

เกร็ดเลือด ซีโรโทนิน และพยาธิกำเนิด ของโรคปวดศีรษะไมเกรน

อนันต์ ศรีเกียรติขจร*

Srikiatkachorn A. Platelets, serotonin and migraine. Chula Med J 1991 Sep; 35(9) : 605-614

Migraine- a well-known problem in neurological practice-affects approximately 10-30% of the adult population. Despite the magnitude of this clinical problem, the biological basis of migraine is still unclear. Various hypotheses of pathogenesis include neural mechanism, vascular mechanism etc. Alteration in serotonin (5-hydroxytryptamine : 5-HT) metabolism, such as decreased level of plasma serotonin and an increase in urine 5-hydroxyindoleacetic acid during migrainous attack, have been widely explored. Recently, changes in platelet structure and function have been reported. The similarity in structure and function between platelets and serotonergic neurons has been demonstrated. The presence of neuron-specific enolase (the neuronal marker) in platelets implies that these two types of cells may be derived from the same embryonic tissue; thus, the alteration of platelet structure and function found in migraine sufferers may occur in parallel with changes in serotonergic neurons in the central nervous system. If this hypothesis is true, the use of platelets as a model for serotonergic neurons should be considered. This platelet experimental model may open a new era for investigation in pathogenesis and treatment of migraine.

Key words : Serotonin, 5-hydroxytryptamine, platelet, migraine.

Reprint request : Srikiatkachorn A, Neuro-behavioural Biology Center, Institute of Science and Technology for Development, Mahidol University, Salaya, Nakornpathom 73170, Thailand.

Received for publication. June 13, 1991.

โรคปวดศีรษะ migraine เป็นปัญหาที่สำคัญปัญหาหนึ่งในเวชปฏิบัติ เนื่องจากโรคนี้มีอุบัติการณ์สูงถึง 10-30%^(1,2) ในประเทศไทยได้มีการศึกษาระบาดวิทยาของโรคนี้ในปี 1987 พบอุบัติการณ์เท่ากับ 10.9% ในเพศชาย และ 35.3% ในเพศหญิง⁽³⁾ ถึงแม้ว่าโรคนี้จะมีความสำคัญดังกล่าว การศึกษาชีววิทยาพื้นฐานของโรคนี้กลับเป็นไปด้วยความยากลำบากและสับสน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนของพยาธิกำเนิด และ เกสัชวิทยาของยาที่ใช้รักษา ทั้งนี้เป็นผลจากความหลากหลายในอาการวิทยา ความไม่แน่นอนของเกณฑ์การวินิจฉัย ตลอดจนการขาดแบบจำลอง (model) ที่เหมาะสมในการศึกษาทางห้องปฏิบัติการ

ในปี 1963 ได้มีการประชุมของ Ad Hoc Committee ของ National Institute of Health แห่งประเทศสหรัฐอเมริกา เพื่อตกลงเกี่ยวกับเกณฑ์การวินิจฉัยโรคปวดศีรษะชนิดต่าง ๆ และได้รับการปรับปรุงในปี 1988 โดย Headache Classification Committee ของ International Headache Society⁽⁴⁾ ด้วยหลักเกณฑ์ ที่ได้รับการพัฒนาขึ้นนี้การศึกษาโรคปวดศีรษะ migraine ในด้านต่าง ๆ เช่น ระบาดวิทยา พันธุกรรมศาสตร์ พยาธิสรีรวิทยา เกสัชวิทยา รวมถึงการพัฒนาแบบจำลองสำหรับการศึกษาในห้องปฏิบัติการ จะเป็นไปได้เป็นอย่างดีและถูกต้องยิ่งขึ้น

พยาธิกำเนิดของ Migraine : ความสำคัญของ Serotonin

ได้มีการค้นคว้าสมมุติฐานและทฤษฎีจำนวนมากเพื่อใช้ในการอธิบายการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วย migraine ทั้งในด้านของอาการวิทยา และการเปลี่ยนแปลงทางชีวภาพอื่น ๆ ทฤษฎีเหล่านี้ เช่น Neuronal theory: Spreading depression of Leao; Vascular theory of Wolff; Amine theory เป็นต้น⁽⁵⁻⁸⁾ อย่างไรก็ตามพยาธิกำเนิดของ migraine ก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

เนื่องจากการค้นพบการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดบริเวณศีรษะ ตลอดจนการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเลือดที่หล่อเลี้ยงสมอง (cerebral perfusion) ในระหว่างที่มีอาการปวดศีรษะ migraine ทำให้มีผู้สนใจศึกษาเกี่ยวกับสารที่มีฤทธิ์ต่อหลอดเลือด (vasoactive agents) ชนิดต่าง ๆ ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ สารที่ได้รับการศึกษาเหล่านี้ ได้แก่ noradrenaline, serotonin, histamine, acetylcholine, dopamine และ

bradykinin^(9,10) ในจำนวนสารดังกล่าวสารที่พบว่ามีความสัมพันธ์กับการปวดศีรษะ migraine มากที่สุด คือ serotonin

Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) เป็น neurotransmitter ที่มีความสำคัญชนิดหนึ่งทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย 5-HT สร้างจากกรดอะมิโน tryptophan โดยถูกเปลี่ยนเป็น 5-hydroxytryptophan ด้วย enzyme tryptophan-5-hydroxylase (tryptophan-5-monooxygenase) และเปลี่ยนเป็น 5-HT โดย enzyme aromatic amino acid decarboxylase ปรกติในร่างกายจะมี 5-HT ประมาณ 10 มิลลิกรัม ร้อยละ 90 ของ 5-HT ที่พบในร่างกายอยู่ใน enterochromaffin cell ในลำไส้ ส่วนที่เหลือนั้นเกือบทั้งหมดอยู่ใน dense body ของเกร็ดเลือด และส่วนน้อยพบในเซลล์ประสาท (serotonergic neuron) ซึ่งพบในบริเวณ raphe nuclei ของ medulla, pons, midbrain และ centromedian reticular formation⁽¹¹⁾ Serotonergic neurons เหล่านี้ส่งใยประสาทไปยังส่วนต่าง ๆ ของระบบประสาทอื่นได้แก่ ส่วนของไขสันหลัง คือ posterior column โดยเฉพาะบริเวณ substantia gelatinosa และ intermediate cell column, ventral tegmentum, hypothalamus, amygdala nuclei และ cingulate gyrus ซึ่ง serotonergic projection เหล่านี้มีหน้าที่แตกต่างกันออกไปเช่น ใยประสาทที่ไปยัง substantia gelatinosa ทำหน้าที่เกี่ยวกับการปรับเปลี่ยนการรับความรู้สึกเจ็บปวด (pain modulation) โดยผ่าน opioid mediated analgesic system เป็นต้น 5-HT ในร่างกายจะถูก metabolized ได้ 2 วิธี คือ oxidative deamination ที่บริเวณ side chain โดย enzyme monoamine oxidase (MAO) ทำให้เกิดอนุพันธ์คือ 5-hydroxyindoleacetic acid และขับออกทางปัสสาวะ หรือโดยวิธี sulphate conjugation ที่ตำแหน่ง aromatic hydroxyl group โดย enzyme phenolsulphurtransferase (PST)

