

Anna Zduńska, Jan Kochanowski

Received: 06.03.2012

Accepted: 23.03.2012

Published: 30.04.2012

Rola melatoniny w patofizjologii i terapii migreny

Role of melatonin in pathophysiology and therapy of migraine

Klinika Neurologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Kierownik Kliniki: prof. nadzw. dr hab. n. med. Jan Kochanowski

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Szpital Bielański, ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa, tel.: 22 569 02 39, e-mail: anna.zdunska@gmail.com

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Migrena jest jednym z najczęstszych schorzeń neurologicznych. W Polsce cierpi na nią około czterech milionów osób. Napad migreny zwykle trwa od 4 godzin do 72 godzin i charakteryzuje się wystąpieniem silnego, zazwyczaj połowiczego, pulsującego bólu głowy z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, nadwrażliwością na światło i dźwięki. Brak biologicznych markerów choroby oraz jej zmienny przebieg u różnych chorych powodują trudności w postawieniu właściwej diagnozy. Patofizjologia migreny pozostaje nadal niejasna, ale dzięki licznym badaniom, w tym neuroobrazowym i genetycznym, jesteśmy coraz bliżej pełnego jej poznania. Od ponad trzydziestu lat prowadzone są badania nad rolą melatoniny – hormonu umożliwiającego przystosowanie organizmu do cyklicznie zmieniających się warunków środowiska, w patofizjologii migreny. W badaniach doświadczalnych wykazano liczne powiązania pomiędzy sekrecją melatoniny a patofizjologią migreny, jednak zależność ta nie została jednoznacznie określona. Wiele innych badań dowodzi również zaburzeń sekrecji melatoniny u pacjentów z migreną. Wyniki dostępnych w piśmiennictwie badań oceniających profil melatoniny u pacjentów z migreną zależą od charakteru bólu głowy (epizodyczny czy przewlekły) oraz czasu wykonania pomiaru stężenia melatoniny (w trakcie napadu bólu głowy czy w okresie międzynaпадowym). Aktualnie nieliczne są doniesienia dotyczące prób zastosowania melatoniny w terapii migreny. Przeprowadzenie zakrojonych na szeroką skalę, wielośrodkowych badań jest niezbędne do ustalenia zasad stosowania melatoniny w leczeniu migreny.

Słowa kluczowe: migrena, melatonina, patofizjologia migreny, bóle głowy, szyszynka

Summary

Migraine is one of the most common neurological disorders. In Poland, approximately 4 million individuals suffer from migraine headaches. A migraine headache may last 4-72 hours, is throbbing, moderate to severe in intensity, usually unilateral and is associated with nausea, vomiting, and hypersensitivity to light and sound. Lack of biological markers and inter-individual variations result in problems with correct diagnosis. Pathophysiological basis of migraine remains unclear, but recent research including neuroimaging and genetic studies, has significantly advanced our understanding of migraine pathophysiology. Since over 30 years, there is ongoing research on the role of melatonin – hormone enabling adaptation of the organism to cyclic changes in environmental conditions – in the pathophysiology of migraine. Experimental studies revealed manifold associations between secretion of melatonin and migraine, but this correlation has not been clearly determined. Several studies confirmed altered secretion of melatonin in patients with migraine. Available data assessing melatonin profile in persons with migraine depend on nature of headache (episodic or chronic) and temporal relationship of sampling to headache attack (ictal or interictal). Currently, there are only few reports concerning attempts at using melatonin in the treatment of migraine. Large-scale, multicentre trials are necessary to define principles of use of melatonin in the treatment of migraine.

Key words: migraine, melatonin, migraine pathophysiology, headache, pineal gland

MIGRENA

Migrena jest jednym z najczęstszych samoistnych bólów głowy. Chorują przede wszystkim osoby młode, szczyt zachorowań notowany jest pomiędzy 30. a 40. r.ż, a u około 90% pacjentów pierwsze dolegliwości występują przed 40 r.ż. W Polsce na migrenę chorują około 4 miliony osób, tj. 10% populacji, częściej kobiety niż mężczyźni^(1,2). Uważa się, że rozpowszechnienie migreny może być znacznie większe z uwagi na trudności w postawieniu diagnozy. Brak biologicznych markerów choroby oraz jej zmienny przebieg: epizodyczny charakter bólów głowy, różna częstość występowania i nieco odmienny obraz kliniczny napadów u różnych pacjentów, są przyczyną problemów w ustaleniu właściwego rozpoznania. Ponadto w polskich warunkach większość osób chorujących na migrenę nie korzysta ze stałej opieki specjalistycznej, a znaczny odsetek pacjentów przyjmuje leki przeciwbólowe dostępne bez recepty^(1,2).

W 2004 roku została opublikowana najnowsza Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (The International Classification of Headache Disorders 2nd Edition, ICHD-2), w której wyróżniono 5 głównych kategorii migreny: migrena z aurą, migrena bez aury, migrena siatkówkowa, dziecięce zespoły okresowe często poprzedzające migrenę i powikłania migreny. Najczęściej występują migrena bez aury (85% chorych) oraz migrena z aurą, czyli klasyczna (15% chorych), pozostałe postaci są niezwykle rzadkie.

Cechą charakterystyczną migreny jest przewlekły przebieg z nawracającymi napadami silnego bólu głowy, zwykle połówiczego, pulsującego, z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami i światłowstrętem. W czasie napadu bólu głowy pacjenci zwykle nie są w stanie prawidłowo funkcjonować w życiu społecznym i zawodowym (tabela 1). W okresach między napadami nie występują żadne dolegliwości⁽³⁻⁶⁾.

