

سروتونین و میگرن

دکتر ناهید مجلسی

گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

تغییرات میزان سروتونین و متابولیت‌هایش در گردش خون در طول مراحل مختلف حملات میگرنی و هم‌چنین، توانایی عوامل آزادکننده سروتونین در ایجاد علائم شبه میگرنی، از نقش سروتونین در میگرن حمایت می‌کنند. از طرف دیگر، کارآیی بالینی داروهای موثر بر گیرنده‌های سروتونین در تسکین دردمیگرن یا پیشگیری از آن، سروتونین را به عنوان یک ملکول کلیدی در میگرن مطرح می‌سازد. جهت روشن شدن بیشتر ارتباط بین سروتونین و میگرن، پس از توضیحات مختصری در مورد بیماری میگرن و سروتونین، به شواهد مبنی بر ارتباط این دو می‌پردازیم.

میگرن

میگرن یک اختلال عصبی - عروقی شایع است که با حملات متناوب سردرد شدید و علائم اتونوم ونورولوژیک مشخص می‌شود (۳). سردرد معمولاً یک طرفه و ضربان دار است. با فعالیت جسمی شدید می‌شود و اغلب با بی‌اشتهایی، تهوع، استفراغ، فتوفوبی (ترس از نور)، فونوفوبی (ترس از صدا) همراه می‌باشد (۱، ۲، ۱۰). تقریباً ۱۰ تا ۲۰ درصد جمعیت دچار میگرن هستند و تقریباً ۶۴ میلیون روز کاری در هر سال در ایالات متحده به علت این بیماری تلف می‌شود. با این حال، تعداد داروهای موثر در درمان آن بسیار محدود بوده و در مقایسه با سایر قسمت‌های فارماکولوژی در

صد سال گذشته حداقل پیشرفت راداشته است. بر خلاف بیشتر بیماری‌های نورولوژیک، تشخیص آن اساساً وابسته به شرح حال بالینی است و هیچ تست سرولوژیک یا رادیولوژیک برای تشخیص آن وجود ندارد. تنها راهنمای موجود برای شدت بیماری، درد است که یک پدیده ذهنی می‌باشد. نبود مدل‌های حیوانی و معیارهای عینی پاسخ‌درمانی، تحقیقات در مورد میگرن را به تاخیر انداخته است. ولی با این حال، پیشرفت قابل توجهی در دهه گذشته انجام شده است. شناسایی زیرگروه‌های گیرنده‌های $5-HT_1$ ، آنالیز مواد آندروژن ایجاد کننده درد و نهایتاً روشن شدن اساس ژنتیکی میگرن، تغییر عمده‌ای را در

تشخیص و دارودرمانی آن ممکن می‌سازد (۹).

اپیدمیولوژی

حدوداً ۶٪ مردان و ۱۵٪ زنان مبتلا به میگرن هستند (۲). این بیماری وابسته به سن است و در سنین ۲۵ تا ۵۵ سالگی شایع‌تر می‌باشد. اختلاف نژادی نیز در بروز بیماری موثر است، به طوری که در شرق آسیا و عربستان سعودی شیوع آن کمتر می‌باشد. این بیماری با میزان درآمد نیز ارتباط دارد و در گروه‌هایی که از نظر اجتماعی - اقتصادی پایین‌تر هستند، بیشتر به چشم می‌خورد (۱).

طبقه بندی

جامعه بین المللی سردرد انواع بالینی میگرن را به چهار دسته تقسیم کرده است:

یک - میگرن بدون «اورا» (common migraine)

دو - میگرن با «اورا» (classic migraine)

«اورا» بیشتر به صورت تغییرات بینایی بروز می‌کند، ولی ممکن است شامل تغییرات حسی و یا حرکتی هم باشد. میگرن کلاسیک خود شامل انواع مختلفی می‌باشد: میگرن با اورای تپیک، میگرن با اورای طولانی، میگرن همی پلژیک فامیلی، میگرن بازیلار، میگرن با اورای حاد و اورای بدون سردرد.

سه - میگرن افتالموپلژیک

چهار - میگرن شبکه ای (۹).

پاتوژنز

اساس پاتوفیزیولوژی میگرن مشخص نیست، ولی چندین نظریه برای توضیح آن پیشنهاد شده است که برخی از نظریات اصلی عبارتند از:
نظریه عروقی - طبق این نظریه ناهنجاری‌های جریان خون مغزی در بروز بیماری

نقش اساسی دارند. مطابق نظریه Wolff در دهه‌های ۱۹۴۰ و ۱۹۵۰ میگرن یک اختلال وازواسپاستیک به حساب آمد. چنین فرض شد که تنگی عروق مغز در طول علائم اولیه، و گشادی در طول مرحله سردرد اتفاق می‌افتد. تعدادی از مطالعات نیز کاهش جریان خون مغز در طول «اورا» و افزایش آن در طول مرحله سردرد را نشان داده‌اند. ولی توانایی این تغییرات در ایجاد نشانه‌های میگرن مورد سؤال است. کاهش جریان خون به نظر نمی‌رسد آن قدر قابل توجه باشد که سبب ایجاد نشانه‌های نورولوژیک کانونی شود، ثانیاً افزایش جریان خون هم به خودی خود دردناک نیست و نمی‌تواند به تنهایی مسئول ادم موضعی و حساسیت کانونی باشد. بدین ترتیب به نظر نمی‌رسد تنگی و گشادی ساده عروق، ناهنجاری‌های اساسی پاتوفیزیولوژیک در میگرن باشند. با این حال، واضح است که جریان خون مغز در طول انواع معینی از حملات میگرنی تغییر می‌کند (۹).

