

**Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski**

Lek. med. Aleksandra Gergont

**Wybrane cytokiny prozapalne
we krwi dzieci z migreną
i epizodycznymi napięciowymi
bólami głowy**

Praca doktorska

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Marek Kaciński

**Praca została zrealizowana
w Klinice Neurologii Dziecięcej
i sfinansowana przez Komitet Badań Naukowych
grant Nr 3 POSE 011 24**

Kraków 2004

Spis treści

	Strona
Ważniejsze skróty użyte w tekście.....	3
1. Wstęp.....	4
1.1. Ból głowy i jego patogeneza.....	6
1.2. Migrena.	9
1.2.1. Napad migrenowy.	10
1.2.2. Dziedziczenie migreny.....	12
1.2.3. Patogeneza migreny.	14
1.2.4. Zmiany naczyniowe w migrenie.....	16
1.2.5. Aura migrenowa.....	18
1.2.6. Faza naczyniowa.	19
1.2.7. Rola tlenu azotu.....	21
1.2.8. Rola układu serotonergicznego.....	23
1.2.9. Funkcja neuropeptydów.....	24
1.2.10. Endogenne opiaty.....	25
1.2.11. Znaczenie dopaminy	25
1.2.12. Układ GABAergiczny.....	25
1.2.13. Układ endokrynologiczny a migrena.	26
1.2.14. Leczenie migreny	26
1.3. Napięciowe bóle głowy.....	28
1.4. Układ immunologiczny w migrenie.....	30
1.4.1. Model zapalenia neurogenego	35
1.5. Cytokiny.....	37
1.5.1. Rola polimorfizmu genów cytokin.	41
1.5.2. Różnicowanie komórek Th1 i Th2.	41
1.5.3. Interleukina-1beta.	42
1.5.4. Interleukina-6.....	47

1.5.5. TNF.....	51
1.5.6. Rozpuszczalny receptor typu I dla TNF.....	54
1.5.7. Cytokiny a możliwości terapeutyczne.....	56
1.5.8. Podsumowanie dla celu pracy.....	57
2. Cel pracy	58
3. Materiał kliniczny	59
3.1. Dzieci z migreną	59
3.2. Dzieci z eizodycznymi napięciowymi bólami głowy.....	61
3.3. Dzieci z grupy kontrolnej.....	62
4. Metody badań	63
4.1. Metody kliniczne.....	63
4.2. Metody laboratoryjne.....	64
4.3. Metody statystyczne.....	64
4.4. Ograniczenia stosowanej metody	65
5. Wyniki badań.....	67
5.1. Charakterystyka grup dzieci.....	67
5.2. Cytokiny w samoistnych bólach głowy i w grupie kontrolnej.	70
5.3. Stężenie IL-6 u dzieci z migreną.....	77
5.4. Ból głowy a stężenie cytokin.	82
6. Dyskusja	88
7. Wnioski.....	105
8. Piśmiennictwo	106
9. Streszczenie	132
10. Aneks	140

Ważniejsze skróty użyte w tekście

GCRP (calcitonin gene-related peptide): peptyd zależny od genu kalcytoniny

CSD (cortical spreading depression): zjawisko rozprzestrzeniającego się hamowania korowego

FHM (familial hemiplegic migraine): migrena rodzinna połowiczoporażenna

IL-1beta: interleukina-1 beta

IL-6: interleukina-6

ENBG: epizodyczne napięciowe bóle głowy

NO: tlenek azotu

NOS: syntaza tlenku azotu

OUN: ośrodkowy układ nerwowy

PAG (periaqueductal gray mater): substancja szara okołowodociągowa

PPE (protein plasma extravasation): wynaczynienie białek osocza

SNI (sterile neurogenic inflammation): jałowe zapalenie neurogenne

sTNFRI (soluble TNF receptor I): rozpuszczalny receptor TNF typu I

TNF (tumor necrosis factor): czynnik martwicy guza

1. Wstęp

Samoistne nawracające bóle głowy stanowią jeden z najczęstszych problemów zarówno w praktyce neurologa, jak i neuropediatry, mają także znaczenie w wymiarze społecznym, poprzez wpływ na jakość życia osoby cierpiącej, a w przypadku dzieci na życie całej rodziny. W wieku rozwojowym najczęściej występują epizodyczne napięciowe bóle głowy (ENBG) i migrena. Ich rozpoznania dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego, co możliwe jest dzięki precyzyjnym i modyfikowanym w miarę pogłębiania wiedzy kryteriom diagnostycznym opracowanym przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (International Headache Society, IHS).^{57,99} Szczególne trudności diagnostyczne u dzieci, zwłaszcza młodszych, wynikają z mało precyzyjnej werbalizacji odczuwanego bólu i niedojrzałości. Odmienna niż w wieku dojrzałym jest również symptomatologia zespołów będących ekwiwalentami migreny. Obraz kliniczny migreny z objawami prodromalnymi, fazą bólu i zjawiskami ponapadowymi jest nie do końca poznany fenomen, pomimo, że już obecny stan wiedzy pozwolił na wprowadzenie nowych, skuteczniejszych metod leczenia. Nadal jednak nie do końca poznana jest istota powstawania bólu w napadzie migreny, a w związku z tym nie jest dostępne leczenie przyczynowe. Leki przerywające napad u dorosłych nie osiągają w populacji dziecięcej tak wysokiej skuteczności, a efekt placebo jest w wieku rozwojowym wysoki, co wskazuje na pewne różnice migreny wieku dziecięcego i dorosłych. W patogenezie migreny, w odróżnieniu od ENBG może odgrywać pewną rolę zapalenie neurogenne. Udowodnienie tego umożliwiłoby z pewnością poszerzenie w przyszłości metod leczenia migreny.

Mózgowie traktowane jest jako struktura niewrażliwa na ból. Przeciwnie opony, unerwione przez zakończenia nerwu trójdzielnego, których aksony rozdzielają się, unerwiając między innymi naczynia krwionośne. Układ trójdzielny bierze udział w transmisji bólu, a jego aktywacja jest głównym mechanizmem prowadzącym do rozwinięcia napadu migrenowego. Dwa zasadnicze jej elementy nie zostały do końca wytłumaczone:

- jaka jest pierwotna przyczyna prowadząca do pobudzenia układu trójdzielno-naczyniowego
- jaki jest mechanizm powstawania bólu już po aktywacji tego układu.

Za pomocą dwóch teorii próbuje się wyjaśnić przyczynę aktywacji układu trójdzielno-naczyniowego:

- zjawiskiem rozprzestrzeniającego się hamowania korowego (cortical spreading depression, CSD), to jest wolno przesuwaną się falą depresji aktywności neuronalnej
- obecnością ośrodkowego generatora, połączoną z zaburzeniem funkcjonowania jąder pnia mózgu uczestniczących w antynocycepcji oraz ze zmianą pobudliwości neuronalnej.

Natomiast w odniesieniu do mechanizmu powstawania bólu rozważane są także dwie główne teorie:

- powstania neurogennego zapalenia w oponach mózgowych (zakończenia układu trójdzielnego uwalniają neuropeptydy, które wywołują lokalnie neurogenne zapalenie)
- uwrażliwienia na ból (sensytyzacja) nerwu trójdzielnego i jego jądra.

Migrena ma silne uwarunkowania rodzinne. Zidentyfikowano dotychczas dwa geny, będące podłożem rzadkiej postaci migreny, rodzinnej migreny połowiczoporażennej (FHM, familial hemiplegic migraine). Gen CACNA1A koduje podjednostkę kanału wapniowego, natomiast ATP1A2 podjednostkę

pompy sodowo-potasowej. Nie wyjaśniono jednak w jaki sposób mutacje te prowadzą do powstania objawów związanych z napadami FHM.

Nadal nie jest pewne, czy u pacjentów z migreną bez aury podobnie jak w migrenie z aurą, zaburzenia ogniskowe są jednak podczas napadu obecne, ale dotyczą kory niemej klinicznie, co można by zatem interpretować jako *spectrum* tego samego zaburzenia. Albo czy może raczej migrena z aurą i migrena bez aury są zjawiskami niezależnymi. Trudno jest także ocenić jak daleko wyniki badań eksperymentalnych można przełożyć na zjawiska zachodzące u człowieka.

Nowe odkrycia doprowadziły do rozwoju nowoczesnych metod leczenia migreny, a wiele preparatów jest w fazie badań eksperymentalnych. Leki nie są jednak zawsze skuteczne, ponadto wywołują przyzwyczajenie i mogą prowadzić do powstania bólów „z odbicia”. Zatem istnieje potrzeba dalszych badań w tej dziedzinie.

1.1. Ból głowy i jego patogeneza

Od kiedy rozważana jest rola układu immunologicznego w patomechanizmie wielu chorób, prowadzone są także badania mające na celu poznanie roli tego układu w samoistnych bólach głowy. W świetle niekiedy sprzecznych wyników na temat komunikacji pomiędzy rezydualnymi komórkami immunologicznymi ośrodkowego układu nerwowego (OUN), a komórkami napływającymi z obwodu, konieczne wydaje się przedstawienie zintegrowanego obrazu immunologicznych procesów w mikrootoczeniu jałowego zapalenia w migrenie.⁴² Większość badań klinicznych na ten temat prowadzonych jest u osób dorosłych, ale odmienność obrazu klinicznego u dzieci powoduje, że konieczne jest prowadzenie równoległych badań naukowych w tej grupie wiekowej. Niedojrzałość zarówno układu

immunologicznego, jak i nerwowego, może mieć znaczenie nie tylko dla patomechanizmu, ale również typu reakcji na leczenie.

Ból głowy powstaje, kiedy zostają pobudzone wrażliwe na ból struktury zewnątrz- i wewnątrzczaszkowe. Są nimi elementy oponowe, naczyniowe, mięśniowe i nerwowe. Koło Willisa z jego proksymalnymi rozgałęzieniami, tętnice oponowe środkowe i powierzchowne skroniowe, zatoka strzałkowa górna i żyły Sylwiusza należą do wrażliwych struktur naczyniowych. Opony czaszkowe, a szczególnie okołonaczyniowe części opony twardej są zaś ważnym źródłem bólu pulsującego.

Transmisja powstających w strukturach wrażliwych na ból sygnałów bólowych odbywa się z udziałem włókien A-delta i C zawierających główny mediator pobudzający w mózgowiu, glutaminę, a także neuropeptydów, jak peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP), substancja P i neurokinina A. Badania przeprowadzone u kotów wskazują, że włókna prowadzące pobudzenia bólowe z tętnicy oponowej środkowej przechodzą przez gałąź oczną nerwu trójdzielnego do obszarów projekcyjnych zlokalizowanego po tej samej stronie zwoju trójdzielnego. Z drugiej strony, włókna z opony twardej środkowej jamy czaszki wędrują do żuchwowego obszaru projekcyjnego zwoju trójdzielnego. Włókna tworzą następnie synapsę z neuronem czuciowym drugorzędowym w kompleksie jąder trójdzielnych pnia mózgu (trigeminal brainstem nuclear complex, TBNC), złożonym z jądra czuciowego głównego (principal) oraz jądra rdzeniowego (spinal) nerwu trójdzielnego. Dalej projekcja bodźców czuciowych z kompleksu jąder trójdzielnych pnia odbywa się do jądra brzuszno-tylno-przyśrodkowego wzgórza, podwzgórza (gdzie powstają odpowiedzi emocjonalne, autonomiczne i hormonalne), układu siatkowatego i jądra pasma samotnego (uczestniczącego w odruchach trzewnych). Neurony jądra tylnego-przyśrodkowego wzgórza podlegają regulacji GABAergiczej.^{52,53}

Inne połączenia kompleksu jąder trójdzielnych pnia mózgu obejmują wzgórze górne, oliwę dolną i mózdzek. Korowymi obszarami, które jak wykazały badania neuroobrazowe uczestniczą w percepcji bólu głowy są: kora czuciowa pierwszo- i drugorzędowa, zakręt obręczy, wyspa oraz kora kojarzeniowa wzrokowa i słuchowa. Kora obręczy w czasie trwania bólu prawdopodobnie uczestniczy we wzbudzeniu ruchowych i afektywnych składowych napadu.

Jeden z najsilniejszych zstępujących układów hamujących łączy korę płata czołowego z podwzgórzem i substancją szarą okołowodociągową (periaqueductal grey, PAG). Stamtąd biegnie do rostralnej brzuszno-przyśrodkowej części rdzenia przedłużonego (rostral ventromedial medulla, RYM), włączając jądro szwu i układ siatkowaty rdzenia, a następnie do rogu tylnego rdzenia kręgowego. Wykazano, że elektryczna stymulacja PAG i RYM zmniejsza aktywność neuronów uczestniczących w przewodzeniu bólu w rogu tylnym. System zstępujący ma też połączenia z ciałem migdałowatym i korą wyspy. PAG-RYM zawiera głównie serotoninerгіczne włókna pobudzające, które wywierają efekt hamujący na układ trójdzielny rdzenia poprzez interneurony hamujące substancji galaretowatej. Układ trójdzielny podlega kontroli przeciwległej kory somatosensorycznej i układy te oddziałują na siebie neurochemicznie.^{1,130}

Głównymi neurotransmiterami struktur hamujących ból we wzgórzu i korze mózgowej są opioidy endogenne, endorfiny i enkefaliny. Stanowią one fragment łańcucha peptydowego hormonu β -lipotropowego produkowanego przez przysadkę w postaci większej molekuly, zwanej proopiomelanokortyną (POMC). W wyniku działania enzymów proteolitycznych POMC rozpada się na ACTH, peptyd kortykotropowopodobny, hormony lipotropowe oraz opioidy. Niedobór endorfin i enkefalin ma warunkować nadwrażliwość na ból.⁶⁸

Tkliwość struktur zewnątrzczaszkowych oraz skórna allodynia obserwowane są u chorych z migreną i podejrzewa się, że wynikają z uwrażliwienia na ból (sensytyzacji) ośrodkowych neuronów układu trójdzielnego.^{19,158} Zbieżność dróg dośrodkowych przewodzących bodźce dotykowe i bólowe z obszaru unerwienia nerwu trójdzielnego wewnątrz- i zewnątrzczaszkowego ma znaczenie w powstawaniu tkliwości struktur okołoczaszkowych. Allodynią nazywany jest stan, kiedy ból pojawia się po bodźcu nie uszkadzającym tkanki.¹¹⁷

Trwają badania nad zjawiskiem ośrodkowej i obwodowej sensytyzacji układu trójdzielnego w migrenie i w NBG.^{14,92,124} Wszystkie te badania eksperymentalne prowadzone są oczywiście w celu wyjaśnienia zjawiska i rodzaju bólu u człowieka.

1.2. Migrena

Ból nie jest jedyną składową napadu migreny, poprzedzony jest on zwykle fazą prodromalną. Również samej fazie bólowej towarzyszą objawy, które jednocześnie stanowią grupę kryteriów koniecznych do rozpoznania migreny (fono/fotofobia, nudności/wymioty) [Aneks]. Po ustąpieniu bólu utrzymują się jeszcze objawy wyczerpania, aż do spontanicznej remisji. Indywidualny rytm biologiczny jest odmienny dla każdego chorego, a napady migreny z aurą i bez aury mogą występować naprzemiennie. Trudności diagnostyczne odzwierciedla fakt, że dla spełnienia kryteriów rozpoznania migreny z aurą konieczne jest stwierdzenie 2, a migreny bez aury 5 napadów. Intensywność bólu i objawów towarzyszących zmienia się w czasie, a okresy remisji są trudne do przewidzenia. O znaczeniu płci dla przebiegu migreny świadczy fakt, że w okresie przedpokwitaniowym częściej rozpoznaje się migrenę u chłopców, a po okresie dojrzewania u dziewcząt, często w związku

z menstruacją. Ryzyko wystąpienia udaru mózgu u chorych na migrenę, szczególnie młodych kobiet, jest również większe niż w ogólnej populacji.³⁵ Stwierdzono także współwystępowanie innych chorób u pacjentów z migreną. Częściej niż w populacji ogólnej występuje u nich padaczka i atopia. W przypadku celiakii, a także zakażenia *Helicobacter pylori* uzyskano poprawę przebiegu migreny po wprowadzeniu odpowiedniego leczenia.^{47,76}

1.2.1. Napad migrenowy

Napady migreny w wieku rozwojowym różnią się od napadów u osób dorosłych, są krótsze, zaś ból ma częściej obustronną lokalizację, a charakter nie zawsze pulsujący.^{1,31,32,33} Dzieci z migreną, w przeciwieństwie do NBG, wykazują szczególne cechy osobowości. Niekiedy, choć rzadziej niż u dorosłych, udaje się u nich znaleźć czynniki prowokujące napad, w tym stres, hałas, nadmiar/niedobór snu, głód, czynniki fotogenne (telewizja, monitor komputera, dyskoteka, oglądanie powierzchni falującej wody), wpływy atmosferyczne i dietetyczne. Należą do nich także prekursorzy serotoniny znajdujące się w serze żółtym, czekoladzie, orzechach, owocach cytrusowych).^{70,160}

Faza prodromalna poprzedza wystąpienie napadu migreny zarówno z aurą, jak i bez aury. Pojawienie się objawów tej fazy pozwala niekiedy przewidzieć wystąpienie typowego bólu. Brak bólu migrenowego po objawach poprzedzających może oznaczać albo małą wartość tych objawów dla przewidywania napadu migreny, ale być może wynika z faktu iż neurofizjologiczne zmiany nie przekraczają progu odpowiedniego do wywołania bólu głowy.

Napad bólu głowy rozwija się do 72 godzin od pierwszych objawów prodromalnych, spośród których największą wartość dla prawidłowego

przewidywania bólu wykazuje ziewanie (84%), trudności z koncentracją uwagi, spowolnienie czytania, myślenia, mowy i pobudzenie emocjonalne. Zmęczenie, najczęściej zgłaszany objaw zarówno u tych u których ból głowy nastąpił (73%), jak i nie (63%), towarzyszy wszystkim fazom migreny. Może to oznaczać brak jego związku z migreną, podobnie jak myśli depresyjnych i sennaści. Wiązane z fazą bólową migreny nudności, fono- i fotofobie, około 24-49% pacjentów zgłasza już w fazie prodromalnej, co ma istotne znaczenie dla badań nad patofizjologią migreny. Znane są również dane, że zmiany elektrofizjologiczne w mózgowiu rozpoczynają się jeszcze w fazie poprzedzającej ból migrenowy, będąc wyrazem epizodycznej dysfunkcji układu trójdzielno-naczyniowego, regulowanej prawdopodobnie na poziomie pnia mózgu.⁵⁰ Podczas treningu biofeedbacku stwierdzono deficyt habituacji już na 5 dni przed napadem migreny, z największym nasileniem w dniu poprzedzającym napad.¹³³

Aura migrenowa, złożone zjawisko będące wynikiem zmian ogniskowych, może poprzedzać lub towarzyszyć napadowi migreny. Aura w populacji dzieci ma najczęściej charakter wzrokowej. Rzadziej występują przemijające objawy czuciowe, ruchowe, zaburzenia mowy, czy zaburzenia wynikające z upośledzenia funkcji pnia mózgu. Typowa aura rozwija się w czasie 5-20 minut i trwa 15-60 minut. Faza bólowa migreny w napadzie z aurą następuje po aurze lub zaczyna się jednocześnie z nią. Badania populacyjne u dorosłych z migreną wykazały, że 64% pacjentów ma migrenę bez aury, 18% z aurą, 13% oba rodzaje naprzemiennie, a 5% aurę bez bólu głowy.^{52,56} Trzeba również przypomnieć o aurze przedłużonej, trwającej 7 dni, która nastręcza duże trudności diagnostyczne.

Typowy ból migrenowy ma charakter pulsujący i obejmuje połowę głowy, z naprzemienną w kolejnych napadach lokalizacją. U dzieci aura występuje rzadziej, ból zwykle trwa krócej i częściej obejmuje okolice

czołowo-skroniowe obustronnie.^{1,132} Towarzyszy mu foto- i fonofobia oraz nudności lub wymioty, a także nadwrażliwość na ruch. Niekiedy występuje osmofobia, tkliwość palpacyjna głowy lub bóle kończyn. Ustąpienie bólu lub zakończenie snu ponapadowego traktowane jest jako zakończenie napadu zgodnie z kryteriami IHS. Szczególne postaci migreny dziecięcej zostały ujęte w klasyfikacji IHS jako dziecięce okresowe zespoły, które są zwykle prekursorami migreny. Należą tu cykliczne wymioty, migrena brzuszna i łagodne napadowe zawroty głowy.^{57,99}

1.2.2. Dziedziczenie migreny

Badanie populacyjne przeprowadzone w Danii ujawniło, że u krewnych pierwszego stopnia osób z migreną z aurą, ryzyko wystąpienia migreny z aurą jest 3,8 razy większe, aniżeli w populacji ogólnej. Natomiast krewni pierwszego stopnia osób z migreną bez aury mają ryzyko doświadczenia migreny bez aury 1,9 razy większe, a migreny z aurą 1,4 razy większe, niż osoby w populacji ogólnej.¹²¹ Inne badanie populacyjne wykazało, że ryzyko wystąpienia migreny zwiększa się wraz ze stopniem niepełnosprawności towarzyszącej migrenie.¹³⁹

Migrena zależna jest od czynników genetycznych i epigenetycznych. Na tak zwaną wewnętrzną cechę migrenową, polegającą prawdopodobnie na wrodzonym zaburzeniu mechanizmów habituacji w stosunku do zmian fizjologicznych, mogą oddziaływać czynniki zewnętrzne i wewnętrzne, co może okresowo powodować przekroczenie jej poziomu progowego, wywołując nawracające napady migreny. Istotnymi czynnikami są zmiany hormonalne, cykl snu i czuwania, czynniki psychosocjalne z cyklem stres-odpoczynek, lęk i depresja, związki o działaniu naczynioruchowym oraz używanie i nadużywanie leków przeciwbólowych.¹²³

Dziedziczne podłoże migreny nie zostało do końca poznane, z wyjątkiem FHM. Dla tej postaci opisano mutacje FHM1 genu CACNA1A na chromosomie 19 i FHM2 genu ATP1A2 na chromosomie 1. Mutacja genu CACNA1A, kodującego podjednostkę alfa-1A kanału wapniowego P/Q, odgrywa ponadto istotną rolę w innych schorzeniach neurologicznych, jak epizodyczna ataksja typu 2 oraz rdzeniowo-mózdkowa ataksja typu 6.^{37,45,77} Podobnie jak migrena, również epizodyczna ataksja typu 2 pojawia się u młodych ludzi i trwa do wieku dorosłego, a ćwiczenia, stres i alkohol mogą prowokować napad. Podczas lub pomiędzy napadami ataksji występują natomiast migrenopodobne bóle głowy.¹⁰²

Wstępne wyniki badań sugerują, że mutacja genu CACNA1A może również odgrywać pewną rolę w innych niż FHM postaciach migreny.^{44,147} Autorzy sugerują, że gen CACNA1A może być genem aury, a nie genem migreny, regulując napływ wapnia, który jest przekaźnikiem wewnątrzkomórkowym i reguluje procesy biochemiczne. Wapń oddziałuje także na przekaźnictwo neuronalne, poprzez modulowanie uwalniania neurotransmitterów, w tym serotoniny.^{6,131,155}

Migrena połowiczoporażenna może być składową genetycznie uwarunkowanych zespołów MELAS (mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes) i CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy).^{35,105} *Loci* genowe w rodzinach z migreną typowane są obecnie na chromosomach 4, 6, 11, 14 i 19.⁶⁹ Inne badania dotyczyły dystrybucji trzech alleli genu transportera serotoniny i wykazały różnice między pacjentami z migreną z aurą, a pacjentami z migreną bez aury i z grupy kontrolnej. Istotną statystycznie różnicę dystrybucji między tymi grupami stwierdzono także dla genu receptora dopaminowego 2 (DRD2)¹⁰⁸ i dla receptora 4 (DRD4).⁹³ W innych badaniach nie potwierdzono jednak

znaczenia polimorfizmu genów receptorów dopaminergicznych,¹²⁷ w tym oceniającym zależność pomiędzy migreną bez aury i napadami paniki.¹⁴⁰ Wykazano natomiast związek alleliczny genu beta-hydroksylazy dopaminy z predyspozycją do zachorowania na migrenę.⁷⁴ Aktualne kierunki badań polimorfizmu genów w migrenie dotyczą genu receptora insuliny i genu receptora LDL.

Podejrzewa się, że sposób dziedziczenia migreny może być zarówno autosomalny, jak i związany z chromosomem X, możliwe jest też dziedziczenie mitochondrialne lub dziedziczenie poligenowe. Znaczenie czynnika genetycznego warunkującego nieprawidłową budowę kanałów wapniowych, istotnych w patogenezie migreny wspierają wyniki badania mięśni metodą elektromiografii pojedynczego włókna (SFEMG). Uwidoczniono w SFEMG u części pacjentów z migreną z aurą podkliniczne zaburzenia czynnościowe styku nerwowo-mięśniowego, wskazując właśnie na zaburzenia funkcji kanałów wapniowych P/Q, reprezentowanych na poziomie styku. Niestabilność neuronalną potwierdzają również badania potencjałów wywołanych, ujawniając obniżenie progu pobudliwości, zwiększenie amplitudy odpowiedzi korowej i brak habituacji w stosunku do powtarzanych bodźców.^{123,128} Potencjały wywołane wzrokowe wskazują natomiast na udział drogi wzrokowej, głównie w migrenie z aurą.¹⁶⁴ Zaburzenia habituacji stwierdzano zaś przede wszystkim w okresie bezpośrednio poprzedzającym napad migrenowy.⁴⁹

1.2.3. Patogeneza migreny

Współczesna teoria patogenetyczna migreny łączy w sobie nowo odkryte fakty i elementy wcześniej stworzonych hipotez. Przyjmuje się obecnie, że migrena inicjowana jest jako zaburzenie pierwotnie nerwowe,

wywoływane przez specyficzne czynniki prowokujące.^{35,40} Przypuszcza się, że generator migreny może być zlokalizowany w pniu mózgu (rostral brainstem). Badania neuroobrazowe sugerują dysfunkcję substancji szarej okołowodociągowej (periaqueductal gray mater, PAG), z aktywacją pnia mózgu podczas napadu. Miejsce sinawe (locus coeruleus), będące jądrem noradrenergicznym OUN, nie tylko uczestniczy w wywołaniu skurczu naczyń mózgowych, dominującego w korze potylicznej, gdzie rozpoczyna się oligemia towarzysząca aurze, ale także wykazuje działanie regulacyjne na przepuszczalność bariery krew-mózg.¹²³ Z kolei stymulacja jądra szwu wywołuje zwiększenie przepływu, którego mediatorem może być tlenek azotu.¹⁵⁹ Jądro szwu traktowane jest zresztą jako serotonergiczny rozrusznik.⁴⁰ Układ wymienionych wyżej jąder pnia mózgu funkcjonuje podobnie u osób zdrowych i cierpiących na migrenę, przy czym u tych drugich istnieje ośrodkowego pochodzenia nadpobudliwość neuronalna.^{3,6} PAG ma zdolność modulowania transmisji bólu somatycznego, może również hamować aktywność układu trójdzielnego w stanach jego pobudzenia, a zaburzenie tej zdolności hamowania może być przyczyną bólu migrenowego.^{66,135} Identyfikacja mutacji kanału wapniowego, przynajmniej w niektórych przypadkach tłumaczyć może na poziomie komórkowym nadpobudliwość neuronów. Sugeruje się też obecność innych możliwych mechanizmów napadowej destabilizacji, jak dysfunkcja mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej, niski poziom magnezu śródkomórkowego, czy też dysfunkcja układu adrenergicznego.¹⁵⁹

Podejrzewa się, że zaburzenia habituacji, wykazane w badaniach neuro(psycho)fizjologicznych u chorych z migreną zależą od dysfunkcji kontroli informacji czuciowych przez drogi aminergiczne. Po zastosowaniu profilaktycznego leczenia beta-blokerami uzyskano bowiem normalizację wzrokowych i słuchowych potencjałów wywołanych, co może wskazywać, że

zaburzenia habituacji mają związek z nieprawidłowym przewodnictwem noradrenergicznym, determinującym stan nadpobudliwości korowej.¹²³ Kluczową rolę w transmisji synaptycznej odgrywa napływ wapnia, a więc mutacja genu kanału wapniowego może także zaburzyć uwalnianie neurotransmiterów odpowiedzialnych za migrenę jak. 5-HT.^{44,45} Dysfunkcja kanałów jonowych jąder zlokalizowanych w pniu mózgu, mających znaczenie w modulacji bodźców czuciowych, może tłumaczyć zróżnicowanie objawów w przebiegu napadu migreny zarówno pomiędzy pacjentami, jak i u pojedynczego chorego. Nadwrażliwość na światło u pacjentów z migreną, mogąca mieć związek z udziałem melatoniny i szyszynki w patogenezie migreny, pozostaje w zgodności z teorią ośrodkowej nadpobudliwości neuronalnej.^{23,150}

1.2.4. Zmiany naczyniowe w migrenie

Dysfunkcja układu nerwowego prowadzi do rozszerzenia naczyń oponowych, co z kolei wywołuje ból oraz aktywację kolejnych struktur nerwowych, w tym szczególnie okołonaczyniowych zakończeń nerwów trójdzielných.³⁸ Regulacja szerokości naczyń na poziomie opony nie została do końca wyjaśniona na modelu zwierzęcym. Teoria naczyniowa migreny opracowana przez Wolffa (1948) zakładała powstanie niedokrwienia mózgu w wyniku skurczu naczyniowego prowadzącego do zwężenia naczyń, czego skutkiem była aura migrenowa. Odruchowe rozszerzenie naczyń i pobudzenie receptorów bólowych naczyń odpowiedzialne było za fazę bólową. Teoria zakładała, że jeśli niedokrwienie obejmowało korę czynnościowo niemą, to napad migreny nie był poprzedzony aurą. Nowoczesne badania neuroobrazowe (pozytronowa tomografia emisyjna - PET, badanie dopplerowskie, czynnościowy rezonans magnetyczny - fMRI) nie

uwidoczniły jednak niedokrwienia w przebiegu niepowikłanego napadu migrenowego. Ponadto badania przepływu podczas indukowanego angiografią napadu migreny z aurą wykazały, że napad bólu rozpoczyna się już wtedy kiedy regionalny przepływ mózgowy (rCBF) jest zredukowany, a następnie przepływ zwiększa się i pozostaje zwiększony jeszcze po zakończeniu bólu.^{1,100} O ile więc faza rozszerzenia naczyń odgrywa istotną rolę w bólu migrenowym, to wynika ona z kaskady procesów prowadzących do rozwoju migreny.

Teoria nerwowo-naczyniowa (trójdzielno-naczyniowa) zakładała, że uwalnianie wazoaktywnych neuropeptydów zapalnych, takich jak substancja P, CGRP oraz neurokinina A do przestrzeni oponowej, indukuje zapalenie opony, rozszerzenie naczyń i wsteczne przewodzenie bodźców bólowych do jądra nerwu trójdzielnego.⁹⁵ Przepływ mózgowy zmienia się w sposób dynamiczny jako rozprzestrzeniająca się oligemia. Istotny w zmianach naczynioruchowych udział ma również endotelina-1, której podwyższony poziom wykazano u dzieci z migreną, w porównaniu z dziećmi z napięciowymi bólami głowy i grupą kontrolną.⁷¹ Badania prowadzone na szczurach sugerują, że za rozszerzenie naczyń w przebiegu migreny mogą odpowiadać włókna A delta, podczas gdy za wyciągnięcie osocza w naczyniach opony, odpowiadają włókna C układu trójdzielnego.¹²⁶ W badaniach przepływu u ludzi przydatną metodą jest SPECT (tomografia emisyjna pojedynczego fotonu), jednak wyniki nie są jednoznaczne. Niekiedy obserwowane jest zmniejszenie przepływu (cold spots), a u innych pacjentów zwiększenie (hot spots), zaś u niektórych chorych oba zjawiska występują jednocześnie.⁴⁰

1.2.5. Aura migrenowa

U pacjentów z aurą obserwuje się objawy zarówno pozytywne (błyski, zmiany czuciowe pod postacią „kłucia igłą”), jak i negatywne (ciemne plamki, wrażenie niedoczulicy). Objawy aury powstają prawdopodobnie jako ludzki odpowiednik opisanego przez Leao u zwierząt fenomenu rozprzestrzeniającego się hamowania korowego (CSD).^{72,75} Stymulacja kory mózgowej u zwierząt doświadczalnych inicjuje gwałtowną zmianę potencjału korowego, z przemijającym zwiększeniem poziomu jonów w przestrzeni pozakomórkowej oraz neurotransmitterów (glutaminianu). Przebiega to wraz z pobudzeniem, po którym następuje depresja normalnej aktywności neuronalnej, która następnie rozprzestrzenia się w korze mózgowej z ogniska pobudzenia powoli, z prędkością 2-6 mm/minutę.^{101,159}

Faza pobudzenia rozpoczynająca się w korze potylicznej mogłaby u ludzi odpowiadać pozytywnym objawom aury, takim jak migotanie czy zjawisko fortyfikacji. CSD wpływa na część dystalną jądra nerwu trójdzielnego, uznawaną za część ośrodkowej drogi przewodzącej ból migrenowy. CSD nie jest prawdopodobnie następstwem zmian naczyniowych, chociaż rozszerzenie tętnic i żył oponowych pojawia się równocześnie ze zmianą aktywności neuronalnej w obszarze nim objętym.