W przypadku migreny klasycznej napad bólu głowy poprzedzony jest tzw. aurą. Aura to zbiór odwracalnych objawów neurologicznych, zwykle narastających w ciągu 5-20 minut i trwających do 1 godziny. Typowa aura składa się z objawów wzrokowych (najczęstsza), czuciowych lub zaburzeń mowy⁽³⁾ (tabela 2).

Częstotliwość napadów migreny i intensywność bólu głowy mogą okresowo ulegać zarówno osłabieniu, jak i nasileniu, mogą także występować okresy remisji różnej długości. Uważa

- | |
|---|
| <p>A. Przynajmniej pięć napadów spełniających kryteria B-D</p> <p>B. Napad trwający od 4 do 72 godzin (nieleczony lub leczony bezskutecznie)</p> <p>C. Co najmniej dwie z następujących cech bólu głowy:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ból jednostronny 2. ból pulsujący 3. nasilenie bólu od średniego do ciężkiego 4. narastanie bólu przy rutynowej aktywności fizycznej <p>D. Podczas bólu występuje co najmniej jeden z objawów towarzyszących:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nudności lub wymioty 2. fotofobia i fonofobia <p>E. Brak innego wyjaśnienia dla wymienionych objawów i skarg</p> |
|---|

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne migreny bez aury wg Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy – ICHD-2 (2004)

się, że częstość napadów migreny cechuje indywidualny rytm biologiczny u każdego pacjenta⁽⁷⁾.

MELATONINA

Melatonina jest hormonem zapewniającym przystosowanie organizmu do cyklicznie zmieniających się warunków środowiska, przede wszystkim oświetlenia oraz pory dnia. Jest produkowana głównie przez komórki gruczolowe szyszynki – pinealocyty. Szyszynka to niewielki gruczoł dokrewny, stanowiący część nadwzgorza, położony na blaszce pokrywy śródmózgowia. W 1958 roku profesor Aaron Lerner wyizolował substancję chemiczną przez nią wydzielaną – melatoninę, co stanowiło przełom w historii badań nad szyszynką⁽⁸⁾.

Melatonina jest syntetyzowana z tryptofanu, przekształcanego w pinealocytach w serotoninę, która następnie na drodze przemian metabolicznych staje się źródłem N-acetylo-5-metoksytryptaminy, czyli melatoniny. Kluczowe znaczenie dla jej syntezy ma enzym N-acetylotransferaza serotoniny, ograniczający stopień wytwarzania melatoniny. Melatonina powstaje wyłącznie w ciemności, ekspozycja na światło hamuje proces jej syntezy⁽⁸⁻¹¹⁾.

Stężenie melatoniny we krwi jest wynikiem jej produkcji, ponieważ hormon nie jest gromadzony w szyszynce. Dorosły człowiek wydziela w ciągu doby około 10-30 µg melatoniny, ale jej stężenie we krwi jest zróżnicowane: w dzień wynosi 0-20 pg/ml, w nocy znacznie więcej, bo 40-100 pg/ml. Okres półtrwania hormonu we krwi jest krótki, około 10-40 minut⁽⁸⁾. Stężenie melatoniny zależy od wieku: osiąga szczyt w 4.-7. roku życia i następnie stopniowo maleje, aż do okresu dojrzewania, po czym utrzymuje się na poziomie stałym do 35.-45. roku życia, by znowu stopniowo ulegać obniżaniu i osiągając najniższe wartości w wieku podeszłym. Ilość hormonu syntetyzowanego w szyszynce jest zdeterminowana genetycznie, a wielkość nocnego szczytu wydzielania różni się nawet wśród osób w tym samym wieku⁽¹²⁾.

Melatonina działa poprzez swoiste receptory: MT1-MT3. Receptory MT1 i MT2 zlokalizowane są między innymi w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgorza, przysadce mózgowej,

- | |
|---|
| <p>A. Co najmniej 2 napady spełniające kryteria B-D</p> <p>B. Aura ma co najmniej jedną z poniższych cech, jednak nie występuje osłabienie ruchowe:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. w pełni odwracalne objawy wzrokowe, z cechami dodatnimi (np. migające plamy lub linie) i/lub ujemnymi (upośledzenie widzenia) 2. w pełni odwracalne objawy czuciowe, z cechami dodatnimi (np. klucie, mrowienie) i/lub ujemnymi (np. drętwienie) 3. w pełni odwracalne zaburzenia mowy typu dysfajji <p>C. Co najmniej 2 z poniższych cech:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. tożstronne objawy wzrokowe i/lub jednostronne objawy czuciowe 2. co najmniej 1 objaw aury rozwija się stopniowo przez co najmniej 5 minut i/lub różne objawy aury występują kolejno w ciągu co najmniej 5 minut 3. każdy objaw trwa co najmniej 5 minut i nie dłużej niż 60 minut <p>D. Ból głowy spełniający kryteria B-D dla migreny bez aury rozpoczyna się w czasie aury lub następuje po aurze w ciągu 60 minut</p> <p>E. Brak innego wyjaśnienia dla wymienionych objawów i skarg</p> |
|---|

Tabela 2. Kryteria diagnostyczne migreny z aurą wg Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy – ICHD-2 (2004)

mózdku^(8,13,14). Zachodzi ujemna korelacja pomiędzy stężeniem melatoniny we krwi a aktywnością receptorów melatoninowych. Prawdopodobnie istnieją również różnice w gęstości receptorów melatoninowych w zależności od pory doby⁽⁸⁾.

