

NOVŠIE ASPEKTY V ETIOPATOGENÉZE MIGRÉNY

doc. MUDr. Božena Piřhová, CSc.

Neurologická klinika JLF UK a MFN Martin

Migréna je jednou z najčastejších typov bolesti hlavy. Etiopatogenéza je komplikovaná. Názory a teórie o etiopatogenéze sa vyvíjajú v závislosti na objavovaní nových poznatkov. V súčasnosti je navyše prepracovaná neurogénna teória. Posledné roky sa do popredia dostávajú otázky genetiky. Identifikácia mutácií napäťovo-závislých aj ligandovo-závislých kanálov pri paroxyzmálnych neurologických ochoreniach vytvorila predpoklad zatriediť migrénu do tzv. kanálopatií.

Kľúčové slová: etiopatogenéza migrény, genetika, migréna, iónové kanály, CACNA1A, familiárna hemiplegická migréna.

Posledné dve desaťročia sa značne rozšírili poznatky o funkcii iónových kanálov. V ére molekulárnej biológie dochádza k rozvoju experimentálnych modelov, k identifikácii a analýze konkrétnych génov, ktoré sú zodpovedné za usporiadanie a funkciu receptorov a iónových kanálov. Tým sa rozširuje okruh ochorení spôsobených genetickou poruchou štruktúry a funkcie iónových kanálov aj na záchvatové choroby, ako je epilepsia a migréna (10).

Migréna patrí medzi primárne bolesti hlavy, ktorú charakterizujú ataky intenzívnych, unilaterálnych, predvážne pulzujúcich bolestí. Sú sprevádzané anorexiou, nauzeou, ďalšími gastrointestinálnymi a vegetatívnymi príznakmi a hypersenzitivitou na zmyslové podnety. Aj v novej Medzinárodnej klasifikácii bolesti hlavy (2003) sa rozlišujú dve hlavné podskupiny migrény podľa prítomnosti aury (2).

Migréna

- Migréna bez aury
- Migréna s aurou
 - Typická aura s migrénou
 - Typická aura s nemigrenóznou bolesťou hlavy
 - Typická aura bez bolesti hlavy
 - Familiárna hemiplegická migréna
 - Sporadická hemiplegická migréna
 - Migréna bazilárneho typu

(Kompletná klasifikácia migrén bola v posledných rokoch opakovane publikovaná.)

Kritériá migrény bez aury sa nezmenili. V skupine migrény s aurou sú určité nové podskupiny, ako vidieť z klasifikácie. Pri všetkých primárnych bolestiach hlavy musí byť splnené ďalšie kritérium – nedokázaná iná, organická príčina bolesti hlavy.

Pri zisťovaní prevalencie migrény sú výsledky v jednotlivých štúdiách značne rozdielne. Na základe súhrnu viacerých štúdií sa najčastejšie uvádza prevalencia u 17% žien a 6% mužov. Migréna bez aury je podstatne častejšia ako migréna s aurou.

Etiopatogenéza migrény je zložitá. Teórie a názory na etiopatogenézu sa vyvíjali v závislosti na objavovaní nových poznatkov. Najstaršia je vaskulárna teória, ktorú rozpracoval a opakovane publikoval Wolff (15) a neskôr bola doplnená ďalšími prácami, ktoré sledovali zmeny cerebrálneho prietoku krvi počas migrény. Predpokladané humorálne zmeny našli prvé vedecké dôkazy v prácach Sicuteriho (13). Z biochemických látok je najviac preskúmaný serotonín. V ostatných desaťročiach sa zintenzívil výskum najmä v experimentálnej neurofarmakológii.

V súčasnosti je najviac prepracovaná neurogénna teória. Aj v minulosti mnohí autori predpokladali, že migréna je primárne neurogénny proces. Viaceré príznaky sú dobre vysvetliteľné len nervovou integráciou. Migrénová aura vzniká mechanizmom šíriacej sa kortikálnej depresie, ktorú sprevádza oligémia. Fokálne príznaky sú výsledkom prolongovanej inhibície kortikálnych neurónov po šíriacej sa depresii. Podľa Moskowitzu (7) významnú úlohu má v patogeneze migrény trigeminovaskulárny systém, ktorý sa aktivuje mechanizmom šíriacej sa kortikálnej depresie, je zodpovedný aj za vnímanie bolesti, aj za zmeny prietoku krvi a neurogénny zápal. Pre zložitý obraz migrény majú zásadný význam mechanizmy neuronálne, vaskulárne a humorálne, pri určitom genetickom stave.

