A Review on the Structural and Metabolic Biomarkers in Migraine

Fereshteh Dalouchi[1, 2], Fatemeh Moradi[3], Sayed Mostafa Modarres Mousavi[1, 4], Fariba Karimzadeh[5*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[2]Department of Physiology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3]Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[4]Department of Nanobiotechnology, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[5]Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: **13 Sep 2018** ***Revised:*** **15 Oct 2018** ***Accepted:*** **18 Dec 2018**

ABSTRACT

Introduction: Migraine is a neurovascular illness with repeated attacks of modest to intense headache, lasting 4-72 hours and linked to nausea, vomiting, and sensitivity to light and noise. Migraine is often associated with asthma, anxiety, depression, and chronic pain. Recent development in basic and clinical investigations has augmented our grasp of the pathophysiology of these headaches. New drugs and treatment for the improvement of these headaches are emergent. Therefore, biomarkers provide a dynamic and a potent indicator to understanding the spectrum of neurological disease with applications in observational and analytic epidemiology, randomized clinical trials, screening and analysis and forecast. Biomarkers can also reflect the entire spectrum of disease from the earliest manifestations to the terminal stages. ***Conclusion:*** This review discusses the definition and uses of migraine biomarkers, particularly their role in diagnosis, risk stratification and management of disease.

Key words:

1. Migraine Disorders
2. Biomarkers
3. Headache
4. Brain

***Corresponding Author:** Fariba Karimzadeh

E-mail: *kaimzade.f@iums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]

[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]

مروری بر نشانگرهای زیستی ساختاری و متابولیتی در میگرن

فرشته دلوچی[۱،۲]، فاطمه مرادی[۳]، سید مصطفی مدرس موسوی[۱،۴]، فریبا کریم زاده[۵*]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیا، تهران ایران
[۲]گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۳]گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
[۴]گروه نانوبیوتکنولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
[۵]مرکز سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی ایران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۲ شهریور ۱۳۹۷ **اصلاحیه:** ۲۳ مهر ۱۳۹۷ **تاریخ پذیرش:** ۲۷ آذر ۱۳۹۷

چـــــکیده

مقدمه: میگرن یک بیماری عصبی عروقی با حملات مکرر سردرد خفیف تا شدید است و به مدت ۷۲-۴ ساعت طول می‌کشد و با تهوع، استفراغ و حساسیت به نور و صدا همراه است. میگرن اغلب با آسم، اضطراب، افسردگی و درد مزمن همراه است. پیشرفت‌های اخیر در تحقیقات پایه و بالینی به درک ما از پاتوفیزیولوژی این سردردها افزوده است. داروهای جدید و درمان جهت بهبود این سردردها ضروری است. بنابراین نشانگرهای زیستی شاخصی بالقوه و پویا برای درک طیف بیماری‌های عصبی با برنامه‌های کاربردی در اپیدمیولوژی مشاهدات و تحلیل، آزمایش‌های بالینی تصادفی، غربالگری و تجزیه و تحلیل و پیش‌بینی هستند. نشانگرهای زیستی همچنین می‌توانند طیف وسیعی از بیماری را از اولین تظاهرات به مراحل نهایی منعکس کنند. ***نتیجه‌گیری:*** این مقالهٔ مروری در مورد تعریف و استفاده از نشانگرهای زیستی میگرن به‌ویژه نقش آن‌ها در تشخیص، رده‌بندی خطر و مدیریت بیماری بحث می‌کند.

کلید واژه‌ها:
۱. اختلالات میگرنی
۲. نشانگرهای زیستی
۳. سردرد
۴. مغز

* **نویسنده مسئول:** فریبا کریم زاده
آدرس الکترونیکی: *kaimzade.f@iums.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]

[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]

مقدمه

تعریف بیماری

جمعیت زیادی از جهان از سردرد رنج می‌برند، به طور کلی دو نوع سردرد وجود دارد: اولیه و ثانویه؛ رایج‌ترین سردردهای اولیه MA[1] و MO[2] هستند و سردردهایی اولیه‌ای که کمتر رایج هستند شامل: NPDH[3]، TAC[4]، TTH[5] هستند. سردردهایی که به دلیل استفادهٔ بیش از حد انواعی از داروها ایجاد می‌شود، می‌تواند سردردهای اولیه را شدت بخشیده یا تبدیل به سردردهای ثانویه نماید (۱). میگرن سومین اختلال پزشکی رایج در جهان است (۲) و یک اختلال عروقی -عصبی (نورواسکولار) است که با سردردهای یکطرفه تکرارشونده همراه با تهوع، بی اشتهایی، استفراغ، اسهال، نورگریزی[6] و صداگریزی[7] توصیف می‌شود (۴، ۳). درد میگرن در ۶۰ درصد موارد یکطرفه و در ۴۰ درصد دوطرفه است. درد، بیشتر در قسمت‌های پیشانی -گیجگاهی[8] و چشم[9] قبل از گسترش به نواحی آهیانه‌ای[10] و پس‌سری[11] شدیدتر است. هر ناحیه‌ای از سر یا صورت ممکن است تحت تأثیر قرار بگیرد از جمله: ناحیهٔ آهیانه‌ای، فک یا دندان‌های بالا یا پایین، برجستگی گونه و قسمت قدامی گردن (۵). میگرن بدون اورا و با اورا دو نوع کلینیکی عمدهٔ میگرن هستند (۶) با توجه به مطالعات انجام شده، نوع با اورا (MA) یک اختلال نورولوژیک مرکزی موقت است و با نشانه‌هایی مثل اختلال بینایی، پاراستزیای یکطرفه، اختلالات زبانی[12] مشخص می‌شود و تا ۳۰ درصد در جمعیت رایج است (۷). مبتلایان میگرن با اورا ترکیبی از علایمی شامل علایم بصری، حسی، گفتاری و زبان را دارند که هر کدام به طور کامل برگشت‌پذیرند. به‌علاوه حداقل ۲ تا از نشانه‌های: اختلال تکلم[13]، سرگیجه، وزوز گوش، دوبینی، بی‌نظمی حرکات عضلانی[14]، کاهش سطح آگاهی را نیز دارند (۵). میگرن با او را عمدتاً توسط فاکتورهای ژنتیکی توصیف می‌شود (۷) و شدیدترین علایم نورولوژیکی مانند hemiparesis، بخشی از طیف کلینیکی اورا هستند (FHM یا SHM)[15]-(۸).

میگرن بدون اورا (MO) با فاکتورهای محیطی و ژنتیکی مشخص می‌شود (۷). دید دوتایی، بینایی ۲ و ۳ بعدی، درک تغییر وزن و اندازهٔ بدن در بیماران بدون اورا بیشتر از با اورا است (۵). معیارهای تشخیصی برای میگرن بدون اورا شامل: الف) سردردی که حداقل ۲ مورد از این ویژگی‌ها را دارد: محل یکطرفه، خصوصیت پالسی، شدت درد متوسط یا شدید، تشدید شدن با فعالیت فیزیکی معمولی مثل راه رفتن یا بالارفتن از پله، ب) در طول سردرد حداقل یکی از این موارد را دارند: تهوع و استفراغ، فوتوفوبیا یا فونوفوبیا، ج) به اختلال دیگری وابسته نیست (۹). تظاهرات بالینی میگرن تحت تأثیر عوامل تغذیه‌ای و گوارشی نیز قرار می‌گیرد، این عوامل شامل اختلال گوارشی در طول و بین حملات میگرن، افزایش اشتها، افزایش میگرن با چاقی، التهاب سیستمیک و گوارشی همراه شده با میگرن توسط تغذیه، آلرژی‌های غذایی خاص مثل لبنیات و گلوتن هستند (۱۰). مقابله با میگرن از چند طریق امکان‌پذیر است: ۱- از بین بردن سریع و مؤثر علایم ناتوان‌کننده ناشی از حمله شامل درد، فوتوفوبیا، فونوفوبیا، اختلالات گوارشی مانند تهوع و استفراغ و نشانه‌های عصبی مانند اختلالات بینایی یا مشکل حسی -حرکتی یکطرفه (هیچ درمانی برای نوع اورا تاکنون وجود نداشته است) ۲- استفادهٔ مؤثر و مطمئن از عوامل پیشگیری کننده فارماکولوژیکال ۳- راهبردهای غیردارویی مانند مدیریت استرس، عادت‌های غذایی سالم (۱۱).

شیوع بیماری

حدود ده درصد جمعیت غربی و تقریباً ۳ درصد جمعیت ایالت متحده از میگرن مزمن با بیش از ۱۵ روز سردرد در ماه رنج می‌برند. علاوه بر این تخمین زده شده است که میگرن در میان ۴ شرایطی است که سبب سطح بالایی از ناتوانی فردی می‌شود؛ سه اختلال دیگر شامل بیماری روانی حاد، زوال عقل یا دمانس[16] و فلج چهار اندام[17] هستند (۱۱). شیوع میگرن در هر سال ۱۰ درصد می‌باشد و هزینه‌های اجتماعی -اقتصادی سالانه ناشی از آن بالاست (۶). میگرن حدود ۱۵ درصد مردم را در کشورهای در حال توسعه تحت تأثیر قرار می‌دهد و در زنان ۳ برابر بیشتر از مردان است (۸) که هورمون‌های جنسی زنانه نقش مهمی در تعیین خطر میگرن دارند (۱۲). بر اساس فراوانی، میگرن به ۲ نوع تقسیم می‌شود: میگرن اپیزودیک (کمتر از ۱۵ روز سردرد در ماه) و میگرن مزمن (بیش از ۱۵ یا ۱۵ روز سردرد در ماه) -(۴).