5-HT เป็น amine ที่มีผลต่ออวัยวะในร่างกายหลายระบบซึ่งพอจะสรุปผลของ 5-HT ต่ออวัยวะในระบบต่าง ๆ ได้ดังนี้⁽¹²⁾

(1) ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

5-HT มีผลทำให้หลอดเลือดขนาดใหญ่ (เส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 200 μm) ซึ่งรวมทั้ง internal carotid และ middle cerebral artery มีการหดตัว⁽¹³⁾ โดยออกฤทธิ์

โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบในผนังหลอดเลือด และกระตุ้นให้หลอดเลือดมีความไวต่อ vasoconstrictive agents อื่น ๆ เพิ่มขึ้น ในทางตรงกันข้าม 5-HT ทำให้หลอดเลือดขนาดเล็ก (เส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 70 μm) เช่น หลอดเลือดบนผิวสมอง (cortical vessels) ขยายตัว ซึ่งทั้งนี้เป็นผลจากฤทธิ์โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบในผนังหลอดเลือด, ฤทธิ์ยับยั้งการตอบสนองของหลอดเลือดต่อ adrenergic nerve และกระตุ้นการหลั่ง endothelial derived relaxing factor (EDRF) จากเซลล์บุผนังหลอดเลือด⁽¹⁴⁾ ความแตกต่างของการตอบสนองของหลอดเลือดต่อ 5-HT นี้ยังขึ้นอยู่กับความตึงตัวของหลอดเลือดและความเข้มข้นของ 5-HT นอกจากนี้ยังพบความแตกต่างของการตอบสนองนี้ระหว่างหลอดเลือดภายในโพรงกระโหลกศีรษะ และหลอดเลือดบริเวณอื่น ๆ ด้วย⁽¹³⁾

(2) ผลต่อระบบทางเดินอาหาร

5-HT กระตุ้นให้ลำไส้เล็กมีการเคลื่อนไหวมากขึ้น ในขณะที่ที่กระเพาะอาหารและลำไส้ใหญ่บีบตัวลดลง ทั้งนี้โดยการกระตุ้น 5-HT receptor ในผนังลำไส้โดยตรง นอกจากนี้ 5-HT ยังกระตุ้นให้กระเพาะอาหารหลังกรดมากขึ้น กลไกการกระตุ้นการหลั่งกรดนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด

(3) ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง

5-HT มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการรับรู้ความเจ็บปวดโดยผ่านทาง Nucleus raphe dorsalis, nucleus raphe magnus และ opioid mediated analgesic system⁽¹⁵⁾ การลดลงของ serotonergic control นี้ทำให้ร่างกายไวต่อความเจ็บปวดมากขึ้น หน้าที่สำคัญอีกประการหนึ่งของ 5-HT คือการควบคุมการนอนหลับ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในระยะ slow wave sleep (SWS)⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้ยังพบว่ามีวิถีประสาทที่ส่งจาก nucleus raphe dorsalis ผ่านไปใน medial forebrain bundle ผ่าน hypothalamus ซึ่งบ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ของ 5-HT และการทำงานของ hypothalamus เช่น การควบคุมสมดุล (homeostasis) ของร่างกาย ตลอดจนการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์ เป็นต้น

(4) ผลต่อเส้นประสาท

5-HT สามารถกระตุ้นเส้นประสาทชนิด C fiber ซึ่งเป็นอวัยวะสำคัญในการรับรู้ความรู้สึกเจ็บปวด (nociceptor) ทำให้เกิดความเจ็บปวดขึ้น ทั้งนี้ต้องอาศัย synergistic effect จากสารชนิดอื่น ๆ เช่น bradykinin และ prostaglandin เป็นต้น

ความแตกต่างในการตอบสนองของอวัยวะต่าง ๆ ต่อ 5-HT นี้เป็นผลจากความหลากหลายในชนิดของ 5-HT receptor ในปี 1972 Farrow และ von Vunakis ได้ค้นพบ 5-HT receptor ในเนื้อเยื่อสมองหนู (rat brain homogenates) โดยใช้วิธี Equilibrium dialysis technique⁽¹⁷⁾ การศึกษาในระยะหลังโดยใช้ยาที่จับกับ 5-HT receptor เช่น Spiropindolol และติดตามด้วยวิธี Radioligand binding พบว่า spiroindolol นั้นจับกับ 5-HT receptor ในบางตำแหน่งของสมองเท่านั้น⁽¹⁸⁾ ซึ่งแสดงให้เห็นว่า 5-HT receptor นั้นต้องประกอบไปด้วย subtype หลายชนิด ชนิดต่าง ๆ ของ 5-HT receptor subtypes นั้นพอจะสรุปได้ดังนี้^(19,20)