Badania na modelu zwierzęcym wskazują na specyficzne zmiany w ekspresji genów podczas CSD, przede wszystkim dotyczące peptydów wazoaktywnych (zwiększenie ekspresji mRNA przedsiorkowego peptydu natriuretycznego), co może wywołać lokalne następstwa.²¹

Powstaje pytanie w jaki sposób pierwotnie korowe zjawisko jakim jest CSD (odpowiedzialne za fazę aury), może aktywować układ trójdzielny prowadząc do fazy bólowej. Podejrzewa się, że CSD uaktywnia niektóre

geny, kodujące COX-2, TNF i IL-1beta. Prowadzi to do zwiększenia przepuszczalności bariery krew-mózg. A skutkiem CSD jest zwiększenie poziomu NO, adenozyiny i innych związków oddziałujących na zakończenia trójdzielne naczyń opony twardej i powodujących ich uwrażliwienie.¹²²

Badania z użyciem nowoczesnych technik obrazowych BOLD (blood oxygenation level-dependent) funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMR) oraz PET, potwierdziły oryginalne sugestie Leao, że CSD występująca w korze płata potylicznego wywołuje objawy aury wzrokowej, doświadczanej przez około 20% chorych z migreną.¹⁵ Również badania przepływu mózgowego przy użyciu SPECT potwierdziły występowanie w czasie aury jednostronnego zmniejszenia przepływu głównie w korze potylicznej.

Zaś zjawiska elektrofizjologiczne towarzyszące migrenie z aurą oceniane były poprzez elektromiografię pojedynczego włókna (SFEMG), ujawniając niewielkie zaburzenia transmisji nerwowo-mięśniowej podczas aury, mogące mieć związek z dysfunkcją kanału wapniowego typu P/Q w zakończeniu presynaptycznym łączy nerwowo-mięśniowych.⁷

1.2.6. Faza naczyniowa

Głównymi naczyniami uczestniczącymi w napadzie migreny są drobne naczynia pajęczynówki oraz opony twardej, w ścianie których znajdują się zakończenia włókien czuciowych nerwu trójdzielnego. Napadowi migreny towarzyszą właśnie zaburzenia ich reaktywności.

Pobudzenie układu trójdzielnego wywołuje uwalnianie CGRP o silnym działaniu rozszerzającym naczynia, zwiększając przepływ, selektywnie w rejonie unaczynienia tętnicy oponowej środkowej. Zależne od aktywacji układu trójdzielnego i parasympatycznego wynaczynienie białek osocza (protein plasma extravasation, PPE) w oponie twardej jest skutkiem

uwalniania substancji P oraz neurokininy A. Prowadzi to do zapalenia neurogennego w oponie twardej. Natomiast opona miękka posiada szczelne połączenia komórek endotelium i wynacznienie białek nie zostało w niej wykazane.¹⁵

Istnienie zaburzeń hemodynamicznych, zależnych od wielu związków wykazano w licznych badaniach u pacjentów z migreną.^{5,54,56} W czasie napadu bólowego uwidoczniono zmiany w obrazie fMR, jednakże zaburzenia regionalnego przepływu mózgowego, rCBF występują tylko u około 50% badanych. Możliwe jest, że podobne zmiany jak w migrenie z aurą inicjuje także napad migreny bez aury, chociaż zmiany bioelektryczne i zmiany w przepływie krwi pozostają wtedy nieme klinicznie.¹⁵⁹ Obniżony przepływ krwi przez naczynia mózgowie może występować nie tylko w czasie aury, ale również w fazie bólu głowy, chociaż wtedy najczęściej następuje normalizacja przepływu, a następnie rozszerzenie naczyń i przekrwienie tkanek. Tym samym rozprzestrzeniająca się oligemia nie może być wytłumaczona dwufazową teorią naczyniową, jest bardziej złożona i być może reprezentuje odpowiedź naczyniową na zaburzenia nerwowe. Zwiększenie przepływu krwi może utrzymywać się jeszcze nawet przez kilka dni po ustąpieniu bólu. Wykazano ogniskowy wzrost przepływu w pniu mózgu w czasie napadu, w obszarze tworu siatkowatego, substancji szarej okołowodociągowej, jądrze szwu oraz miejscu sinawym.

Wzrost przepływu stwierdzono także w korowych ośrodkach kojarzeniowych wzrokowych i słuchowych. U podłoża zmian w krążeniu mózgowym mogą leżeć nieprawidłowe pobudzenia z układu limbicznego i podwzgórza do monoaminoergicznych neuronów i jąder pnia mózgu. Włókna współczulne zawierają noadrenalinę (NA) oraz neuropeptyd Y o działaniu zwężającym naczynia (w czasie napadu migreny, szczególnie z aurą wykazano zwiększenie poziomu neuropeptydu Y, przeciwnie do ENBG).

Włókna przywspółczulne zawierają acetylocholinę (Ach), naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP) i syntazę tlenu azotu (NOS) stymulującą powstanie NO o działaniu rozszerzającym naczynia. Badania nad zajęciem naczyń obwodowych w przebiegu migreny wskazują, że zaburzenia krążenia obwodowego istnieją także w okresie międzybólowym.⁶⁷

1.2.7. Rola tlenu azotu

Liczne typy komórek mają zdolność uwalniania NO, między innymi komórki mięśniówki gładkiej naczyń, monocyty, komórki endotelium oraz neurony. NO w OUN pełni rolę neuroprzekaźnika, a neuronalna syntaza NO (nNOS) uaktywniana jest przez napływ wapnia w wyniku pobudzenia receptorów NMDA. Do pobudzenia receptorów NMDA i produkcji NO prowadzi między innymi CSD.

NO w badaniach na modelu zwierzęcym wywołuje rozszerzenie naczyń krwionośnych opon. Wlew nitrogliceryny, donora NO wywołuje po 4 godzinach ekspresję w jądrze nerwu trójdzielnego c-fos, który jest markerem jego aktywacji. Z kolei w makrofagach opon uaktywnia indukowalną syntazę NO (iNOS), co poprzedzone jest pojawieniem się interleukiny-1beta w oponie twardej. Następuje po tym degranulacja mastocytów, zwiększona ekspresja interleukiny-6 oraz PGE₂, które może być zablokowane przez podanie inhibitora iNOS.¹⁵⁸ Donor NO stymuluje także uwalnianie CGRP z układu trójdzielno-naczyniowego. W badaniach na zwierzętach blokery syntazy NO indukowalnej (iNOS) i endotelialnej (eNOS) zapobiegały częściowo rozszerzeniu naczyń wywołanemu przez CGRP.

Podaniem donatorów NO można wywołać eksperymentalny ból głowy, który może być natychmiastowy w mechanizmie obniżenia napięcia mięśni gładkich naczyń lub opóźniony, będący rezultatem aktywacji układu

trójdzielno-naczyniowego. Dane sugerują, że eNOS w endotelium wzmacnia produkcję NO i obniża napięcie mięśni gładkich naczyń oponowych, wywołując początkową odpowiedź bólową. Natomiast opóźniona odpowiedź bólowa wywołana u ludzi podaniem donorów NO, może zachodzić poprzez zwiększenie aktywności nNOS w układzie trójdzielnym, co wpływa na uwalnianie CGRP i rozszerzenie naczyń oponowych (w napadzie migreny stwierdzono podwyższony poziom CGRP w żyły szyjnej).⁵ Nie wykazano jednak związku polimorfizmu genetycznego iNOS z patogenezą migreny.⁷³

Od kiedy stwierdzono, że monocyty mogą być źródłem NO, prowadzone są badania nad aktywacją monocytów krwi obwodowej u pacjentów z migreną bez aury. Wykazano większą produkcję NO przez monocyty pacjentów z migreną bez aury w porównaniu z grupą kontrolną, a ponadto zwiększone uwalnianie prostaglandyny E₂ (PGE₂) u tych pacjentów. Wysunięto więc wniosek, że szlaki metaboliczne iNOS i COX w monocytach są powiązane ze sobą. U pacjentów z migreną bez aury szlaki te są zaktywowane również w okresie międzynapadowym. Wytworzone związki, odpowiednio NO i PGE₂, mogą uczestniczyć w zmianach nerwowo- naczyniowych prowadząc do wystąpienia napadu migreny. Badania wskazują, że z kolei NO może stymulować lub hamować syntezę PGE₂ w zależności od rodzaju badanych komórek. Autorzy podejrzewają w związku z tym, że w ludzkich monocytach NO posiada zdolność do aktywacji COX i syntezy prostaglandyn. Aktywowane monocyty uwalniają ponadto więcej rodników tlenowych (O₂, H₂O₂, OH) i nie można wykluczyć udziału reakcji utleniania w indukowaniu stanu przewlekłego.^{27,138}

Udział NO w patogenezie migreny jest potwierdzony w wielu badaniach, jednak nie ustalono w jakim stopniu polega on na generowaniu bólu, a w jakim na uczestnictwie w układzie sprzężeń zwrotnych.¹⁴⁶

1.2.8. Rola układu serotonergicznego

Rola serotoniny (5-HT) w patogenezie migreny nie jest także do końca poznana. Teoria biochemiczna zakładała, że w czasie napadu migreny dochodzi do uwalniania zgromadzonej w płytkach krwi serotoniny, co prowadzi do skurczu naczyń. W następstwie przemian następuje obniżenie jej stężenia we krwi i wtórne zmniejszenie napięcia ścian naczyń. Prowadzi to do ich tętnienia, a wraz z nim do pulsującego bólu. Jednocześnie zwiększa się przepuszczalność naczyń dla substancji obniżających próg wrażliwości nocycceptorów zlokalizowanych w przestrzeni okołonaczyniowej. Poziom serotoniny w płytkach wzrasta na 24 godziny przed napadem, a następnie zmniejsza się do 50% w czasie bólu.

Degradacja serotoniny znalazła wyraz w zwiększeniu wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego, głównego jej metabolitu. Przyczyną zmian stężeń serotoniny mogą być zarówno nieprawidłowości jej syntezy, tworzenie niestabilnej formy, nadmierny rozpad, jak i zmiany funkcji receptora serotoninowego. Receptory serotonergiczne podzielone zostały na odmienne klasy, od 5-HT1 do 5-HT7. Receptory 5-HT1 zaliczane są do hamujących, a ich działanie związane jest z presynaptycznym hamowaniem uwalniania neurotransmiterów. Receptory 5-HT2 z kolei wykazują działanie pobudzające.

Układ serotonergiczny może zatem uczestniczyć w patogenezie migreny przez oddziaływanie na korę mózgową poprzez receptory typu 1 i 2, na układ naczyniowy poprzez receptory 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2B/C oraz bezpośrednio na endogenne układy nocycceptywny przez receptory 5-HT1D i 5-HT3. Obecność receptorów 5-HT1B i 5-HT1D stwierdzono także w obrębie zwoju nerwu trójdzielnego. W patogenezie migreny najistotniejsze znaczenie

ma pobudzenie zlokalizowanych w oponie twardej i w dużych naczyniach mózgowych receptorów 5-HT_{1B} (pośredniczących w działaniu zwężającym naczynia) i 5-HT_{1D} (mających działanie hamujące na proces neuronalnej transmisji w zakończeniach nerwu trójdzielnego).³⁵

Serotonina działając poprzez receptory 5-HT_{2A} zwiększa syntezę interleukiny-6 w komórkach mięśni gładkich naczyń, a układ serotoninergetyczny uczestniczy w patogenezie migreny poprzez jądro szwu, a także uwalnianie serotoniny płytkowej. Skuteczność agonistów receptora 5-HT_{1B/1D} w leczeniu migreny została potwierdzona licznymi badaniami.

1.2.9. Funkcja neuropeptydów

Włókna czuciowe pochodzące z nerwu trójdzielnego zawierają wazoaktywne

neuropeptydy, takie jak CGRP i substancja P, a także NOS. Nastęstwem ich działania jest zapalenie neurogenne, na które składa się aktywacja endotelium, rozszerzenie naczyń, PPE oraz degranulacja mastocytów.³⁵ CGRP, którego poziom w napadzie migreny jest podwyższony, jest silnym czynnikiem rozszerzającym naczynia, zarówno mózgowe, jak i oponowe, nie posiadającym właściwości zapalnych. Wlew CGRP może wywołać napad migreny, można więc przypuszczać, że odgrywa on również rolę w spontanicznym wywoływaniu napadu migreny.¹⁰⁰ Dodatkowo zakłada się, że związki przerywające napad migreny, działają poprzez obwodowe blokowanie uwalniania CGRP z zakończeń nerwów trójdzielnych lub poprzez zapobieganie rozszerzeniu naczyń oponowych. Lekami skutecznymi w blokowaniu tego mechanizmu są tryptany, pochodne alkaloidów sporyszu, kwas acetylosalicylowy oraz indometacyna. Antagoniści CGRP mogą blokować rozszerzenie naczyń krwionośnych opon zarówno neurogenne, jak i indukowane podaniem CGRP.⁵

1.2.10. Endogenne opiaty

W badaniach na modelu zwierzęcym opiaty blokują transmisję nocycyptywną, a ponadto blokują neurogenne rozszerzenie naczyń oponowych poprzez oddziaływanie na receptory opiatowe *mu* zlokalizowane we włóknach czuciowych unerwiających naczynia krwionośne opon.¹⁶²

1.2.11. Znaczenie dopaminy

Układ dopaminergiczny opowiada za wiele mechanizmów związanych z napadem migreny i dlatego możliwy jest jego udział w patogenezie migreny, w tym szczególnie u dzieci młodszych. Zaburzenia łaknienia, nudności i wymioty zależne od tego układu występują głównie w fazie prodromalnej. U chorych na migrenę stwierdzono zwiększone stężenie receptorów D3 i D4 w limfocytach krwi obwodowej. W badaniach polimorfizmu genów receptora 4 dopaminy znaleziono istotne różnice u pacjentów z migreną bez aury w porównaniu z migreną z aurą i grupą kontrolną.^{35,93}

1.2.12. Układ GABAergiczny

Jest on głównym układem hamującym w OUN. Podejrzewa się, że korowa nadpobudliwość neuronalna obserwowana w migrenie, może wynikać z dysfunkcji korowych interneuronów GABAergicznych.⁹ Jest to obserwacja wykorzystywana już zresztą w leczeniu migreny, dysnocycepcja jest bowiem ważnym elementem rozważanym w patogenezie migreny.¹³⁰

1.2.13. Układ endokrynologiczny a migrena

Migrena rozpoznawana jest częściej u kobiet. W okresie przedpokwitaniowym nieco częściej występuje ona u chłopców. Za udziałem hormonów gonadotropowych w patogenezie migreny przemawia ustępowanie migreny w okresie ciąży i podczas menopauzy. Natomiast zwiększona częstość napadów jest obserwowana w okresie menstruacji i u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą.⁸⁴

Zwiększenie wyrzutu prolaktyny po podaniu agonisty receptora 5-HT_{1A} buspironu, obserwowano u kobiet z migreną bez aury, a w mniejszym stopniu również z migreną „transformowaną”. Wskazuje to także na różnice wrażliwości układu serotonergicznego w różnych typach migreny.²⁰

1.2.14. Leczenie migreny

Leczenie doraźne ma na celu przerwanie fazy bólowej, podczas gdy leczenie profilaktyczne zapobiega całemu napadowi migreny. Farmakoterapia migreny oparta jest przede wszystkim na oddziaływaniu na układ serotonergiczny. To tryptany wykazują działania agonistyczne w stosunku do receptorów 5-HT_{1B/D}, przerywając ból i usuwając objawy towarzyszące. Mogą jednak wykazywać również wpływ na receptory 5-HT₂, wywołując skurcz naczyń obwodowych. Leki o działaniu antagonistycznym w stosunku do receptorów 5-HT_{2A} oraz 5-HT_{2C} (metysergid, pizotyfen oraz amitryptylina), prowadzące do zahamowania wychwyty zwrotnego serotoniny i norepinefryny w obrębie synapsy, stosowane są w leczeniu profilaktycznym migreny.¹ Tryptany blokują także uwalnianie CGRP. Działanie kwasu acetylosalicylowego wiąże się natomiast z hamowaniem COX i blokowaniem

syntezy PG. Hamuje on także uwalnianie neuropeptydów z zakończeń włókien nerwowych, przez co blokuje proces zapalenia neurogennego.

Dużą skuteczność w przerywaniu napadu wykazują też inne niesterydowe leki przeciwzapalne oraz metamizol. W przypadku braku ich skuteczności polecane są tryptany i pochodne alkaloidów sporyszu.⁸⁹ Ergotamina i dihydroergotamina ze względu na liczne działania niepożądane oraz ryzyko wywołania bólów głowy „z odbicia” zalecane są rzadko. Kwas walproinowy zwiększa poziom GABA, wykazuje działanie hamujące na komórki jądra nerwu trójdzielnego, komórki układu serotonergicznego w obrębie jąder szwu i stąd ma zdolność hamowania aktywności pobudzonego układu trójdzielno-naczyniowego. Odgrywa on rolę zarówno w przerywaniu napadów, jak i w leczeniu profilaktycznym, wykazuje też zdolność hamowania procesu zapalenia neurogennego. Trwają badania nad nowym lekiem, który miałby działanie agonistyczne wobec receptora 5-HT_{1D} i 5-HT_{1F}, natomiast pozbawiony byłby działania obkurczającego naczynia obwodowe.^{38,158} Ważną grupą leków są blokery kanałów wapniowych. Mechanizm działania toksyny botulinowej polega prawdopodobnie na hamowaniu uwalniania neuropeptydów, w tym substancji P, podejrzewa się, że jej miejscowe podawanie zmniejsza sensytyzację układu trójdzielnego.

Badania kliniczne nie potwierdziły jednak skuteczności w przerywaniu napadów migreny związku CP-122,288 będącego inhibitorem zapalenia neurogennego,¹¹⁸ ani też 4991W93 będącego inhibitorem PPE, czy antagonistów receptora neurokininy 1 (NK-1) i endoteliny-1 (ET-1).^{4,55,56} Badania nad zastosowaniem antagonistów receptora neurokininy 1 dotyczą wielu chorób, w tym afektywnych.⁷⁸ Trwają także próby leczenia napadów migreny za pomocą antagonistów CGRP.⁸⁰ Inny mechanizm działania wykazuje akupunktura, mająca na celu zwiększenie syntezy endogennych związków opiatowych i podwyższenie progu bólowego.⁶⁸ Tryptany i leki o

działaniu przeciwzapalnym wykazują skuteczność przeciwbólową tylko u niektórych pacjentów, co wskazuje, że patogeneza tej choroby jest złożona.

Rokowanie co do remisji w pierwszym rzędzie zależy od skutecznego leczenia migreny od momentu jej ujawnienia się, co ma też znaczenie w zapobieganiu jej transformacji w stan przewlekły.

1.3. Napięciowe bóle głowy

Epizodyczne napięciowe bóle głowy (ENBG) są najczęstszymi samoistnymi bólami głowy (u 15% dzieci poniżej 10 roku życia i u 40% przed 20 rokiem życia), a ich różnicowanie z migreną bez aury jest niekiedy trudne, szczególnie u dzieci. Jednak nawet najsilniejszy ból napięciowy głowy (NBG) rzadko osiąga nasilenie bólu migrenowego, nie nasila się on także podczas codziennych czynności czy przy wchodzeniu po schodach.

Ten rodzaj bólu samoistnego należy do najmniej jednoznacznie scharakteryzowanych pod względem klinicznym oraz patofizjologicznym. Najczęściej ból ma charakter opasujący, ściskający lub rozpierający, a czasem ma jednocześnie formę bólu tępego czy ostrego klucia. U 25% chorych ból może mieć charakter uciskający, a u 10% lokalizację jednostronną, co utrudnia różnicowanie z migreną, szczególnie jeśli obejmuje on okolicę czołową lub skroniową. Zwykle nie występują wymioty czy nudności, ale może występować brak apetytu, czasem złe znoszenie hałasu.¹⁴³

Patogeneza NBG nie jest do końca wytłumaczona, a poszukiwania pojedynczej przyczyny nie przyniosły rezultatów. Dawniej ten typ bólu głowy rozważany był głównie jako psychogeny, podejrzewa się jednak istnienie neurobiologicznego podłoża, szczególnie w przypadku bólów nasilonych lub przewlekłych. Jeżeli ból głowy o charakterze napięciowym pojawia się po raz pierwszy w związku czasowym z innym schorzeniem, które może wywołać

ból głowy, traktuje się go jako wtórny.⁹⁹ Za ENBG może odpowiadać dysfunkcja stawu skroniowo-żuchwowego, czy zaburzenia mięśniowe.⁷⁰ Nie udowodniono jednak ostatecznie, czy wrażliwość mięśni okolicy podstawy czaszki i skroni jest pierwotna, czy wtórna w stosunku do bólu głowy. Sprzeczność wyników badań elektrofizjologicznych sprawia, że teoria de Vriesa o mięśniowym pochodzeniu bólu jest kwestionowana. Zmiany w badaniu elektromiograficznym występują najczęściej w przewlekłych napięciowych bólach głowy (PNBG), co przemawia za wtórną reakcją mięśni na ból.

W tkliwych na palpację mięśniach nie stwierdzono cech stanu zapalnego.⁹² Pulsujący charakter bólu głowy u chorych z NBG wskazuje na możliwość udziału śródbłonna naczyń mózgowych w powstawaniu bólu. Podobnie jak u pacjentów z migreną, także u chorych z NBG stwierdzono podwyższenie, chociaż znacznie mniejsze, poziomu CGRP we krwi, co jest jednym z argumentów przemawiających za teorią, że obie choroby stanowią spektrum tego samego zaburzenia, jednak o różnym nasileniu. Za ośrodkowym mechanizmem NBG przemawia wzrost poziomu metenkefaliny i beta-endorfiny w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz obniżenie progu pobudliwości bólowej u części chorych. Stwierdzono także zaburzenia układu serotoninerгіcznego i układu endokrynnego w NBG.³⁵

Uwrażliwienie obwodowych nocycceptorów, zmniejszenie aktywności zstępujących dróg antynocycceptywnych oraz zmiany w ośrodkowym przetwarzaniu bólu prowadzą do uwrażliwienia ośrodkowego. Jądro nerwu trójdzielnego, które uczestniczy w napadzie bólu migrenowego i napięciowego jest tym miejscem, w którym patofizjologia obu tych chorób nakłada się.⁹² NBG wymagają różnicowania z migreną bez aury, a ponadto z zespołem fibromyalgii,⁹⁸ bólami objawowymi (wywołanymi przez organiczne choroby OUN, choroby narządu wzroku, stany zapalne uzębienia i

dróg oddechowych). Podobny charakter bólu występuje po urazach kręgosłupa szyjnego typu *whiplash injury*.

Wprowadzenie skutecznego leczenia ENBG może zapobiec ich transformacji w bóle przewlekłe.¹⁴ Farmakoterapia, ze względu na współistnienie zaburzeń natury psychologicznej, nie zawsze jest wskazana i skuteczna.

1.4. Układ immunologiczny w migrenie

Układ nerwowy, immunologiczny i endokrynnny współdziałają ze sobą w mechanizmach homeostazy i w reakcjach adaptacyjnych do różnorodnych bodźców pochodzenia wewnętrznego i zewnętrznego. Przejawem interakcji w stanach fizjologicznych jest zależność od rytmów biologicznych, dobowych i rocznych. Układ nerwowy bezpośrednio wpływa na wytwarzanie hormonów podwzgórza i przysadki, dla których istnieją receptory na komórkach układu immunologicznego. Układ nerwowy autonomiczny unerwia obwodowe tkanki limfatyczne. Neurony czuciowe z kolei wytwarzają neuropeptydy o działaniu immunoregulacyjnym, jak substancja P i somatostatyna.¹¹²

Mechanizmy interakcji układu nerwowego i immunologicznego badane są w wielu stanach chorobowych. Wobec cykliczności napadów samoistnych bólów głowy, związku z atopią oraz wykazaniu skuteczności leków przeciwzapalnych w ich leczeniu, zainteresowanie budzi w patogenezie migreny rola układu immunologicznego. Z punktu widzenia klinicznego wiadomo, że u dzieci i młodzieży migrena współistnieje częściej niż w populacji ogólnej z alergią. Alergia ma też działanie prowokujące wystąpienie napadów migrenowych.¹⁶¹ Stwierdzono ponadto współistnienie celiakii z migreną i poprawę przebiegu migreny po wprowadzeniu diety bezglutenowej.⁴⁷

W wielu chorobach skuteczne okazały się leki antycytokinowe, stąd zainteresowanie udziałem układu cytokin prozapalnych w patogenezie migreny wydaje się uzasadnione. Zainteresowanie interakcjami pomiędzy układem immunologicznym i nerwowym wynikają zarówno z klinicznych jak i eksperymentalnych zależności pomiędzy nimi. Mózg należy do tkanek o ograniczonej reaktywności immunologicznej. W badaniach doświadczalnych wykazano jednak, że 14-47% białek podanych domózgowo zwierzętom laboratoryjnym mogła być wykazana w szyjnych naczyniach chłonnych, pomimo braku typowych kanałów limfatycznych w tkance mózgowej. Nowe spojrzenie na immunoreaktywność OUN zakłada istnienie aktywnych i podlegających regulacji połączeń pomiędzy mózgiem i układem immunologicznym poprzez szyjne naczynia limfatyczne oraz barierę krew-mózg. Odpływ z przestrzeni podpajęczynówkowej odbywa się poprzez kosmki pajęczynówki do naczyń zatok oponowych lub wzdłuż nerwów czaszkowych i korzeni nerwów rdzeniowych do naczyń limfatycznych.²⁶

W modelu zwierzęcym limfocyty T mają zdolność adhezyjną do pobudzonego poprzez integryny endotelium, takie jak LFA-1 (leukocyte function antigen-1) i VLA-4 (very late activation antigen-4). Wstępne badania u pacjentów z migreną bez aury wykazały istotny wzrost u nich we krwi limfocytów T-helper i T-helper memory cells oraz zwiększenie LFA-1 w komórkach T-helper, co może być wyrazem pobudzenia układu immunologicznego w migrenie. Chodzi tu najbardziej o pobudzenie odpowiedzi komórkowej typu Th1, z aktywacją limfocytów T, ale bez zmian aktywności limfocytów B. Wykazano też istotne pobudzenie ekspresji LFA-1 u pacjentów z migreną bez aury, utrzymujące się do 7 dni po napadzie, a nawet dłużej. Czas przeżycia limfocytów T trwa dłużej niż 1 tydzień, zaś niektórych komórek pamięci kilka lat, co może tłumaczyć utrzymywanie się ich zmian w okresie międzybólowym.⁴²

Przeciwnie do oczekiwań, badania Marteletti wykazały zmniejszenie ekspresji ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) w makrofagach, a także zmniejszenie we krwi rozpuszczalnej formy ICAM-1 i interleukiny-4 (IL-4) w trakcie spontanicznego napadu migreny bez aury i napadu prowokowanego przez NO. ICAM-1 jest ligandem LFA-1 i zwiększenie jej ekspresji mogłoby odzwierciedlać pobudzenie układu immunologicznego w zapaleniu neurogennym. Zmniejszenie ekspresji ICAM-1 wywołane przez NO mogłoby zatem oznaczać istnienie mechanizmu protekcyjnego, blokującego migrację leukocytów przez endotelium podczas napadu migreny.⁸⁷

Zaburzenia immunologiczne, obserwowane u pacjentów z migreną i ich sprzeczne wyniki sprawiają, że konieczne są dalsze badania celem wyjaśnienia, na ile zmiany te odnoszą się do patofizjologii migreny. Zmiany w zakresie limfocytów krwi obwodowej wywołane stresem lub bólem, odnoszą się głównie do komórek NK, natural killer, dlatego pobudzenia komórek T-helper i T-helper memory w migrenie w badaniu M. Empl nie można odnieść do bólu niespecyficznego, czy stresu. Natomiast zmniejszenie ilości komórek NK, jako część odpowiedzi niespecyficzej w migrenie może oznaczać defekt niespecyficzej odpowiedzi immunologicznej. U małej grupy pacjentów z migreną z aurą wykazano zwiększenie populacji T-helper oraz zmniejszenie liczby NK jeszcze w 2 tygodnie po napadzie, co wymaga potwierdzenia na większej grupie .^{42,43}

Neurogenne zapalenie (sterile neurogenic inflammation, SNI), które może być odpowiedzialne za przedłużenie i nasilenie bólu w napadzie migreny, zostało poznane na modelu zwierzęcym. Nie udowodniono dotychczas, że podobne zmiany występują u ludzi podczas napadu bólu migrenowego. Nie ma bowiem możliwości bezpośredniego pomiaru PPE, a związek będący blokerem neurogennego zapalenia nie wykazał skuteczności w przerwaniu napadu migreny. Model zwierzęcy SNI zakłada, że pobudzenie

zakończeń czuciowych nerwu trójdzielnego indukuje PPE. Peptydy obkurczające naczynia uwalniane z zakończeń nerwu trójdzielnego, substancja P i neurokinina A wywołują PPE, degranulację mastocytów, agregację płytek krwi, pobudzenie endotelium, tworzenie pęcherzyków endotelium, mikrokosmków i wakuoli. Zapalenie opon, będące skutkiem tych zmian, utrzymuje się od kilku minut do kilku godzin. Leki stosowane w migrenie, takie jak tryptany, ergotamina i dihydroergotamina wykazały działanie zmniejszające SNI.¹⁵⁹

Badania w grupie 23 dorosłych z migreną wskazują, że we krwi podczas napadu migreny obniża się stężenie IL-4 oraz IL-5, natomiast u połowy z nich zwiększa się stężenie IL-10. Natomiast po leczeniu sumatryptanem u 10 chorych obserwowano obniżenie się stężenia IL-10, a zwiększenie stężenia IL-4 i IL-5. Inne badania u pacjentów z migreną bez aury nie wykazały w okresie międzynapadowym podwyższenia stężenia IL-10 w stosunku do grupy kontrolnej osób bez bólu głowy. Natomiast u 84,3% chorych wykazano zwiększenie stężenia IL-5, a u 37,5% stężenia IL-4, co może świadczyć o udziale mechanizmów immunologicznych w patogenezie migreny. Na tej podstawie autorzy wysunęli wniosek, że preferencyjne zwiększenie produkcji cytokin typu Th2 może mieć udział w patogenezie migreny, zwłaszcza, że NO faworyzuje odpowiedź typu Th2.^{96,97} Jednak w badaniach Martelletti⁸⁸ równowaga pomiędzy typami cytokin Th1 i Th2, zdefiniowana poprzez ekspresję interferonu gamma oraz IL-4, nie była zmieniona u pacjentów bez aury w porównaniu z grupą kontrolną, a podanie donora NO nie wpłynęło na ich zmianę. Podsumowanie dotychczasowych badań układu immunologicznego u pacjentów z migreną^{13,62,148,149} przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Badania układu immunologicznego u pacjentów z migreną.

Podczas napadu	Po napadzie
<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie poziomu limfocytów T, zmniejszenie NK podczas prowokowanego napadu bez aury (Massari F 1994, cyt.za Empl M) • Zmniejszenie ekspresji ICAM-1 w makrofagach (Martelletti P 1997) • Aktywacja dopełniacza C3, C4 lub C5 (Behan W 1981, Jerzmanowski A 1983) • Degranulacja mastocytów w rejonie objętym, obniżenie limfocytów T (Thonnard-Neumann E 1968, 1969) 	<ul style="list-style-type: none"> • Wzrost populacji T-helper, zmniejszenie NK u chorych z migreną z aurą (Empl M 1999) • Zmniejszenie ilości limfocytów T-supresorowych u chorych z migreną bez aury (Leone M 1994, cyt.za Empl M)
<p>Uwaga: zarówno podczas, jak i po napadzie zaobserwowano</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zwiększenie ilości limfocytów B (Mosnaim TR 1986, cyt.za Martelletti P) • Zwiększenie ilości T-helper memory cells oraz wzrost ekspresji LFA-1 w komórkach T-helper (Empl M 1999) 	

Nie wszystkie wyniki badań są jednak łatwe do interpretacji, przykładem są poniższe, sprzeczne wyniki badań dotyczące pobudzenia TNF u dorosłych pacjentów z migreną.^{25,154} Podczas napadu migreny nie stwierdzono eozynofilii, ponadto pomimo podejrzanego typu I reakcji

alergiczej w przypadku migreny indukowanej pokarmem, nie wykazano zwiększonego poziomu IgE we krwi u pacjentów z migreną.¹¹⁰ Nie stwierdzono także zmian w stężeniach IgG i IgA. U młodzieży z migreną indukowaną pokarmem stwierdzono zwiększenie stężenia interleukiny-2. Wykazano też wyższy poziom histaminy we krwi w porównaniu z grupą kontrolną. Leki przeciwhistaminowe nie okazały się jednak skuteczne w migrenie indukowanej pokarmem, a wyniki stosowania kromoglikanu sprzeczne.

