

# Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine

Michael A. Moskowitz, MD

**Article abstract**—The trigeminal nerve transmits headache pain from blood vessels of the pia mater and dura mater. Triggers for this pain are not well understood, but probably are multiple and largely chemical and develop within the brain parenchyma, the blood vessel wall, and the blood itself. These unknown triggers stimulate the trigeminovascular axons, causing pain and releasing vasoactive neuropeptides from perivascular axons. Released neuropeptides activate endothelial cells, mast cells, and platelets to then increase extracellular levels of amines, arachidonate metabolites, peptides, and ions. Hyperalgesia and prolongation of pain develop as a consequence, mediated by products from activated cells and injured tissue. Within postsynaptic brain stem neurons of the trigeminal nucleus caudalis, trigeminovascular activation stimulates the expression of an early immediate response gene *c-fos*. Both neurogenic inflammation and *c-fos* expression are blocked by sumatriptan and ergot alkaloids via prejunctional mechanisms involving putative 5-HT receptors closely related to the 5-HT<sub>1D</sub> subtype on trigeminovascular fibers. The mechanisms of action of sumatriptan and ergot alkaloids described herein are unrelated to the nature of the migraine trigger or to the contractile state of vascular smooth muscle.

NEUROLOGY 1993;43(suppl 3):S16-S20

Neurogenic inflammation within cephalic tissue, involving vasodilation and plasma protein extravasation, has been proposed as a mechanism in headache pathogenesis.<sup>1-4</sup> This article is a review of the roles of neurogenic inflammation and prejunctional mechanisms in headache pathogenesis and the treatment of vascular headache.

**Pathophysiology.** Neurogenic inflammation is mediated by the release of the vasoactive neuropeptides substance P,<sup>5</sup> neurokinin A, and calcitonin gene-related peptide (CGRP) from sensory fibers that innervate blood vessels.<sup>6,7</sup> Both the endothelium-dependent vasodilation and the enhanced permeability induced by the tachykinins are mediated by receptors located on the vascular endothelium; dilation produced by CGRP is mediated by receptors on vascular smooth muscle.<sup>8</sup>

**Neurogenic plasma protein extravasation.** During electrical trigeminal ganglia stimulation or after IV administration of capsaicin, neurogenic plasma protein extravasation develops within the dura mater.<sup>9</sup> This tissue, an important source of headache pain,<sup>10</sup> provides a thick covering for the brain and contains blood vessels with fenestrated capillary endothelia.<sup>11</sup> The dura mater and its attendant blood vessels are innervated by neuropeptide-containing trigeminal and upper cervical sensory nerve fibers;<sup>12,13</sup> perivascular sensory

axons, located within the adventitial layer, are unmyelinated and small.

When plasma proteins, such as iodinated albumin or horseradish peroxidase, are administered, leakage from vessels into surrounding tissue can be demonstrated after trigeminal nerve stimulation. This extravasation is markedly attenuated or absent in animals whose perivascular afferent fibers have been destroyed by capsaicin treatment during the neonatal period. In comparison, the systemic administration of substance P or neurokinin A produces the same amount of leakage from dural vessels as do vehicle-treated, electrically stimulated controls. Plasma proteins do not extravasate from the pial circulation under the same conditions, probably because of the blood-brain barrier.

**Trigeminal ganglia and electrical stimulation.** Recent light and electron microscopy studies have shown that following electrical trigeminal ganglion stimulation, striking changes occur in the appearance of endothelial and mast cells as well as in the platelets surrounding or within postcapillary venules.<sup>14</sup> Platelet aggregates appeared within the lumen on the stimulated side only shortly after stimulation; some were found adhering to the endothelium. Endothelial cells later developed numerous clear cytoplasmic vesicles and vacuoles; the endothelium hypertrophied and microvilli formed. Mast cells also showed signs of secretion

From the Stroke Research Laboratory, Neurosurgery and Neurology Services, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston.  
Address correspondence and reprint requests to Dr. Michael A. Moskowitz, Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, 32 Fruit Street, Boston, MA 02114.

