

## Wspólny patomechanizm migreny i depresji

### Common pathomechanism of migraine and depression

Katarzyna Wachowska<sup>1</sup>, Katarzyna Bliźniewska-Kowalska<sup>1</sup>,  
Jarosław Sławek<sup>2</sup>, Monika Adamczyk-Sowa<sup>3</sup>, Agata Szulc<sup>4</sup>,  
Michael Maes<sup>5</sup>, Su Kuan-Pin<sup>6,7</sup>, Piotr Gałecki<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Klinika Psychiatrii Dorosłych

<sup>2</sup> Gdański Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk o Zdrowiu,  
Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego;  
Szpital św. Wojciecha w Gdańsku, Oddział Neurologii i Udarowy

<sup>3</sup> Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Wydział Medyczny w Zabrze, Klinika Neurologii

<sup>4</sup> Warszawski Uniwersytet Medyczny, Wydział Nauk o Zdrowiu, Klinika Psychiatryczna

<sup>5</sup> Chulalongkorn University, Department of Psychiatry, Bangkok, Thailand

<sup>6</sup> China Medical University, College of Medicine, Taiwan

<sup>7</sup> China Medical University, An-Nan Hospital, Tainan, Taiwan

#### Summary

Migraine and depression often coexist and constitute an important clinical problem. Both disorders are associated with the necessity of chronic treatment, and their mutual coexistence contributes to the phenomenon of drug resistance. Influencing the functioning of patients, they also cause numerous social consequences – affecting the quality of life and achievement of personal goals of patients. This review presents factors that may explain the common pathomechanisms of depression and migraine. Structural and functional disturbances of the central nervous system (CNS), disturbances in the neurotransmitter systems, inflammatory theories, hormonal disturbances, as well as a possible genetic basis were taken into account. Due to the fact that both depression and migraine have a multifactorial etiology and at the present stage of scientific research it is difficult to clearly determine which factor is the most important, such a broad overview has been presented. It is also difficult to determine which of the above-mentioned factors, well documented in international studies, only coexist, and which of them may have a cause-and-effect relationship in the described disorders. Further research into the comorbidity and causes of migraine and depression seems to be worth considering.

**Słowa klucze:** depresja, migrena, patomechanizm

**Key words:** depression, migraine, pathomechanism

## Wstęp

Depresja jest najczęściej rozpoznawanym zaburzeniem psychicznym, a pacjenci z tym rozpoznaniem często leczą się z powodu różnorodnych współistniejących chorób somatycznych, w tym chorób o podłożu zapalnym lub wiążącym się z przewlekłym bólem. W części badań zaobserwowano, że depresja jest najczęstszym zaburzeniem towarzyszącym migrenie [1] i dotyczy nawet 28% osób cierpiących na migrenowe bóle głowy [2]. Ryzyko zachorowania na depresję u osób cierpiących na migrenę znacznie przewyższa ryzyko dla populacji ogólnej [2, 3]. Osoby cierpiące na migrenę mają 2–4 razy większe ryzyko zachorowania na depresję [4–6]. Ryzyko to staje się jeszcze większe, gdy migrenie, szczególnie w populacji kobiet, towarzyszy aura [7]. Obserwowane współwystępowanie depresji i migreny dotyczy także dzieci i młodzieży [8].

Epizod depresji może się pojawić w przebiegu zaburzeń depresyjnych jednobiegunowych bądź jako element choroby afektywnej dwubiegunowej – w obu wypadkach z towarzyszeniem migreny [9]. Choćby wyniki badań nie są w tej kwestii jednoznaczne, to współistnienie obu tych schorzeń może wskazywać na obecność zaburzeń ze spektrum choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD) [9, 10]. Ze względu na odmienności w zakresie etiopatogenezy choroby dwubiegunowej i depresji oraz wyraźne odgraniczenie diagnostyczne tych zaburzeń w klasyfikacjach ICD-11 i DSM-5 przedstawione zagadnienia będą dotyczyły wyłącznie depresji w przebiegu zaburzeń jednobiegunowych.

Zarówno depresja, jak i migrena stanowią ważny problem medyczny i społeczny. W sposób istotny wpływają na jakość życia pacjentów i utrudniają realizację celów zawodowych i osobistych. W badaniach wskazywano, że współwystępująca z migreną depresja może prowadzić do przejścia epizodycznych bólów głowy w bóle przewlekłe [5, 11], a także utrudniać osiągnięcie remisji i jej utrzymanie w toku leczenia [12].

Już w latach 90. XX wieku zaobserwowano liczne powiązania między depresją a migreną. Pacjenci cierpiący na depresję są trzykrotnie bardziej narażeni na zachorowanie na migrenę niż osoby zdrowe. Dodatkowo depresja stanowi czynnik ryzyka cięższego przebiegu migren i gorszej odpowiedzi na leczenie [13]. W literaturze przedmiotu rozważany jest zarówno związek przyczynowo-skutkowy między tymi chorobami, jak i związek o charakterze wspólnej etiologii zaburzeń. Niniejsza praca ma na celu przedstawienie wspólnych mechanizmów patogenetycznych opisywanych schorzeń i poszukiwanie odpowiedzi na pytanie o możliwe przyczyny obserwowanych zależności.

## Rozpoznawanie i patogeneza migreny

Migrena jest chorobą neurologiczną, której rozpowszechnienie sięga około 15–18% wśród kobiet i 6–7% wśród mężczyzn [14]. Jest to utrudniający funkcjonowanie ból głowy, któremu towarzyszy aura lub występuje bez aury. Wyróżniamy migrenę epizodyczną i przewlekłą. Kryteria diagnostyczne przedstawiono w tabeli [15, 16].

