

Lars Edvinsson, professor, överläkare, verksamhetsområde akutmedicin, Universitetssjukhuset i Lund  
(lars.edvinsson@med.lu.se)

## Både neurogena och vaskulära orsaker bakom primär huvudvärk

■ Redan flera tusen år före Kristus beskrev egyptierna olika former av huvudvärk och hur de skulle behandlas.

Det var Hippokrates (400 f kr) som kunde ge en mer detaljerad bild av bland annat de visuella symtomen vid migrän: »ett skinande ljus under attacker, vanligtvis lokaliserat i höger öga. Tillståndet följs av våldsam smärta som börjar i tinningarna och som efter hand sprider sig till hela huvudet och halsen«.

Thomas Willis observerade under 1600-talet de vaskulära effekterna hos många patienter med migrän, och var klart medveten om att tillståndet, trots de häftiga attackerna, var en benign sjukdom med viss hereditet. Sjukdomen utlöstes ofta vid årstidsväxling, på grund av ändringar i atmosfäriskt tryck, och vid speciell diet [1]. Willis beskrev inte bara *circulus arteriosus cerebri* (Willisii) 1664 utan observerade också förekomsten av nervfiberprofiler i hjärnans kärlväggar. Huvudvärkssymtomen, ansåg han, var associerade till långsamt utlösta vasospasmer, som initierades i kärlets perifera ändrar.

Under 1800-talet upptäcktes en annan viktig aspekt beträffande patofysiologin. Edward Liveing [2] härledde migrän till en dysfunktion i hjärnan, förorsakad av »nervstormar« inom själva hjärnan. Han ansåg att det fanns ett samband mellan migrän och epilepsi och att båda sjukdomarna orsakades av nedbrytningsprodukter i centrala nervsystemet.

### Cluster headache och migrän – liknande patofysiologi

Cluster headache (Hortons huvudvärk) är ett typiskt, men sällsynt, kliniskt och epidemiologiskt syndrom. Smärtan är extremt svår, tillståndet är unikt, men också mycket tacksamt att behandla och läkare med intresse för huvudvärk bör vara bekanta med tillståndet. Andra kortvariga huvudvärksanfall med autonoma symtom kan förväxlas med cluster headache. En del symtom som är utmärkande för cluster headache ses även vid andra typer av primär vaskulär huvudvärk, som t ex migrän, vilket kan bero på att de delar samma neurobiologi.

Smärtan är vanligen lokaliserad runt ena ögat och benämns ofta retroorbital eller temporal. Det tyder på att nervus ophthalmicus, en av trigeminusnervens tre grenar, är involverad i patogenesen. Förutom smärta (via trigeminusnerven) finns även tecken på parasympatisk överaktivitet, t ex tårflöde, nästäppa och rodnad i ögat.

Under de senaste tjugo åren har debatten varit het om huruvida primär huvudvärk har neurogena eller vaskulära orsaker. Moderna molekyllära och funktionella studier tyder emel-

### SAMMANFATTAT

De senaste åren har det debatterats huruvida primär huvudvärk har neurogena eller vaskulära orsaker.

Idag tyder mycket på att båda dessa aspekter kan sammanfogas i en integrerad hypotes.

Enligt aktuella data aktiveras en central »generator«, dock olika vid migrän och cluster headache. Det sker en konstriktion i cerebrala blodkärl och för att motverka denna initieras den trigeminovaskulära reflexen som medför frisättning av CGRP och VIP.

Studier av neuropeptidfrisättningen vid migrän och cluster headache utgör den samlande länken mellan klinik och forskning. Vid migrän med eller utan aura tyder markanta förändringar i kraniella nivåer av CGRP på att en aktivering sker av trigeminussystemet.

Nivån av CGRP normaliseras vid behandling med triptaner. Samtidigt lindras huvudvärken. Frisättning av CGRP och lindring genom behandling med triptaner sker även vid aktivering av trigeminussystemet.

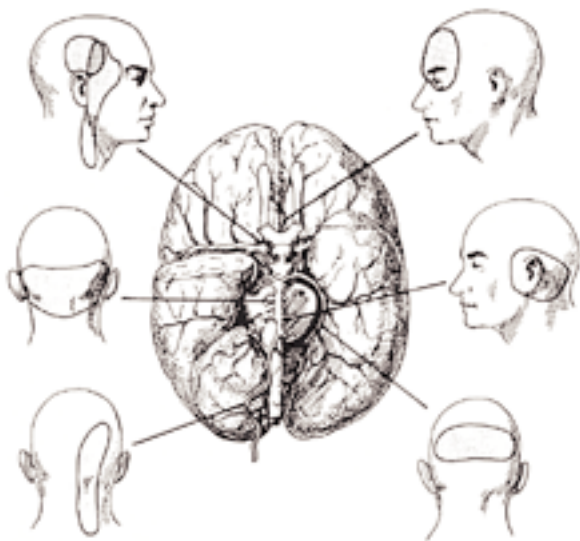
Aktivering av nucleus trigeminus caudalis utgör den centrala länken till nociception, smärtutveckling och associerade symtom.

Hypotetiskt kan intensiv aktivering av centrala smärtbanor även komma att omfatta nucleus salivatorius superior (SSN), vilket resulterar i parasympatisk VIP-frisättning och att ansiktssymtom uppstår.

lertid på att båda dessa aspekter kan sammanfogas i en integrerad hypotes som kan förklara vissa gemensamma drag i patofysiologin bakom såväl migrän som cluster headache.