عوارض جانبی بیماری

بیماران به طور متوسط یک حمله در هر ماه و ۲۵ درصد حداقل ۲ حمله در هر ماه دارند. بیمارانی با بیش از یک حمله در هر ماه در معرض خطر ابتلا به ضایعات مغزی هستند. میگرن تأثیر عمیقی روی عملکرد

[1] Migraine with aura
[2] Migraine without aura
[3] New persistent daily headache
[4] Trigeminal autonomic cephalalgia
[5] Tension-type headache
[6] Photophobia
[7] Phonophobia
[8] Frontotemporal
[9] Ocular
[10] Parietal
[11] Occipital
[12] Dysphasia
[13] Dysarthria
[14] Ataxia
[15] Familial or sporadic hemiplegic migraine
[16] Dementia
[17] Quadriplegia

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]

کلی و سلامت فرد نه تنها در طول حمله حاد، بلکه در رابطه با انجام کارها، روابط اجتماعی و خانوادگی و موفقیت در امور دارد (۸).

پاتوفیزیولوژی بیماری

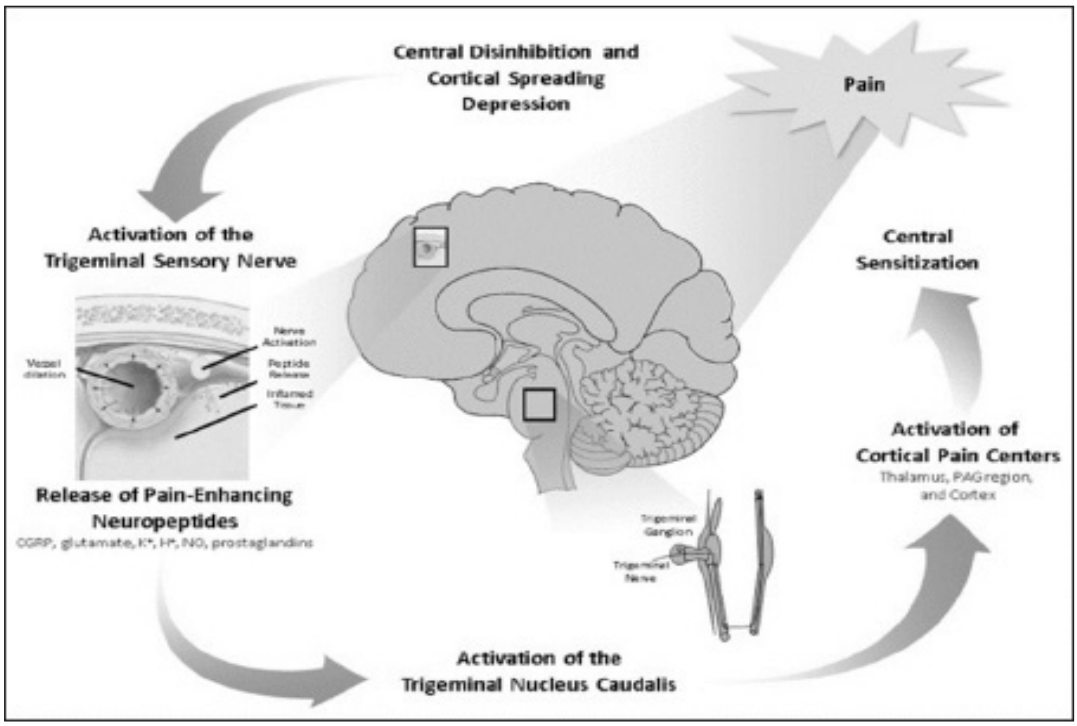
بررسی و شواهد کلینیکی نشان می‌دهد که استرس‌های اولیهٔ زندگی منجر به تغییرات طولانی‌مدتی در سیستم عصبی سمپاتیک و محور HPA[18] می‌شود که مسیر اصلی پاسخ به استرس است و در میگرن مهم هستند. تجربهٔ استرس اولیه همچنین منجر به تضعیف توسعهٔ قشر پیش‌پیشانی[19] چپ، آمیگدال، هیپوکامپ و تمام ساختارهایی که با هم در ارتباطند می‌شود و نقش مهمی در ماتریکس درد ایفاء می‌کنند (۱۳). اولسون و همکاران پیشنهاد کردند که NO نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی سردرد میگرن دارد (۱۵، ۱۴). NO از کاتالیز L-آرژنین توسط ۳ ایزوفرم NO سنتاز: eNOS[20]، nNOS[21] و iNOS[22] تشکیل می‌شود. L-NMMA[23] یک مهارکنندهٔ غیرانتخابی هر سه آنزیم NOS است و سبب کاهش ۶۰ درصد شدت درد در طی حملات حاد میگرنی در یک آزمایش تجربی شده است (۱۶، ۶). آغاز حملات میگرنی شامل یک اتفاق اولیه در سیستم عصبی مرکزی است، شاید مربوط به ترکیبی از تغییرات ژنتیکی در کانال‌های یونی و تغییرات محیطی است (۴، ۳). درد از سر شروع می‌شود و حداقل به وسیلهٔ مسیر سه نورونی منتقل می‌شود. نورون‌های دستهٔ اول آوران‌های دوقطبی هستند که از طریق گانگلیون تری ژمینال از مسیرهای قدامی (صورت/جلوی سر) و از طریق گانگلیون ریشهٔ خلفی در مسیرهای گردنی خلفی (درون جمجمه خلفی/تحتانی) هدایت می‌شوند. در مسیر تری ژمینال، نورون‌های دوقطبی از طریق راه تری ژمینال نخاعی به ساقهٔ مغز تا سطح C2 نزول پیدا می‌کنند و در آنجا آن‌ها همراه با نورون‌های دوقطبی از گانگلیون ریشهٔ خلفی و هر دو سیناپس موجود بر نورون دستهٔ دوم در شاخ خلفی نخاع عبور می‌کنند. مسیرهای دستهٔ دوم از نظر مجازی غیرقابل تمایزند و از چندین مسیر صعود می‌کنند که شامل مسیرهای spinothalamic و trigeminothalamic می‌باشد که هر دو در نهایت در تالاموس علی‌الخصوص هستهٔ VPL[24] برای مسیرهای گردنی و هستهٔ VPM[25] برای مسیرهای تری ژمینال ختم می‌شوند. نورون‌های دستهٔ سوم در نهایت اطلاعات را به قشر حسی -پیکری در لوب آهیانه‌ای منتقل می‌کنند (۱۷).

سردردهای میگرنی معمولاً با فعال شدن فیبرهای آوران حسی از شاخه افتلامیک عصب تری ژمینال آغاز می‌شود. از آنجایی که قشر مغزی بسیاری از بیماران مبتلا به میگرن خیلی تحریک‌پذیر است، اگر منشأ آن از محرک خارجی باشد، فعالیت غیرطبیعی قشر منجر به مهار منتشر شونده (CSD)[26] می‌شود. CSD می‌تواند منجر به آزادسازی مواد مختلف به مایع خارج سلولی مانند گلوتامات، یون K، یون H، نیتریک اکساید، آراشیدونیک اسید و پروستاگلاندین شود. تغییرات در مایع خارج سلولی باعث فعال شدن و حساس شدن TGN[27] می‌شود. با فعال شدن TGN، نوروپپتیدهایی (که در ادامه نقش آن‌ها را بیشتر توضیح خواهیم داد) به وسیلهٔ نورون‌های گانگلیون تری ژمینال آزاد می‌شوند که منجر به التهاب نوروژنیک در سخت شامه می‌شود. به عبارت دیگر اتساع عروق مننژ، اختلال کارکرد اندوتلیال مغزی منجر به از بین رفتن ماست‌سل‌ها و آزادسازی مواد پیش التهابی می‌شود. تحریک غیرطبیعی و مدام سیستم TGN می‌تواند حساسیت مرکزی را تسریع کند. اهمیت نسبی التهاب نوروژنیک و اتساع سخت شامه و حساسیت مرکزی در ایجاد و حفظ درد میگرنی هنوز نامشخص است. داده‌های موجود نشان می‌دهد که فعال شدن آوران‌های TGN در شروع درد میگرن و حساسیت مرکزی نقش دارند (تصویر ۱)-(۱۸).