Migréna je ochorenie s významným genetickým komponentom v etiológii. Identifikácia génov predisponujúcich k bolesti hlavy je veľmi komplikovaná. Štúdie rodín a dvojčiat zistili zvýšenie rizika migrény medzi príbuznými, presný spôsob dedičnosti nie je doteraz objasnený (11).

Familiárna hemiplegická migréna (FHM)

V súčasnosti je jednoznačne potvrdený dedičný prenos a dokázaná mutácia na 19. chromozóme pri FHM (8, 9). Familiárna hemiplegická migréna je subtyp migrény s aurou. Je to zriedkavá forma (opísaných je len niekoľko desiatok rodín). FHM charakterizujú ataky s plne reverzibilnou hemiparézou, nasledované

jednostrannou migrenóznou bolesťou hlavy. V aure sa podľa kritérií má ešte vyskytnúť aspoň jeden z príznakov: vizuálnych, senzitivných alebo fatických. Najmenej jeden prvostupňový alebo dvaja druhostupňoví príbuzní majú rovnaké záchvaty. Začiatok je od 5 do 30 rokov. Pacienti s FHM a členovia ich rodín môžu mať tiež ataky „nehemiplegickej“ migrény. Asi v 20% rodín s FHM sú pri FHM permanentné cerebellárne príznaky (1). Na začiatku trvajú neurologické príznaky obvyčajne do 60 minút, sú plne reverzibilné. Postupne sa stáva priebeh ťažší, hemiparéza až hemiplegia môže byť spojená s horúčkou, zmätenosťou až kómou, ktoré sa tiež upravajú do niekoľkých hodín, dní, vzácne až týždňov. Marchioni a spol., opisuje matku, dvoch synov a jednu dcéru, u ktorých hemiplegie pretrvávali od 3 do 120 hodín (5).

Väčšina pacientov so sporadickou hemiplegickou migrénou (SHM) nemá CACNA1A mutáciu. Ak sú súčasne cerebellárne príznaky, zvyšuje sa možnosť nájsť CACNA1A mutáciu. Ophoff a kol. v roku 1996 (9) zistili na 19. chromozóme špecifickú mutáciu génu označenú ako CACNA1A4 – neskôr ako CACNA1A – spojenú s FHM. Gén pre FHM p13 je lokalizovaný na krátkom ramienku chromozómu 19 a kóduje alfa 1A por – formujúcu podjednotku napäťovo riadených P/Q kalciových kanálov. Niektoré mutácie tohto génu spôsobujú FHM, kým iné epizodickú ataxiu typu 2 (EA2). Od uverejnenia 4 mutácií tohto génu pri FHM-R 192Q, T 666M, V 714A, 11811L sa zistili ďalšie mutácie (6). Niektoré z nich spôsobujú tiež ataxiu, iné záchvaty a kómu vyvolanú ľahkou traumou hlavy. Výsledky štúdií zistili, že hemiplegická migréna u subjektov s mutáciou CACNA1A má široké klinické spektrum. Klinická variabilita je čiastočne zapríčinená rôznymi typmi mutácií. V rodinách s FHM sú prítomné v 50% mutácie CACNA1A, z nich u všetkých, ktorí majú cerebellárne príznaky. Dôkaz mutácie kalciových kanálov pri FHM podnietilo k intenzívnejšiemu skúmaniu CACNA1A a výsledky umožňujú predpokladať, že majú významnú úlohu aj pri iných formách migrény. Migréna sa zaradila medzi tzv. kanálopatie (6, 10).

Vysoká expresia P/Q kalciových kanálov v cerebelle, môže ovplyvňovať presynaptické uvoľňovanie excitačných aminokyselín, alebo serotonergných neurotransmiterov. Autori sa preto zamerali na cerebellárne prejavy a našli jemné príznaky dysfunkcie mozočka výraznejšie pri migréne s aurou, ako pri migréne bez aury. V priebehu, aj medzi atakmi, sú časté ponosy na závraty, epizódy nestability, jemné poruchy koordinácie. Pri neurofyziologických testoch sa zisťujú ľahké abnormality – zmeny v EEG, VEP a NCV (14). V ďalších prácach sa zistili iné lokalizácie genetických abnormalít pri migréne. Boli opísané lokalizácie na chromozómoch 4, 1q31, 19p13, Xq24-28 a Xp22 a iné. Prebieha intenzívny výskum v tejto oblasti. Sú dôkazy, že v rodinách s migrénou je častejší výskyt CACNA1A. Genetický výskum prebieha aj v oblasti 5-HT receptorov. Viaceré štúdie priniesli protirečivé výsledky, migréna je pravdepodobne geneticky heterogénna. Výskumy sa robia aj na modeloch „knockout“ myší, sú 4 mutanti. Zvieracie modely kanálopatí ukazujú, že migréna, ataxia a epilepsia môžu reprezentovať spektrum kalciových kanálopatí.