**Tabela. Kryteria rozpoznawania migreny według Klasyfikacji diagnostycznej Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (*International Classification of Headache Disorders 3<sup>rd</sup> edition – ICHD-3*) [15, 16]**

Migrena bez aury	<p>Opis: nawracający ból głowy przejawiający się napadami trwającymi 4–72 h. Typowe cechy bólu głowy obejmują: umiejscowienie jednostronne – przynajmniej na początku napadu, pulsujący charakter, umiarkowane lub ciężkie natężenie, nasilenie się dolegliwości w czasie zwykłej aktywności fizycznej oraz nudności/wymioty i/lub nadwrażliwość na światło i dźwięk.</p> <p>Kryteria rozpoznania:</p> <p>A. Co najmniej 5 napadów bólu głowy spełniających kryteria B–D</p> <p>B. Napady bólu głowy trwające 4–72 h (nieleczone lub leczone nieskutecznie)</p> <p>C. Ból głowy wykazuje co najmniej dwie z czterech następujących cech:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) jest umiejscowiony po jednej stronie</li> <li>2) ma pulsujący charakter</li> <li>3) ma umiarkowane lub ciężkie natężenie</li> <li>4) nasila się w czasie zwykłej aktywności fizycznej (np. chodzenia lub wchodzenia po schodach) lub zmusza do jej unikania</li> </ol> <p>D. W czasie bólu głowy występuje co najmniej jeden z następujących objawów:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) mdłości i/lub wymioty</li> <li>2) nadwrażliwość na światło i dźwięki</li> </ol> <p>E. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń.</p>
Migrena z aurą	<p>Opis (aury): nawracające napady całkowicie odwracalnych, jednoimiennych zaburzeń widzenia, jednostronnych zaburzeń czucia lub innych jednostronnych ośrodkowych zaburzeń neurologicznych. Napady te zwykle rozwijają się stopniowo, trwają kilka minut i zazwyczaj poprzedzają ból głowy oraz inne objawy migreny.</p> <p>Kryteria rozpoznania:</p> <p>A. Co najmniej dwa napady spełniające kryteria B i C</p> <p>B. Co najmniej jeden z następujących w pełni odwracalnych objawów aury:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) zaburzenia widzenia</li> <li>2) zaburzenia czucia</li> <li>3) zaburzenia mowy i/lub języka</li> <li>4) zaburzenia ruchowe</li> <li>5) zaburzenia czynności pnia mózgu</li> <li>6) zaburzenia czynności siatkówki</li> </ol> <p>C. Co najmniej dwie z czterech następujących cech:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) co najmniej jeden objaw aury rozwija się stopniowo w ciągu <math>\geq 5</math> min i/lub dwa lub więcej objawów aury następuje kolejno po sobie</li> <li>2) każdy objaw aury trwa 5–60 min</li> <li>3) co najmniej jeden objaw aury występuje jednostronnie</li> <li>4) w czasie aury lub w ciągu 60 min od jej ustąpienia pojawia się ból głowy</li> </ol> <p>D. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń oraz wykluczono napad przemijającego niedokrwienia mózgu.</p>

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Migrena przewlekła	<p>Opis: ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad trzy miesiące, mający cechy migrenowego bólu głowy w co najmniej 8 dniach w miesiącu.</p> <p>Kryteria rozpoznania:</p> <p>A. Ból głowy (przypominający ból głowy typu napięciowego i/lub migrenowy ból głowy) występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad 3 miesiące i spełniający kryteria B i C</p> <p>B. Występuje u pacjenta, który przeżył co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B–D migreny bez aury i/lub kryteria B i C migreny z aurą</p> <p>C. W co najmniej 8 dniach w miesiącu przez ponad 3 miesiące wykazuje jedną z następujących cech:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) spełnia kryteria C i D migreny bez aury</li> <li>2) spełnia kryteria B i C migreny z aurą</li> <li>3) w ocenie pacjenta ma od początku charakter migreny i ustępuje po zażyciu tryptanu lub alkaloidu sporyszu</li> </ol> <p>D. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń.</p>
--------------------	--

Do teorii opisujących przypuszczalny patomechanizm powstania napadu migrenowego bólu głowy należą: teoria naczyniowa, neuronalna, zapalenia tkanki nerwowej, biochemiczna, ośrodkowa, podłoże genetyczne [17]. Teoria naczyniowa zakłada, że za objawy migreny odpowiada skurcz naczyń wewnątrzczaszkowych (skurcz naczyń okolicy potyliczej podczas aury wzrokowej), a następnie ich rozkurcz z towarzyszącą hiperfuzją i obrzękiem okołonaczyniowym, które miały być przyczyną silnego bólu [17]. Teoria neuronalna za źródło migrenowych bólów głowy uznaje zaburzenia czynności bioelektrycznej mózgu, obecność rozprzestrzeniającej się fali hamowania (*Cortical Spreading Depression – CSD*), której towarzyszy rozszerzenie tętnic opon mózgu i obrzęk, co zwiększa pobudliwość włókien nerwowych i ból [17]. Kolejna hipoteza zakłada, że sterylne zapalenie tkanki nerwowej (*neuroinflammation*) jest przyczyną migreny. Zwiększenie wydzielania czynników zapalnych przez naczynia opon mózgowych powoduje pobudzenie nerwów czuciowych, szczególnie nerwu trójdzielnego. Aktywacja zakończeń włókien tego nerwu odpowiada za wydzielanie substancji prozapalnych i neuropeptydów takich jak substancja P i peptyd zależny od genu kalcitoniny (CGRP), co sprzyja rozszerzeniu i zwiększeniu przepuszczalności naczyń opon mózgu oraz powstaniu odczynu zapalnego [17]. Teoria biochemiczna opiera się przede wszystkim na zaburzeniach w przekazywaniu serotonergicznym. Istnieje także hipoteza mówiąca o zaburzeniach układu autonomicznego (niedoczynność układu współczulnego) u chorych z migreną. Tłumaczy ona niejako występujące u pacjentów z migreną objawy (zaburzenia naczynioruchowe i rytmu serca, nudności, wymioty oraz biegunki). Podobnie jak w wypadku depresji istnieje wiele teorii integrujących powstałe hipotezy [17].

## Wspólne elementy w patomechanizmie depresji i migreny

W literaturze przedmiotu wyróżniane są główne obszary, gdzie występują wspólne czynniki etiopatogenetyczne. Należą do nich:

- zaburzenia morfologiczne i czynnościowe OUN,
- układy neurotransmiterów i ich receptorów,
- czynniki zapalne (*neuroinflammation*),
- regulacja hormonalna,
- czynniki środowiskowe, ze szczególnym uwzględnieniem stresu,
- osobowość, temperament,
- uwarunkowania genetyczne.

Poniżej przedstawiono krótko poszczególne czynniki.