### ■ Sensoriska nerver

De klassiska studierna av Ray och Wolff [3] visade att endast de stora cerebrala artärerna vid hjärnbasen liksom meningea-



**Figur 1.** En schematisk beskrivning av fenomenet »referred pain«. Stimulering av intrakraniella blodkärl leder till att patienterna får smärtförmimmelser med olika lokalisering extrakraniellt [3].

la (durala) artärer och vener var känsliga för nociceptiva stimuli (Figur 1). Intresset inriktades därför mot de intrakraniella kärlens väggar som förmodad källa till smärta vid huvudvärk. Vid de första selektiva vertebrala angiografistudierna klagade alla patienter över akut huvudvärk efter injektion av kontrastmedel [4]. Vissa patienter beskrev också visuella fenomen som påminde om auran vid klassisk migrän, och några individer hade till och med associerade ansiktssymtom [5].

Även om alkohol och vasodilatorer, som nitroglycerin och histamin, hos friska personer kan inducera pulserande bilaterala huvudvärk, åtföljs de sällan av illamående eller foto- och fonofobi. Hos patienter med migrän [6] eller cluster headache [7] kan däremot migränliknande episoder provoceras. Detta tyder på att sensoriska nerver skulle kunna återfinnas i de intrakraniella blodkärlen.

Den första detaljerade studien om den cerebrala cirkulationens innervation hos människa inriktade sig på de klassiska autonoma transmittorer noradrenalin och acetylkolin [8].

**Det sympatiska nervsystemet** har sitt ursprung i hypotalamiska neuron, passerar till ryggmärgens intermediolaterala nervbanor och sammankopplas innan dess grenar passerar ut genom de superiora cervikala ganglierna (C1 och C2). Här delar sig de sympatiska nervtrådarna ånyo och bildar de nervfibrer som innerverar de intrakraniella blodkärlen. Systemet innehåller de konstriktoriska transmittorer noradrenalin, neuropeptid Y (NPY) och troligen även adenosintrifosfat (ATP) [9].

**Det parasympatiska nervsystemet** som medierar vasodilatationen härrör från cellkroppar i nucleus salivatorius superior (SSN) som passerar ut från hjärnstammen i facialisnerven (VII:e hjärnnerven) och har synapser i gangliae sphenopalatinum och oticum. Hos vissa arter har man dessutom funnit parasympatiska mikroganglier i arteria carotis internas vägg. Detta system använder den klassiska neurotransmittorn acetylkolin [8]. Dessutom återfinns ett flertal vasoaktiva neuropeptider som VIP (vasoaktiv intestinal peptid), PHI (peptid histidin isoleucin), PACAP (pituitär adenylatcyklasaktiverande peptid) och helospektin. Upptäckten att neuron använder kväveoxid (NO) som transmittor har i hög grad ökat

intresset för kväveoxidens roll för den cerebrala cirkulationen; de flesta cerebrovasculära NO-syntas(NOS)positiva nervfibrer är lokaliserade i de parasympatiska ganglierna.

**Det trigeminala systemet** är ett sensoriskt system som innerverar kärl och dura mater via trigeminusnervens första gren, nervus ophthalmicus. Cellkropparna är bipolära och utgör första-gradsförbindelser med neuron i nucleus trigeminalis caudalis (TNC) och dess förlängningar på C1/C2-nivån [10]. Transmittorer i det trigeminala systemet är CGRP (calcitonin gene-related peptide), substans P och neurokinin A. Dessutom innehåller ett antal cellkroppar i det sensoriska systemet även NOS, PACAP, dynorfin och galanin. Systemet är en vasodilatatorisk bana som aktiveras via antidrom frisättning av CGRP och är primärt involverad i de sensoriska funktionerna [9].

## II Frisättning av neurotransmittorer

Med exakt kunskap om hur de sensoriska och autonoma nerverna är organiserade omkring de intrakraniella blodkärlen är det möjligt att studera de förmodade effekterna vid primär huvudvärk genom att analysera frisättningen av neurotransmittorer i kranieellt venöst avflöde.

### Stimulering av trigeminala ganglier ökar blodflödet

Den enda kända smärtekänsliga innervationen av det kranieella kärlsystemet medieras genom central konvergens av afferenta smärtimpulser från trigeminala och övre cervikala nerver, vilket sker på andra gradens neuronnivå. Man har studerat vad som händer i dessa banor när de aktiveras hos djur och visat att de sensoriska nerverna inte ger kvarstående tonisk effekt på regionalt cerebralt blodflöde eller metabolism [11, 12]. Stimulering av trigeminusganglier ökar också det intrakraniella blodflödet [13]. Hos människa resulterar stimulering av trigeminusganglier i ökat kortikalt blodflöde bilateralt, något mer ipsilateralt än kontralateralt [14]. Patienter med trigeminusneuralgi får vid behandling dessutom ökat perifert blodflöde i ansiktet på samma sida som stimuleringen.