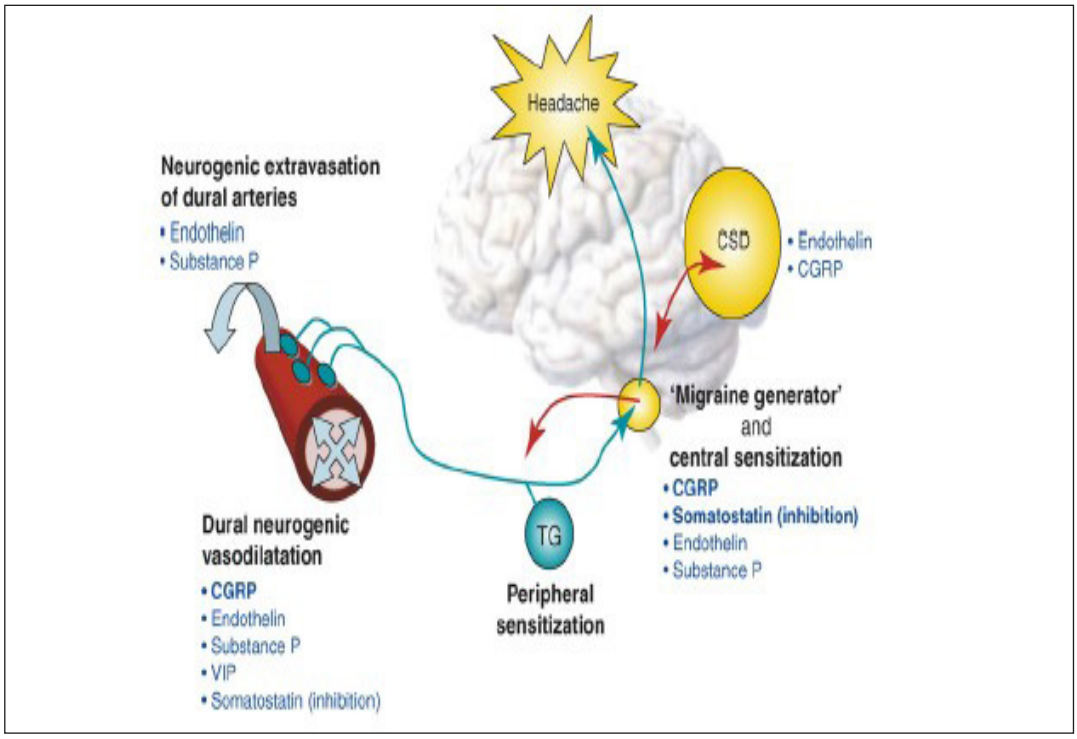
همان طور که اشاره گردید نوروپپتیدها نیز از جمله عوامل مؤثر در پاتوفیزیولوژی میگرن هستند. مطالعات کلینیکی قبلی نشان می‌دهند که اندوتلین و CGRP نقش مهمی در ایجاد و هدایت CSD دارند. اختلال CNS منجر به فعالسازی antidromic گیرنده‌های درد مننژیال به دنبال آزاد شدن نوروپپتیدهای مانند CGRP و مادهٔ P در انتهای محیطی آن گیرنده‌های درد می‌شوند. پپتیدها موجب وازودیلاسیون نوروژنیک سخت شامه، استخراج پروتئین پلاسما و حساسیت گیرندهٔ درد می‌شوند که می‌تواند توسط لیگاندهای گیرنده‌های پپتید تعدیل شود. وازودیلاسیون و حساسیت محیطی به نوبهٔ خود توسط حساسیت سیستم تری ژمینال مرکزی دنبال می‌شود. در حالی که، به‌عنوان مثال CGRP حساسیت نورون‌های مرکزی را تقویت می‌کند، نشان داده شده است که لیگاندهای گیرندهٔ سوماتوستاتین، نورون‌های مرکزی را حساسیت‌زدایی می‌کنند. وازودیلاسیون و آزاد شدن مواد پیش التهابی به نوبهٔ خود سبب حساسیت عصب مرکزی در سیستم تری ژمینال می‌شوند. در نهایت حساسیت تری ژمینال افزایش یافته به‌عنوان سردرد حس می‌شود. مطالعات قبلی به چندین نوروپپتید اشاره می‌کند که در پاتوفیزیولوژی این بیماری نقش دارد که از آن جمله به اثر بخشی کلینیکی آنتاگونیست CGRP اشاره شده است. احتمال می‌رود آنتاگونیست CGRP از طریق مهار وازودیلاسیون و حساسیت مرکزی عمل کند. علاوه بر این، پیشنهاد شده است که آگونیست سوماتوستاتین ممکن است در درمان میگرن از طریق حساسیت‌زدایی نورون‌های ساقهٔ مغز مؤثر باشد (۱۹) -(تصویر ۲).

[18] Hypothalamic-pituitary-adernal
[19] Prefrontal cortex
[20] Endothelial NOS
[21] Neuronal NOS
[22] Inducible NOS
[23] NG-LMonomethyl arginine
[24] Ventral postero-lateral
[25] Ventral postero-medial
[26] Cortical spreading depression
[27] Trigeminal nerve

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]



تصویر ۱- آزادسازی نوروپپتیدها و فعال شدن سیستم عصبی تری ژمینال و ایجاد درد در میگرن. فعالیت غیرطبیعی نورون‌ها ممکن است منجر به مهار منتشر شونده شود از آنجایی که مطالعات نشان می‌دهد که CSD یک رویداد اولیه در فعال شدن سیستم TGN در MA و به طور بالقوه در MO است. CSD سبب آزاد شدن مواد مختلف به مایع خارج سلولی می‌شود و تغییرات مایع خارج سلولی فعال شدن TGN را به دنبال دارد. با فعال شدن TGN نوروپپتیدها آزاد شده و سبب التهاب نوروژنیک در سخت شامه می‌شوند. به دنبال این رویدادها تخریب ماست‌سل‌ها نیز سبب آزاد شدن مواد پیش التهابی می‌شوند (۱۸).



تصویر ۲- نقش نوروپپتید در پاتوفیزیولوژی میگرن. اندوتلین و CGRP نقش مهمی در ایجاد CSD دارند. اختلال CNS سبب فعالسازی گیرنده‌های درد مننژیال به دنبال آزاد شدن نوروپپتیدهای می‌شوند. پپتیدها موجب وازودیلاسیون نوروژنیک سخت شامه و حساسیت گیرندهٔ درد می‌شوند. به‌عنوان مثال CGRP حساسیت نورون‌های مرکزی را تقویت می‌کند. در نهایت حساسیت تری ژمینال افزایش یافته به‌عنوان سردرد حس می‌شود. احتمال می‌رود آنتاگونیست CGRP از طریق مهار وازودیلاسیون و حساسیت مرکزی عمل کند. علاوه بر این، پیشنهاد شده است که آگونیست سوماتوستاتین ممکن است در درمان میگرن از طریق حساسیت زدایی نورون‌های ساقهٔ مغز مؤثر باشد (۱۹).

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]

ابن سینا معتقد بود که میگرن می‌تواند از چندین منبع حاصل شود شامل: استخوان جمجمه و پارانشیمال درونی، غشای زیر جمجمه (سخت شامه)، رسیدن مواد از محل دردناک یا از شریان‌ها و عروق خارجی (کرانیال خارجی)، مننژها و مغز (نرم شامه). او اظهار داشت که آخرین علت درد در عضلات گیجگاهی[28] است. در حال حاضر، ما می‌دانیم که برخی وقایع در قشر مغز شامل پوست سر، سخت شامه و قاعدهٔ جمجمه می‌توانند روی وقوع میگرن اثر بگذارند. به‌علاوه برخی موادی که از شریان‌ها می‌آیند مانند نیتریک اکساید یا CGRP می‌توانند حملات میگرن را تحریک کنند (۲۰).

درمان بیماری

توسعهٔ درمانی برای درمان میگرن قبلاً به دلیل کمبود نشانگرهای زیستی و مدل‌های حیوانی نادر بود. این وضعیت به طور چشمگیری در دههٔ گذشته دچار تغییر شد که در طی آن مولکول‌های پیام‌رسانی متعددی دخیل بوده و مدارات میگرنی بسیاری روشن شده‌اند (۶). آگونیست گیرندهٔ سروتونین که تمایل بالایی برای گیرنده‌های 5-HT1D و 5-HT1B دارند و مابقی (با تمایلات متغیر) آگونیست گیرندهٔ 5-HT1F از جمله درمان‌های پیشنهادی برای میگرن هستند. گیرنده‌های 5-HT1D و 5-HT1F روی پایانهٔ مرکزی و محیطی نورون‌های تری ژمینال حسی قرار گرفته‌اند و هیچ عملکرد تنگ کنندگی عروقی ندارند. آن‌ها پایانهٔ نورون‌ها را هیپرپلاریزه می‌کنند و از این طریق از ایمپالس‌های تری ژمینال جلوگیری می‌کنند (۱۶، ۶).

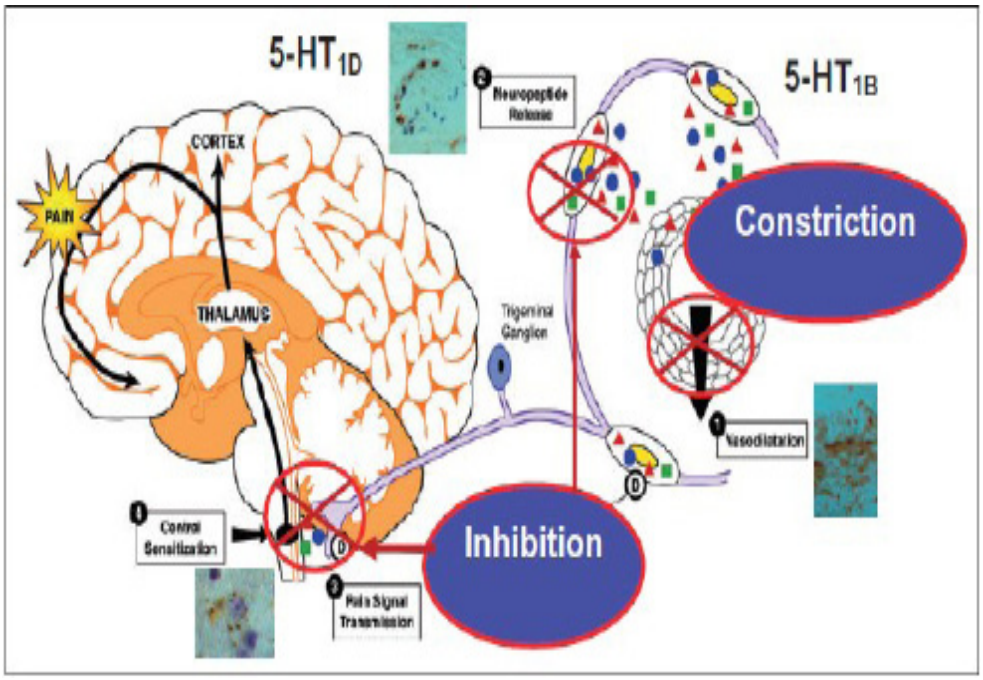
تصویر ۳ مکان‌های کلیدی عملکرد اجرایی آگونیست 5-HT1B/1D عامل ضد میگرن را نشان می‌دهد.

