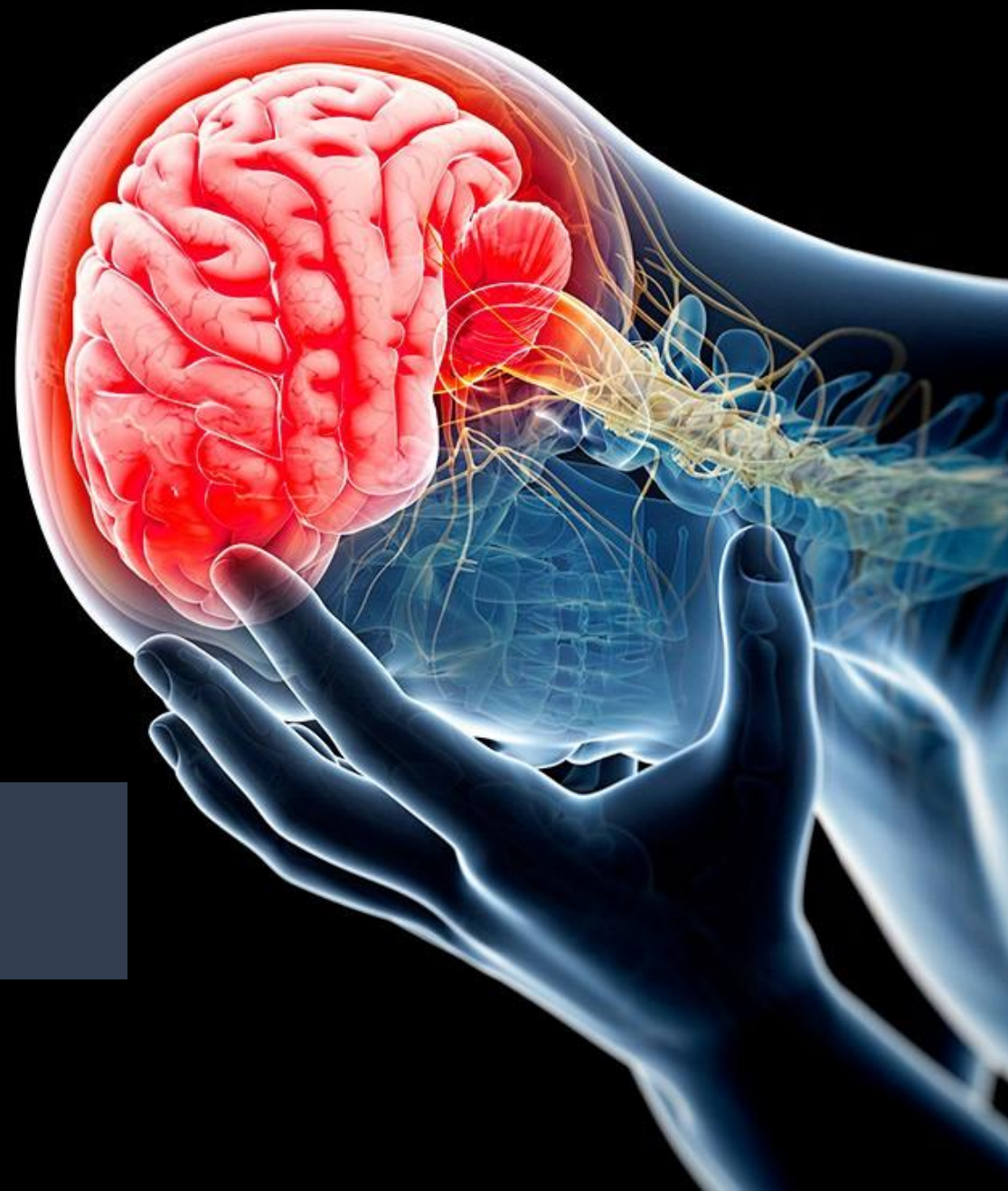


Патогенез мигрени



Мигрень — это первичная форма головной боли, симптомами которой являются периодические приступы головной боли средней и высокой интенсивности. Головная боль, как правило, локализована в одной половине головы, имеет пульсирующий характер и длится от 2 до 72 часов.

- Головной боли сопутствуют тошнота, рвота, гиперчувствительность к свету, звукам и запахам. Обычно боль усиливается при физической активности.
- Примерно у трети пациентов наблюдается аура, как правило, в виде кратковременного нарушения зрения, сигнализирующего о приближающемся приступе головной боли.
- Мигрень очень распространена в популяции, в России распространенность мигрени достигает 20%.
- В возрасте 35-45 лет частота и интенсивность мигренозных приступов достигают максимума, после 55- 60 лет у большинства больных мигрень прекращается.

Типы головных болей

• Первичные головные боли

Встречаются чаще, связаны с дисфункцией ЦНС и активацией болевых путей при отсутствии органической патологии. Чаще всего проявляются кризами, реже представляют собой длительные и ежедневные боли. Диагностика первичных цефалгий исключительно клиническая, лабораторные исследования должны быть в норме, исключая тем самым органическую патологию.

- Мигрень
- Головные боли напряжения
- Тригеминальные вегетативные цефалгии
- Другие первичные головные боли

• Вторичные головные боли

Встречаются реже, но вызываются различными причинами, в том числе опасными для жизни (травма, инсульт, инфекция). В основе лежит поражение чувствительных структур головного мозга – оболочек, сосудов, синусов. Исследования должны быть проведены незамедлительно.



Sinus

Cluster

Tension

Migraine

Характеристики	Тригеминальная невралгия	Кластерная	ГБ напряжения	Мигрень
Sex ratio	Ж > М	1Ж : 5 М	Ж=М	3 Ж: 1 М
Локализация	Строго односторонняя (в проекции V2-V3, реже V1)	Строго односторонняя (периорбитальная, височная)	Двусторонняя	Обычно односторонняя
Описание боли	Электрические волны	Жгучая, сверлящая	Давящая (обруч или каска на голове)	Пульсирующая сжимающая
Длительность	Секунды - минуты	15 – 180 минут	1 – 7 часов	4 – 72 часа
Тяжесть	Очень тяжелая	Очень тяжелая	Легкая, среднетяжелая	Среднетяжелая, тяжелая
Признаки дизавтономии	-	Присутствуют	-	Возможны
Физическая активность	Пациент избегает активности	Пациент ажитирован (как лев в клетке)	Может снизить головную боль	Усиливает головную боль
Факторы, вызывающие	Триггерные зоны (холод,	Ничего, сон или прием алкоголя	Стресс	Множественные

Классификация мигрени (ICHD- 3, 2017)

Мигрень без ауры

Мигрень с аурой

- С типичной аурой

- Стволовой аурой

- Гемиплегическая мигрень

- Ретинальная мигрень

Хроническая мигрень

Осложнения мигрени

Вероятная мигрень

Эпизодические синдромы ассоциированные с мигренью

Фазы мигрени

- Продромальный период
- Период ауры
- Фаза головной боли
- Постприступный период

