

Sinh lý bệnh của Migraine

Giới thiệu

Migraine là một rối loạn cơn (episodic disorder), trung tâm của cơn là đau đầu dữ dội kèm buồn nôn và / hoặc nhạy cảm với ánh sáng và âm thanh. Đây là một trong những than phiền phổ biến nhất mà các nhà thần kinh học gặp phải trong thực hành hàng ngày.

Với những hiểu biết hiện nay, đây là *rối loạn chức năng thần kinh nguyên phát* (primary neuronal dysfunction) dẫn đến một chuỗi thay đổi trong sọ và ngoại sọ gây ra migraine, bao gồm bốn giai đoạn: các triệu chứng báo trước, thoáng báo (aura), đau đầu và sau cơn (postdrome). Lý thuyết mạch máu phổ biến trước đây về migraine, cho rằng đau đầu migraine là do sự giãn các mạch máu, trong khi aura của migraine do co mạch, không còn được coi là khả thi

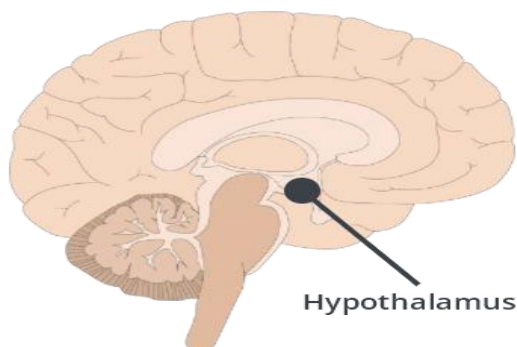
Ức chế lan tỏa vỏ não (Cortical spreading depression): là một làn sóng khử cực tự sinh sôi của thần kinh và thần kinh đệm lan truyền trên vỏ não. Ức chế lan tỏa vỏ não được giả thuyết cho (1) gây ra triệu chứng thoáng báo (aura) trong migraine, (2) kích hoạt dây thần kinh tam thoa hướng tâm, (3) thay đổi tính thấm hàng rào máu-não bằng cách kích hoạt và điều tiết matrix metalloproteinase. Sự kích hoạt dây thần kinh tam thoa hướng tâm bởi ức chế vỏ não lan tỏa gây viêm nhiễm thay đổi nhạy cảm đau màng não (pain-sensitive meninges) gây cơn đau đầu migraine thông qua cơ chế phản xạ trung ương và ngoại biên. Migraine không có aura có thể được gây ra bởi sự xuất hiện của ức chế lan tỏa vỏ não ở các khu vực của não (ví dụ, tiểu não), nơi khử cực không được nhận thức một cách có ý thức.

Các giai đoạn lâm sàng của migraine

Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng một số vùng giải phẫu và con đường phân tử làm cơ sở cho các triệu chứng đa dạng trong tất cả các giai đoạn của migraine.

Tiền triệu (prodrome)

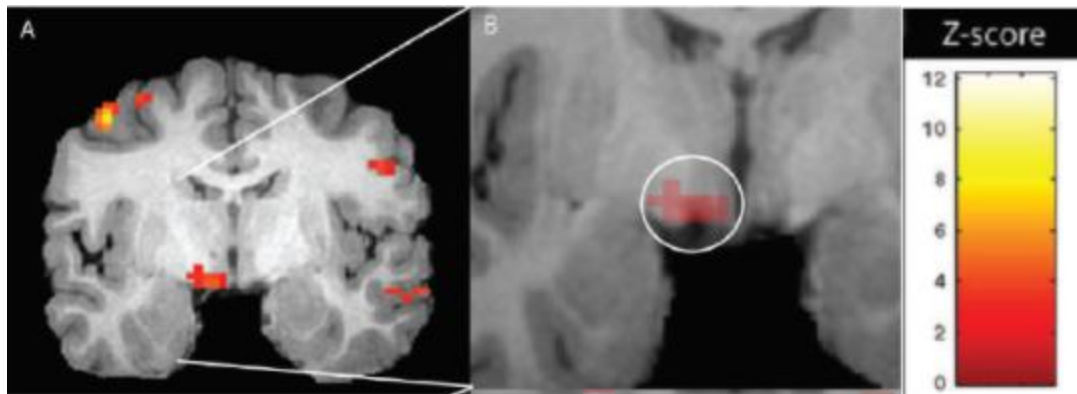
Kích hoạt vùng dưới đồi, cũng như các neuropeptide liên quan đến chức năng cân bằng nội môi, có thể góp phần gây ra các triệu chứng trong giai đoạn tiền triệu



