

**Zalecenia ekspertów i konsultantów krajowych
dotyczące postępowania u pacjentów leczonych
z powodu migreny ze współwystępującą depresją.
Epidemiologia. Patomechanizm. Wspólchorobowość. Część 1**

**Experts and national consultants' recommendations regarding
management of patients treated for migraine with comorbid
depression. Epidemiology. Pathomechanism. Comorbidity. Part 1**

Adam Stępień¹, Izabela Domitrz², Wojciech Kozubski³, Konrad Rejdak⁴,
Jacek Rożniecki⁵, Agnieszka Słowik⁶, Jarosław Woron^{7,8,9},
Katarzyna Wachowska¹⁰, Piotr Gałęcki¹⁰

¹ Wojskowy Instytut Medyczny,

Centralny Szpital kliniczny Ministerstwa Obrony Narodowej, Klinika Neurologiczna, Warszawa

² Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Medyczny, Klinika Neurologii

³ Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra i Klinika Neurologii

⁴ Lubelski Uniwersytet Medyczny, Katedra i Klinika Neurologii

⁵ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Neurologii, Udarów Mózgu i Neurorehabilitacji

⁶ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra i Klinika Neurologii

⁷ Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1

⁸ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej

⁹ Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Katedra Farmakologii,

Zakład Farmakologii Klinicznej

¹⁰ Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych

Summary

Coexistence of migraine and depression is a significant clinical problem. Health examination surveys indicate that patients who suffer from migraine are more likely to develop depression than the general population. The inverse relationship is also observed. The etiopathogenesis of both migraine and depression is not fully understood and is probably multifactorial and complex. Neurotransmission disorders, the immune system, and genetic predisposition are considered in the literature. The authors present etiopathogenetic theories of both diseases and their prevalence. They analyze data on the comorbidity of these conditions and discuss

likely underlying factors. They describe clinical predictors of depression onset in people with migraine.

Słowa kluczowe: migrena, depresja

Key words: migraine, depression

Wstęp

Zaburzenia neurologiczne są ważną przyczyną niepełnosprawności i śmierci na całym świecie. Globalnie obciążenie nimi znacznie się zwiększyło w ciągu ostatnich 25 lat z powodu rosnącej liczby ludności i starzenia się populacji [1]. Najczęstszymi zaburzeniami neurologicznymi w wymiarze globalnym są różne typy bólów głowy, w tym ból głowy napięciowy, migrena oraz bóle jako następstwo nadużywania leków. Migrena należy do najlepiej zdefiniowanych zespołów bólowych i wiąże się z największą liczbą lat życia skorygowanych niesprawnością (*Disability-adjusted Life-years – DALYs*) [1].

Pomimo że ta jednostka chorobowa towarzyszy ludzkości od tysięcy lat, dopiero niedawno dokonał się znaczący postęp w rozumieniu jej patomechanizmu, co umożliwiło wskazanie nowych punktów uchwytu dla terapii. Ponad 40 lat temu sformułowano hipotezę trójdzielno-naczyniową jako kluczowy mechanizm generowania objawów typowych dla migreny.

Migrena jest problemem zdrowotnym, który ma istotny wpływ na jednostkę i społeczeństwo. Często prowadzi do umiarkowanej lub ciężkiej niepełnosprawności, zakłóca życie rodzinne, relacje międzyludzkie i życie zawodowe [2]. Koszty społeczne migreny są wysokie z wielu powodów; obejmują brak wydajności w pracy, gorsze funkcjonowanie w codziennym życiu, konieczność stosowania leków oraz korzystanie z różnych usług medycznych. Dodatkowym problemem jest współwystępowanie migreny z innymi schorzeniami, w tym z zaburzeniami psychicznymi, neurologicznymi, naczyniowymi i kardiologicznymi [2].

Epidemiologia migreny

Migrena jest samoistnym bólem głowy o znacznym rozpowszechnieniu i drugą w kolejności chorobą neurologiczną wiążącą się z największym obciążeniem zdrowotnym [3]. Znaczne rozpowszechnienie migreny, jej niekorzystny wpływ na jakość życia i związany z nią niemały stopień upośledzenia codziennego funkcjonowania chorego i jego rodziny spowodowały, że w raporcie Światowej Organizacji Zdrowia wymienia się ją w pierwszej dwudziestce chorób, które w sposób negatywny oddziałują na życie człowieka [4].

W populacji osób dorosłych migrena występuje częściej u kobiet (około 15–18%) niż u mężczyzn (6–8%) [5]. Ujawnia się we wczesnej młodości i ma tendencję do stopniowego ustępowania po piątej dekadzie życia. Przed okresem dojrzewania występuje z równą częstością u obu płci (częstość zachorowania około 4%) [6, 7]. U dorosłych rozpoczyna się w drugiej lub trzeciej dekadzie życia; aż u 90% chorych

pierwszy napad pojawia się przed 40. r.ż., a jedynie u około 3% chorych po 60. r.ż. Najczęściej ujawnia się przed 35. r.ż. Zachorowanie na migrenę po 50. r.ż. odnotowywane jest rzadko, ale chorobę w tym wieku nadal stwierdza się u połowy chorych dotkniętych nią wcześniej. Po 65. r.ż. na migrenę cierpi 2,5% kobiet i 7,4% mężczyzn. W Europie zapadalność na migrenę badano m.in. w populacji duńskiej. Wynosi ona 8,1 na 1000 osób na rok i jest sześciokrotnie większa w grupie kobiet w porównaniu z grupą mężczyzn [8].

W Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy wyróżnia się kilka postaci klinicznych migreny – najczęściej występują jej dwie główne postaci, tzn. migrena z aurą i bez aury. U kobiet częściej pojawia się migrena bez aury niż z aurą [9]. Migrena przewlekła występuje u około 2,5% osób chorych na migrenę, częściej u kobiet niż u mężczyzn (3:1). Ryzyko przemiany migreny epizodycznej w przewlekłą jest większe u kobiet niż u mężczyzn, bez związku z nadużywaniem leków przeciwmigrenowych [10]. Istnieją analizy, które nie potwierdzają jednak związku rozwoju migreny przewlekłej z płcią chorego. W ośrodkach zajmujących się leczeniem bólów głowy raportowana częstość migreny przewlekłej jest większa – występuje bowiem u 25% chorych, głównie u kobiet [11]. Są też dane pochodzące z innych ośrodków zajmujących się leczeniem bólów głowy, które wskazują, że występuje ona u około 14% pacjentów zgłaszających się po poradę z powodu przewlekłych bólów głowy [12].

Występowanie napadów bólu głowy jest zmienne w czasie trwania choroby i cechuje się indywidualnym rytmem biologicznym. Blisko 75% chorych na migrenę doświadcza mniej niż 4 napadów w miesiącu [13]. Z badań przeprowadzonych w Polsce wynika, że 48% chorych doświadcza przynajmniej jednego napadu migreny w miesiącu, a 24% – powyżej dwóch napadów. Średni czas trwania napadu migreny wynosi jeden dzień, ale nie mniej niż 20% chorych miewa napady trwające 2–3 dni. U kobiet trwają one dłużej niż u mężczyzn. Aż 71% kobiet zgłasza występowanie napadów trwających dłużej niż 24 godziny, natomiast napady o takim czasie trwania obserwuje się u 48% chorych mężczyzn [14].

W Polsce przeprowadzono dotąd nieliczne badania epidemiologiczne migreny [15]. Najnowsze z nich wskazują, że na migrenę choruje blisko 10% populacji, a zatem około czterech milionów osób [16]. Większość z nich nie korzysta jednak ze stałej opieki lekarskiej, co negatywnie wpływa na jakość i skuteczność ich leczenia. Chorzy ci leczą się samodzielnie dostępnymi bez recepty zwykłymi lekami przeciwbólowymi. Z badań wynika także, że migrena występuje blisko trzykrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Rozpowszechnienie choroby wśród mieszkańców miast różnej wielkości i wsi jest podobne. Udowodniono jej niekorzystny wpływ na jakość życia i ograniczenie codziennego funkcjonowania chorego, a także niekorzystne oddziaływanie choroby na życie całej rodziny oraz zdolność wykonywania przez chorych pracy zawodowej. Konsekwencją tych zjawisk jest częste współwystępowanie zaburzeń nerwicowych i depresji u osób dotkniętych przewlekłym bólem głowy [17].

W większości badań epidemiologicznych wskazywano, że migrena występuje częściej w grupie osób o niższych dochodach [18]. Chorobowość migreny zmniejsza się wraz ze wzrostem dochodów i lepszym wykształceniem badanych. Obserwacje te potwierdzono również w badaniach krajowych [16].

Migrena negatywnie wpływa na życie chorych przez powodowanie częstej niezdolności do pracy. Około 10% chorych zmuszonych jest zmienić pracę z powodu napadów migreny. Drugie tyle chorych rezygnuje całkowicie z pracy zawodowej. Problem ten jest istotny także z ekonomicznego punktu widzenia. Badania dowodzą bowiem, że koszty leczenia i straty spowodowane absencją chorobową z powodu bólów głowy sięgają milionów euro rocznie i pochłaniają znaczny odsetek wszystkich wydatków na służbę zdrowia. Wyliczono również, że chory na migrenę opuszcza w miesiącu od 2 do 4 dni pracy, a w czasie napadu przyjmuje przeciętnie 2,5 tabletki leku. Bezpośrednie i pośrednie koszty leczenia migreny są większe u kobiet niż u mężczyzn. W Stanach Zjednoczonych oszacowano je na około 27 mld dolarów [19]. Koszty te są prawdopodobnie niedoszacowane, gdyż osoby z migreną rzadziej pracują zawodowo, częściej pozostają bezrobotne lub nie uzyskują pełnego zatrudnienia.