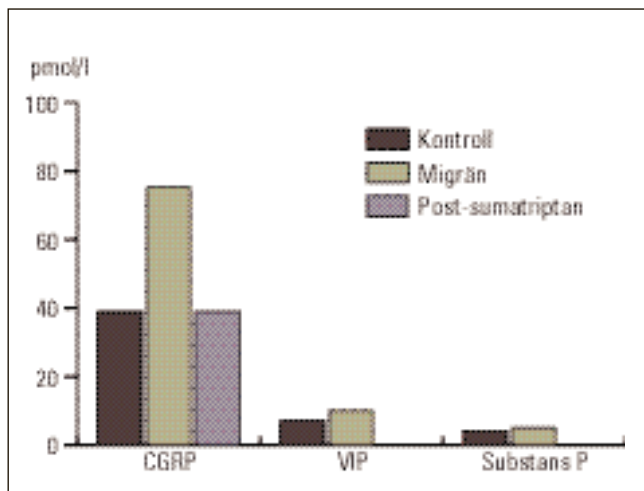
### Migränattacker – CGRP stiger

Resultaten av stimulering av nervus trigeminus hos människa var anledningen till att vi beslöt oss för att undersöka nivåer av olika neuropeptider under anfall hos migränpatienter. Patienterna bedömdes genom markörer för de sympatiska (NPY), parasympatiska (VIP) och trigeminovaskulära (CGRP och substans P) systemen. Inga förändringar kunde ses i perifera plasmanivåer av peptider (vena fossa cubitalis) eller av NPY, VIP eller substans P i vena jugularis. En markant ökning av CGRP sågs däremot under migränhuvudvärk (Figur 2) [15]. Två patienter med associerade symtom, liknande de som syns vid cluster headache (dvs nästäppa och rinnet) hade dessutom ökade nivåer av VIP. Förändringarna i VIP-nivåer tyder på ett parasympatiskt styrt förlopp. Det fanns inga skillnader i plasmanivåer vad gällde substans P, VIP eller NPY hos migränpatienter med eller utan aura, emellertid fann vi alltså kraftigt ökade nivåer av CGRP hos migränpatienterna [15].

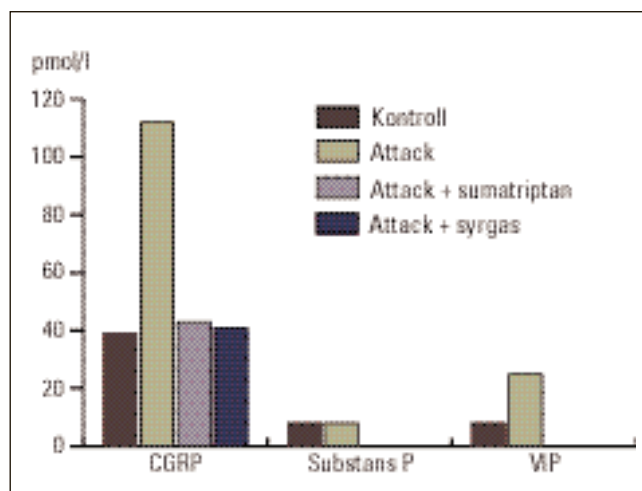
Vi antog att den selektiva frisättningen av CGRP kunde bero på att cerebral cirkulation företrädesvis innerveras från trigeminusganglier [16]. Dessa observationer har bekräftats i andra kliniska studier [17, 18]. CGRP-nivåerna går dessutom ner till normalvärden efter behandling med sumatriptan, när framgångsrik kupering av huvudvärken sker (Figur 2) [18].

### Cluster headache – CGRP och VIP stiger

Cluster headache förefaller vara idealiskt att studera eftersom det är ett väldefinierat, avgränsat kliniskt tillstånd. Sålunda undersöktes patienter med episodisk cluster headache som upp-



**Figur 2.** I samband med akuta migränanfall får patienterna frisättning av CGRP, men inte av VIP eller substans P. Efter behandling med sumatriptan normaliseras CGRP-nivån samtidigt som patienten blir smärtfri [15, 18].



**Figur 3.** I samband med akuta attacker av cluster headache får patienterna frisättning av såväl CGRP som VIP i vena jugularis externa, medan substans P-nivåerna inte förändras. Behandling med sumatriptan eller inhalation med syrgas gjorde patienterna smärtfria samtidigt som peptidnivåerna normaliserades [19].

fyllde IHS (International Headache Society) kriterier under spontana huvudvärksattacker samtidigt som den kraniella frisättningen av neuropeptider bestämdes [19]. Under attackerna steg nivåerna av CGRP och VIP markant, medan inga förändringar av NPY eller substans P kunde ses (Figur 3). Behandling med syrgas eller sumatriptan subkutant sänkte CGRP-nivåerna till det normala samtidigt som smärtan försvann, medan opiatadministrering inte påverkade peptidnivåerna [19].

Dessa data visar att såväl det trigeminovaskulära som det kraniella parasympatiska systemet aktiveras vid akuta cluster headache-attacker. Speciellt anmärkningsvärt var att alla patienter frisatte VIP. Det överensstämmer med att faciala symtom ingår i den välkända symptomatologin för sjukdomen. När antingen syrgas eller sumatriptan kuperade attackerna avbröts samtidigt aktiviteten i det trigeminovaskulära systemet (Figur 3).

Resultaten överensstämmer med dem från andra undersökare [7] som visat att CGRP frisätts vid nitroglycerinframkallade attacker av cluster headache. CGRP i plasma från vena jugularis ipsilateralt till smärtsidan visades öka under aktiv sjukdom och ökade ytterligare vid maximum av den provocerade attacken. CGRP-nivåerna mellan skoven var däremot normala hos patienterna. Förändringar av substans P-nivåer sågs inte under attackerna.

### Trigeminusneuralgi – CGRP och substans P stiger

I en studie av trigeminusneuralgi [20] sågs ingen skillnad mellan vilonivåer av neuropeptider hos patienter under anestesi och i en kontrollgrupp. Stimulering av trigeminusganglier under termokoagulation gav en markant ökning i CGRP- och substans P-nivåer och kunde visas ha ett samband med unilateral ansiktsrodnad. När stimuleringen upphörde normaliserades peptidnivåerna.