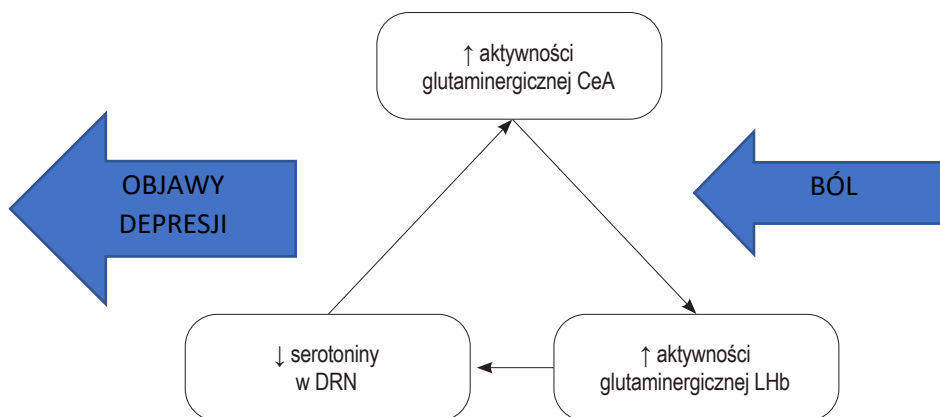
### Zaburzenia strukturalne i czynnościowe w ośrodkowym układzie nerwowym

W literaturze przedmiotu opisywane są zmiany strukturalne i funkcjonalne obserwowane w badaniach neuroobrazowych pacjentów ze współistniejącymi migreną i zaburzeniami afektywnymi. Przewlekły ból i depresja często wykazują wspólne biologiczne powiązania łączące się ze specyficzną funkcją mózgu lub uwrażliwieniem ośrodkowego układu nerwowego [18]. Dotyczą one w szczególności ośrodków odpowiedzialnych za modulację bólu takich jak: ciało migdałowate, przednia część kory zakrętu obręczy i istota szara okołowodociągowa [19]. Jednocześnie obszary te należą do układu limbicznego, uznawanego za tzw. mózg emocjonalny, odpowiedzialnego za regulację emocji [20]. Badania OUN w grupie chorych z migreną i depresją wykazały zmiany w budowie obserwowane zarówno makroskopowo (zredukowana całkowita objętość mózgu, zmniejszona objętość istoty szarej i białej oraz zmniejszona ilość płynu mózgowo-rdzeniowego) [21], jak i mikroskopowo (zmiany homogenności jądra ogoniastego), a także w zakresie aktywacji obszarów lewej przyśrodkowej kory przedczołowej (*left medial prefrontal cortex* – left mPFC; części szerszej sieci funkcjonalnej, połączonej m.in. ze wzgórzem, wyspą i lewym zakrętem zaśrodkowym), prowadzące do zmian funkcjonowania poznawczego pacjentów [13, 22, 23]. Również u pacjentów cierpiących na depresję bez współistniejących bólów głowy stwierdza się dysfunkcję w obrębie płatów czołowych, szczególnie kory przedczołowej, która nie hamuje prawidłowo działania podkorowych systemów emocjonalnych [24].

Ponadto Tao i wsp. [25] wykazali że hipoechogeniczność okolic szwu pnia mózgu koreluje z występowaniem objawów depresji u pacjentów cierpiących na migreny. Nie bez znaczenia wydaje się fakt, że najobficiej występującym neuroprzebieżnikiem w jądrze grzbietowym szwu (*Dorsal Raphe Nucleus* – DRN) jest serotonina, monoamina o udowodnionej roli w patogenezie depresji [26, 27].

Badania wskazują na zwiększoną aktywność, a jednocześnie mniejsze rozmiary uzdeczki bocznej (*Lateral Habenula* – LHb) u pacjentów z depresją [28]. Struktura ta stanowi węzeł przekąźnikowy łączący struktury limbiczne przodomózgowia („mózg emocjonalny”) oraz korę przedczołową z centrami aminergicznymi śródmózgowia, w tym ze wspomnianym wcześniej jądrem grzbietowym szwu (DRN). Bierze także

udział w transmisji bólu. Docierające do niej informacje o bodźcu bólowym poprzez włókna aferentne z części bocznej podwzgórza, z rogów grzbietowych rdzenia kręgowego oraz z jądra trójdzielnego, odgrywającego istotną rolę w patogenezie migreny, powodują zwiększenie jej aktywności. Znaczny wzrost pobudliwości neuronów LHb skutkuje wzmożonym hamowaniem DRN i spadkiem poziomu serotoniny, modulującej aktywność układu limbicznego i kory przedczołowej. W odpowiedzi na zmniejszoną stymulację centralne jądro ciała migdałowatego (*Central Nucleus of the Amygdala* – CeA) przez wydzielanie glutaminianu jeszcze mocniej pobudza LHb (rys. 1) [28–32].



Rysunek 1. Schemat wspólnych ośrodkowych patomechanizmów przewlekłego bólu i depresji DRN (Dorsal Raphe Nucleus) – jądro grzbietowe szwu; LHb (Lateral Habenula) – uzdeczka boczna; CeA (Central Nucleus of the Amygdala) – centralne jądro ciała migdałowatego.

### Układ neurotransmiterów i ich receptorów

Nieprawidłowości w zakresie układu serotonergicznego obserwowane są zarówno w depresji, jak i w migrenie [12]. Zjawisko chronicznie obniżonej dostępności serotoniny (charakterystyczne dla zaburzeń depresyjnych) może zwiększać indukowaną przez tzw. rozszerzającą się depresję korową (*Cortical Spreading Depression* – CSD) wrażliwość ścieżek przewodzących ból [33]. Obserwowana jest także zwiększona ilość serotoniny w trakcie ataków i zmniejszona pomiędzy atakami migreny [13]. Wskazuje się też na ich możliwe podłoże genetyczne – polimorfizm genu kodującego transportera 5-HT prawdopodobnie wiąże się z obiema chorobami [12]. Warto podkreślić, że leki stosowane w doraźnym leczeniu migreny – tryptany – są właśnie agonistami receptora 5-HT<sub>1</sub>. Uważa się, że tryptany przerywają atak migreny przez: modulowanie trójdzielnych szlaków nocyceptywnych, a częściowo również przez hamowanie uwalniania peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP) poprzez aktywację receptorów serotoninowych [34]. Dodatkowo, choć nie są to leki pierwszej linii, stosowane w leczeniu depresji selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, a także leki ze starszej grupy – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina) – są stosowane w zapobieganiu migrenie [13].