- 5-HT₁ RECEPTOR พบในส่วนของสมองบริเวณ hippocampus, striatum และ frontal cortex Ligand ที่นิยมใช้ในการศึกษาคือ (³H)5-HT 5-HT₁ receptor นี้เชื่อว่าทำหน้าที่เกี่ยวกับ neuronal inhibition ของเซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้มีการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ และทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดในบางตำแหน่งหดตัว เช่น หลอดเลือด basilar⁽²⁰⁾ จากการศึกษาในระยะหลังเราสามารถแบ่ง 5-HT₁ receptor ออกเป็น subtype ได้หลายชนิด คือ 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} (ไม่พบในระบบประสาทของมนุษย์), 5-HT_{1C} และ 5-HT_{1D} receptor 5-HT_{1A}⁽²¹⁾ และ 5-HT_{1D}⁽²²⁾ receptor เป็น receptor ที่พบทั้งใน presynaptic และ postsynaptic site การที่พบ receptor ทั้งสองชนิดนี้ในบริเวณ presynaptic ทำให้เชื่อว่า receptor เหล่านี้ทำหน้าที่เป็น autoreceptor ซึ่งมีส่วนสำคัญในการควบคุมการปลดปล่อย 5-HT จากปลายประสาท ส่วน 5-HT_{1C} receptor นั้น พบมากบริเวณ choroid plexus ซึ่งเชื่อว่าทำหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมการสร้างน้ำไขสันหลัง สารที่มีฤทธิ์เป็น agonist ต่อ 5-HT₁ receptor ได้แก่ 5-carboxamidotryptamine ส่วนสารที่เป็น antagonist ได้แก่ methiothepin

- 5-HT₂ RECEPTOR พบส่วนใหญ่ใน layer IV ของ cerebral cortex โดยเฉพาะส่วน Frontal cortex Ligand ที่ใช้ในการศึกษาได้แก่ (³H) Spiperone และ (³H) Ketanserin การกระตุ้น receptor ชนิดนี้ทำให้เกิด neuronal depolarization, มีฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด, หลอดลม และทางเดินอาหารเกิดการหดตัว นอกจากนี้ยังเชื่อว่า receptor ชนิดนี้มีส่วนสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการสร้าง prostacyclin ตลอดจนอนุพันธ์อื่น ๆ ของ arachidonic acid agonist ต่อ receptor ชนิดนี้

ได้แก่ alpha-methyl-5-hydroxytryptamine และ antagonist ได้แก่ ketanserin 5-HT₂ receptor นี้ยังสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 subtype โดยพิจารณาถึงความแตกต่างใน affinity ต่อ spiperone

- 5-HT₃ RECEPTOR ทำหน้าที่กระตุ้นให้เกิด neuronal depolarization ในวงจรการเกิด autonomic reflex เช่น การอาเจียน และทำให้มี neuronal excitation ในระบบประสาทส่วนกลาง agonist ต่อ receptor ชนิดนี้ได้แก่ 2-methyl-5-hydroxytryptamine และ antagonist ได้แก่ ondansetron

ความสัมพันธ์ของการเกิด migraine และ 5-HT ในทางคลินิกนั้น เห็นได้จากการเปลี่ยนแปลงของระบบหลอดเลือดและการไหลเวียนของเลือดในขณะปวดศีรษะ ดังได้กล่าวแล้ว นอกจากนี้อาการบางอย่าง เช่น อาการคลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งพบในผู้ป่วย migraine ก็อาจสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของ 5-HT ด้วย สำหรับหลักฐานทางชีวเคมีได้มีการรายงานเป็นครั้งแรกในปี 1961 โดย Secuteri และคณะได้พบว่าผู้ป่วย migraine ขณะมีอาการปวดศีรษะนั้นมีปริมาณของ 5-HIAA ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ 5-HT ในปัสสาวะเพิ่มมากขึ้น⁽²³⁾ 4 ปีต่อมา Curran ได้พบว่าปริมาณของ 5-HT ในเกร็ดเลือดลดลงประมาณร้อยละ 40 ในขณะที่มีอาการปวดศีรษะ migraine⁽²⁴⁾ หลังจากนั้นได้มีรายงานจำนวนมากสนับสนุนการค้นพบดังกล่าว โดยพบว่ามี การลดลงของ 5-HT ในเกร็ดเลือดระหว่างร้อยละ 18 ถึงร้อยละ 51⁽²⁵⁻³¹⁾ ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า ในระหว่างที่มีอาการปวดศีรษะ migraine นั้น เกร็ดเลือดได้ปลดปล่อย 5-HT ออกจาก dense body เข้าสู่ระบบไหลเวียน และ 5-HT ดังกล่าวได้ถูกเปลี่ยนเป็น 5-HIAA โดย enzyme MAO จากนั้นจึงถูกขับออกทางปัสสาวะ จากการศึกษาโดยใช้ reserpine ซึ่งเป็นยาที่สามารถกระตุ้นให้เกร็ดเลือดปลดปล่อย 5-HT ในขนาด 2.5 มิลลิกรัมฉีดเข้ากล้ามเนื้อของผู้ป่วย migraine พบว่าสามารถกระตุ้นให้เกิดอาการปวดศีรษะร่วมกับการลดลงของระดับ 5-HT ในพลาสมาได้ และอาการดังกล่าว

สามารถยับยั้งได้ด้วยการให้ 5-HT เข้าทางหลอดเลือดดำ⁽³²⁻³³⁾

กลไกการกระตุ้นให้เกร็ดเลือดปลดปล่อย 5-HT นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าเป็นผลจากความผิดปกติของเกร็ดเลือด หรือเป็นการตอบสนองต่อสารบางชนิดในพลาสมา อย่างไรก็ตามมีหลักฐานที่ยืนยันว่า การปลดปล่อย 5-HT ออกจากเกร็ดเลือดนี้เป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นอย่างเฉพาะเจาะจง มิใช่เป็นเพียงการตอบสนองต่อภาวะตึงเครียดหรือความเจ็บปวดเท่านั้น นอกจากนี้ยังพบสารบางชนิดที่มีคุณสมบัติในการกระตุ้นเกร็ดเลือดให้ปลดปล่อย 5-HT (serotonin releasing factor) ในพลาสมาของผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะ⁽²⁵⁾ ในปี 1975 Anthony และคณะได้ศึกษาโดย cross incubation ระหว่างเกร็ดเลือดของผู้ป่วย migraine ขณะที่ไม่มีอาการ incubate กับ platelet poor plasma ของผู้ป่วย migraine ที่มีอาการ พบว่าสามารถกระตุ้นให้มีการลดต่ำลงของ 5-HT ในเกร็ดเลือดได้ และพบสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำกว่า 50,000 ในพลาสมาของผู้ป่วยที่มีอาการปวดศีรษะซึ่งเชื่อว่าสารนี้ทำหน้าที่เป็น serotonin releasing factor⁽²⁶⁾ การศึกษานี้ได้รับการยืนยันในระยะหลัง^(30,34) อย่างไรก็ตามสูตรโครงสร้างของสารนี้ยังไม่ถูกค้นพบแต่มีแนวโน้มว่าเป็น free fatty acid⁽³⁵⁾ โดยเฉพาะ Palmito-oleic acid สารอื่นๆ ที่อาจเป็นไปได้ ได้แก่ กรดอะมิโน ตลอดจน peptide บางชนิด เช่น tryptamine หรือ tyramine