Vùng dưới đồi tham gia vào một số hoạt động sinh lý, bao gồm:

- Hoạt động cảm thụ thể nông (Nociceptive processing)
- Kiểm soát chu kỳ ngủ-thức
- Cho ăn (feeding)
- Khát nước
- Đánh thức (Arousal)
- Điều hòa thần kinh tự động và nội tiết

Các nghiên cứu đã cho thấy việc kích hoạt vùng dưới đồi xảy ra trước khi xuất hiện cơn đau migraine.



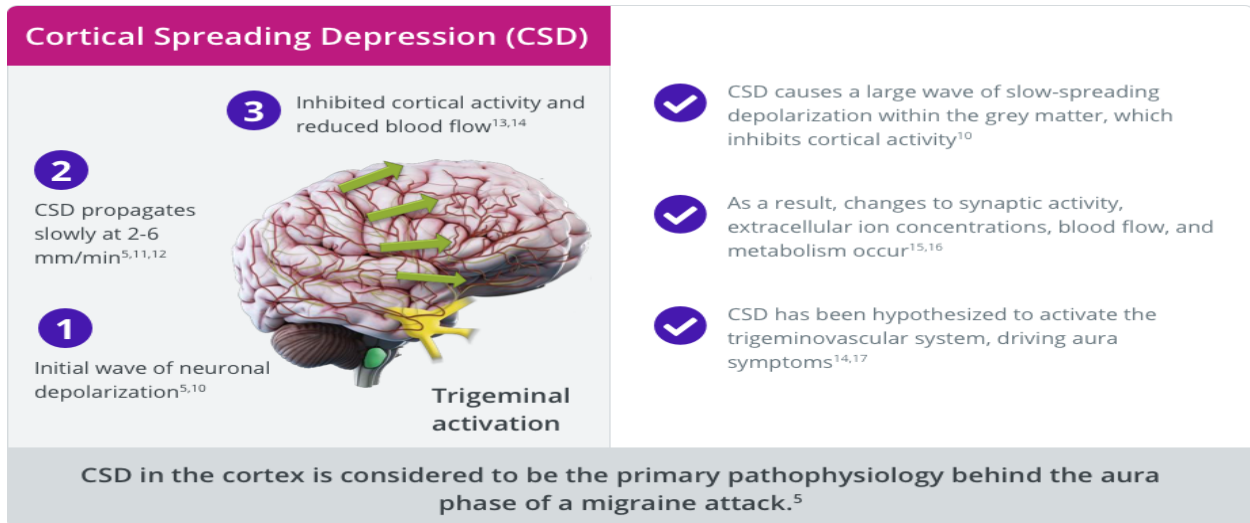
Kích hoạt não trong giai đoạn đầu tiên, các khu vực tăng lưu lượng máu não trong migraine do nitroglycerin gây ra.

Có ý kiến cho rằng các tế bào thần kinh vùng dưới đồi điều chỉnh cân bằng nội môi có thể gây ra các triệu chứng không đau nặng nề xảy ra trong giai đoạn tiền triệu và trong các giai đoạn migraine khác bao gồm:

- Buồn nôn và nôn
- Thay đổi thèm ăn (changes in appetite)
- Mệt mỏi

Thoáng báo (aura)

Ức chế lan tỏa vỏ não (Cortical spreading depression, CSD) được coi là sinh lý bệnh chính giai đoạn aura, (1) khởi đầu sóng khử cực thần kinh, (2) CSD nhân lên chậm 2-6mm/mim, (3) ức chế hoạt động vỏ não và giảm dòng máu. CSD gây sóng khử cực chậm lớn lan tỏa trong chất xám, ức chế hoạt động vỏ não. Kết quả thay đổi hoạt động tại tiếp hợp thần kinh, tập trung ion ngoại bào, dòng máu và biến dưỡng. CSD được giả thuyết hoạt hóa hệ thống thần kinh tam thoa mạch máu, kiểm soát triệu chứng aura.



