بررسی رابطه حملات حاد سردرد میگرنی با تغییرات ترشح پرولاکتین سرم

دکتر بهناز صدیقی[1]، دکتر محمودرضا دهقانی[1]

خلاصه

سابقه و هدف : با توجه به شایع بودن دردهای میگرنی و اهمیت اطلاع از پاتوژنز ایجاد آن و بر مبنای این نظریه که آیا می توان از پرولاکتین به عنوان یک مارک برای تشخیص افتراق تشنج واقعی از کاذب استفاده کرد. و به منظور تعیین رابطه حملات حاد سردرد میگرنی با تغییرات ترشح پرولاکتین این تحقیق بر روی مراجعه کنندگان به مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان انجام گرفت.

مواد و روشها : تحقیق به روش همگروهی بر روی ۲۰ نفر با تشخیص قطعی میگرن و ۲۰ نفر مبتلا به سردرد غیرمیگرنی بر اساس HIS انجام گرفت. سطح پرولاکتین خون قبل از حمله و بدون درد و مصرف دارو با آزمون hpRL-ELISA ونیز در زمان حمله حاد بررسی و مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته ها : از ۴۰ نفر مورد بررسی در دو گروه ۲۰ نفره، میزان پرولاکتین در مبتلایان به میگرن از ۳/۷ ±۵/۳ به ۲/۴ ±۴/۴ و در گروه شاهد از ۲/۹ ±۵/۷ به ۳/۴ ±۵/۴ کاهش یافت. که میزان این شاخص در قبل وبعد و حتی تغییرات آن در ۲ گروه به لحاظ آماری معنی دار نبود.

نتیجه گیری و توصیه ها: پرولاکتین سرم در حمله حاد سردرد میگرنی افزایش نمی یابد ، انجام تحقیق برای بررسی افزایش فعالیت دوپامینرژیک به عنوان یک بخش کلیدی پاتوفیزیولوژیک میگرن را توصیه می نماید.

واژگان کلیدی : سردرد میگرنی ، سردرد تنشی ، پرولاکتین

۱-دانشگاه علوم پزشکی کرمان – گروه مغز و اعصاب

مقدمه

پرولاکتین پلی پپتیدی است متشکل از حدود ۲۰۰ آمینواسید است که ازقسمت قدامی هیپوفیز ترشح می شود میزان ترشح پرولاکتین تحت تاثیر عوامل مختلف فیزیولوژیک (خواب ، استرس ، فعالیت ، حاملگی ، مقاربت ، تحریک نوک پستان) و پاتولوژیک مانند ادنوم هیپوفیز ، هیپوتیرویدیسم اولیه ، نارسایی کلیه ، بیماریهای هیپوتالاموس و همچنین مصرف داروهایی از قبیل فنوتیازین ها ، بوتیروفنون ها ، مورفین ، استروژن ، رزرپین و متیل دوپا متغیر می باشد(۲). میزان ترشح پرولاکتین بعد از همه انواع تشنجات ژنرالیزه شامل تشنج تونیک ، کلونیک ، و تشنج پارشیل کمپلکس (CPS) افزایش می یابد اما در انواع ابسنس در نوع میوکلونوس بالا نمی رود که این مساله مفیدترین آزمون تشخیصی در جهت افتراق تشنج واقعی از تشنج کاذب می باشد (پرولاکتین درتشنج واقعی افزایش می یابد) (۷). طی مطالعات انجام گرفته نشان داده شده که تغییرات اندوکرینی مذکور در ارتباط با فعالیت فیزیکی در تشنج نمی باشد (۲). با توجه به نظریه های جدید مطرح شده در مورد پاتوفیزیولوژی میگرن که اساس سردردها را به تحلیه های نورونی در هسته های درو سال رافه نسبت داده اند (۲) چیزی مشابه تخلیه های نورونی که در تشنج با توجه به منابع اطلاعاتی موجود در دسترس دراین رابطه مطالعه و بررسی انجام نشده است و چنانچه این ارتباط تایید شود هم به عنوان آزمون تشخیصی در سردردهای میگرن می تواند به کار رفته و هم دریچه ای به سوی تایید پاتوفیزلوژی اولیه عصبی ایجاد کننده سردرد میگرن خواهد بود. به منظور تعیین رابطه حملات حاد سردرد میگرنی با تغییرات ترشح پرولاکتین این تحقیق بر روی مراجعه کنندگان به درمانگاه و اورژانس اعصاب مرکز پزشکی شماره ۲ دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام گرفت.