จากหลักฐานทางเภสัชวิทยา พอสรุปได้ว่ายาที่ใช้ในการบำบัดอาการและป้องกันการเกิด migraine นั้น ส่วนใหญ่ออกฤทธิ์โดยผ่านทาง 5-HT receptor กล่าวคือ ยาดังกล่าวทำหน้าที่ stabilize serotonergic transmission โดยการลดการทำงานของ 5-HT neuron ลง ยาเหล่านี้มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันไป ซึ่งเราอาจแบ่งออกได้เป็น 3 กลุ่มตามตำแหน่งที่ออกฤทธิ์คือ⁽³⁶⁻³⁸⁾ (ตารางที่ 1 และภาพที่ 1)

Table 1. Putative mechanisms of action of the anti-migraine drugs.

AGENTS	MECHANISMS OF ACTION
Treatment of acute attack	
Ergot alkaloid	5-HT _{1A} agonist at presynaptic site
Sumatriptan	5-HT _{1D} agonist at presynaptic site
Corticosteroids	Activation of tryptophan hydroxylase
Oxygen	Activation of tryptophan hydroxylase
Prophylaxis	
Methysergide, pizotifen, cyproheptadine	5-HT ₂ antagonist at postsynaptic site
Amitriptyline	Inhibition of synaptic re-uptake of 5-HT
Phenelzine	Inhibition of 5-HT catabolism
Papaverine, caffeine	Inhibition of phosphodiesterase cAMP activation
Calcium channel blocker	Prevention of tissue anoxia
	5-HT ₂ antagonist at postsynaptic site

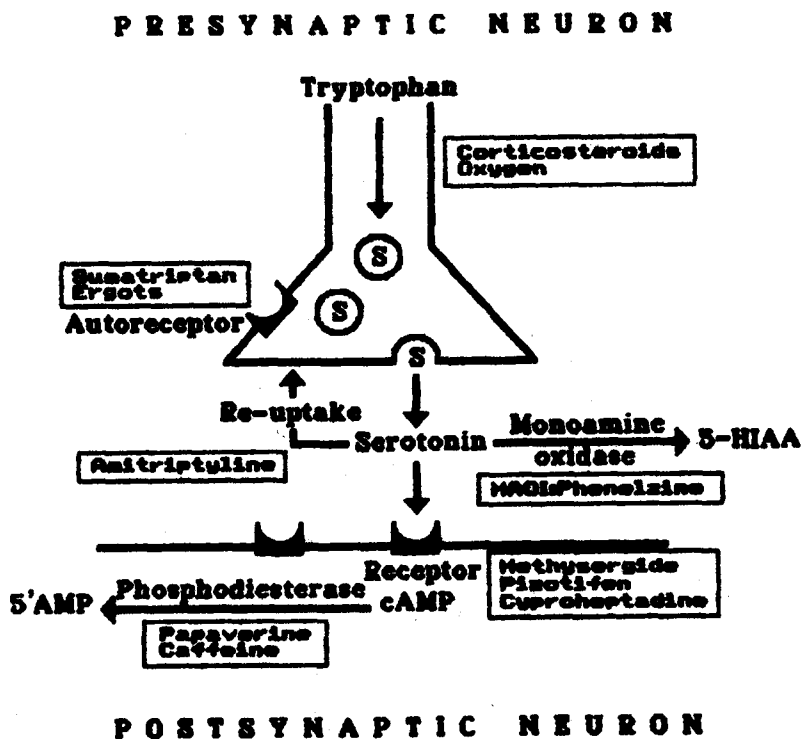


Figure 1. The actions of the antimigraine drugs at serotonergic synapses and receptors.

1. ออกฤทธิ์ต่อ presynaptic site เช่น corticosteroids และ oxygen ซึ่งออกฤทธิ์โดยการกระตุ้น enzyme tryptophan hydroxylase หรือ ยาที่ออกฤทธิ์เป็น agonist

ต่อ autoreceptor ที่บริเวณปลายประสาท เช่น ergot alkaloid ซึ่งเป็น 5-HT_{1A} agonist หรือ sumatriptan (GR 43175) ซึ่งมีฤทธิ์เป็น 5-HT_{1D} agonist เชื่อว่ายาที่

ออกฤทธิ์เป็น agonist ต่อ receptor ทั้งสองชนิดนี้มีผลดีในการบำบัดอาการปวดศีรษะที่เกิดขึ้นในขณะที่มี migraine attack

2. ออกฤทธิ์ที่บริเวณ intersynaptic space เช่น amitriptyline ซึ่งออกฤทธิ์โดยการยับยั้ง re-uptake ของ 5-HT กลับเข้าสู่ presynaptic membrane หรือยาในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitor เช่น phenelzine ซึ่งลดการเปลี่ยน 5-HT เป็น 5-HIAA โดยการยับยั้ง enzyme MAO ยาทั้งสองนี้ทำให้ระดับของ intersynaptic 5-HT เพิ่มขึ้น ซึ่งมีผลในการลด firing rate ของ 5-HT neuron

3. ออกฤทธิ์ต่อ postsynaptic site เช่น ยาในกลุ่ม 5-HT₂ antagonist ซึ่งได้แก่ methysergide, cyproheptadine และ pizotifen รวมไปถึงยาในกลุ่ม calcium channel blocker เช่น flunarizine หรือ verapamil ยาเหล่านี้ออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์ของ 5-HT ที่บริเวณ postsynaptic receptor เชื่อว่ายาที่ออกฤทธิ์เป็น 5-HT₂ antagonist นี้มีผลดีในการป้องกันการเกิดอาการปวดศีรษะ migraine สำหรับยากลุ่มอื่นที่ออกฤทธิ์ต่อ postsynaptic site ได้แก่ papaverine และ caffeine ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้ง enzyme phosphodiesterase ทำให้ cyclic AMP ถูกเปลี่ยนเป็น 5'AMP ลดลงเป็นผลให้ฤทธิ์ของ 5-HT อยู่ยาวนานขึ้น