Đau đầu

Một số neuropeptide có liên quan đến sự nhạy cảm của hệ thống thần kinh tam thoa mạch máu trung ương và ngoại vi, tạo ra trạng thái quá mẫn cảm và góp phần gây ra cả triệu chứng đau và không đau trong giai đoạn đau đầu.

Một số neuropeptide, bao gồm peptide liên quan đến gen calcitonin (CGRP), có liên quan đến chứng đau đầu và các triệu chứng khác.

Các nghiên cứu cho thấy CGRP và thụ thể ở nhiều vùng giải phẫu liên quan migraine (ví dụ, hệ thống đối giao cảm sọ và thần kinh tam thoa mạch máu).

Bằng chứng lâm sàng cho thấy CGRP có liên quan đến chứng đau đầu migraine.

- Nồng độ CGRP trong huyết tương tăng đáng kể trong các cơn đau đầu migraine và trở lại bình thường sau khi giảm đau bằng điều trị triptan
- Truyền CGRP gây các cơn đau đầu migraine ở bệnh nhân migraine
- Phê duyệt điều trị đích CGRP giúp giảm các cơn đau đầu migraine hiệu quả

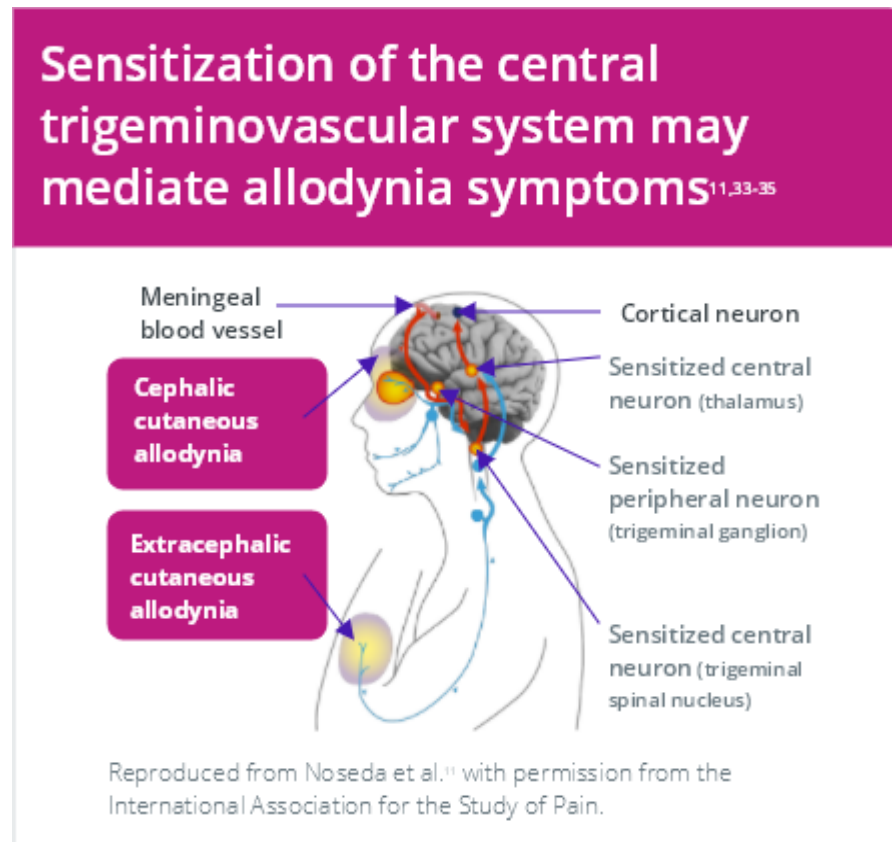
Neuropeptide có thể đóng một vai trò cơ bản trong chứng viêm thần kinh, và sự nhạy cảm ngoại vi và trung tâm của hệ thống thần kinh tam thoa mạch máu và các hệ thống khác

Các bất thường về chức năng và giải phẫu có liên quan đến sự nhạy cảm và các triệu chứng như đau thần kinh (allodynia)

Sự nhạy cảm của các thụ thể đau nguyên phát và tế bào thần kinh tam thoa mạch máu trung tâm có thể góp phần gây ra allodynia trong migraine

Các nghiên cứu chụp cộng hưởng từ (MRI) cũng đã chứng minh bệnh nhân migraine và các triệu chứng allodynia nghiêm trọng có biểu hiện bất thường về cấu trúc trong thân não.