Vasoaktiva substanser kan ge upphov inte bara till huvudvärk, utan också till neuronalt medierad ansiktsrodnad (flush). Detta stöds genom en fallbeskrivning av en patient med instabilt trigeminusssystem. Patienten (kvinna, 48 år) hade under 17 år lidit av en svårbehandlad vänstersidig ansiktssmärta [21]. Smärtan uppträdde dagligen i fem sekunder långa spasmer, maximalt varannan till var tredje minut, och begränsades till vänstra övre delen av ansiktet inklusive tänder i överkäken. Smärtan var associerad med vänstersidig ri-

nit och uppträdde ofta med samtidig ipsilateral ansiktsrodnad. Konventionell terapi med bland annat karbamazepin och baklofen, och tre explorationer av den posteriora loben hade inte givit någon beständig lindring. Lokal stimulering av en smärtsam triggerpunkt ledde ipsilateralt till både smärta och rodnad. En markant ökning (119 procent) av CGRP-nivåer sågs ipsilateralt i vena jugularis under flush medan ingen förändring iaktogs av koncentrationerna av substans P, NPY eller VIP. Denna förändring sågs även i venöst blod från fossa cubitalis, men i mindre utsträckning. Sålunda föreföll CGRP frisättas från en kranieell källa och var förknippat med unilateral huvudvärk hos denna patient.

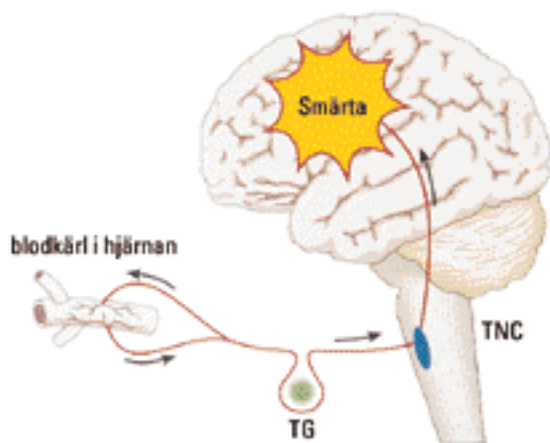
### Kronisk paroxysmal hemikrani – CGRP och VIP stiger

Kronisk paroxysmal hemikrani (CPH) är ett relativt sällsynt syndrom med frekventa (5–30 stycken/dygn), kortvariga (2–45 minuter långa) attacker av unilateral smärta, vanligen med orbital, supraorbital eller temporal lokalisering. Smärtan är associerad med typiska autonoma symtom, som konjunktival injektion, tårflöde, nästäppa, rinit, ptos eller ögonlocksödem. I ett sådant fall (37-årig kvinna) observerade vi att CGRP-nivåerna steg till 123 pmol/l under en smärtattack för att sjunka till 41 pmol/l vid behandling med indometacin [22]. Motsvarande VIP-nivåer var 32 pmol/l respektive 7 pmol/l. Fallbeskrivningen och samlade data visar att CPH-attacker karaktäriseras av aktivitet i såväl sensoriska som parasympatiska kranieella nerver.

## II Centrala mekanismer

När väl den trigeminovaskulära reflexen initieras genom antidrom frisättning av CGRP, aktiveras troligen den centrala delen av denna nervbana, nucleus trigeminalis caudalis (TNC) och/eller dess reciproka delar vid C1- och C2-nivåerna (Figur 4). Direkt stimulering av antingen övre sagittala sinus eller trigeminalgangliet leder till aktivering av nervceller i detta område. Detta kan dock vara ett karaktäristiskt tecken även vid andra former av primär huvudvärk. Vid denna typ av störningar återstår åtminstone två frågeställningar att lösa:

1. Hur initieras reflexen? Studier av den funktionella rollen av trigeminovaskulära systemet avslöjade tidigt att denervation inte förändrade regionalt cerebralt blodflöde eller glukosomsättningen i hjärnan, cerebrovaskulära svar på koldioxid eller autoregulationen. Istället fann vi att lokalt



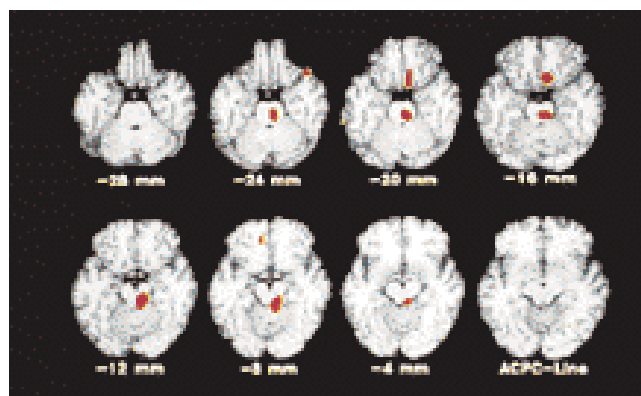
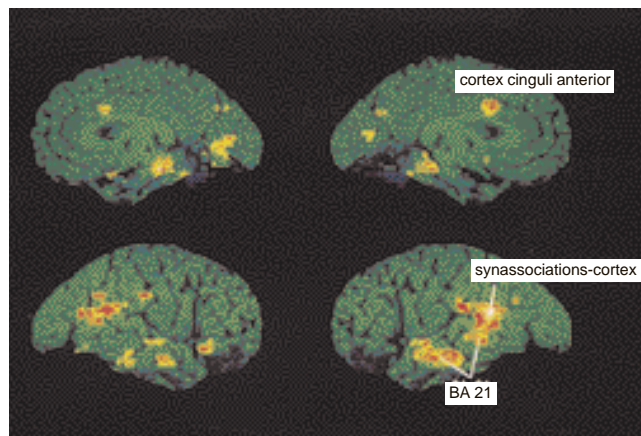
**Figur 4.** Tidigt i förloppet av migrän eller cluster headache aktiveras de sensoriska nerverna i hjärnans blodkärl och en antidrom frisättning av CGRP sker. Nerverna härrör från den första delningen av trigeminala gangliet (TG). Eftersom nerverna är bipolära projiceras de också till nucleus trigeminalis caudalis (TNC). Från detta område överförs sedan en signal till hjärnan.