Epidemiologia depresji

Depresja to powszechne zaburzenie psychiczne stanowiące jedną z najczęstszych przyczyn niepełnosprawności wynikającej ze stanu zdrowia. Na świecie choruje na nią prawie 350 milionów ludzi i liczba ta wciąż wzrasta [20]. Jej rozpowszechnienie w ciągu życia dotyczy 14–18% populacji, choroba najczęściej dotyka osoby młode między 20. a 40. r.ż. Wśród krajów europejskich, najwyższy odsetek osób chorujących na depresję jest obserwowany w Portugalii, Finlandii, Estonii, Szwecji i na Litwie – przekraczał 5% [20]. W populacji mieszkańców Unii Europejskiej różnica w zakresie płci utrzymuje się na poziomie około 2% – na depresję chorowało 3,1% mężczyzn i 5,3% kobiet. Najwięcej chorych na depresję kobiet to mieszkanki Portugalii i Finlandii (więcej niż 6,5%), a wśród europejskich mężczyzn – obywatele Litwy i Finlandii (4%). Na tym tle sytuacja epidemiologiczna w Polsce prezentuje się dość optymistycznie – w 2017 roku na depresję w naszym kraju chorowało 3,2% kobiet i 2,4% mężczyzn, jednakże, może to wynikać raczej z niedoszacowania problemu i zmniejszonej świadomości społecznej dotyczącej zaburzeń psychicznych [20]. Warto podkreślić, że depresja stanowi istotny czynnik ryzyka śmierci samobójczej [19]. Dane zawarte w raporcie NFZ [20] wskazują także na duże zapotrzebowanie na leki przeciwdepresyjne. W 2018 roku w Polsce 1,28 mln osób zrealizowało recepty refundowane na lek przeciwdepresyjny, a z tej grupy 69,3% to kobiety [20]. W okresie od 2013 do 2018 roku liczba pacjentów realizujących recepty refundowane na leki przeciwdepresyjne wzrosła o prawie 35% [20], a, szczególnie alarmujące jest to, że przeszło dwukrotnie wzrosła liczba pacjentów poniżej 18. r.ż. przyjmujących refundowane leki z tej grupy. W przełożeniu na aspekt finansowy – łączne koszty finansowe związane z realizacją recept refundowanych na leki przeciwdepresyjne wyniosły w 2018 roku 232,5 mln zł i kwota ta wzrosła o 28,5% w porównaniu z rokiem 2013 [20].

Patomechanizm migreny

Etiologia migreny nie jest do końca poznana. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną można uznać, że jest to genetycznie uwarunkowana kanałopatia zależna

od kilku genów [21]. Migrena cechuje się skłonnością do wzmożonej aktywności naczynioruchowej, wywoływanej napadowymi zmianami w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). W patomechanizmie rozwoju napadu migreny współdziałają: układ naczyniowy, nerw trójdzielny i jego jądra w pniu mózgu, a także ośrodki korowe, które tworzą tzw. czynnościowy układ trójdzielno-naczyniowy. Na poszczególne składowe tego układu wpływają czynniki genetyczne i środowiskowe, które modyfikują ich aktywność.

Aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego

W trakcie napadu migreny dochodzi do wystąpienia nadmiernej reaktywności naczyń mózgowych w wyniku neuronalnej depresji korowej (*Cortical Spreading Depression* – CSD) [22]. Zjawisko to jest bezpośrednio związane z powstawaniem aury migrenowej. Zmniejszenie przepływu krwi przez naczynia tętnicze rozprzestrzenia się od okolicy potylicznej mózgu przez całą półkulę do okolicy czołowej z prędkością około 2–3 mm/min. Zapoczątkowuje to aktywację układu trójdzielno-naczyniowego. Warto przypomnieć, że zmiany w pniu mózgu uznaje się za neuronalny generator napadu migreny [22].

Zmiany metaboliczne

W okresie aury migrenowej w okolicy potylicznej mózgu obserwuje się zwolnienie procesów metabolicznych z udziałem jonów magnezu. Niedobór tych jonów doprowadza w konsekwencji do zaburzenia fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach komórek, co powoduje zahamowanie syntezy adenosynotrifosforanu (ATP). Dodatkowo zmniejszeniu stężenia magnezu towarzyszą: zwiększenie stężenia wapnia i glutamianu w komórkach nerwowych, a także uwalnianie jonów potasu, tlenu azotu, kwasu arachidonowego, prostaglandyn i aminokwasów z komórek pajęczynówki [23].

Wzmoczona aktywność jądra i nerwu trójdzielnego prowadzi do uwolnienia poza łożysko naczyniowe neuropeptydów naczynioaktywnych, w tym substancji P, peptydu zależnego od genu kalcytoniny (*Calcitonin Gene-related Peptide* – CGRP) oraz naczynioaktywnego peptydu jelitowego (*Vasoactive Intestinal Peptide* – VIP) [24, 25].

Rola peptydu zależnego od genu kalcytoniny (CGRP)

Aktywacja układu trójdzielno-naczyniowego stymuluje nocyceptywne neurony na naczyniach krwionośnych opony twardej, które uwalniają różne neuropeptydy i powodują charakterystyczny, pulsujący ból migrenowy [26, 27]. Cząsteczkami sygnałowymi związanymi z powstawaniem bólu migrenowego są: 5-hydroksytryptamina (5-HT), substancja P, tlenek azotu oraz peptyd zależny od genu kalcytoniny (*Calcitonin Gene-related Peptide* – CGRP) [24, 26–29]. CGRP to neuropeptyd składający się z 37 aminokwasów kodowany przez gen kalcytoniny i silny czynnik rozszerzający naczynia, który uwalniany jest przez zakończenia nerwu trójdzielnego oplatające na-

czynia krwionośne w oponach mózgowych [29]. Połączenie się CGRP z receptorem dla CGRP ma zarówno wpływ obwodowy, jak i ośrodkowy; uważa się, że połączenie obwodowe prowadzi do uwrażliwienia i stymulacji nocycyptywnych neuronów trójdzielnych, co skutkuje wystąpieniem bólu migrenowego, natomiast połączenie ośrodkowe może modulować przekazywanie bólu [30–35].

Uważa się, że CGRP to jeden z najsilniejszych zidentyfikowanych czynników rozszerzających naczynia krwionośne. Odgrywa również istotną rolę w kilku innych procesach, w tym w modulacji nocycypcji oraz neurogennym stanie zapalnym. Główne źródło CGRP w układzie trójdzielno-naczyniowym stanowią ciała komórek zwoju trójdzielnego.

