka M., Latka D., Bury W., Pierzchała K.: Współczesne poglądy na patofizjologię migreny. Neurol. Neurochir. Pol., 2004;38 (4), 307–315.
- [7] Stępień A.: Rola zaburzeń biochemicznych w patofizjologii migreny. Lek. Wojsk., 1998;11–12, 690–698.
- [8] Wolff H.G.: Headache and other head pain. Oxford Univ. Press, New York 1963.
- [9] Spierings E.L.H.: Parallel Concept of Migraine Pathogenesis. Willey-Liss, 2001, 139–140.
- [10] Olsen T.S.: Migraine with and without aura: the same disease due to cerebral vasospasm of different intensity. A hypothesis based on CSF studies during migraine. Headache, 1990;30 (5), 269–272.

- [11] Hardebo J.E.: A cortical excitatory wave may cause both the aura and the headache of migraine. *Cephalalgia*, 1992;12 (1), 75–80.
- [12] Shyhoj-Olsen S.T., Friberg L., Lassen N.A.: Ischemia may be the primary cause of the neurological deficits in classic migraine. *Arch. Neurol.*, 1987;44 (2), 156–160.
- [13] Olesen J.: Pathophysiology of migraine. [w:] *Migraine in general practice*. Red. Ekborm K. Smith-Gordon, London 1993.
- [14] Eggers A.E.: New neural theory of migraine. *Med. Hypotheses*, 2001;56 (3), 360–363.
- [15] Junik R., Steinborn B., Galas-Zgorzalewicz B. et al.: SPECT mózgu u dzieci i młodzieży chorej na migrenę. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 1999;33, supl. 5, 11–15.
- [16] Kmiec T., Kamińska A., Józwiak S., Kuczyński D.: Przydatność badania SPECT mózgu u dzieci z migreną. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2005;39, 4, supl. 1, S36–S41.
- [17] Welch K.M.A.: Pathogenesis of Migraine. *Sem. Neurol.*, 1997;17 (4), 335–341.
- [18] Górska I., Durko A., Kozubski W. et al.: Badania ultrasonograficzne szybkości przepływu w dużych naczyniach mózgowych w samoistnych bólach głowy. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 1995;29 (6), 909–919.
- [19] Kwieciński J., Biernawska J., Kapustecki J. et al.: Dopplerowskie spektrum przepływu krwi w tętnicach mózgowych u dzieci z bólami głowy. *Neurol. Dziec.*, 2001;20, 37–45.
- [20] Olesen J.: The pathophysiology of migraine. [w:] *Headache*. Red. F.C. Rose. Elsevier, 1986.
- [21] Lauritzen M.: Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia*, 2001;21 (7), 757–760.
- [22] Zgorzalewicz M.: Wzrokowe potencjały wywołane u dzieci i młodzieży z migreną i z bólem głowy typu napięciowego. Korelacje kliniczno-neurofizjologiczne. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2005;39, 4, supl. 1, S26–S53.
- [23] Goadsby P.J.: Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia*, 2002;22 (2), 107–111.
- [24] Edvinsson L.: Pathophysiology of Primary Headaches. *Curr. Pain Headache Rep.*, 2001;5 (1), 71–78.
- [25] Silberstein S.D.: Migraine pathophysiology and its clinical implications. *Cephalalgia*, 2004;24, suppl. 2, 2–7.
- [26] Zgorzalewicz M.: Badania wczesnych potencjałów wywołanych słuchowych w samoistnych bólach głowy u dzieci i młodzieży i ich implikacje patogenetyczne. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2005;39, 4, supl. 1, S17–S25.
- [27] Ebinger F., Boor R., Gawehn J., Reitter B.: Ischemic Stroke and Migraine in Childhood: coincidence or causal relation. *J. Child. Neurol.*, 1999;14, 451–445.
- [28] Schwaag S., Nabavi D.G., Frese A. et al.: The association between migraine and juvenile stroke: a case-control study. *Headache*, 2003;43 (1), 90–95.
- [29] Bussone G.: Pathophysiology of migraine. *Neurol. Sci.*, 2004;25, S239–S241.
- [30] Wöber-Bingöl C., Wöber C., Karwautz A. et al.: Migraine and stroke in childhood and adolescence. *Cephalalgia*, 1995;15 (1), 26–30.
- [31] Leao A.A.: Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J. Neurophysiol.*, 1944;7, 359.
- [32] Iadecola C.: From CSD to headache; a long and winding road. *Nat. Med.*, 2002;8 (2), 110–113.
- [33] Hadjikhani N., Sanchez Del Rio M., Wu O. et al.: Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001;98 (8), 4687–4692.
- [34] Welch K.M., Barkley G.L., Ramadan N.M., D'Andrea G.: NMR spectroscopic and magnetoencephalographic studies in migraine with aura: support for the spreading depression hypothesis. *Pathol. Biol. (Paris)*, 1992;40 (4), 349–354.
- [35] Welch K.M.: Research developments in the physiopathology of primary headaches. *Neurol. Sci.*, 2004;25, S97–S103.
- [36] Wendorff J., Juchniewicz B.: Fotowrażliwość u dzieci i młodzieży z samoistnymi bólami głowy. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2005;39, 4, supl. 1, S9–S15.
- [37] Lance J.W.: Neuronal and humoral theories of the pathophysiology of migraine. *New Trends Clin. Neuropharmacol.*, 1987;1, 69–74.
- [38] Lance J.W.: A concept of migraine and the search for the ideal headache drug. *Headache*, 1990;30, suppl. 1, 17–23.
- [39] Bolay H., Reuter U., Dunn A.K. et al.: Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat. Med.*, 2002;8 (2), 136–142.
- [40] Röther J.: „Spreading depression” und Perinfarktdepolarisationen. Relevante Patho-mechanismen bei Migräne und Schlaganfall? *Nervenarzt*, 2000;71 (2), 84–90
- [41] Moskowitz M.A.: The neurobiology of vascular head pain. *Ann. Neurol.*, 1984;16 (2), 157–168.
- [42] Gergont A., Kaciński M.: Stężenie interleukiny-6 we krwi u dzieci z samoistnymi bólami głowy. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2005;39, 4, supl. 1, S1–S8.
- [43] Ferrari M.D.: Migraine. *Lancet*, 1998;351 (9108), 1043–1051.
- [44] Szczudlik A.: Rola serotoniny w patomechanizmie migreny. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 1992;26 (2), 14–28.
- [45] Hoyer D., Clarke D.E., Fozard J.R.: International Union of Pharmacology classification of receptors for 5 hydroxytryptamine (serotonine). *Pharmacol. Rev.*, 1994;46 (2), 157–160.
- [46] Hargreaves R.J., Shepherd S.L.: Pathophysiology of migraine. *New Insight. Can. J. Neurol. Sci.*, 1999;26, suppl. 3, S12–S19.
- [47] Stępień A.: Rola agonistów receptora serotoninowego 5HT w patogenezie i leczeniu napadów migreny. *Pol. Merk. Lek.*, 1999;6 (36), 341–343.