inducerad vasokonstriktion, som utlöstes med ett flertal agens, snabbt motreglerades av de sensoriska nerverna som genom frisättning av CGRP kunde normalisera cerebrovaskulär tonus [11, 12]. Nuvarande hypotes är att en spridande våg av kontraktion sker över hjärnan, och att denna kärlkonstriktion motregleras genom antidrom frisättning av CGRP från de sensoriska nerverna. Kliniskt observerar vi detta som en ökad frisättning av CGRP i kranieellt venöst blod.

2. Vilken roll spelar hjärnstammen? Introduktionen av triptaner har inneburit ett stort genombrott vid behandling av migrän och fokuserat vilken roll 5-HT<sub>1B/1D</sub>-agonister spelar vid akut behandling av migrän och cluster headache. Dessa läkemedel utövar troligen sin effekt genom vasokonstriktion (för att begränsa för hög distension i circulus arteriosus cerebri) via 5-HT<sub>1B</sub>-receptorer. Presynaptisk inhibition av CGRP-frisättning antas kunna ske via 5-HT<sub>1B</sub>- och 5-HT<sub>1D</sub>-receptorer [18]. Genom introduktion av zolmitriptan kunde en ny infallsvinkel undersökas. Frisättning av CGRP och VIP stimulerades och studerades hos anesteseerade katter [23]. Peptiderna användes som markörer för aktivering av V:e (trigeminus) respektive VII:e (facialis) hjärnnerven. Efter stimulering av trigeminusgangliet ökade koncentrationen av CGRP och VIP signifikant. Koncentrationerna av NPY och betaendorfin förblev oförändrade, vilket tyder på att frisättning av peptider kunde förknippas specifikt med trigeminovaskulär aktivering. Efter intravenös administrering av zolmitriptan återgick koncentrationerna av CGRP och VIP till nästan normala nivåer.

Dessa resultat antyder att zolmitriptan, liksom andra 5-HT<sub>1B/1D</sub>-agonister, utövar sin effekt på presynaptiska receptorer vid trigeminala afferenter och inhiberar frisättningen av CGRP. Blockeringen av frisättningen av VIP kan emellertid inte förklaras genom en perifer effekt av triptanerna utan antyder att substanserna skulle kunna utöva sin effekt i hjärnstammen genom att blockera reflexaktivering av den VII:e hjärnnerven [23].

Autoradiologiska studier med radioaktivt märkta triptaner har bekräftat existensen av 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptorer i hjärnstamskärnor som är involverade i nociceptiv bearbetning [24]. Specifika kemiska bindningar undersöktes in vitro genom att man



**Figur 5.** PET-skanningbilder av cerebrum (överst) och hjärnstam (nederst) i samband med akuta attacker av migrän hos nio patienter. I cerebrum sker aktivering av bl a cortex cinguli och associationsområden för syn och hörsel. Dessa områden får normaliserat flöde efter behandling med sumatriptan. I hjärnstammen sker aktivering av områden lokaliserade nära PAG. Flödesförändringen kvarstår efter sumatriptanbehandling. (Med författarens tillstånd [27].)

använde radioaktivt märkta substanser i transversella snitt av hjärnstammen och i C1- och C2-regionen i halsryggraden. Bindningen var starkt heterogen med högst täthet i nucleus tractus solitarius i hjärnstammen och i de dorsala hornen av C1 och C2. Experimentella studier bekräftade att de radioaktivt märkta substanserna varken band till 5-HT<sub>1A</sub>- eller 5-HT<sub>1F</sub>-receptorer och gav därigenom övertygande bevis för att 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptorer är lokaliserade i avgränsade kärnor centralt i det trigeminala systemet som troligen aktiveras under migränanfallet, samt att dessa receptorer verkligen är åtkomliga för triptanerna vid systemisk administration [25].

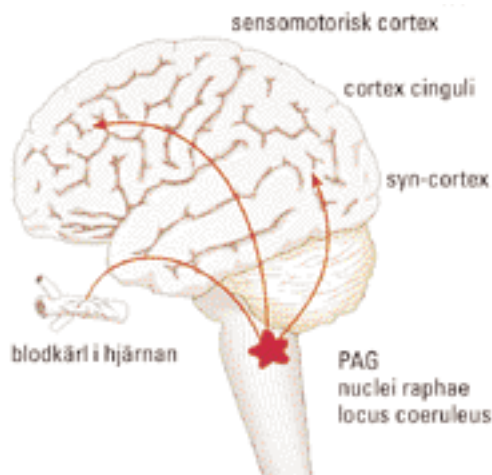
### Sambandet med kalciumkanaler

Nya undersökningar antyder att defekter (mutationer) i kalciumkanaler sannolikt kan vara den molekylära grunden för uppkomst av huvudvärk [26]. Särskilt de spänningsberoende kalciumkanalerna av P/Q-typ har utpekats. Dessa är speciellt frekventa i cerebellum, cerebrala cortex, talamus, hypotalamus och övre hjärnstammen. Spänningsberoende kalciumkanaler, där stängning och öppning kontrolleras av förändringar i den elektriska spänningen över membranet, medierar transporten av kalcium in i nervcellen. Dessa kanaler är av utomordenligt stor betydelse eftersom gradienten mellan intra- och extracellulärt kalcium kontrollerar frisättning av neurotransmittorer, neuronal excitation och många andra neuronala funktioner.

