

CẬP NHẬT CƠ CHẾ SINH LÝ BỆNH MIGRAINE

PGS.TS Cao Phi Phong

Sự tiến bộ của khoa học trong nhiều thập kỷ qua đã cho phép chúng ta xác định được mối quan hệ giữa đặc điểm lâm sàng migraine và sự thay đổi trong não bộ, cải thiện sự chẩn đoán migraine cũng như nhiều loại đau đầu khác. Để hiểu biết những tiến bộ này chúng ta cần xem xét đến các vấn đề như lịch sử, giải phẫu thần kinh, di truyền học, sinh lý và dược lý của migraine. Các tranh luận migraine cơ bản là do mạch máu hay bất thường về thần kinh phần lớn đã được giải đáp. Sự thay đổi về mạch máu chỉ là một hiện tượng phụ và migraine được hiểu một cách tốt nhất là sự rối loạn kích thích não bộ và mất điều hòa cảm giác gây đau đầu và các triệu chứng phối hợp. Migraine phần lớn là do bất thường trong não bộ do di truyền, mặc dù nó có thể xảy ra do các yếu tố khác như sau chấn thương đầu. Sự hiểu biết các thay đổi di truyền trong não cho phép chúng ta điều trị tối ưu bệnh nhân migraine và các kiến thức về cơ sở bất thường não bộ gây ra migraine.