مواد و روش ها

تحقیق به روش همگروهی بر روی۲۰ مورد از موارد شناخته شده میگرن و ۲۰ مورد از افراد مبتلا به سردرد غیرمیگرنی مورد مطالعه قرارگرفتند. تشخیص نوع سردرد بر اساس معیارهای انجمن بین المللی سردرد IHS بوده است (۳). با توجه به سن وقوع میگرن که در خانم ها مصادف با سن باروری و در نتیجه همراه با تغییرات ایجادی در پرولاکتین سرم در چرخه باروری می باشد ، نمونه ای از میان مردان از جهات دیگر سالم ، مبتلا به میگرن یا سردرد غیرمیگرنی انتخاب و با رضایت بیمار وارد مطالعه شده اند.

به منظور حذف تاثیر احتمالی درمان دارویی بر سطح پرولاکتین ، هر ٤٠ نفر از نظر مصرف داروی احتمالی با یکدیگر هماهنگ شدند. با توجه به این که در یک فرد طبیعی ، غلظت پرولاکتین سرم تغییرات کمی در نمونه های پشت سرهم (به جز خواب) دارا می باشد (۵،۹) یک نمونه پرولاکتین سرم پایه از بیمار در زمانی که کاملا آرام و بدون درد باشد ، گرفته شده و از بیمار درخواست شده که هر زمانی که دچار حمله سردرد تیپیک شد جهت گرفتن نمونه مراجعه نماید. قبل از تزریق هر نوع دارویی در شدت حمله، نمونه خون از بیمار گرفته شده و پرولاکتین سرم با قبل از حمله مقایسه شد. به عنوان گروه شاهد مطالعه مذکور، ۲۰ بیمار مرد مبتلا به سردرد از نوع تنشی Tension که مطابق با معیارهای انجمن بین المللی سردرد (۳) تشخیص آنها داده شده است و به درمانگاه اعصاب و یا مطب خصوصی نورولوژیست مراجعه نموده

اند انتخاب شدو سعی گردید در این که تا حد امکان شرایط سنی ودیگر شرایط گروه بیماران مورد مطالعه و گروه شاهد با یکدیگر همخوانی داشته باشد و نمونه پرولاکتین سرم پایه از آنها در حالت آرام و بدون درد و در زمان بروز سردرد تنشی قبل از مصرف هر نوع دارویی گرفته شده است. بیمارانی در گروه شاهد که تحت درمان دارویی خاصی (از جمله داروهای ضدافسردگی) بوده اند ، از مطالعه حذف گردیده اند.

بعد از انجام نمونه گیری ، نمونه ها به آزمایشگاه ارسال و بعد از جدا نمودن سرم در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری شده اند. میزان پرولاکتین خون توسط تست HPRL-Elisa و با حساسیت ۱μg/l اندازه گیری شده و سپس میزان پرولاکتین سرم در دو نوبت یعنی قبل از سردرد و هنگام سردرد باهم مقایسه گردیدند.

جهت تجزیه و تحلیل داده ها از شاخص های مرکزی و پراکندگی و آزمون t زوج و t دو نمونه ای استفاده شده است.

یافته ها

در کل ٤٠ بیمار بررسی شده سطح پرولاکتین سرم قبل از سردرد ۳/۳μg/l ±۵/۵ بود که تعداد سطح پرولاکتین در زمان سردرد کاهش نشان می داد و میزان آن μg/l ۳/۰±٤/۹ بود. این میزان کاهش ۰/٦ واحد و یا حدود ۱۰/۹ درصد به لحاظ آماری معنی دار نبود.