دپرسیون گسترش یابنده

Spreading Depression (SD)

- در سال ۱۹۸۵ Olesen و همکارانش مطرح کردند که میگرن از دپرسیون گسترش یابنده فعالیت الکتریکی کورتکس ناشی می‌شود. این یک پدیده الکتریکی است که در گونه‌های غیر انسانی مشاهده می‌شود و در کورتکس در پاسخ به محرک‌های مضررخ می‌دهد. یک کاهش کانونی در فعالیت الکتریکی مغز و افزایش جریان خون به وجود می‌آید و سپس با سرعت ۲-۳ میلیمتر در دقیقه در عرض نیمکره پخش می‌شود. EEG حیوان ظرف تقریباً ۱۰ دقیقه به حالت طبیعی برمی‌گردد. پاسخ‌های کورتکسی ایجاد شده ممکن

است ۱ ساعت پس از تحریک مضر تضعیف شوند. جریان خون مغز در طول SD و پس از آن، در موش صحرایی به وسیله روش‌های اتو رادیو گرافیک مطالعه و مشاهده شده است که جریان خون کورتکس حدود ۲۵ - ۲۰ درصد کاهش می‌یابد. Olesen و همکارانش (۱۹۸۱ و ۱۹۸۲) تغییرات جریان خون منطقه‌ای را در طول یک حمله میگرنی با «اورا» مطالعه کردند. کاهش دو طرفه جریان خون در ناحیه اکسی پیتال شروع می‌شود و به تدریج به طرف قدام به لوب‌های تمپورال و بریتال پیشروی می‌کند. این تغییرات جریان خون به توزیع شریان‌های داخل جمجمه ارتباط ندارد. بدین ترتیب آنها احتمال دادند که «اورا» ممکن است در پی کاهش خون (اولیگمی) گسترش‌یابنده رخ دهد. کاهش خون منطقه‌ای در میگرن بدون «اورا» مشاهده نشده است. بدین ترتیب به نظر می‌رسد جریان خون منطقه‌ای مغز در میگرن بدون «اورا» برخلاف میگرن کلاسیک طبیعی باشد (۹). در طول SD هومئوستاز یونی مغز نارسا است و خروج آمینواسیدهای تحریکی از سلول‌های عصبی دیده می‌شود. در حیوانات آزمایشگاهی، SD را می‌توان با تحریک موضعی الکتریکی، مکانیکی و بیوشیمیایی (غلظت‌های بالای K^+) ایجاد کرد. نقص کلیرانس K^+ مغز (به وسیله سلول‌های گلیال) زمینه را برای SD مستعد می‌کند. کورتکس بینایی انسان کمترین نسبت سلول‌های گلیال به سلول‌های عصبی را دارد که این امر باعث کاهش آستانه موضعی برای SD می‌شود (۳). با این وجود، در عین حال که نظریه SD جالب است. این پدیده الکتریکی هرگز در انسان در طول حمله میگرنی ثبت نشده است (۹).

التهاب نوروزنیک - یافته‌های زیادی نشان

می‌دهند که پاتوفیزیولوژی میگرن یک اساس نوروزنیک دارد. در واقع، سردرد میگرنی به التهاب نوروزنیک (در اثر گشادی عروق و خروج پروتئین‌ها از عروق) متعاقب تحریک انتباه‌های عصب سه قلو که به عروق خونی مغز و سخت شامه عصب می‌دهند. نسبت داده شده است (۱۰). تحریک انتباه‌های عصب سه قلو در حیوانات منجر به افزایش نوروپپتیدهای پیش التهابی و گشادکننده عروق شامل CGRP، نوروکینین‌ها (نوروکینین A)، ماده P (۱) و NO (۵) در عروق جمجمه می‌شود. به علاوه، افزایش جریان خون مغز و مننژ و خروج پروتئین‌ها از عروق در سخت شامه نیز پس از تحریک عصب سه قلو رخ می‌دهد (۱). سروتونین که واسطه تنگی عروق و تحریک عصب سه قلو از طریق فعال کردن زیر گروه‌های گیرنده سروتونین است، قویاً به عنوان یک میانجی در پاتوژنز میگرن دخالت دارد (۱۰).

فعال شدن سیستم سه قلو - عروقی (تری ژمینوواسکولار) برای ایجاد سردرد ضروری عنوان می‌شود. دپلاریزاسیون کانگلیون سه قلو یا پایانه‌های عصبی دور رگی آن سیستم سه قلو - عروقی را فعال می‌کند و باعث انتقال مرکزی اطلاعات درک درد و رهائش نوروپپتیدهای وازواکتیو قوی در اطراف عروق می‌شود. در آزمایشات حیوانی، این نوروپپتیدها یک پاسخ التهابی نوروزنیک شامل دو جزء را به وجود می‌آورند: گشادی عروق سخت شامه از طریق رهائش CGRP از فیبرهای A δ عصب سه قلو، خروج پلازما از عروق سخت شامه از طریق رهائش نوروکینین A و ماده P از فیبرهای C عصب سه قلو. SD تجربی می‌تواند سیستم تری ژمینو واسکولار را فعال کند و امکان یک ارتباط بین

مکانیسم های «اورا» و سردرد را فراهم نماید. فیبرهای آوران که از قسمت افتالمیک عصب سه قلو و قطعات بالایی طناب نخاعی گردنی منشا می گیرند، به قسمت های نزدیک عروق بزرگ مغز، عروق نرم شامه، سینوس های وریدی بزرگ و سخت شامه عصب می دهند. این فیبرهای حسی اطلاعات درک درد را حمل می کنند و در هسته دم دار سه قلو در پایین ساقه مغز و بالای طناب گردنی خاتمه می یابند. سپس، این اطلاعات به تالاموس و نواحی کورتکسی درد رله می شوند (۳). از هسته سه قلو، نورون ها به مغز میانی، کورتکس اکورتکس بینایی و شبکیه عصب می فرستند. این می تواند برخی از علائم بینایی همراه با میگرن را توجیه کند (۱).