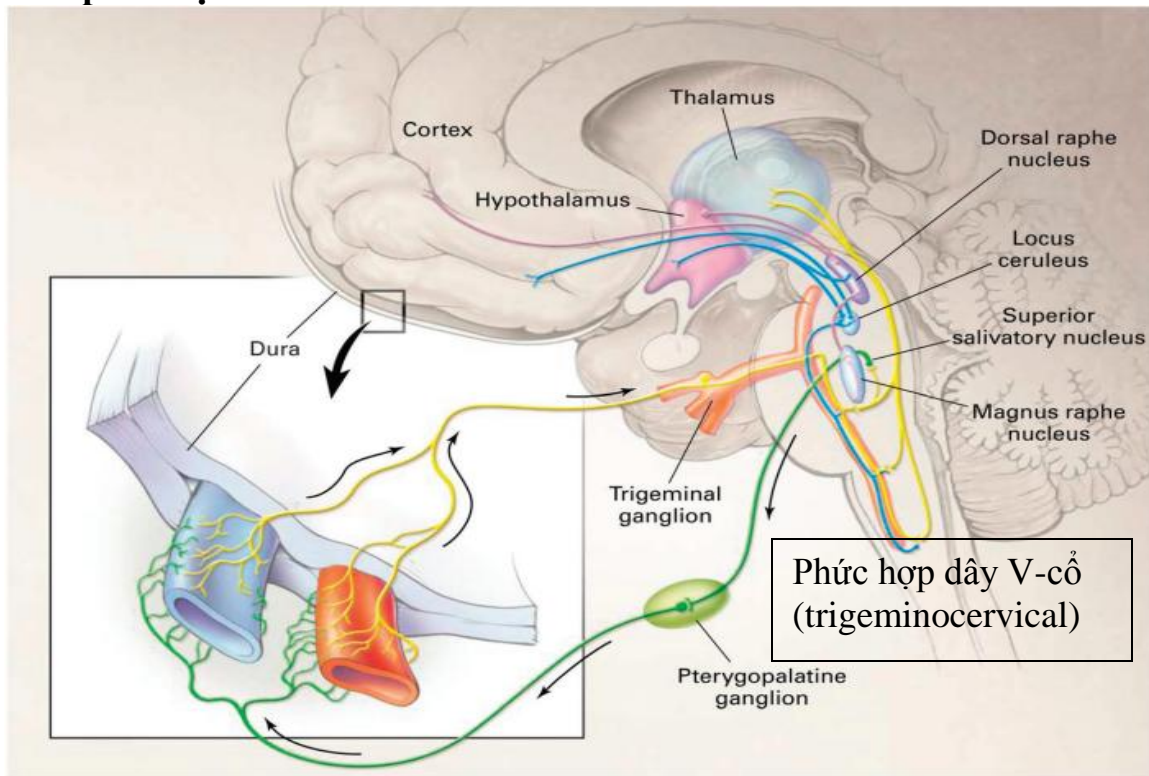
Lịch sử

Năm 1938 Graham và Wolff chứng minh giảm biên độ đập của động mạch kết hợp giảm đau đầu khi chích tĩnh mạch ergotamin cho bệnh nhân, sự co mạch được xác định trong cơn migraine và trở thành giáo điều: “*tiền triệu migraine là do co mạch, đau đầu do giãn mạch*”. Hiện nay người ta nhận thấy ergotamine và triptans có nhiều ảnh hưởng khác hơn ngoài tác động lên đường kính mạch máu. Tuy nhiên vai trò của mạch máu đã ảnh hưởng rất lớn đến sự tranh luận và nghiên cứu về cơ chế sinh lý bệnh của migraine trong nhiều năm.

Sau công bố của Graham và Wolff, năm 1944 Leao đề xuất thuyết ức chế lan rộng ở vỏ não (cortical spreading depression- CSD), hiện tượng xảy ở động vật không có hồi não (lissencephaly). CSD là làn sóng khử cực tế bào thần kinh theo sau là sự ức chế hoạt động tế bào thần kinh, thay đổi dòng chảy của máu (sung huyết tiếp theo giảm lượng máu) di chuyển xuyên qua vỏ não với tốc độ 3mm/phút, tương tự hiện tượng Lasley đã mô tả các triệu chứng báo trước về thị giác. CSD có thể kích thích bởi hoá chất, điện và cơ học, trong trường hợp thiếu năng lượng. EEG có thể thấy hiện tượng này trên động vật không có hồi não nhưng không có trên não người. Các nghiên cứu cho thấy CSD giữ vai trò quan trọng nhưng không loại trừ vai trò của yếu tố khác trong cơn migraine.

Sự hiểu biết nhiều hơn về căn nguyên hình thành cơn migraine đòi hỏi các kiến thức về giải phẫu học đường dẫn truyền cảm giác đau ở đầu, chất dẫn truyền thần kinh, dược lý, chẩn đoán hình ảnh, sinh lý thần kinh trong và giữa cơn migraine.

Giải phẫu học đau đầu.



Hệ thống thần kinh mạch máu dây V (trigeminovascular)

Nhu mô não không có phân bố cảm giác đau tuy nhiên màng cứng, mạch máu màng cứng, mạch máu ngoài sọ, đoạn gần động mạch, xoang tĩnh mạch, các dây sọ III, IV, V, VII, IX, và X, rễ cổ trên, cơ và gân cơ vùng cổ, mắt, mắt, tai, da đầu, hầu họng và xoang mũi được phân bố thần kinh và có thể gây đau. Trong hộp sọ bao gồm trên lều tiểu não được phân bố bởi dây thần kinh số V và cấu trúc phía dưới phân bố bởi các rễ cổ C2, C3, dây VII, dây IX và X. Thuật ngữ hệ thống thần kinh mạch máu (trigeminovascular system) thường được đề cập đến, màng cứng và mạch máu cung cấp cho màng não được phân bố cả thần kinh cảm giác và thực vật. Sợi C không có myeline phân bố cho cấu trúc ngoại biên đi qua hạch Gasser đến cầu não và đi xuống nhân đuôi dây V (trigeminal nucleus caudalis-TNC). TNC đi từ phần dưới hành tủy đến đoạn tủy cổ 3 và từ từ bẻ cong vào sừng sau tủy cổ và được xem như phức hợp dây V-cổ (trigemincervical complex). Các sợi từ rễ cổ trên vào TNC, những sợi phía trước đến đồi thị và sợi bên đến nhân thần kinh thực vật ở thân não và vùng dưới đồi. Các tế bào thần kinh từ đồi thị dẫn truyền cảm giác đến vùng cảm giác bản thể ở vỏ não và hệ viền. TNC cũng có nhiều tiếp hợp thần kinh nối nhân nước bọt trên (superior salivatory nucleus-SSN) trong cầu não. Nhân này đi qua hạch bướm vòm