اول مکانیسم عروقی عمل می‌کند. 5-HT1B/1D به صورت انتخابی عروق خونی خارج مغز داخل جمجمه تولیدکنندهٔ درد را از طریق عمل مستقیم گیرندهٔ 5-HT1B روی عضلهٔ صاف عروق منقبض می‌کند. این اثر وازودیلاسیون را معکوس می‌کند بنابراین فعالیت عصبی حسی تری ژمینال در طول میگرن را کاهش می‌دهد.

دوم، یک مکانیسم نوروژنیک در گیرندهٔ 5-HT1D است. 5-HT1B/1D عصب تری ژمینال محیطی را مهار می‌کند و از آزاد شدن نوروپپتیدها از پایانهٔ محیطی فعال شده جلوگیری می‌کند بنابراین اثر بالقوهٔ پپتیدها به‌خصوص CGRP را حذف می‌کند.

سوم، یک مکانیزم مرکزی گیرندهٔ 5-HT1D در هستهٔ تری ژمینال حسی ساقهٔ مغز است. 5-HT1B/1D با نفوذ مغزی آزاد شدن ناقلین عصبی[29] را از پایانهٔ مرکزی عصب تری ژمینال فعال شده مهار می‌کند. این عمل انتقال درد را از ساختار جمجمه مختل می‌کند در غیر این صورت عبور از طریق این دستگاه رله کنندهٔ مرکزی درد اتفاق می‌افتد (۲۱) -(تصویر ۳).

بیماران مبتلا به میگرن ممکن است حساسیت بالایی به محرک دوپامینرژیک داشته باشند بنابراین بلاک دوپامینرژیک یکی دیگر از راهکارهای درمانی است. استرسورهای فیزیولوژیک غیرطبیعی (مثل استرس‌های احساسی، تغییرات سریع در تعادل هورمون‌های جنسی



تصویر ۳- عمل کلیدی 5-HT1B/1D: ۱- تنگی عروق از طریق عمل در گیرندهٔ 5-HT1B روی عضلهٔ صاف عروق خونی مننژیال، ۲- مهار عصب حسی پری واسکولار تری ژمینال، جلوگیری از آزاد شدن نوروپپتید (CGRP) وازواکتیو از طریق فعالیت در گیرندهٔ 5-HT1D ، ۳- مهار انتقال سیگنال درد هسته‌های دمی تری ژمینال ساقهٔ مغز، توسط جلوگیری از آزاد شدن ناقل عصبی حسی از طریق فعالیت روی گیرندهٔ 5-HT1D روی پایانهٔ عصبی تری ژمینال مرکزی (۲۵).

[28] Temporal
[29] Neurotransmitter

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]

زنانه، آسیب به سر) آستانهٔ فایرینگ نورون‌ها را کاهش می‌دهد (۱۱). داروهای ضد التهابی حاوی ایبوبروفن، ناپروکسن سدیم، آسپرین و استامینوفن انتخاب مناسبی برای اولین درمان هستند. به‌علاوه تریپتان‌هایی که برای جمعیت اطفال مورد استفاده قرار گرفته است حاوی ریزاتریپتان، آلموتریپتان، اسپری بینی زولمیتریپتان و ترکیب سدیم ناپروکسن/سوماتریپتان هستند (۲۲). راهبرد برای درمان میگرن شامل درمان اپیوئیدی به‌عنوان یک درمان ردهٔ دوم یا سوم است (۲۳). سایر انتخاب‌های درمانی شامل داروهای خوراکی، بلاک عصبی با بی‌حسی موضعی یا کورتیکوئید و تنظیم عصبی[30] هستند (۲۴).

نشانگرهای زیستی

واژهٔ نشانگر زیستی[31] برای نخستین بار توسط مؤسسهٔ ملی بهداشت آمریکا در سال ۱۹۸۰ به کار برده شد (۲۶). نشانگرهای زیستی یک روش جدید در پزشکی هستند که به‌عنوان یک مشخصهٔ شاخص فرایند بیولوژیک معمولی، فرایند پاتولوژیک یا پاسخ‌های فارماکولوژیک را به واسطهٔ درمانی یا دیگر واسطه‌های بهداشتی اندازه‌گیری و بررسی می‌کند همچنین توالی ژنی RNA/DNA خاص، تعیین آنتی‌بادی‌ها و اندازه‌گیری متابولیت‌های آلی را شناسایی می‌کند (۲۸، ۲۷). برای مثال فشار خون یک نشانگر زیستی برای خطر سکته و سطح گلوکز یک نشانگر زیستی برای بیماران مبتلا به دیابت است همچنین سطح کلسترول برای تعیین خطر بیماری‌های قلبی -عروقی استفاده می‌شود (۲۹). برای سیستم عصبی از خون، مایع مغزی -نخاعی، عضله، عصب، پوست و ادرار برای افزایش اطلاعات از مغز در شرایط سالم و ناسالم استفاده شده است. این ابزارها و تکنولوژی‌ها به طور مستقیم روی اندازه‌گیری عوامل بیولوژیک (مثل خون یا مایع مغزی -نخاعی) یا توسط عکسبرداری مغز برای اندازه‌گیری تغییراتی در ترکیبات و عملکرد و ساختار سیستم عصبی عمل می‌کنند. نشانگرهای زیستی بر اساس توالی حوادث از "Exposure" به "Disease" طبقه‌بندی می‌شوند. " نشانگرهای زیستی Exposure"، برای پیش‌بینی خطر و برای فراهم کردن ارتباطی بین exposures خارجی و dosimetry داخلی استفاده می‌شوند. "نشانگرهای زیستی Disease" در غربالگری، شناسایی و بررسی پیشرفت بیماری به کار می‌روند (۳۱، ۳۰). علاوه بر این نشانگرهای زیستی می‌توانند برای توسعهٔ بیشتر دارو استفاده شوند که بنابراین نتیجهٔ درمانی و سلامت را افزایش می‌دهند (۲۹). یک نشانگر زیستی خوب بایستی بیش از ۸۰ درصد اختصاصیت و نیز در همان سطح (بیش از ۸۰) حساسیت داشته باشد. نقش نشانگرهای زیستی تنها شناسایی نیست، آن‌ها همچنین پتانسیل پیش‌بینی یا نقش در توسعهٔ درمان جدید را نیز دارند (۳۲).

خمیازه کشیدن بیش از حد یک شاخص به خوبی شناخته شدهٔ میگرن است که با تغییرات سریع خلق و خو و خستگی همراه است (۳۳). مطالعات در ۱۹۸۰ و در اواسط ۱۹۹۰ نشان داد که ارتباط قدرتمندی بین تغییرات جریان خون و سردرد وجود ندارد اما در عوض مطالعات تصویربرداری نشان داد که رویدادهای بالادست در ساقهٔ مغز به نام MG[32] منجر به آبشاری در درد میگرنی می‌شود (۳۴). نشانگرهای زیستی معتبر میگرن، به‌ویژه نشانگرهای زیستی ژنتیکی، امکان پیش‌بینی استعداد ابتلا به بیماری و شدت آن را فراهم می‌کنند (۳۵). از آنجا که کشف نشانگرهای زیستی برای تشخیص، پیش آگاهی و درمان بیماری‌ها مهم است ما در این مطالعهٔ مروری سعی بر آن داریم که به معرفی انواع نشانگر زیستی شناخته شده در تشخیص و درمان بیماری میگرن بپردازیم.

مطالعات از پایگاه های اطلاعاتی PubMed (http://www.ncbi.nih.gov/PubMed)، nature (https://www.nature.com)، springer (http://link.springer.com)، Google Scholar و sciencedirect با استفاده از کلید واژه‌های "میگرن"، "سردرد"، "بیومارکر" بررسی شدند. مقالات اکثراً از سال ۲۰۰۰ به بعد بودند.

نشانگرهای زیستی به‌عنوان یک درمان ضد میگرن جدید قابل استفاده هستند (۱۸). شناسایی نشانگرهای زیستی می‌تواند به کشف فرایندهای پاتولوژیک درگیر در میگرن، به آزمایشات تشخیصی یا راهبردهای درمانی جدید کمک کند (۳۶). نشانگرهای زیستی میگرن شامل پلاسما، مایع مغزی -نخاعی و ژنتیکی هستند (جدول ۱).