Zmieniona równowaga między napięciem układu przywspółczulnego i współczulnego w oponach mózgowych i (lub) niższy próg nocycypcji mogą wyzwać aktywację sygnałów trójdzielno-naczyniowych ze wzgórza do kory mózgowej [36]. Aktywacja nerwu trójdzielnego powoduje wówczas uwolnienie CGRP z okołonaczyniowych zakończeń nerwowych. CGRP działa również jako neuroprzekaznik w zwoju trójdzielnym i neuronach drugorzędowych w części ogonowej jądra nerwu trójdzielnego, biorąc udział w przekazywaniu nocycyptywnym [32]. Uważa się również, że degranulacja komórek tucznych indukowana CGRP podtrzymuje stan zapalny przez aktywację i uwrażliwienie nocycyptorów w oponach mózgowych. Stymulacja neurogennego stanu zapalnego w naczyniach krwionośnych opon mózgowych to kluczowy mechanizm odpowiadający za wpływ, jaki CGRP wywiera w przebiegu migreny [33].

Zapalenie neurogenne

Wynacznienie białek poza łożysko naczyniowe w obrębie opony pajęczącej potwierdzono w badaniach doświadczalnych oraz u chorych na migrenę. Jest to jeden z elementów powstawania zapalenia neurogennego [34]. Proces ten jest hamowany przez agonistów receptora serotonergicznego 5-HT_{1B/D}, tzn. tryptany. Z kolei z komórek tucznych pajęczynówki zostaje uwolniona histamina, a w żylnych naczyniach zawłósczkowych dochodzi do zwiększonej agregacji płytek krwi, z których jest uwalniana serotonina (5-HT). Konsekwencją tego jest skurcz naczyń. W napadzie migreny dochodzi do gwałtownego zwiększenia stężenia serotoniny, natomiast w okresie między napadami jest ono stałe i niewielkie. Stężenie 5-HT w płytkach krwi, narastające na 24 godziny przed napadem, zmniejsza się o 50% w stosunku do wartości z początku napadu, a w okresie między napadami ponownie zwiększa się do wartości wyjściowych. Dochodzi do szybkiego zwiększenia wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego, który jest głównym metabolitem serotoniny [35].

W patomechanizmie powstawania migreny podkreśla się także udział układu dopaminergicznego. Warto przypomnieć, że w nerwie trójdzielnym i jego jądrze odnaleziono receptory dopaminergiczne D1 i D2. Z kolei w limfocytach krwi obwodowej zwiększa się liczba receptorów D3 i D4. Przed napadem migreny i w jego trakcie pojawiają się objawy wskazujące na nadreaktywność postsynaptycznych receptorów dopaminergicznych, takie jak: ziewanie, zaburzenia łaknienia, nudności i wymioty. W badaniach doświadczalnych potwierdzono hamujące działanie neuronów dopaminergicznych na

przewodnictwo nocyceptywne w nerwie trójdzielnym [36]. Podsumowując, podłoże migreny jest złożone, wieloczynnikowe [37].

Patomechanizm depresji

Etiologia depresji jest złożona i wieloczynnikowa, obejmuje m.in. dysfunkcje w zakresie układu serotoninerгіcznego będące skutkiem zmian w funkcjonowaniu osi podwzgórze–przysadka–nadnercza i układu immunologicznego [38]. Ujęciem integrującym dotychczasowe jest teoria neurorozwojowa [39]. Zgodnie z jej założeniami szereg mechanizmów w toku rozwoju osobniczego determinuje podatność na depresję w wieku dorosłym. W okresie prenatalnym oddziaływanie czynników takich jak infekcje, narażenie ciężarnej na stresory oraz jej zdolność radzenia sobie z nimi mogą poprzez mechanizmy epigenetyczne decydować o podatności na całe życie. W kolejnych etapach rozwoju osobniczego – we wczesnym dzieciństwie i w wieku młodzieńczym – obserwuje się kształtowanie się cech osobowości, symetryczny rozwój układu nerwowego i immunologicznego. Kształtują się ostatnie szlaki łączące układ limbiczny, jądro migdałowe i korę przedczołową, co w dużej mierze decyduje o reaktywności organizmu w sytuacji zagrożenia. Oddziałujące w tym okresie infekcje, stresory oraz doświadczenia osobiste całościowo wpływają na wypracowane mechanizmy radzenia sobie ze stresem. Jeśli wykształci się w tym procesie skłonność do reagowania lękiem w wielu niezagrażających sytuacjach życiowych, powoduje to nadaktywność osi HPA i przewlekły proces zapalny (*neuroinflammation*) oraz, w następstwie, redukcję wielkości obszarów odpowiedzialnych za regulację emocji i zachowania. W rezultacie obserwowane są: anhedonia, obniżony nastrój, męczliwość oraz objawy somatyczne [40] – kliniczne objawy depresji [38].

Powyższe mechanizmy wpływają m.in. na regulację aktywności osi przysadka–podwzgórze–nadnercza, poziom amin biogennych, glutaminianu i kwasu GABA, dysfunkcję określonych okolic ośrodkowego układu nerwowego, zachodzące w nich procesy neurotroficzne i neurotoksyczne, a także zaburzenia rytmów dobowych. Te mechanizmy razem składają się na etiologię depresji i jej obraz kliniczny.