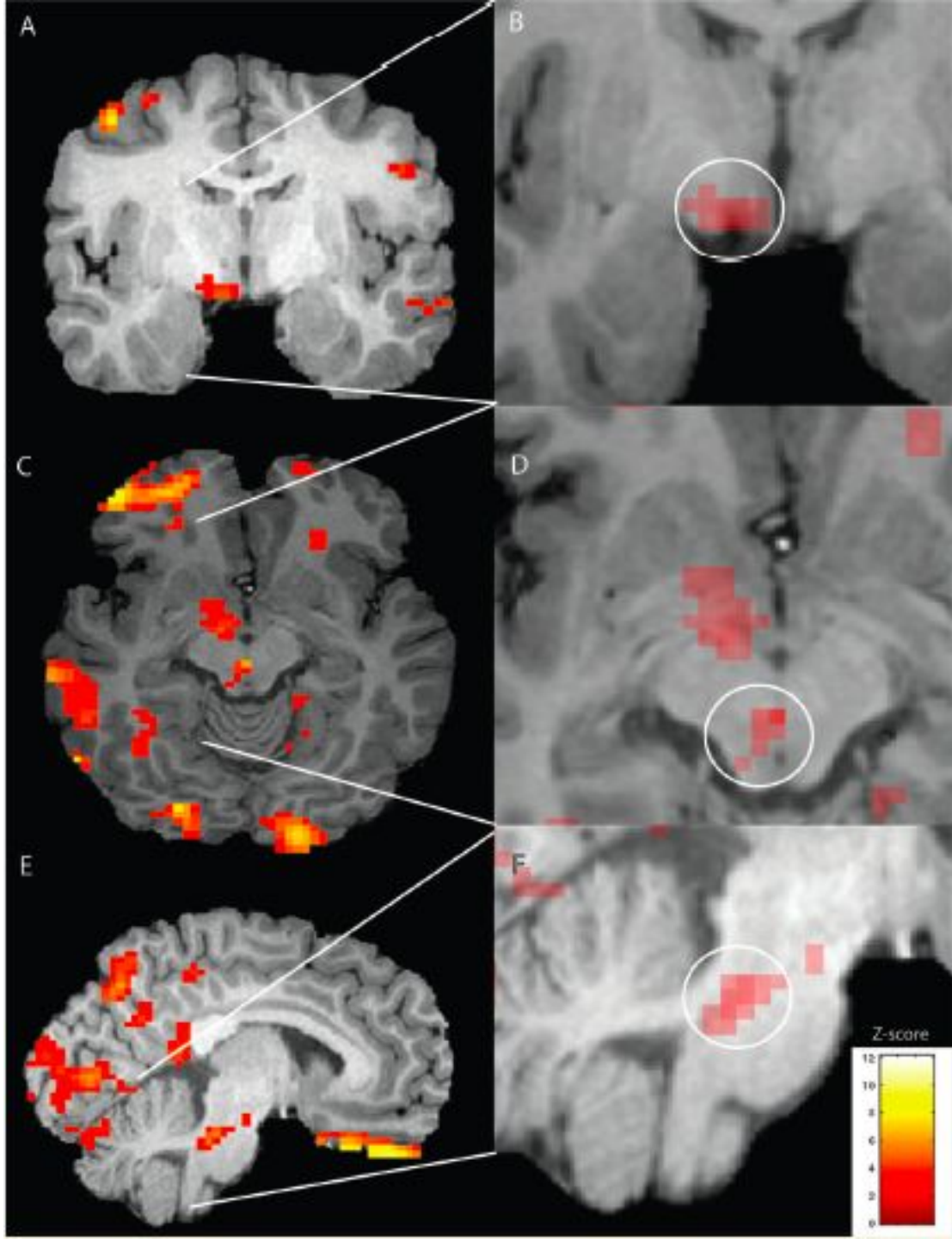
Широкий спектр симптомов и неврологические нарушения наблюдается на всех этапах мигрени. В основе каждой фазы лежат собственные патофизиологические механизмы.

Продромальный период

Приступу мигрени могут предшествовать предвестники в виде эмоциональных нарушений (немотивированная раздражительность, депрессия, апатия), нарушение сна, изменения аппетита (абулия или чувство неутолимого голода), жажды и задержки жидкости (пастозность, отечность). Предвестники возникают за несколько часов (или дней) до приступа.

Вовлечение гипоталамуса, ствола мозга, лимбической системы, а также некоторых кортикальных областей.

Учитывая, что мигрень может возникать в определенные часы, сохраняя периодичность, можно говорить о вовлечении гипоталамуса как регулятора хронобиологических механизмов.



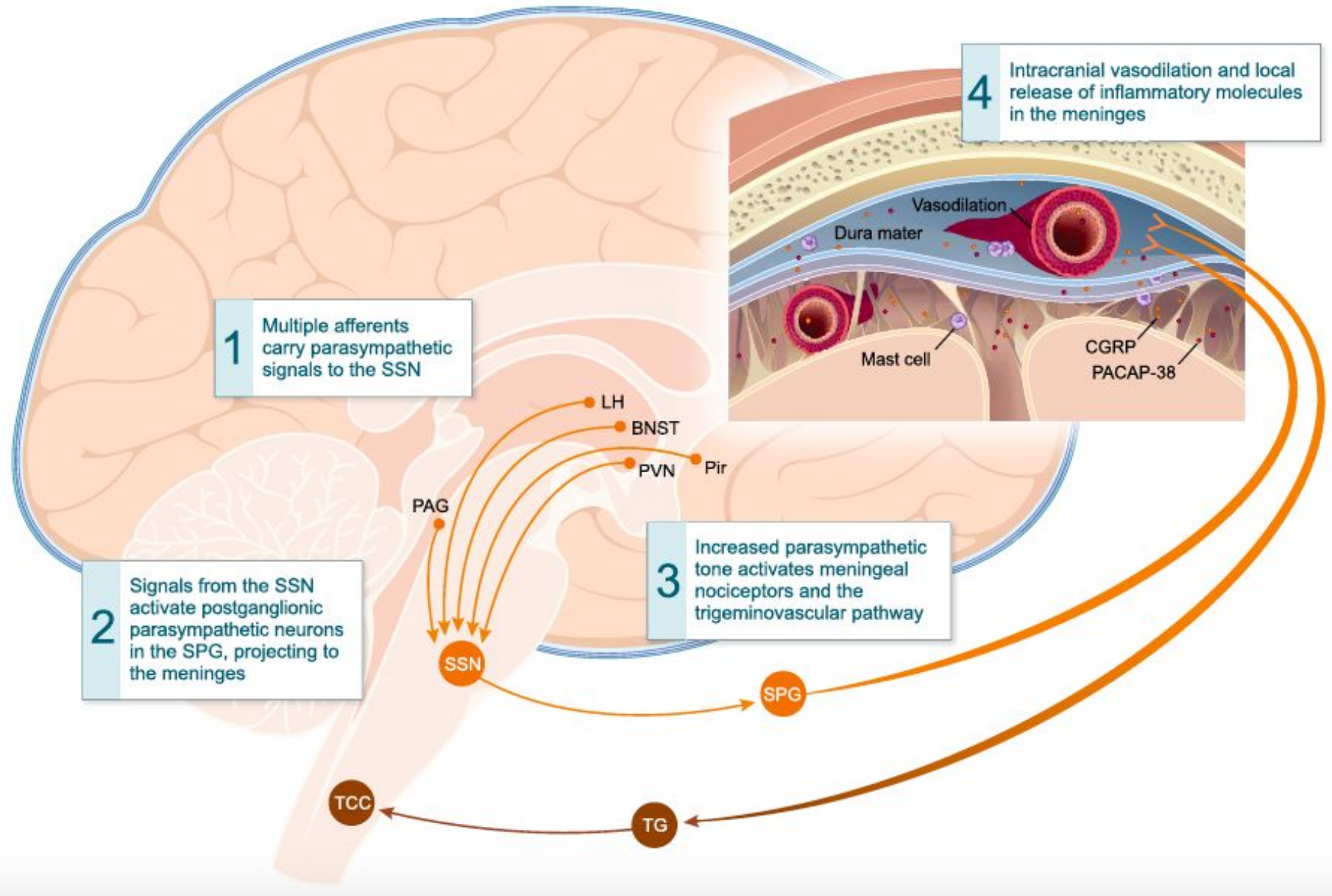
фМРТ. Исследование
церебрального кровотока у
пациентов с нитроглицерин
индуцированной
продромальной фазой
мигрени.