miệng (sphenopalatine, pterygopalatine) qua dây thần kinh đá nông lớn và phân bố vào mạch máu màng não, xoang mũi và mắt. TNC được xem như cấu trúc hội tụ về giải phẫu và sinh lý. Đau từ mặt và đầu có thể từ cổ, đau từ cổ có thể qui cho mặt, đặc biệt trong phân bố dây V1. Dây thần kinh chẩm lớn cùng bên thành lập từ nhánh cổ C2 thường nhạy cảm trong cơn migraine (hay cơn đau đầu cụm) và phong bế thần kinh chẩm lớn có thể cắt cơn đau cấp. Chất xám quanh kênh ở não giữa kết nối với TNC và có vai trò ức chế. Trong cơn migraine, vùng này hoạt hoá và còn tiếp tục sau khi hết đau đầu.

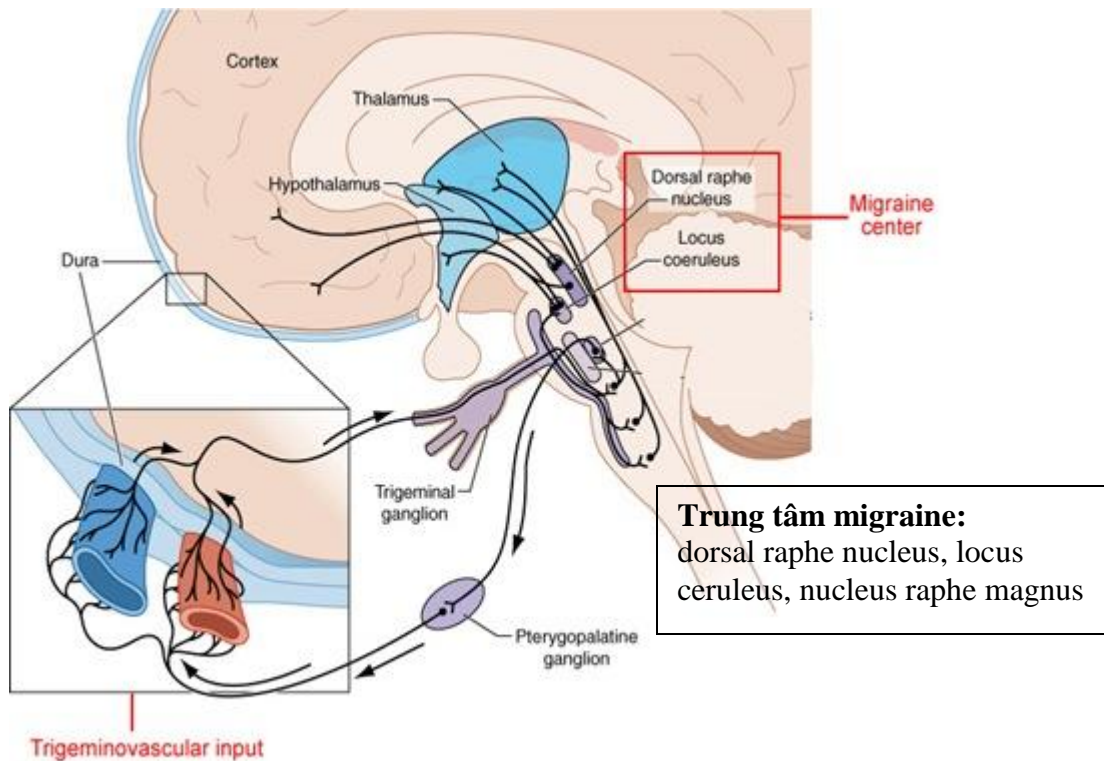
Sinh lý bệnh Migraine

Một số bệnh nhân migraine được ghi nhận có sự kết hợp giữa các yếu tố thúc đẩy và cơn migraine như ánh sáng chói, tiếng ồn lớn, mùi, thức ăn (hay ăn chậm trễ), thay đổi kích thích tố, chấn thương đầu. Trước cơn từ vài giờ đến vài ngày một số bệnh nhân có triệu chứng kích thích, thèm ăn, mệt mỏi hay ngáp liên tục. Các triệu chứng này không thể giải thích do co mạch hay giãn mạch và được đề nghị liên hệ đến vùng dưới đồi.