از آنجایی که میگرن یک بیماری عصبی با حملات سردرد، حساسیت به بینایی، شنوایی، بویایی، محرک‌های سوماتوسنسوری، حالت تهوع و استفراغ است؛ قرار گرفتن در معرض محرک‌های حسی مانند بو، محرک بینایی و صدا معمولاً باعث حملات میگرنی می‌شوند. fMRI[33] برای بررسی مکانیسم‌هایی که منجر به حساسیت بیش از حد حسی میگرن می‌شوند توسط اندازه‌گیری پاسخ مغزی به محرک‌های بینایی، بویایی و محرک‌های پوستی دردناک مورد استفاده قرار می‌گیرد. شناسایی مکانیسم‌هایی که منجر به افزایش حساسیت حسی میگرن و حملات میگرن در پاسخ به محرک‌های حسی می‌شوند می‌توانند به بهبود درک اختلالات عصبی در میگرن کمک کند و اهداف جدیدی را برای پیشگیری از میگرن فراهم کند. بنابراین نشانگرهای زیستی fMRI می‌توانند پاسخ‌های اولیه را به درمان پیشگیرانه فراهم کند. از آنجایی که میگرن اساساً یک اختلال عملکرد مغزی است، مطالعات fMRI مغزی برای مطالعهٔ مکانیسم‌های اساسی میگرن استفاده می‌شوند (۳۸، ۳۷).

[30] Neuromodulation
[31] Biomarkers
[32] Migraine generator
[33] Functional MRI

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]

جدول ۱- طبقه‌بندی نشانگرهای زیستی پلاسما و CSF در میگرن: ⬆ افزایش در میگرن. ⬇ کاهش در میگرن.

نشانگرهای زیستی			میگرن
پلاسما -۱	التهابی ۱-۱	۱-۱-۱ CRP	⬆
		۱-۱-۲ TNF-α	⬆
		۱-۱-۳ IL-6	⬆
		۱-۱-۴ IL-1β	⬆
		۱-۱-۵ IL-10	⬇
		۱-۱-۶ TGF-β	⬆
		۱-۱-۷ Adiponectin	⬇
		۱-۱-۸ Lipids	⬆except HDL
	ترومبوز و لخته ۱-۲	۱-۲-۱ Platelet	unknown
		۱-۲-۲ vWF	⬆
		۱-۲-۳ Fibrinogen	⬆
		۱-۲-۴ tPA	⬇
		۱-۲-۵ HC	⬆
	فعالیت و اختلال عملکرد اندوتلیال ۱-۳	۱-۳-۱ EMP	⬆
		۱-۳-۲ ADMA	⬆
		۱-۳-۳ Pro-BNP	⬆
		۱-۳-۴ Oxidative stress	⬆
مایع مغزی-نخاعی (CSF) -۲	۲-۱ Glutamate		⬆
	۲-۲ β-EP		⬇
	۲-۳ CGRP		⬆
	۲-۴ NGF		⬆
	۲-۵ HC		⬆
	۲-۶ GABA		⬆

نشانگرهای زیستی پلاسمایی میگرن

نشانگرهای زیستی پلاسمایی به نشانگرهای زیستی التهابی، نشانگرهای زیستی ترومبوز و لخته، نشانگرهای زیستی فعالسازی و اختلال اندوتلیال تقسیم می‌شوند که هر کدام حاوی زیر گروه‌هایی هستند (۳۹).

نشانگرهای زیستی التهابی

CRP[34]: پروتئینی است که به طور عمده از بافت چربی و کبد در واکنش به استرس التهابی آزاد می‌شود و در ایمنی میزبان دخیل است. از سوی دیگر، واکنش آن با گیرندهٔ FC[35] منجر به ایجاد سایتوکین‌های پیش التهابی می‌شود. با توجه به مطالعات انجام شده، سطح CRP خون در بیماران مبتلا به میگرن به‌خصوص زنان و میگرن با اورا افزایش می‌یابد (۳۹، ۱۸، ۱۳).

سایتوکین‌ها: به‌عنوان پروتئین‌های کوچکی هستند که توسط نوروپپتیدهای تحریک کننده‌ای که در میگرن درگیر هستند، آزاد می‌شوند. بنابراین سطح سرمی آن‌ها در حملات میگرنی افزایش می‌یابد (۳۹) به طور نمونه:

TNF-α[36]: به‌عنوان یک سایتوکین پیش التهابی نقش کلیدی در تنظیم سلول‌های ایمنی دارد و همچنین در تشکیل لخته، متابولیسم لیپیدها، تکثیر سلول و آپوپتوز دخالت دارد که به دنبال حملات میگرنی در پلاسما افزایش می‌یابد (۳۹، ۱۸، ۱۳).

IL-6[37]: یک سایتوکین تولید شده در محل آسیب و التهاب بافتی است که در ۲ ساعت اولیه پس از شروع حملهٔ MO افزایش می‌یابد (۳۹، ۱۸، ۱۳).

IL-1β[38]: از ماکروفاژها و مونوسیت‌ها آزاد می‌شود و یک افزایش سطح سرمی IL-1β در بیماران مبتلا به میگرن نسبت به کنترل وجود دارد (۳۹، ۱۸).

IL-10[39]: به‌عنوان یک سایتوکین ضد التهابی شناخته می‌شود و سنتز سایتوکین‌های پیش التهابی مانند IL-1β، IL-6 و TNF-α را مهار می‌کند. بنابراین سطح سرمی پایینی از IL-10 در بیماران میگرنی نسبت به کنترل وجود دارد و این سبب افزایش تولید سایتوکین‌های پیش التهابی می‌شود (۳۹، ۱۸).

TGF-β1[40]: یک سایتوکین پیش التهابی چند عملکردی است که باعث کنترل رشد سلول، تحرک، تمایز و آپوپتوز می‌شود و نقش مهمی در ایجاد رگ‌های خونی و عملکرد سیستم ایمنی دارد (۳۹، ۱۸). سطح TGF-β1 در بیماران میگرن در مقایسه با کنترل افزایش می‌یابد (۱۳)، اما تفاوتی در سطح آن بین میگرن با اورا و بدون اورا وجود ندارد. خستگی و فقدان انرژی در طول میگرن به علت افزایش سطح TGF-β1 است (۴۰).

[34] C-reactive protein
[35] Fragment of crystallizable
[36] Tumor necrosis factor alpha
[37] Interleukin-6
[38] Interleukin-1β
[39] Interleukin-10
[40] Transforming growth factor beta 1

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]

آدیپونکتین: از بافت چربی آزاد می‌شود و یک سایتوکین ضد التهابی مانند IL-10 است که بیان سایتوکین‌های پیش التهابی را مهار می‌کند. نقش مهمی در تنظیم هموستاز گلوکز و دیگر فرایندهای متابولیک دارد و همراه با چاقی و BMI است (۱۳، ۳۹).

لیپید: تحقیقات نشان می‌دهد که بین کلسترول بالا و میگرن رابطه وجود دارد. علاوه بر کلسترول کل، شواهدی وجود دارد که بالا رفتن دیگر ساب تایپ‌های لیپید مانند تری گلیسیرید، LDL-c[41]، LDL-c اکسید شده و همچنین کاهش در HDL-c[42] ضد التهابی در افراد مبتلا به میگرن دیده می‌شود (۳۹، ۴۱).

نشانگرهای زیستی ترومبوز و لخته

فعالسازی پلاکت: پلاکت‌ها مسئول انتقال سروتونین خون، تنظیم کنندهٔ فعالیت عروق[43] و حساسیت به درد هستند. پلاکت‌ها برای تجمع یافتن هنگام قرارگیری در معرض آسیب به اندوتلیال و شرایط تنش برشی[44] بالا فعال می‌شوند. عملکرد پلاکت‌ها در طول و بین حملات میگرن افزایش می‌یابد (۳۹، ۴۲).

vWF[45]: گیرنده‌های گلیکوپروتئینی پلاکت IIb/IIa را فعال می‌کند و باعث ایجاد چسبندگی و تجمع پلاکت‌ها می‌شود. سطح vWF در افراد مبتلا به میگرن با سابقهٔ قبلی سکته بالاتر از بدون سکته است. به‌علاوه در هر دو گروه مبتلا به میگرن (با سابقهٔ قبلی سکته و بدون سکته) سطح vWF نسبت به گروه کنترل بیشتر است (۱۳، ۱۸، ۳۹، ۴۲).

فیبرینوژن: یک گلیکوپروتئین تولید شده توسط کبد است که در هموستاز اولیه و تجمع پلاکت‌ها درگیر است. اگرچه نتایج متفاوتی در مطالعات متعدد از سطح فیبرینوژن خون وجود دارد، اما نتایج نهایی بر این اساس است که میزان فیبرینوژن در میگرن به‌خصوص در زنان افزایش می‌یابد (۳۹).

tPA[46]: یک آنزیم سرین پروتئازی درگیر در شکستن لخته‌ها است و پلاسمینوژن را به پلاسمین کاتالیز می‌کند. سطح tPA در MO کاهش می‌یابد (۱۸، ۳۹، ۴۲).

HC[47]: هموسیستئین یک متابولیت آمینواسید متیونین است که خطر ابتلا به بیماری‌های عروقی و ترومبوز را افزایش می‌دهد. سطح هموسیستئین در بیماران مبتلا به میگرن در مقایسه با کنترل بالاست (۱۸، ۳۹، ۴۲).