А,В – активация
заднелатеральных отделов
таламуса

С,Д - периакведуктальное серое
вещество

Е, F – дорсальные отделы моста

Активация менингеальных ноцицепторов за счет увеличения парасимпатической активности



1. Стресс, эмоциональные потрясения – активация парасимпатической системы – активация ноцицептивных путей.

2. Стресс - активация симпатической системы с высвобождением адреналина в менингеальных оболочках – активация афферентных путей.

3. Активация каппа опиоидных рецепторов в ответ на стресс индуцированный

Триггеры мигрени



Активация гипоталамуса, лимбической системы,
коры



Активация преганглионарных парасимпатических нейронов верхнего
слюноотделительного ядра



Импульсы в верхнее слюноотделительное ядро



Постганглионарные нейроны несут импульсы в крылонебный
узел



Вазодилатация и локальное высвобождение воспалительных
молекул



Активация менингеальных ноцицепторов

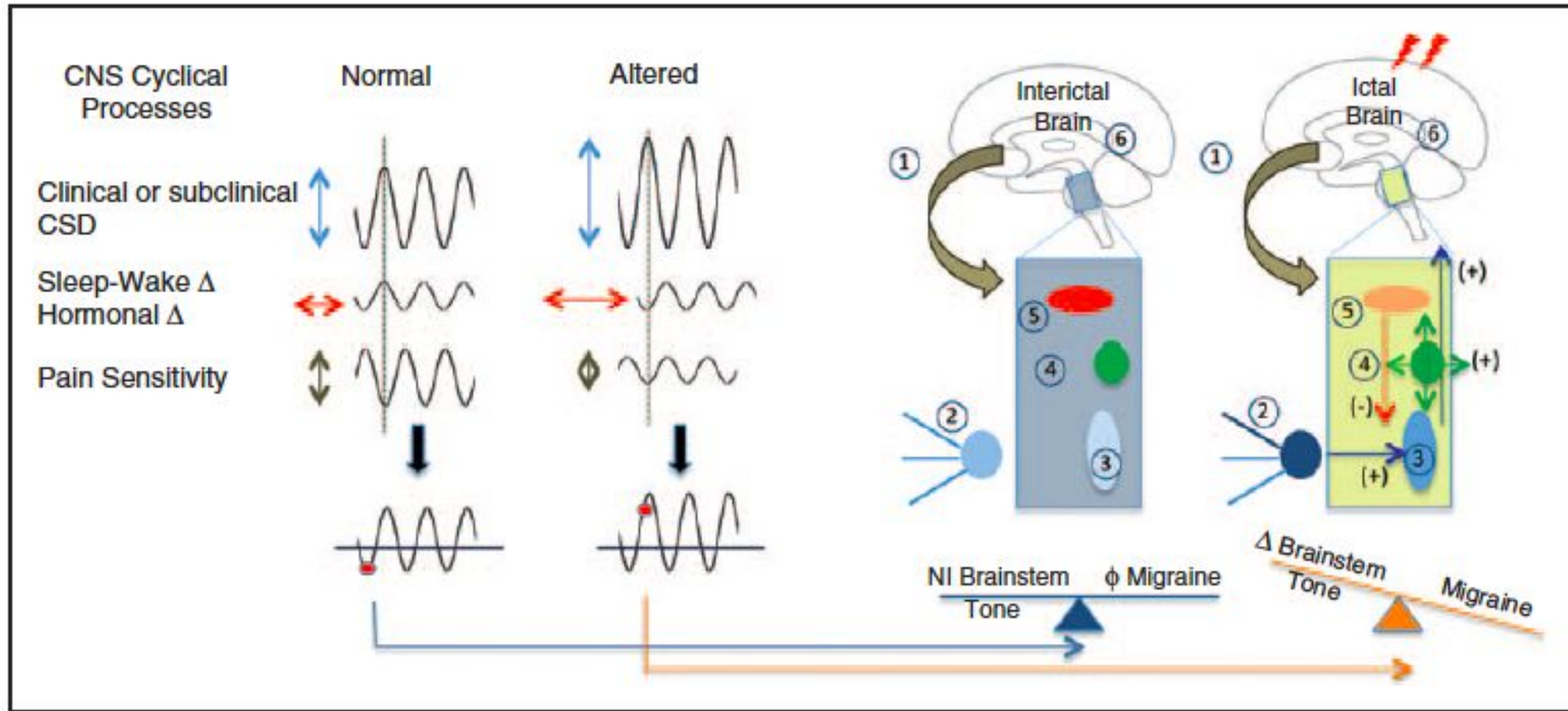


Активация тройничного нерва

Модуляция ноцицептивных сигналов от таламуса к коре и пороговое значение, установленное циклической активностью ствола мозга

Ноцицептивные сигналы тройничного нерва, достигающие таламуса, модулируются высвобождением возбуждающего и/или тормозящего нейропептидов из гипоталамуса и нейронов ствола мозга. Баланс этих нейротрансмиттеров регулируют болевое ощущение.

Если нейротрансмиттер является возбуждающим, он может переключать срабатывание таламических тригеминоваскулярных нейронов с импульсного на тонический режим; если нейротрансмиттер является тормозным, происходит переход от тонического к импульсному режиму.