Melatonina jest metabolizowana w 90% w wątrobie, w mniejszym stopniu w nerkach. Biologicznie nieczynne metabolity są wydalane z moczem [głównie 6-sulfatoksymelatonina (6-S-MT)]. Wykazano zależność pomiędzy stężeniem melatoniny we krwi a stężeniem jej metabolitów, głównie 6-S-MT w moczu^(9,11).

Jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza (SCN) są głównym ośrodkiem kontrolującym aktywność szyszynki oraz syntezę melatoniny. Jądra te należą do wieloneuronalnego szlaku siatkówkowo-szyszynkowego, poprzez który do szyszynki docierają informacje o zachodzących w środowisku zmianach oświetlenia. Uszkodzenie tej okolicy prowadzi do zniesienia fizjologicznego profilu wydzielania melatoniny⁽⁹⁾. Jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza charakteryzują się rytmem spontanicznej aktywności elektrycznej uzależnionym od fazy cyklu światło – ciemność. Największą aktywność wykazują w ciągu dnia. Melatonina może hamować ich spontaniczną aktywność elektryczną oraz zmniejszać ich aktywność metaboliczną⁽⁸⁾.

Informacje wzrokowe z siatkówki docierają do jąder nadskrzyżowaniowych podwzgórza za pośrednictwem szlaku siatkówkowo-podwzgórzowego, uczestniczącego w synchronizacji rytmów okołodobowych^(8,12). Najważniejszym sygnałem środowiskowym wpływającym na aktywność zegara biologicznego jest światło, a jedynym narządem mającym zdolność odbioru światła jest siatkówka oka⁽¹⁵⁾.

Ludzie są przystosowani do funkcjonowania w środowisku charakteryzującym się rytmem 24-godzinnym. Jądra nadskrzyżowaniowe podwzgórza pełnią funkcję nadrzędnego zegara biologicznego, kierującego rytmem snu i czuwania, wpływają również na inne procesy fizjologiczne przebiegające w rytmie okołodobowym. Bódcze świetlne o odpowiednim czasie trwania i intensywności razem z rytmiczną aktywnością jąder nadskrzyżowaniowych są najważniejszymi synchronizatorami rytmów dobowych⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

POTENCJALNA ROLA MELATONINY W PATOFIZJOLOGII MIGRENY

Od kilkunastu lat prowadzone są badania nad rolą melatoniny w patofizjologii migreny. W przeprowadzonych dotychczas doświadczeniach wykazano, że hormon ten, jako przeciwutleniacz, bierze udział w wymiataniu wolnych rodników i regulacji enzymów uczestniczących w tym procesie. Prawdopodobnie melatonina wpływa także na regulację odpowiedzi immunologicznej organizmu poprzez swoje działanie immunomodulujące. Ma zdolność pobudzania odpowiedzi komórkowej i humoralnej oraz przyspieszania gromadzenia mediatorów zaangażowanych w ich przebieg, zarówno w warunkach *in vitro*, jak i *in vivo*. Dowiedziano ponadto, że melatonina wykazuje działanie przeciwzapalne, hamując między innymi syntezę prostaglandyny E2 – substancji zaangażowanej w rozwój okołonaczyniowego zapalenia neurogenego. Neurogenne

zapalenie w oponach mózgu jest reakcją zapalną wywołaną bodźcami nerwowymi⁽⁷⁾.

W patofizjologii napadu migreny istotną rolę odgrywa tlenek azotu (NO). Zastosowanie dożylnie donorów tlenu azotu (np. nitrogliceryny) u pacjentów z migreną indukuje napad bólu głowy. Tlenek azotu jest syntetyzowany z aminokwasu L-argininy przy udziale enzymu syntazy tlenu azotu (NOS). Zaobserwowano, że melatonina ma zdolność hamowania tego enzymu⁽⁷⁾.

Melatonina wywiera wpływ na wydzielanie serotoniny oraz hamuje wydzielanie dopaminy, neuroprzekazników zaangażowanych w procesie transmisji bólu w migrenie⁽⁷⁾. Na podstawie przeprowadzonych do tej pory badań nie udało się ustalić, jakie zaburzenia układu serotonergicznego mają podstawowe znaczenie w rozwoju migreny. Brane są pod uwagę nieprawidłowości w szlakach syntezy lub rozkładu serotoniny, zaburzone funkcjonowanie receptorów serotoninowych lub nieprawidłowości na poziomie genów⁽¹⁸⁾. Jednym z pierwszych badaczy, którzy dostrzegli rolę serotoniny w patofizjologii migreny, był Sicuteri. Wykazał on zwiększone stężenie metabolitu serotoniny – kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (5-HIAA), wydalanego z moczem podczas napadu migreny. Prawdopodobnie najważniejsze znaczenie w powstawaniu napadu migreny mają receptory serotoninowe: 5HT1B obecne w ścianie naczyń mózgowych i oponowych, których pobudzenie prowadzi do skurczu tych naczyń. Receptory 5HT1D odgrywają również rolę w transmisji bólu w migrenie. Są one zlokalizowane w zakończeniach włókien nerwu trójdzielnego i w przypadku ich pobudzenia dochodzi do zahamowania uwalniania neuropeptydów z zakończeń nerwu V oraz do hamowania przekazu bodźców bólowych przewodzonych drogą nerwu trójdzielnego w OUN⁽¹⁹⁻²⁴⁾. Obecnie złotym standardem w leczeniu napadu migreny są tryptany – leki działające agonistycznie na receptory 5HT1B/D, skracające czas bólu oraz zmniejszające jego nasilenie^(3,19,22). Należy wyraźnie powiedzieć, że rola dopaminy w patofizjologii migreny podkreślana jest od ponad 30 lat. Objawy towarzyszące napadom bólu głowy, takie jak nudności czy wymioty prawdopodobnie związane są z pobudzeniem układu dopaminergicznego⁽²⁵⁾. Receptory dopaminowe D1 i D2 są zlokalizowane w jądrze nerwu trójdzielnego. We krwi obwodowej chorych na migrenę zaobserwowano podwyższone stężenie receptorów D3 i D4 na limfocytach^(3,18). Za rolę dopaminy w patofizjologii migreny przemawia również zastosowanie w jej leczeniu leków działających antagonistycznie na receptor D2. Wykorzystywane jest przede wszystkim ich działanie przeciwwymiotne, zwłaszcza metoklopramidu, jednak mogą one wykazywać szersze działanie, znoszące również inne objawy^(26,27). W jednym z przeprowadzonych badań stosowano haloperidol dożylnie w czasie napadu migreny. Zaobserwowano ustąpienie bólu głowy u 80% pacjentów otrzymujących lek i tylko u 15% w grupie otrzymującej placebo⁽²⁸⁾.