نشانگرهای زیستی فعالیت و اختلال عملکرد اندوتلیال

از آنجایی که اندوتلیوم یک اندام متابولیک و اندوکرین فعال است که مقدار زیادی از مواد را تولید می‌کند و گیرنده‌های مختلف را القاء می‌کند، بنابراین نقش مهمی در بیماریزایی[48] میگرن دارد (۳۹).

EMP[49]: میکروپارتیکل‌ها، وزیکول‌های کوچک آزاد شده از غشای سلول به جریان خون در پاسخ به محرک‌های مختلف هستند. EMP ها در گردش خون، نشانگرهای زیستی جدید اختلال عملکرد اندوتلیال هستند. آن‌ها سایتوکین‌ها را آزاد می‌کنند و لکوسیت‌ها را به سطح اندوتلیوم فرا می‌خوانند، بنابراین منجر به توسعهٔ التهاب و ترومبوز می‌شود. از سوی دیگر، آن‌ها می‌توانند NOS را به‌عنوان یک فاکتور گشاد کنندهٔ عروق، مهار کنند. مطالعات نشان می‌دهد که سطح EMP در MA بالاتر است (۳۹).

ADMA[50]: یک مهار کنندهٔ اندوژن NOS است، بنابراین در استرس اکسیداتیو، ED، آتروسکلروز و بیماری قلبی-عروقی درگیر است. غلظت ADMA در میگرن نسبت به کنترل بالاتر است (۳۹).

Pro-BNP[51]: یک نوروهورمون قلبی ترشح شده از بطن‌ها در پاسخ به توسعهٔ حجم و فشار بیش از حد است که می‌تواند سیستم عصبی سمپاتیک و همچنین سیستم رنین -آنژیوتانسن -آلدسترون را مهار کند. نتایج نشان می‌دهد که سطح Pro-BNP در میگرن نسبت به کنترل بالاتر است (۳۹).

استرس اکسیداتیو: سطح رادیکال‌های آزاد در افراد مبتلا به میگرن افزایش می‌یابد بنابراین استرس اکسیداتیو توسط رادیکال‌های آزاد ایجاد می‌شود و نقش مهمی در بیماریزایی میگرن ایفاء می‌کند (۴۳، ۴۲).

در خلاصه، نشانگرهای زیستی پلاسمایی میگرن به‌خصوص MA، سطح NOx پایین بود و فعالیت vWF، IL-6، TGF-β1، TNF-α، hsCRP و آنتی‌ژن tPA و استرس اکسیداتیو بالا است (۱۳).

نشانگرهای زیستی مایع مغزی -نخاعی میگرن

CSF[52] تغییرات بیوشیمیایی در مغز را منعکس می‌کند بنابراین می‌تواند سبب اختلالات مغزی شود. از ۶۲ ترکیب خاص اندازه‌گیری شده در CSF بیماران مبتلا به میگرن، به غلظت‌های مهم گلوتامات، β اندورفین، CGRP[53]، HC، NGF[54] و گابا اشاره می‌شود (۳۶). البته تفاوتی بین نشانگرهای زیستی CSF در میگرن، سردردهای خوشه‌ای[55]، سردردهای تنشی[56]، سردردهای

41 Low-density lipoprotein cholesterol
42 High-density lipoprotein cholesterol
43 Vasoactivity
44 Shear stress
45 Von willebrand factor
46 Tissue plasminogen activator
47 Homocysteine
48 Pathogenicity
49 Endothelial microparticle
50 Asymmetric dimethylarginine
51 Pro-brain natruretic peptide
52 Cerebrospinal fluid
53 Calcitonin gene-related peptide
54 Nerve growth factor
55 Cluster headache
56 Tension-type headeache

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]

تنشی حاد[57] و دردهای عصبی تری ژمینال وجود دارد که در جدول ۲ به آن‌ها اشاره می‌شود (۴۴).

جدول ۲- M: میگرن. CH: سردرد خوشه‌ای. TH: سردرد تنشی. CTH: سردرد تنشی حاد. CM: میگرن حاد. C: کنترل. =C: بیانگر این است که با گروه کنترل تفاوتی ندارد. ⬆ و ⬇ به ترتیب بیانگر افزایش و کاهش در مقایسه با کنترل هستند (۴۴).

	M	CH	TH	CTH	CM
Glutamate	⬆				
β-EP	⬇	=C		=C	⬇
CGRP	⬆				
NGF	⬆				
GABA	⬆		=C		

گلوتامات: یک ناقل عصبی تحریکی در CNS است و منجر به تحریک‌پذیری بیش از حد در میگرن می‌شود بنابراین غلظت گلوتامات در CSF بیماران میگرنی بالاتر است (۳۶، ۴۴).

گابا: یکی از نشانگرهای زیستی میگرن در CSF گاباست. گابا یک ناقل عصبی مهاری در CNS است و یک تنظیم‌کنندهٔ مهم تعادل بین تحریک و مهار در مغز است. بررسی‌ها نشان داد که سطح گابای مغز به طور قابل توجهی در افراد مبتلا به میگرن در مقایسه با کنترل بالاتر است و نشان می‌دهد که گابا عامل تشخیصی خوبی برای میگرن است. درد توسط گابا مدوله می‌شود، بنابراین هر تغییری در درد ممکن است با تغییر در سطح گابا همراه باشد. حساسیت CNS در میگرن نیز به صورت تئوری با سطح گابا لینک می‌شود. نظر به اینکه یک مکانیسم پاتوفیزیولوژیک پیشنهادی برای میگرن است. فرض بر این است که عدم تعادل تحریک -مهار کورتیکال در میگرن منجر به سر درد و دیگر نشانه‌ها می‌شود. گابا نقش مهمی در این عدم تعادل دارد. بنابراین افزایش سطح گابا همراه با افزایش درد و نشانه‌های حساسیت مرکزی در میگرن است (۴۵).

β اندورفین: غلظت آن CSF در بیمارن مبتلا به میگرن کاهش می‌یابد و علت اینکه درد مزمن بیماران کاهش می‌یابد، فعالیت ضد درد β اندورفین است (۳۶، ۴۴).

CGRP: ۲ ایزوفرم دارد: a-CGRP در CNS و PNS و B-CGRP در پایانهٔ عصبی روده‌ای (۴۶، ۴۷). CGRP به‌عنوان یک فاکتور برای فعالسازی و حساسیت گیرنده‌های درد محیطی مننژیال است که سبب درد میگرنی می‌شود. غلظت CGRP در CSF بیماران مبتلا به میگرن افزایش می‌یابد (۳۶، ۴۸).

NGF: یک فاکتور رشد است که می‌تواند سبب افزایش درد[58] از طریق تخریب ماست‌سل‌ها شود بنابراین غلظتش در CSF بیمارن میگرن افزایش می‌یابد (۳۶، ۴۴).

هموسیستئین (HC): غلظت HC کل در CSF به طور قابل توجهی برای هر دو بیماران MA (۴۱ درصد) و بیماران MO (۳۷ درصد) در مقایسه با گروه کنترل افزایش می‌یابد (۴۹).

نشانگرهای زیستی ژنتیکی میگرن

نشانگرهای زیستی ژنتیکی، تغییرات ژنتیکی (جهش یا پلی‌مورفیسم) هستند که نقشی در پیش‌بینی استعداد ابتلا به بیماری، نتیجهٔ بیماری و یا پاسخ به درمان دارند. مطالعات روی جهش در ۳ ژن مختلف که مسئول FHM[59] که یک ساب تایپ مونوژنیک میگرن با اورا است، اجرا شد. جهش‌های FHM به‌عنوان نشانگرهای زیستی ژنتیکی واضح در میگرن هستند. ژن CACNA1A، FHM1 است که زیرواحدهای ایجادکنندهٔ منفذ Cav2.1 کانال کلسیم نوع P/Q نورونی را کد می‌کند. جهش‌های بدمعنی یا تغییرمعنی[60] در این ژن در حدود ۷۵-۵۰ درصد خانواده‌های FHM یافت می‌شود. FHM2 توسط جهش در ژن ATP1A2 روی 1q23 ایجاد می‌شود. این ژن زیر واحد a2 پمپ سدیم -پتاسیم را کد می‌کند. یک خانوادهٔ توصیف شده که در آن یک جهش در ژن ATP1A2 نه تنها با FHM، بلکه با BFIC[61] نیز همراه است. ژن SCN1A، FHM3 است و روی 2q24 قرار می‌گیرد. این ژن زیرواحد a1 کانال سدیمی دریچه‌دار وابسته به ولتاژ نورونی Nav1.1 را کد می‌کند. منطقهٔ CACVA1A به نظر می‌رسد در MO و MA درگیر باشد. تغییرات بدمعنی ATP1A2 در MO و MA یافت شده است. بنابراین جهش‌های ATP1A2 در موارد نادر می‌توانند با انواع رایج میگرن همراه باشد (۵۲-۵۰).