Eftersom genetisk analys har visat ett troligt samband till

# Annons

# Annons



**Figur 6.** Den utlösande »migrängeneratoren« är hypotetiskt lokaliserad i hjärnstammen i anslutning till PAG (periaqueductal grey), raphe och locus caeruleus kärnområden. Man antar att då dessa områden är aktiverade kan de även ha förbindelse till cerebrala blodkärl.

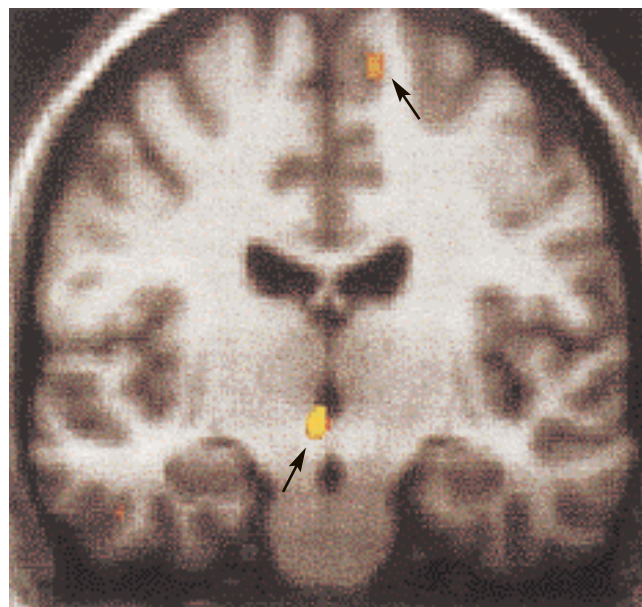
kromosom 19 och CACNA1A-genen vid familjär hemiplegisk migrän, har man nu som hypotes att denna sällsynta sjukdom är del av ett större migränspektrum och att detta eventuellt gäller även de vanliga formerna av migrän.

#### En länk till den cerebrala cirkulationen

Ett tänkbart sätt att sammanlänka de tidigt observerade förändringarna i intrakraniell cirkulation till en hereditär faktor är att nervceller med genetiskt reducerat antal kalciumkanaler sannolikt är lättare att aktivera (beroende på förändrad membranpotential) och att detta resulterar i excitation av PAG (periaqueductal grey), nucleus raphe eller neuron i locus caeruleus i situationer då dessa strukturer är exponerade för stark stress.

Bevis för att hjärnstamskärnor var involverade vid migrän kom först från Weiller och medarbetare, vilka studerade akuta unilaterala migränattacker med positronemissionstomografi (PET) [27]. Under attackerna observerades ökat blodflöde i de cerebrala hemisfärerna, i cortex cinguli, i hörsel- och synassociations-cortex samt i vissa hjärnstamsregioner. Endast hjärnstamsaktivering kvarstod emellertid efter injektion med sumatriptan, vilken totalt lindrade såväl huvudvärk som fonofobi och fotofobi. Dessa fynd understödjer hypotesen att patogenesen vid migrän är relaterad till obalans i aktiveringen av de hjärnstamskärnor som reglerar nociception och vaskulär kontroll och till och med har ett samband med associerade symtom, som t ex emesis. Exakt vilka neuron som är involverade är inte känt eftersom PET-metoden inte har förmåga att visualisera dessa (Figur 5).

Trots att man vet att minskningar i regionalt blodflöde uppträder i samband med migränhuvudvärk, har förändringarna inte exakt kunnat beskrivas. Olesen och kollegor [28] observerade ett mönster av lokaliserad minskning av blodflödet som föreföll sprida sig över hela cerebrala cortex hos patienter med migränattacker. Detta mönster av »spreading oligemia« eller »spreading hypoperfusion« har endast setts hos patienter med migränhuvudvärk med aura (Figur 6). Områden med hypoperfusion har tomografiskt visats hos patienter med spontan migränhuvudvärk genom användning av intravenösa eller inhalerade spårämnen. Ingen ytterligare spridning av hy-



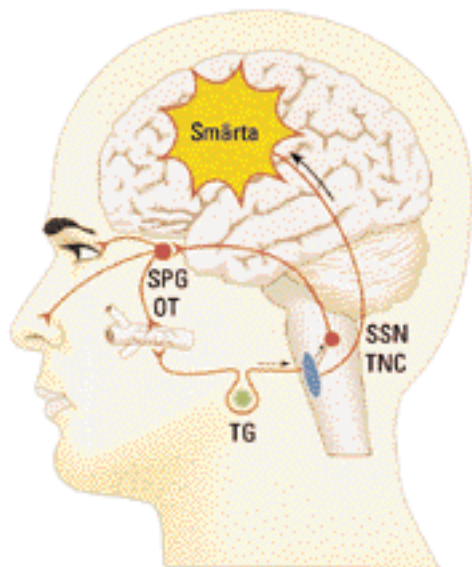
**Figur 7.** PET-skanning av hjärnan hos patienter med cluster headache. Vid den övre pilen syns aktivering av cortex cinguli, vid den nedre aktivering av posterior hypothalamus. (Med författarens tillstånd [33].)

poperfusion kunde påvisas, troligen beroende på att patienterna studerades sent i attackförloppet. Som regel är hypoperfusionen ipsilateral till huvudvärken och kontralateral till aura-symtomen. Två oförklarade patientfall av bilaterala flödesförändringar har dokumenterats. Observationer har nu rapporterats från en patient som av en tillfällighet drabbades av en migränattack medan en serie blodflödesmätningar genomfördes med PET [29]. Huvudvärken var associerad med bilateral hypoperfusion som startade i occipitalloberna och spreds anteriort in i temporal- och parietalloberna och gav ett otvetydigt bevis på att »spreading hypoperfusion« kan uppträda i samband med en spontan migränattack.