Ức chế lan rộng ở vỏ não (CSD) có thể nguyên nhân khởi động cơn migraine, CSD xảy ra ở vỏ não, tiểu não và hồi hải mã (hippocampus). Calcium nội bào tăng và làn sóng calcium nhân rộng ở các tế bào thần kinh đệm ảnh hưởng hoạt động các mạch máu. Khi các làn sóng khử cực lan rộng trên vỏ não, oxide nitric (NO), acid arachidonic, proton (H^+) và potassium (K^+) phóng thích ra ngoại bào. **Matrix metalloproteinases** (MMPs) (có chức năng thoái hoá tất cả các protein nền ngoại bào) được hoạt hoá ảnh hưởng đến hàng rào máu não, hoạt hoá các cảm thụ thể màng não, phản xạ thần kinh V mạch máu và làm mất hạt tế bào lớn (mast cell). Dây thần kinh phóng thích calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P (SP) và neurokinin A (NKA). Mạch máu giãn, viêm nhiễm, protein thoát mạch xảy ra (viêm vô trùng do thần kinh). Dây thần kinh V ngoại biên hoạt hoá (sự nhạy cảm ngoại biên) và dẫn truyền về trung ương, bệnh nhân có thể đau kiểu mạch đập và đau khi chuyển động đầu. Thông qua kết nối với SSN, phản xạ dây V-phó giao cảm xảy ra, các sợi phó giao cảm mạch máu màng cứng phóng thích acetylcholine, NO và đa peptide kích mạch trong ruột (vasoactive intestinal polypeptide). Lâm sàng bệnh nhân có thể co đồng tử, mắt đỏ, nghẹt mũi hay chảy nước mũi, chảy nước mắt. Gia tăng CGRP được tìm thấy trong tĩnh mạch cảnh trong cơn migraine. Nếu điều trị trong giai đoạn sớm khi chỉ có sự nhạy cảm ngoại biên, có thể cắt cơn migraine hoàn toàn, nếu kéo dài hơn hoạt hóa đoạn dây V- đồi thị và đoạn đồi thị-vỏ não (nhạy cảm trung tâm) còn có tên hiện tượng kết thúc (wind-up) liên quan đến glutamatergic và NO. Lâm sàng biểu hiện nhạy cảm trung tâm là loạn cảm da (allodynia), người bệnh khai nhạy cảm vùng da đầu, mặt và cổ, đau ở chi xảy ra tự phát ngay cả khi kích thích nhẹ, tóc cũng bị tổn thương. Khi

nhạy cảm trung tâm, điều trị triptan như sumatriptan có thể không đáp ứng tuy nhiên NSAID và dihydroergotamine có thể cắt cơn. Nhạy cảm trung tâm xảy ra khi cơn gia tăng và trong migraine mãn.

Mặc dù 20% bệnh nhân có tiền triệu, CSD có thể xảy ra ở bệnh nhân không rõ tiền triệu và trong “vùng câm” của não. Bệnh nhân không có tiền triệu điển hình chỉ khai mất mờ, nghiên cứu trên PET có các hoạt động bất thường di chuyển trên vỏ thùy chẩm, tốc độ 3mm/phút trong cơn migraine.