تغییرات در سطح بیان mRNA ژن‌های افراد برای شناسایی نشانگرهای زیستی و پاتوفیزیولوژی میگرن استفاده می‌شوند. به‌عنوان مثال بیان ۱۵ ژن بین بیماران میگرن و کنترل‌های سالم متفاوت است. آنالیز دقیق‌تر وقایع مولکولی مربوط به این محصولات ژنی به احتمال زیاد منجر به درک بهتر مکانیسم پاتوفیزیولوژیک میگرن می‌شود. در میان این ۱۵ ژن، α-fodrin به طور فراوان در مغز بیان می‌شود، چندین نوع از نورون‌ها نیز حاوی این پروتئین اسکلت سلولی هستند. α-fodrin سریعاً توسط پروتئازهای عصبی فعال شده با کلسیم، کالپاین‌ها، کسپازها یا MMP ها[62] کلیواژ می‌شوند. بیان α-fodrin تحت شرایط استرس‌زا مانند ایسکمی یا سکته افزایش می‌یابد. MMP ها در افراد مبتلا به میگرن و مدل‌های حیوانی CSD افزایش می‌یابد از آنجایی که MMP ها α-fodrin را کاتالیز می‌کنند بنابراین بیان α-fodrin در مبتلایان میگرن

[57] Chronic tension-type headeache
[58] Hyperalgesia
[59] Familial hemiplegic migraine
[60] Missense mutations
[61] Benign familial infantile convulsions
[62] Matrix metalloproteinases

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]

افزایش می‌یابد. به‌علاوه اختلال عملکرد اندوتلیال به‌عنوان یک علت پاتوفیزیولوژیک میگرن است، پلی‌مورفیسم حذف ژن ACE[63] ممکن است منجر به اختلال عملکرد اندوتلیال و افزایش حساسیت به حملات میگرن می‌شود. پلی‌مورفیسم حذف ژن ACE در بیماران میگرن شایع است و مهار ACE می‌تواند در جلوگیری از میگرن مؤثر باشد (۵۳) بنابراین سطح ACE و MMP در افراد مبتلا به میگرن افزایش می‌یابد و نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی میگرن به‌عنوان نشانگر زیستی ایفاء می‌کند (۵۴، ۵۵).

نشانگرهای زیستی درمانی

CGRP: همان طور که گفته شد سطح CGRP در میگرن بالاست. نتایج نشان داد که درمان میگرن با ریزاتریپتان، با هر سطحی از CGRP، درمان مؤثری است و ریزاتریپتان آن را به سطح پایه بر می‌گرداند (۱۸). همچنین آنتاگونیست‌های BIBN ، CGRP ۴۰۹۶ BS، در درمان میگرن حاد، ۶ ساعت بعد از شروع حمله مفید است. BIBN 4096 BS تمایل بالایی برای گیرندهٔ CGRP انسان دارد (۵۶).

PG[64]: سطح پروستاگلاندین در طول حملات میگرن قاعدگی و در مایع قاعدگی زنان مبتلا به دیسمنوره، افزایش می‌یابد. درمان با سوماتریپتان و ناپروکسن سدیم از سطح افزایش یافته PG هایی مانند PGD2، PGF2 و PGE2 در هر ۲ یا ۴ ساعت جلوگیری می‌کند اما نمی‌تواند افزایش در TXA2 را مهار کند (۱۸).

تریپتان: از طریق آگونیست‌های گیرندهٔ 5-HT عمل می‌کند. تریپتان آزادسازی پپتید وازواکتیو را از نورون‌های تری ژمینال پری واسکولار، مهار می‌کند و به این ترتیب یک اثر ضد التهابی از طریق فعالیت در گیرندهٔ 5-HT1D پیش‌سیناپسی روی نورون‌های تری ژمینال دارد (۱۸). تجویز تریپتان‌ها (آگونیست‌های گیرندهٔ 5-HT1B/1D) سبب می‌شود که سر درد کاهش یابد و سطح CGRP به طبیعی برسد (۳، ۴).

SP[65]: گیرنده‌ای به نام NK1 دارد. به طور گسترده در فیبرهای عصبی تری ژمینال بیان می‌شود. SP می‌تواند درد را به مناطق مختلف PNS و CNS انتقال دهد، بنابراین یک آنتاگونیست گیرندهٔ NK1 برای جلوگیری و درمان میگرن استفاده می‌شود (۴۶، ۴۷).

نتیجه‌گیری

تعداد و تنوع نشانگرهای زیستی ژنتیکی در میگرن بسیار محدود است بنابراین از اهمیت کمتری برخوردار هستند (۵۰). سرم و پلاسما هر دو جزئی از خون هستند، پلاسما مایعی است که در آن سلول‌های خونی مختلف معلق هستند و سرم مایعی بدون فاکتورهای انعقاد خون یا سلول‌های خونی است. به طور مشابه پلاسما و سرم از خون به واسطهٔ سانتریفیوژ، یکی قبل از انعقاد و دیگری بعد از اینکه خون کاملاً منعقد شد، گرفته می‌شوند. پلاسما قسمت مایع خون است که سلول‌های RBC، WBC و پلاکت‌ها در آن هستند و سرم بخش مایع خون بدون فاکتورهای انعقاد یا سلول‌های خونی است از آنجایی که پروتئین‌ها از سرم حذف می‌شوند بنابراین بسته به نوع تحقیق پلاسما به جای سرم برای بررسی نشانگرهای زیستی به کار گرفته می‌شود (۵۷). از بین نشانگرهای زیستی پلاسما، نشانگرهای زیستی سایتوکینی به علت تنوع و تعداد از اهمیت ویژه‌ای برخوردار بوده‌اند. نشانگرهای زیستی سایتوکین و لخته شدن فقط به طور مستقیم در عروق درگیر بودند. از آنجایی که میگرن با اورا در آزادسازی سایتوکین‌های التهابی درگیر است و با فعال شدن اندوتلیوم در نتیجه منجر به ایسکمی ناشی از ترومبوز و در نهایت میگرن با اورا و ایسکمی می‌شود. بنابراین نشانگرهای زیستی التهابی و لخته شدن در تشخیص و پیشگیری میگرن و خطر سکته حائز اهمیت است (۳۹، ۵۸). نقش نشانگرهای زیستی پلاسما در جهت راهی برای پیشگیری از سکته در مبتلایان میگرن، از جمله استفاده برای جلوگیری از میگرن، ترمیم اندوتلیال عروق، مهار تجمع پلاکت‌ها و التهاب حائز اهمیت است (۴۲). علی‌رغم مفید بودن آشکار کاربرد نشانگرهای زیستی پلاسما و همچنین سهولت به دست آمدن آن‌ها از بیماران، اما تاکنون نتایج آن قابل اهتمام نبوده است. در مقابل پیشرفت قابل توجهی در نشانگرهای زیستی CSF ایجاد شده است (۵۹، ۵۷).

CSF مایع اطراف CNS است و بیشترین نشانگر مایع قابل دسترس پاتولوژی مغز است. تغییرات متابولیتی مغز ممکن است درCSF منعکس شود زیرا CSF در تماس مستقیم با CNS است. هیچ یک از نشانگرهای زیستی پروتئینی/پپتیدی یا مجموعهٔ نشانگرهای زیستی پلاسما تاکنون موفق به تشخیص اختلالات عصبی در مقایسه با CSF نشده‌اند در حالی که بررسی‌ها نشان داد که نشانگرهای زیستی CSF در میگرن از دیگر سردردها و اختلالات عصبی متفاوت است (۵۷). عملکرد مؤثر نشانگرهای زیستی CSF در تمایز بین اختلالات عصبی نشان می‌دهد که تغییرات خاص آن‌ها می‌تواند حتی در مرحلهٔ بروز اولیهٔ علایم، تشخیص داده شود (۶۰). بدین ترتیب می‌توان ازعان داشت که حساسیت و اختصاصیت نشانگر زیستی CSF، برخلاف نشانگر زیستی پلاسما، بیشتر از ۸۵-۸۰ درصد است (۶۰، ۵۷). بنابراین CSF معتبرترین منبع برای نشانگرهای زیستی میگرن است. به‌علاوه نوسانات و تغییرات فیزیولوژیکی CSF در مقایسه با خون، بزاق، ادرار حداقل است (۴۴).

[63] Angiotensin-converting enzyme
[64] Prostaglandins
[65] Substance P

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]
[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]

منابع

1. Beres SJ, Liu GT. New advancements in migraine assessment and treatment. Advances in Ophthalmology and Optometry. 2016; 1(1): 249-60.

2. Goadsby P, Schoenen J, Ferrari M, Silberstein S, Dodick D. Towards a definition of intractable headache for use in clinical practice and trials. Cephalalgia. 2006; 26(9): 1168-70.

3. Edvinsson L, Villalón CM, MaassenVan Den Brink A. Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. Pharmacol Ther. 2012; 136(3): 319-33.

4. Pascual J. CGRP antibodies: the holy grail for migraine prevention? Lancet Neurol. 2015; 14(11): 1066-7.

5. EvANs RW. The clinical features of migraine with and without aura. Pract Neurol. 2014; 13: 26-32.

6. Olesen J, Ashina M. Emerging migraine treatments and drug targets. Trends Pharmacol Sci. 2011; 32(6): 352-9.

7. Zagami AS. Pathophysiology of migraine and tension-type headache. Curr Opin Neurol. 1994; 7(3): 272-7.

8. Wessman M, Terwindt GM, Kaunisto MA, Palotie A, Ophoff RA. Migraine: a complex genetic disorder. Lancet Neurol. 2007; 6(6): 521-32.

9. Ligthart L, Boomsma DI, Martin NG, Stubbe JH, Nyholt DR. Migraine with aura and migraine without aura are not distinct entities: further evidence from a large dutch population study. Twin Res Hum Genet. 2006; 9(1): 54-63.

10. Finkel AG, Yerry JA, Mann JD. Dietary considerations in migraine management: does a consistent diet improve migraine? Curr Pain Headache Rep. 2013; 17(11): 373. doi: 10.1007/s11916-013-0373-4.