Wspólne patomechanizmy migreny i depresji

Depresja jest najczęstszą chorobą psychiczną towarzyszącą migrenie, a ryzyko zachorowania na depresję u osób cierpiących na migrenowe bóle głowy znacznie przewyższa ryzyko populacji generalnej [2]. Poniżej zamieszczono krótkie zestawienie wymienianych w literaturze przedmiotu mechanizmów potencjalnie wspólnych dla tych jednostek chorobowych.

Mediatorem aseptycznego stanu zapalnego w obrębie opony twardej mózgowia jest substancja P [41]. W piśmiennictwie podkreśla się, że prawdopodobnym podłożem migrenowych bólów głowy są zmiany szerokości oraz przepuszczalności naczyń krwionośnych [42]. Białko P jest neuropeptydem pośredniczącym w procesie szerzenia się stanu zapalnego [42] i w zmianach w zakresie przepuszczalności naczyń, co może stanowić induktor zmian zapalnych obserwowanych także w depresji.

W literaturze przedmiotu kładzie się też nacisk na zmiany strukturalne i funkcjonalne w obu chorobach w badaniach neuroobrazowych, obserwowane w migrenie i zaburzeniach afektywnych [43], w szczególności dotyczące ośrodków odpowiedzialnych za modulację bólu, takich jak: ciało migdałowe, przednia część kory zakrętu obręczy i istota szara okołowodociągowa [43].

Kolejny wspólny mechanizm patogenetyczny mogą stanowić zaburzenia w funkcjonowaniu układu serotonergicznego [44]. W literaturze przedmiotu obecny jest pogląd, że zjawisko chronicznie obniżonej dostępności serotoniny (charakterystyczne dla zaburzeń depresyjnych) może predysponować do *Cortical Spreading Depression* i zwiększać wrażliwość ścieżek przewodzących ból (nerw trójdzielny, naczynia). Obserwowana jest także zwiększona ilość serotoniny w trakcie ataków i zmniejszona pomiędzy atakami migreny.

Wskazywane jest także możliwe wspólne podłoże genetyczne – polimorfizm genu kodującego transportera 5-HT prawdopodobnie wiąże się z obiema chorobami [44, 45]. Warto zwrócić uwagę, że leki stosowane w migrenie – tryptany – działają jak agoniści 5-HT, natomiast leki stosowane w leczeniu zaburzeń depresyjnych – SSRI – mogą być używane jako leki zapobiegające migrenie. Obserwowano także zaburzenia w układzie GABAergicznym – zmniejszony poziom GABA w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z migreną współwystępującą z depresją w porównaniu z pacjentami bez depresji [46]. Zwracano ponadto uwagę na zaburzenia funkcjonowania układu dopaminergicznego – szczególnie w wypadku pacjentów cierpiących na migreny z aurą ze współwystępującą depresją oraz lękiem [47]. Opisywano również zaburzenia hormonalne w tym w zakresie osi przysadka–podwzgórze–nadnercza – podwyższone cytokiny prozapalne, zaburzenie sprzężenia zwrotnego oraz hormonów płciowych, głównie estrogenów. Dresler i wsp. [44] zwracają uwagę, że obserwowane zjawisko współwystępowania migreny z depresją ma prawdopodobnie podłoże wieloczynnikowe, być może pewną rolę odgrywa także genetyka, a dokładnie prawdopodobnie poligenowe podłoże dziedzicznej podatności [48].

Migrena i depresja – częsta współchorobowość

Badania epidemiologiczne w zakresie współchorobowości wykazały, że migrena szczególnie często współistnieje z depresją. Związek ten jest wyjątkowo silny w wypadku migreny przewlekłej [49, 50].

Badania nad współchorobowością depresji ujawniły, że migrena wśród chorych na depresję występuje 3 razy częściej niż w populacji ogólnej (33% vs. 11%) [51]. Wśród chorych z umiarkowaną depresją migrena z aurą występuje u 16,7%, natomiast migrena bez aury u 21,1%. Podobne wyniki zaobserwowano u polskich pacjentów [16].

Badania nad rozwojem i dynamiką współchorobowości w czasie wykazały, że u pacjentów z cechami dużej depresji ryzyko wystąpienia w ciągu 2 kolejnych lat migreny jest 3–4 razy większe niż u osób bez depresji. Z kolei ryzyko wystąpienia depresji u osoby cierpiącej na migrenę jest od 2,4 razy do 5,8 razy większe niż w „zdrowej” populacji [52]. Ryzyko wystąpienia w ciągu 2 lat dużej depresji u osób z silnymi bólami głowy jest 2,7 razy większe niż u ludzi bez silnych bólów głowy, a w populacji

ze zdiagnozowaną migreną – aż 5,8 razy większe niż u ludzi bez migreny i innych silnych bólów głowy [52].

Depresja to jednak niejedyna choroba psychiatryczna, która w zwiększonym niż w ogólnej populacji odsetku współistnieje z migreną. Wśród innych schorzeń psychiatrycznych współistniejących z migreną, zwłaszcza przewlekłą, wymienia się: zespół lękowy (51–58%), zespół stresu pourazowego (9–43%), uraz w dzieciństwie (58%) oraz różne stany uzależnień w okresie życia dorosłego (33%) [43].

Należy zwrócić uwagę, że depresja jest silnym czynnikiem ryzyka transformacji migreny epizodycznej w migrenę przewlekłą.

Mechanizmy leżące u podłoża częstego współistnienia migreny i depresji oraz innych schorzeń psychiatrycznych nie są jasne. W literaturze przedmiotu zwraca się jednak uwagę na zaangażowanie obszaru kory przedczołowej lewej półkuli mózgu w patomechanizm zarówno jednej, jak i drugiej choroby. Zaobserwowano zmniejszoną aktywność tego obszaru w obrazach funkcjonalnego rezonansu magnetycznego w obu tych chorobach [53].