## التهاب نوروزنیک در پاتوفیزیولوژی و درمان میگرن

عصب های سه گانه ، سردرد را منتقل می کنند. علت این درد ها به خوبی درک شناخته نشده است، اما احتمالاً دلایل چندگانه و شیمیایی، تا حد زیادی در این امر دخیل هستند و در درون پارانشیم مغز، دیواره رگهای خونی و خود خون ایجاد می شود.

این عوامل ناشناخته، باعث تحریک آکسون های اعصاب سه گانه شده، باعث درد و انتشار نوروپپتید های وازواکتیو از آکسون های perivascular می شوند .

نوروپپتید های آزاد شده، سلول های اندوتلیالی، ماست سل ها و پلاکت ها را فعال می کنند و سطوح خارج سلولی آمین ها، متابولیت های آراشیدونات، پپتیدها و یون ها افزایش می یابد.

Hyperalgesia در این بیماری به عنوان نتیجه ی تولید محصولات از سلول های فعال شده وبافت آسیب دیده است.

طبق مطالعات، التهاب نوروزنیک و بیان c.fos توسط سوماترپیتان و آلکالوئید های ارگوت با تاثیر بر گیرنده های 5-HT مسدود می شوند.

در این مقاله نقش التهاب نوروزنیک و مکانیزم موثره در پاتوژنز سردرد و درمان سردرد عروقی بررسی شد.

التهاب نوروزنیک بوسیله ی انتشار نوروپروپتوزهای وازواکتیو P، neurokinin A و پپتید مرتبط با ژن کلسیتونین CGRP ، ایجاد می شود.

مطالعات اخیر میکروسکوپ های نور و الکترونی نشان داده است که در اثر تحریک الکتریکی گانگلیونی سه گانه، تغییرات قابل توجه در ظاهر اپیتلیوم و ماست سل ها و پلاکت های اطراف رخ می دهد.

Noxious trigger آغاز کننده آبخار پیچیده ای در مننژ است که منجر به ایجاد درد، حساسیت و hyperalgesia می شود. هیچ کدام از اتفاقات منحصر به مننژ و میگرن نیست و ممکن است در داخل پوست، مفاصل، چشم و همچنین در دستگاه های ادراری و تنفسی اتفاق افتد.

مهمترین واسطه های شیمیایی که تنظیم کننده ی انتقال حسی در بافت ها هستند شامل: پتاسیم، سروتونین، برادر کینین، هیستامین، پروستاگلاندین، لکوترین، ماده p و CGRP هستند.

درد به عنوان یک نتیجه اولیه و پاسخ سلولی به التهاب نوروزنیک رخ می دهد .

## نتایج:

مشاهدات فارماکولوژیک ، نشان دهنده ی این است که التهاب نوروزنیک به طور ویژه ای با سردرد عروقی مرتبط است.

پیش درمان با metergoline (آنتاگونیست 5-HT<sub>1</sub>)، تنها تا حدی پاسخ به سوماتریپتان را معکوس کرد . از این رو، مطالعات فارماکولوژی نشان می دهد که یک زیرمجموعه گیرنده غیر از 5-HT ممکن است اثرات التهابی را نشان دهد. این گیرنده تنها در بافت داخل جمجمه ای ، و توسط اعصاب trigeminal تولید می شود، وجود دارد .

تحریک مداوم یا طولانی مدت، پاسخ قوی را به همراه می آورد. تعداد سلول هایی که حاوی پروتئین c-fos هستند، با شدت تحریک ارتباط دارد. به همین ترتیب، بعد از مصرف ضد درد، تعداد سلول های مثبت کاهش می یابد. در آزمایشات فرمالین، تعداد سلولهای بیان کننده پس از مصرف مورفین در حالت حساس به دوز وابسته به نالوکسون کاهش می یابد.

## نتیجه گیری:

نتایج این مطالعه نشان داد که سوماتریپتان و DHE در نهایت باعث از بین رفتن درد و حساسیت در افراد با سردرد عروقی می شوند. چراکه باعث کاهش انتقالات در پایانه های اعصاب trigeminal شده و همچنین مسیر های التهابی را در فیبر های آوران تحریکی، بلاک می کنند.