อย่างไรก็ตามยาส่วนใหญ่ที่นั้นมักจะจับกับ receptor ได้มากกว่าหนึ่งชนิด เช่น methysergide สามารถจับกับ 5-HT_{1A} และ 5-HT₂ เป็นต้น ดังนั้นยาแต่ละชนิดจึงอาจมีฤทธิ์ในการบำบัดอาการและป้องกันการเกิด migraine ด้วยกลไกมากกว่าหนึ่งประเภท

หลักฐานดังกล่าวทั้งทางคลินิก, ชีวเคมี และเภสัชวิทยาข้างต้น บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ของ 5-HT ต่อพยาธิกำเนิดของ migraine ซึ่งอาจตั้งสมมุติฐานได้ว่า migraine เกิดขึ้นจากการปลดปล่อยของ 5-HT ออกจากเกร็ดเลือดอย่างผิดปกติ ซึ่งเป็นผลให้มีการเปลี่ยนแปลงในขนาดและความตึงตัวของหลอดเลือดโดยเฉพาะหลอดเลือดสมอง จากการศึกษาโดย retrograde axonal transport study แสดงให้เห็นว่า หลอดเลือดเหล่านี้ได้รับ innervation จากเส้นประสาท trigeminal ซึ่งบริเวณปลายประสาทนั้นบรรจุด้วยสารหลายชนิดรวมทั้ง substance P⁽³⁹⁾ เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดดังกล่าวอาจทำให้เกิดการกระตุ้นเส้นประสาทเหล่านี้ กระแสประสาทบางส่วนอาจถูกนำย้อนทาง (antidromic conduction) และกระตุ้นให้มีการหลั่ง substance P

จากปลายประสาทจนเกิดการอักเสบชนิดปลอดเชื้อ (sterile inflammation) และมีอาการปวดเกิดขึ้นได้ อย่างไรก็ตาม ได้มีผู้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับ 5-HT ซึ่งพบว่า ปริมาณของ 5-HT ที่เปลี่ยนแปลงไปนั้นไม่เพียงพอที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดได้⁽⁴⁰⁾ และไม่ได้เป็นผลจากความไวผิดปกติของ 5-HT receptor ในผนังหลอดเลือดของผู้ป่วย⁽⁴¹⁾

ถึงแม้ว่าจะมีหลักฐานจำนวนมากที่ยืนยันความสัมพันธ์ของ 5-HT ต่อการเกิด migraine แต่ก็ยังมีข้อขัดแย้งอีกเป็นจำนวนมากเช่นกัน เช่น ไม่สามารถอธิบายอาการปวดศีรษะที่เกิดขึ้นเพียงด้านใดด้านหนึ่งซึ่งเป็นลักษณะที่สำคัญ และพบได้มากกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วย

บทบาทของเกร็ดเลือด

ดังได้กล่าวแล้วว่า 5-HT ในระบบไหลเวียนโลหิตเกือบทั้งหมดอยู่ใน dense body ของเกร็ดเลือด ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงในระดับของ 5-HT จึงอาจสะท้อนให้เห็นถึงความผิดปกติในการปลดปล่อย 5-HT ออกจาก dense body ของเกร็ดเลือด และทำให้เกิดสมมุติฐานว่า ความผิดปกติของผิวเกร็ดเลือดน่าจะมีส่วนสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรค migraine⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ ได้มีผู้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงของเกร็ดเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้และพบความผิดปกติในด้านต่าง ๆ ซึ่งพอจะสรุปได้ดังนี้

1. การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้าง จากการศึกษาใน ultrastructure ของเกร็ดเลือด พบว่าเกร็ดเลือดของผู้ป่วย migraine ในขณะที่ไม่มีอาการนั้น มีจำนวนของ dense body สูงกว่าเกร็ดเลือดของคนปกติ⁽⁴⁵⁾

2. การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี ดังได้กล่าวในข้างต้นว่า vasoactive amine รวมทั้ง 5-HT นั้นถูก metabolized โดย enzyme 2 ชนิด คือ MAO และ PST จากการศึกษาในระดับทางชีวเคมีพบว่าการลดต่ำลงของระดับ enzyme ทั้งสองชนิด ทั้งในภาวะปกติและขณะปวดศีรษะ^(46,47)

3. การเปลี่ยนแปลงในการทำงาน การทำงานของเกร็ดเลือดในผู้ป่วยโรค migraine นั้นผิดปกติไปจากคนปกติหลายประการ ได้แก่

3.1 มีการจับกลุ่ม (aggregation) เพิ่มขึ้น ในภาวะปกติเกร็ดเลือดจะมีคุณสมบัติในการจับกลุ่มกันซึ่งอาจ

เกิดขึ้นเอง (spontaneous) หรือตอบสนองต่อการกระตุ้นบางชนิด เช่น สารบางประเภท ได้แก่ thrombin, collagen, adrenaline, noradrenaline, adenosine diphosphate, 5-HT, immunoglobulin บางชนิดและ arachidonic acid Hilton และ Cumings เป็นกลุ่มแรกที่แสดงให้เห็นว่าเกร็ดเลือดของผู้ป่วย migraine มีการจับกลุ่มกันมากกว่าปกติ (hyperaggregation)⁽⁴⁸⁾ และได้รับการยืนยันในการศึกษาต่อมา⁽⁴²⁾

3.2 มีการเกาะติด (adhesion) เพิ่มขึ้น การศึกษาคุณสมบัตินี้กระทำโดยผ่านพลาสติกที่นับจำนวนเกร็ดเลือดไว้แล้วเข้าไปใน column ที่บรรจุลูกแก้วและตรวจนับจำนวนเกร็ดเลือดในพลาสติกที่ผ่านออกมา นำไปเทียบกับจำนวนเกร็ดเลือดเริ่มต้น ด้วยวิธีนี้ Hanington และคณะได้พบว่าเกร็ดเลือดของผู้ป่วย migraine มีคุณสมบัติในการเกาะติดเพิ่มขึ้นทั้งในขณะที่มีอาการและไม่มีอาการ (ร้อยละ 31 เทียบกับร้อยละ 20 ในคนปกติ)