Många forskningsgrupper har i djurexperiment observerat att hypoperfusion sprider sig över den kortikala ytan med en relativt konstant hastighet, med undantag av cerebellum, basala ganglier och talamus, och slutligen omfattas blodflödet i de fyra viktigaste cerebrala artärerna. Förutsatt att serotonerga afferenta neuron från kärnor i mediana och dorsala raphe försörjer de små blodkärlen i hjärnan, förefaller det möjligt att de förändringar som observerats i kortikala blodflödet medierats neuronalt från dessa kärnor [30, 31].

En trolig förklaring till förändringarna i blodflödet är att de är resultatet av »spreading depression«, en övergående markant reduktion av den elektriska aktiviteten i den grå substansen som observerats i djurstudier, vilken sprider sig stegvis över den kortikala ytan. Spridningstakten är i överensstämmelse med symtomlokaliseringen under en migränattack med aura och är associerad med minskningar i cerebralt blodflöde [32]. »Spreading depression« kan sprida sig över corpus callosum till motsvarande områden i den andra hjärnhalvan hos djur och transkallosal spridning skulle kunna förklara den bilaterala distribution som kan observeras vid huvudvärkens start.

En modern PET-studie vid cluster headache har visat att förändringar i blodflödet till en del är en effekt som primärt inte genereras av smärtan [33]. I denna studie aktiverades cortex cinguli anteriort som en del av affektivt svar, en förväntad effekt. Aktivering sågs också av frontala cortex, insulae och ventroposteriora talamus kontralateralt till smärtan. Det enda aktiverade område som är specifikt för cluster headache är



**Figur 8.** Neurobiologiska faktorer som kan förklara uppkomsten av migrän och cluster headache. Smärtaafferenter från trigeminovaskulära systemet (*nervus ophthalmicus*) får signaler från kraniella blodkärl och dura mater. Via synapser i *nucleus trigeminalis caudalis* (TNC) projiceras signaler till talamus (ventroposteriort) och leder till aktivering av kortikala områden, såsom *frontala cortex*, *insulae* och *cortex cinguli*, med smärta som följd. Det uppstår en reflexaktivering i det parasympatiska utflödet via den VII:e hjärnnerven (*facialis*), huvudsakligen via *ganglion sphenopalatinum* (SPG) och *oticum* (OT), som fungerar som en positiv feedback och dilaterar blodkärlen ytterligare. Denna autonoma aktivering leder till tårflöde, rödögdhet och nästäppa.

den grå substansen i hypotalamus ipsilateralt [33]. Detta område är viktigt för kontroll av neuronens dygnsrytm och kan därför förknippas med den neurohormonella obalans som kan ses vid cluster headache.

Detta aktualiserar möjligheten att patofysiologin vid cluster headache helt eller delvis genereras i centrala nervsystemet. Det egendomligaste draget vid denna sjukdom är dess episodiska natur. Huvudvärksattackerna startar och slutar som om de hade varit tidsinställda, enligt ett slags dygnsrytm. Dessutom föreligger de märkliga cyklerna av anfall som uppträder t ex varje halvår, år, eller ibland till och med vartannat år, en av de mest fascinerande cykliska processerna i humanbiologin. Dessa processer tyder på att åtminstone den suprakiasmatiske regionen är involverad. Vid utredning av dessa neurobiologiska strukturer kommer man i framtiden förstå mer om den humana biologiska klockan.

Denna PET-studie av akuta attacker med cluster headache visade en unilateral aktivering av den grå substansen i hypotalamus (Figur 7), ipsilateralt till huvudvärken, som endast skedde under smärtattackerna [33]. Det är därför sannolikt att den utlösande processen uppstår i diencephalon. Migrän och cluster headache uppvisar stora likheter i smärtuttryck, men den underliggande orsaken skiljer tillstånden åt. Det är med all sannolikhet det centrala nervsystemet som startar och vidmakthåller den process som karakteriserar många primära huvudvärkssyndrom. Däremot visade PET vid capsaicininducerad smärta [34] att ingen hypotalamisk aktivering förelåg, trots att svår smärta induceras av capsaicin. Denna studie visade att flödesförändringar förelåg i ett område motsvarande sinus cavernosus och arteria carotis interna på samma sätt som vid cluster headache. Det tyder på att aktivering av arte-

ria carotis inte specifikt kan relateras till cluster headache, utan är en trigeminovaskulär autonom reflex. Flödesförändringar är bieffekter vid trigeminusaktivering och utgör därför ingen del i uppkomsten av cluster headache.

## II Antimigränverkan av 5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptoragonister

Humphrey och medarbetare insåg för cirka 20 år sedan behovet av specifik behandling av migrän. Detta ledde till utvecklingen av en ny klass av ämnen, så kallade triptaner, som har sin huvudsakliga verkan på kraniella 5HT<sub>1B/1D</sub>-receptorer. Dessa substanser visade sig vara mycket specifika för behandling av primära huvudvärkssjukdomar.