Wynika z tego jednoznacznie, że pacjent leczący się u psychiatry z powodu depresji lub zespołu lękowego z obecnością bólów głowy powinien zostać także skonsultowany przez neurologa pod kątem współistniejącej migreny, i odwrotnie – chorzy na migrenę, zwłaszcza na migrenę przewlekłą, powinni zostać skonsultowani przez psychiatrę w razie podejrzenia depresji [50-55].

Podsumowanie, czyli predyktory kliniczne wystąpienia depresji u osób chorujących na migrenę

Migrena często współwystępuje z różnymi chorobami przewlekłymi. Wśród nich wymienia się różne choroby neurologiczne, (np. padaczkę, zespół niespokojnych nóg), naczyniowe (np. ostry udar mózgu, choroba małych naczyń mózgowych), kardiologiczne (np. choroba niedokrwienna serca, wypadanie płotka zastawki mitralnej, przetrwały otwór owalny oraz choroby psychiatryczne [2]. Wśród chorób psychiatrycznych najczęściej z migreną współwystępuje depresja [2], w dalszej zaś kolejności – zaburzenia lękowe, napady paniki oraz zaburzenia afektywne dwubiegunowe. Opublikowane w 2011 roku badanie przeglądowe i metaanaliza 12 badań klinicznych [49] wykazały, że objawy depresyjne występują u 8,6% do 47,9% osób z rozpoznaniem migreny; u osób bez rozpoznania migreny występowanie depresji w populacji jest dwukrotnie, a czasem nawet czterokrotnie niższe i mieści się w zakresie od 3,4% do 24,4%.

Uważa się, że zarówno ryzyko wystąpienia migreny, jak i ryzyko wystąpienia depresji jest zdeterminowane genetycznie, przy czym w obu wypadkach jest ono uwarunkowane sumującym się wpływem dużej liczby różnorodnych wariantów genetycznych o niewielkim indywidualnym wpływie na rozwój tych chorób [56, 57]. Co ciekawe, zidentyfikowano również genetyczne warianty ryzyka wspólne dla obu tych schorzeń. Z kolei w badaniu australijskim wykazano odmienny profil genetycznych wariantów ryzyka dla migreny ze współwystępującą depresją i migreny bez współwystępującej depresji [57].

Wielokrotnie potwierdzonym czynnikiem ryzyka depresji u chorych z migreną jest występowanie aury migrenowej. Na przykład ankietowe norweskie badanie populacyjne wykonane u 9000 osób z rozpoznaniem migreny udokumentowało, że kobiety, które chorują na migrenę z aurą, mają objawy depresji ponad dwa razy częściej niż kobiety chorujące na migrenę bez aury (OR = 2,24; 95% CI: 1,57–3,18). Nie stwierdzono takich zależności u mężczyzn [58].

Znaczenie mają też częstość oraz nasilenie bólów migrenowych. Na przykład stwierdzono, że osoby, u których występują częste napady migreny o bardzo intensywnym nasileniu, mają nawet 30-krotnie większe ryzyko depresji w porównaniu z osobami, u których stwierdzono jedynie epizodyczne bóle głowy [59]. Innym czynnikiem zwiększającym ryzyko depresji u chorych na migrenę jest współwystępowanie przewlekłych codziennych bólów głowy [49].

W badaniu włoskim ukierunkowanym na poszukiwanie czynników odróżniających migrenę ze współwystępowaniem depresji i migrenę bez depresji wykazano, że spośród badanych cech (dane demograficzne, czas trwania migreny i czas trwania ataku migreny, liczba ataków migreny miesięcznie, nasilenie bólu, obecność aury, obecność bólu pulsującego, obecność fotofobii, fonofobii, osmofobii, nudności/wymiotów, objawów autonomicznych, wrażliwość na działanie czynników prowokujących, BMI, palenie papierosów, choroby współistniejące, aktualne leczenie) współwystępowanie migreny i depresji charakteryzowały: częstsze występowanie allodynii podczas ostrego napadu bólowego, większa wrażliwość na różnorodne czynniki prowokujące napady migreny oraz większa frekwencja napadów migreny [60].

Wpływ na rozwój depresji u chorych z migreną mają także niski status ekonomiczny oraz samotne życie wynikające z rozwodu, separacji czy wdowieństwa. Wykazano też wpływ niekorzystnych doświadczeń wieku dziecięcego, wcześniejszej depresji oraz płci żeńskiej na wystąpienie depresji u osób z migreną [61].

Należy podkreślić, że istnieje możliwość przesiewowego badania w kierunku depresji u chorych z migreną z wykorzystaniem różnorodnych, prostych narzędzi kwestionariuszowych, takich jak np. *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9), co może mieć szczególne znaczenie u pacjentów, których charakteryzuje obecność omówionych wyżej cech wskazujących na ryzyko wystąpienia depresji.

Piśmiennictwo

1. GBD 2016 Headache Collaborators. *Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. *Lancet Neurol.* 2018; 17(11): 954–976.
2. Bigal ME, Lipton RB. *The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine*. *Neurol. Clin.* 2009; 27(2): 321–334.
3. Buse DC, Scher AI, Dodick DW, Reed ML, Fanning KM, Adams AM i wsp. *Impact of migraine on the family: Perspectives of people with migraine and their spouse/domestic partner in the CaMEO study*. *Mayo Clin. Proc.* 2016. Doi: 10.1016/j.mayocp.2016.02.013.

4. GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group. *Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. *Lancet Neurol.* 2017; 16(11): 877–897.
5. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. *Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy*. *Neurology.* 2007; 68(5): 343–349.
6. Goldstein M, Chen TC. *The epidemiology of disabling headache*. W: Critchley M. *Advances in neurology*. New York: Raven Press; 1982. S. 377–390.
7. Abu-Arefeh I, Russell G. *Prevalence of headache and migraine in school children*. *Br. Med. J.* 1994; 309: 765–769.
8. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. *Prognosis of migraine and tension-type headache: A population-based follow-up study*. *Neurology.* 2005; 65(4): 580–585.
9. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. *Cephalalgia.* 2018; 38(1): 1–211.
10. Vetvik KG, MacGregor EA. *Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine*. *Lancet Neurol.* 2017; 16(1): 76–87.
11. Dodick DW. *Clinical practice. Chronic daily headache*. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354(2): 158–165.
12. Prencipe M, Casini AR, Ferretti C, Santini M, Pezzella F, Scaldaferrri N i wsp. *Prevalence of headache in an elderly population: Attack frequency, disability, and use of medication*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2001; 70(3): 377–381.
13. Silberstein SD. *Migraine symptoms: Results from a survey of self-reported migraineurs*. *Headache.* 1995; 35(7): 387–396.
14. Stewart WF, Lipton RB, Simon D. *Work-related disability: Results from the American Migraine Study*. *Cephalalgia.* 1996; 16(4): 231–238.
15. Durko A, Prusiński A. *Epidemiologia bólów głowy*. W: Prusiński A. red. *Bóle głowy dla lekarzy praktyków*. Bielsko-Biała: Alfa-medica press; 1996. S. 20–21.
16. Stepien A, Prusiński A, Suwała A. *Wybrane dane epidemiologiczne migreny w Polsce*. *Ból.* 2003; 4(3): 9–12.
17. Stovner Lj, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton Rb, Scher Ai i wsp. *The global burden of headache: A documentation of headache prevalence and disability worldwide*. *Cephalalgia.* 2007; 27(3): 193–210.
18. Lipton PR, Stewart WF, Diamond S, Diamond ML, Reed M. *Prevalence and burden of migraine in United States: Data from the American Migraine Study II*. Raval AD, Shah A. *National trends in direct health care expenditures among US adults with migraine: 2004 to 2013*. *J. Pain.* 2017; 18(1): 96–107.
19. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. *Lancet.* 2018; 392(10159): 1789–1858.
20. *NFZ o zdrowiu. Depresja*. Warszawa: Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia Departament Analiz i Innowacji; 2020. <https://ezdrowie.gov.pl/porta1/home/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-depresja> (dostęp: 15.05.2021).
21. Albury CL, Stuart S, Haupt LM, Griffiths LR. *Ion channelopathies and migraine pathogenesis*. *Mol. Genet. Genomics.* 2017; 292(4): 729–739.

22. Vinogradova LV. *Initiation of spreading depression by synaptic and network hyperactivity: Insights into trigger mechanisms of migraine aura*. Cephalalgia. 2018; 38(6): 1177–1187.
23. Dolati S, Rikhtegar R, Mehdizadeh A, Yousefi M. *The role of magnesium in pathophysiology and migraine treatment*. Biol. Trace Elem. Res. 2020; 196: 375–383.
24. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. *Migraine-current understanding and treatment*. N. Engl. J. Med. 2002; 346(4): 257–270.
25. Ho TW, Edvinsson L, Goadsby PJ. *CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology*. Nat. Rev. Neurol. 2010; 6(10): 573–582.
26. Akerman S, Williamson DJ, Kaube H, Goadsby PJ. *Nitric oxide synthase inhibitors can antagonize neurogenic and calcitonin gene-related peptide induced dilation of dural meningeal vessels*. Br. J. Pharmacol. 2002; 137(1): 62–68.
27. Edvinsson L, Ekman R, Jansen I, McCulloch J, Uddman R. *Calcitonin gene-related peptide and cerebral blood vessels: Distribution and vasomotor effects*. J. Cereb. Blood Flow Metab. 1987; 7(6): 720–728.
28. Pietrobon D, Moskowitz MA. *Pathophysiology of migraine*. Annu. Rev. Physiol. 2013; 75: 365–391.
29. Walker CS, Hay DL. *CGRP in the trigeminovascular system: A role for CGRP, adrenomedullin and amylin receptors?* Br. J. Pharmacol. 2013; 170(7): 1293–1307.
30. Russo AF. *Calcitonin gene-related peptide (CGRP): A new target for migraine*. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 2015; 55: 533–552.
31. Eftekhari S, *Localization of CGRP receptor components and receptor binding sites in rhesus monkey brainstem: A detailed study using in situ hybridization, immunofluorescence, and autoradiography*. J. Comp. Neurol. 2016; 524(1): 90–118.
32. Durham PL. *Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine*. Headache. 2006; 46(Suppl 1): S3–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4610.2006.00483.x>.
33. Raddant AC, Russo AF. *Calcitonin gene-related peptide in migraine: Intersection of peripheral inflammation and central modulation*. Expert. Rev. Mol. Med. 2011; 13: e36. <http://dx.doi.org/10.1017/s1462399411002067>
34. Ramachandran R. *Neurogenic inflammation and its role in migraine*. Semin. Immunopathol. 2018; 40(3): 301–314.
35. Chauvel V, Multon S, Schoenen J. *Estrogen-dependent effects of 5-hydroxytryptophan on cortical spreading depression in rat: Modelling the serotonin-ovarian hormone interaction in migraine aura*. Cephalalgia. 2018; 38(3): 427–436. Doi: 10.1177/0333102417690891.
36. Mascia A, Áfra J, Schoenen J. *Dopamine and migraine: A review of pharmacological, biochemical, neurophysiological, and therapeutic data*. Cephalalgia. 1998; 18(4): 174–182.
37. Sprenger T, Goadsby PJ. *Migraine pathogenesis and state of pharmacological treatment options*. BMC Med. 2009; 7: 71.
38. Maes M, Berk M, Goehler L, Song C, Anderson G, Gałecki P i wsp. *Depression and sickness behavior are Janus-faced responses to shared inflammatory pathways*. BMC Med. 2012; 10: 66.
39. Gałecka M, Bliźniewska-Kowalska K, Maes M, Su KP, Gałecki P. *Update on the neurodevelopmental theory of depression: Is there any 'unconscious code'?* Pharmacol. Rep. 2021; 73(2): 346–356.
40. *Kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych w DSM-5*. Wrocław: Edra Urban and Partner; 2020.