1.4.1. Model zapalenia neurogennego

Układ trójdzielno-naczyniowy uczestniczy w transmisji i percepcji bólu, w tym migrenowego. Jego zakończenia uwalniają peptydy wazoaktywne, które wywołują SNI.^{104,109} Włókna nerwowe wrażliwe na kapsaicynę uważane są za najważniejsze w generowaniu neurogennego zapalenia, natomiast neuropeptydy, jak substancja P oraz CGRP rozważane są jako główne czynniki inicjujące SNI w tkankach i narządach. Czuciowe włókna C układu trójdzielnego zawierają CGRP, substancję P oraz neurokininę A. W modelu zwierzęcym stymulacja tych włókien prowadzi do uwalniania neuropeptydów, co z kolei prowadzi do rozszerzenia naczyń oponowych, PPE, aktywacji płytek i degranulacji mastocytów. Mechanizm ten blokowany jest przez niektóre leki przeciwmigrenowe w tym NSAID, sumatryptan i walproinian. Sumatryptan obniża też poziom CGRP, podwyższony podczas napadu migreny, co koreluje z poprawą kliniczną. Substancje mogące uwrażliwiać zakończenia nerwów czuciowych są produkowane w reakcji na uszkodzenie. Należą tu prostaglandyny (PGE₂ i PGI₂) i cytokiny (IL-1beta, IL-6, TNF). Prostaglandyny obniżają próg pobudliwości neuronów czuciowych, zwiększają ilość potencjałów

czynnościowych wywołanych bodźcem depolaryzacyjnym oraz zwiększają uwalnianie substancji P i CGRP w odpowiedzi na stymulację kapsaicyną. Zakłada się, że to NO jest kluczową molekułą w generowaniu migreny i bólu, a uwalniany jest on przez wiele komórek w stanie pobudzenia, w tym endotelium i okołonaczyniowe włókna nerwowe opon. Ma on silne działanie rozszerzające naczynia, ale też może bezpośrednio aktywować zakończenia włókien układu trójdzielnego, a poprzez to dodatkowo zwiększać uwalnianie mediatorów w mechanizmie dodatniego sprzężenia zwrotnego.⁴⁶

Prowadzono wiele badań nad modelem c-fos oraz PPE u zwierząt doświadczalnych. C-fos, wczesny produkt genowy, używany jest jako marker aktywności neuronalnej. Jego ekspresja zwiększa się bowiem w stanach narażenia na czynniki uszkodzające, zmniejsza natomiast u zwierząt, którym podano wcześniej leki o działaniu znanym w przerywaniu napadu migreny, jak sumatryptan czy dihydroergotamina. Badania na różnych modelach zwierzęcych wykazały blokowanie PPE oraz ekspresji c-fos w układzie trójdzielnym przez antagonistów receptora glutaminowego GluR5, takich jak LY293558 i inne.⁶³ Zestawienie wyników badań eksperymentalnych i klinicznych nad SNI przedstawiono w tabeli 2.^{65,91}

Drogi zapalne regulowane przez CSD obejmują COX-2, która prawdopodobnie podlega regulacji przez IL-1 oraz TNF.⁹⁴ Udział kaskady zapalnej będącej następstwem aktywacji mózgu, zwiększa prawdopodobieństwo długoterminowych zmian w drogach czuciowych wywołanych przez CSD, mając swój pośredni udział w generowaniu napadu migreny.¹⁰⁶ Udokumentowanie skuteczności związków blokujących SNI mogłoby powodować wprowadzenie nowych metod leczenia.^{55,115,118}

Tabela 2. Badania kliniczne i eksperymentalne związane z zapaleniem neurogennym.

Badania kliniczne potwierdzające ten model	Badania nie potwierdzające tego modelu
<p>Zwiększenie poziomu CGRP w żyłce szyjnej podczas napadu migreny (Goadsby P, 1990)</p> <p>Obniżenie poziomu CGRP po podaniu sumatryptanu (Goadsby P, 1993)</p> <p>Podwyższenie poziomu CGRP u osób z migreną (Ashina M, 2000)</p> <p>Napad migreny po podaniu CGRP (Lassen LH, 1999)</p> <p>Akumulacja znakowanej albuminy w SPECT w obszarze zlokalizowanym po stronie bólu (Papagallo M, 1999)</p>	<p>Związki blokujące neurogenne zapalenie nie przerywają napadu migreny (May A, 1996, Goadsby P, 1998, 1999, Knight 2001, Ramadan 2001)</p> <p>PPE wykrywane u szczurów w siatkówce i oponach, nie jest wykrywane podczas napadu migreny u ludzi (May A, 1998)</p>

1.5. Cytokiny

Cytokiny są cząsteczkami białkowymi i peptydowymi, regulującymi wzrost, różnicowanie się i śmierć komórek. Cytokiny są zewnątrzkomórowymi białkowymi molekułami informacyjnymi wytwarzanymi przez komórki uczestniczące w procesach immunologicznych i zapalnych. Mogą one oddziaływać jako molekuly sygnalizacyjne na powierzchni komórek. Typowo oddziałują lokalnie, wykazując funkcje

parakrynnie na sąsiednie komórki lub autokrynnie w stosunku do siebie, jako mediatory krótkiego zasięgu. Wykazują one plejotropowe oddziaływanie na różne komórki. Są także mediatorami stanu zapalnego i mogą wywoływać działanie prozapalne (IL-1, IL-6 i TNF) oraz przeciwzapalne (IL-4). Wykazano, że niektóre z nich mają działanie zarówno pro- jak i przeciwzapalne (IL-10). Niektóre cytokiny wykazują działanie systemowe, poprzez specyficzne receptory, na różne procesy biologiczne. Każda cytokina zdolna jest rozwinąć niepowtarzalną biologiczną aktywność poprzez sprzężenia dodatnie lub ujemne. W stanach fizjologicznych stężenie IL-1, IL-6 i TNF jest niskie, jednak ich produkcja wzrasta w stanach prowadzących do uszkodzenia OUN.

Badania mózgu myszy podczas przewlekłego stresu wykazały obniżenie mRNA dla IL-1beta w hipokampie oraz ekspresję mRNA dla TNF w hipokampie i prążkowiu.¹² U gryzoni globalne i lokalne niedokrwienie mózgu prowadzi do uwalniania cytokin w korze mózgu, prążkowiu i hipokampie. Następuje to w krótkim czasie, dla TNF w 1 godzinę, a dla IL-1beta oraz IL-6 w 3 godziny. W procesie niedotlenienia i niedokrwienia u młodych szczurów ekspresję TNF i IL-1beta wykazano już po 1 godzinie, ze szczytem po 3 i 6 godzinach (odpowiednio) i utrzymywaniem się tego wzrostu przez 2 dni.

Na reakcję zapalną w niedokrwieniu składa się naciek z leukocytów i migracja, którą ułatwiają molekuly adhezyjne (ICAM-1). Dochodzi wtedy do obkurczenia kapilar, uszkodzenia bariery krew-mózg, zwężenia naczyń i uwalniania mediatorów cytotoksycznych na obrzeżu niedokrwienia, prowadząc do uszkodzenia neuronów. Znane są ponadto interakcje cytokin, TNF i IL-1beta mogą indukować wytwarzanie IL-6 w astrocytach w mózgu szczura. Dokomorowe lub obwodowe podanie IL-1 prowadzi do zwiększenia krążącej IL-6.

Złożone interakcje pomiędzy cytokinami i ich receptorami mogą mieć swój udział w neuroprotekcji. Wykazano, że IL-6, podobnie jak IL-1 mogą być nawet stosowane jako czynniki neuroprotekcyjne.¹⁵¹ Interakcje pomiędzy cytokinami mogą nasilać wzajemne oddziaływanie i tak IL-1beta indukuje własną produkcję w OUN, jak również indukuje syntezę i uwalnianie TNF i odwrotnie. Ponadto obie te cytokiny działają synergistycznie.⁶¹

Istnieją dowody na to, że stres natury psychologicznej u ludzi i zwierząt eksperymentalnych może nasilać lub blokować funkcje immunologiczne, zależnie od ich natury. Badania u studentów w stresie egzaminacyjnym wykazały bowiem zwiększony wyrzut IL-6 i TNF.^{85,137} Także w stanach patologicznych zaobserwowano zwiększenie stężenia cytokin, jak np. w złym stanie socjo-ekonomicznym, a gorsza adaptacja do stresu w tych warunkach prowadzi do zwiększenia stężenia IL-6.¹⁸ Wykazano, że w przebiegu udaru mózgu komórki krwi obwodowej pacjentów produkują *in vitro* po stymulacji lipopolisacharydem więcej IL-6 i TNF, niż komórki osób zdrowych.

W badaniach klinicznych obserwowano wyższe stężenia IL-6 w przebiegu krwotoku śródmiaższowego do mózgu, niż w przebiegu udaru niedokrwienego mózgu. Wyższe ich stężenia odnotowano także w przebiegu zawału mięśnia sercowego.⁴¹ Jednocześnie ze wzrostem stężenia IL-6 u pacjentów po niedokrwieniu mózgu, stwierdzono u nich także wyższe stężenia kortyzolu niż w grupie kontrolnej. Takiej zależności nie stwierdzono w grupie kontrolnej, co pozwoliło wysunąć wnioski, że w warunkach fizjologicznych stężenie IL-6 we krwi jest zbyt małe, by wpływać na oś podwzgórzowo - przysadkowo - nadnerczową. Niedokrwieniu mózgu towarzyszy zatem systemowa odpowiedź zapalna ze wzrostem stężenia IL-6, wyrzutem białka ostrej fazy i hipertermią. Jednocześnie występuje wtedy również reakcja przeciwzapalna, ze zwiększoną ekspresją receptora IL-1, wyrzutem kortyzolu i katecholamin. Badania wskazują, że stężenie IL-6 we

krwi w ostrej fazie udaru może korelować z rozległością uszkodzenia mózgu. Obserwowano też dodatnią korelację pomiędzy IL-6, a stanem klinicznym pacjentów z krwotokiem śródmózgowym, ocenianych skalą Glasgow.³⁹ Inne badania wykazały znacznie wyższe i korelujące z wielkością ogniska zawałowego stężenia IL-6 w płynie mózgowo-rdzeniowym, natomiast nie wykazano korelacji ze znacznie niższym jej stężeniem we krwi obwodowej.¹⁴⁵

Ponieważ podanie IL-1, IL-6 i TNF do mózgu zwierząt indukuje utratę łaknienia, zmęczenie, apatię, obniżenie nastroju, zaburzenia snu, upośledzenie produkcji katecholamin, serotoniny, hormonów osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, hormonu wzrostu i wazopresyny, podejrzewano ich udział także w patogenezie anoreksji.¹⁵³ Wyniki uzyskane w badaniach klinicznych nie były jednoznaczne, wskazując na normalne lub nieco podwyższone stężenie IL-6 we krwi chorych na anoreksję, z jego normalizacją po powrocie do zdrowia.

Niskie stężenia IL-6 oraz TNF korelowały jednak zwykle z masą ciała i mogły mieć związek z niedoborem protein i tkanki tłuszczowej, w której są produkowane.^{16,17}

W badaniach eksperymentalnych wykazano wahania stężenia cytokin u pozbawionych snu myszy, zmiany te nie były zależne od osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej.⁶⁰

1.5.1. Rola polimorfizmu genów cytokin

Dotychczasowe badania wskazują na znaczenie w migrenie polimorfizmu genów IL-1alfa. U pacjentów z migreną, u których wykazano genotyp TIT, migrena ujawniała się wcześniej niż u pacjentów z genotypem CIC lub TIC. Genotyp TIT stwierdzano ponadto częściej u pacjentów z migreną z aurą niż bez aury.¹¹³ Badania asocjacji genetycznej genu TNF zlokalizowanego w obszarze genu HLA klasy III u pacjentów z migreną nie wykazały istotnych różnic, z kolei w przypadku limfotoksyny alfa, nosicielstwo allelu TNFB*2 wiązało się z wysokim ryzykiem rozwoju migreny bez aury w porównaniu z grupą kontrolną. Nie odnotowano jednak istotnych różnic pomiędzy pacjentami z migreną z aurą a grupą kontrolną, co sugeruje, że obie postaci migreny mają nieco inne podłoże genetyczne.¹⁵² Obserwowany istotny wzrost TNFB*2 w migrenie bez aury wskazuje, że gen ten może wpływać na nasilenie i czas trwania lokalnego zapalenia związanego z PPE.⁸⁶ Badania dotyczące interleukiny-6 ujawniły podobną dystrybucję alleli IL-6 u pacjentów z migreną z aurą i bez aury oraz z bólami głowy mieszanymi.¹¹⁴

1.5.2. Różnicowanie komórek Th1 i Th2

Aktywacja limfocytów pomocniczych (T helper, Th) CD4+ powoduje ich zróżnicowanie na dwie grupy komórek efektorowych Th, w związku z ich zróżnicowanymi efektami immunomodulacyjnymi i sekrecyjnymi. Komórki Th1 produkują interferon gamma, IL-2 i TNF, uczestniczące w komórkowej odpowiedzi zapalnej. Z kolei komórki Th2 wytwarzają interleukiny, w tym IL-4, IL-5, IL-10 i IL-13, pośredniczące w aktywacji limfocytów B i produkcji przeciwciał, służących głównie niszczeniu patogenów zewnątrzkomórkowych. W badaniach studentów wykazano, że zależny od stresu lęk wpływa na reakcję typu Th1.⁸⁵ Dominujący udział odpowiedzi Th1

obserwuje się w licznych chorobach autoimmunizacyjnych, jak zapalenie stawów, eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia oraz insulinozależna cukrzyca. Na proces różnicowania mają wpływ takie zewnątrzkomórkowe czynniki, jak obecność różnorodnych cytokin, dawka antygeny, czy źródło stymulacji. Obecność IL-4 podczas aktywacji pobudza różnicowanie prekursora w kierunku Th2, natomiast IL-12, IL-18 oraz interferonu gamma w kierunku komórek Th1. IL-6 stymuluje różnicowanie w kierunku Th2, a jednocześnie hamuje Th1. IL-6 aktywuje produkcję IL-4 z naiwnych komórek CD4⁺, ale także pośrednio stymuluje ich różnicowanie w efektorowe limfocyty Th2.³⁰ U pacjentów z migreną nie wykazano jednak dotychczas istotnych zaburzeń równowagi układu Th1/Th2 w porównaniu z grupą kontrolną.⁸⁸

1.5.3. Interleukina-1beta

Cytokina ta (IL-1beta) jest polipeptydem podobnym do hormonu, odgrywającym rolę w mechanizmach odporności i zapalenia. Poznano dwa typy tej proteiny, należące do rodziny IL-1: IL-1alfa i IL-1beta. IL-1beta jest cząsteczką, która dominuje w mózgu.¹⁵¹ Poza funkcją w układzie immunologicznym, odgrywa ona także rolę neurotransmitera, neuromodulatora i czynnika wzrostu w OUN. Badania wskazują wyraźnie na wytwarzanie tej cytokiny w hodowli astrocytów oraz komórkach mikrogleju. Wykryto zarówno IL-1beta, jak i mRNA dla IL-1beta w neuronach, astrocytach, oligodendrocytach i komórkach endotelium. Ponadto po uszkodzeniu mózgu lub przerwaniu bariery krew-mózg, źródłem IL-1beta mogą być aktywowane komórki mikrogleju i makrofagi.⁸²

Badania immunohistochemiczne ujawniły ekspresję mRNA dla tej cytokiny w podwzgórz (w jądrze przykomorowym) i poza nim, między

innymi w hipokampie i mózdzku.²⁸ Eksperymentalne podanie IL-1beta do tkanki nerwowej może indukować gorączkę, zmiany snu wolnofalowego, redukcję przyjmowania pokarmów, indukcję syntezy białek ostrej fazy i osłabienie odpowiedzi komórkowej na obwodzie. Podanie IL-1beta ośrodkowo i obwodowo ma wpływ na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową.⁸³ Po podaniu IL-1beta stwierdzono ponadto zmniejszenie odpowiedzi na stymulację receptora GABA A w wycinku mózdzku.¹¹¹

Wykazano, że istnieje rytm dobowy uwalniania IL-1beta, z fizjologicznym nocnym zwiększeniem jej stężenia. Jednocześnie wykazano wpływ wywołanych stresem zaburzeń snu na zmiany stężenia IL-1beta we krwi, prawdopodobnie poprzez aktywację osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej.²⁴ Stres podczas laparotomii z użyciem eteru u myszy skutkowało selektywnym zwiększeniem ekspresji przysadkowych receptorów IL-1beta wraz z istotną redukcją receptorów przysadkowych dla czynnika uwalniającego kortykotropinę (CRF), głównego regulatora reakcji hormonalnej na stres.¹⁴⁴

IL-1beta a ból

IL-1beta uczestniczy w modulacji bólu, wywołując zarówno efekt nasilający nocycepcję, jak i wywołujący antynocycepcję. Mechanizm prowadzący do obu tych przeciwnych działań nie jest do końca poznany (tabela 3). Zakłada się, że nasilanie bólu może zachodzić poprzez produkcję prostaglandyn, indukcję receptorów bradykininowych lub bezpośrednią aktywację zakończeń nocyceptywnych. Antynocycepcja zaś może zachodzić z udziałem opioidów lub poprzez zmniejszenie uwalniania substancji P.¹³⁴

Tabela 3. Udział IL-1beta w modulacji transmisji bodźców bólowych w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym.

Nasilenie nocycepcji	Antynocycepcja
Podana obwodowo i dokomorowo wywołuje nadwrażliwość na bodźce cieplne	Podana do jądra centralno-przyśrodkowego i galaretowatego wzgórza u szczura ma działanie antynocyceptywne
Podana w okolicy podwzgórza wywołuje hiperalgezę	Podana do tkanek objętych procesem zapalnym prowadzi do analgezji z udziałem opioidów uwalnianych z komórek układu immunologicznego
Pośredniczy w hiperalgezji wywołanej tymuliną podaną do tkanek obwodowych	Podana dokanałowo podczas zapalenia wywołuje niezależną od opioidów antynocycepcję
Zakłada się, że jest mediatorem uwrażliwiający nocyceptywne neurony podczas zapalenia	

Rola IL-1beta w krążeniu mózgowym

Badania eksperymentalne wykazały ponadto zwiększoną ekspresję IL-1beta w mózgu już w pierwszej godzinie udaru i przetrwanie jej podczas rozwoju zawału. Źródłem jej w niedokrwieniu mogą być komórki endotelium, mikrogleju oraz makrofagi/monocyty. Wykazano też ekspresję IL-1beta w neuronach, astrocytach i oligodendrocytach. Badania wykazały po stymulacji niedokrwieniem równoczesną jej ekspresję w przeciwległej półkuli, co próbuje się tłumaczyć odmiennością szlaków anatomicznych lub zjawiskiem CSD. Wykazano też rozbieżność pomiędzy ekspresją mRNA a stężeniem

samej IL-1beta, mogącą mieć związek ze zmienionym podczas niedokrwienia stanem energetycznym.

Po miejscowym lub uogólnionym niedokrwieniu dochodzi również do ekspresji mRNA dla receptorów IL-1beta. Zaobserwowano zwiększoną ekspresję receptora IL-1RII w 3 godziny po wystąpieniu niedokrwienia a IL-1RI w późnym stadium zawału. Badania dowodzą, że po udarze komórki gleju wytwarzają IL-1beta, która oddziałuje na neurony. Ponadto oddziałuje ona na neurotransmisję, stymuluje komórki gleju i endotelium, syntezę niektórych czynników wzrostu, neuropeptydów i innych cytokin, tak przeciwzapalnych IL-10 i IL-4 (o działaniu przeciwkrzepliwym), jak i prozapalnych TNF, IL-6, IL-8, IL-2 oraz interferonu gamma.¹⁵¹ W modelu eksperymentalnego niedokrwienia, IL-1beta uważana jest za kluczową cytokinę stanu zapalnego. Działa ona przez indukcję ekspresji molekuł adhezyjnych (m.in. ICAM-1) i zwiększenie nacieku neutrofilów.

Możliwy wpływ tej interleukiny na krążenie mózgowe ma związek z jej ekspresją w mikrokrażeniu, w astrocytach otaczających naczynia krwionośne oraz okołonaczyniowych makrofagach. Wykazano jej zdolność do rozszerzania naczyń opony poprzez generowanie prostanoidów i niezależnie NO. IL-1beta może wpłynąć na zwiększenie wytwarzania endoteliny-1, peptydu o najsilniej zwężającym naczynia działaniu. Świadczy to o jej zdolności do modulacji reaktywności naczyń mózgowych.¹⁵¹ Inne mechanizmy poznane w niedokrwieniu eksperymentalnym przedstawiono w tabeli 4.

Tabela 4. Inne mechanizmy działania IL-1beta w niedokrwieniu eksperymentalnym mózgu.

Mechanizm	Autor
Uszkodzenie mózgu poprzez:	
Wzrost poziomu Ca w hodowli neuronów	Campbell, 1998
Stymulację produkcji wolnych rodników, NOS oraz NO	Murray, 1999
Uwalnianie kwasu arachidonowego	Hartung, 1989
Indukcję dopełniacza i β -amyloidu	Yang, 1998
Aktywację mikrogleju	Giulian, 1988
Neuroprotekcja poprzez:	
Zahamowanie napływu Ca	Giulian, 1988
Pobudzenie układu GABA-ergicznego	
Stymulację procesów neurotroficznych i wzmagających	
tworzenie naczyń	

Wyżej wymienione mechanizmy mogą służyć badaniom prowadzącym do postępu w leczeniu udaru niedokrwienego,¹⁵¹ do czego przyczynić się może właśnie IL-1beta. Jest ona bowiem prototypową cytokiną prozapalną i bierze udział w następujących procesach:

- indukcji gorączki w podwzgórzu z udziałem prostaglandyn
efekt ten hamowany jest przez antagonistów COX

- patogenezie zapalenia stawów

IL-1beta jest cytokiną prozapalną, stwierdzono także, że jej wytwarzanie przez monocyty zwiększa się, jeśli inkubowane są one z kwasem arachidonowym i gammalinolenowym (GLA). Jednocześnie GLA zmniejsza aktywność stanu zapalnego maziówki. Inne przeciwzapalne związki, jak indometacyna, mogą zwiększać produkcję tej cytokiny prozapalnej. Możliwe jest jednak ich działanie przeciwzapalne pomimo

zwiększenia wytwarzania IL-1beta. Być może więc IL-1beta ma działanie modulujące zapalenie, nie tylko prozapalne.¹¹⁹

- uszkodzeniu OUN w przebiegu urazu, niedokrwienia i ekscytotoksyczności.¹²⁰

1.5.4. Interleukina-6

IL-6 jest proteiną zbudowaną ze 186 aminokwasów. Co najmniej 5 różnych form molekularnych IL-6 o masie cząsteczkowej od 21 do 28 kDa może ulec ekspresji w monocytach. Różnica ta wynika z potranslacyjnej glikozylacji czy fosforylacji. Ludzki gen IL-6 został zmapowany na chromosomie 7p21. Aktywność biologiczna tej cytokiny jest mediowana przez receptory o niskim 80 kDa, oraz wysokim 130 kDa powinowactwie. IL-1 i TNF są ważnymi znanymi czynnikami indukującymi uwalnianie IL-6 w astrocytach. Neurotransmitery, w tym substancja P, norepinefryna, VIP, adenozyne i histamina mogą także indukować powstawanie IL-6 w astrocytach. Lipopolisacharydy zaś należą do ważniejszych stymulatorów powstawania IL-6 w mikrogleju. Mają one też zdolność wywoływania zmiany odpowiedzi neuronalnej w odpowiedzi na aktywację receptorów NMDA i mogą zwiększyć przeżycie hodowli neuronów cholinergicznym.

Wykazano, że komórki OUN produkują zarówno IL-6, jak i receptory dla IL-6. Wykryto mRNA dla IL-6 i jej receptora w różnych obszarach mózgu, w tym hipokampie, prążkowie, podwzgórz, korze nowej, mózdzku i pniu mózgu. Przy czym w przodomózgowiu stężenia te były wyższe. W procesie dojrzewania maleje w hipokampie ilość mRNA dla IL-6, a wzrasta dla receptora dla IL-6. Z kolei ekspresja receptora IL-6 w podwzgórz wydaje się mieć związek z dojrzewaniem osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, zgodny z rolą IL-6 w uwalnianiu hormonów.

IL-6 stymuluje bowiem sekrecję ACTH, a także prolaktyny, hormonu wzrostu i hormonu luteinizującego. Komórki przedniego płata przysadki uwalniają IL-6 spontanicznie. W warunkach fizjologicznych stężenie tej cytokiny we krwi wykazuje wahania dobowe, ale może być też nieoznaczalne.^{36,157}

IL-6 może wywoływać również przeciwstawne efekty, degenerację neuronów lub ich śmierć albo zapewnić ich przeżycie po uszkodzeniu. Badania wskazują bowiem na możliwość nasilania przez tą cytokinę neuroprotekcyjnych mechanizmów w odpowiedzi na uszkodzenie układu nerwowego.⁵⁹ Uwalnianie tej cytokiny obserwuje się w stanach ostrych (neuroinfekcja, uraz skóry), podczas zabiegów chirurgicznych oraz w chorobach przewlekłych. Uwalnianie IL-6 występuje w przebiegu demencji AIDS, choroby Alzheimera, stwardnienia rozsianego, toczenia układowego, po urazie oraz w zapaleniu OUN, a także w zespole nagłej śmierci niemowląt (SIDS).¹⁵⁶ Podwyższone jej stężenia stwierdzono również u osób z depresją. Wykazano pozytywną korelację stężenia IL-6 z ośrodkową sterydoopornością.¹³⁶

IL-6 a OUN

Znane są dość liczne mechanizmy oddziaływania IL-6 na OUN, jak:

- neuroprotekcja w stanach uszkodzenia neuronów, promocja przeżycia neuronów, wpływ na różnicowanie neuronów
- modulacja syntezy neurotransmiterów
- stymulacja proliferacji astrocytów
- pobudzenie produkcji ACTH i kortyzolu oraz LH
- indukowanie białek ostrej fazy i gorączki
- modulacja bólu (hiperalgezia indukowana przez dokanałowe podanie IL-6, antynocycpcja po lokalnym jej podaniu)

- regulacja ekspresji molekuł adhezyjnych
- działanie neurodegeneracyjne (u myszy transgenicznych, produkujących zwiększoną ilość IL-6 obserwowano powikłania, w tym padaczkę)

W badaniach na zwierzętach wykazano odmienności w przypadku myszy z niedoborem IL-6 i u szczepów dzikich. Wykazano niższy próg bólowy u myszy IL-6 $-/-$ po stymulacji mechanicznej i cieplnej, w porównaniu ze szczepem dzikim. Myszy pozbawione IL-6 wykazywały niższy poziom PPE. Ponadto w przypadku płci żeńskiej szybciej i częściej wykazywano zachowania sugerujące powstanie bólu neuropatycznego¹⁶³

IL-6 oddziałuje również na naczynia mózgowe, poprzez:

- sprzyjanie krzepliwości, hamowanie syntezy białka S i antytrombiny, pobudzanie produkcji i aktywacji płytek krwi
- uczestnictwo w regulacji syntezy przeciwciał antyfosfolipidowych

W przypadku eksperymentalnego niedokrwienia mózgu w modelu zwierzęcym wykazano zwiększenie ilości mRNA dla IL-6. Ischemia/reperfuzja w przedomózgowiu wywoływała w 3 godziny później zwiększoną immunoreaktywność IL-6 głównie w neuronach kory i hpokampa, utrzymującą się jeszcze po 3 dniach. Mikroglej (ale nie astrocyty) również wykazywał zwiększoną immunoreaktywność.¹⁴²

IL-6 a bariera krew-mózg

IL-6 odgrywa ogromną rolę w układzie immunologicznym, hematopoezie, układzie nerwowym i sercowo-naczyniowym, układzie wydzielania wewnętrznego, zapaleniu i w odpowiedzi ostrej fazy. Wykazano istnienie aktywnego transportu IL-6 przez barierę krew-mózgu w stanie fizjologicznym, cytokina ta może także jako czynnik sygnalizacyjny

przedostać się z krwi do OUN i wpływać na neurony komórki gleju, będąc pośrednikiem pomiędzy układami immunologicznym i nerwowym. Ponadto IL-6 wytwarzana lokalnie w OUN u myszy transgenicznych wywołuje uszkodzenie bariery krew-mózg, ułatwiając przepływ komórek jednojądrzastych z krwi do mózgu.⁴⁸ Badania eksperymentalne wykazały, że OUN może regulować stężenie IL-6 we krwi obwodowej. Wykazano, że dokomorowe podanie lipopolisacharydów lub IL-1beta u szczurów powoduje zwiększenie stężenia IL-6 we krwi. Podobnie działa dokomorowe podanie morfiny wraz z IL-1beta. Odwrotny efekt obserwowano zaś po podaniu naloksonu. Na podstawie obserwacji, że dokomorowe podanie IL-1beta stymuluje syntezę IL-6 we krwi i narządach limfatycznych, a dopiero w drugiej kolejności w OUN, autorzy wysunęli hipotezę, że źródłem tej interleukiny są komórki krwi obwodowej. W badaniach doświadczalnych u myszy wykazano rzeczywiście podczas niedokrwienia mózgu zwiększenie stężenia IL-6 we krwi, a w drugiej kolejności w mózgu.

Jednak odmienne wyniki uzyskano na innym modelu zwierzęcym, badając stężenie IL-6 w zatoce strzałkowej górnej i aorcie po dokomorowym podaniu IL-1beta. Wysunięto podejrzenie, że źródłem IL-6 po dokomorowym podaniu IL-1beta są jednak komórki OUN, astrocyty, komórki mikrogleju, opon mózgowo-rdzeniowych i wyściółki komór. Na modelu zwierzęcym, u szczura wykazano z kolei w przebiegu niedokrwienia zwiększenie stężenia IL-6 najpierw w płynie mózgowo-rdzeniowym i krwi, a dopiero potem w tkance nerwowej.²²

U ludzi nawet w stanach fizjologicznych wykazano zwiększenie ekspresji mRNA dla IL-6 w mięśniach szkieletowych w trakcie ćwiczeń fizycznych, natomiast w tkance tłuszczowej w 1,5 godziny po ćwiczeniach.⁶⁴ W czasie cyklu menstruacyjnego u kobiet wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem IL-6, a poziomem progesteronu we krwi w fazie

lutealnej. Zmiany te nie miały związku z hematokrytem, poziomem białek, kortyzolu, czy innych hormonów. Nie towarzyszyły takim wahaniom IL-6 żadne zmiany stężenia receptora dla tej cytokiny.⁸

1.5.5. TNF

TNF (TNF alfa) jest cytokiną prozapalną wytwarzaną przez liczne komórki, przede wszystkim makrofagi, w odpowiedzi na bodźce zapalne. Ulega on ekspresji w limfocytach T, zarówno Th1 jak i Th2. Poza udziałem w reakcji przeciw zakażeniom bakteryjnym, TNF uczestniczy także w modulacji wzrostu komórek, replikacji wirusów, regulacji układu immunologicznego, wstrząsie septycznym i chorobach autoimmunologicznych. W mniejszym stopniu ulega on ekspresji również w innych komórkach (fibroblasty, komórki mięśniówki gładkiej i mięśnia sercowego) w odpowiedzi na bodźce, w tym szczególnie na lipopolisacharydy.