Điều này cho thấy rằng quá trình xử lý cảm giác và cấu trúc thân não bị thay đổi có thể góp phần vào mức độ nghiêm trọng của allodynia và quá mẫn cảm với cơn đau được quan sát trong migraine.



Sự nhạy cảm của các cấu trúc ngoại vi và trung tâm có thể liên quan đến chứng sợ ánh sáng.

Đề xuất cơ sở thần kinh của chứng sợ ánh sáng trong migraine

Đầu vào cảm thụ thể ở võng mạc và thần kinh tam thoa hội tụ ở đồi thị

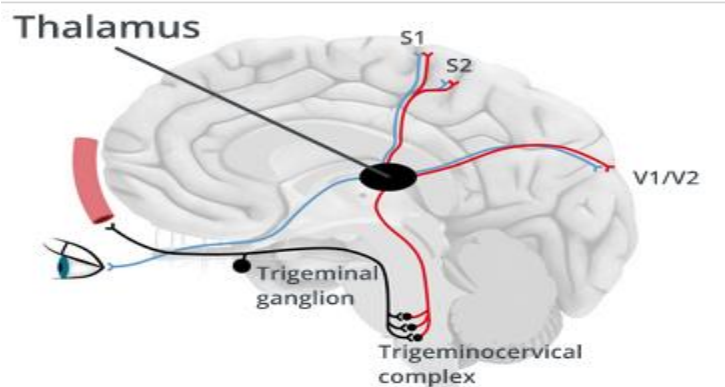


Image adapted from Goadsby PJ, et al. *Physiol Rev.* 2017.

- phóng chiếu đến các khu vực cảm thụ thể nông (nociceptive areas) của vỏ não (S1/S2)
- làm trầm trọng thêm đau đầu migraine do ánh sáng

Vỏ não thị giác quá nhạy cảm (V1/V2) cũng có thể góp phần vào hiệu ứng này

Triệu chứng sau cơn (postdrome)

Có một số điểm tương đồng các triệu chứng trải qua trong giai đoạn tiền và sau cơn. Tuy nhiên, các sự kiện sinh lý bệnh chính xác làm cơ sở cho các triệu chứng này vẫn chưa chắc chắn

Các triệu chứng tiền triệu, chẳng hạn như mệt mỏi, thèm ăn và các triệu chứng nhận thức có thể tồn tại lâu trong aura, đau đầu và thậm chí cả giai đoạn postdrome của cơn migraine

Sự chông chéo giữa các triệu chứng tiền triệu và sau đau đầu làm tăng khả năng các triệu chứng có thể tiếp tục xảy ra trong suốt cơn đau nhưng bị lu mờ bởi cơn đau, buồn nôn và aura trải qua trong giai đoạn đau đầu

Cần nghiên cứu thêm để hiểu các sự kiện thần kinh xảy ra trong vài giờ trước và sau cơn đau đầu migraine

Giữa cơn đau đầu (interictal)

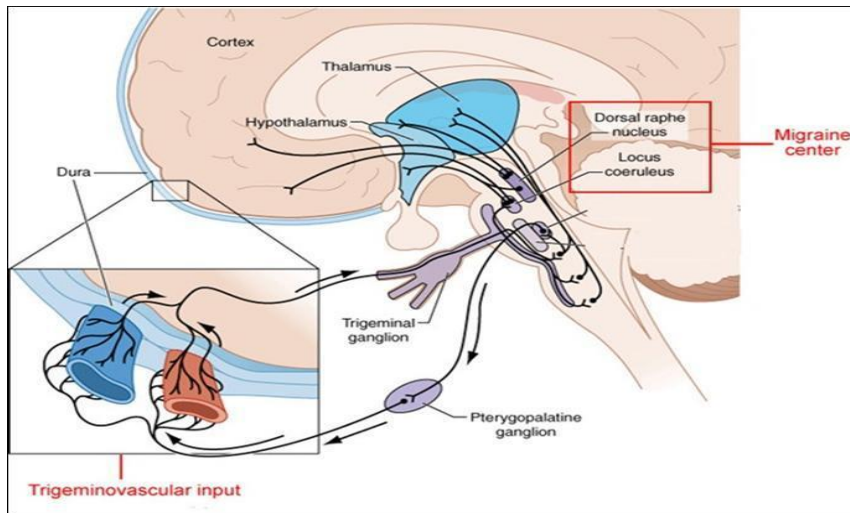
Một số vùng não vẫn hoạt động bất thường sau khi hết nhức đầu, bao gồm vùng khứu giác, não giữa và vùng dưới đồi. Các nghiên cứu hình ảnh chức năng đã chứng minh rằng nhiều vùng não vẫn hoạt động trong thời kỳ interictal