Di truyền

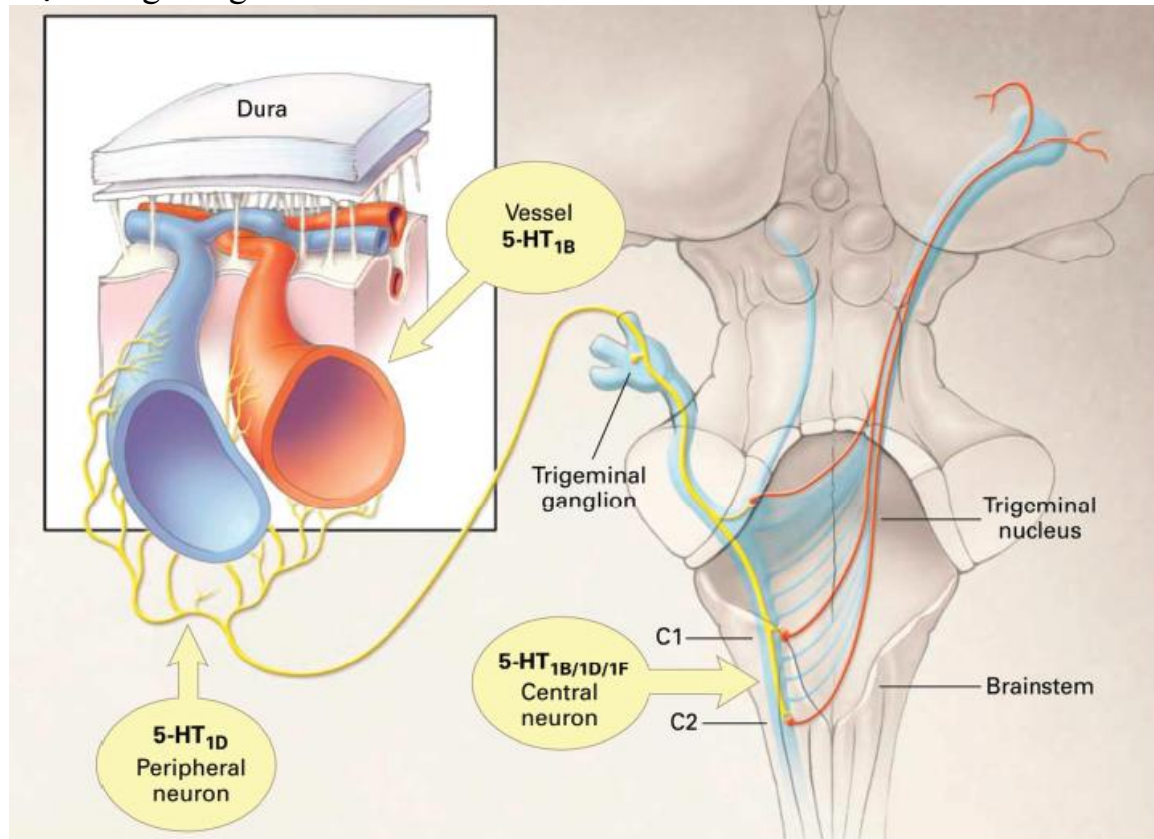
Cơ sở di truyền của migraine rất đặc biệt, mặc dù phát sinh thường từ đa gen (polygenic) nhưng sự hiểu biết về sự thay đổi sinh hóa học xuất phát từ các nghiên cứu đơn gen trong bệnh migraine liệt nửa thân gia đình (familial hemiplegic migraine (FHM)).

FHM di truyền kiểu trội, nhiều kiểu gen bất thường đã được ghi nhận, một số liên kết với những rối loạn thần kinh kích phát như thất điều, cơn động kinh. Những sự bất thường này làm cho não bệnh nhân migraine nhạy cảm hơn với CSD. Bệnh nhân migraine có nồng độ magnesium thấp trong não, magnesium ức chế ion chặn kênh calcium và có khuynh hướng ức chế CSD. Kết quả sự thay đổi gen làm sự tăng kích thích ở não, migraine xuất hiện do tác động giữa các yếu tố môi trường (trigger) và sự nhạy cảm di truyền. Bệnh nhân migraine có bất thường ở não cả trong cơn và giữa cơn migraine.

Kích thích từ trường xuyên sọ bệnh nhân migraine có ngưỡng thấp với kích thích ánh sáng và không thích nghi với kích thích lặp lại.

Dược lý

Các thuốc ergot (hạt cựa) như ergotamine tartrate, methysergide cũng như triptan (sumatriptan) có tác dụng co mạch. Nhóm NSAIDs, đối vận CGRP không có tác dụng co mạch trong cơn migraine. Hiện nay nhóm ergot được xem là có tác động trên nhiều thụ thể, ảnh hưởng lên sự phóng thích chất dẫn truyền thần kinh, một số vị trí nhóm Triptan có tác dụng, chủ yếu thụ thể 5-HT_{1D} và 1B(5-hydroxytryptamine). Thụ thể 5-HT_{1D} ở tiền xi-nap và trên dây thần kinh V bao gồm TCN. Đồng vận thụ thể 5-HT_{1D} trên dây V phân bố màng não phòng ngừa phóng thích CGRP. Kích thích thụ thể 5HT_{1B} ở các mạch máu gây co mạch, kích thích các thụ thể này ở TCN làm giảm tín hiệu trung ương.