ناهنجاری های سروتونرژیک - سروتونین (5-HT) و تغییر در متابولیسم آن در پاتوژنز میگرن دخالت دارد (۹، ۱۴). مطالعات بیوشیمیایی، ناهنجاری های سیستم سروتونرژیک را در میگرن نشان داده اند. مثلاً سطح سروتونین پلاسما و پلاکت ها در طول مراحل مختلف حمله میگرنی تغییر می کند. دفع 5-HT و متابولیت هایش در ادرار در جریان بیشتر حمله های میگرنی افزایش می یابد. این مشاهده که داروهایی که سبب رهایش سروتونین از ذخایر بافتی می شوند، نظیر رزپرین و فن فلورامین ممکن است میگرن ایجاد کنند، نیز از نقش 5-HT در میگرن حمایت می کنند (۹). کاهش سطح سروتونین پلاسما در فاصله بین حملات و افزایش سطح و رهایش 5-HT پلاکت در طول حملات هم مشاهده شده است (۳). تغییرات سروتونین خون و متابولیت هایش در طول حمله میگرنی و توانایی عوامل آزادکننده سروتونین در ایجاد علائم شبه میگرنی از نقش سروتونین در

میگرن حمایت می کنند (۵).

سایر نظریات - تغییرات در سیستم های نوروترانسمیتری (مانند گلوتامات، NO و اپیوئیدها)، ساختارهای آناتومیک (مانند سیستم رافه و سیستم عروقی) و سیستم عصبی اتونوم ممکن است عوامل اولیه یا ثانویه در ایجاد یک حمله میگرنی باشند (۹).

پس از کشف EDRFs^۱ و EDCFs^۲ نظریات جدیدی در مورد تنظیم موضعی تون عروق و ارتباط آن با میگرن مطرح شد. EDRF اصلی NO و EDCF اصلی آندوتلین ۱ است. طبق نظریات کلاسیک که میگرن با تنگی عروق شروع می شود (مرحله اورا) و با گشادی عروق دنبال می شود (مرحله سردرد)، در سال ۱۹۹۲ مطرح شد که آندوتلین ۱ ممکن است در مراحل اولیه میگرن و NO در مرحله بعدی وارد عمل شود. چون آندوتلین ۱ در مراحل ابتدایی میگرن در پلاسما بالا می رود، ولی چند ساعت بعد کاهش می یابد (۶). نظریه دوپامینی پاتوژنز میگرن نیز در سال ۱۹۷۷ مطرح شد، ولی شواهد در حمایت از نقش محوری سروتونین بیشتر است و مدرک محکمی مبنی بر نقش مستقیم دوپامین در ایجاد میگرن وجود ندارد (۷).

اساس ژنتیکی میگرن - این فرضیه که میگرن ارثی است و از طریق ژنتیک انتقال می یابد، با مطالعات زیادی حمایت شده است. عصر آنالیز ژنتیک ملکولی میگرن با گزارش Joutel و همکارانش در سال ۱۹۹۳ آغاز شد. آنها ناحیه ای از DNA روی کروموزوم شماره ۱۹ انسان را به تشخیص بالینی میگرن همی پلژیک فامیلی در دو خانواده بزرگ فرانسوی ربط دادند. یک انتظار معقول اینست که دانش اساسی ژنتیک ملکولی

میگرن منجر به پیدایش مداوهای موثرتر و ایمن‌تری از امروز شود (۹).

میگرن همی پلژیک فامیلی یک بیماری نادر است (اتوزوم غالب) که در آن یک کانال کلسیم وابسته به ولتاژ از نوع P/Q تحت تاثیر قرار می‌گیرد (در واقع نوعی Calcium Channelopathy مغزی است). کانال فوق، در دپرسیون گسترش یافته و رهایش نوروترانسمیترها شامل سروتونین دخالت دارد (۲).

عوامل معینی می‌توانند باعث بروز یا تشدید میگرن شوند: نظیر الکل (شراب قرمز)، غذاها (شکلات و پنیرهای خاص)، خواب نامنظم، استرس، تغییرات زمانی - مکانی، ارتفاع زیاد، تغییرات فشار، سیکل قاعدگی (۹)، نوسانات هورمونی، خستگی و تغییرات جوی (۲).

درمان میگرن

در درمان حاد میگرن خفیف یا متوسط داروهای زیر مورد استفاده قرار می‌گیرند:

■ ضد دردها: آسپیرین، استامینوفن یا سایر ضد التهاب‌های غیر استروئیدی (NSAIDs) مثل ایبوپروفن، نپروکسن و ایندومتاسین.

■ ضد دردهای ترکیبی:

ترکیب آسپیرین یا استامینوفن با یک تنگ کننده عروقی ضعیف مثل ایزومتپتن یا یک سداتیو مثل بوتالبتال.

■ ضد استفراغ‌ها:

دیفن‌هیدرامین، پروکلرپرازین، پرومتازین یا متوکلوپرامید.