3.3 มีความผิดปกติของ platelet release reaction โดยปกติ Dense body และ Alpha granule ในเกร็ดเลือดจะมีการปลดปล่อย (release) สารที่บรรจุอยู่เพื่อตอบสนองต่อสารบางชนิด เช่น thrombin และ collagen ในขณะที่ adenosine diphosphate และ adrenaline กระตุ้นการปลดปล่อยสารจาก dense body เท่านั้น ระหว่างการเกิด platelet release reaction นี้จะมี beta-thromboglobulin (BTG) เกิดขึ้น เราจึงสามารถใช้ BTG เป็นเครื่องบ่งชี้ถึงการเกิด platelet reaction ได้ จากการศึกษาในผู้ป่วย migraine พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับ BTG ถึง 3 เท่าในขณะที่มีอาการปวดศีรษะ⁽⁴⁶⁾ ได้มีผู้ทำการทดลองกระตุ้นเกร็ดเลือดที่ได้จากผู้ป่วยในขณะที่ไม่มีอาการปวดศีรษะให้เกิด platelet release reaction โดยใช้ Tyramine⁽⁴⁹⁾ และ serum ที่ได้จากผู้ป่วย migraine ขณะที่มีอาการ⁽⁵⁰⁾ พบว่ามีการปลดปล่อย 5-HT มากกว่าปกติ จากการศึกษาในระยะหลังแสดงให้เห็นว่าในขณะที่ไม่มีอาการปวดศีรษะนั้น dense body ของผู้ป่วยมี hyposecretion^(45,51) ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลจากความผิดปกติของ membrane ทำให้ coupling ต่อ Ionized calcium เสียไปนอกจากนี้ยังพบความเปลี่ยนแปลงใน 5-HT efflux ด้วย⁽⁵¹⁾

ถึงแม้ว่าหลักฐานข้างต้น จะแสดงให้เห็นการเปลี่ยนแปลงในด้านต่าง ๆ ของเกร็ดเลือดในผู้ป่วย migraine แต่ความผิดปกติเหล่านี้จะเป็นสาเหตุแท้จริงของการเกิด

migraine หรือไม่นั้นยังเป็นที่ถกเถียงกัน มีผู้ให้ความเห็นคัดค้านทฤษฎีของเกร็ดเลือด (Platelet theory)^(52,53) โดยให้ความเห็นว่า การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้ไม่มีความจำเพาะเจาะจง (non-specific) ต่อ migraine หากพบได้ในภาวะอื่น ๆ เช่น การสูบบุหรี่, โรคเบาหวาน, โรคหลอดเลือดหัวใจ, multiple sclerosis, psoriasis, anorexia nervosa ฯลฯ นอกจากนี้ทฤษฎีดังกล่าวไม่สามารถอธิบายการเปลี่ยนแปลงของไหลเวียนโลหิตในสมอง เช่น Spreading olegemia⁽⁵⁴⁾ ซึ่งพบในผู้ป่วย migraine โดยเฉพาะ migraine ที่มี aura

เกร็ดเลือด และ serotonergic neuron

จากทั้งหมดที่กล่าวมาแล้วเราจะเห็นถึงความสัมพันธ์ของเกร็ดเลือด, 5-HT, และ โรค migraine จากการศึกษาในระยะหลังแสดงให้เห็นว่าเกร็ดเลือดและ 5-HT neuron มีลักษณะที่เหมือนกันหลายประการ^(55,56) ลักษณะดังกล่าวได้แก่ ความสามารถในการสะสมและปลดปล่อย 5-HT, ลักษณะ receptor บนผิวเซลล์ เช่น alpha₂, beta₂ adreno-receptor, 5-HT₂ receptor, specific imipramine binding site, ระบบการ metabolite ไขมัน และ intracellular mediators ซึ่งเกี่ยวข้องกับ calcium, metabolite ของ phosphatidyl-inositol phosphate cycle และ prostanoid pathway (ภาพที่ 2)

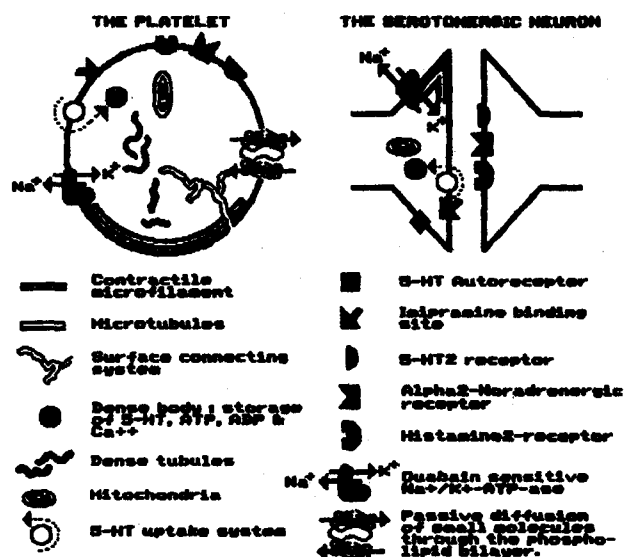


Figure 2. The structural similarities between platelet and serotonergic neuron.

นอกจากลักษณะทางโครงสร้างดังกล่าว ยังพบความคล้ายคลึงกันในส่วนประกอบทางชีวเคมี ได้แก่ enzyme ชนิดต่าง ๆ เช่น MAO, Gamma aminobutyric acid aminotransferase, neuron specific enolase (NSE) ตลอดจน peptide บางชนิด เช่น enkephalin

การค้นพบ Neuron specific enolase (NSE) ซึ่งเป็น enzyme ที่พบเฉพาะในเซลล์ประสาท แสดงถึงความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดของเซลล์ทั้งสองชนิด ได้มีผู้เสนอทฤษฎีว่าเซลล์ทั้งสองชนิดนี้มีการกำเนิดและพัฒนาการมาจากเนื้อเยื่อเดียวกัน (embryonic ectoderm) จึงทำให้พบ NSE ซึ่งเป็นร่องรอยของการพัฒนาการ (phylogenetic remnant) ในเกร็ดเลือด