Peptyd zależny od genu kalcytoniny (*Calcitonin Gene-related Peptide* – CGRP) jest molekułą o udowodnionym znaczeniu w patogenezie migreny. Występuje on w dwóch izoformach: alfa ( $\alpha$ ) i beta ( $\beta$ ). CGRP $\alpha$  jest obecny przede wszystkim w ośrodkowym (chodzi głównie o obszary związane z transmisją bodźców bólowych i ich przetwarzaniem czuciowym) i obwodowym układzie nerwowym (najobficiej występujący neuroprzebieżnik w zwoju nerwu trójdzielnego), a  $\beta$  w neuronach czuciowych jelit [34]. Czynniki działające na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) – tj. niedokrwienie, uraz czy hipertermia – powodują zwiększenie ekspresji (*upregulation*) CGRP, który pełni liczne funkcje neuroprotektoryjne, m.in. wzmacnia sygnalizację antyapoptotyczną oraz zwiększa wydzielanie niektórych neurotrofin (NGF – *Nerve Growth Factor*, czynnik wzrostu nerwów; IGF-1 – *Insulin-like Growth Factor*, insulinopodobny czynnik wzrostu; bFGF – *basic Fibroblast Growth Factor*, podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów), wspomagając w ten sposób proces neurogenezy [35]. Biorąc pod uwagę teorię neurogeniczną, która zakłada, że upośledzona neurogeneza w obrębie zakrętu zębatego hipokampu jest jednym z czynników powodujących depresję, można by wnioskować, że CGRP ma znaczenie w patogenezie tego zaburzenia psychicznego.

Gdy mówimy o neuroprotektoryjnej funkcji tego peptydu, pozornie zaskakujący może wydawać się fakt, że CGRP niekiedy ułatwia apoptozę neuronów hipokampu [36]. Jednakże dzieje się tak tylko w warunkach, w których w innym wypadku doszłoby do martwicy tych komórek nerwowych w wyniku ich toksycznego uszkodzenia, a nagromadzenie martwiczych szczątków przyczyniłoby się do aktywacji mikrogleju i reakcji ostrej fazy [37]. CGRP chroni w ten sposób przed wzmożoną odpowiedzią immunologiczną w obrębie OUN. Tę cechę CGRP można porównać do roli czynnika wzrostu nerwów pochodzenia mózgowego (BDNF – *Brain-derived Neurotrophic Factor*), który w wypadku łagodnych uszkodzeń przeciwdziała apoptozie neuronów, a gdy uszkodzenia są bardzo poważne – nasila ten proces. Ze względu na znaczenie obszaru hipokampu w patogenezie depresji można uznać, że w razie działania silnego uszkadzającego stresora (np. niedokrwienia) CGRP może się też przyczyniać do nasilenia objawów depresji (np. *post-stroke depression*) [35, 38].

Badania potwierdzają, że poziom CGRP jest podwyższony w korze czołowej, hipokampie oraz ciele migdałowatym (ale nie w podwzgórzu) u szczurów, które w badaniach stanowią genetyczny, zwierzęcy modelem depresji (tzw. *Flinders-sensitive lines* – FSL) [39]. Angelucci i wsp. [39] zaobserwowali, że leki przeciwdepresyjne nie wpływają na poziom CGRP. Inne badania na zwierzętach też sugerują, że ekspresja CGRP w hipokampie może być związana z objawami depresyjnymi i wzrostem ekspresji czynnika wzrostu nerwów (NGF) [40].

U pacjentów z migreną również obserwuje się wzrost CGRP. Neuropeptyd ten jest podwyższony i we krwi obwodowej pacjentów z migreną także między atakami. Dożylna infuzja CGRP może wywołać objawy migrenowych bólów głowy [34].

CGRP pełni wiele funkcji, m.in. zmniejsza obrzęk mózgu i prawdopodobnie zwiększa obronę antyoksydacyjną. Peptyd zależny od genu kalcytoniny wspiera też działanie bariery krew–mózg (*Blood-Brain Barrier* – BBB), hamując m.in. napływ neutrofilów i monocytów do mózgu [35]. Wykazuje on swoją aktywność także obwodowo. Jest peptydem silnie rozszerzającym naczynia krwionośne, promując rozwój



stanu zapalnego. Może on ponadto zwiększać stężenie cAMP, hamując w ten sposób uwalnianie TNF- $\alpha$  (działanie przeciwzapalne) [41, 42].

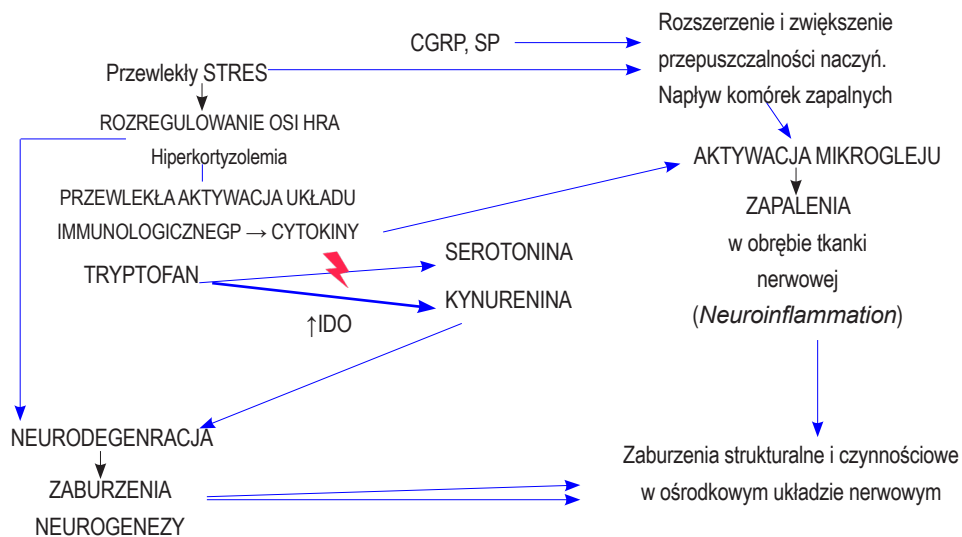
Również inne układy neuroprzekaźników są opisywane jako możliwe podłoże współwystępowania opisywanych zaburzeń. Obserwowano zmniejszony poziom GABA w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjentów z migreną współwystępującą z depresją w porównaniu z pacjentami bez depresji [43]. Zaburzenia funkcjonowania układu dopaminergicznego i melatonergicznego obserwuje się szczególnie w wypadku pacjentów cierpiących na migreny z aurą ze współwystępującą depresją (także w przebiegu CHAD) oraz lękiem [44, 45].