اختلاف سطح پرولاکتین هنگام سردرد و در حالت بدون سردرد (قبل از سردرد)۲/۸μg/l ±۰/۵ می باشد اما در مقایسه بین دو گروه با سردرد میگرنی و سردردهای تنشی میزان پرولاکتین سرم قبل از سردرد در گروه آزمون μg/l ۳/۷ ±۵/۳ و در گروه شاهد ۲/۹μg/l ± ۵/۷ بود که در گروه شاهد ، سطح پرولاکتین در حالت بدون درد بالاتر است که این اختلاف سطح پرولاکتین از لحاظ آماری معنی دار نبود.

در مقایسه سطح پرولاکتین خون در هنگام سردرد نیز اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد به طوری که در گروه آزمون ۲/٤μg/l ±٤/٤ و در گروه شاهد ۳/٤μg/l ±٥/٤ بود.

اختلاف بین سطح پرولاکتین سرم در حالت معمول و هنگام حمله حاد سردرد در گروه آزمون ۳/۲μg/l ±۰/۸٤ و در گروه شاهد ۲/٤μg/l ±۰/۲۵ می باشد که اما این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار نبود.

بحث

تحقیق نشان داد که تغییرات پرولاکتین سرم در حمله حاد سردردهای میگرنی افزایش نمی یابد . علیرغم تحقیقات وسیعی که در زمینه پاتوژنز اولیه ایجاد سردرد میگرنی انجام شده است هنوز واقعه اولیه نورونی که منجر به بروز سردرد می شود به تایید نرسیده است از جمله آخرین نظریه های مطروح، نظریه Neurovascular Ping Pong با تاکید بر روی سیستم تری ژمووواسکولار می باشد که در واقع مدلی است که مغز را به عروق خونی متصل می کند که علاوه بر مسیر معمول اورتودرومیک انتقال ایمپالس های حسی از طریق الیاف حسی عصب تری ژمو ، انتقال آنتی درومیک به معنای انتقال در جهت مخالف آکسون حسی را مطرح می کند و در واقع مسیری برای نزول ایمپالس ها از کورتکس ومراکز بالاتر CNS به عروق خونی کرانیال فراهم می نماید. بر طبق این نظریه بروز حمله میگرن ناشی از تاثیرات نزولی مراکز بالاتر بر سیستم تری ژمینال است که منجر به

بروز التهاب نوروژنیک در عروق خونی می گردد که به نوبه خود ایمپالس های درد به مغز فرستاده شده و سردرد ایجاد می شود (۱).

آنچه که به صورت راز همچنان باقی مانده است این است که چگونه انتهای سانترال اکسون تری ژمینال به وسیله مغز تحریک شده و چطور **Migraine cascade** به حرکت در می آید؟

یکی از مکانیسم هایی که موردتوجه بوده است وجود مرکز تولید پاتوژنز در ساقه مغز می باشد که مشاهده شده تحریک الکتریکی نزدیک نورون های درو سال رافه توانسته است منجر به بروز سردردهای مشابه میگرن گردد که فعالیت این سلولها در زمان خواب متوقف شده و خواب میگرن را برطرف می کند (۲) که این نظریه تکامل نظریه قدیمی **liveing** در سال ۱۸۷۳ می باشد که تشابه بین میگرن و تشنج را بر اساس بروز تخلیه های مغزی یا طوفان عصبی بدیهی می دانسته است (۲).

این نظریه همراه با وجود این واقعیت درمانی که داروهای ضدتشنج (به خصوص سدیم و الپروات و فین توین) در پیش گیری از میگرن جایگاه ویژه ای دارند واز طرفی، این دانسته که از جمله مفیدترین آزمون های تشخیصی برای افتراق تشنج واقعی از کاذب، بالارفتن پرولاکتین سرم بعد از حمله تشنجی می باشد (۷)، منجر به آفرینش ایده انجام این مطالعه در بررسی وجود تشابه بین میگرن و تشنج گردید که آزمون پاراکلینیک نامبرده می تواند به عنوان یک شاخص بررسی شباهت مورد استفاده قرار گیرد.