Melatonina wzmacnia działanie hamujące GABA poprzez potencjalizację odpowiedzi zależnej od receptora GABA-A. Prawdopodobnie układ GABA-ergiczny pośredniczy w działaniu nasennym melatoniny. Melatonina wywiera również wpływ na stężenie wapnia wewnątrzkomórkowego, oddziałując w ten

sposób na zmianę napięcia lub reaktywności naczyń mózgowych. Receptory dla melatoniny zlokalizowano w naczyniach tętniczych mózgu^(29,30). Podejrzewa się również działanie przeciwbólne melatoniny, jednak jego mechanizm nie został dotychczas wyjaśniony⁽³⁰⁾.

W rozważaniach nad patogenezą migreny brana jest pod uwagę funkcja podwzgórza jako ośrodka wpływającego na mechanizmy nocycypcji. W badaniach doświadczalnych przeprowadzonych na zwierzętach głęboka elektryczna stymulacja mózgu w okolicy podwzgórza, podobnie jak okolicy jąder szwu i substancji szarej okołowodociągowej, prowadziła do redukcji doznań bólowych. Objawy poprzedzające wystąpienie napadu migreny, takie jak brak apetytu, nudności, senność i ziewanie mają prawdopodobnie związek z dysfunkcją podwzgórza. Podwzgórze z kolei, w zależności od zmieniających się warunków otoczenia, wywiera wpływ na uwalnianie melatoniny poprzez połączenia z szyszynką. Podwzgórze łączy się także za pomocą szlaków nerwowych z jądrami nerwu trójdzielnego, zwłaszcza z odgrywającym kluczową rolę w mechanizmie transmisji bólu w migrenie – jądrem ogonowym nerwu V. Zaburzenia dotyczące osi siatkówka – podwzgórze – szyszynka odgrywają istotną rolę w patofizjologii migreny i innych samoistnych bólów głowy^(31,32).

Wpływ oświetlenia na występowanie migreny i innych samoistnych bólów głowy był przedmiotem kilku badań prowadzonych w grupach osób zamieszkujących obszary podbiegunowe. Zaobserwowano, że w grupie pacjentów z migreną napady bólu głowy występują częściej podczas lata polarnego w porównaniu z zimą polarną. Tylko w jednym badaniu, przeprowadzonym przez Alstadhauga i współpracowników, wykazano ponadto, że zależność ta występuje zdecydowanie częściej w grupie chorych z migreną z aurą (47%) niż bez aury (17%). W pozostałych kilku badaniach nie dowiedziono istotnej różnicy, porównując te grupy. Sezonowe i okołodobowe zmiany rytmów biologicznych są generowane przede wszystkim przez jądro nadskrzyżowaniowe podwzgórza, a ważnym hormonem w tym szlaku nerwowym jest melatonina. Zależności te mogą dowodzić wpływu melatoniny na częstsze występowanie napadów migreny w czasie lata polarnego, to znaczy wyższy poziom melatoniny podczas nocy polarnej pełni funkcję ochronną. Nie wszystkie badania potwierdzają jednak te spostrzeżenia⁽³³⁻³⁷⁾.

Bóle głowy są często występującym objawem guzów naciekających szyszynkę oraz dużych torbieli tej okolicy. Torbiele szyszynki stanowią częste, zazwyczaj przypadkowe znalezisko w badaniach neuroobrazowych. W badaniu przeprowadzonym przez Sawamurę i wsp., obejmującym analizę ponad 6023 obrazów MR mózgowia, torbiele szyszynki >5 mm wykryto u 1,3% pacjentów, ale w grupie młodych kobiet (21.-30. r.ż.) torbiele występowały nieco częściej (5,8%), co może mieć związek z wpływem żeńskich hormonów płciowych na ich etiologię⁽³⁸⁾. W badaniu przeprowadzonym przez Seifert i wsp. w grupie 51 chorych z torbielami szyszynki u ponad połowy stwierdzono występowanie bólów głowy, z czego więcej niż 50% stanowiła migrena, przy czym w odpowiedniej grupie kontrolnej (pacjenci bez torbieli szyszynki) bóle głowy występowały tylko u 25% badanych, wśród których około 30% miało