### Czynniki zapalne

Przewlekły ból migrenowy i depresja to stany, które często współwystępują, a ich obrazy kliniczne się nakładają. Oba te zaburzenia wiążą się z powszechnymi patologicznymi szlakami biologicznymi w neurozapaleniu, które można odwrócić, stosując odpowiednie leczenie, w tym przeciwzapalne [46]. W migrenie aktywowane nerwy trójdzielne uwalniają CGRP oraz substancję P, a także inne neurotransmitery (np. serotoninę). CGRP rozszerza naczynia krwionośne, a substancja P zwiększa przepuszczalność naczyń, ułatwiając napływ komórek i czynników zapalnych [42].

Badania sugerują, że to właśnie zapalenie w obrębie tkanki nerwowej (*neuroinflammation*) jest elementem łączącym trzy kluczowe w patogenezie depresji elementy takie jak: obniżona dostępność serotoniny w OUN, rozregulowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis* – HPA axis) oraz zaburzenia neurogenezy w obrębie hipokampu [47]. Przy zwiększonej aktywacji układu immunologicznego czynniki zapalne powodują nadmierną aktywacjęIDO (indoloamino-2,3-dioksygenazy), enzymu obecnego w mikrogleju, astrocytach oraz neuronach, katabolizującego przemianę tryptofanu w neurotoksyczną kynureninę (KYN) i zmniejszającego tym samym dostępność tryptofanu do produkcji serotoniny. Kynurenina wpływa z kolei na nasilenie procesów neurodegeneracyjnych [48]. Podobnie długotrwały stres prowadzący do rozregulowania osi podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA axis), którego efektem jest przewlekła hiperkortyzolemia, również działa neurotoksycznie [49]. Oba te procesy uszkadzają tkankę nerwową, wpływając na neurogenezę w zakręcie zębatym hipokampu [47]. Kaskada ta może być wyzwalana przez każdy przewlekły stan zapalny, w którym cytokiny, przekraczając barierę krew–mózg, prowadzą do aktywacji mikrogleju i rozwoju zapalania [47]. W wypadku depresji „źródło” stanu zapalnego jest zlokalizowane raczej obwodowo. Jednakże najnowsze dane wskazują, że także pierwotna aktywacja mikrogleju, spowodowana bezpośrednim wpływem przewlekłego stresu na funkcje naczyń krwionośnych, może prowadzić do rozwoju depresji (rys. 2). Widzimy tutaj wiele podobieństw do opisywanego powyżej patomechanizmu zapalnego migrenowych bólów głowy. Badania potwierdzają również zaburzenia w stężeniu cytokin prozapalnych (np. wzrost IL-6) u pacjentów z bólami głowy [17, 50].





Rysunek 2. Stan zapalny jako wspólny element w patomechanizmie migreny i depresji  
 IDO – indoloamino-2,3-dioksygenaza, enzym obecny w mikrogleju, astrocytach oraz neuronach;  
 CGRP – peptyd zależny od genu kalcytoniny (Calcitonin Gene-related Peptide); SP – substancja P.

### Czynniki hormonalne

Oprócz opisaną wcześniej dysregulacji osi stresu również inne zaburzenia hormonalne leżą u podłoża zarówno depresji, jak i migreny. W wypadku obu tych zaburzeń, ze względu na znacząco wyższą zapadalność wśród kobiet, obszarem badań są hormony płciowe. Estrogeny wywierają wielokierunkowy wpływ na układy neuroprzebieżników, m.in. na syntezę serotoniny i noradrenaliny, kluczowych monoamin w patogenezie depresji. Ponadto oddziałują na produkcję enkefalin i uwalnianie GABA, co z kolei ma kluczowe znaczenie w kontroli przekazywania bólu. Dodatkowo niski poziom estrogenów może stanowić czynnik sprzyjający zjawisku *Cortical Spreading Depression* (CSD) [13]. Progesteron natomiast moduluje ekspresję genów kodujących monoaminooksydazy i tym samym reguluje poziom enzymu rozkładającego serotoninę. Jednocześnie metabolity progesteronu wchodzi w reakcję z receptorami GABA-A, działając przeciwbólowo [13].

### Czynniki psychologiczne

Bhatia i Gupta [51] w badaniach na populacji indyjskiej dotyczących współchorobowości określili profil osobowościowy pacjentów cierpiących na migrenę, obejmujący – jako występujące najczęściej – cechy anankastyczne, dystymiczne, histrioniczne i lękowe. W literaturze przedmiotu wskazywane są korelaty osobowościowe sprzyjające rozwojowi zarówno depresji, jak i migreny. Są to przede wszystkim neurotyzm (mierzony za pomocą kwestionariusza EPQ-R Eysencka) [6] oraz unikanie szkody (*Harm Avoidance* – HA; mierzone za pomocą kwestionariusza TCI). HA opisywane

jest jako zachowanie nadmiernie czujne, lękowe, pasywne w odpowiedzi na wydarzenia [52]. Łatwo zauważyć, że obszary dwóch opisywanych cech tak naprawdę stanowią różne określenia ogólnie rozumianej w psychologii neurotyczności, cechy lęku – nawiązując do teorii neurorozwojowej depresji [53]. Teoria ta zakłada, że czynniki takie jak stresory biologiczne i psychologiczne wywołujące odpowiedź zapalną w postaci cytokin, oddziałując już we wczesnym etapie rozwoju (także w rozwoju prenatalnym), powodują zmianę ekspresji genów poprzez mechanizmy epigenetyczne, a w ten sposób zmienione schematy są potem przekazywane następnym pokoleniom na drodze dziedziczenia [53].