หากทฤษฎีดังกล่าวเป็นจริง การเปลี่ยนแปลงในเกร็ดเลือดทั้งหมดที่เกิดขึ้นอาจเป็นเพียงภาพสะท้อนของการเปลี่ยนแปลงของ serotonergic neuron ในระบบประสาท และจากข้อมูลทั้งหมดเราอาจตั้งสมมุติฐานได้ว่า migraine เป็นภาวะที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรมที่ทำให้ 5-HT neuron มีความผิดปกติในด้านต่าง ๆ เช่น membrane function ได้แก่ การควบคุม membrane potential หรือ membrane lipid-mediated receptor-effector transduction ตลอดจนความผิดปกติใน enzyme เช่น MAO, PST นอกจากนี้ความผิดปกติอาจรวมไปถึง membrane ของเซลล์ชนิดอื่น ๆ เช่น neuroglia ทำให้ ionic balance เสียไปจนเกิดปรากฏการณ์ที่เรียกว่า Spreading depression ได้ และจากความสัมพันธ์ของเกร็ดเลือดและ 5-HT neuron นี้ เราอาจใช้เกร็ดเลือดเป็นตัวแทน (model) ในการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของ 5-HT neuron เพื่อประโยชน์ในการวิจัยเกี่ยวกับพยาธิกำเนิด และเภสัชวิทยาของยาที่ใช้ในการรักษาโรค migraine

สรุป

ในปัจจุบันการศึกษาทางประสาทวิทยาศาสตร์แขนงต่าง ๆ ทั้ง พยาธิสรีรวิทยา, เภสัชวิทยา หรือ รังสีวิทยา ในผู้ป่วย migraine นั้นได้เป็นไปอย่างกว้างขวาง⁽⁵⁷⁾ จากการศึกษาที่ผ่านมามีพบความเปลี่ยนแปลงของ 5-HT neuron และ เกร็ดเลือดในผู้ป่วย migraine ทั้งในภาวะที่ปวดและไม่ปวดศีรษะ ซึ่งทั้งหมดนี้อาจเป็นผลจากการที่เซลล์ทั้งสองชนิดนี้ มีพัฒนาการมาจากเนื้อเยื่อเดียวกัน และการเปลี่ยนแปลงของเกร็ดเลือดที่ตรวจพบเป็นเพียงภาพสะท้อนถึง

การเปลี่ยนแปลงใน 5-HT neuron หากทฤษฎีดังกล่าวเป็นจริง เราอาจใช้เกร็ดเลือดซึ่งมีความสะดวกในการเก็บตัวอย่าง มาใช้เป็นตัวแทนในการศึกษาพยาธิกำเนิดของ migraine

References

1. Ziegler DK. Epidemiology of migraine. In : Rose FC, ed. Headache, Handbook of Neurology 48. Amsterdam : Elsevier Sciences Publishers, 1986. 13-22
2. Linet MS, Stewart WF. Migraine headache : Epidemiologic prospective. Epidemiol Rev 1984; 96 : 107-39
3. Phanthumchinda K, Sithi-Amorn S. Prevalence and clinical feature of migraine. A community survey in Bangkok, Thailand. Headache 1989; 29 : 594-7
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Cephalalgia 1988; 8(Suppl 7) : 1-96
5. Lance JW. The pathophysiology of migraine. In : Dalassio DJ, ed. Wolff's Headache and Other Head Pain. New York : Oxford University Press, 1987. 58-86
6. Lauritzen M, Nicholson C. The pathophysiology of classic migraine. In : Hopkins A, ed. Headache. Problems in Diagnosis and Management. London : Saunders, 1988. 75-109
7. Raskin NH. Migraine, pathogenesis. In : Raskin NH, ed. Headache. New York : Churchill Livingstone, 1988. 99-103
8. Olesen J. The pathophysiology of migraine. In : Rose FC, ed. Headache, Handbook of Neurology 48. Amsterdam : Elsevier Sciences Publishers, 1986. 59-83
9. Agnoli A, De Marinis M. Vascular headache and cerebral circulation : An overview. Cephalalgia 1985; 5(Suppl 2) : 9-15
10. Owman C, Hardebo JE. Multiple transmitter amines and peptides in cerebrovascular nerves : positive links in migraine pathophysiology. Cephalalgia 1986; 6(Suppl 4) : 49-62
11. Douglas WW. Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists. In : Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds.

- The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York : MacMillan, 1980. 609-46
12. Anthony M. Amine metabolism in migraine. In : Blau JN, ed. Migraine, Clinical, Therapeutic, Conceptual and Research Aspects. London : Chapman and Hall, 1987. 303-29
 13. MacKenzie ET, Edvinson L, Scattson B. Functional bases for a central serotonergic involvement in classic migraine : a speculative view. Cephalgia 1985 Mar; 5(1) : 69-78
 14. Houston DS, Vanhoutte PM. Serotonin and the vascular system. Role in health and disease and implication for therapy. Drugs 1986; 31(2) : 149-63
 15. Bonica JJ, Yaksh T, Liebeskind JC, Pecknick RN, Depaulis A. Biochemistry and modulation of nociception and pain. In : Bonica JJ, ed. The Management of pain. Philadelphia : Lea & Febiger, 1990. 95-121
 16. Koracan I, Moore C. Physiology and neurochemistry of sleep. In : Hales RE, Frances AJ, eds. American Psychiatric Association. Annual Review. Vol 4. Washington DC : American Psychiatric Press, 1985. 266-93
 17. Farrow JT, van Vunakis H. Binding of d-lysergic acid diethylamide to subcellular fractions from rat brain. Nature 1972 May 19; 237 (5351) : 164-6
 18. Leysen JE, Niemegeers CJE, Tollenaere JP, Laduran PM. Serotonergic component of neuroleptic receptors. Nature 1978 Mar 9; 272(5649) : 168-71
 19. Glennon RA. Central serotonin receptor. In : Williams M, Glennon RA, Timmermans PBMWM, eds. Receptor Pharmacology and Function. New York : Marcell Dekker, 1989. 257-92
 20. Humphrey PPA, Feniuk W, Perren MJ. Anti-migraine drugs in development : advance in serotonin receptor pharmacology, Headache 1990; 30(Suppl 1) : 12-6
 21. Gozlan H, EL Mestikawy S, Pichat L, Glowinski J, Hamon M. Identification of presynaptic serotonin autoreceptors using a new ligand : ^3H -PAT. Nature 1982 Sep 8-14; 33(5930) : 295-307
 22. Hoyer D, Middlemin DN. Species differences in the pharmacology of terminal 5-HT autoreceptors in mammalian brain/TINS 1989; 10 : 130-2
 23. Sicuteri F, Testi A, Anselmi B. Biochemical investigation in headache : increase in hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attack. Int Arch allergy Appl Immunol 1961; 19(1) : 55-8
 24. Curran DA, Hinterberger H, Lance JW. Total plasma serotonin, 5-hydroxy-indoleacetic acid and p-hydroxy-m-methoxymandelic acid excretion in normal and migrainous subjects. Brain 1965 Dec; 88(5) : 997-1010
 25. Anthony M, Hinterberger H, Lance JW. Plasma serotonin in migraine and stress. Arch Neurol 1967; 16 : 544-52
 26. Anthony M, Lance JW. The role of serotonin in migraine. In : Pearce J, ed. Modern Topics in Migraine. London : Heinemann, 1975. 107-23
 27. Anthony M. The mechanism underlying migraine. Med J Aust 1972; suppl 2 : 11-5
 28. Anthony M. Plasma free fatty acids and prostaglandin E_1 in migraine and stress. Headache 1976 Jan; 16(1) : 58-63
 29. Somerville BW. Platelet bound and free serotonin level in jugular and forearm venous blood during migraine. Neurology 1976 Jan; 26(1) : 41-5
 30. Muck-Seller D, Deanovic Z, Duplej M. Platelet serotonin (5-HT) and 5-HT releasing factor in plasma of migrainous patients. Headache 1979 Jan; 19(1) : 14-7
 31. D'Andrea G, Toldo M, Cortellazzo S, Milone FF. Platelet activity in migraine. Headache 1982 Sep; 22(5) : 207-12
 32. Kimball RW, Friedman AP, Vallejo E. Effect of serotonin in migrainous patients. Neurology 1960 Feb; 10: 107-11
 33. Lance JW, Anthony M, Hinterberger. The control of cranial arteries by humoral mechanisms and its relation to migraine syndrome. Headache 1967 Oct; 7 : 93-102
 34. Dvilansky A, Rishpon S, Nathan I, Zolotow Z, Krocyn AD. Release of platelet 5-hydroxytryptamine by plasma taken from patients during and between migraine attacks. Pain 1976 Sep; 2(3) : 315-8
 35. Hitzemann R, Hitzemann B, Oxman T, Smith R. Effect of free fatty acids (FFT) on platelet serotonin (5-HT) release in normales and migraineurs. Proc West Pharmacol Soc 1983; 26 : 281-5
 36. Peroutka SJ. The pharmacology of current anti-migraine drugs. Headache 1990; 30(Suppl 1) : 5-11