Генетические, физиологические, фармакологические, социальные и другие взаимодействия определяют восприимчивость к мигрени. Когда процессы синхронизированы (гармоническая или повторяющаяся частота), модель предполагает, что потенциал мигренозной боли является подпороговым; однако, когда они изменяются по величине, фазе или продолжительности, система становится нестабильной и болевой порог превышен. На эти компоненты влияет тонус ствола мозга. 1) корковые процессы влияют на подкорковую обработку; 2) афферентный сигнал через тройничный ганглий нормальный; 3) функция ядра тройничного нерва в норме; 4) функция DLP в норме или не активирована; 5) PAG в норме; 6) системы мозга, действующие на ствол мозга, находятся в сбалансированном тонусе.

Аура

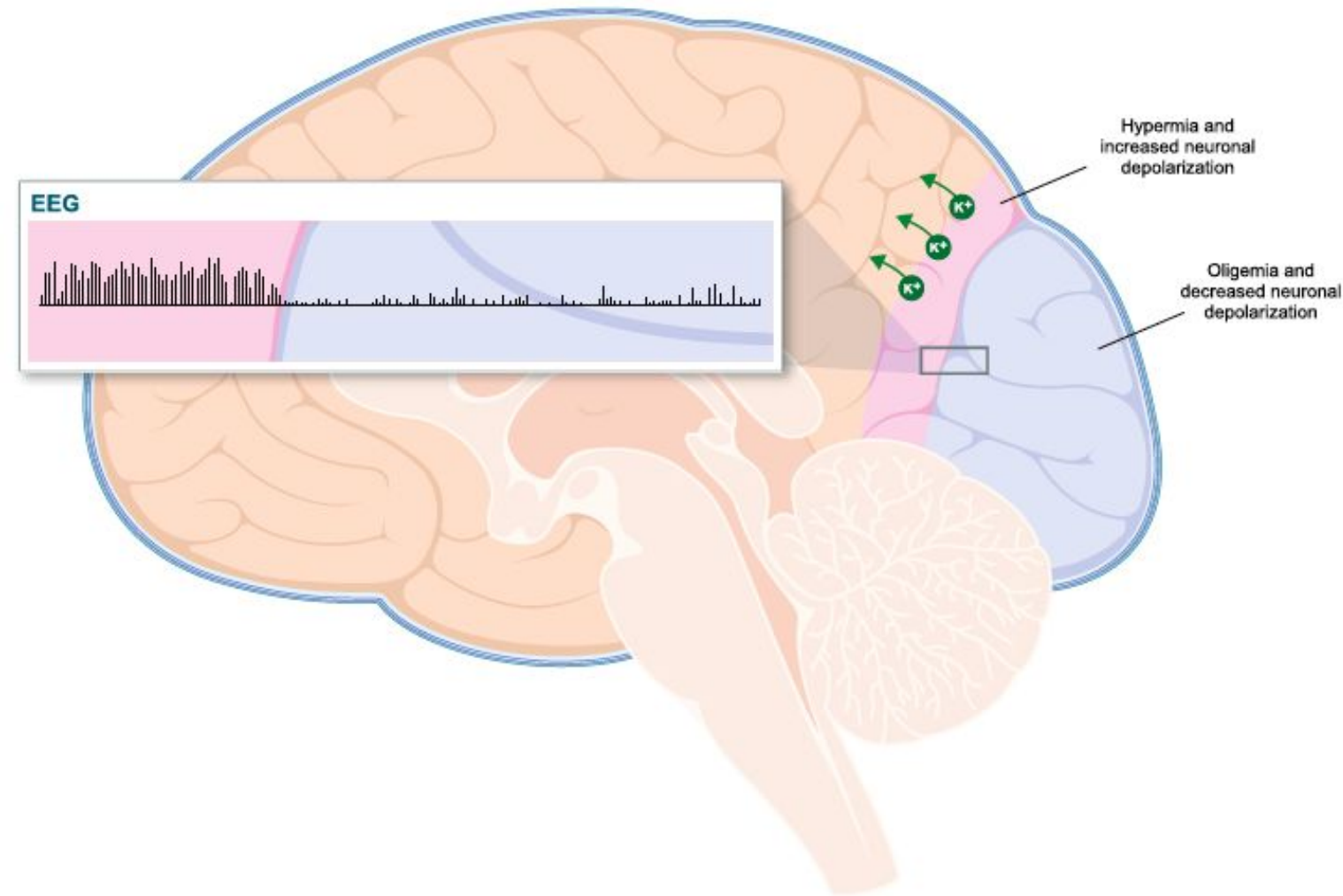
Аура — комплекс очаговых неврологических симптомов, возникающих непосредственно перед или в самом начале мигренозной головной.

По характеру симптомов ауры выделяют:

- 1) зрительную ауру;
- 2) чувствительную ауру;
- 3) ауру с нарушениями речи по типу дисфазии.

Расстройства развиваются постепенно (обычно в течение 5–20 мин.), как правило, перед началом боли и продолжаются не более часа, а затем полностью регрессируют.

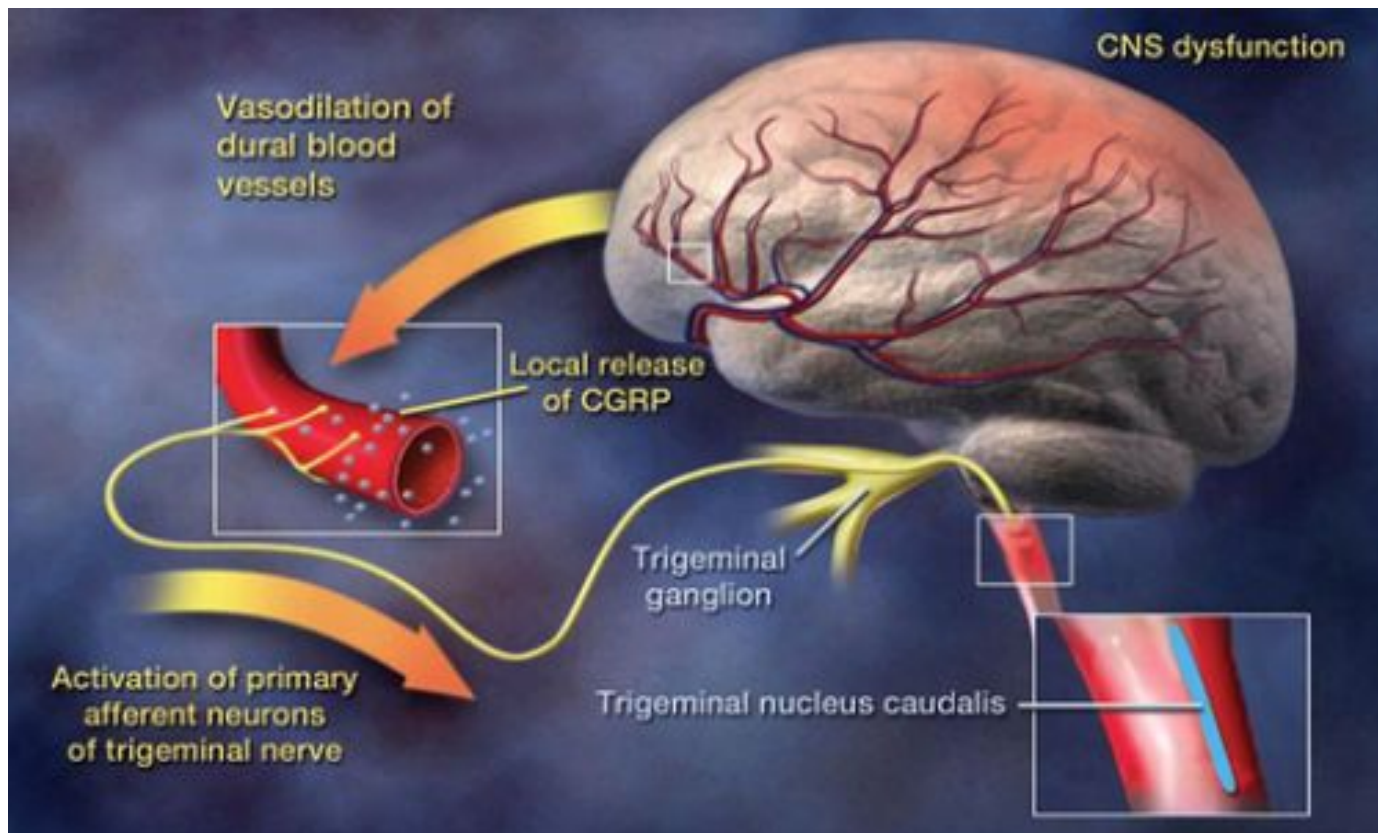
Механизм кортикальной распространяющейся депрессии