migrenę. U pacjentów z torbielami szyszynki bóle głowy występowały istotnie statystycznie częściej niż w grupie kontrolnej, natomiast nie wykazano istotnej różnicy w wielkości torbieli w grupie pacjentów z bólami głowy i bez bólów głowy^(7,39,40). W 2004 roku Peres i wsp. opisali 5 chorych z migreną i torbielami szyszynki wielkości od 8 do 13,5 mm. Dwóch z nich miało rozpoznaną migrenę bez aury, jeden migrenę z aurą i jeden migrenę przewlekłą. Torbiele szyszynki mogą nie być jedynie przypadkowym znaleziskiem u chorych z bólami głowy. Bóle głowy mogą mieć związek z nieprawidłową sekrecją melatoniny w tej grupie pacjentów⁽⁴¹⁾. Nie przeprowadzono dotychczas badań oceniających poziom melatoniny u chorych z torbielami szyszynki⁽⁴⁰⁾. Ponadto połowicze bóle głowy lub bóle okolicy oczodołu z towarzyszącymi zaburzeniami widzenia są okresowo obserwowane u pacjentów po usunięciu szyszynki⁽⁴¹⁾.

ROLA MELATONINY W TERAPII MIGRENY

Jak dotąd istnieją nieliczne doniesienia dotyczące prób zastosowania melatoniny w terapii migreny. W badaniu klinicznym przeprowadzonym przez Peresa i wsp. stosowano 3 mg melatoniny w leczeniu profilaktycznym migreny. Do badania zakwalifikowano ostatecznie tylko 34 osoby, ale aż 64% pacjentów zaobserwowało poprawę w zakresie natężenia dolegliwości bólowych. U 25% pacjentów ustąpienie bólu głowy odnotowano po miesiącu od włączenia leczenia^(30,42). Podobny korzystny efekt stosowania melatoniny w dawce 3 mg przed snem zaobserwowano w badaniu z udziałem 22 dzieci z pierwotnymi bólami głowy, w tym migreną⁽⁴³⁾. W niewielu badaniach klinicznych oceniano korzyści płynące z zastosowania melatoniny u pacjentów w czasie napadu migreny. W badaniu przeprowadzonym przez Claustrata i wsp. na niewielkiej grupie 6 pacjentów stosowano dożylny wlew melatoniny w trakcie stanu migrenowego. Ocenie poddano nocny profil melatoniny oraz badano kinetykę podanej melatoniny. Profil melatoniny był nieprawidłowy u 3 osób z migreną. U większości pacjentów ból głowy ustąpił lub zmniejszył natężenie po kilku godzinach⁽⁴⁴⁾. W randomizowanym dwuośrodkowym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą sprawdzano zastosowanie melatoniny w leczeniu profilaktycznym migreny. Do badania włączono osoby w wieku 18-65 lat z rozpoznaną migreną, z częstością napadów 2-7 miesięcznie. Pacjentom z grupy badanej podawano 2 mg melatoniny o przedłużonym uwalnianiu 1 godzinę przed snem przez 8 tygodni a osobom z grupy kontrolnej – placebo. Oceniano wpływ melatoniny na częstość występowania napadów bólu głowy oraz jakość snu u badanych. Nie wykazano różnic pomiędzy grupą otrzymującą melatoninę i placebo w zakresie częstości napadów bólu głowy⁽⁴⁵⁾. Nie udało się dotychczas jednoznacznie wykazać skuteczności melatoniny w leczeniu migreny, jednak nie budzi wątpliwości jej zastosowanie w leczeniu często współwystępującej z migreną bezsenności⁽⁷⁾.

Wpływ melatoniny na ekspresję komórkowego protoonkogenu należącego do genów wczesnej odpowiedzi komórkowej – *c-Fos*, badano na modelach zwierzęcych w pracy doświadczalnej przeprowadzonej przez Tanuri i wsp. Białko *c-fos* jest markerem funkcjonalnej aktywności neuronów. Ekspresja tego

białka w obrębie jądra ogonowego nerwu trójdzielnego (TNC) ma zastosowanie w badaniu aktywności części czuciowej układu trójdzielnego. Celem doświadczenia była analiza ekspresji *c-Fos* w obrębie TNC aktywowanej podaniem do zbiornika wielkiego mózgu kapsaicyny – substancji stymulującej układ trójdzielno-naczyniowy. Analizę przeprowadzono w kilku grupach szczurów: tylko po podaniu kapsaicyny, dodatkowo po usunięciu szyszynki oraz po podaniu wewnątrztrzewnym melatoniny. Wykazano, że wysoki poziom immunoreaktywnych komórek *c-fos* występował w obrębie TNC w grupie zwierząt poddanych pinealectomii w porównaniu z grupą kontrolną, co może wskazywać na rolę szyszynki w patofizjologii neuronaczyniowych bólów głowy. Ta zależność nie była obserwowana w grupie zwierząt otrzymujących dodatkowo melatoninę wewnątrztrzewnowo⁽⁴⁶⁾.

Trwają badania kliniczne dotyczące zastosowania leków z grupy agonistów melatoniny w terapii migreny i innych samoistnych bólów głowy. Ramelton (TAK-375), selektywny agonista receptora dla melatoniny (MEL1 i MEL2) stosowany jest w leczeniu bezsenności. Obecnie możliwości jego wykorzystania w leczeniu migreny stanowią przedmiot badań. Innym agonistą receptora dla melatoniny jest agomelatyna (S-20098), wykazująca skuteczność w terapii depresji i mająca również potencjalne znaczenie w leczeniu migreny⁽³⁰⁾.

Przeprowadzenie zakrojonych na szeroką skalę, randomizowanych, wielośrodkowych badań jest niezbędne do sformułowania zasad stosowania melatoniny w leczeniu migreny, ustalenia jej optymalnego dawkowania oraz korzyści płynących z takiej terapii dla pacjenta. Dotychczas przeprowadzone badania obejmowały jedynie kilkunastoosobowe grupy pacjentów i były prowadzone w dość krótkim okresie czasu⁽³¹⁾.