11. Ramadan NM, Buchanan TM. New and future migraine therapy. Pharmacol Ther. 2006; 112(1): 199-212.

12. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. Lancet Neurol. 2017; 16(1): 76-87.

13. Tietjen GE, Khubchandani J, Herial NA, Shah K. Adverse childhood experiences are associated with migraine and vascular biomarkers. Headache. 2012; 52(6): 920-9.

14. Van der Schueren BJ, Verbrugge FH, Verbesselt R, Hecken AV, Depré M, de Hoon JN. No arguments for increased endothelial nitric oxide synthase activity in migraine based on peripheral biomarkers. Cephalalgia. 2010; 30(11): 1354-65.

15. Kokavec A. Migraine: A disorder of metabolism? Med Hypotheses. 2016; 97: 117-30.

16. Salmito MC, Duarte JA, Morganti LOG, Brandão PVC, Nakao BH, Villa TR, et al. Prophylactic treatment of vestibular migraine. Braz J Otorhinolaryngol. 2017; 83(4): 404-10.

17. Benoit DP. An introduction to migraine pathophysiology. Tech Reg Anesth Pain Manag. 2009; 13(1): 5-8.

18. Durham P, Papapetropoulos S. Biomarkers associated with migraine and their potential role in migraine management. Headache. 2013; 53(8): 1262-77.

19. Just S, Arndt K, Weiser T, Doods H. Pathophysiology of migraine: a role for neuropeptides. Drug discovery today: Disease Mechanisms. 2006; 3(3): 327-33.

20. Zargaran A, Borhani-Haghighi A, Faridi P, Daneshamouz S, Mohagheghzadeh A. A review on the management of migraine in the avicenna's canon of medicine. Neurol Sci. 2016; 37(3): 471-8.

21. Hargreaves R, Shepheard S. Pathophysiology of migraine-new insights. Can J Neurol Sci. 1999; 26(3): 12-9.

22. Kacperski J, Hershey AD . Newly approved agents for the treatment and prevention of pediatric migraine. CNS Drugs. 2016; 30(9): 837-44.

23. Stone MT, Weed V, Kulich RJ. Opioid treatment of migraine: Risk factors and behavioral issues. Curr Pain Headache Rep. 2016; 20(9): 51. doi: 10.1007/s11916-016-0581-9.

24. May A, Schulte LH. Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. Nat Rev Neurol. 2016; 12(8): 455-64.

25. Hargreaves RJ, Lines CR, Rapoport AM, Ho TW, Sheftell FD. Ten years of rizatriptan: from development to clinical science and future directions. Headache. 2009; 49: S3-S20.

26. Aronson JK. Biomarkers and surrogate endpoints. Br J Clin Pharmacol. 2005; 59(5): 491-4.

27. Vaughan L. Biomarkers in acute medicine. Medicine. 2013; 41(3): 136-41.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]

[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]

28. Tanaka T, Tanaka M, Tanaka T, Ishigamori R. Biomarkers for colorectal cancer. Int J Mol Sci. 2010; 11(9): 3209-25.

29. McCormick T, Martin K, Hehenberger M. The evolving role of biomarkers: Focusing on patients from research to clinical practice. IBM Global Business Services. 2007.

30. Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. Neuro Rx. 2004; 1(2): 182-8.

31. Gârban Z, Avacovici A, Gârban G, Ghibu G, Velciov AB, Pop CI. Biomarkers: theoretical aspects and applicative peculiarities note i. general characteristics of biomarkers. Agroalimentary Process Technol. 2005; 11: 139-46.

32. Polivka J, Krakorova K, Peterka M, Topolcan O. Current status of biomarker research in neurology. EPMA Journal. 2016; 7(1): 14. doi: 10.1186/s13167-016-0063-5.

33. Dahlem MA, Kurths J, Ferrari MD, Aihara K, Scheffer M, May A. Understanding migraine using dynamic network biomarkers. Cephalalgia. 2015; 35(7): 627-30.

34. Dahlem M, Rode S, May A, Fujiwara N, Hirata Y, Aihara K, et al. Towards dynamical network biomarkers in neuromodulation of episodic migraine. Translational Neuroscience. 2013; 4(3): 282-94.

35. Kondratieva N, Azimova J, Skorobogatykh K, Sergeev A, Naumova E, Kokaeva Z, et al. Biomarkers of migraine: Part 1–Genetic markers. J Neurol Sci. 2016; 369: 63-76.

36. van Dongen RM, Zielman R, Noga M, Dekkers OM, Hankemeier T, van den Maagdenberg AM, et al. Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: a systematic review and meta-analysis. Cephalalgia. 2017; 37(1): 49-63.

37. Schwedt TJ, Chiang C-C, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. The Lancet Neurology. 2015; 14(1): 81-91.

38. Wang M, Su J, Zhang J, Zhao Y, Yao Q, Zhang Q, et al. Visual cortex and cerebellum hyperactivation during negative emotion picture stimuli in migraine patients. Sci Rep. 2017; 7: 41919. doi: 10.1038/srep41919.

39. Tietjen GE, Khubchandani J. Vascular biomarkers in migraine. Cephalalgia. 2015; 35(2): 95-117.

40. Ishizaki K, Takeshima T, Fukuhara Y, Araki H, Nakaso K, Kusumi M, et al. Increased plasma transforming growth factor-β1 in migraine. Headache. 2005; 45(9): 1224-8.

41. Kurth T, Ridker P, Buring J. Migraine and biomarkers of cardiovascular disease in women. Cephalalgia. 2008; 28(1): 49-56.

42. Tietjen GE, Herial NA, White L, Utley C, Kosmyna JM, Khuder SA. Migraine and biomarkers of endothelial activation in young women. Stroke. 2009; 40(9): 2977-82.

43. Yilmaz N, Aydin O, Yegin A, Tiltak A, Eren E. Increased levels of total oxidant status and decreased activity of arylesterase in migraineurs. Clin Biochem. 2011; 44(10-11): 832-7.

44. Harrington MG. Cerebrospinal fluid biomarkers in primary headache disorders. Headache. 2006; 46(7): 1075-87.

45. Aguila M-ER, Rebbeck T, Leaver AM, Lagopoulos J, Brennan PC, Hübscher M, et al. The association between clinical characteristics of migraine and brain GABA levels: an exploratory study. J Pain. 2016; 17(10): 1058-67.

46. Tajti J, Szok D, Majláth Z, Tuka B, Csáti A, Vécsei L. Migraine and neuropeptides. Neuropeptides. 2015; 52: 19-30.

47. Matesanz F, Fedetz M, Barrionuevo C, Karaky M, Catalá-Rabasa A, Potenciano V, et al. A splice variant in the ACSL5 gene relates migraine with fatty acid activation in mitochondria. E Eur J Hum Genet. 2016; 24(11): 1572-7.

48. Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. Neurology. 2013; 81(14): 1191-6.

49. Isobe C, Terayama Y. A remarkable increase in total homocysteine concentrations in the CSF of migraine patients with aura. Headache. 2010; 50(10): 1561-9.

50. De Vries B, Haan J, Frants RR, Van den Maagdenberg AM, Ferrari MD. Genetic biomarkers for migraine. Headache. 2006; 46(7): 1059-68.

51. Fernandez F, Colson N, Griffiths LR. Pharmacogenetics of migraine: genetic variants and their potential role in migraine therapy. Pharmacogenomics. 2007; 8(6): 609-22.

52. De Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AM. Molecular genetics of migraine. Hum Genet. 2009; 126(1): 115-32.

53. Hershey AD. Genetics of migraine headache in

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]

[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]

children. Current Pain and Headache Reports. 2007; 11(5): 390-5.

54. Nagata E, Hattori H, Kato M, Ogasawara S, Suzuki S, Shibata M, et al. Identification of biomarkers associated with migraine with aura. Neurosci Res. 2009; 64(1): 104-10.

55. Imamura K, Takeshima T, Fusayasu E, Nakashima K. Increased plasma matrix metalloproteinase-9 levels in migraineurs. Headache. 2008; 48(1): 135-9.

56. Olesen J, Diener H-C, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, et al. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. N Engl J Med. 2004; 350(11): 1104-10.

57. Aluise CD, Sowell RA, Butterfield DA. Peptides and proteins in plasma and cerebrospinal fluid as biomarkers for the prediction, diagnosis, and monitoring of therapeutic efficacy of Alzheimer's disease. Biochim Biophys Acta. 2008; 1782(10): 549-58.

58. Ceylan M, Bayraktutan OF, Becel S, Atis Ö, Yalcin A, Kotan D. Serum levels of pentraxin-3 and other inflammatory biomarkers in migraine: association with migraine characteristics. Cephalalgia. 2016; 36(6): 518-25.

59. Gonzalez-Cuyar LF, Sonnen JA, Montine KS, Keene CD, Montine TJ. Role of cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in the diagnosis of neurodegenerative disorders and mild cognitive impairment. Curr Neurol Neurosci Rep. 2011; 11(5): 455-63.

60. Szalárdy L, Zádori D, Klivényi P, Vécsei L. The role of cerebrospinal fluid biomarkers in the evolution of diagnostic criteria in Alzheimer's disease: Shortcomings in prodromal diagnosis. J Alzheimers Dis. 2016; 53(2): 373-92.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2025-07-01]

[DOI: 10.29252/shefa.7.1.63]