■ داروهایی که در درمان حاد میگرن متوسط یا شدید به کار می‌روند، شامل آکالوئیدهای ارگو: ارگوتامین، دی‌هیدروارگوتامین و سوماتریپتان (و

۶ تریپتان نسل دوم: زولمی تریپتان، ناراتریپتان، ریزاتریپتان، آلموتریپتان، اله‌تریپتان و فرواتریپتان (۲) و سایر عوامل نظیر کورتیکواستروئیدها و ضد دردهای اپیوئیدی می‌باشند (۹).

در درمان پیشگیرانه میگرن شدید از داروهای زیر استفاده می‌شود (البته هیچیک در بیشتر از ۶۰ تا ۷۰ درصد بیماران موثر نیستند):

■ ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای:

آمی تریپتیلین و نورتریپتیلین. اثر درمانی این داروها در میگرن، مستقل از اثر ضد افسردگی آنهاست. داروهای مذکور مسدود قوی ترانسپورتر سروتونین و سایر ترانسپورترها و آنتاگونیست چند گیرنده نوروترانسمیتری می‌باشند. مکانیزم اثر آنها ناشناخته است. این داروها هنوز مورد قبول FDA نیستند.

■ آنتاگونیست‌های 5-HT:

متی سرژید، ارگونوین، پیزوتیفن، میانسیرین، سیپروهپتادین و لیزوراید.

■ آنتاگونیست‌های بتا آدرنرژیک:

پروپرانولول، آتنولول، متوپرولول، نادولول و تیمولول (پروپرانولول و تیمولول مورد قبول FDA می‌باشند). اساس پاتوفیزیولوژیک اثر آنها ناشناخته است. اثر درمانی آنها مربوط به گیرنده بتا نیست (آسبوتولول، اکسپرنولول و آلپرنولول موثر نیستند). ممکن است توانایی در تعدیل سیستم سروتونرژیک به اثر ضد میگرن آنها کمک کند.

■ مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز (MAOIs):

فنلزین و ایزوکربوکسازید، شواهدی وجود دارد که به علت توانایی در افزایش سطح 5-HT آندروژن در پیشگیری از میگرن ارزش دارند.

■ مسدودهای کانال کلسیم:

دیلیتازم، وراپامیل، نیفدیپین و نیمودیپین. هیچ

یک مورد قبول FDA نیست. بیشتر مطالعات روی فلوناریزین بوده است (۹). این دارو به طور غیر مستقیم با جلوگیری از رهایش ماده P سبب مهار التهاب نورونیک می شود (۱).

■ مهار کننده های برداشت مجدد سروتونین: فلوکستین (۱۴).

■ داروهای متفرقه:

کلرپرومازین، نپروکسن (۹)، والهروات سدیم، دوزهای بالای ریبوفلاوین (ویتامین B_۲)، کلونیدین و داروهای گیاهی مانند Feverfew (۳).

داروهایی نیز در مرحله تحقیقاتی هستند،

نظیر:

۱- آگونیست های اختصاصی 5-HT₁

۲- عوامل غیر سروتونرژیک:

آنتاگونیست های ماده P، آنتاگونیست های برادی کینین، مهار کننده های NO سنتاز، انکفالیناز (۹)، آنتاگونیست های 1-CGRP و آگونیست های CGRRP-1 (۱).

سروتونین

بالاترین غلظت سروتونین در پلاکت ها و لوله گوارش در سلول های انتروکرومافین و شبکه میانتریک و مقادیر کمتر در مغز و شبکه وجود دارد. جسم سلولی نورون های سروتونرژیک در هسته های رافه قرار دارند و به قسمت هایی از هیپوتالاموس، سیستم لیمبیک، مخچه، نخاع و نئوکورتکس عصب می فرستند.

سروتونین در بدن با هیدروکسیلاسیون و دکربوکسیلاسیون اسید آمینه ضروری تریپتوفان تشکیل می شود. متابولیت اصلی سروتونین، 5-هیدروکسی اندل استیک اسید (5-HIAA) است و میزان دفع آن در ادرار به عنوان شاخص

متابولیسم سروتونین در بدن به کار می رود. پاراکلروفنیل آلانین (PCPA) از تبدیل تریپتوفان به 5-هیدروکسی تریپتوفان (مرحله تعیین کننده سرعت در بیوسنتز 5-HT) جلوگیری می کند و باعث تخلیه اختصاصی سروتونین مغز می شود. سروتونین در بدن در اعمال مختلفی از جمله خواب، تحریک ترشح پرولاکتین، مهار انتقال درد، تنظیم ریتم ۲۴ ساعته، تنظیم درجه حرارت، کنترل خلق و خو و رفتار تهاجمی و... دخالت دارد (۴).

گیرنده ها

گیرنده های سروتونین مشتمل بر ۷ خانواده از 5-HT₁ تا 5-HT₇ هستند که خانواده 5-HT₁ شامل زیرگروه های 5-HT_{1A}، 5-HT_{1B}، 5-HT_{1E} و 5-HT_{1F}، خانواده 5-HT₂ شامل زیر گروه های 5-HT_{2A}، 5-HT_{2B}، 5-HT_{2C} و 5-HT_{2C} (قبلا 5-HT_{1C}) و خانواده 5-HT₅ شامل زیر گروه های 5-HT_{5A} و 5-HT_{5B} می باشند (۴، ۱۱).

بیشتر گیرنده ها با G- پروتئین جفت شده اند و بر آدنیل سیکلز یا فسفولپاز C اثر می گذارند. ولی 5-HT₂ کانال یونی (سدیمی) است. برخی از گیرنده ها پیش سیناپسی و برخی پس سیناپسی هستند (۴).