Депрессия характеризуется медленно (2-6 мм / мин) распространяющейся волной деполяризации в мембранах нейронов и глиальных клеток, за которой следует торможение активности коры на срок до 30 минут, совпадающее с началом и прогрессированием симптомов ауры. Распространение КРД до сих пор не до конца изучен, и существует несколько гипотез.

1. Интерстициальное накопление K^+ и глутамата вызывает КРД.
2. Деполяризация запускается глиальными клетками и затем переходит на нервные клетки через щелевые контакты.
3. Локальное увеличение глутамата / аспартата

Боль



Доказано, что характерная пульсирующая боль мигрени является следствием активации тригеминоваскулярного пути.

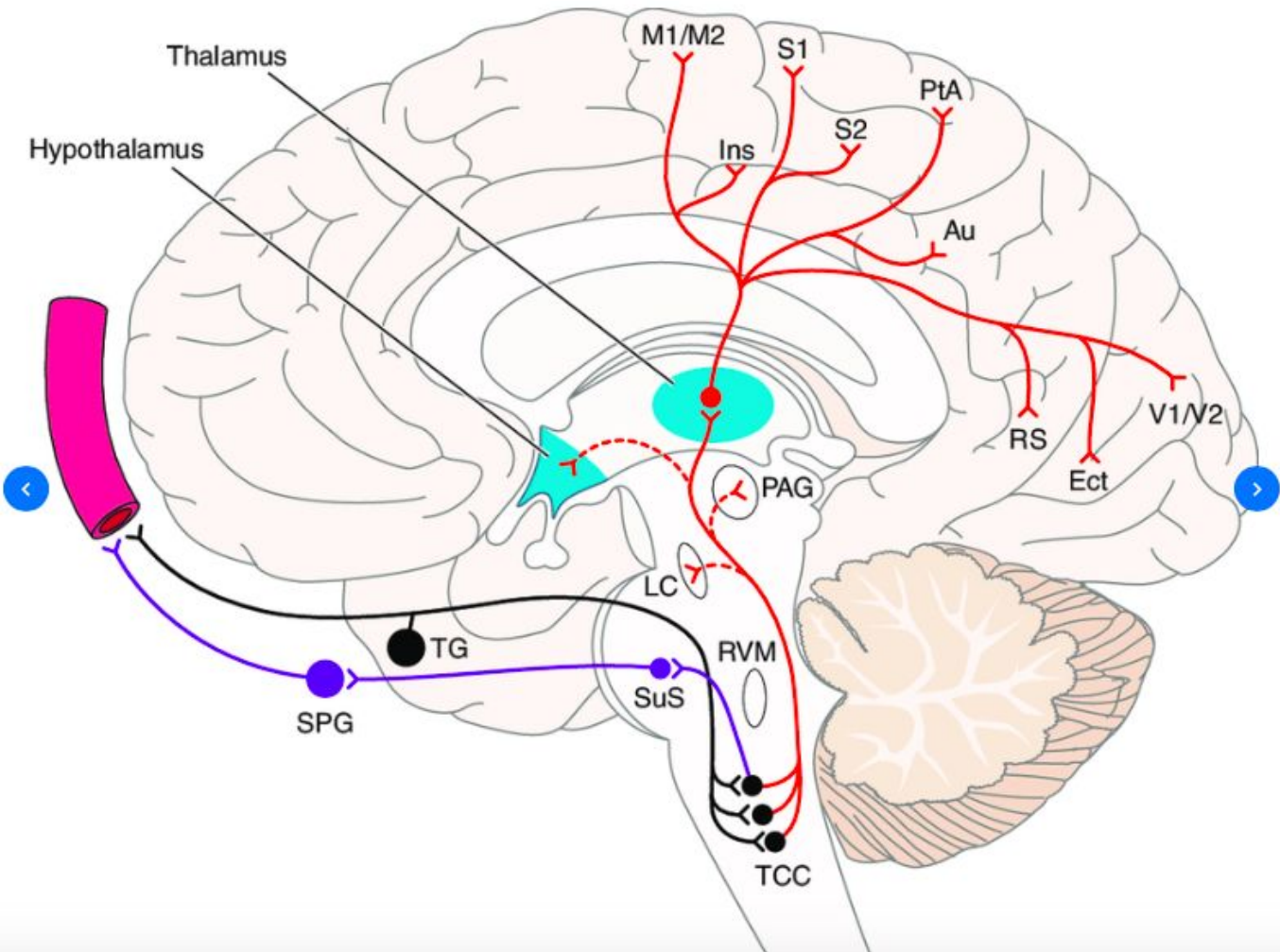
Кортикально распространяющаяся депрессия / активация парасимпатической системы (через крылонебный узел)

вазодилатация и высвобождение vasoактивных нейропептидов (CSD-dependent peripheral CGRP release), активация афферентов тройничного нерва

передача импульсов через ядро тройничного мозга в таламус и затем в сенсорные зоны коры.