همان طوری که گفته شد مشاهده گردید که نه تنها پرولاکتین سرم در حمله حاد سردرد میگرنی افزایش نمی یابد که کاهش می یابد ، هر چند که از لحاظ آماری این کاهش معنی دار نسبت و لیکن با توجه به مقدار **P** موجود محتمل است که با افزایش تعداد نمونه به نتیجه معنی داری رسید. توجیهی که در این مورد می تواند وجود داشته باشد برگشت به مکانیسم های مطرح در پاتوفیزیولوژی اولیه میگرن می باشد: از جمله مکانیسم های مرکزی که ممکن است و دخیل باشند دیس فونکسیون بیوکمیکال است (۱). توجه بالینی علمی اخیر در میگرن بر روی نقش پاتوفیزیولوژیک **5-HT** (۵-هیدروکسی تریپتامین) و نوروپپتیدها متمرکز شده است در حالی که سیستم دوپامینرژیک هم به نظر می رسد که نقش مهم و کمتر شناخته شده ای در این اختلال بازی می کند (۱۰)، در حقیقت، یک افزایش حساسیت دوپامینرژیک در افراد مبتلا به میگرن وجود دارد ، بالاتر بودن حساسیت رسپتوری دوپامینرژیک در افراد مبتلا به میگرن در مطالعات نورواندوکرینولوژیک تایید شده است به عنوان مثال و با توجه به این که ترشح پرولاکتین با عوامل هیپوتالامیک به خصوص دوپامین کنترل می شود ، تغییرات ماهیانه در کنترل ترشح پرولاکتین موجود در میگرنی ها متفاوت از کنترل می باشد (۸) و در مطالعه دیگر مهار ترشح پرولاکتین به دنبال تجویز ال - دوپا کمتر از طبیعی ارزیابی شده است (٤) که مطرح کننده کاهش پاسخ دهی سلولهای لاکتوتروف هیپوفیز به عمل عوامل درپامینرژیک قلمداد گردیده است.

بنابراین، کاهش پرولاکتین سرم در حمله حاد سردرد می تواند تاییدی بر افزایش فعالیت دوپامینرژیک به عنوان یک بخش کلیدی پاتوفیزیولوژیک میگرن قلمداد گردد که در صورت تایید این نقش اساسی، داروهای آنتاگونیست دوپامین می توانند (۱۰) به عنوان خط اول درمانی

در درمان حمله حاد میگرنی مورد استفاده روزمره قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

با تشکر از کارکنان محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان و سرکار خانم دکتر عطارپور ، آقای دکتر آرش رمضانی و با سپاس از پرسنل شریف بخش مغز و اعصاب و آزمایشگاه بیمارستان شماره ۲ دانشگاه علوم پزشکی کرمان.

References:

1- Giammarco, Edmeades, Dodick. Critical decisions in headache management, 1998; 3: 21
2- Abrams GM.. Zimmerman EA Systemic disease and general medicine Metrit·sTextbook of Neurology. 9th ed. 1995; 22: 886.
3- Headache classification Committee of the I.H.S Classification and diagnostic criteris for Headache disorder crenel Neurologic and facial pain. cephalgia. 1988;5: 1-96.
4- Nattero G. Corno M, Savi. L. Prolaction and migraine: Effect of L. dopa on plasma prolactin levels in migraineurs and Normaol. Headache. 1986; 26(1): 9-12.
5- Parker D. Rossman L. Nanderlass E. Sleep related, nyctohiminal briefly episodic naration in human plasma prolaction concentration. J Clin Endocrinal Metab. 1983; 36: 1119-1124.
6- Pritehard PB III. Wannamaker BB. Mgely Damielem. Serum prolactin and cortisol level in evaluaion of pseudoepileptic seizure. Ann Neurology. 1985; 18: 85-89.
7- Adams Epilepsy and other Seizure disorders. Principle of Neurology. 6thed. 1997; 116: 886.
8- R, muriald G. Martignon E. Maria D. Changes in the dopaminergic control fo prolactine secretion and in ovarian steriods in migraine. Cephalgia. 1989; 6: 43-49.
9- Sassin J. Frants A. Weitzman E. Kapen S. Human prolactine: 24-hour pattern with increased release during sleep. Science. 1972; 171: 1205-1207.
10-Peroutko SJ Dopamine & migraine. Neurology. 1997; 49: 650-655.