### Uwarunkowania genetyczne

W badaniach prowadzonych w grupie bliźniąt [54] wykazano zarówno zwiększone ryzyko zachorowania na depresję u krewnych osoby cierpiącej z powodu migrenowych bólów głowy, jak i zależność w przeciwnym kierunku (gdzie ryzyko było większe). Owe zależności były wyraźniejsze w wypadku bliźniąt monozygotycznych niż u bliźniąt dizygotycznych, co tym mocniej potwierdza wspólne genetyczne uwarunkowanie tych chorób [54]. Badania skoncentrowane na poszukiwaniu wyjaśnienia obserwowanej zależności wskazują na możliwość istnienia genetycznie uwarunkowanej podatności, która uruchamiana jest pod wpływem czynników środowiskowych. Pod uwagę brane są konkretne geny kandydujące, m.in. CNR1 (gen kodujący receptor kanabinoidowy), DRD2 (gen kodujący receptor układu dopaminergicznego) czy SLC6A4 [13, 51]. W literaturze przedmiotu opisywane są także badania dotyczące miejsc polimorficznych, np. genu MTHFR odpowiedzialnego za kodowanie enzymów szlaków związanych z homocysteiną i pochodnymi kwasu foliowego, a także innych SNP (*Single Nucleotide Polimorfisms*) [13, 55]. W odniesieniu do homocysteiny warto zwrócić uwagę, że zaburzenia związane ze zwiększonym stężeniem tego aminokwasu w surowicy krwi mogą prowadzić do dysfunkcji endotelium, a w konsekwencji sprzyjać zjawisku rozszerzania się *Cortical Spreading Depression* [13]. Dresler [12] zwraca uwagę, że obserwowane zjawisko współwystępowania migreny z depresją ma prawdopodobnie podłoże wieloczynnikowe, a rozważana w wielu badaniach i potwierdzana zależność genetyczna ma prawdopodobnie wymiar poligenowego dziedziczenia podatności [12, 54].

### Podsumowanie

Współwystępowanie migreny i depresji stanowi duże wyzwanie kliniczne, ponieważ wiąże się ze znacznym cierpieniem i pogorszeniem jakości życia pacjentów. Na problem współistnienia obu tych zaburzeń zwrócili uwagę eksperci i konsultanci krajowi w zakresie neurologii i psychiatrii. Przedstawili oni opracowanie dotyczące postępowania u pacjentów leczonych z powodu migreny ze współwystępującą depresją, podkreślając w nim zasadność konsultacji neurologicznych pod kątem współistnienia migreny u pacjentów z zaburzeniami depresyjnymi i lękowymi oraz konsultacji psychiatrycznych u pacjentów cierpiących z powodu przewlekłej migreny w razie podejrzenia u nich depresji [56, 57].

Omawiane współwystępowanie sprzyja także zjawisku lekooporności. Naukowcy pracują nad nowymi preparatami, które mogłyby być skuteczne zarówno w leczeniu migreny, jak i zaburzeń depresyjnych nawracających. Przykładem takiej celowanej terapii może stać się erenumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne silnie i swoiście konkurujące o wiązanie z receptorem peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP), mającym udowodnione znaczenie w etiopatogenezie migreny, a także potencjalne znaczenie dla rozwoju depresji [58]. W badaniach klinicznych nad opisywanym lekiem jego stosowanie nie tylko zredukowało objawy migreny, ale też spowodowało poprawę w zakresie ogólnego funkcjonowania pacjentów [59, 60].

Warto zauważyć, że zarówno depresja, jak i migrena mają etiologię wieloczynnikową i na obecnym etapie badań naukowych trudno jednoznacznie określić, który czynnik jest tym najważniejszym. Trudno również wskazać, które z powyższych obserwacji, dobrze udokumentowanych w badaniach z wielu części świata, oznaczają jedynie współwystępowanie dwóch czynników, a które mają związek przyczynowo-skutkowy w opisywanych zaburzeniach.

### Piśmiennictwo

1. Bigal ME, Lipton RB. *The epidemiology, burden, and comorbidities of migraine*. *Neurol. Clin.* 2009; 27(2): 321–334. Doi: 10.1016/j.ncl.2008.11.011.
2. Moschiano F, D’Amico D, Canavero I, Pan I, Micieli G, Bussone G. *Migraine and depression: Common pathogenetic and therapeutic ground?* *Neurol. Sci.* 2011; 32(Suppl 1): S85–88. Doi: 10.1007/s10072-011-0545-0.
3. Molgat CV, Patten SB. *Comorbidity of major depression and migraine – A Canadian population-based study*. *Can. J. Psychiatry.* 2005; 50(13): 832–837. Doi: 10.1177/070674370505001305.
4. Hamelsky SW, Lipton RB. *Psychiatric comorbidity of migraine*. *Headache.* 2006; 46(9): 1327–1333. Doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00576.x.
5. 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. Doi: 10.1007/s10194-010-0282-4.
6. Breslau N, Andreski P. *Migraine, personality, and psychiatric comorbidity*. *Headache.* 1995; 35(7): 382–386. Doi: 10.1111/j.1526-4610.1995.hed3507382.x.
7. 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. Doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.00974.x.
8. Dindo LN, Recober A, Haddad R, Calarge CA. *Comorbidity of migraine, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder in adolescents and young adults*. *Int. J. Behav. Med.* 2017; 24(4): 528–534. Doi: 10.1007/s12529-016-9620-5.
9. Breslau N, Merikangas K, Bowden CL. *Comorbidity of migraine and major affective disorders*. *Neurology.* 1994; 44(10 Suppl 7): S17–22.
10. Oedegaard KJ, Fasmer OB. *Is migraine in unipolar depressed patients a bipolar spectrum trait?* *J. Affect. Disord.* 2005; 84(2–3): 233–242. Doi: 10.1016/j.jad.2003.11.007.