Или кортикально распространяющаяся

Тригемино-васкулярный путь



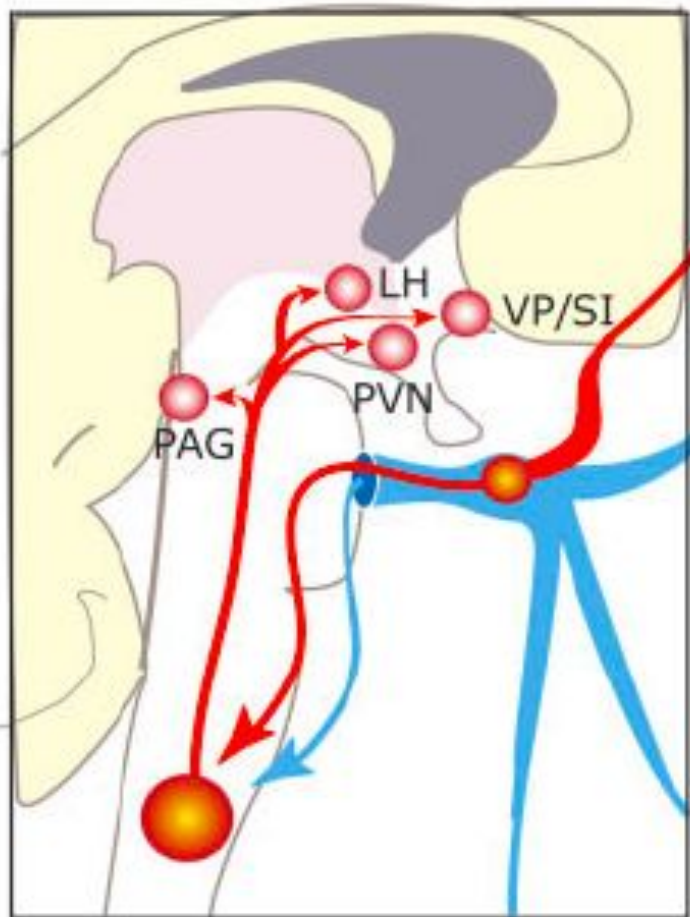
Состоит из мелких псевдоуниполярных сенсорных нейронов, берущих начало в тройничном ганглии и верхних шейных дорсальных ганглиях. Иннервируют крупные сосуды.

Информация проецируется на спинномозговое ядро тройничного нерва. Там сигнал может быть отрегулирован информацией, поступающей от рострального ядра тн, периакведуктального серого вещества и коры больших полушарий.

trigeminothalamic complex (TTC), periaqueductal grey (PAG)
superior salivatory nucleus (SuS), sphenopalantine ganglion (SPG)

Из нижнего ядра аксоны поднимаются в таламус (2ой нейрон) и остаются иннервировать

B



Примеры проекций спинномозгового ядра тройничного нерва:

Влияние на уровень стресса –
паравентрикулярное ядро
гипоталамуса

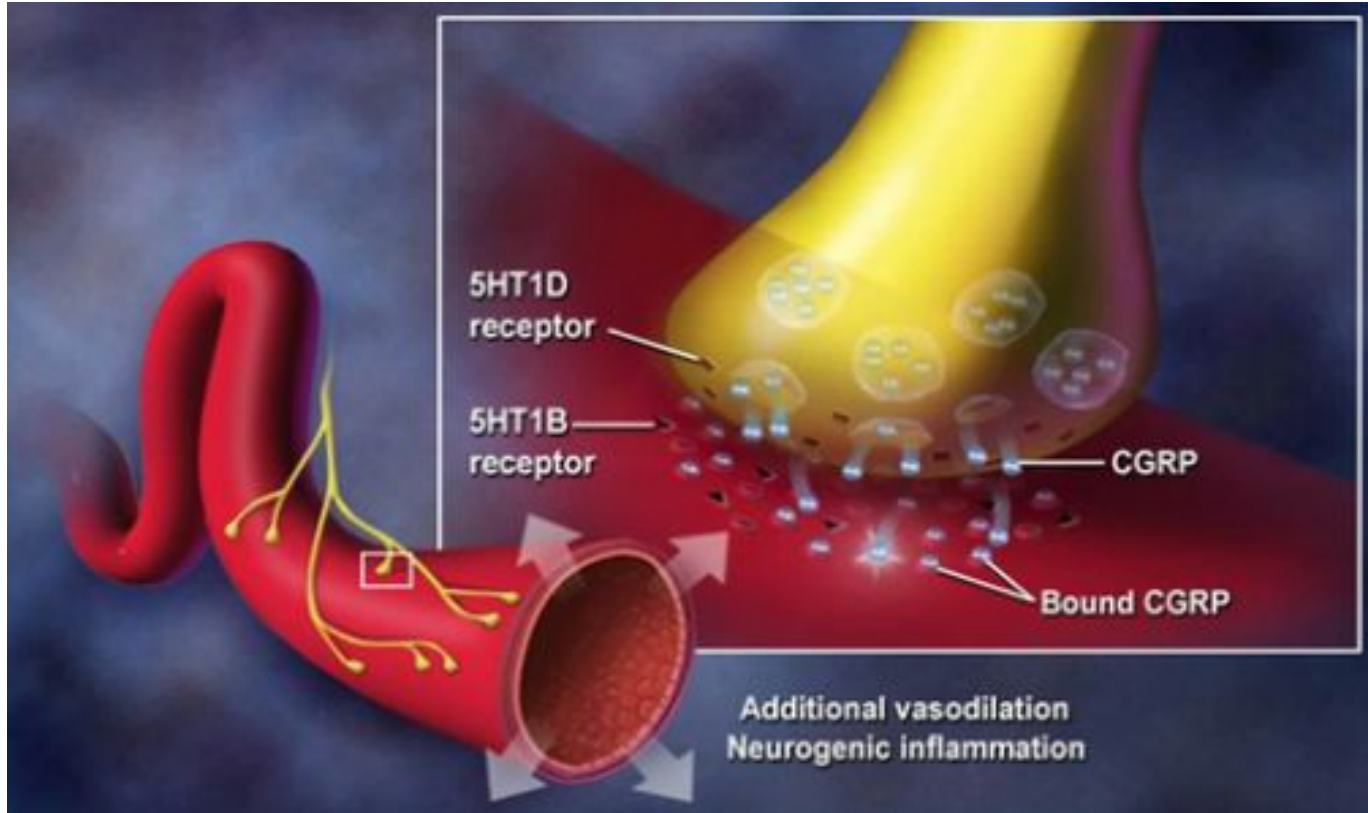
Снижение мотивации –
вентральный паллидум

Стремления к одиночеству –
periaкведуктальное серое
вещество,

Сонливость, раздражительность и
потеря аппетита – латеральный
гипоталамус .