تحریک گیرنده های 5-HT_{1A}، 5-HT_{1B} و 5-HT_{1D} سبب کاهش cAMP، تحریک گیرنده های 5-HT_{2A}، 5-HT_{2B} و 5-HT_{2C} سبب افزایش IP₂ و DAG و تحریک گیرنده 5-HT₄ سبب افزایش cAMP می شود. گیرنده های 5-HT₆ و 5-HT₇ نیز سبب تحریک آدنیل سیکلز می گردند (۴، ۱۲).

گیرنده 5-HT_{2A} واسطه تجمع پلاکتی و انقباض عضله صاف است. گیرنده 5-HT₂ در لوله گوارش و areapostrema وجود دارد و به استفراغ

مربوط است. گیرنده HT₄-5 در لوله گوارش (سبب تسهیل ترشح و پرستالسیس می شود) و مغز و گیرنده HT₆-5 (تمایل زیادی به ضد افسردگی ها دارد) و گیرنده HT_V-5 در مغز، در سیستم لیمبیک وجود دارند (۴).

سروتونین و میگرن

مطالعات بسیاری که در مورد سیستم عروقی و پلاکت های بیماران میگرنی انجام شده است، تغییراتی را در سروتونین نشان داده اند. ولی نتایج اغلب متناقض است که احتمالاً به متغیرهایی نظیر جنس و عوامل فصلی و روانی بر می گردد (۸). در طول یک حمله میگرنی، سروتونین پلاکت کاهش می یابد. سروتونین در ادرار بعضی بیماران بالا می رود و HIAA-5 هم ممکن است افزایش یابد. از دیگر شواهدی که از ارتباط سروتونین و میگرن حمایت می کنند، می توان به این موارد اشاره کرد که رزپین یا فن فلورامین که آزادکننده سروتونین هستند و نیز متاکروفنیل پپیپرازین (m-CPP) آگونیست HT_{2B/2C}-5 می توانند سردرد ایجاد کنند؛ آگونیست های HT₁-5 نظیر سوماتریپتان، آن را تسکین دهند و آنتاگونیست های HT₂-5 مانند متی سرژید، از بروز آن پیشگیری کنند. تجویز درازمدت رزپین باعث تخلیه سروتونین می شود و می تواند جلوی حملات میگرن را بگیرد. این اطلاعات نشان می دهند که میگرن ممکن است در اثر افزایش بیش از حد سروتونین باشد و کاهش سروتونین در درمان آن موثر است (۱۳).

سروتونین احتمالاً در سطح CNS تغییر می کند و ممکن است در شروع حمله میگرنی دخیل باشد (۸).

البته بعضی معتقدند که ممکن است رهایش

محیطی سروتونین بیشتر از پلاکت ها، یکی از وقایع شروع کننده میگرن باشد (۱۲). ولی این باید تعیین شود که بر اساس مکانیسم اثر دو داروی سروتونرژیک mCPP- و فن فلورامین، افزایش یا کاهش فعالیت سیستم سروتونرژیک موجب حملات میگرنی می شود و چرا فقط در افراد حساس باعث حمله می گردد؟ Fozard معتقد است که m-CPP آگونیست سروتونین که در غلظت های پایین ممکن است به طور انتخابی بر گیرنده HT_{1C}-5 اثر کند، با تحریک این گیرنده ایجاد سردرد می کند. او شواهدی را مرور می کند مبنی بر این که آثار رفتاری فن فلورامین ممکن است از طریق رهایش سروتونین که بر گیرنده HT_{1C}-5 اثر می کند، ایجاد شود. گیرنده HT_{1C}-5 اخیراً HT_{2C}-5 نامیده شده است. سروتونین آندوژن احتمالاً با منشا پلاکتی و با احتمال بیشتر در اثر افزایش فعالیت نورون های سروتونرژیک در ساقه مغز، ممکن است گیرنده های HT_{2B/2C}-5 روی سلول های آندوتلیال عروق مغزی را فعال کند و موجب رهایش NO شود که این باعث التهاب استریل دور عروق و درد در یک حمله میگرنی می شود. در حال حاضر تمایز بین گیرنده های HT_{2B}-5 و HT_{2C}-5 مقدور نیست چون ساختمان ملکولی، پیامبر ثانویه و فارماکولوژی مشابه دارند و لیگاند اختصاصی برای آنها وجود ندارد. تمایل m-CPP به این دو گیرنده برابر است. تجویز حاد مهارکننده های برداشت مجدد سروتونین (SSRIs) بر خلاف فن فلورامین باعث سردرد نمی شود چون سبب افزایش کمتری در سروتونین خارج سلولی اونه آزادسازی سروتونین) می شوند که برای ایجاد حمله کافی نیست.

سایر عوامل شروع کننده میگرن هم سیستم

سروتونرژیک را تحت تاثیر قرار می دهند. مثلا مصرف حادالکل باعث افزایش انتقال عصبی سروتونرژیک می شود. شراب قرمز باعث رهایش سروتونین از پلاکت ها و افزایش سروتونین خون می شود. NO نیز باعث رهایش سروتونین در مغز می گردد (۸).