11. 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(8): 615–624. Doi: 10.1007/s10194-012-0479-9.
12. Dresler T, Caratozzolo S, Guldorf K, Huhn JI, Loiacono C, Niiberg-Pikksööt T i wsp.; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). *Understanding the nature of psychiatric comorbidity in migraine: A systematic review focused on interactions and treatment implications*. J. Headache Pain. 2019; 20(1): 51. Doi: 10.1186/s10194-019-0988-x.
13. 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. Doi: 10.1111/jcmm.14390.
14. Amoozegar F. *Depression comorbidity in migraine*. Int. Rev. Psychiatry. 2017; 29(5): 504–515. Doi: 10.1080/09540261.2017.1326882.
15. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *The International Classification of Headache Disorders, 3<sup>rd</sup> edition*. Cephalalgia. 2018; 38(1): 1–211. Doi: 10.1177/0333102417738202.
16. Roźniecki JJ, Stępień A, Domitrz I. *Leczenie migreny przewlekłej—zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury*. Pol Prz Neurol. 2018; 14(2): 60-66.
17. Zgorzalewicz M. *Patomechanism of migraine headache*. Child Neurology. 2005; 14(28): 7–14.
18. Satyanarayanan SK, Shih YH, Wen YR, Palani M, Lin YW, Su H i wsp. *miR-200a-3p modulates gene expression in comorbid pain and depression: Molecular implication for central sensitization*. Brain Behav. Immun. 2019; 82: 230–238. Doi: 10.1016/j.bbi.2019.08.190.
19. 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. Doi: 10.1136/jnnp-2015-312233.
20. Rajmohan V, Mohandas E. *The limbic system*. Indian J. Psychiatry. 2007; 49(2): 132–139. Doi: 10.4103/0019-5545.33264.
21. Gudmundsson LS, Scher AI, Sigurdsson S, Geerlings MI, Vidal JS, Eiriksdottir G i wsp. *Migraine, depression, and brain volume: The AGES-Reykjavik Study*. Neurology. 2013; 80(23): 2138–2144. Doi: 10.1212/WNL.0b013e318295d69e.
22. Ma M, Zhang J, Chen N, Guo J, Zhang Y, He L. *Exploration of intrinsic brain activity in migraine with and without comorbid depression*. J. Headache Pain. 2018; 19(1): 48. Doi: 10.1186/s10194-018-0876-9.
23. Jahangir S, Adjepong D, Al-Shami HA, Malik BH. *Is there an association between migraine and major depressive disorder? A Narrative Review*. Cureus. 2020; 12(6): e8551. Doi: 10.7759/cureus.8551.
24. Gałęcka M, Bliźniewska-Kowalska K, Maes M, Su KP, Gałęcki P. *Update on the neurodevelopmental theory of depression: Is there any 'unconscious code'?* Pharmacol. Rep. 2021; 73(2): 346–356. Doi: 10.1007/s43440-020-00202-2.
25. Tao WW, Cai XT, Shen J, Shi XG, Wang Y. *Hypoechogenicity of brainstem raphe correlates with depression in migraine patients*. J. Headache Pain. 2019; 20(1): 53. Doi: 10.1186/s10194-019-1011-2.
26. Warner-Schmidt J. *Treating the brain deep down: Short-circuiting depression*. Nat. Med. 2013; 19(6): 680–681. Doi: 10.1038/nm.3215.

27. Michelsen KA, Prickaerts J, Steinbusch HW. *The dorsal raphe nucleus and serotonin: Implications for neuroplasticity linked to major depression and Alzheimer's disease*. Prog. Brain Res. 2008; 172: 233–264. Doi: 10.1016/S0079-6123(08)00912-6.
28. Ranft K, Dobrowolny H, Krell D, Biellau H, Bogerts B, Bernstein HG. *Evidence for structural abnormalities of the human habenular complex in affective disorders but not in schizophrenia*. Psychol. Med. 2010; 40(4): 557–567. Doi: 10.1017/S0033291709990821.
29. Tappe-Theodor A, Kuner R. *A common ground for pain and depression*. Nat. Neurosci. 2019; 22(10): 1612–1614. Doi: 10.1038/s41593-019-0499-8.
30. Browne CA, Hammack R, Lucki I. *Dysregulation of the lateral habenula in major depressive disorder*. Front. Synaptic Neurosci. 2018; 10: 46. Doi: 10.3389/fnsyn.2018.00046.
31. Zhang G, Guo J, Yang J. *The lateral habenula: Role in chronic pain and depression*. Transl. Perioper. Pain Med. 2020; 7(4): 271–278.
32. Zhou W, Jin Y, Meng Q, Zhu X, Bai T, Tian Y i wsp. *Publisher correction: A neural circuit for comorbid depressive symptoms in chronic pain*. Nat. Neurosci. 2019; 22(11): 1945. Doi: 10.1038/s41593-019-0522-0. Erratum for: Nat. Neurosci. 2019; 22(10): 1649–1658.
33. Supornsilpchai W, Sanguanrangsirikul S, Maneesri S, Srikiatkachorn A. *Serotonin depletion, cortical spreading depression, and trigeminal nociception*. Headache. 2006; 46(1): 34–39. Doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00310.x.
34. Levin M, Silberstein SD, Gilbert R, Lucas S, Munsie L, Garrelts A i wsp. *Basic considerations for the use of monoclonal antibodies in migraine*. Headache. 2018; 58(10): 1689–1696. Doi: 10.1111/head.13439.
35. Borkum JM. *CGRP and brain functioning: Cautions for migraine treatment*. Headache. 2019; 59(8): 1339–1357. Doi: 10.1111/head.13591.
36. Park S-H, Sim Y-B, Kim C-H, Lee J-K, Lee J-H, Suh H-W. *Role of  $\alpha$ -CGRP in the regulation of neu-rotoxic responses induced by kainic acid in mice*. Peptides. 2013; 44: 158–162. Doi: 10.1016/j.peptides.2013.04.001.
37. Bulloch K, Milner TA, Prasad A, Hsu M, Buzsaki G, McEwen BS. *Induction of calcitonin gene-related peptide-like immunoreactivity in hippocampal neurons following ischemia: A putative regional modulator of the CNS injury/immune response*. Exp. Neurol. 1998; 150(2): 195–205. Doi: 10.1006/exnr.1997.6765.
38. Shao B, Zhou YL, Wang H, Lin YS. *The role of calcitonin gene-related peptide in post-stroke depression in chronic mild stress-treated ischemic rats*. Physiol. Behav. 2015; 139: 224–230. Doi: 10.1016/j.physbeh.2014.11.049.
39. Angelucci F, Ellenbroek BA, El Khoury A, Mathé AA. *CGRP in a gene-environment interaction model for depression: Effects of antidepressant treatment*. Acta Neuropsychiatr. 2019; 31(2): 93–99. Doi: 10.1017/neu.2018.31.
40. Hashikawa-Hobara N, Ogawa T, Sakamoto Y, Matsuo Y, Ogawa M, Zamami Y i wsp. *Calcitonin gene-related peptide pre-administration acts as a novel antidepressant in stressed mice*. Sci. Rep. 2015; 5: 12559. Doi: 10.1038/srep12559.
41. Pocięcha K, Przejczowska-Pomierny K, Cios A, Wyska E. *Contemporary concepts in studies on cyclic AMP and its role in the inflammatory reaction*. Postępy Hig. Med. Dosw. (Online). 2015; 69: 777–798. Doi: 10.5604/17322693.1161412.
42. Kuzawińska O, Lis K, Cessak G, Białkowiec-Iskra E. *The role of the CGRP in the pathogenesis and treatment of migraine*. Farmakoter. Psychiatr. Neurol. 2015; 31(2): 127–140. Doi: 10.17393/fpn.2015.10.001.