TNF jest też wytwarzany w grasicy, endometrium i tkance tłuszczowej. Posiada 2 rodzaje receptorów powierzchniowych, p55TNF-R oraz p75TNF-R, będących wewnątrzkomórkowym układem powstającym w odpowiedzi na TNF. Oba one ulegają ekspresji na większości komórek, jednak p75 częściej na powierzchni limfocytów i komórek endotelium. Podlegają one regulacji pod wpływem interferonów, IL-2, IL-4, IL-6 i IL-8 i glikokortykoidów. Strukturalnie identyczne receptory rozpuszczalne (soluble), sTNFR1 oraz sTNFR2, mogą blokować aktywność TNF, podobnie jak talidomid i przeciwciała przeciw TNF.²

W stanach fizjologii rola TNF nie jest istotna, chociaż wraz z IL-1beta reguluje rytm sen - czuwanie. Czynnikiem ten odpowiada również za uwrażliwienie na ból, poprzez zwiększenie wrażliwości receptorów nocycyptywnych na prostaglandyny. Wykazuje synergizm z IL-1beta,

pobudza produkcję i sekrecję IL-6, czego skutkiem jest reakcja „ostrej fazy” (niedokrwistość, małopłytkowość i spadek masy ciała). Stymulacja TNF może być sygnałem dla apoptozy, poprzez aktywację kaspaz lub wywoływać anty-apoptotyczny sygnał poprzez NFκB (nuclear factor kappa B).

TNF reguluje proteiny, które mogą być zaangażowane w komunikację neuronalną (receptory AMPA) oraz pobudliwość komórek (zależne od napięcia kanały wapniowe). A ponadto w badaniach *in vitro* w populacji neuronów hipokampa szczura wykazano zablokowanie efektu pobudzenia receptorów AMPA, po podaniu do hodowli rozpuszczalnego receptora dla TNF.²⁹

Wykazano znaczenie TNF w hamowaniu uwalniania sterydów nadnerczowych oraz hamowaniu produkcji hormonów przez jajniki. Adenozyna może zwiększać uwalnianie IL-6 i hamować uwalnianie TNF w tkankach, co częściowo może tłumaczyć przeciwzapalne jej działanie.¹¹⁶ IL-6 zaś ma działanie hamujące syntezę TNF *in vitro* oraz *in vivo*.³⁴

TNF w stanach patologii

W poniższych stanach chorobowych dostrzeżono rolę TNF:

- stymulacji monocytów i neutrofilów przez indukcję fagocytozy i generację wolnych rodników nadtlenkowych
- insulinooporności, zarówno w populacji dorosłych, jak i młodzieży
- wczesnym rozwoju miażdżycy (wykazano dodatnią korelację pomiędzy stężeniem TNF a poziomem trójglicerydów i ujemną pomiędzy stężeniem TNF a poziomem cholesterolu HDL), poprzez uczestnictwo w metabolizmie tkanki tłuszczowej¹⁶⁵
- nasilaniu procesu miażdżycowego i uszkodzeniu naczyń¹⁴¹

- udział w patogenezie eksperymentalnego alergicznego zapalenia mózgu i rdzenia oraz znaczenie w bakteryjnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych (protekcynny efekt przeciwciał przeciw TNF w modelu zwierzęcym tych chorób).

Zakażenie ludzkim parwowirusem HPV B19 może prowadzić do podwyższenia stężenia TNF we krwi i w monocytach krwi obwodowej pacjentów bez jednoczesnych zmian stężenia sTNFR we krwi i z istotnym obniżeniem w monocytach krwi obwodowej. Autorzy tego badania wysunęli wniosek, że zakażenie wirusem u zdrowych dzieci może prowadzić do uaktywnienia czynników prozapalnych, a podwyższone stężenie TNF u osób podatnych może odgrywać rolę w patogenezie chorób układowych o podłożu autoimmunologicznym. ¹¹

Wynikiem działania TNF w różnych komórkach jest:

- w endotelium indukcja NOS, zwiększenie przepuszczalności dla albumin, uwalnianie czynnika aktywacji płytek PAF, synteza prostacykliny, ICAM-1 i supresja wytwarzania białka S
- w makrofagach stymulacja IL-1 i prostaglandyny E₂
- w fibroblastach indukcja IL-6

1.5.6. Rozpuszczalny receptor typu I dla TNF

Rozpuszczalne receptory dla TNF (sTNFR) występują we krwi zdrowych osób. Średnie ich stężenie u dorosłych wynosi dla p55TNF-R $0,7 \pm 0,2$ ng/ml a dla p75TNF-R $2,2 \pm 0,4$ ng/ml. Nie wykazano związku ich stężenia z płcią i wiekiem, przy obecności różnic pomiędzy osobami rzędu 0,2-1 ng/ml.

Przeprowadzone badania wskazują na pewien udział TNF w powstawaniu bólu, ponieważ wykazano obniżenie u pacjentów z migreną stężenia receptora sTNFRI w porównaniu z grupą kontrolną. Wysłunięto podejrzenie, że chorzy z migreną mogą mieć niedobór tego receptora, który jest czynnikiem o działaniu antagonistycznym w stosunku do TNF wykazującego działanie nasilające ból.⁴³

Poznanymi dotychczas funkcjami sTNFRI są:

- udział w regulacji cyklu sen-czuwanie, wykazano bowiem zwiększenie jego stężenia we krwi po deprivacji snu, łącznie ze zwiększeniem IL-6¹²⁵
- udział w angiogenezie, nie tylko poprzez blokowanie TNF, ale także działanie poprzez stymulację wzrostu komórek endotelium
- hamowanie miażdżycy, w populacji myszy niezdolnych do produkcji sTNFRI uszkodzenia aorty były bowiem znacznie większe, niż w „dzikich” populacjach na takiej samej diecie.¹⁴¹

W badaniach eksperymentalnych w hodowli komórek nabłonkowych śluzówki nosa, stymulowanych rekombinowanym ludzkim TNF wykazano zwiększenie ekspresji mRNA ICAM-1 oraz ICAM-1, która mogła być zahamowana przez dodanie do hodowli ludzkiego rekombinowanego sTNFRI.¹²⁹

sTNFRI w stanach patologii:

- u chorych z kardiomiopatią przerostową stwierdzono istotnie wyższe stężenia sTNFRI niż u zdrowych z grupy kontrolnej ¹⁰⁷
- względny niedobór sTNFRI wykazano we krwi niektórych osób z zespołem przebiegającym z trwającą 1 do 3 tygodni gorączką z bólami brzucha, mięśni i różnorodnymi wysypkami, łącznie z przypominającą różę, zespołem nazwanym TRAPS (tumor necrosis factor receptor superfamily 1A associated periodic syndrome). Należy on do grupy dziedzicznych zespołów przebiegających z gorączką, a długoterminowa reakcja zapalna może prowadzić do powstawania amyloidu ⁵⁸
- u chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów wykazano istotny wzrost stężenia krążących TNF oraz sTNFRI w przypadku obecności amyloidozy, w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej bez amyloidozy ⁹⁰
- zwiększone stężenie receptora wykazano u chorych z guzem litym, przy czym u kobiet z rakiem jajnika miało to znaczenie rokownicze, gdyż normalizacja sTNFRI w trakcie leczenia korelowała z długością przeżycia ²
- zwiększenie stężenia ujawniono w chorobach zakaźnych, również w zakażeniu HIV, z najwyższymi stężeniami u pacjentów z AIDS ²
- korelację pomiędzy sTNFRI a ciężkością choroby stwierdzono u chorych z toczeniem układowym,⁵¹ chorobą Crohna oraz zapaleniem stawów ²
- u 32,4% pacjentów z twardziną układową wykazano podwyższone stężenie sTNFRI ⁸¹
- wysokie stężenia zarówno TNF, jak i sTNFR wykazano u chorych z niewydolnością mięśnia sercowego ²
- u chorych z marskością wątroby wykazano podwyższenie stężenia sTNFRI, a ponadto korelację pomiędzy nim a poziomem leptyny. ⁷⁹

sTNFRI w eksperymencie

W eksperymentalnym autoimmunologicznym zapaleniu nerwów na modelu zwierzęcym u myszy wykazano, że podanie sTNFR1 znacznie poprawia przebieg kliniczny, prowadząc do złagodzenia objawów, skrócenia czasu trwania choroby oraz zmniejszenia nacieku zapalnego. Towarzyszyło temu zmniejszenie proliferacji limfocytów T u myszy leczonych sTNFR1 w porównaniu z grupą kontrolną. Badanie to wskazuje na znaczenie TNF w rozwoju eksperymentalnego zapalenia nerwów u myszy. Wynik ten sugeruje, że zastosowanie sTNFR1 mogłoby przyczynić się również do poprawy wyników leczenia zespołu Guillain'a i Barre u ludzi.¹⁰

1.5.7. Cytokiny a możliwości terapeutyczne

Lekiem, wywierającym wpływ hamujący na produkcję cytokin jest pentoksyfilina. Wywiera ona hamujące działanie zarówno na TNF, IL-1beta, IL-6, jak i IL-8, to jest cytokiny, które biorą udział w rozwoju procesów uwrażliwienia na ból. Spośród leków, mogących obniżyć stężenie IL-6 należy wymienić kwas acetylosalicylowy oraz statyny. Znalazły one już zastosowanie w profilaktyce zawału mięśnia sercowego. Wykazano ponadto wpływ beta-blokerów na normalizację TNF i sTNFR2 u pacjentów z kardiomiopatią.¹⁰³

Spośród leków antycytokinowych, praktyczne zastosowanie w reumatycznym zapaleniu stawów i chorobie Crohna znalazły infliximab oraz etanercept, a kolejna grupa leków jest w trakcie badań klinicznych.

1.5.8. Podsumowanie dla celu pracy

- Samoistne bóle głowy u dzieci występują często i stanowią problem zdrowotny istotny dla pacjenta i jego stanu emocjonalnego, życia rodzinnego, edukacji, a także nadal istotny problem medyczny z poznawczego i praktycznego punktu widzenia.
- Pomimo pewnych trudności możliwe jest dokładne kliniczne i laboratoryjne różnicowanie migrenowych i epizodycznych napięciowych bólów głowy u dzieci.
- Patogeneza migreny nie jest nadal dostatecznie poznana i istnieją przesłanki wskazujące na udział w jej rozwoju zapalenia neurogennego. Jest ona odmienna niż etiopatogeneza epizodycznych napięciowych bólów głowy u dzieci.
- Przyjmuje się, że cytokiny prozapalne, takie jak TNF, IL-1beta oraz IL-6, pośredniczą w powstaniu chorób, których czynnikiem ryzyka jest stres
- Cytokiny prozapalne i ich krążące receptory uważane są za nośniki informacji co do dysfunkcji śródbłonna, mogą więc mieć znaczenie w rozwoju migrenowych bólów głowy.
- Udowodnienie istotnej roli cytokin prozapalnych w patogenezie migreny mogłoby mieć poważne implikacje terapeutyczne, wobec praktycznego już stosowania leków antycytokinowych w innych chorobach.
- Wiele badań poświęconych zapaleniu neurogennemu przeprowadzono na modelu zwierzęcym, a nieliczne tylko prace kliniczne przeprowadzono w migrenie u osób dorosłych. Ponieważ przebieg napadu migrenowego u dzieci różni się od jego przebiegu u osób dorosłych celowe jest określenie stężenia cytokin prozapalnych w wieku rozwojowym.

2. Cel pracy

Zasadniczym celem obecnego projektu badawczego było określenie, czy w patogenezie migreny zapalenie odgrywa istotną rolę. A w związku z tym czy u dzieci z migreną zmienione jest stężenie interleukiny-6, interleukiny-Ibeta, TNF oraz rozpuszczalnego receptora typu I dla TNF we krwi i czy stężenie tych cytokin prozapalnych zmienia się w przebiegu migrenowego bólu głowy.

Cel ten realizowano poprzez określenie u dzieci:

- zmian stężenia cytokin w przebiegu migrenowego bólu głowy
- zachowania się stężenia cytokin w przebiegu epizodycznego napięciowego bólu głowy
- zachowania się cytokin w przebiegu napadu samoistnego bólu głowy bez zróżnicowania na ból migrenowy i napięciowy
- różnic stężenia cytokin w napadzie migreny z aurą i bez aury
- stężenia cytokin prozapalnych u dzieci z migreną oraz epizodycznymi napięciowymi bólami głowy w okresie międzybólowym i porównanie tych wartości z grupą kontrolną
- wpływu czasu trwania i nasilenia bólu głowy na stężenie wybranych cytokin prozapalnych
- wpływu wieku dzieci, płci i masy ciała na stężenie cytokin
- wpływu wartości leukocytozy i płytek krwi obwodowej na stężenie wybranych cytokin prozapalnych.

3. Materiał kliniczny

3.1. Dzieci z migreną

Badaniami objęto 30 dzieci z migreną hospitalizowanych w Klinice Neurologii Dziecięcej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, u których na podstawie kryteriów IHS rozpoznano migrenę. Było wśród nich 17 chłopców i 13 dziewczynek w wieku od 10 do 17 lat (średnia wieku 13,5 lat).

U 14/30 rozpoznano napady migrenowe bez aury, u pozostałych 16/30 dzieci z aurą, przy czym dominowała aura wzrokowa (12/16) nad aurą czuciową (4/16). Okres występowania bólu migrenowego u objętych badaniami dzieci wynosił od 6 miesięcy do 2 lat. Typowy połowiczny ból głowy zgłaszało 8 dzieci, u kolejnych 4 miał on naprzemienną lokalizację. Ból całej głowy zgłaszało 10 dzieci, natomiast u pozostałych zlokalizowany był on obustronnie czołowo lub skroniowo.

Najczęstszym objawem towarzyszącym bólom migrenowym były nudności, które zgłaszało 21 dzieci, rzadziej fotofobia (18/30), fonofobia (16/30) i wymioty (13/30). Niekiedy pojawienie się bólu głowy poprzedzone było krótkim napadem zawrotów głowy (5/30). Jedynie u 8 dzieci udało się określić czynniki prowokujące ból, takie jak niedobór snu, stres, czy nadmiar obowiązków szkolnych. Objawy zwiastunowe pod postacią zmęczenia, rozdrażnienia i ziewania zgłaszało 5 dzieci. Jeśli ból nie był poprzedzony aurą, to pojawiał się nagle, niekiedy po wybudzeniu ze snu.

Stan ogólny dzieci, wynik badania neuropediatrycznego i ciśnienie tętnicze krwi nie odbiegały od stanu prawidłowego, zarówno w okresie międzybólowym, jak i w czasie trwania bólu. Wywiad nie wskazywał u tych dzieci na obecność schorzeń układowych, rodzice nie zgłaszali też chorób

rodziny o charakterze przewlekłym. Po zakwalifikowaniu do badania dzieci nie otrzymywały żadnych leków. U wszystkich dzieci wykonano badania podstawowe analityczne i biochemiczne (morfologię krwi, badanie ogólne moczu, poziom glukozy we krwi, jonogam, próby wątrobowe i nerkowe oraz kału na obecność pasożytów) i nie wykazano w nich istotnych odchyleń od normy.

Badanie tomografii komputerowej wykonano u wszystkich dzieci, a u 16/30 także badanie rezonansem magnetycznym, co pozwoliło wykluczyć organiczne schorzenia mózgu. Badanie rezonansu magnetycznego z programem naczyniowym przeprowadzone zostało u 11 dzieci i pozwoliło wykluczyć u nich choroby naczyniowe OUN.

Badanie EEG wykonano u wszystkich dzieci, u większości (20/30) zapis był prawidłowy. U pozostałych wykazano obecność rozszianych fal ostrych, wrażliwość na hiperwentylację, a rzadziej na fotostymulację. Zmiany napadowe czynności bioelektrycznej mózgu wykazano u 6/30 dzieci.

Badanie psychologiczne przeprowadzone zostało u wszystkich dzieci przez mgr Barbarę Prajsner w Pracowni Neuropsychologii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, pozwoliło wyróżnić pewien charakterystyczny rys osobowości badanych dzieci z migreną. Przede wszystkim stwierdzono u nich nadwrażliwość emocjonalną, a ponadto dzieci te cechowały konstruktywne radzenie sobie z problemami i duża ambicja. Rozwój psychospołeczny wszystkich dzieci z migreną był prawidłowy, a iloraz inteligencji (89-126) mieścił się w granicach normy intelektualnej. Wywiad rodzinny ujawnił obecność wśród członków rodziny, zarówno migreny (u 16), jak i padaczki (u 3). W 2 przypadkach występowały w rodzinie udary mózgu.

3.2. Dzieci z epizodycznymi napięciowymi bólami głowy

Grupę tą stanowiło 31 dzieci hospitalizowanych w Klinice Neurologii Dziecięcej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie, u których na podstawie kryteriów IHS rozpoznano epizodyczne napięciowe bóle głowy. Było wśród nich 7 chłopców i 24 dziewczynki w wieku od 6 do 17 lat (średnia wieku 13,5 lat). U dzieci tych bóle występowały przez 5 miesięcy do 3 lat przed hospitalizacją.

Jedynie u 13/31 dzieci nie stwierdzano objawów dodatkowych. Pozostałe dzieci zgłaszały objawy subiektywne, jak osłabienie apetytu (12/31), łagodne zawroty głowy (8/31) lub duszność (4/31). Rzadziej stwierdzano fotofobię (2/31) lub fonofobię (3/31), a więc objawy wymagające szczególnie wnikliwego różnicowania z migreną.

Podobnie jak u dzieci z migreną, stan dzieci, wynik badania neuropediatrycznego i badań dodatkowych były prawidłowe. Zakwalifikowane do badania dzieci nie miały rozpoznawanych schorzeń układowych, ani innych chorób przewlekłych, nie otrzymywały także żadnych leków. Każde dziecko ocenione było przez okulistę, laryngologa oraz stomatologa, wyniki tych badań nie wskazały na istnienie organicznych przyczyn bólów głowy. Również badanie tomografii komputerowej u wszystkich dzieci, a u niektórych (11/31) rezonansem magnetycznym, pozwoliły wykluczyć organiczne schorzenia mózgu.

Badanie EEG wykonane u 22/31 dzieci wykluczyło obecność zmian napadowych i ogniskowych. Badanie psychologiczne przeprowadzone zostało u wszystkich dzieci przez mgr Barbarę Prajsner w Pracowni Neuropsychologii Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie. Iloraz inteligencji mieścił się w przedziale od 123 do 83 punktów, czyli od inteligencji wysokiej do pogranicza. Stwierdzono także w tej grupie dzieci

pewne cechy osobowości, odmienne niż u dzieci z migreną. Przede wszystkim cechował je podwyższony poziom jawnego niepokoju, a także labilność emocjonalna, obniżony nastrój, niedojrzałość emocjonalna, tendencja do tłumienia emocji i tendencja do somatyzacji (młodsze dzieci reagowały bólami brzucha w sytuacjach trudnych). Dzieci miały trudności z konstruktywnym rozwiązywaniem problemów, których źródłem była przede wszystkim szkoła oraz relacje w domu rodzinnym. Lęk przed niepowodzeniami szkolnymi niekiedy potęgowany był przez wysokie oczekiwania rodziców. Najczęściej zgłaszane były konflikty rodzinne, brak jednego z rodziców, alkoholizm lub choroby członków rodziny. Rodzinne występowanie bólów głowy ujawniono u 11/31 dzieci, w tym napięciowych u 7, a migrenowych u 4.

3.3. Dzieci z grupy kontrolnej

Grupę kontrolną stanowiło 28 dzieci z niezapalnymi schorzeniami ortopedycznymi. Było w niej 15 chłopców i 13 dziewczynek w wieku od 7 do 17 lat (średnia wieku 13 lat). Były one hospitalizowane w Oddziale Ortopedii Kliniki Chirurgii Dziecięcej Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie. Były wśród nich dzieci z wrodzonymi zespołami chorobowymi (stopami i kolanami końsko-szpotaowymi oraz artrogrypozą), nawykowym zwichnięciem stawów i skoliozą.

Żadne z dzieci nie zgłaszało bólów głowy przed hospitalizacją, jak też w trakcie hospitalizacji. Dzieci te nie otrzymywały leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych. Nie stwierdzono u nich ostrego stanu zapalnego dróg oddechowych, moczowych, układu sercowo-naczyniowego czy nerwowego. Nie miały rozpoznanych na 1 miesiąc przed badaniami chorób infekcyjnych.

Również wartości białka CRP, OB i leukocytozy były u dzieci z grupy kontrolnej prawidłowe.

4. Metody badań

4.1. Metody kliniczne

Badania przeprowadzono u dzieci przyjętych z powodu bólów głowy do Kliniki Neurologii Dziecięcej CM UJ w Krakowie. Rozpoznanie kliniczne ustalono na podstawie kryteriów Międzynarodowej Klasyfikacji IHS.⁹⁹ Pobrania krwi u dzieci dokonywano podczas napadu bólowego, który rozpoczynał się już w trakcie hospitalizacji, zarówno u dzieci z migreną jak i z ENBG.

Dzieci pouczono o konieczności informowania personelu medycznego o rozpoczynającym się bólu, tak by pierwsze pobranie mogło być wykonane w ciągu pierwszej godziny jego trwania, niezależnie od pory dnia czy nocy. Drugą próbkę krwi pobierano w 3 godziny po wystąpieniu bólu. U dzieci, u których napad bólu utrzymywał się dłużej, krew pobierano również w 6 godzin od jego wystąpienia. Kolejną próbkę pobierano po 6 godzinach od ustąpienia bólu. Po 2 dniach po ustąpieniu bólu pobierano w warunkach identycznych, jak w grupie kontrolnej ostatnią próbkę krwi. Wynik tego pobrania został oznaczony jako międzybólowy.

W grupie kontrolnej krew pobierano 1 raz o godzinie 7 rano, po wybudzeniu. Pobrania poprzedzonego oceną stanu zdrowia i kontrolą temperatury ciała dokonywano z żyły obwodowej, łącznie z innymi badaniami dodatkowymi, tak aby nie narazić dziecka na dodatkowy czynnik traumatyzujący.

W sumie pobrano 326 próbek krwi u 89 dzieci.

Na przeprowadzenie tych badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego

4.2. Metody laboratoryjne

Krew pobierano z nakłucia żyły łokciowej, tuż po pobraniu odwirowywano, a następnie zamrażano w temperaturze minus 21 stopni Celsjusza. Próbki z hemolizą eliminowano. Rozmrażania dokonywano przed wykonaniem oznaczeń w Zakładzie Immunologii Klinicznej Katedry Immunologii Klinicznej i Transplantologii (Kierownik Katedry i Zakładu: prof. zw. dr hab. n. med. Marek Zembala).

Oznaczeń dokonywano za pomocą zestawu firmy Biosource. Zestaw Biosource pozwala na pomiar stężeń cytokin w płynach biologicznych, jak osocze, mocz, a także w ekstraktach tkankowych. Wykonano 326 oznaczeń IL-1beta, IL-6 oraz TNF i sTNFRI metodą EASIA. Analizy dokonano zgodnie z precyzyjnymi zaleceniami producenta, wszystkie te analizy przeprowadziła jedna osoba, w tych samych warunkach laboratoryjnych.

4.3. Metody statystyczne

Do porównania zmiennych jakościowych (płci, występowania aury) stosowano dokładny 2-stronny test Fishera. W przypadku zmiennych ilościowych, w pierwszym etapie oceny dokonano sprawdzenia charakteru rozkładu. Hipotezę o normalności rozkładu odrzucano, gdy wartość statystyki D dla testu Kolmogorova-Smirnowa była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Zmienne, które stanowiły stężenia cytokin, analizowano zarówno jako dane surowe, jak również po przygotowaniu, tj. przekształceniu logarytmicznym.

Po stwierdzeniu, że rozkład stężeń cytokin jest różny od rozkładu normalnego, przy porównywaniu stężenia cytokin stosowano nieparametryczny test Manna-Whitneya, analizę wariancji Kruskal-Wallis lub analizę Friedmanna. Istnienie korelacji testowano testem Spearmana.

Dodatkowo analizie poddano wartości logarytmu naturalnego stężenia cytokin. Aby możliwe było uzyskanie pełnego ciągu pomiarów, w przypadku rzadko występującego braku sygnału cytokin w wyniku oznaczenia, przyjmowano (ze względu na stosowaną metodę), że stężenie cytokin jest poniżej progu czułości (0,5 pg/ml) i zakładano, że wynosi ono 0,25 pg/ml.

Stwierdzono, że rozkład wartości logarytmicznych stężeń cytokin nie różni się istotnie statystycznie od rozkładu normalnego i w dalszej części analizy stosowano testy parametryczne, test t-studenta oraz analizę wariancji. W przypadku serii oznaczeń w czasie, analizy dokonano używając testów dla zmiennych zależnych.

Analizy statystycznej dokonano przy użyciu komputerowego programu statystycznego STATISTICA 6.0 PL (StatSoft Inc. 2004).

Różnice i zależności uznano za istotne statystycznie, jeżeli prawdopodobieństwo odrzucenia prawdziwej hipotezy zerowej wynosiło mniej niż 5% ($p < 0,05$).

4.4. Ograniczenia stosowanej metody

Wykonane oznaczenia stężeń cytokin odzwierciedlają zmiany zachodzące w OUN. Trzeba jednak pamiętać, że szczelność bariery krew-mózg w napadzie migreny jest zmieniona, a stąd zmiany cytokin prozapalnych w krążeniu żylnym mogą tylko częściowo odzwierciedlać zmiany ośrodkowe.¹⁵⁸

A ponadto należy przypomnieć, że:

- stres może indukować zwiększenie ekspresji cytokin, a więc specyficzne zmiany w przebiegu migreny mogą nakładać się na zmiany niespecyficzne, będące wynikiem reakcji stresowej
- dobowe fizjologiczne wahania stężenia IL-6 nie mogą mieć wpływu na stężenie tej cytokiny w okresie międzybólowym i w grupie kontrolnej, gdyż oznaczane były każdorazowo w próbce krwi pobranej w godzinach porannych. Nie można do końca wykluczyć nieznacznego wpływu wahań na wynik oznaczenia w przebiegu napadu bólowego
- genotyp może mieć wpływ na stężenia cytokin we krwi poszczególnych pacjentów, w badaniu nie oznaczano jednak polimorfizmu genetycznego dla cytokin
- nie badano grupy kontrolnej w kolejnych godzinach, nie można więc wykluczyć, czy samo nakłucie żyły mogące wywołać wyrzut cytokin, nie odgrywa roli w wyrzucie cytokin w 1. godzinie napadu bólowego.

5. Wyniki badań

5.1. Charakterystyka grup dzieci

Do badania zostało zakwalifikowanych 89 dzieci w wieku od 6 do 17 lat, w tym 30 dzieci z migreną, 31 z epizodycznymi napięciowymi bólami głowy oraz 28 dzieci bez bólu głowy, stanowiących grupę kontrolną. Analizując grupy dzieci pod względem płci nie stwierdzono przewagi jednej płci w grupie dzieci z migreną, podczas gdy w grupie dzieci z ENBG dominowały dziewczynki i ta różnica płci była znamienna statystycznie.

Tabela 5. Struktura płci u dzieci z samoistnymi bólami głowy i w grupie kontrolnej.

Grupa	Płeć męska	Płeć żeńska
Migrena	17	13
ENBG	7	24
Kontrola	15	13

Masa ciała analizowana w centylach w stosunku do wieku, była istotnie wyższa u dzieci z ENBG niż w grupie kontrolnej ($p < 0,05$). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic wielkości leukocytozy krwi obwodowej i poziomu płytek krwi pomiędzy grupami dzieci z oboma rodzajami samoistnych bólów głowy a grupą kontrolną.

Nie wykazano ponadto istotnej statystycznie korelacji pomiędzy stężeniem IL-1beta, IL-6, TNF oraz sTNFR1 a wiekiem dzieci i masą ich ciała. Nie stwierdzono także korelacji pomiędzy stężeniem poszczególnych

cytokin a wartościami leukocytozy oraz płytek krwi obwodowej. Dane te zebrano w tabeli 6.

Tabela 6. Wartości współczynników korelacji R. Spearmana pomiędzy stężeniami cytokin a wybranymi cechami demograficznymi i klinicznymi.

Cytokiny	Wiek	Masa ciała	Leukocytoza	Płytki krwi
TNF w 1. godzinie bólu	0,022642	0,251383	-0,028353	-0,131581
TNF w 3 godziny od rozpoczęcia bólu	0,088892	0,234810	-0,037185	-0,153492
TNF w 6 godzin od rozpoczęcia bólu	0,212021	0,269465	-0,106242	-0,297529
TNF w 6 godzin po ustąpieniu bólu	0,096997	0,170135	0,066854	-0,100179
TNF w okresie międzybólowym	0,153578	0,121301	0,037986	-0,008222
sTNFRI w 1. godzinie bólu	-0,058336	0,131730	0,037670	-0,065055
sTNFRI w 3 godziny od rozpoczęcia	0,059665	0,168190	-0,021019	-0,146630
sTNFRI w 6 godzin od rozpoczęcia	0,136338	0,067805	-0,047247	-0,132804
sTNFRI w 6 godzin po ustąpieniu bólu	0,213074	0,227440	0,025052	-0,190997
sTNFRI w okresie międzybólowym	0,038557	0,137120	0,017487	0,085265
IL-1beta w 1. godzinie bólu	-0,113898	0,104541	0,020380	-0,134691
IL-1beta w 3 godziny od rozpoczęcia	-0,106876	0,108440	0,073543	-0,080242
IL-1beta w 6 godzin od rozpoczęcia	0,035218	0,325086	0,038247	-0,179051
IL-1beta w 6 godzin po ustąpieniu bólu	0,001294	0,097271	0,038954	-0,110589
IL-1beta w okresie międzybólowym	0,150332	0,013931	0,024182	-0,013581
IL-6 w 1. godzinie bólu	-0,068155	-0,068086	-0,014133	-0,224232
IL-6 w 3 godziny od rozpoczęcia bólu	0,058458	-0,022330	-0,000731	0,007759
IL-6 w 6 godzin od rozpoczęcia bólu	0,102240	-0,052864	0,126513	-0,033722
IL-6 w 6 godzin po ustąpieniu bólu	-0,038321	0,167678	0,017879	-0,109025
IL-6 w okresie międzybólowym	0,072438	0,009566	0,107988	0,013418

Czas trwania bólu głowy różnił się u poszczególnych dzieci, w związku z czym tego u 32/61 pobierano próbki tylko w pierwszej i w trzy godziny od jego wystąpienia. U 29/61 dzieci, u których napad był dłuższy pobierano krew również w 6 godzin od wystąpienia bólu. Czas trwania bólu przedstawia tabela 7.

Tabela 7. Czas trwania napadu bólowego u dzieci.

Grupa	3 godziny	6 godzin	Razem
Migrena	23	7	30
ENBG	9	22	31
Ogółem	32	29	61

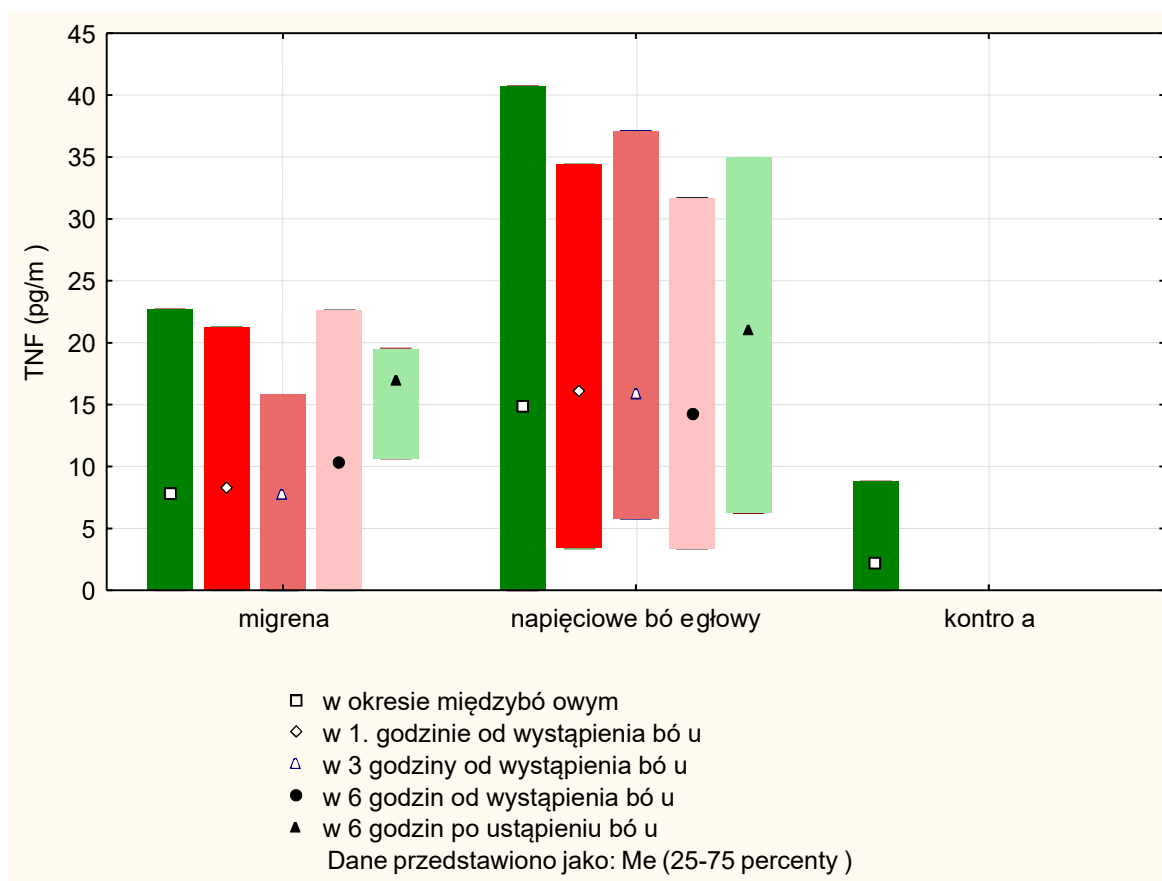
Czas trwania bólu u dzieci z migreną był krótszy (u 23/30 dzieci trwał mniej niż 6 godzin), niż u dzieci z ENBG (u 7/31 dzieci trwał ponad 6 godzin). Jednocześnie subiektywna ocena wskazuje, że nasilenie bólu w migrenie było większe, co przedstawia tabela 8.