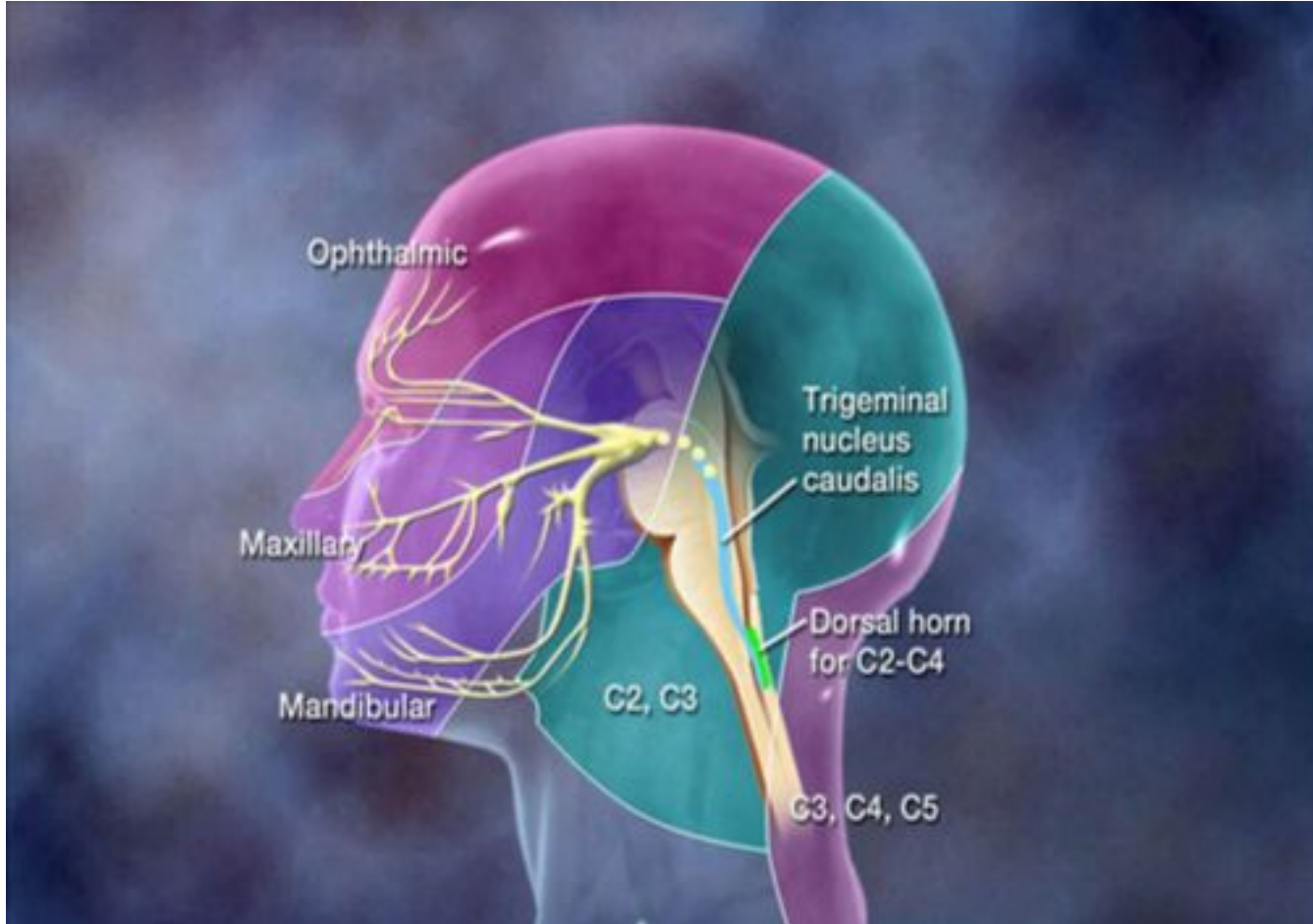
LH, lateral hypothalamus; PAG, periaqueductal gray; PVN, paraventricular hypothalamic nucleus; VP/SI, ventral pallidum/substantia innominata.

Асептическое нейрогенное воспаление



Стимуляция ядра тройничного нерва приводит к высвобождению vasoактивных нейропептидов (субстанция Р, нейрокинин, кальцитонин ген-связанный пептид, нейрокинин А). Высвобождение этих пептидов ведет к нейрогенному воспалению. Нейрогенное воспаление влияет на продолжительность и интенсивность болей при мигрени. Нейрогенное воспаление так же играет роль в сенситизации.

Локализация болей



Иннервация сосудов менингеальной оболочки передней и средней мозговой ямки осуществляется в первую очередь первой ветвью тройничного нерва – n. ophthalmica, а задняя черепная ямка иннервируется ветвями верхних дорсальных шейных ганглиев (C2, C3). Такая иннервация объясняет распространение боли при мигрени – преимущественное вовлечение передних и задних отделов головы, а также шеи.

Сенситизация

- **Периферическая сенситизация**

Однажды активированные эндогенными медиаторами тригемино-вазкулярные нейроны становятся более восприимчивые к стимулам. Порог активации снижается, а амплитуда импульсов возрастает.