37. Peroutka SJ. Antimigraine drug interactions with serotonin receptor subtypes in human brain. *Ann Neurol* 1988 May; 23(5) : 500-4
38. Hiner BC, Roth HL, Peroutka SJ. Antimigraine drug interactions with 5-Hydroxytryptamine_{1A} receptors. *Ann Neurol* 1986 May; 19(5) : 511-3
39. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984 Aug; 16(2) : 157-68
40. Spira PJ, Mylecharance EJ, Misbach J, Duckworth JW, Lance JW. Internal and external carotid vascular responses to vasoactive agents in the monkey. *Neurology* 1978 Feb; 28(2) : 162-73
41. Skarby T, Tfelt-Hansen P, Gjerris F, Edvinson L, Olesen J. Characterization of 5-hydroxytryptamine receptors in human temporal arteries : comparison from migraine sufferers and nonsufferers. *Ann Neurol* 1982 Sep; 12(3) : 272-7
42. Hanington E, Jones RJ, Amess JAL, Wachowiz B. Migraine : a platelet disorder. *Lancet* 1981 Oct 3; 2(8249) : 721-3
43. Hanington E. The platelet theory. In : Blau JN, ed. *Migraine. Clinical, Therapeutic, Conceptual and Research Aspects*. London : Chapman and Hall, 1987. 303-29
44. Hanington E. Migraine is a platelet disorder. *Headache* 1987 Jul; 27(7):401-2
45. D'Andrea G, Welch M, Riddle JM, Grunfeld S, Joseph S. Platelet serotonin metabolism and ultrastructure in migraine. *Arch Neurol* 1989 Oct; 46(10) : 1187-9
46. Glover V, Littlewood J, Sandler M, Peatfield R, et al. Why is platelet monomamine oxidase low in some headache patients. In : Rose FC, ed. *Advances in Migraine Research and Therapy*. New York : Raven Press, 1982. 127-32
47. Glover V, Peatfield RC, Sandler M, Zannit-Pace R et al. Amine inactivating enzymes in headache patients. In : Rose FC, Zilkha KJ, eds. *Progress in Migraine Research I*. London : Pitman, 1981. 95-9
48. Hilton BP, Cumings JN. An assessment of platelet aggregation induced by 5-hydroxytryptamine. *J Clin Pathol* 1971 Apr; 24(4) : 250-8
49. Dalsgard-Nilson T, Genefke IK. Serotonin (5-HT) release and uptake in platelets from health persons and migrainous patients in attack free intervals. *Headache* 1974 Jan; 14(1) : 26-32
50. Muck-Seller D, Deanovic Z, Dupelj M. Serotonin-releasing factors in migrainous patients. In : Critchley M, et al, eds. *Advance in Neurology* 33. New York : Raven Press, 1982. 257-64
51. Joseph R, Welch KMA, D'Andrea G. Serotonergic hypofunction in migraine : a synthesis of evidence based on platelet dense body hypofunction. *Cephalgia* 1989; 9 : 293-9
52. Steiner TJ, Rose FC, Joseph R. Migraine is not a platelet disorder. *Headache* 1987 Jul; 27(7) : 400-2
53. Joseph R, Welch KMA. The platelet and migraine : a nonspecific association. *Headache* 1987 Jul; 27(7) : 375-80
54. Olesen J, Lauritzen M, Tfelt-Hansen P, Henriksen L, Larsen B. Spreading cerebral oligemia in classical and normal cerebral blood flow in common migraine. *Headache* 1982 Nov; 22(6) : 242-8
55. Malmgren R, Hasselmark L. The platelet and the neuron-two cells in focus in migraine. In : Rose FC, ed. *Advance in Headache Research, Current Problems in Neurology* 4. London : John Libby, 1987. 39-44
56. Malmgren R, Hasselmark L. The platelet and the neuron : two cells in focus in migraine. *Cephalgia* 1988 Mar; 8(1) : 7-24
57. Olesen J, Edvinson L. Migraine : a research field matured for the basic neurosciences. *TINS* 1991 Jan; 14(1) : 3-5