Tabela 8. Nasilenie bólu głowy.

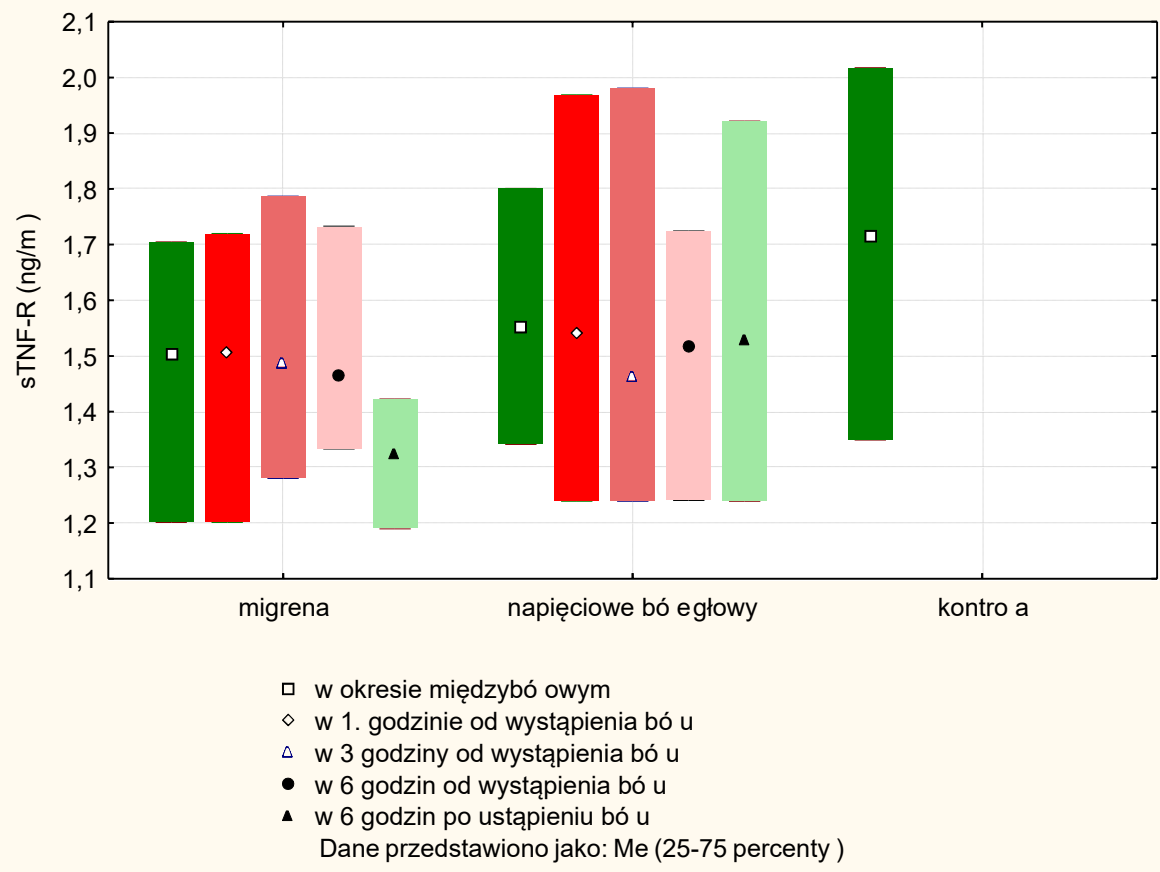
Grupa	Łagodny	Umiarkowany	Znaczny	Razem
Migrena	0	15	15	30
ENBG	21	10	0	31
Ogółem	21	25	15	61

5.2. Cytokiny w samoistnych bólach głowy i w grupie kontrolnej

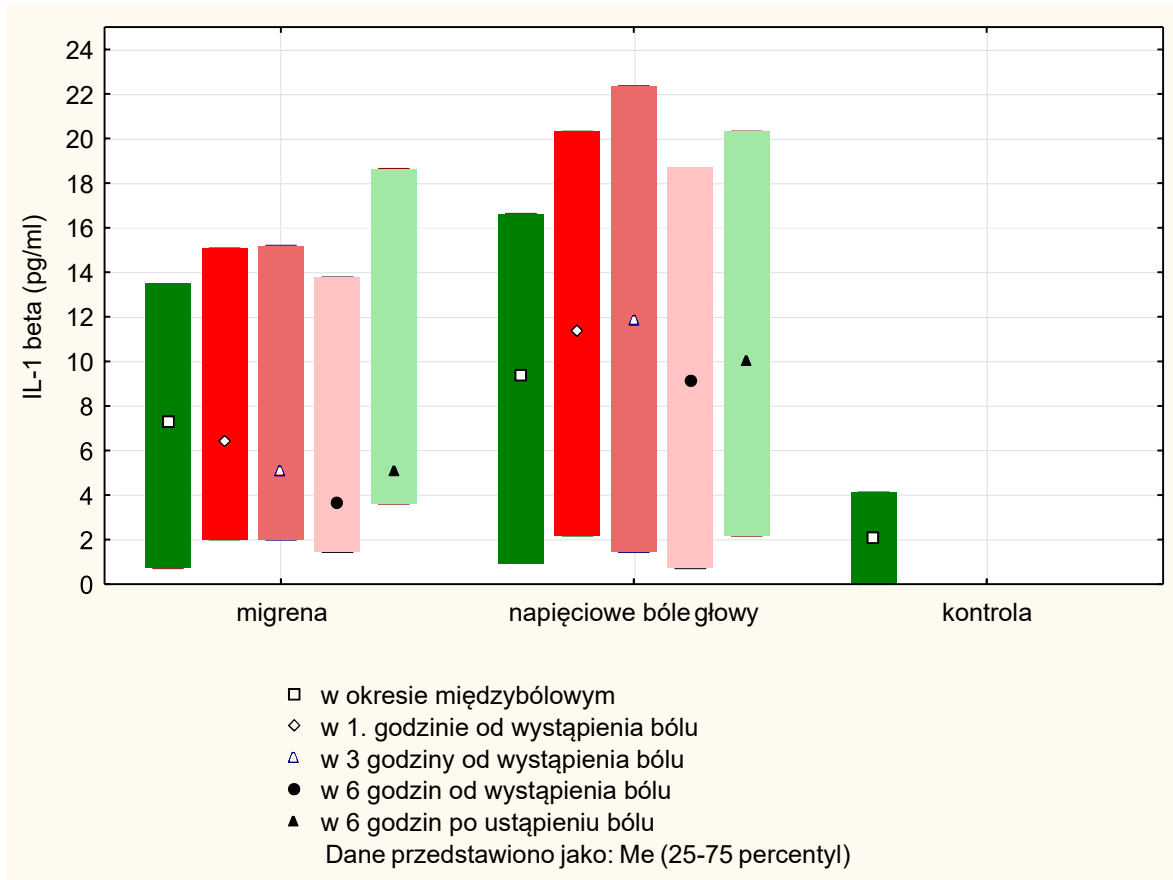
U wszystkich dzieci z migreną i ENBG uzyskano zróżnicowane wartości stężeń TNF, sTNFRI, IL-1beta oraz IL-6 w przebiegu napadu bólowego (ryciny 1, 2, 3, 4).



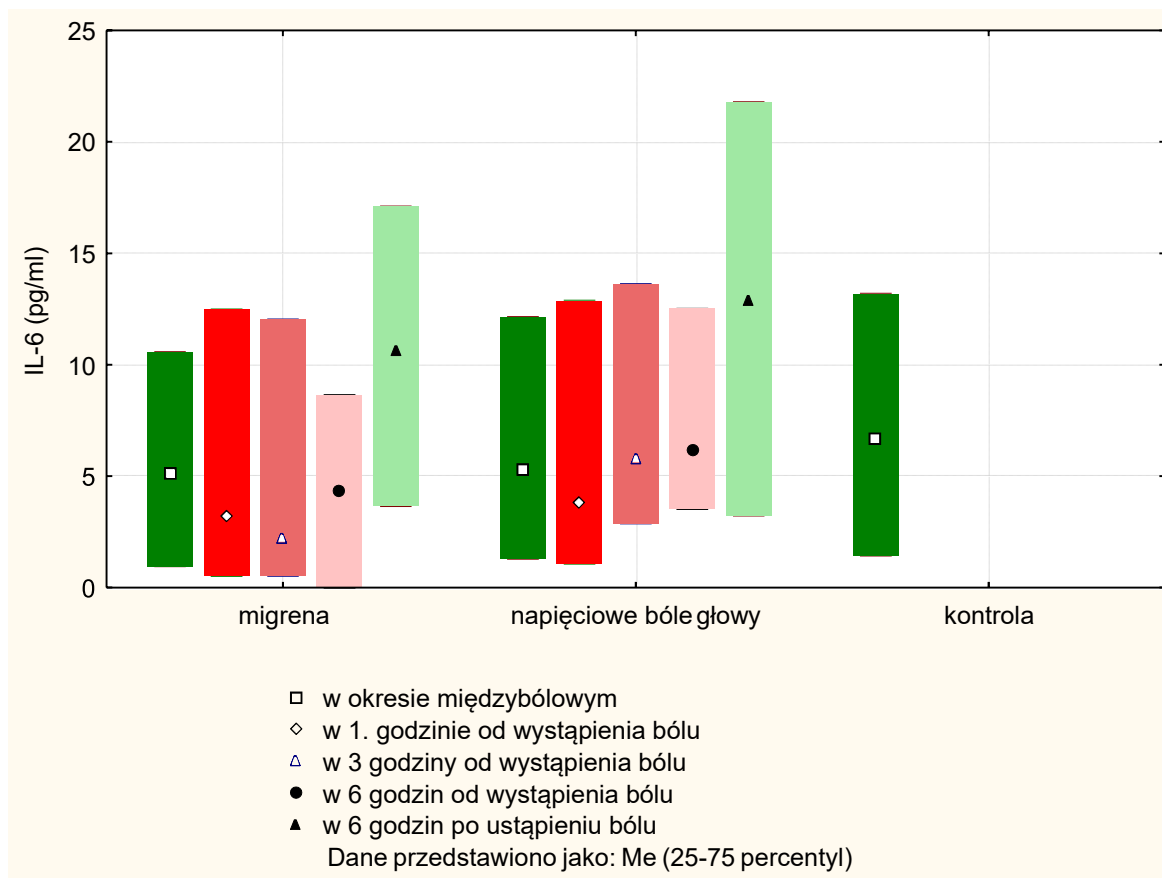
Rycina 1. Stężenie TNF u dzieci z migrenowymi i epizodycznymi napięciowymi bólami głowy oraz w grupie kontrolnej w okresie międzybólowym i w przebiegu napadu bólowego.



Rycina 2. Stężenie sTNFR1 u dzieci z migrenowymi i epizodycznymi napięciowymi bólami głowy oraz w grupie kontrolnej w okresie międzybólowym i w przebiegu napadu bólowego.



Rycina 3. Stężenie IL-1beta u dzieci z migrenowymi i epizodycznymi napięciowymi bólami głowy oraz w grupie kontrolnej w okresie międzybólowym i w przebiegu napadu bólowego.



Rycina 4. Stężenie IL-6 u dzieci z migrenowymi i epizodycznymi napięciowymi bólami głowy oraz w grupie kontrolnej w okresie międzybólowym i w przebiegu napadu bólowego.

W badaniach z okresu międzybólowego nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic stężenia każdej z cytokin prozapalnych pomiędzy dziećmi z migreną i dziećmi z epizodycznymi napięciowymi bólami głowy a grupą kontrolną. Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic stężenia tych cytokin pomiędzy oboma grupami dzieci z samoistnymi bólami głowy, czyli migreną a ENBG, zarówno w okresie międzybólowym, jak i w przebiegu napadu bólowego, to jest w pierwszej godzinie trwania bólu oraz w 3 i w 6 godzin od wystąpienia bólu a także w 6 godzin po jego ustąpieniu.

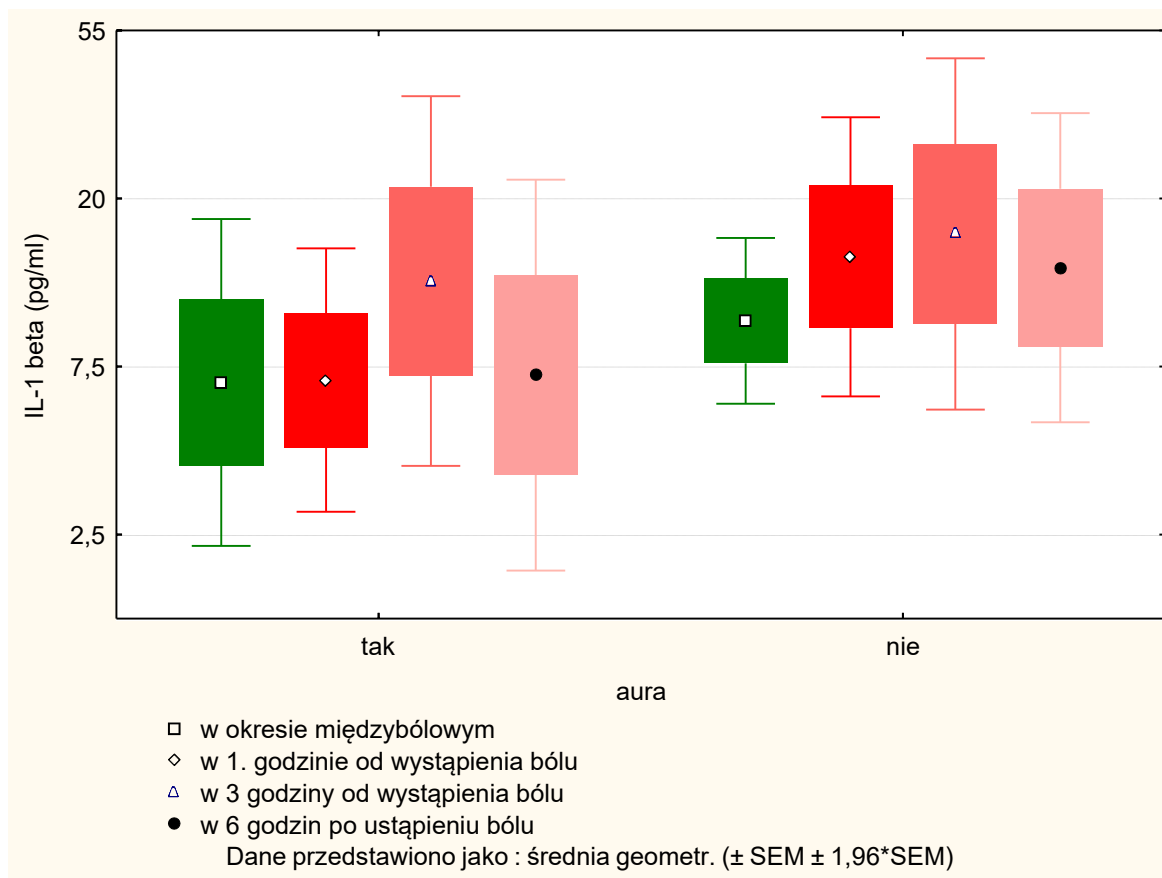
Natomiast analiza stężenia cytokin prozapalnych w grupie dzieci z migreną wykazała istotne różnice między migreną z aurą a migreną bez aury (tabela 9).

Tabela 9. Stężenia cytokin u dzieci z migreną z aurą i bez aury.

	Migrena z aurą	Migrena bez aury	P*
--	----------------	------------------	----

	(n=16)		(n=14)		
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	
Stężenie TNF (pg/ml)					
W okresie międzybólowym	11	6	22	10	0,37
W 1. godzinie bólu	10	8	27	15	0,20
W 3 godziny od wystąpienia bólu	10	7	17	12	0,42
W 6 godzin od wystąpienia bólu	10	6	15	15	0,50
W 6 godzin po bólu	10	8	26	18	0,046
Stężenie sTNFRI (ng/ml)					
W okresie międzybólowym	1,40	1,46	1,62	1,58	0,14
W 1. godzinie bólu	1,49	1,49	1,53	1,52	0,97
W 3 godziny od wystąpienia bólu	1,41	1,47	1,69	1,64	0,10
W 6 godzin od wystąpienia bólu	1,43	1,47	1,39	1,39	0,32
W 6 godzin po bólu	1,36	1,37	1,63	1,72	0,07
Stężenie IL-1beta (pg/ml)					
W okresie międzybólowym	8	2,4	15	10	0,03
W 1. godzinie bólu	13	2,4	67	10	0,046
W 3 godziny od wystąpienia bólu	49	4,0	100	12,6	0,06
W 6 godzin od wystąpienia bólu	3,1	1,5	13	13	0,74
W 6 godzin po bólu	41	4,0	45	13,5	0,06
Stężenie IL-6 (pg/ml)					
W okresie międzybólowym	12	5,8	12	4,0	0,92
W 1. godzinie bólu	15	4,7	17	3,4	0,71
W 3 godziny od wystąpienia bólu	12	3,0	5,2	2,5	0,72
W 6 godzin od wystąpienia bólu	10	8,2	8,0	8,1	1,00
W 6 godzin po bólu	6,3	1,6	6,3	5,4	0,39

*p - dla testu U Manna-Whitney'a



Rycina 5. Stężenie interleukiny 1beta w migrenie z aurą i bez aury.

W okresie międzybólowym u dzieci z migreną bez aury stężenie IL-1beta było znacznie wyższe, niż u dzieci z migreną z aurą ($p=0,03$). Podobna różnica wystąpiła również w pierwszej godzinie napadu bólu migrenowego ($p=0,046$). Natomiast w 3 godziny od wystąpienia bólu i w 6 godzin po jego ustąpieniu stężenia IL-1beta, chociaż były znacznie wyższe w migrenie bez aury, nie osiągnęły istotnych statystycznie różnic ($p=0,06$). Z kolei w 6 godzin po ustąpieniu bólu stężenie TNF było wyższe u dzieci z migreną bez aury ($p=0,046$), podczas gdy dla sTNFR1 obserwowano jedynie tendencję do wyższych stężeń w tej grupie dzieci ($p=0,07$). Nie wykazano istotnych różnic stężeń IL-6 pomiędzy grupami dzieci z migreną z aurą a migreną bez aury.

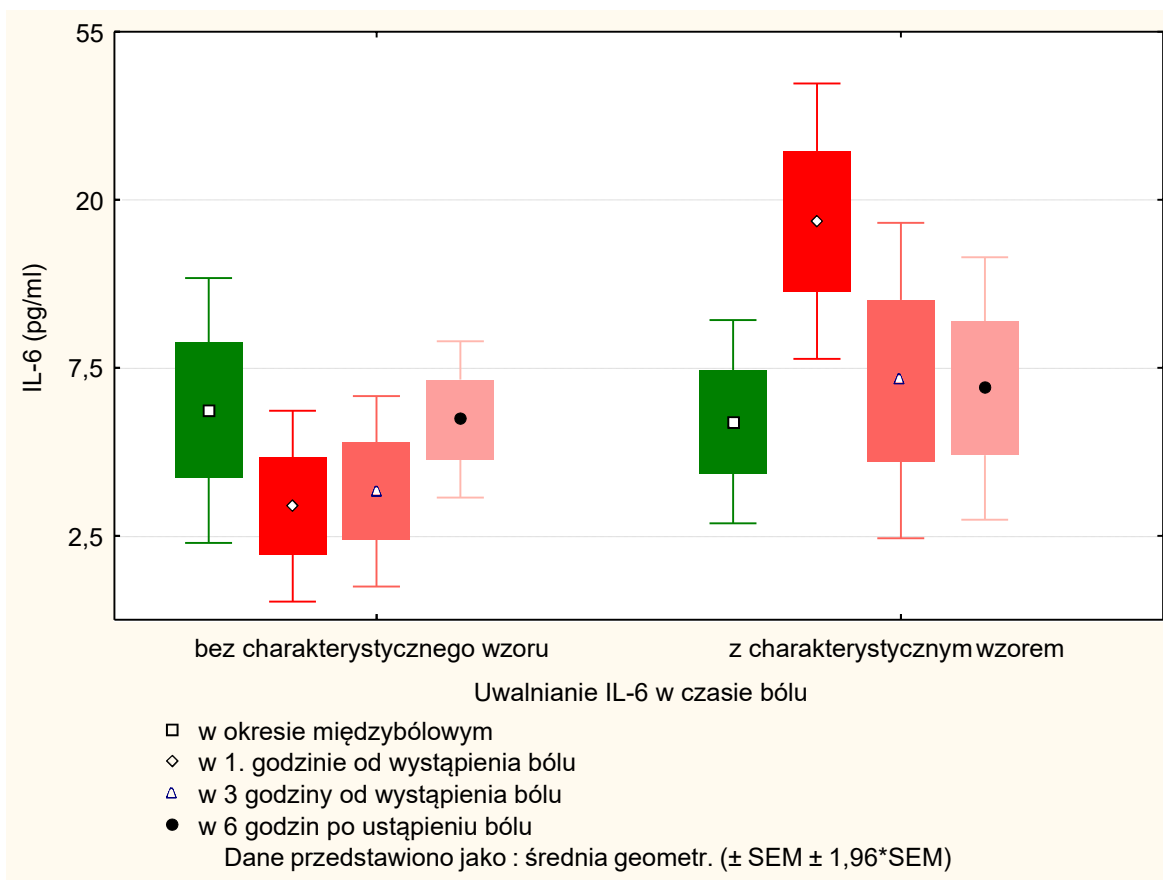
5.3 Stężenie IL-6 u dzieci z migreną

Chociaż u dzieci z migreną stężenie IL-6 nie różniło się istotnie statystycznie u pacjentów z aurą i bez niej, to jednak w całej grupie z migreną można było wyróżnić 12/30 dzieci, u których zaobserwowano istotne zwiększenie stężenia IL-6 w pierwszej godzinie trwania bólu (tabela 10 i rycina 6).

Tabela 10. Stężenie IL-6 u dzieci z migrenowym bólem głowy.

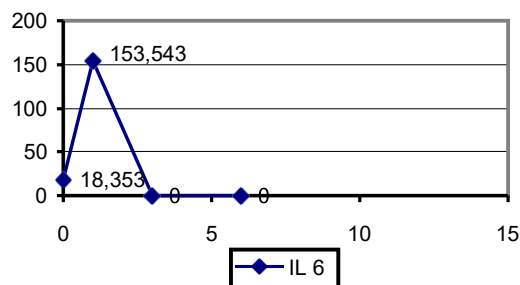
Stężenie IL-6 (pg/ml)	Dzieci z istotnym wzrostem stężenia IL-6 (n=12)		Dzieci bez istotnego wzrostu stężenia IL-6 (n=18)		p*
	Średnia	Mediana	Średnia	Mediana	
W okresie międzybólowym	5,7	5,1	16	4,3	0,5
W 1. godzinie bólu	34	12,6	3,3	1,9	0,003
W 3 godziny od wystąpienia bólu	14,7	7,6	4,7	2,0	0,13
W 6 godzin od wystąpienia bólu	11,5	4,3	8,5	11,5	0,9
W 6 godzin po ustąpieniu bólu	6,9	1,0	5,5	5,4	0,17

*p - dla testu U Manna-Whitney'a

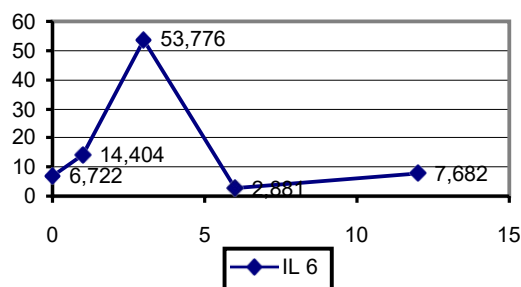


Rycina 6. Stężenie IL-6 u dzieci w przebiegu bólu migrenowego.

W podgrupie 12/30 dzieci z istotnym wzrostem stężenia IL-6 krótszy czas trwania bólu wiązał się z wyższymi stężeniami IL-6 (ryciny 7 i 8). Natomiast w 6 godzin po ustąpieniu bólu stężenie to osiągało już wartość zbliżoną do wartości z okresu międzybólowego.



Rycina 7. Istotny wzrost stężenia IL-6 we krwi (pg/ml) u dziecka w przebiegu napadu migrenowego trwającego 3 godziny.

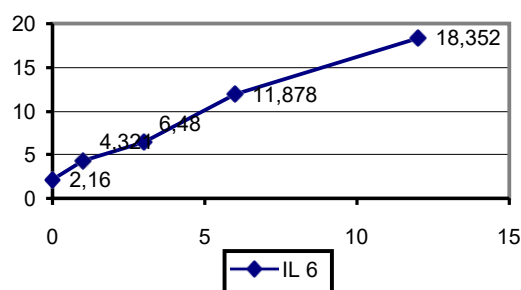


Rycina 8. Istotny wzrost stężenia IL-6 we krwi (pg/ml) u dziecka w przebiegu napadu migrenowego trwającego 6 godzin.

U pacjentów z charakterystycznym wzorem uwalniania IL-6 w przebiegu napadu bólu migrenowego, wykazano tendencję do obniżenia w 3 godziny od wystąpienia bólu stężenia sTNFR1 (p=0,056569). Stężenie TNF u tych dzieci było natomiast wyższe, jednak nie osiągnęło istotnej statystycznie różnicy. Dla IL-1beta nie stwierdzono korelacji pomiędzy grupą dzieci z

charakterystycznym wzorem a dziećmi bez charakterystycznego wzoru uwalniania IL-6.

U pozostałych 18/30 dzieci z migreną, wartości stężenia IL-6 były zmienne i w przebiegu bólu u jednych dzieci wzrastały, podczas gdy u innych obniżały się (rycina 9).



Rycina 9. Stężenie IL-6 (pg/ml) w przebiegu napadu migrenowego u dziecka bez istotnego wzrostu stężenia tej cytokiny, najwyższy w 6 godzin po ustąpieniu bólu.

Przeanalizowano ponadto możliwość wpływu płci i czasu trwania bólu migrenowego na istotny wzrost stężenia tej cytokiny, nie wykazując ich znaczenia (tabele 11 i 12).

Tabela 11. Płeć dziecka a wzrost stężenia IL-6 w czasie trwania bólu migrenowego.

Poziom IL-6	Chłopcy	Dziewczynki	Razem
Bez istotnego wzrostu	9	9	18
Istotny wzrost	8	4	12
Ogółem	17	13	30

Tabela 12. Czas trwania bólu migrenowego u dzieci a wzrost stężenia IL-6.

Poziom IL-6	3 godziny	6 godzin	Razem
Bez istotnego wzrostu	13	5	18
Istotny wzrost	10	2	12
Ogółem	23	7	30

Wykazano natomiast istotną statystycznie różnicę masy ciała dzieci, która była niższa u dzieci z istotnym wzrostem IL-6 (masa ciała oceniana w centylach u dzieci bez istotnego wzrostu IL-6 wynosiła 46,33, natomiast z istotnym wzrostem IL-6 24,25; $p < 0,05$). Biorąc pod uwagę fakt, że nie jest znana korelacja pomiędzy stężeniem cytokin a masą ciała, można podejrzewać iż oddziaływały w tych przypadkach inne czynniki, odpowiedzialne za produkcję cytokin w przebiegu napadu migrenowego.

Nie wykazano również korelacji pomiędzy stężeniem IL-6 w grupach z istotnym jej wzrostem i bez niego a wartościami leukocytozy i płytek krwi.

5.4 Ból głowy a stężenie cytokin

Aby ocenić niespecyficzny wpływ bólu jako reakcji stresowej na istotny wzrost stężenia cytokin u dzieci z samostnymi bólami głowy oceniono korelację pomiędzy nasileniem bólu, a stężeniem poszczególnych cytokin prozapalnych. W grupie 61 dzieci z samoistnymi bólami głowy stwierdzono istotnie wyższe stężenie TNF w 3 godziny od wystąpieniu bólu i w 6 godzin po jego ustąpieniu u dzieci z łagodnym bólem głowy, w porównaniu z dziećmi ze znacznym bólem głowy ($p < 0,05$). Nie wykazano natomiast zależności pomiędzy stężeniem sTNFRI a nasileniem bólu.

W przypadku IL-1beta stężenie było istotnie wyższe w 3 godziny od wystąpienia bólu u dzieci z umiarkowanym bólem, w porównaniu z dziećmi z bólem znacznym ($p = 0,016$). Z kolei stężenie IL-6 w 1. godzinie trwania bólu było istotnie wyższe u dzieci z łagodnym bólem w porównaniu z umiarkowanym ($p = 0,038$). Wyniki ilustruje tabela 12.

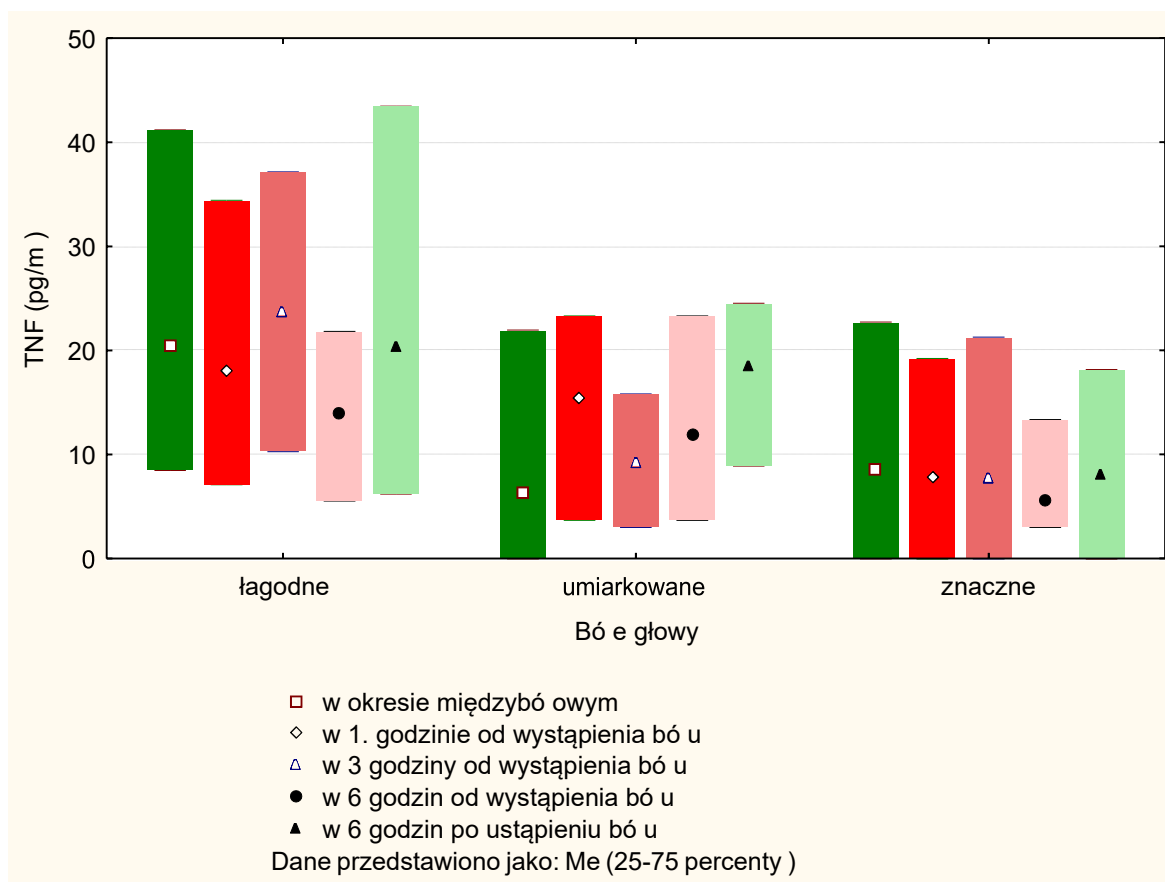
Porównano też stężenie IL-6 u dzieci z bólem głowy trwającym 3 i 6 godzin i wykazano istotnie wyższe jej stężenie u dzieci z bólem trwającym dłużej ($p < 0,05$).