43. Vieira DS, Naffah-Mazacoratti MG, Zukerman E, Senne Soares CA, Alonso EO, Faulhaber MH i wsp. *Cerebrospinal fluid GABA levels in chronic migraine with and without depression*. Brain Res. 2006; 1090(1): 197–201. Doi: 10.1016/j.brainres.2006.03.051.
44. Peroutka SJ, Price SC, Wilhoit TL, Jones KW. *Comorbid migraine with aura, anxiety, and depression is associated with dopamine D2 receptor (DRD2) Nco1 Alleles*. Mol. Med. 1998; 4(1): 14–21.
45. Tseng PT, Yang CP, Su KP, Chen TY, Wu YC, Tu YK i wsp. *The association between melatonin and episodic migraine: A pilot network meta-analysis of randomized controlled trials to compare the prophylactic effects with exogenous melatonin supplementation and pharmacotherapy*. J. Pineal. Res. 2020; 69(2): e12663. Doi: 10.1111/jpi.12663.
46. Lin YW, Chou AIW, Su H, Su KP. *Transient receptor potential V1 (TRPV1) modulates the therapeutic effects for comorbidity of pain and depression: The common molecular implication for electroacupuncture and omega-3 polyunsaturated fatty acids*. Brain Behav. Immun. 2020; 89: 604–614. Doi: 10.1016/j.bbi.2020.06.033.
47. Troubat R, Barone P, Leman S, Desmidt T, Cressant A, Atanasova B i wsp. *Neuroinflammation and depression: A review*. Eur. J. Neurosci. 2021; 53(1): 151–171. Doi: 10.1111/ejn.14720.
48. Ogyu K, Kubo K, Noda Y, Iwata Y, Tsugawa S, Omura Y i wsp. *Kynurenine pathway in depression: A systematic review and meta-analysis*. Neurosci. Biobehav. Rev. 2018; 6(90): 16–25. Doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.03.023.
49. Whittle S, Yap MB, Sheeber L, Dudgeon P, Yücel M, Pantelis C i wsp. *Hippocampal volume and sensitivity to maternal aggressive behavior: A prospective study of adolescent depressive symptoms*. Dev. Psychopathol. 2011; 23(1): 115–129. Doi: 10.1017/S0954579410000684.
50. Gergont A, Kaciński M. *Stężenie interleukiny-6 we krwi u dzieci z samoistnymi bólami głowy*. Neurol. Neurochir. Pol. 2005; 39(4 Supl. 1): S1–S8.
51. Bhatia MS, Gupta R. *Migraine: Clinical pattern and psychiatric comorbidity*. Ind. Psychiatry. J. 2012; 21(1): 18–21. Doi: 10.4103/0972-6748.110943.
52. Mongini F, Fassino S, Rota E, Deregibus A, Levi M, Monticone D i wsp. *The temperament and character inventory in women with migraine*. J. Headache Pain. 2005; 6: 247–249.
53. Kowalczyk M, Szymraj J, Bliźniewska K, Maes M, Berk M, Su KP i wsp. *An immune gate of depression – Early neuroimmune development in the formation of the underlying depressive disorder*. Pharmacol. Rep. 2019; 71(6): 1299–1307. Doi: 10.1016/j.pharep.2019.05.022.
54. Yang Y, Ligthart L, Terwindt GM, Boomsma DI, Rodriguez-Acevedo AJ, Nyholt DR. *Genetic epidemiology of migraine and depression*. Cephalgia. 2016; 36(7): 679–691. Doi: 10.1177/0333102416638520.
55. 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(8): 1202–1216. Doi: 10.1038/s41431-018-0150-2.
56. Stępień A, Domitrz I, Kozubski W, Rejdak K, Roźniecki J, Słowik A i wsp. *Zalecenia ekspertów i konsultantów krajowych dotyczące postępowania u pacjentów leczonych z powodu migreny ze współwystępującą depresją. Epidemiologia. Patomechanizm. Współchorobowość. Część 1*. Psychiatr. Pol. ONLINE FIRST Nr 237: 1–14. Published ahead of print 14 July 2021. www.psychiatriapolska.pl. ISSN 0033-2674 (PRINT), ISSN 2391-5854 (ONLINE). DOI: <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/13648>.
57. Stępień A, Domitrz I, Kozubski W, Rejdak K, Roźniecki J, Słowik A i wsp. *Zalecenia ekspertów i konsultantów krajowych dotyczące postępowania u pacjentów leczonych z powodu migreny ze współwystępującą depresją. Diagnoza. Strategie terapeutyczne. Część 2*. Psychiatr. Pol.

- ONLINE FIRST Nr 243: 1–18. Published ahead of print 20 July 2021. www.psychiatriapolska.pl. ISSN 0033-2674 (PRINT), ISSN 2391-5854 (ONLINE). DOI: <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/139596>.
58. De Matteis E, Guglielmetti M, Ornello R, Spuntarelli V, Martelletti P, Sacco S. *Targeting CGRP for migraine treatment: Mechanisms, antibodies, small molecules, perspectives*. Expert Rev. Neurother. 2020; 20(6): 627–641. Doi: 10.1080/14737175.2020.1772758.
  59. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Xue F i wsp. *Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial*. Eur. J. Neurol. 2021; 28(5): 1716–1725. Doi: 10.1111/ene.14715.
  60. Andreou AP, Fuccaro M, Lambru G. *The role of erenumab in the treatment of migraine*. Ther. Adv. Neurol. Disord. 2020; 13: 1756286420927119. Doi: 10.1177/1756286420927119.

Adres: Katarzyna Wachowska  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
91-229 Łódź, ul. Aleksandrowska 159  
e-mail: [katarzyna.wachowska@umed.lodz.pl](mailto:katarzyna.wachowska@umed.lodz.pl)

Otrzymano: 20.07.2021  
Zrecenzowano: 26.09.2021  
Otrzymano po poprawie: 9.11.2021  
Przyjęto do druku: 15.11.2021