PROFIL MELATONINY U PACJENTÓW Z MIGRENA

Pierwsze badania oceniające poziom melatoniny u pacjentów z migreną były prowadzone przez Claustrata i wsp. w 1989 roku. Wykazano w nich niższy poziom tego hormonu w surowicy krwi pobranej o godzinie 23:00 u chorych z migreną w porównaniu z grupą kontrolną. Dodatkowo u pacjentów z migreną i współistniejącą depresją poziom melatoniny był niższy niż w grupie osób z migreną bez współistniejącej depresji⁽⁴⁷⁾. W badaniach Murialdo i wsp. oceniano stężenie melatoniny u pacjentek z migreną w zależności od fazy cyklu miesięczkowego. Zaobserwowano, że w badanej grupie nie występował fizjologiczny wzrost stężenia melatoniny w fazie lutealnej cyklu. Badane stężenie melatoniny w tej grupie było znacznie niższe podczas napadu migreny w porównaniu z okresem międzyna-padowym. Nie odnotowano natomiast związku pomiędzy czasem wystąpienia bólu głowy oraz jego natężeniem a poziomem melatoniny⁽⁴⁸⁾. Peres i wsp. badali dobowy rytm wydzielania melatoniny w grupie chorych z migreną przewlekłą, oznaczając stężenie hormonu w surowicy pomiędzy godziną 19:00 a 7:00. W grupie badanej stwierdzono opóźnienie nocnego szczytu wydzielania melatoniny w porównaniu z grupą kontrolną, a u pacjentów ze współistniejącą dodatkowo bezsennością

poziom melatoniny był najniższy^(7,49,50). Analizowano także wahania poziomu melatoniny w migrenie miesięczkowej. Oznaczono poziom melatoniny w próbkach moczu pobieranych przez całą dobę w grupie kilkunastu pacjentek z migreną miesięczkową oraz w grupie bez bólów głowy. W grupie pacjentek stężenie melatoniny w moczu było znacznie niższe w porównaniu z grupą kontrolną (poziom dzienny i nocny), dodatkowo w grupie pacjentek niższe w czasie napadu migreny w porównaniu z okresem międzyna-padowym⁽⁴⁹⁾. Z kolei w badaniu Claustrata i wsp. ocenie poddano wpływ nocnej ekspozycji na światło na syntezę melatoniny u pacjentek z migreną. Zakwalifikowane do badania osoby były ekspozowane na jasne światło przez pół godziny w nocy, przez pozostałą część nocy pozostawały w ciemności. Wykazano, że zahamowanie wydzielania melatoniny po ekspozycji na światło było znaczniejsze wśród pacjentek z migreną w porównaniu z grupą kontrolną, co może dowodzić występowania u chorych z migreną nadwrażliwości na światło również w okresie międzyna-padowym. Nie stwierdzono różnic w wydzielaniu melatoniny pomiędzy grupami pacjentek z migreną z aurą wzrokową i bez aury, zarówno w podstawowym poziomie melatoniny, jak i stopniu zahamowania jej wydzielania po ekspozycji na światło. Z obserwacji klinicznych wynika, że u osób z migreną nadwrażliwość na światło występuje nie tylko w czasie napadu migreny (fotofobia), lecz także w okresie pomiędzy napadami. Dodatkowo ekspozycja na jasne światło stanowi u niektórych pacjentów czynnik wywołujący napad bólu głowy⁽⁵¹⁾. W badaniu przeprowadzonym na dość licznej grupie – 146 pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą, oznaczano metodą ELISA stężenie metabolitu melatoniny – 6-sulfatoksymelatoniny, w próbkach nocnego moczu pobranych pomiędzy 20:00 a 8:00. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy stężeniem melatoniny w grupie badanej w okresie międzyna-padowym i w grupie bez bólów głowy. Niższe stężenie melatoniny charakteryzowało natomiast grupę pacjentów, u których wystąpił w trakcie oznaczeń napad migreny, w porównaniu z chorymi w okresie między napadami. Nie zaobserwowano również istotnych różnic poziomu melatoniny w grupach pacjentów z migreną z aurą (24%) i bez aury oraz z migreną epizodyczną i przewlekłą.

W jaki sposób można wytłumaczyć występowanie obniżonego stężenia metabolitu melatoniny jedynie w trakcie napadu bólu głowy u pacjentów migreną? Jedna z teorii mówi, że przejściowa dysfunkcja podwzgórza może mieć miejsce tylko w czasie samego napadu migreny i w fazie prodromalnej, dlatego w okresie pomiędzy napadami stężenie melatoniny nie ulega obniżeniu. Można również przyjąć, że wszyscy chorzy z migreną mają wyjściowo obniżony poziom melatoniny, ale u pacjentów w okresie pomiędzy napadami bólu głowy dochodzi do jej kompensacyjnego wzrostu. Te spostrzeżenia przemawiają za rolą podwzgórza w patofizjologii migreny⁽⁵²⁾. Poziom metabolitu melatoniny, 6-sulfatoksymelatoniny, w 12-godzinnej zbiorce moczu prowadzonej pomiędzy 20:00 a 8:00 oznaczano również w grupie pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą oraz innymi zaburzeniami, takimi jak przewlekłe zmęczenie, bezsenność, depresja lub lęk. W badaniu wykazano, że stężenie melatoniny było istotnie statystycznie niższe w grupie

pacjentów z migreną przewlekłą w porównaniu z kontrolą, chociaż nieco obniżony poziom melatoniny obserwowano także w grupie pacjentów z migreną epizodyczną. Nieprawidłowy poziom metabolitu melatoniny występował także w grupie chorych z depresją, przewlekłym zmęczeniem i lękiem⁽⁵³⁾. W badaniu Bruery i wsp. oceniano poziom melatoniny u osób z samoistnymi bólami głowy, z uwzględnieniem faz snu REM, NREM oraz okresu czuwania. Odnotowano nieprawidłowy poziom melatoniny tylko w grupie pacjentów z migreną przewlekłą i przewlekłym bólem głowy typu napięciowego⁽⁵⁴⁾.