Tabela 13. Stężenie cytokin a nasilenie samoistnego bólu głowy.

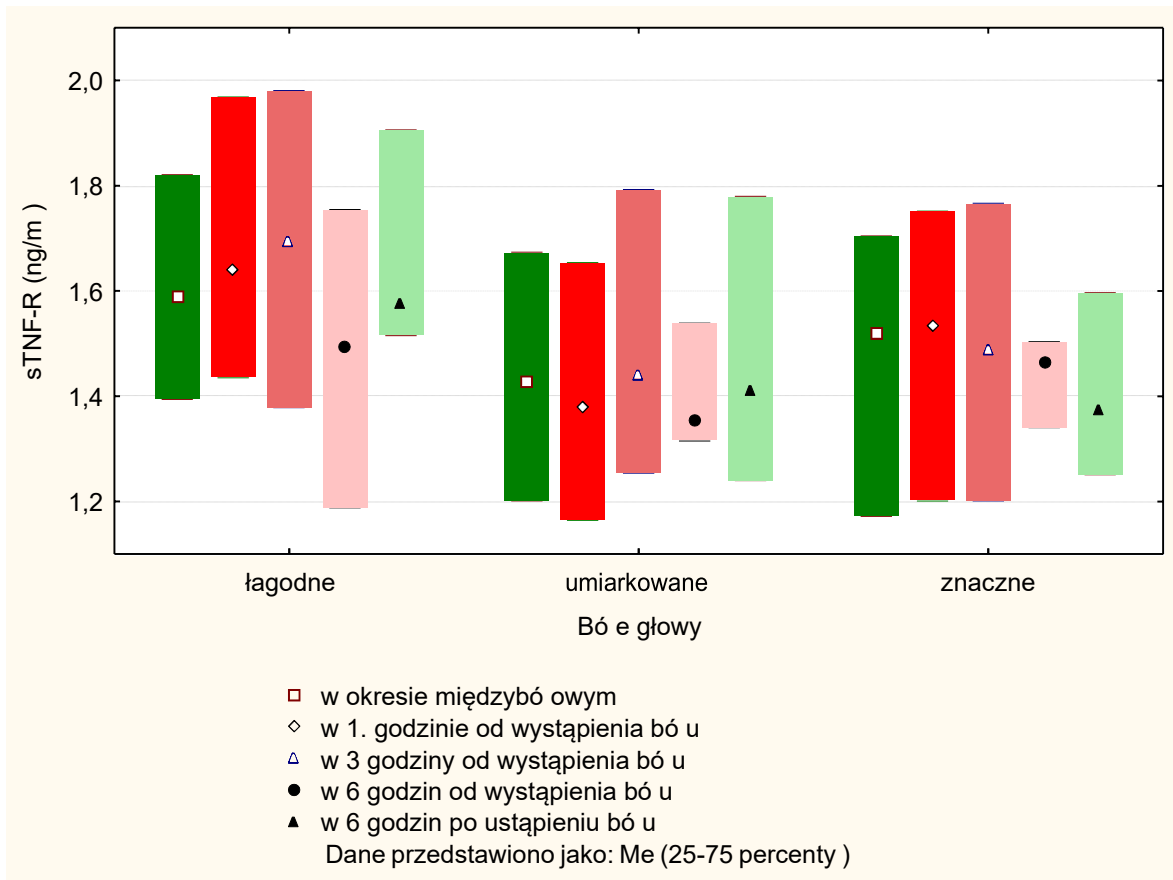
	Nasilenie bólu			P*	Różnica pomiędzy grupami
	Łagodne (grupa 1)	Umiarkowane (grupa 2)	Znaczne (grupa 3)		
	Mediana	Mediana	Mediana		
Stężenie TNF (pg/ml)					
W okresie między-bólowym	18	15	8	0,17	
W 1. godzinie bólu	24	9	7	0,08	
W 3 godziny od wystąpienia bólu	14	12	5	0,03	1 Vs. 3
W 6 godzin od wystąpienia bólu	20	18	8	0,65	
W 6 godzin po bólu	20	6	9	0,04	1 Vs. 3
Stężenie sTNFRI (ng/ml)					
W okresie między-bólowym	1,59	1,43	1,52	0,73	
W 1. godzinie bólu	1,64	1,38	1,53	0,13	
W 3 godziny od wystąpienia bólu	1,64	1,44	1,49	0,36	
W 6 godzin od wystąpienia bólu	1,49	1,35	1,47	0,92	
W 6 godzin po bólu	1,57	1,41	1,37	0,17	
Stężenie IL-1beta (pg/ml)					
W okresie między-bólowym	11,1	8,1	5,1	0,44	
W 1. godzinie bólu	11,4	11,8	2,5	0,11	
W 3 godziny od wystąpienia bólu	11,5	13,5	3,6	0,016	2 Vs. 3
W 6 godzin od wystąpienia bólu	5,2	8,3	1,5	0,31	
W 6 godzin po bólu	10,8	11,8	4,3	0,21	
Stężenie IL-6 (pg/ml)					
W okresie między-bólowym	7,7	2,2	6,5	0,06	
W 1. godzinie bólu	10,6	2,2	6,5	0,038	1 Vs. 2
W 3 godziny od wystąpienia bólu	11,4	2,9	2,2	0,08	
W 6 godzin od wystąpienia bólu	12,1	4,4	8,2	0,14	
W 6 godzin po bólu	12,9	5,4	1,9	0,06	

*p - dla analizy wariancji Kruskalla-Wallisa

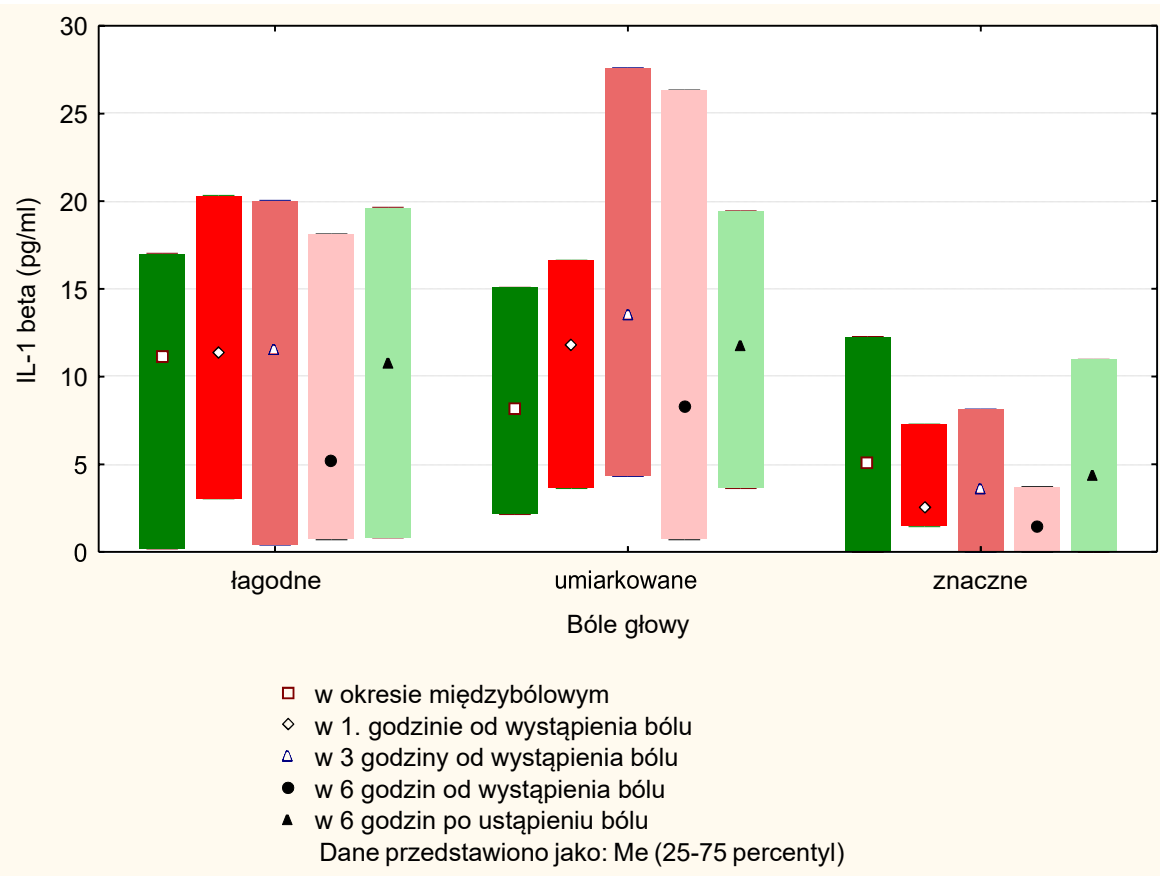
Na kolejnych rycinach 10, 11, 12 i 13 przedstawiono graficznie stężenie cytokin prozapalnych we krwi w zależności od nasilenia bólu głowy samoistnego.



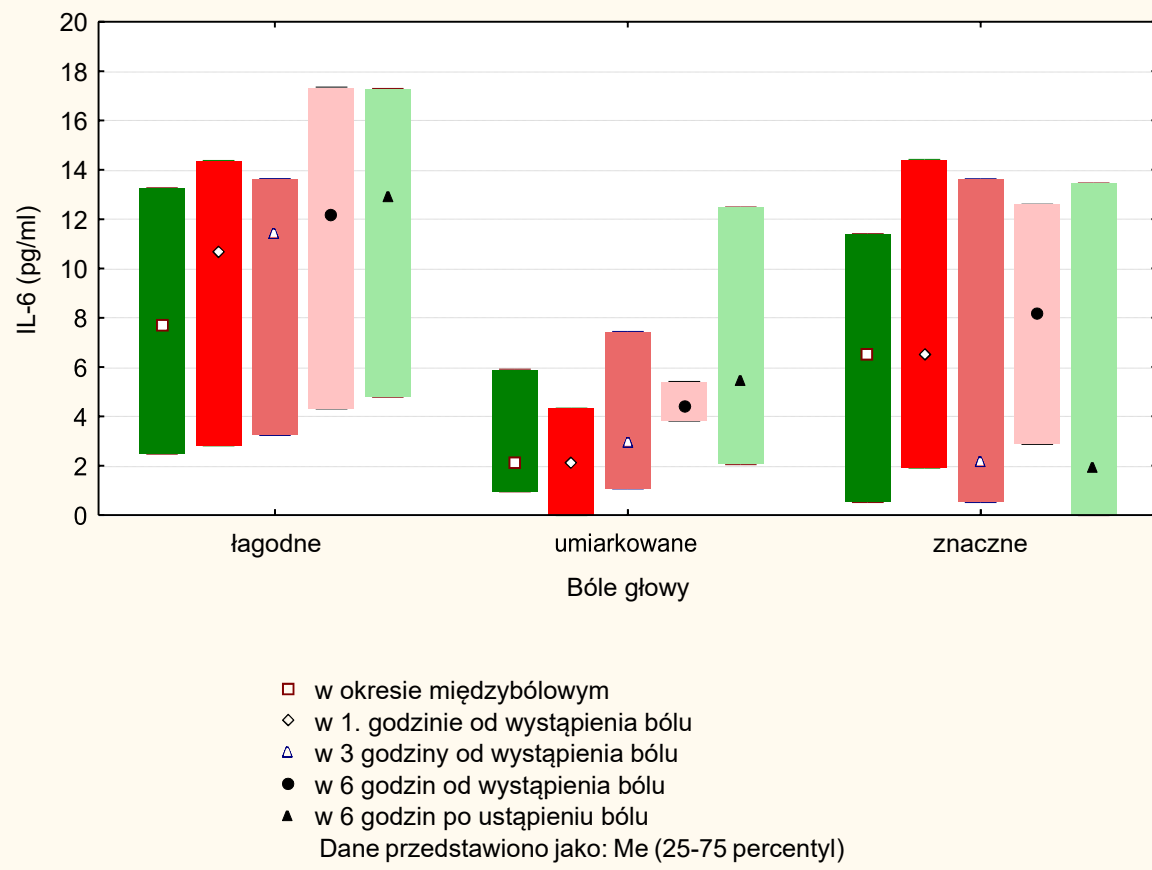
Rycina 10. Stężenie TNF a nasilenie samoistnego bólu głowy u dzieci.



Rycina 11. Stężenie sTNFRI a nasilenie samoistnego bólu głowy u dzieci.



Rycina 12. Stężenie IL-1beta a nasilenie samoistnego bólu głowy u dzieci.



Rycina 13. Stężenie IL-6 a nasilenie samoistnego bólu głowy u dzieci.

Uzyskane wyniki stężenia cytokin prozapalnych, wyższe u dzieci z bólami głowy łagodnymi i umiarkowanymi w porównaniu ze znacznymi, nie wskazują raczej na udział bólu głowy jako stresu we wzroście stężenia cytokin prozapalnych, trudno jest bowiem jednoznacznie wytłumaczyć dlaczego ból znaczny miałby mniejszy wpływ na ich stężenie niż ból łagodny. Trzeba jednak zastrzec, że indywidualna percepcja bólu jest w wieku rozwojowym bardzo zróżnicowana i być może bóle odczuwane przez jedne dzieci jako łagodne dla innych mają już nasilenie znaczne.

6. Dyskusja

Zasadniczym problemem podjętym w tym projekcie badawczym, była ciągle nie rozwiązana hipoteza sugerująca, że w patogenezie migrenowego bólu głowy odgrywa pewną rolę czynnik zapalny. Jednoznaczna odpowiedź na to pytanie jest obecnie niemożliwa na podstawie dostępnego piśmiennictwa. Jednak wobec wielu wieków cierpienia związanego z migreną i nadal niejasnej jej patogenety, każdy nowy szlak badawczy powinien być dokładnie wykorzystany, nawet gdyby miał tylko częściowe znaczenie.

Sięgając do podstaw nauk immunologicznych zapalenia, trzeba przypomnieć, że limfocyt T CD4⁺ jest centralną komórką odpowiedzi immunologicznej. W badaniach u pacjentów z migreną stwierdzono pobudzenie komórek T-helper i T-helper memory cells i nie można odnieść tych zmian wyłącznie do bólu jako niespecyficznego czynnika stresogennego. Tym bardziej, że podczas napadu migreny bez aury prowokowanego podaniem donora NO wykazano zwiększenie populacji limfocytów T, w porównaniu z osobami zdrowymi. W innym badaniu u pacjentów z migreną z aurą wykazano zwiększenie populacji T-helper oraz zmniejszenie komórek NK (natural killer).⁴² Taki rodzaj odpowiedzi immunologicznej może przemawiać za znaczeniem układu immunologicznego w patogenezie migreny, a nie wyłącznie za oddziaływaniem na niego samego bólu.

Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem powstawania i rozwoju migreny jest zapalenie neurogenne, w modelu którego eksperymentalne pobudzenie zakończeń czuciowych nerwu trójdzielnego wywołuje uwalnianie CGRP, substancji P i neurokininy A. CGRP wykazuje silne działanie

rozszerzające naczynia i nasila sensytyzację, a zwiększony jego poziom wykazano u pacjentów z migreną. Substancja P i neurokinina A zwiększają przepuszczalność ściany naczyniowej i odpowiadają za PPE, degranulację mastocytów, aktywację płytek krwi oraz aktywację śródbłonna.¹⁰⁹ Nie potwierdzono dotychczas bezpośredniego znaczenia tego mechanizmu u ludzi podczas napadu bólu migrenowego, z uwagi na oczywiste trudności badawcze. Trzeba jednak zauważyć, że lokalne zapalenie opon będące skutkiem takich zmian, utrzymuje się od kilku minut do kilku godzin, a leki stosowane w migrenie, takie jak tryptany, ergotamina i dihydroergotamina, wykazują działanie zmniejszające nasilenie SNI. W badaniach farmakologicznych wykazano, że agoniści receptora 5-HT_{1B/D} wykazując działanie przeciwmigrenowe, blokują ekspresję c-fos w układzie trójdzielnym. Jednakże środki przeciwmigrenowe wykazały mały wpływ na PPE a blokery PPE nie wykazały skuteczności w przerywaniu napadu migreny.¹⁵⁹ A przecież udokumentowanie skuteczności terapeutycznej związków blokujących zapalenie neurogenne powinno doprowadzić do wprowadzenia nowych metod leczenia, co budzi nadal nadzieję zwłaszcza wobec braku pełnej skuteczności dotychczasowych metod terapii w migrenie.^{55,115,118}

Kluczową molekułą dla generowania napadu migreny jest NO, uwalniany przez endotelium i okołonaczyniowe włókna nerwowe opon. NO ma silne działanie rozszerzające naczynia i może bezpośrednio aktywować zakończenia włókien układu trójdzielnego, a poprzez to zwiększać uwalnianie mediatorów stanu zapalnego.⁴⁶ Wspiera te dane obserwacja, że efekt działania nitrogliceryny, donora NO na ekspresję c-fos, może być blokowany selektywnie przez inhibitory neuronalnej syntazy NO.^{45,158} Podanie blokera NOS rzeczywiście może zmniejszać nasilenie bólu migrenowego.

A ponadto u pacjentów z migreną bez aury, podanie donora NO prowadziło do obniżenia we krwi stężenia IL-4, co może zaburzać równowagę limfocytów Th1/Th2. NO może także stymulować uwalnianie TNF, wykazuje więc też poza działaniem nasilającym ból również działanie immunomodulujące. Jednak wobec szybko zmieniającego się charakteru i nasilenia samoistnego bólu głowy u dzieci, należy przypomnieć, że TNF wywołuje w endotelium indukcję NOS. Rola NO w samoistnych bólach głowy wydaje się tym samym niepodważalna. W migrenie bez aury wpływ ten zachodzi głównie na poziomie endotelium, bezpośrednio lub przez stymulację NOS. W migrenie z aurą do uwalniania NO może dochodzić w przebiegu CSD, co wykazano u zwierząt. Natomiast w napięciowych bólach głowy, udział NO może odbywać się poprzez sensytyzację układu trójdzielno- naczyniowego.

Funkcjonowanie układu immunologicznego, a także komunikacja pomiędzy nim, a układem nerwowym i hormonalnym odbywa się między innymi poprzez cząsteczki adhezyjne oraz cytokiny, mediatory umożliwiające interakcje na odległość. W stanach fizjologicznych odgrywają one rolę w utrzymaniu homeostazy, a ich stężenie we krwi jest niskie, natomiast w odpowiedzi na bodźce stają się mediatorami reakcji immunologicznej. Uszkodzenie, takie jak niedokrwienie mózgu prowadzi do powstania lokalnej reakcji zapalnej z udziałem TNF i IL-1beta, które z kolei indukują powstanie kolejnych cytokin, w tym IL-6. Cytokiny te indukują na powierzchni śródbłonna ekspresję cząsteczek adhezyjnych dla leukocytów, a prozapalny mechanizm adhezji płytek krwi i leukocytów wykazano także u pacjentów z migreną w okresie międzybólowym. Może to stanowić element łączący pomiędzy udarem, a migreną, która przecież jest jednym z czynników ryzyka udaru. Znaczenie TNF, IL-1beta oraz IL-6 w udarze zostało udowodnione, wykazano nawet korelację pomiędzy objętością ogniska niedokrwiennego, a

stężeniem IL-6 we krwi. Udowodnienie zaś istotnej roli cytokin prozapalnych w patogenezie migreny mogłoby poza wartością poznawczą, również mieć poważne implikacje terapeutyczne, wobec praktycznego już zastosowania leków antycytokinowych w innych chorobach. Lekiem, wywierającym wpływ hamujący na produkcję cytokin jest pentoksyfilina. Wywiera ona hamujące działanie zarówno na produkcję TNF, IL-1beta, IL-6, ale także IL-8, to jest cytokin biorących udział w rozwoju procesów uwrażliwienia na ból. Spośród leków mogących obniżyć stężenie IL-6, należy wymienić także kwas acetylosalicylowy, statyny oraz beta-blokery.¹⁰³ Wszystkie te preparaty mają już pewne znaczenie w leczeniu samoistnych bólów głowy, w tym przede wszystkim migreny.

Podejrzewa się, że to CSD lokalnie w naczyniach oponowych stymuluje powstanie TNF. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że podanie systemowe TNF indukuje PPE w narządach, w tym w OUN. W makrofagach TNF pobudza wytwarzanie IL-1beta i prostaglandyny E₂, a w fibroblastach IL-6. TNF wykazuje też synergizm z IL-1beta, której produkcję także pobudza, podobnie jak sekrecję IL-6, czego skutkiem jest reakcja ostrej fazy. Stymulacja przez TNF może być ponadto sygnałem do apoptozy. TNF wpływa także na proteiny, które biorą udział w komunikacji neuronalnej, receptory AMPA czy zależne od napięcia kanały wapniowe. A w badaniach *in vitro* w populacji neuronów hipokampa szczura, wykazano zablokowanie efektu pobudzenia receptorów AMPA po podaniu do hodowli rozpuszczalnego receptora dla TNF.²⁹ Obserwacja ta była powodem włączenia do obecnego projektu badawczego także receptora sTNFRI. Bierze on udział w regulacji cyklu sen-czuwanie¹²⁵ i w angiogenezie, nie tylko poprzez blokowanie TNF, ale także poprzez stymulację wzrostu komórek endotelium. Jednak dla realizacji obecnego projektu najważniejsze były spostrzeżenia o związku sTNFRI z bólem. Względny niedobór sTNFRI

wykazano już wcześniej we krwi niektórych osób z zespołem przebiegającym z trwającą od 1 do 3 tygodni gorączką z bólami brzucha, mięśni i różnorodnymi wysypkami, łącznie z przypominającą różę zespołem nazwanym TRAPS.⁵⁸

Związek migreny z atopią wykazano w badaniach klinicznych, a u matek dzieci z migreną znacznie częściej stwierdzono astmę oskrzelową. Wykazano też wpływ zakażenia na przebieg migreny, z poprawą po leczeniu przyczynowym, np. w zakażeniu *Helicobacter pylori*. Badania kliniczne u pacjentów z migreną i atopią, przeciwnie niż u pacjentów bez atopii wykazały podwyższony poziom IgE, wskazując raczej na związek z atopią niż migreną. Zarówno w okresie międzybólowym, jak i podczas napadu migreny wykazano podwyższony poziom histaminy u chorych z atopią, jednak leki działające przeciw receptorom histaminowym H1 i H2 nie miały wpływu na bóle migrenowe. Również zróżnicowane wyniki stężenia immunoglobulin w dotychczasowych badaniach nie wskazują na istotny ich udział w patogenezie z migreny.

Immunomodulacyjna funkcja hormonów płciowych jest słabo poznana, w badaniach *in vitro* estrogeny zwiększają wytwarzanie przeciwciał, natomiast progesteron zmniejsza syntezę cytokin. U kobiet w przebiegu cyklu menstruacyjnego wykazano w fazie pęcherzykowej zwiększenie stężenia IL-6, natomiast po owulacji jego zmniejszenie, korelujące ujemnie z poziomem progesteronu. Migrenę w okresie przedpokwitaniowym rozpoznaje się nieco częściej u chłopców, zaś w późniejszym okresie częściej u kobiet, u których wpływ hormonów rzutuje na przebieg migreny (napady migreny często w czasie menstruacji, ustępowanie w ciąży i w okresie menopauzy).

W badaniu własnym stężenia cytokin oznaczano u 30 dzieci z migreną, w tym 17 płci męskiej i 13 płci żeńskiej oraz u 31 dzieci z ENBG, 7 płci męskiej oraz 24 płci żeńskiej, co wynikało z prospektywnej rejestracji

kolejnych przypadków. Wyniki porównywano z grupą kontrolną, dobraną pod względem wieku, którą stanowiło 28 dzieci bez bólu głowy, było wśród nich 15 dzieci płci męskiej i 13 płci żeńskiej. Podobny wiek dzieci wyeliminował ewentualny jego wpływ na wytwarzanie cytokin. W badaniu nie stwierdzono zależności pomiędzy stężeniem cytokin a płcią.

Nie do końca poznana jest zależność pomiędzy masą ciała a stężeniem cytokin. Wykazano bowiem u młodych osób otyłych, zarówno płci męskiej jak i żeńskiej, zwiększenie stężenia TNF oraz sTNFR1, biorące prawdopodobnie udział w powstawaniu insulinooporności. Natomiast u osób wyniszczonych, szczególnie z niedoborem białek stwierdzono obniżone stężenie TNF, IL-1 oraz IL-6. Odmienne wyniki uzyskano u pacjentów z anoreksją, u których pomimo niskiej masy ciała stężenia cytokin były prawidłowe, a nawet podwyższone, z normalizacją stężenia IL-6 po leczeniu. W badaniu własnym nie stwierdzono zależności pomiędzy masą ciała dzieci z bólami głowy a stężeniem cytokin prozapalnych.

Cytokiny prozapalne mają zdolność indukcji na powierzchni śródbłonna cząsteczek adhezyjnych dla leukocytów. Cytokiny prozapalne indukują też ekspresję czynników prozakrzepowych, nie jest jednak znana korelacja pomiędzy stężeniem cytokin a liczbą płytek krwi obwodowej. W badaniu własnym nie znaleziono korelacji pomiędzy stężeniem wybranych cytokin, a wysokością leukocytozy i liczbą płytek krwi u dzieci z samoistnymi bólami głowy.

Cytokiny są istotną grupą mediatorów biorących udział w nocycypcji. Obwodowe podanie IL-1 powodowało ekspresję c-fos w jądrze pasma samotnego, a następnie pobudzenie jądra szwu, z następową aktywacją NMDA oraz pobudzeniem NOS, co prowadziło do hiperalgezji. IL-6 podana dokomorowo zwiększała poprzez PG nasilenie bólu, a podana dokanałowo wywoływała allodynię. TNF natomiast indukowała NOS, syntezę IL-1 i

prostacykliny, a zwiększając przepuszczalność dla albumin, uczestniczyła w modulacji bólu.

W badaniach własnych w okresie międzybólowym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy stężeniem cytokin u dzieci z migreną i ENBG. Pomimo pewnych różnic w stężeniu cytokin, nie wykazano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy oboma grupami dzieci z bólami głowy a grupą kontrolną. Wyniki te nie stanowią raczej zaskoczenia, owszem mogą przemawiać za zastosowaniem prawidłowych kryteriów włączenia dzieci do badań w odniesieniu do niewystępowania u nich zmian zapalnych. Warto tu podkreślić, że różnice pomiędzy skrajnymi wynikami IL-1 beta i TNF są najmniejsze w grupie kontrolnej, wskazując na jednorodność tej grupy, w przeciwieństwie do dzieci z samoistnymi bólami głowy.

Udział kaskady zapalnej, będącej następstwem aktywacji mózgu, zwiększa prawdopodobieństwo długoterminowych zmian w drogach czuciowych, wywołanych przez CSD, co może mieć swój pośredni udział w generowaniu objawów migreny.¹⁰⁶ Czuciowe włókna C układu trójdzielnego zawierają CGRP, substancję P oraz neurokininę A. W modelu zwierzęcym stymulacja tych włókien prowadziła do uwalniania neuropeptydów, a to z kolei prowadziło do rozszerzenia naczyń oponowych, wynaczynienia białek, aktywacji płytek i degranulacji mastocytów. Mechanizm ten blokowany jest przez niektóre leki przeciwmigrenowe, sumatryptan i walproinian. Sumatryptan obniża poziom CGRP podwyższony podczas napadu migreny, co wiąże się z poprawą kliniczną.

Kolejnym elementem aktywacji przez cytokiny jest pobudzenie osi podwzgórzowo - przysadkowo - nadnerczowej z udziałem prostaglandyn wytwarzanych w odpowiedzi na IL-1beta, IL-6 i TNF między innymi w naczyniach mózgowych.¹⁵³ Udział PGE₂ w patogenezie migreny może zachodzić poprzez ułatwienie pobudzenia nocycceptorów opon. W czasie

napadu migreny wykazano w niezależnych badaniach zwiększenie stężenia mediatorów stanu zapalnego, leukotrienu oraz PGE₂ we krwi, a tromboksanu A₂ (TXA₂) w ślinie. W przeciwieństwie do napadu bólowego, w okresie międzybólowym wykazano u chorych z migreną niższy aniżeli w grupie kontrolnej poziom PGE₂, pomimo że inne badania wskazują na pobudzenie szlaków COX w tym okresie. Mediatory stanu zapalnego nie uczestniczą więc w procesie obwodowej sensytyzacji w okresie międzybólowym. Natomiast już w pierwszej godzinie trwania bólu poziom PGE₂ istotnie wzrasta i utrzymuje się do 6 godzin (z maksimum w 2. godzinie), wskazując na znaczenie w podtrzymywaniu bólu.⁹⁴

W badaniach *in vitro* TNF indukował w endotelium syntezę prostacykliny, stymulował NOS i zwiększał uwalnianie IL-1. Badania TNF w przebiegu migreny nie przyniosły jednak jednoznacznych wyników. W badaniu van Hilten¹⁵⁴ nie stwierdzono wzrostu stężenia TNF we krwi w przebiegu napadu migreny, natomiast obserwowano zwiększenie poziomu kortyzolu bez towarzyszących zmian ACTH. Interesującą obserwacją było także stwierdzenie obniżonej temperatury ciała podczas napadu migreny. W badaniu własnym nie stwierdzono istotnych zmian stężenia TNF w przebiegu napadu migrenowego.

Wyniki badań własnych nie wskazują jednoznacznie na istotną rolę sTNFRI w patogenezie samoistnych bólów głowy u dzieci, w tym w szczególności u dzieci z migreną. Trzeba jednak zwrócić uwagę na to, że u dzieci z istotnym wzrostem stężenia IL-6 w 1. godzinie trwania bólu migrenowego, stwierdzono w 3 godziny od wystąpienia bólu bliskie istotnego obniżenie stężenia sTNFRI. Dane z literatury również wskazują na niższe niż w grupie kontrolnej stężenie sTNFRI u pacjentów z migreną. Wobec tego udział sTNFRI w patogenezie migreny mógłby zachodzić pośrednio, poprzez brak antagonizującego wpływu na TNF.⁴³

Prozapalne i prozakrzepowe działanie IL-1beta oparte jest na indukcji podobnych mechanizmów i czynników, jak te indukowane przez TNF. W ostrej fazie udaru niedokrwienego mózgu zwiększone stężenie IL-1beta wykazano w płynie mózgowo-rdzeniowym, ale nie we krwi. Badania van Hilten¹⁵⁴ nie wykazały we krwi zwiększenia stężenia IL-1beta podczas napadu migreny. Podobnie w badaniu własnym, w przebiegu napadu migreny nie wykazano istotnych różnic stężenia IL-1beta w porównaniu z ENBG i z okresem międzybólowym.

Badania przeprowadzone w grupie dorosłych pacjentów z migreną wykazały, że podczas napadu migreny obniża się stężenie IL-4 oraz IL-5 we krwi, natomiast u połowy pacjentów zwiększa się stężenie IL-10. Natomiast po leczeniu sumatryptanem u 10/23 chorych zaobserwowano obniżenie się stężenia IL-10, a zwiększenie stężenia IL-4 i IL-5. Na tej podstawie autorzy badania wysunęli wniosek, że zmiana produkcji cytokin typu Th2 może mieć udział w patogenezie migreny.⁹⁷ Wcześniejsze badania u pacjentów z migreną bez aury nie wykazały w okresie międzybólowym podwyższenia stężenia IL-10 w stosunku do grupy kontrolnej osób bez bólu głowy. Natomiast u części chorych wykazano zwiększenie stężenia IL-5 i IL-4, co również może świadczyć o udziale mechanizmów immunologicznych w patogenezie migreny.⁹⁶ Jednak w innych badaniach równowaga pomiędzy typami cytokin Th1 i Th2, zdefiniowana poprzez ekspresję interferonu gamma oraz IL-4, nie była zmieniona u pacjentów bez aury w porównaniu z grupą kontrolną, a także podanie donora NO nie wpłynęło na ich zmianę.⁸⁸

Stężenie IL-6 u chorych z udarem niedokrwienym mózgu jest podwyższone zarówno w płynie mózgowo-rdzeniowym, jak i we krwi i w niektórych badaniach koreluje z wielkością ogniska niedokrwienego i złym rokowaniem.