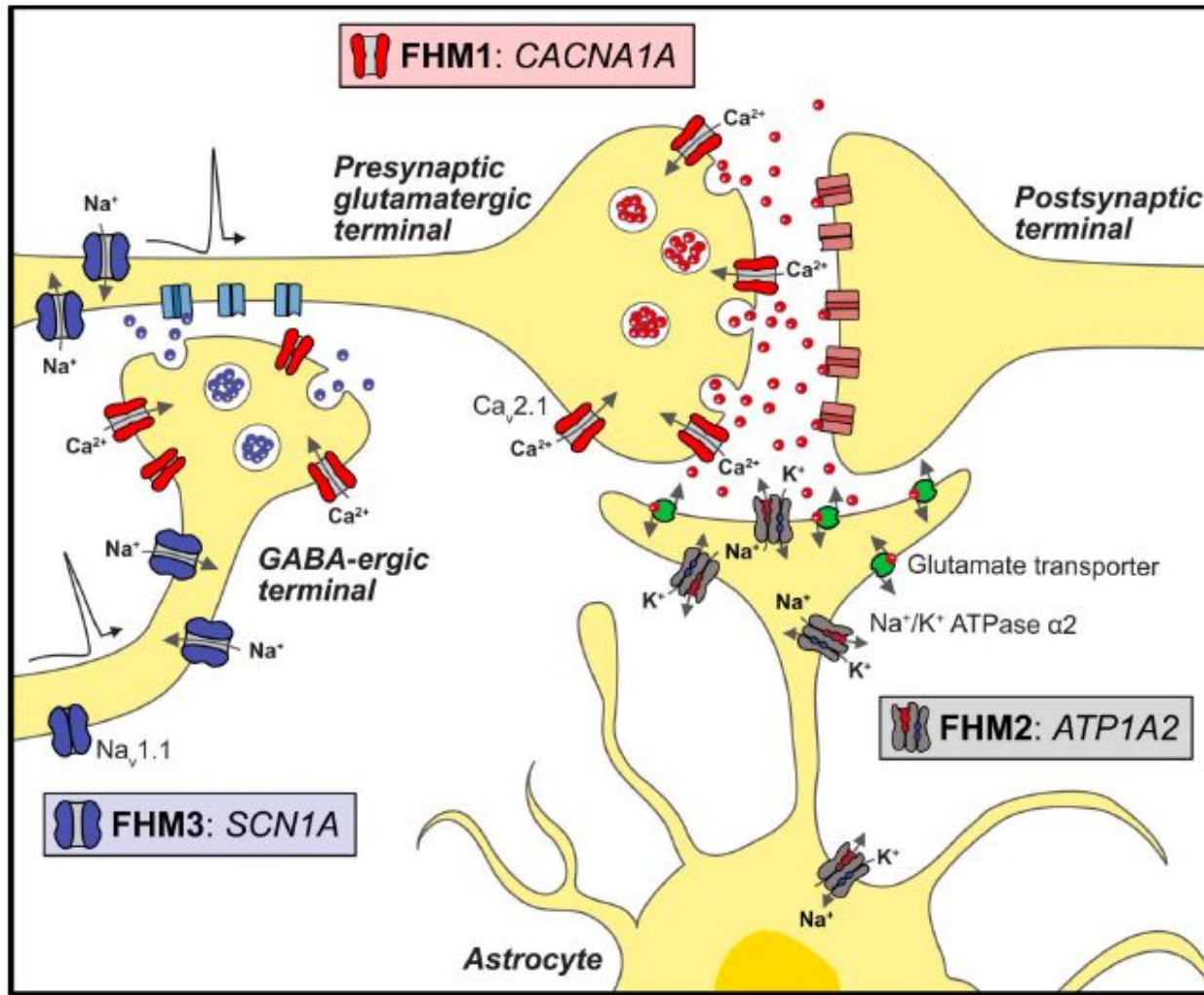
- **Центральная сенситизация**

Сенсибилизация центральных тригеминоваскулярных нейронов в таламических ядрах ответственна за цефальную и экстрацефальную аллодинию. Сенсибилизация вызывает увеличение спонтанной активности нейронов и усиленный ответ на безвредные цефальные и экстрацефальные стимулы. Цефальная аллодиния включает признаки повышенной чувствительности кожи и мышц головы к прикосновениям, которые развиваются в течение 30-60 минут, достигая максимума примерно через 120 минут.

Нейрональная гипервозбудимость

У пациентов с мигренью в исследовании вызванными потенциалами наблюдалась повышенная реакция на визуальные, соматосенсорные, звуковые стимулы. Стволовые рефлексy также были повышены.

Некоторые генетические вариации, которые могут быть связаны с мигренью, могут помочь понять механизмы генерализованной гипервозбудимости нейронов, наблюдаемой у этих пациентов.

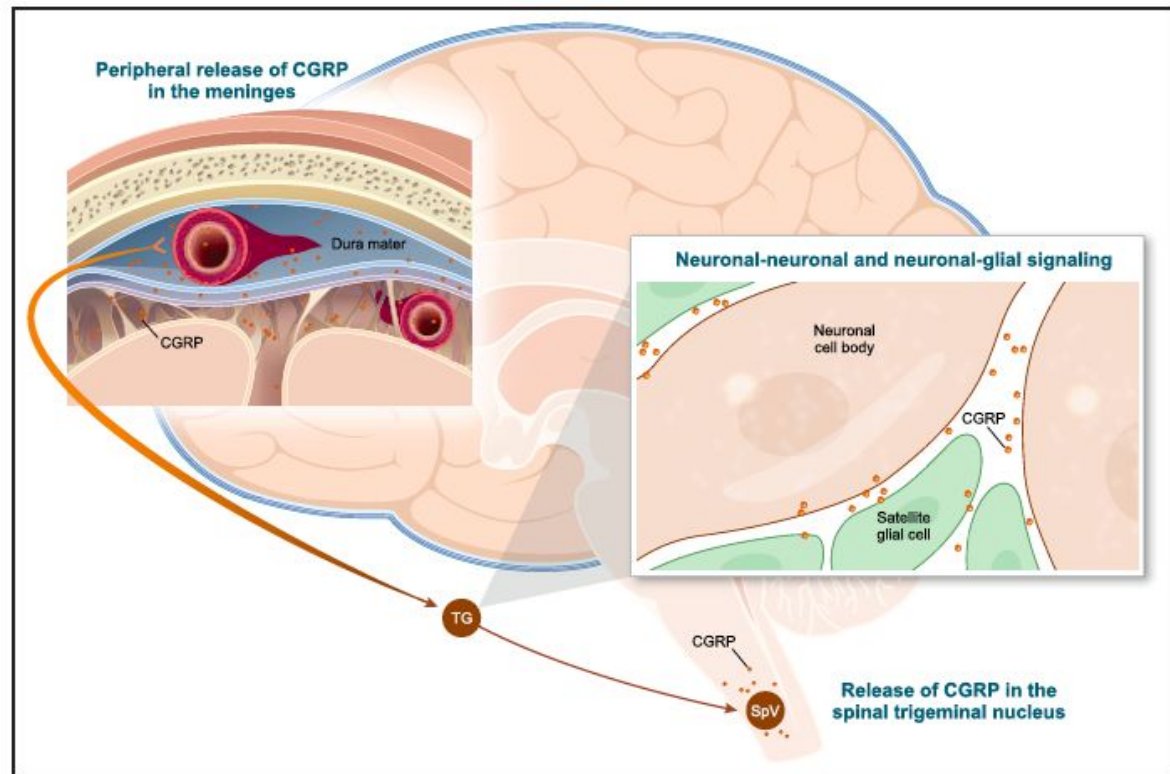


- CACNA1A – субъединица α1 потенциал-зависимого Ca²⁺ канала, который контролирует высвобождение нейротрансмиттера в синапсах.
- ATP1A2 - субъединица α2 Na⁺ / K⁺ -АТФазы, которая экспрессируется в глиальных клетках взрослых и способствует обратному захвату глутамата из синаптической щели.
- SCN1A - α1 субъединица потенциал-зависимых Na⁺ каналов, которые экспрессируются на ингибирующую

Роль кальцитонин ген-связанного пептида

В тригеминальном нерве из всех нейропептидов в наибольшем количестве экспрессируется CGRP — почти половиной нейронов тригеминального ганглия. CGRP — является ключевым звеном в развитии мигрени.

1. Является сильным вазодилататором, высвобождается из периваскулярных нервных окончаний тройничного нерва
2. Является нейротрансмитером в тригеминальном ганглии, усиливает глутаминергический сигнал (центральная сенситизация)
3. Повышение уровня CGRP зафиксировано в яремной вене во время приступа мигрени
4. Внутривенное введение CGRP вызывает приступ мигрени у пациентов с мигренью в анамнезе, и не вызывает у здоровых людей



Вывод

Мигрень является наследственным неврологическим расстройством, характеризующимся состоянием повышенной чувствительности корковых и подкорковых сетей, которые усиливают интенсивность сенсорных стимулов.

Приступы мигрени прогредиентный характер и, как правило, включают продромальную фазу, головную боль, продромальную фазу и примерно в одной трети случаев сопровождаются обратимыми визуальными, сенсорными и слуховыми галлюцинациями. Продромальная фаза, по-видимому, связана с активацией гипоталамуса и его функциональных связи со специфическими ядрами ствола мозга и областями коры головного мозга. В то же время болевой синдром при мигрени включает в себя усиление чувствительности в периферических и центральных тригемино-васкулярных путях.