PODSUMOWANIE

Patofizjologia migreny, pomimo licznych badań neuroobrazowych, molekularnych i genetycznych, nadal pozostaje do końca niewyjaśniona. Od ponad trzydziestu lat prowadzone są również badania nad rolą melatoniny w patofizjologii migreny. Chociaż istnieje wiele aspektów łączących patofizjologię migreny z sekrecją melatoniny, zależność ta nie została jednoznacznie określona. Zmienne są również wyniki prac oceniających poziom melatoniny u pacjentów z migreną. Zależą one zwykle od charakteru bólu głowy (epizodyczny czy przewlekły) oraz czasu wykonania pomiaru stężenia melatoniny (w trakcie napadu bólu głowy czy w okresie międzynapadowym). Dotychczas jedynie kilka badań klinicznych poświęcono próbom zastosowania melatoniny w terapii migreny, niestety obejmowały one zwykle niewielką liczbę pacjentów oraz były prowadzone w krótkim okresie czasu. Przeprowadzenie zakrojonych na szeroką skalę badań jest niezbędne do sformułowania zasad stosowania melatoniny w leczeniu migreny oraz wyselekcjonowania pacjentów, którym to leczenie przyniesie największe korzyści.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Bigal M.E., Ferrari M., Silberstein S.D. i wsp.: Migraine in the triptan era: lessons from epidemiology, pathophysiology, and clinical science. *Headache* 2009; 49 suppl. 1: S21-S33.
- Stępień A.: Migrena i jej postaci kliniczne. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2009.
- Stępień A.: Bóle głowy. Medical Tribune Polska, Łódź 2008.
- The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *Cephalalgia* 2004; 24 suppl. 1: 24-36.
- Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2006; 40 (supl. 1): 7-119.
- Goadsby P.J., Charbit A.R., Andreou A.P. i wsp.: Neurobiology of migraine. *Neuroscience* 2009; 161: 327-341.
- Peres M.F.: Melatonin, the pineal gland and their implications for headache disorders. *Cephalalgia* 2005; 25: 403-411.
- Lehner M., Hamad A., Płaźnik A.: Regulacja rytmów okołodobowych na przykładzie melatoniny o powolnym uwalnianiu. *Farmakoter. Psych. Neurol.* 2009; 1: 47-66.
- Słowińska-Klencka D., Lewiński A.: Rola melatoniny w fizjologii i patologii człowieka. I. Dobowy rytm wydzielania melatoniny. Znaczenie melatoniny w fizjologii rozrodu. Melatonina a oś podwzgórze – przysadka – kora nadnerczy. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 1993; 47: 209-220.
- Karasek M.: Znaczenie kliniczne melatoniny. *Postępy Nauk Med.* 2007; 10: 395-398.
- Claustrat B., Brun J., Chazot G.: The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med. Rev.* 2005; 9: 11-24.
- Reiter J.R.: Melatonin: clinical relevance. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 17: 273-285.
- Gerdin M.J., Masana M.I., Dubocovich M.L.: Melatonin-mediated regulation of human MT₁ melatonin receptors expressed in mammalian cells. *Biochem. Pharmacol.* 2004; 67: 2023-2030.
- MacKenzie R.S., Melan M.A., Passey D.K., Witt-Enderby P.A.: Dual coupling of MT₁ and MT₂ melatonin receptors to cyclic AMP and phosphoinositide signal transduction cascades and their regulation following melatonin exposure. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 63: 587-595.
- Andrys-Wawrzyniak I., Jablecka A.: Chronobiologia, chronofarmakologia i ich miejsce w medycynie (Część I). *Farmacja Współczesna* 2008; 1: 94-108.
- Lu B.S., Manthena P., Zee P.C.: Zaburzenia rytmu okołodobowego i związane z nimi problemy ze snem. W: Avidan A.Y., Zee P.C. (red.): *Podręcznik medycyny snu*. Wydawnictwo MediPage, Warszawa 2007: 151-182.
- Turek F.W., Dugovic C., Zee P.C.: Current understanding of the circadian clock and clinical implications for neurological disorders. *Arch. Neurol.* 2001; 58: 1781-1787.
- Glaubic-Łątka M., Łątka D., Bury W. i wsp.: Współczesne poglądy na patofizjologię migreny. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2004; 38: 307-313.
- Prusiński A., Roźniecki J.: Tryptany w migrenie – tu i teraz (15 lat od wprowadzenia do terapii). *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005; 39 (supl. 1): 68-77.
- Schwedt T.J.: Serotonin and migraine: the latest developments. *Cephalalgia* 2007; 27: 1301-1307.
- Olesen J., Burstein R., Ashina M., Tfelt-Hansen P.: Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 679-690.
- Olesen J., Ashina M.: Nowe metody leczenia migreny i nowe punkty uchwytu dla leków przeciwmigrenowych. *Neurologia* 2011; 4: 47-60.
- Gupta S., Nahaj S.J., Lee Peterlin B.: Chemical mediators of migraine: preclinical and clinical observations. *Headache* 2011; 51: 1029-1045.
- Lambert G.A.: The lack of peripheral pathology in migraine headache. *Headache* 2010; 50: 895-908.
- Shukla R., Khanna V.K., Vinod P. i wsp.: Platelet dopamine: D2 receptor binding in patients with migraine. *Cephalalgia* 2009; 29: 532-538.
- Akerman S., Goadsby P.J.: Dopamine and migraine: biology and clinical implications. *Cephalalgia* 2007; 27: 1308-1314.
- Gladstone J.P.: Dopamine and migraine: trigeminovascular nociception, genetics and therapeutics. *Cephalalgia* 2007; 27: 1315-1320.
- Honkaniemi J., Liimatainen S., Rainesalo S. i wsp.: Haloperidol in the acute treatment of migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2007; 46: 781-787.
- Dodick D.W., Eross E.J., Parish J.M.: Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache* 2003; 43: 282-292.
- Peres M.F., Masruha M.R., Zukerman E. i wsp.: Potential therapeutic use of melatonin in migraine and other headache disorders. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2006; 15: 367-375.
- Vogler B., Rapoport A.M., Tepper S.J. i wsp.: Role of melatonin in the pathophysiology of migraine. Implications and treatment. *CNS Drugs* 2006; 20: 343-350.
- Deshmukh V.D.: Retino-hypothalamic-pineal hypothesis in the pathophysiology of primary headaches. *Med. Hypotheses* 2006; 66: 1146-1151.