- [48] Stępień A.: Patofizjologia i możliwości leczenia migreny. *Medipress. Psychiat. Neur.*, 2000;4 (1), 28–39.
- [49] Lance W.J., Goadsby P.J.: Migrena: patofizjologia. [w:] *Bóle głowy. Patofizjologia i leczenie*. Red. S. Nowak. D.W. Publishing, Cleveland 1999.
- [50] Ferrari M.D., Saxena P.R.: On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review. *Cephalalgia*, 1993;13 (3), 151–165.
- [51] Steiner T.: Migraine is not a platelet disorder. *Headache*, 1985;25 (8), 434–435.
- [52] Evans R.W., Mathew N.T.: *Handbook of headache*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005.
- [53] Russell M.B., Olesen J.: The genetics of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia*, 1993;13 (4), 245–248.
- [54] Gervil M., Ulrich V., Kaprio J. et al.: The relative role of genetic and environmental factors in migraine without aura. *Neurology*, 1999;53, 995–999.
- [55] Barea L.M., Tannhauser M., Rotta N.T.: An epidemiologic study of headache among children and adolescent of southern Brazil. *Cephalalgia*, 1996;16, 545–549.
- [56] Larsson B., Bille B., Pedersen N.L.: Genetic influence in headaches: a Swedish twin study. *Headache*, 1995;35 (9), 513–519.
- [57] Ducros A., Tournier-Lasserre E., Bousser M.G.: The genetics of migraine. *Lancet Neurol.*, 2002;1, 285–293.
- [58] Montagna P.: The physiopathology of migraine: the contribution of genetics. *Neurol. Sci.*, 2004;25, S93–S96.
- [59] Terwindt G.M., Ophoff R.A., van Eijk R.: Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology*, 2001;56, 1028–1032.
- [60] Wessman M., Kallela M., Kaunisto M.A. et al.: A susceptibility locus for migraine with aura on chromosome 4q24. *Am. J. Hum. Genet.*, 2002;70 (3), 652–662.
- [61] Sándor P.S., Áfra J., Proietti-Cecchini A. et al.: Familial influences on cortical evoked potentials in migraine. *Neuro. Report*, 1999;10 (6), 1235–1238.

Adres autora:

Katedra Profilaktyki Zdrowotnej AM
ul. Smoluchowskiego 11
60–179 Poznań
E-mail: neuro@amp.edu.pl