یک سری اطلاعات متناقض هم وجود دارد. مثلا در یک مورد دیده شده که انفوزیون سروتونین ممکن است یک حمله میگرنی را از بین ببرد (۱۲). Sicuteri معتقد است که فن فلورامین با تخلیه عصبی سروتونین باعث بروز حمله میگرنی می شود. بر اساس این فرض که مسیر مهاری سروتونرژیک پایین رو در کنترل درد در میگرن معیوب است و تخلیه سروتونین باعث افزایش این نقص می شود. مدرک دیگری در حمایت از این فرضیه این است که در یک مطالعه، پاراکلروفنیل آلانین که یک تخلیه کننده سروتونین است، موجب بروز درد سیستمیک در بعضی بیماران میگرنی شده است که البته در مطالعه دیگری مشاهده شده که درمان با PCPA دارای اثر رضایت بخش در میگرن بوده است (۸).

پس سوالاتی در این ارتباط وجود دارد:

۱- چرا شروع سردرد در اثر m-CPP و فن فلورامین تاخیری است و تاخیر مشابهی نیز در سردرد شبه میگرنی ناشی از نیتروگلیسرین وجود دارد؟

۲- سروتونین هم باعث ایجاد و هم باعث برطرف کردن میگرن می شود. توجه این مشکل است که چرا سروتونین که تمایل بیشتری از m-CPP به گیرنده های 5-HT_{2B/2C} آندوتلیال دارد، قادر است حمله را از بین ببرد. مشاهده شده است سروتونین شریان های مننژی را در انسان

تنگ، ولی در حیوان گشاد می کند. علاوه بر تفاوت در پاسخ های گونه ای و راه تجویز، اثر سروتونین بر عروق مغزی ممکن است به تون عروقی که از پیش وجود دارد، بستگی داشته باشد. این ممکن است پیچیدگی آثار عروقی سروتونین از طریق فعال کردن گیرنده های مختلف را توجیه کند.

پیش ساز سروتونین ۵- هیدروکسی تریپتوفان (5-HTP) حملات میگرنی را از بین می برد که احتمالا از طریق گیرنده 5-HT_{1A} پس سیناپسی است، در حالی که اثر فن فلورامین با دخالت گیرنده 5-HT_{2C} پس سیناپسی ایجاد می شود. گزارش شده است که حذف ال - تریپتوفان رژیم غذایی باعث بروز سردرد خفیف می شود که احتمالا به خاطر کاهش سروتونین مغز و حساسیت فوق العاده گیرنده های پس سیناپسی سروتونین است. علت این که رهایش سروتونین ناشی از پیش سازهای این ماده، مانند فن فلورامین باعث میگرن نمی شود. ممکن است رهایش ناکافی سروتونین یا تداخل با یک گیرنده پس سیناپسی متفاوت باشد (۸).

آنچه بیشتر از نقش سروتونین در میگرن حمایت می کند، کارآیی درمانی لیگاند های گیرنده های سروتونین است (۵). کارآیی بیشتر داروهای ضد میگرن احتمالا مربوط به آثار مهاری آنها بر التهاب نورونیک با واسطه مکانیسم های سروتونرژیک است (۱). به عنوان نمونه می توان به آکالوئیدهای ارگو، سوماتریپتان و متی سرژید اشاره نمود.

آکالوئیدهای ارگو

این داروها محصول قارچ کلاویسپس پورپورا می باشند که اولین بار در دهه ۱۹۲۰ به عنوان

عوامل ضد میگرن کشف شدند و یک دسته عمده داروهای موثر در تسکین حاد میگرن باقی ماندند (۹). از نظر فارماکولوژی غیر اختصاصی هستند و با گیرنده های نوروترانسمیتری متعددی تداخل دارند شامل تمام گیرنده های شناخته شده $5-HT_1$ (تمایل بالا به $5-HT_{1A/B/C/D}$ ، $5-HT_2$ ، $5-HT_{1A/B/C/D}$ و $5-HT_2$) و آدرنرژیک 1α و 2α و تمایل کم به β و دوپامینرژیک (D_2) (۹، ۱۵).

آثار عروقی - این ترکیبات سبب تنگی شریان های بزرگ مغزی می شوند (۱۵). جریان خون خارج جمجمه ای و هیپرپرفوزیون مناطقی که از شریان قاعده ای خون می گیرند را کاهش می دهند بدون این که جریان خون نیمکره های مغزی را کم کنند، موجب تنگی آناستوموزهای شریانی - وریدی از جمله کاهش شنت خون از شریان کاروتید به ورید ژوگولر می گردند (چون آناستوموزهای شریانی - وریدی در طول یک حمله به کاهش قابل توجه مقاومت در برابر جریان در مناطقی که از شریان کاروتید خون می گیرند، کمک می کنند) (۹).

اثر بر التهاب نوروژنیک - التهاب عروقی با منشا نوروژنیک در پی دپلاریزاسیون الکتریکی، شیمیایی یا مکانیکی اعصاب حسی اتفاق می افتد. این روند به نظر می رسد یک مکانیسم دفاعی آندروژن در پاسخ به آسیب بافتی موضعی باشد. خروج پلازما از عروق به نظر می رسد حداقل تا حدی توسط رهایش نورونی دور عروقی ترانسمیترهای نوروپپتیدی نظیر ماده P، نوروکینین A و CGRP واسطه گری شود. مطالعات بسیار بر روی توانایی داروهای ضد میگرن در تعدیل خروج پلازما از عروق با منشا نوروژنیک در عروق سخت شامه ای انجام شده است. نشان داده شده است که ارگوتامین و دی هیدرو

ارگوتامین قادرند از خروج پلازما از عروق جلوگیری کنند که احتمالاً از طریق گیرنده های $5-HT_{1B}$ و یا $5-HT_{1D}$ انجام می شود. این اثرات به نظر نمی رسد در اثر انقباض عروقی باشند، چون تنگ کننده های قوی عروق مثل فنیل آفرین قادر به این کار نیستند (۹).