33. Salvesen R., Bekkelund S.I.: Migraine, as compared to other headaches, is worse during midnight-sun summer than during polar night. A questionnaire in an arctic population. *Headache* 2000; 40: 824-829.
34. Alstadhaug K.B., Salvesen R., Bekkelund S.I.: Seasonal variation in migraine. *Cephalalgia* 2005; 25: 811-816.
35. Bekkelund S.I., Lilleng H.: Impact of extreme light exposure during summer season in an arctic area on patients with migraine and chronic paroxysmal hemicrania (CPH). *Cephalalgia* 2006; 26: 1153-1156.
36. Lilleng H., Bekkelund S.: Seasonal variation of migraine in arctic population. *Headache* 2009; 49: 721-725.
37. Denuelle M., Bouloche N., Payoux P.: A PET study of photophobia during spontaneous migraine attacks. *Neurology* 2011; 76: 213-218.
38. Sawamura Y., Ikeda J., Ozawa M. i wsp.: Magnetic resonance images reveal a high incidence of asymptomatic pineal cysts in young women. *Neurosurgery* 1995; 37: 11-16.
39. Seifert C.L., Woeller A., Valet M. i wsp.: Headaches and pineal cyst – a case-control study. *Headache* 2008; 48: 448-452.
40. Evans R.W., Peres M.F.: Headaches and pineal cysts. *Headache* 2010; 50: 666-668.
41. Peres M.F., Zukerman E., Porto P.P. i wsp.: Headaches and pineal cyst: a (more than) coincidental relationship? *Headache* 2004; 44: 929-930.
42. Peres M.F., Zukerman E., Da Cunha Tanuri F. i wsp.: Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology* 2004; 63: 757.
43. Miano S., Parisi P., Pelliccia A. i wsp.: Melatonin to prevent migraine or tension-type headache in children. *J. Neurol. Sci.* 2008; 29: 285-287.
44. Claustrat B., Brun J., Geoffriau M. i wsp.: Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. *Cephalalgia* 1997; 17: 511-517.
45. Alstadhaug K.B., Odeh F., Salvesen R. i wsp.: Prophylaxis of migraine with melatonin. A randomized controlled trial. *Neurology* 2010; 75: 1527-1532.
46. Tanuri F.C., De Lima E., Peres M.F. i wsp.: Melatonin treatment decreases c-fos expression in headache model induced by capsaicin. *J. Headache Pain* 2009; 10: 105-110.
47. Claustrat B., Loisy C., Brun J. i wsp.: Nocturnal plasma melatonin levels in migraine: a preliminary report. *Headache* 1989; 29: 242-245.
48. Murialdo G., Fonzi S., Costelli P. i wsp.: Urinary melatonin excretion throughout the ovarian cycle in menstrually related migraine. *Cephalalgia* 1994; 14: 205-209.
49. Gagnier J.J.: The therapeutic potential of melatonin in migraines and other headache types. *Altern. Med. Rev.* 2001; 6: 383-389.
50. Peres M.F., Sanchez del Rio M., Seabra M.L. i wsp.: Hypothalamic involvement in chronic migraine. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 71: 747-751.
51. Claustrat B., Brun J., Chiquel C. i wsp.: Melatonin secretion is supersensitive to light in migraine. *Cephalalgia* 2004; 24: 128-133.
52. Masruha M.R., De Souza Vieira D.S., Minett T.S. i wsp.: Low urinary 6-sulphatoxymelatonin concentrations in acute migraine. *J. Headache Pain* 2008; 9: 221-224.
53. Masruha M.R., Lin J., De Souza Vieira D.S. i wsp.: Urinary 6-sulphatoxymelatonin levels are depressed in chronic migraine and several comorbidities. *Headache* 2010; 50: 413-419.
54. Bruera O., Sances G., Feston J. i wsp.: Plasma melatonin pattern in chronic and episodic headaches. Evaluation during sleep and waking. *Funct. Neurol.* 2008; 23: 77-81.