Triptan kích thích chọn lọc lên thụ thể 5-HT(có 14 5-HT ở người), có hiệu lực đồng vận trên 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}

Serotonine có vai trò quan trọng trong bệnh sinh migraine, khởi đầu cơn migraine nồng độ trong máu giảm, các thuốc làm giảm serotonin như reserpine gây trầm cảm và cơn migraine xấu hơn. Tác dụng Triptan cơ bản là thay đổi phân tử serotonin, nghiên cứu trên động vật thuốc có tác dụng

phòng cơn migraine qua tăng ngưỡng khởi đầu CSD và giảm số lượng CSD xảy ra, hiệu quả gia tăng nên tiếp tục duy trì thuốc. Sự ức chế CSD xảy ra khi điều trị Topiramate, valproate, amitriptyline, methysergide và DL-propranolol, D-propranolol không hiệu quả trên lâm sàng cũng như trên thí nghiệm động vật. Estrogen kích thích hoạt động NO synthase, ở nữ nồng độ NO lưu thông cao hơn nam và dao động trong chu kỳ kinh nguyệt, điều này cũng giải thích tại sao migraine gia tăng ở phụ nữ sau bắt đầu có kinh nguyệt và giảm sau mãn kinh nguyệt.

Dược lý học cho thấy mối liên hệ giữa chất dẫn truyền thần kinh 5-hydroxytryptamine (5-HT: [serotonin](#)) trong migraine. Triptans là thuốc kích thích chọn lọc các thụ thể 5-HT, ít nhất 14 thụ thể 5-HT ở con người. Triptan là chất đồng vận có hiệu lực 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, và 5-HT_{1F} receptors và ít hiệu lực ở 5-HT_{1A} receptor. Hiệu quả triptan trong điều trị migraine liên quan khả năng kích thích 5-HT_{1B/1D} receptors, ở trên mạch máu và tận cùng thần kinh.

Hình ảnh thần kinh

Khảo sát trên PET và fMRI, trong cơn migraine hoạt động vùng não giữa và vùng lưng cầu não, đặc biệt chất xám quanh kênh(periaqueductal gray) và nhân lục(locus ceruleus)(*kiểm soát lưu lượng máu não*). Bệnh nhân migraine có tiền triệu có thể có bất thường ở chất trắng, một số tồn tại được xem như nhồi máu, còn một số khác thoáng qua. Các sang thương đặc biệt không có triệu chứng lâm sàng.

Các bất thường khác

Còn lỗ bầu dục(patent foramen ovale-PFO) chiếm khoảng 25% dân số và chiếm 50% bệnh nhân migraine có tiền triệu. Cơ chế bệnh sinh chưa rõ, có thể shunt từ phải qua trái, không qua chức năng lọc của phổi cho phép các cục máu đông nhỏ hay các chất hóa học như serotonin đến mạch máu nội sọ và trigger CSD gây cơn migraine. Nghiên cứu gần đây chỉ định đóng lỗ bầu dục ở bệnh nhân migraine có tiền triệu nhưng không kết quả.

Kết luận

Migraine thường do yếu tố di truyền, não bệnh nhân nhạy cảm, ngưỡng khởi đầu CSD thấp và nó sẽ hoạt hóa hệ thống thần kinh mạch máu dây V. Các neuropeptides thần kinh đặc biệt CGRP gây “viêm nhiễm vô trùng do thần kinh”. Các chất dẫn truyền thần kinh như serotonin giải thích các triệu chứng kết hợp như hồi hộp, lo âu, trầm cảm. Ở phụ nữ dễ bị migraine hơn do estrogen gia tăng nồng độ NO. Khi thần kinh trung tâm dây V hoạt hóa(nhạy cảm trung tâm) có thể có loạn cảm da(cutaneous allodynia) và giảm đáp ứng điều trị. Sự thay đổi mạch máu không phải là rối loạn chủ yếu, các nghiên cứu thực nghiệm đề nghị các thuốc phòng ngừa cơn migraine ít nhất phải làm tăng ngưỡng CSD.