سوماتریپتان

معرفی سوماتریپتان در درمان میگرن منجر به پیشرفت قابل توجهی، در تحقیقات بالینی در مورد میگرن شد. از یک طرف، در سطح علمی اثرات فارماکولوژیک اختصاصی آن بر $5-HT_1$ منجر به ایجاد دیدگاه های جدید در پاتوفیزیولوژی میگرن شده است و از طرف دیگر، در سطح بالینی نیز پیشرفت مهمی در درمان است.

تاریخچه - پیشرفت در درمان میگرن بیشتر مبتنی بر شانس بوده تا منطق علمی، با این حال، سوماتریپتان نشان دهنده اولین روش مبتنی بر تجربه در تشخیص و درمان میگرن بوده است. یک پروژه درازمدت با هدف شناسایی عوامل جدید درمانی میگرن شروع شد. هدف این پروژه، پیدا کردن تنگ کننده های عروقی اختصاصی گردش خون خارج جمجمه ای بر اساس نظریات اتیولوژی میگرن در اوایل دهه ۷۰ بود. اطلاعات موجود، نقش کلیدی سروتونین در پاتوژنز میگرن را نشان می داد و این فرضیه هم وجود داشت که کارایی داروهای مرسوم ضد میگرن نظیر ارگوتامین ناشی از توانایی آنها در تنگ کردن آناستوموزهای شریانی - وریدی کاروتید احتمالاً از طریق گیرنده های سروتونین است.

سنتز بسیاری از آنالوگ های جدید تریپتامین و بررسی اثر آنها بر عروق انجام شد. یکی از اولین

داروها، ۵- کربکسامیدوتریپتامین (5-CT) بود که خاصیت انقباض عروق داشت ولی به علت ایجاد هیپوتانسیون شدید در حیوانات دست نخورده (احتمالا از طریق فعال کردن همزمان سایر گیرنده‌های سروتونین) کاربرد بالینی پیدا نکرد. سوماتریپتان که در سال ۱۹۸۴ سنتز شد، اختصاصی تر از 5-CT بود. بر خلاف آلكالوئیدهای ارگو، فقط بر گیرنده‌های 5-HT₁ موثر است. بیشترین اثر آن بر گیرنده 5-HT_{1D}، بعد از آن بر 5-HT_{1B}، 5-HT_{1A} و 5-HT_{1F} است و تمایل خیلی کمی به گیرنده 5-HT_{1E} نشان می‌دهد. این دارو بر سایر گیرنده‌های سروتونرژیک، آدرنرژیک، دوپامینرژیک، موسکارینی و بنزودیازپینی بی‌اثر است.

دوزهای موثر بالینی ارگوتامین و سوماتریپتان با تمایل آنها به گیرنده‌های 5-HT_{1B} و 5-HT_{1D} همبستگی دارد. بدین ترتیب، اطلاعات حاضر هماهنگ با این فرضیه است که گیرنده‌های فوق در مکانیسم اثر داروهای حاد ضد میگرن دخالت دارند. هر دو گیرنده‌های 5-HT_{1B} و 5-HT_{1D} به صورت اتورسپتور عمل می‌کنند و رهایش سروتونین و سایر نوروترانسمیترها را کنترل می‌نمایند (۹).

مهار التهاب نوروژنیک سخت شامه - سوماتریپتان با تحریک گیرنده‌های 5-HT_{1D} پیش سیناپسی برفیبرهای Aa عصب سه قلو، سبب مهار رهایش CGRP می‌شود و با تحریک همین گیرنده‌ها بر فیبرهای C عصب سه قلو باعث مهار آزادسازی ماده P و نوروکینین A و در نتیجه جلوگیری از خروج پلازما از عروق سخت شامه می‌گردد.

این دارو هم چنین از طریق تحریک گیرنده‌های 5-HT_{1B/1D} در ساقه مغز، موجب کاهش مستقیم تحریک پذیری سلول‌ها در هسته‌های سه قلو می‌شود.

سوماتریپتان سبب تنگی عروق بزرگ مغز (۱۵،۲) شامل شریان‌های مننژ، سخت شامه، نرم شامه از طریق تحریک گیرنده‌های 5-HT_{1B} عروقی و تنگی آناستوموزهای شریانی - وریدی داخل جمجمه می‌گردد. از آنجا که گیرنده‌های 5-HT_{1B} در عروق غیر جمجمه‌ای هم قرار دارند، امکان تنگی شریان کرونر هم وجود دارد (۳).

متی سرژید

یک آلكالوئید ارگوی نیمه صنعتی است. اولین داروی موثر در پیشگیری از میگرن بر این اساس توسعه یافت که میگرن به خاطر رهایش بیش از حد سروتونین است و متی سرژید از طریق آنتاگونیسم 5-HT عمل می‌کند. بعد مطرح شد که اثر متی سرژید از طریق 5-HT₂ الان (5-HT_{2A}) است. ولی چون آنتاگونیست‌های اختصاصی و قوی 5-HT_{2A} در میگرن موثر نیستند، احتمالا از طریق انسداد گیرنده‌های 5-HT_{2B} یا 5-HT_{2C} یا سایر گیرنده‌ها عمل می‌کند. از طرف دیگر، mCPP آگونیست 5-HT_{2B} و 5-HT_{2C} است و در افراد حساس، حملات میگرنی ایجاد می‌کند. متی سرژید آگونیست 5-HT₁ هم هست. البته تمایزش به 5-HT₁ کمتر از 5-HT₂ است. متی سرژید به طور انتخابی جریان خون کاروتیدرا با بستن آناستوموزهای شریانی - وریدی از طریق گیرنده‌های 5-HT_{1B/1D} کم می‌کند. درمان مزمن ولی نه حاد با متی سرژید، خروج پلازما از عروق سخت شامه که در اثر تحریک الکتریکی کانگلیون تری‌ژمینال یا سه قلو ایجاد شده را در موش صحرائی کم می‌کند. تفاوت بین تجویز حاد و مزمن ممکن است به خاطر تجمع متابولیت فعال آن (متیل ارگونومتین) باشد. تداخلی هم بین اثر