W badaniach własnych dopiero wnikliwa analiza statystyczna pozwoliła na wyróżnienie w grupie dzieci z migreną 12/30 dzieci, u których zaobserwowano istotny wzrost stężenia IL-6 w pierwszej godzinie trwania bólu. Jest to grupa, która najbardziej przyciąga uwagę, nie tylko z uwagi na istotną i szybką zmianę stężenia tej cytokiny prozapalnej, ale również i na to że różnicuje ona wewnątrz grupę dzieci z migreną. Udział IL-6 w nocycepcji nie jest jednoznaczny, podanie związków neutralizujących IL-6 zmniejszało hiperalgezę, w innych badaniach lokalne podanie IL-6 wywoływało antynocycepcję. W wynikach badań eksperymentalnych u szczepu myszy IL-6(-/-) wykazano niższy próg bólowy po mechanicznej i termicznej stymulacji, w porównaniu ze szczepem dzikim. Myszy pozbawione IL-6 wykazywały mniejsze wynacznienie białek. Ponadto w przypadku płci żeńskiej szybciej i częściej wykazywano zachowania sugerujące powstanie bólu neuropatycznego.¹⁶³ IL-6 oddziałuje również na naczynia mózgowe, poprzez sprzyjanie krzepliwości, hamowanie syntezy białka S i antytrombiny, pobudzanie produkcji i aktywacji płytek krwi i uczestnictwo w regulacji syntezy przeciwciał antyfosfolipidowych.

W badaniach własnych jedną z cech odróżniających obie grupy dzieci z migreną i wzrostem IL-6, okazała się masa ciała. Wykazano istotną statystycznie różnicę masy ciała dzieci, która była niższa u dzieci z migreną, u których wystąpił istotny wzrost stężenia IL-6. Wiadomo, że sekrecja cytokin prozapalnych u osób niedożywionych jest niższa, szczególnie przy niedoborze białek. Wykazano nawet pozytywną korelację pomiędzy BMI (body mass index, wskaźnik masy ciała) a stężeniem IL-6, która podobnie jak TNF produkowana jest w tkance tłuszczowej i z niej uwalniana. Przeciwnie, u pacjentów z anoreksją nerwową, u których stwierdzono stężenia cytokin prozapalnych porównywalne z grupą kontrolną, albo nawet wyższe w przypadku IL-6, co kontrastowało z prawidłowym lub obniżonym stężeniem

sIL-6-R.^{16,17} Można wobec tego stwierdzić u dzieci ze wzrostem IL-6, że pomimo niższej masy ciała nastąpił istotny wyrzut tej cytokiny prozapalnej.

IL-6 aktywuje również produkcję IL-4 oraz stymuluje różnicowanie naiwnych komórek CD4⁺ w efektorowe limfocyty Th2. Jednocześnie zahamowanie różnicowania w komórki Th1 z udziałem IL-6 odbywa się poprzez pobudzenie ekspresji supresora sygnalizacyjnego cytokin SOCS-1.³⁰ Jednak w innych badaniach u pacjentów z migreną nie wykazano istotnych zaburzeń równowagi układu Th1/Th2 w porównaniu z grupą kontrolną.⁸⁸ W badaniu własnym IL-4 nie było oznaczane.

Trzeba tu zaznaczyć, że w podgrupie z istotnym wzrostem stężenia IL-6, krótszy czas trwania bólu wiązał się z wyższymi stężeniami tej cytokiny. Ale już w 6 godzin po ustąpieniu bólu stężenie IL-6 osiągało wartości z okresu międzybólowego. U pozostałych 18/30 dzieci ze zmiennymi stężeniami IL-6 w przebiegu bólu migrenowego, wykazano tendencję do zwiększenia, ale w niektórych przypadkach także do obniżania stężenia IL-6 we krwi. Obie grupy nie różniły się wiekiem ani płcią. Również nasilenie bólu nie różniło się w obu grupach. Nie miał także istotnego znaczenia fakt, czy napadowi migreny towarzyszyła aura, czy był to napad bez aury. Nie wykazano znamiennej korelacji pomiędzy stężeniem IL-6 w obu grupach a wysokością leukocytozy i płytek krwi. U osób z istotnym wzrostem stężenia IL-6 w przebiegu napadu bólu migrenowego wykazano ponadto tendencję do obniżenia w 3 godziny od wystąpienia bólu stężenia sTNFR1 (p=0,056569). Obserwacja ta zgodna jest z doniesieniem o obniżeniu stężenia sTNFR1 u pacjentów z migreną.⁴³ Dla TNF i IL-1beta nie stwierdzono korelacji pomiędzy grupą dzieci z charakterystycznym wyrzutem a dziećmi bez charakterystycznego wyrzutu IL-6.

Wiadomo, że IL-6 powoduje modulację syntezy neurotransmiterów, stymulację proliferacji astrocytów, pobudzenie osi podwzgórzowo-

przysadkowo-nadnerczowej do produkcji ACTH i kortyzolu, indukuje także białka ostrej fazy i gorączkę, moduluje ból (hiperalgezję indukowaną przez dokanałowe podanie IL-6, a antynocycępcję po lokalnym jej podaniu), a także reguluje ekspresję molekuł adhezyjnych. Może ona działać neurodegeneracyjnie, bo u myszy transgeniczných, produkujących zwiększoną ilość IL-6, obserwowano powikłania w tym padaczkę.

Migrena z aurą może niekiedy współistnieć z migreną bez aury, większość jednak pacjentów ma wyłącznie napady bez aury. U pacjentów z migreną z aurą, u których wykazano genotyp TIT dla IL-1alfa, migrena ujawniała się wcześniej niż u pacjentów z genotypem CIC lub TIC.¹¹³ Badania polimorfizmu genowego u pacjentów z migreną wykazały z kolei, że nosicielstwo allelu TNFB*2 wiązało się z częstszym występowaniem migreny bez aury w porównaniu z grupą kontrolną. Nie odnotowano jednak istotnych różnic u pacjentów z migreną z aurą w porównaniu z grupą kontrolną, co sugeruje że obie postaci migreny mają inne podłoże genetyczne. Obserwowany istotny wzrost częstości TNFB*2 w migrenie bez aury wskazuje, że gen ten może wpływać na nasilenie i czas trwania lokalnego zapalenia związanego z wynaczynieniem białek.⁸⁶ Badania dotyczące IL-6 ujawniły podobną dystrybucję alleli IL-6 u pacjentów z migreną z aurą i bez aury oraz z bólami głowy mieszanymi.¹¹⁴

Dane z piśmiennictwa wskazują, że aura jest wynikiem korowego CSD, a migrenowy ból głowy ma związek z indukowanym stymulacją układu trójdzielnego zapaleniem neurogennym.¹⁵⁹ Analizując wyniki własnych badań w grupie dzieci z migreną, wykazano pewne istotne statystycznie różnice stężeń cytokin pomiędzy grupą z aurą i bez aury. W okresie międzybólowym u dzieci z migreną bez aury stężenie IL-1beta było bowiem wyższe niż u dzieci z migreną z aurą ($p=0,03$). Również taka różnica utrzymywała się w 1. godzinie trwania bólu migrenowego ($p=0,046$). Natomiast w 3 godziny od

rozpoczęcia bólu i w 6 godzin po jego ustąpieniu stężenie IL-1beta, chociaż było wyższe u dzieci bez aury, nie wykazywało już jednak istotnych statystycznie różnic ($p=0,06$). Z kolei w 6 godzin po ustąpieniu bólu stężenie TNF było wyższe u dzieci z migreną bez aury ($p=0,046$), podczas gdy dla sTNFR1 obserwowano jedynie tendencję do wyższych stężeń w tej grupie dzieci ($p=0,07$). Wyniki te obrazują różnice pomiędzy migreną z aurą a migreną bez aury nie tylko w przebiegu bólu, ale także w okresie międzybólowym. Nie ma obecnie dostępnych danych z piśmiennictwa, które pozwoliłyby odnieść się do wyników podobnych badań.

Znany jest jednak wpływ IL-1beta na OUN, a jej funkcje są wielokierunkowe. Cytokina ta oddziałuje na neurotransmisję, stymuluje komórki gleju i endotelium, syntezę niektórych czynników wzrostu, neuropeptydów i innych cytokin, tak przeciwzapalnych IL-10 i IL-4 (o działaniu przeciwkrzepliwym), jak i prozapalnych TNF, IL-6, IL-8, IL-2 oraz interferonu gamma.¹⁵¹ W modelu eksperymentalnego niedokrwienia, IL-1beta uważana jest za kluczową cytokinę stanu zapalnego. Działa ona przez indukcję ekspresji molekuł adhezyjnych (m.in. ICAM-1) i zwiększenie nacieku neutrofilów. Możliwy wpływ tej interleukiny na krążenie mózgowe ma związek z jej ekspresją w mikrokrażeniu, w astrocytach otaczających naczynia krwionośne i okołonaczyniowych makrofagach. Wykazano jej zdolność do rozszerzania naczyń opony miękkiej i podstawnej poprzez generowanie prostanoidów i NO. IL-1beta wpływa ponadto na zwiększenie wytwarzania endoteliny-1 (ET-1), peptydu najsilniej zwężającego naczynia. Świadczy to o zdolności modulacji reaktywności naczyń mózgowych.¹⁵¹

W przebiegu napadu bólowego wyższe poziomy ET-1 wykazano u dzieci z migreną z aurą w porównaniu z migreną bez aury. Osiągnęły one istotną statystycznie różnicę w 3 godziny od rozpoczęcia bólu i w okresie międzybólowym.⁷¹ Uzyskane w tej pracy wyniki stężeń IL-1beta nie

wskazują na prostą reakcję ze znanymi stężeniami ET-1 w przebiegu bólu w odniesieniu do rodzaju migreny. Te reakcje są jednak o wiele bardziej złożone, gdyż IL-1beta wpływa także na oś podwzgórzowo-przysadkową ale raczej pośrednio, poprzez stymulację IL-6. Potwierdza to spostrzeżenie, że podanie neutralizującego receptora IL-1ra powoduje obniżenie stężenia IL-6.¹⁵³ Również ET-1 posiada zdolność stymulacji IL-6, a ponadto indukuje reakcję zapalną w komórkach mięśni gładkich naczyń.

W badaniach własnych u dzieci z ENBG przeważały dziewczynki a masa ciała u nich była także istotnie wyższa niż u dzieci z migreną. Mogło to mieć pewne znaczenie dla kształtowania się u dzieci objętych badaniami stężenia cytokin prozapalnych i wymagało szczegółowej analizy statystycznej. Badania populacyjne wskazują, że NBG występują częściej u kobiet. Patomechanizm napięciowych bólów głowy u dzieci nie został wyjaśniony, ale znany jest wpływ czynników emocjonalnych na występowanie ENBG. U dzieci z NBG, w przeciwieństwie do migreny nie wykazano istotnego zwiększenia stężenia CGRP. Wyniki badań własnych wykazały, że stężenia cytokin w całej grupie dzieci z migreną nie różniły się istotnie od stężeń w grupie dzieci z ENBG zarówno w okresie międzybólowym, jak i w przebiegu napadu bólowego. U dzieci z ENBG wartości stężeń TNF, sTNFRI, IL-1beta oraz IL-6 były wyraźnie zróżnicowane. I tutaj nie znaleziono podobnych danych z piśmiennictwa, co nie pozwala porównać tych wyników.

W badaniach własnych, dla oceny wpływu bólu jako niespecyficznego czynnika stresowego na wyrzut cytokin prozapalnych, dokonano korelacji pomiędzy nasileniem bólu a stężeniem poszczególnych cytokin prozapalnych.

W grupie 61 dzieci z samoistnym bólem głowy (migreną i ENBG) analizowano znaczenie czasu trwania bólu dla syntezy cytokin. Porównano dzieci z bólem głowy trwającym 3 i 6 godzin i wykazano istotnie wyższe

stężenie IL-6 u dzieci z bólem trwającym dłużej. Może to wskazywać na taki wybiórczy wpływ stresu bólowego.

Jeżeli chodzi o wpływ nasilenia bólu na cytokiny, to w całej grupie dzieci z samoistnym bólem głowy, stwierdzono istotnie wyższe stężenie TNF w 3 godziny od wystąpienia bólu i w 6 godzin po jego ustąpieniu u dzieci z łagodnym bólem głowy, w porównaniu z dziećmi ze znacznym bólem. Nie wykazano jednak korelacji pomiędzy stężeniem sTNFR1 a nasileniem bólu. Stężenie IL-1beta było istotnie wyższe w 3 godziny od wystąpienia bólu u dzieci z umiarkowanym bólem w porównaniu z bólem znacznym. Z kolei stężenie IL-6 w 1. godzinie bólu było istotnie wyższe u dzieci z łagodnym bólem w porównaniu z bólem umiarkowanym. Takie wyniki stanowią zaskoczenie i są trudne do interpretacji. Można je tłumaczyć chyba jedynie bardzo subiektywnym odczuwaniem bólu przez dzieci i niemożnością wiarygodnego posługiwania się przez nie skalą nasilenia bólu. A ponieważ to ból łagodny i umiarkowany, a nie znaczny, miałby spowodować pewien wzrost stężenia cytokin, chyba należy uznać, że zadecydowały o tym inne czynniki, tym bardziej że stężenie TNF było wyższe jeszcze w 6 godzin po ustąpieniu bólu u dzieci z bólem głowy w stosunku do kontroli. Wiadomo, że to właśnie TNF odpowiada za uwrażliwienie na ból, poprzez zwiększenie wrażliwości receptorów nocycyptywnych na prostaglandyny. W wieku rozwojowym nie można wiarygodnie określić wpływu nasilenia samoistnego bólu głowy na układ cytokin. Bardziej istotny jest czas trwania bólu, a czas trwania bólu głowy u dzieci z migreną był krótszy niż u dzieci z ENBG, chociaż jednocześnie nasilenie bólu w migrenie było większe. Należy pamiętać, że istotne w takim dynamicznym procesie niektóre neurotransmitery, jak norepinefryna i opioidy, mogą zwiększyć w OUN ekspresję genów IL-1, IL-6 i TNF. A ponadto trzeba też brać pod uwagę

złożone interakcje cytokin i ich receptorów oraz fakt, że cytokiny wykazują działanie synergistyczne.⁶¹

Powoduje to prawdopodobnie tak duże różnice pomiędzy wynikami badań, jak chociaż spostrzeżenie, że stres natury psychologicznej u ludzi i zwierząt eksperymentalnych, może nasilać ale także blokować funkcje immunologiczne.⁸⁵ Przedłużający się zły stan socjo-ekonomiczny prowadzi do zwiększenia stężenia IL-6.^{18,137}

Badanie zmian stężenia TNF i IL-1 oraz osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej w migrenie nie wykazało zwiększenia stężenia cytokin, a jedynie zmiany poziomu kortyzolu podobne do tych uzyskiwanych u ludzi zdrowych podczas eksperymentalnie indukowanego bólu.¹⁵⁴

W badaniach własnych stężenie IL-1beta nie różniło się istotnie u dzieci z migreną w stosunku do ENBG w przebiegu bólu.

Pomimo dowodów potwierdzających udział układu immunologicznego w patogenezie migreny, brak jest nadal jednej scalającej teorii, która mogłaby wyjaśnić poszczególne fazy napadu migrenowego z jego udziałem. Udział samych cytokin prozapalnych został jednak potwierdzony w wielu badaniach u chorych z migreną. Chodzi tu prawdopodobnie o zależność pomiędzy układem immunologicznym a innymi związkami o udowodnionym w migrenie znaczeniu (NO, NOS, CGRP, substancja P). Interpretacja wyników nie jest zatem łatwa z uwagi na wpływ czynników wewnętrznych prowadzących do zachowania homeostazy, a także zewnętrznych, których przykładem jest stres.

Wiele z dotychczasowych badań polegało na oznaczeniu stężenia cytokin w okresie międzybólowym i podczas napadu bólowego, bez określenia dokładnego czasu od rozpoczęcia bólu. Zaletą obecnego modelu badawczego było wykonanie oznaczeń w ściśle określonym przedziale czasowym. W celu potwierdzenia wyników badań należałoby powtórzyć

oznaczenia u dzieci z migreną, u których uzyskano w 1. godzinie bólu istotnie wyższe stężenie IL-6.

Chodziłoby o zmiany w zakresie rodzaju i nasilenia aury, przejścia migreny w stan przewlekły, czy dołączenia się do napadów migreny NBG. W tak wyłonionej grupie można będzie przeprowadzić również wymagające metodycznie badanie nad wpływem leków przeciwzapalnych w leczeniu migreny.

7. Wnioski

1. Istotny wzrost stężenia IL-6 zaobserwowany u części dzieci z migreną w pierwszej godzinie bólu migrenowego może przemawiać za udziałem zapalenia w patogenezie migreny.
2. Istotnie niższe stężenie cytokin IL-1beta, TNF oraz receptora sTNFRI u dzieci z migreną z aurą niż z migreną bez aury, może wskazywać na odmienną patogenezę obu postaci migreny w wieku rozwojowym.
3. Cytokiny prozapalne nie odgrywają istotnej roli w patogenezie epizodycznych napięciowych bólów głowy u dzieci.
4. Brak dodatniej korelacji stężenia cytokin prozapalnych z nasileniem samoistnych bólów głowy, wskazuje na zróżnicowany subiektywny charakter odczuwania i oceny bólu w wieku rozwojowym.
5. Zwiększenie stężenia IL-6 u dzieci z samoistnymi i dłużej trwającymi bólami głowy może być wynikiem reakcji stresowej na ból.

8. Piśmiennictwo

1. **Abu-Arafeh I.** [ed.]
Childhood Headache. Mac Keith Press, London 2002.
2. **Aderka D.**
The potential biological and clinical significance of the soluble tumor necrosis factor receptors. *Cytokine Growth Factor Reviews* 1996; 7: 231-40.
3. **Akerman S, Williamson DJ, Hill RG, Goadsby PJ.**
The effect of adrenergic compounds on neurogenic dural vasodilatation. *Eur J Pharmacol* 2001; 424: 53-8.
4. **Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ.**
The effect of anti-migraine compounds on nitric oxide-induced dilatation of dural meningeal vessels. *Eur J Pharmacol* 2002; 452: 223-8.
5. **Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ.**
Nitric oxide synthase inhibitors can antagonize neurogenic and calcitonine gene-related peptide induced dilatation of dural meningeal vessels. *Eur J Pharmacol* 2002; 137: 62-8.
6. **Akerman S, Williamson DJ, Goadsby PJ.**
Voltage-dependent calcium channels are involved in neurogenic dural vasodilatation via a presynaptic transmitter release mechanism. *Br J Pharmacol* 2003; 140: 558-66.

-
7. **Ambrosini A, de Noordhout AM, Alagona G, Dalpozzo F, Schoenen J.**
Impairment of neuromuscular transmission in a subgroup of migraine patients. *Neurosci Lett* 1999; 276: 201-3.

 8. **Angstwurm MWA, Gartner R, Ziegler-Heitbrock HWL.**
Cyclic plasma IL-6 levels during normal menstrual cycle. *Cytokine* 1997; 9: 370-4.

 9. **Aurora SK, Chronicle EP.**
Migraine's magnetic attraction. *Lancet Neurology* 2002; 1: 211.

 10. **Bao L, Lindgren JU.**
Exogenous soluble tumor necrosis factor receptor type I ameliorates murine experimental autoimmune neuritis. *Neurobiol Dis* 2003; 12: 73-81.

 11. **Barash J, Dushnitzki D, Barak Y.**
Tumor necrosis factor (TNF) α and its soluble receptor (sTNF R) p75 during acute human parvovirus B19 infection in children. *Immunol Lett* 2003; 88: 109-13.

 12. **Bartolomucci A, Palanza P, Parmigiani S.**
Chronic psychosocial stress down-regulates central cytokines mRNA. *Brain Res Bull* 2003; 62: 173-8.

 13. **Behan W, Behan PO, Durward W.**
Complement studies in migraine. *Headache* 1981; 21: 55-7.

14. Bolay H, Moskowitz MA.

Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 2): S2-7.

15. Bolay H, Reuter U, Dunn AK.

Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Med* 2002; 8: 136-42.

16. Brambilla F, Monti F, Franceschi C.

Plasma concentrations of interleukin-1-beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha, and of their soluble receptors and receptor antagonist in anorexia nervosa. *Psychiatry Res* 2001; 103: 107-14.

17. Brambilla F.

Social stress in anorexia nervosa. A review of immuno-endocrine relationships. *Psych Behavior* 2001; 73: 365-9.

18. Brydon L, Edwards S, Mohamed-Ali V, Steptoe A.

Socioeconomic status and stress-induced increases in interleukin-6. *Brain Behav Immun* 2004; 18: 281-90.

19. Burstein R, Yarnitsky D, Goor-Aryeh I.

An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann Neurol* 2000; 47: 614-24.

20. Cassidy EM, Tomkins E, Sharifi N.

Differing central amine receptors sensitivity in different migraine

subtypes? A neuroendocrine study using buspirone. *Pain* 2003; 101: 283-90.

21. Choudhuri R, Cui L, Yong C, Bowyer S, Klein RM, Welch KM, Berman NE.

Cortical spreading depression and gene regulation: relevance to migraine. *Ann Neurol* 2002; 51: 499-506.

22. Clark W, Rinker LG, Lessov NS.

Time course of IL-6 expression in experimental CNS ischaemia. *Neurol Res* 1999; 21: 287-92.

23. Claustrat B, Brun J, Chiquet C, Chazot G, Borson-Chazot F.

Melatonin secretion is supersensitive to light in migraine. *Cephalalgia* 2004; 24: 128-33.

24. Covelli V, Massari F, Fallacara C, Munno I, Jirillo E, Savastano S, Tommasselli AP, Lombardi G.

Interleukin-1 beta and beta-endorphin circadian rhythms are inversely related in normal and stress-altered sleep. *Int J Neurosci* 1992; 63: 299-305.

25. Covelli V, Munno I, Pellegrino NM.

Exaggerated spontaneous release of tumor necrosis factor-alpha/cachectin in patients with migraine without aura. *Acta Neurol* 1990; 12: 257-63.

26. Cserr HF, Knopf PM.

Cervical lymphatics, the blood-brain barrier and the immunoreactivity of the brain: a new view. *Immunol Today* 1992; 13: 507-12.

27. D'Amico D, Feraris A, Leone M, Catania A, Carlin A, Grazi L, Bussone G.

Increased plasma nitrites in migraine and cluster headache patients in interictal period: basal hyperactivity of L-arginine-NO pathway? *Cephalalgia* 2002; 22: 33-6.

28. Davies CA, Loddick SA, Toulmond S.

The progression and topographic distribution of interleukin-1 beta expression after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 87-98.

29. De A, Krueger J, Simasko S.

Tumor necrosis α increases cytosolic calcium responses to AMPA and KCl in primary cultures of rat hippocampal neurons. *Brain Res* 2003; 981: 133-43.

30. Diehl S, Rincon M.

The two faces of IL-6 on Th 1/ Th 2 differentiation. *Mol Immunol* 2002; 39: 531-6.

31. Dilling-Ostrowska E.

Migrena u dzieci i młodzieży. *Migrena* 1999; 2: 14-16.

-
- 32. Dilling-Ostrowska E, Konieczna S, Lubińska-Wyrzykowska L, Olszewska A.** Obraz kliniczny migreny u dzieci w zależności od wieku. *Neur Neurochir Pol* 1999; 33, Supl 5: 23-35.
- 33. Dilling-Ostrowska E, Lemka M, Mańkowska B, Mazurkiewicz M, Pienczyk J.** Bóle głowy w populacji dzieci szkolnych w Gdańsku. *Przeg Ped* 1997; 27: 136-41.
- 34. Di Santo E, Alonzi T, Poli V, Fattori E, Toniatti C, Sironi M, Ricciardi-Castagnoli P, Ghezzi P.** Differential effects of IL-6 on systemic and central production of TNF: a study with IL-6 deficient mice. *Cytokine* 1997; 9: 300-6.
- 35. Dobrogowski J, Wordliczek J [red].** *Medycyna bólu, PZWL, Warszawa 2004.*
- 36. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia M.** Light/dark patterns of interleukin-6 in relation to the pineal hormone melatonin in patients with acute myocardial infarction. *Cytokine* 2004; 26: 89-93.
- 37. Ducros A, Tournier-Lasserre E, Bousser M-G.** The genetics of migraine. *Lancet Neurol* 2002; 1: 285-93.
- 38. Durham PL.** CG-RP-receptor antagonists-a fresh approach to migraine therapy ? *N Engl J Med* 2004; 350:1073-5.

-
- 39. Dziedzic T, Bartus S, Klimkowicz A, Motyl M, Słowik A, Szczudlik A.**
Intracerebral hemorrhage triggers IL-6 and IL-10 release in blood. *Stroke* 2002; 33: 2334-5.
- 40. Eggers AE.**
New neural theory of migraine. *Med Hypoth* 2001; 56: 360-3.
- 41. Elneihoum AM, Falke P, Axelsson L.**
Leukocyte activation detected by increased plasma levels of inflammatory mediators in patients with ischemic cerebrovascular diseases. *Stroke* 1996; 27: 1734-8.
- 42. Empl M, Sostak P, Breckner M.**
T-cell subsets and expression of integrins in peripheral blood of patients with migraine. *Cephalalgia*. 1999; 19: 713-7.
- 43. Empl M, Sostak P, Riedel M, Schwartz M, Muller N, Forderreuther S, Straube A.**
Decreased sTNF-RI in migraine patients? *Cephalalgia* 2003; 23: 55-8.
- 44. Ferrari MD.**
Heritability of migraine. Genetic findings. *Neurology* 2003; 60 (Suppl 2): S15-S20.
- 45. Ferrari MD.**
Migraine. *Lancet* 1998; 351: 1043-51.

46. Fusco M, D'Andrea G, Micciche F.

Neurogenic inflammation in primary headaches. *Nerol Sci* 2003; 24: S61-64.

47. Gabrielli M, Cremonini F, Fiore G.

Association between migraine and celiac disease: results from a preliminary case-control and therapeutic study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 625-9.

48. Gadiant RA, Otten UH.

Interleukin-6 (IL-6) - a molecule with both beneficial and destructive potentials. *Progr Neurobiol* 1997; 52:379-90.

49. Gerber W-D, Stephani U, Kirsh E.

Slow cortical potentials in migraine families are associated with psychosocial factors. *J Psychosom Res* 2002; 52: 215-222.

50. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, Silberstein SD, Tverdskov JF, Olesen J, Altman J, Goadsby PJ, Macrae A.

Premonitory symptoms in migraine. An electronic diary study. *Neurology* 2003; 60: 935-40.

51. Gill MA, Blanco P, Arce E.

Blood dendritic cells and DC-proteins in systemic lupus erythematosus. *Hum Immunol* 2002; 63: 1172-80.

52. Goadsby PJ.

Pathophysiology of migraine. *J Headache Pain* 2004; 5: 51.

53. Goadsby PJ, Edvinsson L.

The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993; 33: 48-56.

54. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R.

Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*, 1990; 28: 183-7.

55. Goadsby PJ, Hoskin KL.

Differential effects of low dose CP 122,288 and eletriptan on fos expression due to stimulation of the superior sagittal sinus in cat. *Pain* 1999; 82: 15-22.

56. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD.

Migraine-current understanding and treatment. *N Eng J Med*. 2002; 346: 257-69.

57. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neurosurgery and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8 (Suppl 7): 1-96.

58. Hentgen V, Granel B, Dode C.

Tumor necrosis factor receptor superfamily 1A-associated periodic syndrome (TRAPS). *Rev Med Int* 2003; 24: 781-6.

59. Hirota H, Kiyama H, Kishimoto T, Taga T.

Accelerated nerve regeneration in mice by upregulated expression of interleukin-6 and IL-6 receptor after trauma. *J Exp Med* 1996; 183: 2627-34.

60. Hu J, Chen Z, Gorczyński CP.

Sleep-deprived mice show altered cytokine production manifest by perturbations in serum IL-1ra, TNF α , and IL-6 levels. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 498-504.

61. Ilyin SE, Plata-Salaman CR.

In vivo regulation of the IL-1 β system (ligand, receptors I and II, receptor accessory protein, and receptor antagonist) and TNF- α mRNAs in specific brain regions. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 227: 861-7.

62. Jerzmanowski A, Klimek A.

Immunoglobulins and complement in migraine. *Cephalalgia* 1983; 3: 119-23.

63. Johnson KW, Dieckman DK, Phebus LA.

GluR5 antagonists as novel migraine therapies. *Cephalalgia* 2001; 21: 268.

64. Keller P, Keller C, Carey AL, Jauffred S, Fisher CP, Steensberg A, Pedersen BK.

Interleukin-6 production by contracting human skeletal muscle: autocrine regulation by IL-6. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 310: 550-4.

65. Knight YE, Edvinsson L, Goadsby PJ.

4991W93 inhibits release of calcitonin gene-related peptide in the cat but only at onset with 5HT(1B/1D) receptor agonist activity ?

Neuropharmacology 2001; 40: 520-5.

66. Knight YE, Goadsby PJ.

The periaqueductal gray matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? Neuroscience 2001; 106: 793-800.

67. Komatsu K, Fukutake T, Hattori T.

Fingertip photoplethysmography and migraine. J Neurol Sci 2003; 216: 17-21.

68. Konturek S.

Fizjologia człowieka. Tom IV. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 1998.

69. Kors EE, Vanmolkot KR, Haan J.

Recent findings in headache genetics. Curr Opin Neurol 2004; 17: 283-8.

70. Kubik A.

Samoistne bóle głowy u dzieci i młodzieży. Przeg Lek 2000; 57: 151-7.

71. Kubik A. Znaczenie endoteliny-1 dla różnicowania migrenowych i napięciowych bólów głowy u dzieci. Praca doktorska, Akademia Medyczna w Gdańsku 2001.

72. Lauritzen M.

Cortical spreading depression in migraine. *Cephalalgia* 2001; 21: 757-60.

73. Lea RA, Curtain RP, Shepherd AG.

No evidence for involvement of the human inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene in susceptibility to typical migraine. *Am J Med Genet* 2001; 105: 110-3.

74. Lea RA, Dohy A, Jordan K, Quinlan S, Griffiths LR.

Evidence for allelic association of the dopamine beta-hydroxylase gene (DBH) with susceptibility to typical migraine. *Neurogenetics* 2000; 3: 35-40.

75. Leao AAD.

Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1994; 7: 359-90.

76. Lemka M.

Bóle głowy u dzieci zakażonych *Helicobacter pylori*. *Migrena* 2001; 1: 14-15.

77. Liberski PP.

Genetyka migreny. *Aktualności Neurologiczne* 2004; 2: 354-356.

78. Lieb K, Treffurth Y, Berger M, Fiebich BL.

Substance P and affective disorders: new treatment opportunities by neurokinin 1 receptor antagonists? *Neuropsychobiology* 2002; 45 (Suppl 1): 2-6.

79. Lin SY, Wang YY, Sheu WHH.

Increased serum leptin concentrations correlate with soluble tumour necrosis factor receptor levels in patients with cirrhosis. *Clin Endocrinol* 2003; 57: 805-11.

80. Lipton RB, Dodick DW.

CGRP antagonists in acute treatment of migraine. *Lancet Neurology* 2004; 3: 332.

81. Lis AD, Brzezińska-Wcisło A.

Rozpuszczalne receptory dla cytokin w surowicach chorch z twardziną układową-korelacje kliniczne. *Wiad Lek* 2003; 11-12: 532.

82. Liu T, McDonnell PC, Young PR.

Interleukin-1 beta mRNA expression in ischemic rat cortex. *Stroke* 1993; 24: 1746-50.

83. Loddick SA, Liu C, Takao T.

Interleukin-1 receptors: cloning studies and role in the central nervous system disorders. *Brain Res Rev* 1998; 26: 306-19.

84. MacGregor EA.

Oestrogen and attacks of migraine with and without aura. *Lancet Neurology* 2004; 3: 354-61.

85. Maes M, Song C, Lin A.

The effects of psychological stress on humans: increased production of

pro-inflammatory cytokines and a Th1-like response in stress-induced anxiety. *Cytokine* 1998; 10: 313-8.

86. Martelletti P.

HLA and migraine genes. *J Headache Pain* 2000; 1 (Suppl 2): S141-5.

87. Martelletti P, Stirparo G, Morrone S, Rinaldi C, Giacobazzo M.

Inhibition in intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), soluble ICAM-1 and interleukin-4 by nitric oxide expression in migraine patients. *J Mol Med* 1997; 75: 448-53.

88. Martelletti P, Zicari A, Realacci M, Fiore G, De Filippis S, Stirparo G, Denora P, Solimeo MD, Rinaldi C, Morrone S, Giacobazzo M.

Expression of NOS-2, COX-2 and TH1/TH2 cytokines in migraine. *J Headache Pain* 2001; 2 (Suppl): S51-56.

89. Matchar DB.

Acute management of migraine. Highlights of the US Headache Consortium. *Neurology* 2003; 60 (Suppl 2): S21-23.