41. May A, Goadsby PJ. *Substance P receptors antagonists in the therapy of migraine*. Expert Opin. Invest. Drugs. 2001; 10(4): 673–678.
42. Malhotra R. *Understanding migraine: Potential role of neurogenic inflammation*. Ann. Indian Acad. Neurol. 2016; 19(2): 175–182.
43. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R i wsp. *Migraine and its psychiatric comorbidities*. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2016; 87(7): 741–749.
44. Dresler T, Caratozzolo S, Guldolf K, Huhn J-I, Loiacono C, Niiberg-Pikksoot T i wsp. *Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: A systematic review focused on interactions and treatment implications*. J. Headache Pain. 2019; 20(1): 51.
45. Marino E, Fanny B, Lorenzi C, Pirovano A, Franchini L, Colombo C i wsp. *Genetic bases of comorbidity between mood disorders and migraine: Possible role of serotonin transporter gene*. Neurol. Sci. 2010; 31(3): 387–391.
46. Vieira JP, Salgueiro AB, Alfaro M. *Short-lasting headaches in children*. Cephalalgia. 2006; 26(10): 1220–1224.
47. Peroutka SJ. *Dopamine and migraine*. Neurology. 1998; 51(3): 925–925-a.
48. Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, Quintana R, Carboni V, Diener H-Ch i wsp. *My migraine voice survey: A global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed*. J. Headache Pain. 2018; 19(1): 115.
49. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. *Migraine and psychiatric comorbidity: A review of clinical findings*. J. Headache Pain. 2011; 12(2): 115–125.
50. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. *Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine*. J. Neurol. 2013; 260(8): 1960–1969.
51. Jat MI, Afridi MI, Amar W, Lal Ch. *Prevalence of migraine among patients of depressive disorder*. Pak. J. Med. Sci. 2018; 34(4): 964–967.
52. Moschiano F, D'Amico D, Canavero I, Pan I, Miceli G, Bussone G. *Migraine and depression: Common pathogenetic and therapeutic ground?* Neurol. Sci. 2011; 32(Suppl 1): S85–S88.
53. Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KM. *Comorbidity of migraine and depression: Investigating potential etiology and prognosis*. Neurology. 2003; 60(8): 1308–1312.
54. Zhang Q, Shao A, Jiang Z, Tsai H, Liu W. *The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression*. J. Cell Mol. Med. 2019; 23(7): 4505–4513.
55. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC i wsp. *Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine*. J. Headache Pain. 2012; 13(18): 615–624.
56. Ligthart L, Hottenga JJ, Lewis CM, i wsp. *Genetic risk score analysis indicates migraine with and without comorbid depression are genetically different disorders*. Hum Genet. 2014; 133(2): 173–186.
57. Yang Y, Zhao H, Boomsma DI, Ligthart L, Belin AC, Smith GD i wsp. *Molecular genetic overlap between migraine and major depressive disorder*. Eur. J. Hum. Genet. 2018; 26: 1202–1216.
58. Oedegaard KJ, Neckelmann D, Mykletun A, Dahl AA, Zwart JA, Hagen K i wsp. *Migraine with and without aura: Association with depression and anxiety disorder in a population-based study. The HUNT Study*. Cephalalgia. 2006; 26(1): 1–6.
59. Tietjen GE, Brandes JL, Digre KB, Baggaley S, Martin V, Reuber A i wsp., Khuder SA. *High prevalence of somatic symptoms and depression in women with disabling chronic headache*. Neurology. 2007; 68(2): 134–140.

-
60. Baldacci F, Lucchesi C, Cafalli C, Poletti M, Ulivi M, Verdovello M i wsp. *Migraine features in migraineurs with and without anxiety – depression symptoms*. Clin. Neurol. Neurosurg. 2015; 132: 74078.
 61. Amoozegar F. *Depression comorbidity in migraine*. Int. Rev. Psychiatry. 2017; 29(5): 504–515.

Adres: Piotr Gałecki
Klinika Psychiatrii Dorosłych
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
91-229 Łódź, ul. Aleksandrowska 159
e-mail: piotr.galecki@umed.lodz.pl

Otrzymano: 7.04.2021
Zrecenzowano: 8.05.2021
Przyjęto do druku: 9.05.2021