Vai trò của hệ thống thần kinh tam thoa mạch máu trong migraine

Hệ thống thần kinh tam thoa mạch máu truyền tín hiệu đau đầu đến não, đóng một vai trò quan trọng trong sinh lý bệnh migraine và có các thành phần ở ngoại vi (tức là hàng rào máu não bên ngoài) cũng như trong hệ thống thần kinh trung ương (CNS) (tức là, hàng rào máu não bên trong). Migraine có thể xảy ra do hệ thống mạch máu thần kinh tam thoa bị rối loạn chức năng

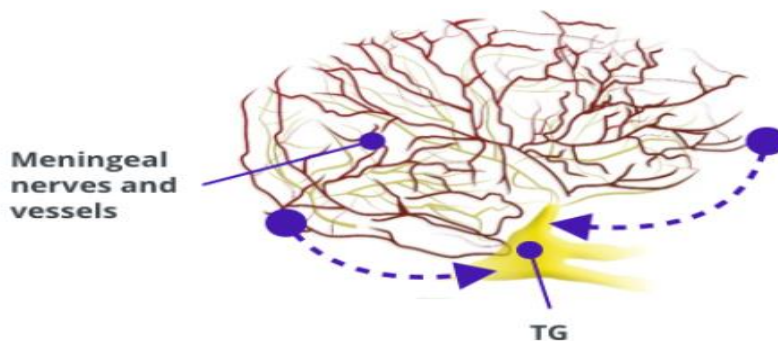
Tổng quan về hệ thống thần kinh tam thoa mạch máu trong migraine

Thành phần ngoại vi



Sinh lý bệnh của migraine liên quan đến việc kích hoạt hệ thống thần kinh tam thoa mạch máu (trigeminovascular), bao gồm các tế bào thần kinh cảm giác giả đơn cực (pseudounipolar sensory neurons) kích thước nhỏ có nguồn gốc từ hạch tam thoa và rễ lưng cổ trên (upper cervical dorsal roots). Những tế bào thần kinh cảm giác này phóng thần kinh (project to innervate) tới các mạch máu lớn não, màng nuôi (pial vessels), màng cứng (mater dura) và xoang tĩnh mạch lớn. Hầu hết sự phân bố thần kinh các cấu trúc phía trước thông qua nhánh mắt của dây tam thoa với sự góp phần nhiều hơn của rễ cổ trên cho các cấu trúc sau