- 56(5): 811 - 824.
- 3.** Ferrari M.D.: Migraine, *Lancet*, 1998, **351**: 1043 - 51.
- 4.** Ganong W.F.: Review of Medical physiology, 19th ed., Appleton & Lange, USA, 1999, pp. 98 - 99, 250 - 251.
- 5.** Johnson K.W., Phebus L.A. & Cohen M.L.: Serotonin in migraine: theories, animal models and emerging therapies, *prog. Drug. Res.*, 1998, **51**: 219 - 244.
- 6.** Kallela M., Farkkila M., Saijonmaa O. & Fyhrquist F.: Endothelin in migraine patients, *Cephalalgia*, 1998, **18**(6): 329 - 332.
- 7.** Mascia A., Afra J. & Schoenen J.: Dopamine and migraine: A review of pharmacological, biochemical, neurophysiological and therapeutic data, *Cephalalgia*, 1998, **18**(4): 174 - 182.
- 8.** Panconesi A. & Sicuteri R.: Headache induced by serotonergic agonists - a key to the interpretation of migraine pathogenesis, *Cephalalgia*, 1997, **17**(1): 3 - 14.
- 9.** Peroutka S. J.: Drugs effective in the therapy of migraine, in: Goodman & Gilman's the pharmacological Basis of therapeutics, 9th ed., Hardman J. G. Et al. (Eds), McGraw - Hill Co, Inc., USA, 1996, pp. 487 - 502.
- 10.** Perry C.M. & Markham A.: Sumatriptan. An updated review of its use in migraine, *Drugs*, 1998, **55**(6): 889 - 922.
- 11.** Receptor & Ion Channel Nomenclature Supplement, trends in pharmacological Sciences, 1998, pp. 45 - 48.
- 12.** Riad M., Tong X.K., el - Mestikawy S., Hamon M., Hamel E. & Descarries L.: Endothelial expression of the 5-hydroxytryptamine_{1B} antimigraine drug receptor in rat and human brain microvessels, *Neuroscience*, 1998, **86**(4): 1031 - 1035.
- 13.** Silberstein S.D.: Methysergide, *Cephalalgia*, 1998, **18**(7): 421 - 35.
- 14.** Steiner T.J., Ahmed F., Findley L.JI, MacGregor E.A. & Wilkinson M.: Sfluooxetine in the prophylaxis of migraine: a phase II double - blind randomized placebo - controlled study, *Cephalalgia*, 1998, **18**(5): 283 - 286.
- 15.** Vraamark TI, Waldemar . & Paulson O.B.: Differential effects of migraine drugs on cerebral blood flow autoregulation, *Cephalalgia* 1998, **18**(6): 306 - 312.

متی سرژید بانوروپپتید Y (NPY) وجود دارد. NPY که یک پپتید ۳۶ اسید آمینه‌ای است به همراه نوراپی نفرین در بعضی اعصاب سمپاتیک وجود دارد و هر دو به عنوان تنگ کننده عروق عمل می‌کنند. تحریک گیرنده‌های 5-HT_{2B/2C} تولید و آزاد شدن NPY را مهار می‌کند. متی سرژید با انسداد این گیرنده‌ها به صورت حاد ترشح NPY و به صورت مزمن mRNA مربوط به NPY را افزایش می‌دهد. NPY التهاب نورونیک را نیز مهار می‌کند (۱۳).

از طرف دیگر اثر یک سری از داروهای پیشگیری از میگرن هم ممکن است از طریق اثر بر سیستم سروتونرژیک ایجاد شود. به عنوان مثال، اثر بتابلوکرها ممکن است از طریق تداخل بین سیستم آدرنرژیک و سروتونرژیک در CNS و یک اثر مستقیم آنتاگونیستی 5-HT₂ توجیه شود. اثر والپروات سدیم نیز احتمالاً به مهار فعالیت سلولهای سروتونرژیک در هسته رافه پشتی مربوط می‌باشد. همچنین آمی‌تریپتیلین موجب انسداد گیرنده‌های 5-HT₂ می‌شود و دارای اثر مهاری بر هسته‌های رافه پشتی است. مسددهای کانال کلسیم نیز احتمالاً دارای اثر مستقیم برگیرنده‌های 5-HT₂ می‌باشند (۱).

زیرنویس:

1. Endothelium Derived Relaxing Factors
2. Endothelium Derived Constricting Factors

منابع:

1. Deleu D., Hanssens Y. & Wotrthing E.A.: Symptomatic and prophylactic treatment of migraine: A critical reappraisal, *Clin. Neuropharmacol.*, 1998, **21**(5): 267 - 279.
2. Diener H.C., Kaube H. & Limmroh V.: A practical guide to the management and prevention of migraine, *Drugs*, 1998,