90. Maury CP, Liljestrom M, Liho K.

Tumor necrosis alpha, its soluble receptor I, and -308 gene promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis with or without amyloidosis: implications for the pathogenesis of nephropathy and anemia of chronic disease in reactive amyloidosis. *Arthritis Rheum* 2003; 11: 3068-76.

91. May A, Shepherd SL, Knorr M.

Retinal plasma extravasation in animals but not in humans: implications in the migraine pathogenesis. *Brain* 1998; 121: 1231-7.

92. Milanov I, Bogdanova D.

Pain and tension-type headache: a review of the possible pathophysiological mechanism. *J Headache Pain* 2004; 5: 4-11.

93. Mochi M, Cevoli S, Cortelli P.

A genetic association study of migraine with dopamine receptor 4, dopamine transporter and dopamine-beta-hydroxylase genes. *Neurol Sci* 2003; 23: 301-5.

94. Mohammadian P, Hummel T, Arora C, Carpenter T.

Peripheral levels of inflammatory mediators in migraineurs during headache-free periods. *Headache* 2001; 41: 867-72.

95. Moskowitz MA, Reinhard JF, Romero J.

Neurotransmitters and the cranial nerve: is there a relation to the headache phase of migraine? *Lancet*, 1979; 2: 883-5.

96. Munno I, Centonze V, Marinaro M, Bassi A, Lacedra G, Causarano V, Nardelli P, Cassiano MA, Albano O.

Cytokines and migraine: increase of IL-5 and IL-4 plasma levels. *Headache* 1998; 38: 465-7.

97. Munno I, Marinaro M, Bassi A, Cassiano MA, Causarano V, Centonze V.

Immunological aspects in migraine: increase of IL-10 plasma levels during attack. *Headache* 2001; 41: 764-7.

98. **Nicpoń KW.**

Zespół fibromialgii. *Ból* 2003; 1: 11-19.

99. **Olesen J, Bousser MG, Diener H.**

The International Classification of Headache Disorders, 2nd Edition.
Cephalalgia 2004; 24 (Suppl 1): 1-180.

100. **Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesco LM.**

Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004; 350: 1104-10.

101. **Olesen J, Friberg L, Olesen TS.**

Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28: 791-8.

102. **Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN.**

Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996; 87: 543-52.

103. **Ohtsuka T, Hamada M, Hiasa G, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, Shigematsu Y, Hiwada K.**

Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy.
J Am Coll Cardiol 2001; 37: 412-7.

104. Papagallo M, Szabo Z, Esposito G.

Imaging neurogenic inflammation in patients with migraine headaches. *Neurology* 1999; 52 (Suppl 2): A274-5.

105. Parisi V, Pierelli F, Fattapposta F, Bianco F, Parisi L, Restuccia R, Malandrini A, Ferrari M, Carrera P.

Early visual function impairment in CADASIL. *Neurology* 2003; 60: 2008-10.

106. Parsons AA, Strijbos PJLM.

The neuronal versus vascular hypothesis of migraine and cortical spreading depression. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 73-77.

107. Penicka M, Gregor P, Krupicka J, Jira M.

Tumour necrosis factor-alpha soluble receptors type I are related to symptoms and left ventricular function in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiology* 2001; 7: 777-84.

108. Peroutka SJ, Wilhoit T, Jones K.

Clinical susceptibility to migraine with aura is modified by dopamine D2 receptor (DRD2) NcoI alleles. *Neurology* 1997; 49: 201-6.

109. Pietrobon D, Striessnig J.

Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 386-98.

110. Pradalier A, Launay JM.

Immunological aspects of migraine. *Biomed Pharmacother* 1996; 50: 64-70.

111. Pringle AK, Gardner CR, Walker RJ.

Reduction of cerebellar GABA A responses by interleukin-1 (IL-1) through an indomethacin insensitive mechanism. *Neuropharmacology* 1996; 35: 147-52.

112. Ptak W, Ptak M.

Podstawy immunologii. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 1999.

113. Rainero I, Pinessi L, Salani G, Valfre W, Rivoiro C, Savi L, Gentile S, Giudice RL, Grimaldi LM.

A polymorphism in the interleukin-1 alpha gene influences the clinical features of migraine. *Headache* 2002; 42: 337-40.

114. Rainero I, Salani G, Valfre W, Savi L, Rivoiro C, Ferrero M, Pinessi L, Grimaldi LM.

Absence of linkage between the interleukin-6 gene (-174G/C) polymorphism and migraine. *Neurosci Lett* 2003; 343: 155-8.

115. Ramadan NM, Sang CN, Chappell AS.

Intravenous LY293558, an AMPA/KA glutamate receptor antagonist, is effective in acute migraine. *Cephalalgia*, 2001; 21: 267-8.

116. Ritchie PK, Spangelo BL, Krzymowski DK, Rossiter TB, Kurth E, Judd AM.

Adenosine increases interleukin 6 release and decreases tumour necrosis factor release from rat adrenal zona glomerulosa cells, ovarian cells, anterior pituitary cells, and peritoneal macrophages. *Cytokine* 1997; 9: 187-98.

117. Rolak LA.

Sekrety Neurologii. DW Publishing Co, Cleveland 1993.

118. Roon KI, Olesen J, Diener HC.

No acute antimigraine efficacy of CP-122,288, a highly potent inhibitor of neurogenic inflammation: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Ann Neurol* 2000; 47: 238-41.

119. Rothman D, Allen H, Herzog L.

Effects of unsaturated fatty acids on interleukin-1 β production by human monocytes. *Cytokine* 1997; 9: 1008-12.

120. Rothwell N.

Interleukin-1 and neuronal injury: mechanisms, modification, and therapeutic potential. *Brain Behav Immun* 2003; 17: 152-7.

121. Russell MB, Olesen J.

Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *Br Med J* 1995; 311: 541-4.

122. Sanchez-del-Rio M, Reuter U.

Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 289-93.

123. Sandrini G, Cecchini PA, Hristova SI, Sances G, Nappi G.

Neurophysiology of migraine. *J Headache Pain* 2001; 2 (Suppl): S67-71.

124. Sandrini G, Cecchini P, Milanov I.

Electrophysiological evidence for trigeminal neuron sensitization in patients with migraine. *Neurosci Lett* 2002; 317: 135-8.

125. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ Lee B-N, Smith E, Szuba MP, Van Dongen H, Dinges DF.

Soluble TNF- α receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 165-70.

126. Shepherd SL, Williamon DJ, Beer MS, Hill RG, Hargreaves RJ.

Differential effects of 5-HT 1B/1D receptor agonists on neurogenic dural plasma extravasation and vasodilatation in anaesthetized rats. *Neuropharmacology* 1997; 36: 525-33.

127. Shepherd AG, Lea RA, Hutchins C, Jordan KL, Brimage PJ, Griffiths LR.

Dopamine receptor genes and migraine with and without aura: an association study. *Headache* 2002; 42: 346-51.

-
128. **Shibata K, Osawa M, Iwata M.**
Pattern reversal visual evoked potentials in classic and common migraine.
J Neurol Sci 1997; 145: 177-81.
129. **Shirasaki H, Watanabe K, Kanaizumi E.**
Effect of glucocorticosteroids on tumour necrosis factor- α -induced
intercellular adhesion molecule-1 expression in cultured primary human
nasal epithelial cells. Clin Exp Allergy 2004; 34: 945-51.
130. **Sicuteri F.**
Hypothesis: migraine, a central biochemical dysnociception. Headache
1976; 16: 145-159.
131. **Silberstein SD.**
Migraine. Lancet 2004; 363: 381-91.
132. **Sillanpaa ML.**
Headache in children. In: Headache Classification and Epidemiology,
Olesen J. (ed.) Raven Press, New York 1994: 273-81.
133. **Siniatchkin M, Kropp P, Gerber W-D, Stephani U.**
Migraine in childhood - are periodically occurring migraine attacks related
to dynamic changes of cortical information processing? Neurosci Lett
2000; 279: 1-4.
134. **Souter A, Garry MG.**
Spinal interleukin-1 β reduces inflammatory pain. Pain 2000; 86: 63-8.

135. Spierings EL.

Pathogenesis of the migraine attack. *Clin J Pain* 2003; 19: 255-62.

136. Stark JL, Avitsur R, Hunzeker J.

Interleukin-6 and the development of social disruption-induced glucocorticoid resistance. *J Neuroimmunol* 2002; 124: 9-15.

137. Steptoe A, Owen N, Kunz-Ebrecht S, Mohamed-Ali V.

Inflammatory cytokines, socioeconomic status, and acute stress responsivity. *Brain Behav Immun* 2002; 16: 774-84.

138. Stirparo G, Zicari A, Favilla M.

Linked activation of nitric oxide synthase and cyclooxygenase in peripheral monocytes of asymptomatic migraine without aura patients. *Cephalalgia*, 2000; 20: 100-7.

139. Stewart WF, Staffa J, Lipton RB, Ottman R.

Familial risk of migraine: a population-based study. *Ann Neurol* 1997; 41: 166-72.

140. Stochino ME, Asuni C, Congiu D.

Association study between the phenotype migraine without aura-panic disorder and dopaminergic receptor genes. *Pharmacol Res* 2003; 48: 531-4.

141. Sugano M, Tsuchida K, Tomita H, Makino M.

Increased proliferation of endothelial cells with overexpression of soluble TNF- α receptor I gene. *Atherosclerosis* 2002; 162: 77-84.

-
142. **Suzuki S, Tanaka K, Nagata E, Ito D, Dembo T, Fukuuchi Y.**
Cerebral neurons express interleukin-6 after transient forebrain ischemia in gerbils. *Neurosci Lett* 199; 262: 117-120.
143. **Szczudlik A.**
Bóle głowy typu napięciowego. W: Bóle głowy dla lekarzy praktyków, red. Prusiński A, α -medica Press, Bielsko-Biała, 1996.
144. **Takao T, Hashimoto K, De Souza EB.**
Modulation of interleukin-1 receptors in the brain-endocrine-immune axis by stress and infection. *Brain Behav Immun* 1995; 9: 276-91.
145. **Tarkowski E, Rosengren L, Blomstrand C.**
Early intrathecal production of Interleukin-6 predicts the size of brain lesion in stroke. *Stroke* 1995; 26: 1393-8.
146. **Tassorelli C, Joseph SA, Buzzi MG.** The effects on the central nervous system of nitroglycerin: putative mechanisms and mediators. *Prog Neurobiol* 1999; 57: 607-24.
147. **Terwindt GM, Ophoff RA, van Eijk R, Vergouwe MN, Haan J, Frants RR, Sandkuijl LA, Ferrari MD.**
Involvement of the CACNA1A gene containing region on 19p13 in migraine with and without aura. *Neurology* 2001; 56: 1028-32.
148. **Thonnard-Neumann E.**
Some interrelationships of vasoactive substances and basophilic leukocytes in migraine headache. *Hedache* 1969; 9: 130-40.

149. Thonnard-Neumann E, Taylor W.

The basophilic leukocyte and migraine. *Headache* 1968; 8: 98-106.

150. Toggia JU.

Melatonin: a significant contributor to the pathogenesis of migraine. *Med Hypoth* 2001; 57: 432-34.

151. Touzani O, Boutin H, Chuquet J, Rothwell N.

Potential mechanisms of interleukin-1 involvement in cerebral ischaemia. *J Immunol* 1999; 100: 203-15.

152. Trabace S, Brioli G, Lulli P, Morellini M, Giacobazzo M, Ciciarelli G, Martelletti P.

Tumor necrosis factor gene polymorphism in migraine. *Headache* 2002; 42: 341-5.

153. Turnbull AV, Rivier CL.

Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1999; 79: 1-71.

154. Van Hilten JJ, Ferrari MD, Van Der Meer JWM, Gijsman HJ, Looij BJ Jr.

Plasma interleukin-1, tumour necrosis factor and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses during migraine attacks. *Cephalalgia* 1991; 11: 65-7.

-
155. **Vanmolkot KRJ, van den Maagdenberg AM, Haan J, Ferrari MD.**
New discoveries about the second gene for familial hemiplegic migraine, ATP1A2. *Lancet Neurology* 2003; 2: 721.
156. **Van Wagoner NJ., Benveniste EN.**
Interleukin-6 expression and regulation in astrocytes. *J Neuroimmunol* 1999; 100: 124-39.
157. **Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Birder EO.**
Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2603-7.
158. **Waeber C, Moskowitz MA.**
Therapeutic implications of central and peripheral neurologic mechanisms in migraine. *Neurology* 2003; 61 (Suppl 4): S9-19.
159. **Welch KM, Cutrer FM, Goadsby PJ.**
Migraine pathogenesis. Neural and vascular mechanisms. *Neurology* 2003; 60 (Suppl 2): S9-14.
160. **Wendorff J, Pelka RA, Durko A.**
Różnice czynników prowokujących napady migrenowe u dzieci, młodzieży i dorosłych. *Neur Dziec* 2003; 12: 15-20.
161. **Wendorff J, Kamer B, Zielińska W, Hofman O.**
Wpływ alergii na przebieg migreny u dzieci starszych i młodzieży. *Neur Neurochir Pol* 1999; 33 (Supl 5): 55-65.

162. Williamson DJ, Shepherd SL, Cook DA, Hargreaves RJ, Hill RG, Cumberbatch MJ.

Role of opioid receptors in neurogenic dural vasodilatation and sensitization of trigeminal neurons in anaesthetized rats. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 807-14.

163. Xu X-J, Hao JX, Andell-Jonsson S, Poli V, Bartfai T, Wiesenfeld-Hallin Z.

Nociceptive responses in interleukin-6 deficient mice to peripheral inflammation and peripheral nerve section. *Cytokine* 1997; 9: 1028-33.

164. Yilmaz M, Bayazit YA, Erbagci I, Pence S.

Visual evoked potential changes in migraine. Influence of migraine attack and aura. *J Neurol Sci* 2001; 184: 139-41.

165. Yoo-Sun M, Do-Hoon K, Dong-Keun S.

Serum tumor necrosis factor- α levels and components of the metabolic syndrome in obese adolescents. *Metabolism* 2004; 53: 863-7.

9. Streszczenie

Założenia

Samoistne nawracające bóle głowy u dzieci stanowią, podobnie jak u osób dorosłych jeden z najważniejszych problemów klinicznych. Najczęściej występują napięciowe bóle głowy oraz migrena, a ich różnicowania dokonuje się na podstawie kryteriów diagnostycznych opracowanych przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy, co niekiedy sprawia trudności w wieku rozwojowym. W patogenezie migreny, w przeciwieństwie do epizodycznych NBG, zapalenie neurogenne może odgrywać pewną rolę. Udowodnienie tego przyczyniłoby się do postępu w leczeniu migreny ze względu na brak nadal leczenia przyczynowego. Ponieważ cytokiny prozapalne IL-1beta, IL-6, TNF są nie tylko mediatorami stanu zapalnego, ale również nośnikami informacji w zakresie dysfunkcji śródbłonna mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie migreny.

Cel

Celem pracy było określenie, czy w patogenezie migreny odgrywa rolę proces zapalny, a więc czy u dzieci z migreną zmienione jest stężenie IL-1beta, IL-6, TNF oraz rozpuszczalnego receptora typu I dla TNF (sTNFR1), a także czy stężenie tych cytokin zmienia się w przebiegu migrenowego bólu głowy.

Cel ten zrealizowano poprzez określenie u dzieci zmian stężenia cytokin w przebiegu migrenowego bólu głowy, zachowania się stężenia cytokin w przebiegu ENBG oraz zachowania się cytokin w przebiegu napadu samoistnego bólu głowy bez zróżnicowania na ból migrenowy i napięciowy. Ponadto określono różnicę stężenia cytokin w napadzie migreny z aurą i bez aury. Dokonano porównania stężenia cytokin prozapalnych u dzieci z migreną

oraz ENBG w okresie międzybólowym i porównania tych wartości z grupą kontrolną. Określono także wpływ wieku dzieci, płci, masy ciała, wartości leukocytozy i płytek krwi obwodowej na stężenie wybranych cytokin prozapalnych, a także wpływ czasu trwania i natężenia bólu na ich stężenie we krwi.

Material

Materiał kliniczny stanowiło 89 dzieci. Było wśród nich 30 dzieci z migreną, w tym 17 chłopców i 13 dziewczynek w wieku od 10-17 lat, u których na podstawie kryteriów IHS rozpoznano migrenę z aurą (16/30) lub bez aury (14/30). Grupę dzieci z ENBG stanowiło 31 pacjentów, w tym 7 chłopców i 24 dziewczynki w wieku od 6 do 17 lat. Natomiast grupę kontrolną dzieci bez bólu głowy stanowiło 28 pacjentów, dobranych pod względem wieku z niezapalnymi schorzeniami ortopedycznymi. We wszystkich grupach dzieci kryterium wyłączenia była obecność układowego lub ostrego stanu zapalnego.

Metody

U dzieci z samoistnymi bólami głowy, u których ból wystąpił w trakcie hospitalizacji krew do oznaczenia cytokin pobierano w 1. godzinie trwania bólu, w 3 godziny i w 6 godzin (o ile ból trwał nadal) od jego wystąpienia i w 6 godzin po ustąpieniu bólu. W dwie doby po ustąpieniu bólu pobierano próbkę międzybólową, a u dzieci z grupy kontrolnej pojedynczą próbkę w tych samych warunkach. Stężenie cytokin we krwi oznaczono przy pomocy gotowego zestawu firmy Biosource, wykonując w sumie 326 oznaczeń u 89 dzieci.

Do porównania zmiennych jakościowych stosowano dokładny 2-stronny test Fishera. W przypadku zmiennych ilościowych, w pierwszym etapie oceny dokonano sprawdzenia charakteru rozkładu testem Kołmogorova-Smirnowa. Zmienne, które stanowiły stężenia cytokin,

analizowano zarówno jako dane surowe, jak i po przekształceniu logarytmicznym. Stwierdzono, że rozkład stężeń cytokin jest różny od rozkładu normalnego i przy porównywaniu ich stężenia stosowano nieparametryczny test Manna-Whitney'a, lub analizę wariancji Kruskal- Wallis lub analizę Friedmanna. Istnienie korelacji testowano testem Spearmana. Dodatkowo analizie poddano wartości logarytmu naturalnego stężenia cytokin. Stwierdzono, że rozkład wartości logarytmicznych stężenia cytokin nie różnił się istotnie statystycznie od rozkładu normalnego i w dalszej części analizy stosowano testy parametryczne, test t-studenta oraz analizę wariancji. W przypadku serii oznaczeń w czasie, analizy dokonano używając testów dla zmiennych zależnych. Analizy statystycznej dokonano przy użyciu komputerowego programu statystycznego STATISTICA 6.0 PL (StatSoft Inc. 2004). Różnice i zależności uznano za istotne statystycznie, jeżeli prawdopodobieństwo odrzucenia prawdziwej hipotezy zerowej wynosiło mniej niż 5% ($p < 0,05$).

Wyniki

Wiek dzieci był porównywalny we wszystkich grupach, natomiast w grupie z ENBG dominowały dziewczynki, a masa ciała w tej grupie była wyższa. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stężeniami każdej z cytokin, a wiekiem, płcią, masą ciała, ani też wielkością leukocytozy i płytek krwi obwodowej. W poszczególnych grupach dzieci z bólami głowy nie stwierdzono istotnych różnic stężenia cytokin, zarówno w okresie międzybólowym jak i w przebiegu napadu bólowego. Nie stwierdzono też istotnych różnic ich stężenia w okresie międzybólowym pomiędzy grupami dzieci z bólami głowy a grupą kontrolną. Natomiast w przypadku IL-6 stwierdzono, że u 12/30 dzieci z migreną następuje jednak istotny wzrost jej stężenia w 1. godzinie trwania bólu. Masa ciała tych dzieci była mniejsza. Analiza stężenia cytokin w grupie dzieci z migreną z aurą i bez aury

wykazała, że w migrenie bez aury stężenie IL-1beta było istotnie wyższe w okresie międzybólowym i w 1. godzinie trwania bólu, i że również stężenie TNF było w tej grupie wyższe w 6 godzin po ustąpieniu bólu, w porównaniu z migreną z aurą. Natomiast w grupie wszystkich 61 dzieci z samoistnymi bólami głowy wykazano, że dłużej trwające samoistne bóle głowy powodowały istotny wzrost stężenia IL-6 w 3 godziny i w 6 godzin od wystąpienia bólu.

Wnioski

Istotny wzrost stężenia IL-6 zaobserwowany u części dzieci z migreną w pierwszej godzinie bólu migrenowego może przemawiać za udziałem zapalenia w patogenezie migreny. Istotnie niższe stężenia cytokin IL-1beta oraz TNF u dzieci z migreną z aurą niż z migreną bez aury, mogą wskazywać na nieco odmienną patogenezę obu postaci migreny w wieku rozwojowym. Cytokiny prozapalne nie odgrywają istotnej roli w patogenezie epizodycznych napięciowych bólów głowy u dzieci. Brak korelacji stężeń cytokin prozapalnych z nasileniem samoistnych bólów głowy, wskazuje na zróżnicowany subiektywny charakter odczuwania bólu i oceny w wieku rozwojowym. Zwiększenie stężenia IL-6 u dzieci z samoistnymi dłużej trwającymi bólami głowy może być wynikiem reakcji stresowej na ból.

Abstract

Introduction

Primary recurrent headaches in children, such as in adults, have become one of most important clinical problems. Episodic tension-type headaches and migraine are two of the most often diagnosed, using diagnostic criteria established by the International Headache Society. Difficulties of the differentiation are present in the developmental age. Neurogenic inflammation may contribute to the pathogenesis of migraine, but not to episodic TTH. Progress in the treatment of migraine could result from the confirming this theory in people, because the causal treatment of migraine is not available. Proinflammatory cytokines (IL-1beta, IL-6, and TNF) are not only mediators of inflammation but also messengers, important in endothelial disorders; they may also contribute to the pathogenesis of migraine.

The aim

The aim of this research was to establish whether a neurogenic inflammation participates in the pathogenesis of migraine, and whether in children with migraine the level of IL-1beta, IL-6, TNF and soluble TNF receptor type I was changed, and whether the level of those cytokines changes during a migraine attack. The research was carried out through the establishing of levels of cytokines during migraine attacks and during ETTH. Observation was also performed whether changes of cytokines are present during a primary headache, without differentiation for migraine and ETTH. The differences between migraine with and without aura were established. The differences were investigated between the cytokine level in children with migraine and ETTH during the headache-free interval, and results were compared with controls. The influence of age, sex and weight of children and

leukocyte count and thrombocytosis on proinflammatory cytokine level was established, the correlation of pain duration and intensity and cytokine level was also checked.

Materials

89 children were included, 30 children with migraine, 17 boys and 13 girls, aged 10-17, diagnosed using IHS criteria as having migraine with aura (16/30) or without aura (14/30). The group of patients with ETTH consisted of 31 patients, 7 boys and 24 girls, aged 6-17. The control group, 28 children without headache age and sex matched, was recruited from orthopedic patients, diagnosed with non-inflammatory diseases. The criteria of exclusion were in each group the inflammatory disease or acute inflammatory process.

Methods

In children with primary headaches, when the pain started during hospitalisation, the blood was sampled in the first hour of the headache, then 3 hours and 6 hours since headache started (if headache persisted), and 6 hours after its termination. Two days after the pain termination, the blood samples were collected in children suffering from headaches, as the headache-free measurements, and in controls under the same conditions. The cytokine level was established using BIOSOURCE IL-6 EASIA kits, all 326 samples were processed in 89 children.

The statistical assessment was conducted using double-sided Fisher test to compare qualitative variables. For the quantitative variables, during the first stage of analysis, Kolmogorov-Smirnow test was done to check the distribution of the values. Cytokine values were analysed as "pure values" and after logarithmic transformation. Cytokine level distribution was different from normal distribution and that is why the Mann-Whitney rank-sum test for unpaired data or Kruskal-Wallis or Friedman tests were used for analysis. The correlation between variables was evaluated using Spearman's test. In

addition, natural logarithm of cytokines level was analysed. After it was established that distribution of cytokine level logarithm was not different from normal distribution, parametric tests, Student's t test and variate analysis were used in the further analysis. Series of results in time were analysed with the use of tests for dependent values. The statistical assessment was conducted using the statistical package STASTISTICA 6.0 PL (StatSoft Inc. 2004). Statistical significance was established at the level of probability to reject true hypothesis zero below 5% ($p < 0,05$).

Results

The groups were similar taking age into consideration, but there were differences between groups with headaches as far as sex is concerned, because girls dominated in the group with ETTH, and the medium weight in this group was bigger. The correlation between the level of cytokines and sex, age and weight or leukocyte count and thrombocyte count was not detected. Comparing both groups of children with headaches no differences in cytokine levels were established during the headache-free interval and during headache attack. No differences were detected in cytokine levels between the groups with headache and controls. However, it was established that in 12/30 children with migraine there was a significant increase in IL-6 level in the first hour of the migraine attack. The weight of those children was lower in comparison with other migrainers. There were significant correlations between serum levels of IL-1beta, which was higher in migraine without aura during the headache-free interval and in the 1st hour of migraine attack, and also TNF level was higher in this group 6 hours after pain termination, as compared with migraine with aura. There was a significant increase in IL-6 levels in 61 children with prolonged primary headaches.

Conclusion

The significant increase in IL-6 level observed in several children with migraine in the first hour of the attack may suggest inflammatory pathogenesis of migraine. The significantly lower IL-1beta and TNF levels in children with migraine with aura may reflect differences in the pathogenesis of both types of migraine in the developmental age. Proinflammatory cytokines do not participate in the pathogenesis of episodic tension-type headaches in children. The lack of correlation between the cytokine levels and pain intensity may be associated with the different and subjective pain sensitivity and estimation in the developmental age. The increase in IL-6 level in children with prolonged primary headache may reflect a stress reaction.

10. Aneks

Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, druga edycja, 2004 ⁹⁹

IHS	WHO	Rodzaj bólu głowy
ICHD-II	ICD-10NA	
1.	G 43	Migrena
1.1	G43.0	Migrena bez aury
1.2	G43.1	Migrena z aurą
1.3	G43.82	Dziecięce zespoły cykliczne będące prekursorami migreny
1.4	G43.81	Migrena siatkówkowa
1.5	G43.3	Powikłania migreny
1.6	G43.83	Migrena prawdopodobna
2.	G44.2	Napięciowe bóle głowy
2.1	G44.2	Rzadkie epizodyczne napięciowe bóle głowy
2.2	G44.2	Częste epizodyczne napięciowe bóle głowy
2.3	G44.2	Przewlekłe napięciowe bóle głowy
2.4	G44.28	Napięciowe bóle głowy prawdopodobne
3.	G44.0	Bóle głowy klasterowe lub trójdzielno-autonomiczne
4.	G44.80	Inne pierwotne bóle głowy
5.	G44.88	Bóle związane z urazem głowy lub karku
6.	G44.81	Bóle związane z zaburzeniami naczyń czaszkowych lub szyjnych
7.	G44.82	Bóle wynikające z zaburzeń wewnątrzczaszkowych

		bez związku z naczyniami
8.	G44.4 lub 44.83	Bóle związane z narażeniem na substancje lub z ich wycofaniem
9.		Bóle głowy związane z zakażeniem
10.	G44.882	Bóle głowy wynikające z zaburzeń homeostazy
11.	G44.84	Bóle głowy i twarzy wynikające z chorób w zakresie czaszki, karku, oczu, uszu, nosa, zatok, zębów lub jamy ustnej
12.	R51	Bóle głowy związane z chorobami psychiatrycznymi
13.	G44.847	Nerwobóle czaszkowe lub ośrodkowe przyczyny bólów twarzy
14.	R51	Inne bóle głowy, nerwobóle nerwów czaszkowych, ośrodkowe lub pierwotne bóle twarzy

Kryteria rozpoznania migreny bez aury

A. Co najmniej 5 napadów wypełniających kryteria B-D

B. Bóle głowy trwające 4-72 godzin (nie leczone lub leczone nieskutecznie)*

C. Ból charakteryzują co najmniej dwie cechy z wymienionych poniżej

1. jednostronna lokalizacja

2. pulsujący charakter

3. umiarkowane lub znaczne nasilenie bólu

4. nasilanie bólu przez codzienną aktywność, lub unikanie czynności takich
jak chodzenie lub wchodzenie po schodach

D. Podczas bólu głowy występuje przynajmniej jeden z poniższych objawów

1. nudności i/lub wymioty

2. fotofobia i fonofobia

E. Brak związku bólu z inną chorobą

*u dzieci mogą trwać 1-72 godzin i częściej są obustronne

Kryteria rozpoznania migreny z aurą

- A. Co najmniej 2 napady wypełniające kryteria B
- B. Aura migrenowa spełniająca kryteria B i C
- C. Brak związku z inną chorobą

Typowa aura z bólem głowy migrenowym

Kryteria:

- A. Co najmniej 2 napady spełniające kryteria B i C
- B. Aura złożona z co najmniej jednego z następujących, z wyjątkiem objawów motorycznych
 1. w pełni odwracalne objawy wzrokowe w tym pozytywne (światła, plamki, linie) lub negatywne (utrata widzenia)
 2. w pełni odwracalne objawy czuciowe w tym pozytywne (igły i szpilki) lub negatywne (zdrętwienie)
 3. w pełni odwracalne dysfatyczne zaburzenia mowy
- C. Co najmniej 2 cechy z poniższych:
 1. jednostronne objawy wzrokowe i/lub jednostronne objawy czuciowe
 2. co najmniej jeden objaw aury rozwijający się stopniowo w ciągu 5 minut
 3. każdy objaw trwa od 5 do 60 minut
- D. Ból głowy spełniający kryteria B-D dla migreny bez aury rozpoczynający się podczas aury lub następujący po niej w czasie 60 minut
- E. Brak związku z inną chorobą

Pozostałe postaci migreny z aurą:

typowa aura z bólem głowy nie migrenowym, typowa aura bez bólu głowy, rodzinna migrena połowiczoporażenna, sporadyczna migrena połowiczoporażenna, migrena podstawna⁹⁹

Napięciowe bóle głowy

1.1 Rzadkie epizodyczne napięciowe bóle głowy

1.1.1 Rzadkie epizodyczne napięciowe bóle głowy z tkliwością okołoczaszkową

1.1.2 Rzadkie epizodyczne napięciowe bóle głowy bez tkliwości okołoczaszkowej

1.2 Częste epizodyczne napięciowe bóle głowy

1.2.1 Częste epizodyczne napięciowe bóle głowy z tkliwością okołonaczyniową

1.2.2 Częste epizodyczne napięciowe bóle głowy bez tkliwości okołonaczyniowej

1.3 Przewlekłe epizodyczne napięciowe bóle głowy

1.3.1 Przewlekłe epizodyczne napięciowe bóle głowy z tkliwością okołonaczyniową

1.3.2 Przewlekłe epizodyczne napięciowe bóle głowy bez tkliwości okołonaczyniowej

1.4 Napięciowe bóle głowy prawdopodobne

1.4.1 Rzadkie epizodyczne napięciowe bóle głowy prawdopodobne

1.4.2 Częste epizodyczne napięciowe bóle głowy prawdopodobne

1.4.3 Przewlekłe napięciowe bóle głowy prawdopodobne

Kryteria rozpoznania rzadkich epizodycznych napięciowych bólów głowy

A. Co najmniej 10 napadów występujących rzadziej 1/miesiąc i rzadziej

12/rok i spełniających kryteria B-D

B. Bóle głowy trwające od 30 minut do 7 dni

C. Ból charakteryzują co najmniej dwie cechy z wymienionych poniżej:

1. obustronna lokalizacja

-
2. uciskający charakter (bez pulsowania)
 3. nasilenie bólu łagodne lub umiarkowane
 4. brak nasilania przez codzienną aktywność, jak chodzenie lub wchodzenie po schodach
- D. Podczas bólu głowy występują oba z poniższych:
1. nudności lub wymioty nie występują, jedynie brak apetytu
 2. najwyżej jedno z wymienionych: fotofobia lub fonofobia
- E. Brak związku z inną chorobą

Kryteria rozpoznania częstych epizodycznych napięciowych bólów głowy

- A. Co najmniej 10 napadów występujących częściej 1/miesiąc, ale krócej 15 dni w miesiącu w okresie przynajmniej 3 miesięcy (> 12 oraz < 180 dni w roku) i spełniających kryteria B-D
- B. Bóle głowy trwające od 30 minut do 7 dni
- C. Ból charakteryzują co najmniej dwie cechy z wymienionych poniżej
1. obustronna lokalizacja
 2. uciskający charakter (bez pulsowania)
 3. nasilenie bólu łagodne lub umiarkowane
 4. nie nasilanie przez codzienną aktywność, jak chodzenie lub wchodzenie po schodach
- D. Podczas bólu głowy występują oba z poniższych
1. nudności lub wymioty nie występują, jedynie brak apetytu
 2. najwyżej jedno z wymienionych: fotofobia lub fonofobia
- E. Brak związku z inną chorobą