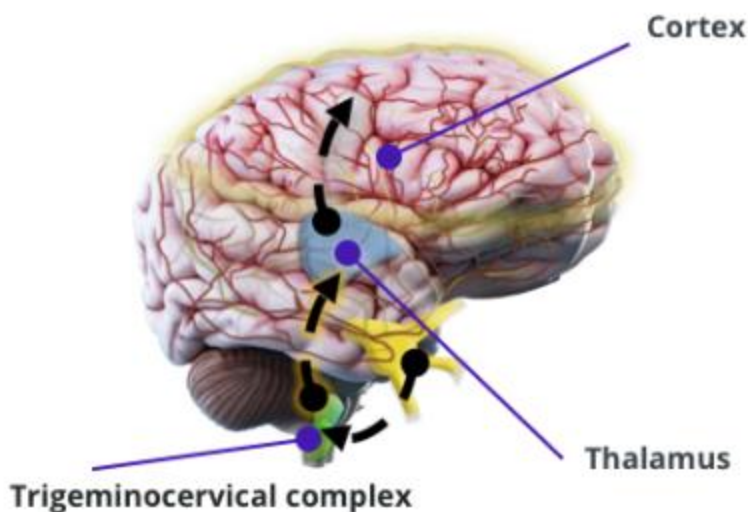
Có sự hội tụ của các phóng chiếu từ rễ cổ trên và dây thần kinh tam thoa ở đuôi nhân tam thoa (trigeminal nucleus caudalis, TNC). Sự hội tụ này có thể giải thích sự phân bố của cơn đau nửa đầu, thường bao gồm các vùng trước và sau của đầu và cổ trên. Sau khi được truyền đến đuôi nhân tam thoa bằng các sợi trục tam thoa, các tín hiệu trung tâm có thể được điều chỉnh bằng các phóng chiếu từ đầu nhân tam thoa (rostral trigeminal nuclei, RTC), chất xám quanh kênh (periaqueductal gray) và nhân raphe magnus cũng như hệ thống ức chế vỏ đi xuống (descending cortical inhibitory systems).



Thành phần trung tâm

Từ đuôi nhân tam thoa, các sợi có liên quan đến đau khu trú đi lên đồi thị (chủ yếu đến nhân bụng sau của vùng đồi thị) và vỏ não cảm giác. Các tế bào thần kinh thứ hai(second-order neurons) khác từ đuôi nhân tam thoa đến nhiều vị trí dưới vỏ bao gồm nhiều đoạn phần đầu phức hợp tam thoa, hệ lưới của thân não, tiểu não, trung não và hạt nhân parabrachial cầu não, đồi thị bụng, đồi thị sau và đồi thị giữa.

Từ phần đầu nhân thân não (more rostral brain stem nuclei), thông tin cảm giác nông (nociceptive) được truyền đến các vùng não khác (ví dụ, vùng limbic) liên quan đến đáp ứng cảm xúc và thực vật với cơn đau.



Kích thích hạch thần kinh tam thoa dẫn đến giải phóng các neuropeptide vận mạch, bao gồm chất P, peptide liên quan đến gen calcitonin và neurokinin A (calcitonin gene-related peptide, and neurokinin A). Sự giải phóng các neuropeptide này có liên quan đến quá trình viêm nhiễm thần kinh. Hai thành phần chính của đáp ứng viêm vô trùng này là giãn mạch (peptide liên quan đến gen calcitonin là một thuốc giãn mạch mạnh) và protein huyết tương thoát ra.

Viêm nhiễm thần kinh (Neurogenic inflammation) quan trọng trong việc kéo dài và tăng cường cơn đau của migraine. Nồng độ neuropeptide giãn mạch tăng cao đã được tìm thấy trong dịch não tủy của bệnh nhân migraine mạn, kích hoạt mạn tính hệ thống trigeminovascular ở những bệnh nhân này. Viêm nhiễm thần kinh có thể dẫn đến quá trình nhạy cảm.

Nhạy cảm (Sensitization)

Nhạy cảm đề cập đến quá trình tế bào thần kinh ngày càng đáp ứng nhanh hơn với kích thích nociceptive và non-nociceptive: ngưỡng đáp ứng giảm, tăng cường độ đáp ứng, mở rộng lĩnh vực tiếp nhận và phát triển hoạt động thần kinh tự phát. Nhạy cảm ngoại biên ở các nơ-ron hướng tâm đầu tiên và nhạy cảm trung ương trong các nơ-ron thứ hai trong đuôi nhân tam thoa và các

neuron cao hơn trong hệ thần kinh trung ương được cho là có vai trò trong các cơn đau đầu migraine riêng biệt và thậm chí, trong sự biến đổi cơn migraine thành migraine mãn tính.

Nhạy cảm có khả năng chịu trách nhiệm cho nhiều triệu chứng lâm sàng của migraine, bao gồm cả chất lượng đau nhói, đau dữ dội hơn khi ho, uốn cong hoặc cử động đầu đột ngột (thường được quan sát thấy trong giai đoạn sau cơn), tăng nhạy cảm (tăng nhạy cảm với kích thích đau) và allodynia (đau do kích thích thông thường không độc hại).