V súčasnosti sa robia genetické, epidemiologické štúdie aj u ďalšej primárnej bolesti hlavy – cluster headache (CH), skúma sa najmä gén CACNA1A. Výsledky zatiaľ nepotvrdili výraznejšiu účasť v skupine sporadických CH, ani v rodinách pacientov s CH.

Migréna ako symptóm iných chorobných stavov

CADASIL – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy – má pomerne častý príznak migrenózu bolesť hlavy s aurou.

V oblasti 19 chromozómu bol lokalizovaný gén zodpovedný za túto autosomálne dominantnú artériopatiu. Typické FHM ataky boli opísané len v jednej rodine. Nie je jasné, či migrenózne ataky pri CADASIL priamo súvisia s genetickou abnormalitou, alebo sú sekundárne v dôsledku vaskulárnych zmien (3, 4).

MELAS – mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes. U mnohých pacientov s MELAS sa v klinickom obraze objavujú migrenózne bolesti hlavy. Tým začali úvahy o úlohe mitochondriálnej dysfunkcie v patogenéze migreny. Metabolické štúdie s využitím NMR

spektroskopie zistili nízky mitochondriálny fosforizačný potenciál v mozgu a svaloch subjektov s migrénou. Hypoteticky predpokladajú, že mitochondriálna dysfunkcia môže vyvolať vlnu depolarizácie, s následnou šíriacou sa depresiou spontánnej elektrickej aktivity, alebo môže aktivovať trigeminovaskulárny systém (4).

Systematický výskum vo všetkých oblastiach, ktoré sa zúčastňujú na patogenéze migreny prehľbuje poznatky o tomto, ešte stále nie celkom preskúmanom ochorení a v klinickej praxi prispieva najmä k rozšíreniu liečebných možností.

Literatúra

1. Ducros A, Denier C, Joutel A, Cecillon M, Lescoat C, Vahedi K, Darcel F, Vicaute E, Bousser MG, Tournier-Lasserre E. The clinical spectrum of familial hemiplegic migraine associated with mutations in a neuronal calcium channel. *N Engl J Med* 2001; 5: 17–24.
2. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society: The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* 2004; Suppl. 1: 1–160.
3. Hutchinson M, O'Riordan J, Javed M, et al. Familial hemiplegic migraine and autosomal dominant arteriopathy with leukoencephalopathy (CADASIL). *Ann Neurol* 1995; 38: 817–824.
4. Chabriat H, Vahedi K, Iba-Zizen MT, et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Lancet* 1995; 346: 934–939.
5. Marchiony E, Galimberty CA, Soragna D, Ferrandi D, Maurelli M, Ratti MT. Familial hemiplegic migraine versus migraine with prolonged aura: an uncertain diagnosis in a family report. *Neurology* 1995; 45: 33–37.
6. Montagna P. Molecular genetics of migraine headaches: a review. *Cephalalgia*, 2000; 20: 3–14.
7. Moskowitz MA, MacFarlane R. Neurovascular and molecular mechanism in migraine headaches. *Cerebrovasc and Brain Metab Rev.* 1193; 5: 159–177.
8. Nyholt DR, Lea RA, Goadsby PJ, Brimage PJ, Griffiths LR. Familial typical migraine: linkage to chromosome 19p13 and evidence for genetic heterogeneity. *Neurology*. 1998; 50: 1428–1432.
9. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996; 87: 543–552.
10. Ptáček JL. The place of migraine as a channelopathy. *Current Opinion in Neurology* 1998; 11: 217–226.
11. Russell MB, Olesen J. The genetics of migraine without aura and migraine with aura. *Cephalalgia* 1993; 13: 245–248.
12. Sándor PS, Ambrosini A, Agosti RM, Schoenen J. Genetics of Migraine: Possible links to neurophysiological abnormalities. *Headache*. 2002; 42: 365–377.
13. Siccuteri F, Testi A, Anselmi B. Biochemical investigations in headache. *Int Arch Allergy Appl Immun* 1961; 19: 55–58.
14. Schoenen J. Cortical electrophysiology in migraine and migraine and possible pathogenetic implications. *Clin Neurosci*. 1198; 5: 10–17.
15. Wolff HG. Headache and other head pain. Oxford University Press 1963; pp. 688.