En fråga som väckt mycket intresse är ifall man kan separera 5-HT<sub>1B</sub>- och 5-HT<sub>1D</sub>-receptorerna. Det var först genom tillkomsten av specifika antikroppar riktade mot dessa receptorer som en sådan uppdelning kunde ske. Triptanerna visade sig mycket tidigt ge vasokonstriktion av intrakraniella blodkärl, men med moderna farmakologiska redskap och immunohistokemi kunde man visa att det endast var 5-HT<sub>1B</sub>-receptorn som uttryckte sig i de glatta muskelcellerna av humana cerebrala [35] och meningeala artärer [36, 37]. Med immunocyto kemi kunde man påvisa att 5-HT<sub>1D</sub>-receptorn fanns uttryckt i de sensoriska nerverna, något mer än 5-HT<sub>1B</sub>-receptorn. Såväl i trigeminusnerven, i trigeminusgangliet som i trigeminuskärnan i hjärnstammen har man visat dess förekomst [37]. Genom nyare histokemiska studier har vi kunnat visa att flera av de sensoriska signalsubstanserna, bland annat CGRP, samlokaliserar med såväl 5-HT<sub>1B</sub>- som 5-HT<sub>1D</sub>-receptorer i de sensoriska nerverna. Det är således troligt att:

1. intrakraniella blodkärl vidgas något under migränattackerna och konstringeras tillbaka till normal diameter av triptaner via 5-HT<sub>1B</sub>-receptorer
2. genom stimulering av främst 5-HT<sub>1D</sub>-receptorer kan triptanerna inhibera frisättningen av vasoaktiva peptider från de perivaskulära nervterminalerna och således avbryta den onda cirkel som äger rum, och på CNS-nivå kan stimulering av 5-HT<sub>1D</sub>-receptorer avbryta smärtsignalerna i trigeminuskärnan.

5-HT<sub>1B/1D</sub>-receptorerna är således väl placerade i det trigeminovaskulära systemet och kan verka på flera nivåer för att avbryta smärtan i samband med attacker av såväl migrän som cluster headache.

## Referenser

3. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headaches, pain sensitive structures of the head and their significance in headaches. *Arch Surg* 1940;41:813-56.
7. Fanciullacci M, Alessandri M, Figini M, Geppetti P, Michelacci S. Increases in plasma calcitonin gene-related peptide from extracerebral circulation during nitroglycerin-induced cluster attack. *Pain* 1995;60:119-23.
11. McCulloch J, Uddman R, Kingman TA, Edvinsson L. Calcitonin gene-related peptide. Functional role in cerebrovascular regulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986;83:5731-5.
15. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of human during migraine headache. *Ann Neurol* 1990;28:183-97.
17. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 1995;15:384-90.
18. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigeminovascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993;33:48-56.
19. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994;117:427-34.
20. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides

- in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988;23:193-6.
21. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Cutaneous sensory stimulation leading to facial flushing and release of calcitonin gene-related peptide. *Cephalalgia* 1992;12:53-6
  22. Goadsby PJ, Edvinsson L. Neuropeptide changes in a case of chronic paroxysmal hemicrania: evidence for trigemino-parasympathetic activation. *Cephalalgia* 1996;16:448-50.
  23. Goadsby PJ, Edvinsson L. Peripheral and central trigeminovascular activation in cat is blocked by the serotonin (5-HT)-1D receptor agonist 311C90. *Headache* 1994;34:394-9.
  26. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouve MN, Ferrari M, Frants R. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type 2 are caused by mutation in the  $Ca^{2+}$  channel gene *CACNL1A4*. *Cell* 1996;87:543-52.
  27. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayak RV, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995;1:658-60.
  28. Olesen J, Friberg L, Skyhøj Olsen T. Timing and topography of cerebral blood flow, aura and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990;28:791-8.
  29. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Eng Med* 1994;331:1689-92.
  33. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998;351:275-8.
  34. May A, Kaube H, Büchel C, Eichten C, Rijntjes M, Jüptner M, et al. Experimental cranial pain elicited by capsaicin: a PET study. *Pain* 1998;74:61-6.
  35. Nilsson T, Longmore J, Shaw D, Jansen-Olesen I, Edvinsson L. Contractile 5-HT<sub>1B</sub> receptors in human cerebral arteries. Pharmacological characterization and localisation with immunocytochemistry. *Br J Pharmacol* 1999;128:1133-40.
  37. Longmore J, Shaw D, Smith D, Hopkins R, McAllister G, Pickard JD, et al. Differential distribution of 5-HT<sub>1B</sub> and 5-HT<sub>1D</sub> immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs. *Cephalalgia* 1997;17:833-42.

I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://tarkiv.lakartidningen.se>  
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

## SUMMARY

Both neurogenic and vascular causes of primary headache

**Lars Edvinsson**

*Läkartidningen* 2001; 98 4176-83

The cerebral circulation is innervated by sympathetic, parasympathetic and sensory nerves which store a number of neurotransmitters. The significance of these for primary headache has been evaluated. A clear association between head pain and the release of calcitonin gene-related peptide (CGRP) was demonstrated. In cluster headache and in chronic paroxysmal hemicrania, there was additionally a release of vasoactive intestinal peptide (VIP) in association with facial symptoms (nasal congestion, rhinorrhea). Upon treatment with sumatriptan, head pain subsided and neuropeptide release normalized. These data show the involvement of sensory and parasympathetic mechanisms in the pathophysiology of primary headache.

Correspondence: Lars Edvinsson, Dept of Medicine, Universitetssjukhuset i Lund, SE-221 85 Lund, Sweden ([lars.edvinsson@med.lu.se](mailto:lars.edvinsson@med.lu.se))

# Särtryck Läkartidningen

Nya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 85 kronor.



## Diabetes

Beställer härmed ..... ex  
av "Diabetes"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

[www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)  
under särtryck, böcker