Hình ảnh não chức năng đã xác định những bất thường trong con đường đau hướng tâm và lý tâm của bệnh nhân migraine trong và giữa các cơn. Sự thay đổi trong lưu lượng máu đến các vùng não, vỏ đai trước (anterior cingulate cortex), vỏ thị giác và vỏ thính giác phối hợp đã được nhìn thấy. Bệnh nhân migraine mãn tính được tìm thấy có sự thay đổi lưu lượng máu đến các vùng não, vỏ đai trước và nêm (anterior cingulate cortex, and cuneus)

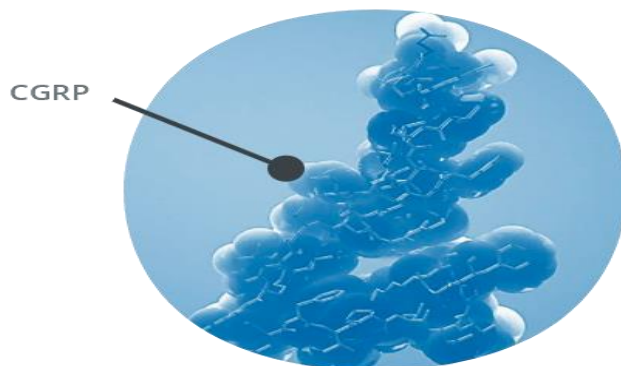
Thay đổi cấu trúc trong não cũng đã được tìm thấy. Các nghiên cứu bệnh nhân migraine tăng độ dày vỏ não ở các khu vực xử lý thị giác chuyển động (motion-processing visual areas), tăng mật độ của chất xám quanh kênh và lưng bên cầu não và giảm chất xám ở vỏ đai trước và insula. Nồng độ sắt tăng đã được xác định trong chất xám quanh kênh trong migraine cơn và mãn tính.

Vai trò của sự nhạy cảm/tăng kích thích

- Cảm giác đau xảy ra khi các tế bào thần kinh tam thoa mạch máu được kích hoạt và chuyển tiếp tín hiệu đau migraine từ ngoại vi đến hệ thần kinh trung ương.
- Kích hoạt lặp đi lặp lại hệ thống mạch máu thần kinh tam thoa theo thời gian dẫn đến trạng thái quá mẫn cảm của hệ thần kinh và đau dai dẳng
- Phản hồi từ bộ não nhạy cảm có thể:
 - Tăng cường tín hiệu đau
 - Góp phần gây ra các triệu chứng migraine thông thường
 - Chứng sợ ánh sáng, sợ âm thanh và da/ allodynia cơ học

Vai trò của CGRP trong sinh lý bệnh Migraine

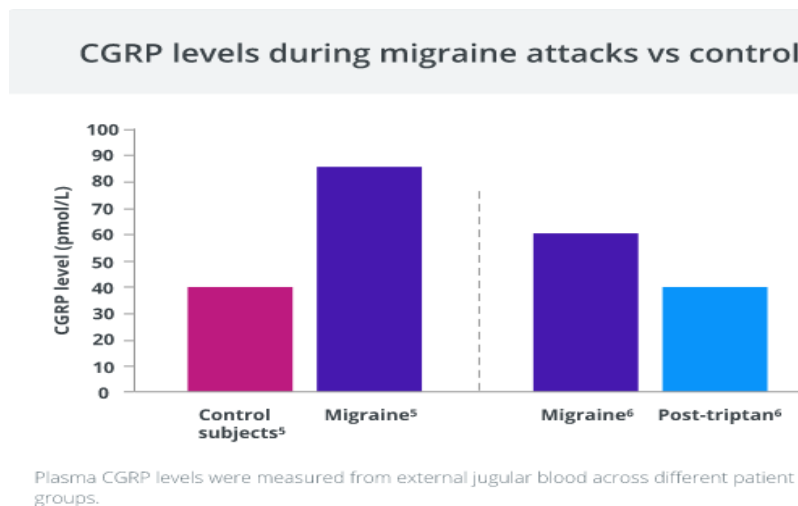
Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)



CGRP là một neuropeptide 37–axit amin, bao gồm amylin (AMY), adrenomedullin (ADM) và calcitonin

Bằng chứng lâm sàng cho thấy CGRP có thể đóng vai trò nguyên nhân gây ra đau đầu migraine:

Nồng độ CGRP trong huyết tương (được đo từ máu tĩnh mạch cảnh ngoài) tăng đáng kể trong các cơn đau đầu migraine và trở lại bình thường sau khi giảm đau bằng triptan



Truyền CGRP có thể gây ra các cơn tấn công giống như migraine ở những người bị migraine

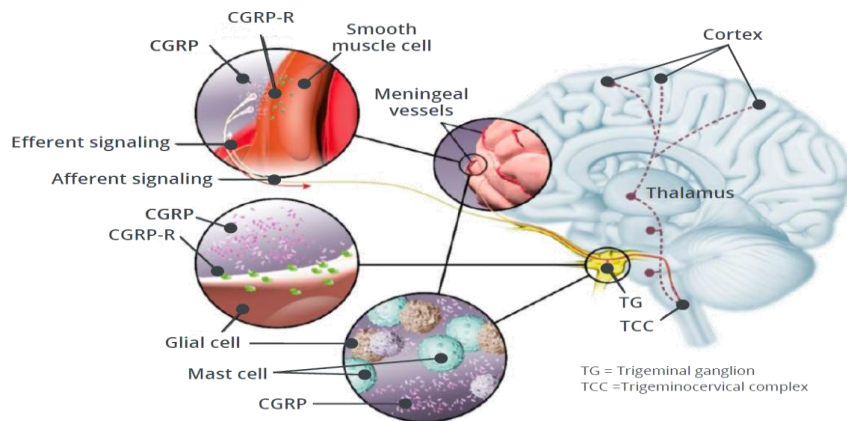
CGRP và vị trí CGRP-R

CGRP-Rs được tìm thấy trong nhiều vùng liên quan đến sinh lý bệnh migraine, bao gồm:

- Hạch thần kinh tam thoa
- Mạch máu não và màng não
- Thân não (ví dụ, trigeminal nucleus caudalis)
- Não (ví dụ, đồi thị)

CGRP-R cũng gặp trên nhiều loại tế bào, chẳng hạn như:

- Tế bào cơ trơn mạch máu
- Tế bào thần kinh
- Tế bào thần kinh đệm
- Tế bào mast



Tín hiệu CGRP và CGRP-R

Kích hoạt CGRP-R trong hệ thống thần kinh tam thoa mạch máu đóng một vai trò quan trọng trong các sự kiện ngoại vi và trung tâm mà cuối cùng dẫn đến cơn đau migraine

Sau khi kích thích thần kinh, CGRP được giải phóng khỏi các túi dự trữ của nó thông qua quá trình xuất bào phụ thuộc canxi (calcium-dependent exocytosis)

Sự giải phóng CGRP ngoại vi này từ các đầu dây thần kinh tam thoa được cho là kích hoạt nhiều phản ứng gây ra bởi liên kết CGRP-R, cuối cùng dẫn đến sự nhạy cảm các cảm thụ thể nông tế bào thần kinh tam thoa

Giả thuyết về sự kích thích các cảm thụ thể nông thần kinh tam thoa ngoại biên để chuyển tiếp tín hiệu đau migraine qua thân não vào não, cuối cùng dẫn đến đau migraine

Tác động trung tâm của CGRP có thể liên quan đến việc truyền đau thông qua sự nhạy cảm và kích hoạt các quá trình trung tâm (ví dụ: phản hồi từ não nhạy cảm).

Vai trò phức tạp của tín hiệu CGRP–CGRP-R trong sinh lý bệnh migraine có thể liên quan đến nhiều quá trình ở cả hệ thống thần kinh trung ương và ngoại vi, bao gồm:

- Giãn mạch
- Kích hoạt cảm thụ thể nông (ngoại vi)
- Viêm nhiễm do thần kinh (Neurogenic inflammation)
- Ức chế lan tỏa vỏ não (Cortical-spreading depression)
- Kích hoạt thần kinh cảm giác tam thoa trung tâm (Central trigeminal sensory activation)
- Nhạy cảm trung tâm (Central sensitization)
- Rối loạn chức năng vùng dưới đồi và con đường ly tâm kiểm soát cấu trúc thân não

Tháng 12/2022

PGS.TS Cao Phi Phong