

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_{1D} 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.¹⁻⁴ 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,⁵ neurokinin A, and calcitonin gene-related peptide (CGRP) from sensory fibers that innervate blood vessels.^{6,7} 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.⁸

Neurogenic plasma protein extravasation. During electrical trigeminal ganglia stimulation or after IV administration of capsaicin, neurogenic plasma protein extravasation develops within the dura mater.⁹ This tissue, an important source of headache pain,¹⁰ provides a thick covering for the brain and contains blood vessels with fenestrated capillary endothelia.¹¹ The dura mater and its attendant blood vessels are innervated by neuropeptide-containing trigeminal and upper cervical sensory nerve fibers;^{12,13} 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.¹⁴ 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 سوماتریتان 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، 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، برادرکینین، 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 نوروژنیک به طور ویژه ای با سردرد عروقی مرتبط است.

پیش درمان با metergoline (آنتاگونیست 5-HT₁)، 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 اوران تحریکی، بلاک می کنند.

Research Article

Preemptive Analgesic and Antioxidative Effect of Curcumin for Experimental Migraine

Adriana E. Bulboacă,¹ Sorana D. Bolboacă,² Ioana C. Stănescu,³
Carmen A. Sfrâncu,¹ and Angelo C. Bulboacă³

¹Department of Pathophysiology, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Victor Babeș Str., No. 4-6, 400012 Cluj-Napoca, Romania

²Department of Medical Informatics and Biostatistics, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Louis Pasteur Str., No. 6, 400349 Cluj-Napoca, Romania

³Department of Neurology and Pediatric Neurology, Iuliu Hațieganu University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Victor Babeș Str., No. 43, 400012 Cluj-Napoca, Romania

Correspondence should be addressed to Sorana D. Bolboacă; sbolboaca@umfcluj.ro

Received 23 June 2017; Revised 11 September 2017; Accepted 24 September 2017; Published 24 October 2017

Academic Editor: Sergio Claudio Saccà

Copyright © 2017 Adriana E. Bulboacă et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Objective. Our study aimed to investigate the analgesic and antioxidative stress effects of Curcumin (CC) in experimental migraine induced by Nitroglycerin (NTG) on rats, compared with Indomethacin (ID) and Propranolol (PP) treatments. **Material and Methods.** Five groups of 10 rats treated i.p. were investigated: control group (healthy rats) injected with saline solution (0.9%), NTG-control group injected with NTG (1mg/100 gbw, bw = body weight), and three groups with pretreatment applied 30 min previous to the formalin test (NTG + CC group: Curcumin (10 mg/100 gbw), NTG + PP group: Propranolol (100 µg/100 gbw), and NTG + ID group: Indomethacin (0.5 mg/100 gbw)). Formalin test was performed and number of flinches and shakes were counted. Several oxidative stress parameters were also assessed. **Results.** The smallest values of malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NOx), and total oxidative status (TOS) were observed on NTG + CC with significant differences as compared with the control group ($p < 0.0001$). The group pretreated with Curcumin proved significantly smaller number of flinches and shakes compared with both NTG + PP and NTG + ID. **Conclusion.** Our study demonstrates a superior activity of Curcumin not only versus control, but also versus Propranolol and Indomethacin.

1. Introduction

Migraine is a common neurovascular disorder with incomplete understood pathogenetic mechanisms. Pain modulation is an important issue in migraine research field. Therefore, understanding the pathogenesis of migraine and developing new treatments based on pathophysiological mechanisms are major issues in neuropharmacology. Several theories on migraine pathogenesis have been postulated in recent years, and vascular theory and migraine pain hypersensitivity are in the topic of migraine research field [1]. Migraine is associated with vasodilatation and blood-brain barrier permeabilization due to neurogenic inflammation [2].

One of the pathophysiological mechanisms in migraine with aura is known to be an excessive production of nitric oxide (which is a potent vasodilator molecule) even though the oxidative pathway changes in migraine are still uncertain [3]. Systemic administration of Nitroglycerin (NTG), a powerful vasodilator compound, is the most used experimental model of migraine [4]. NTG is a nitric oxide (NO) donor and has been proved to provoke spontaneous migraine-like attacks in migraine patients probably through sensitization phenomena and by facilitation of temporal summation of pain [5].

The theory of pain sensitization (including peripheral and central sensitization) has been postulated in migraine pathogenesis [6]. Peripheral sensitization is characterized

مطالعه تاثیر آنتی اکسیدانی و ضد دردی کورکومین در میگرن

میگرن یک بیماری neurovascular با پاتولوژی ناشناخته می باشد. کنترل درد در این بیماری نقش اصلی را ایفا می کند. در برخی تحقیقات رابطه التهاب و میگرن نشان داده شده است. یک مکانیسم احتمالی در میگرن همراه با aura، تولید افزایش یافته نیتریک اکسید می باشد.

کورکومین یک ماده طبیعی می باشد و از ریزوم زردچوبه استخراج می شود. در مطالعات نشان داده شده است که این ماده نقش ضد التهابی و آنتی اکسیدانی دارد و COX را مهار می کند.

در این مطالعه نقش کورکومین در کاهش درد و نقش آن به عنوان آنتی اکسیدان بررسی شده است. و اثر این ماده با ایندومتاسین و پروپرانولول مقایسه شده است.

روش:

در این مطالعه میگردن در rat توسط نیتروگلیسرین القا شد.

در این مطالعه 5 گروه و 10 حیوان در هر گروه، بدین ترتیب وجود داشت:

گروه 1: گروه کنترل و سالم نرمال سالین 0.9% دریافت کردند

گروه 2: گروهی که نیتروگلیسرین دریافت کردند (1mg/100 gbw, bw = body weight)

گروه 3: گروه دریافت کننده کورکومین (10mg/100 gbw) قبل از مصرف نیتروگلیسرین

گروه 4: گروه دریافت کننده پروپرانول (100 µg/100 gbw) قبل از مصرف نیتروگلیسرین

گروه 5: گروه دریافت کننده ایندومتاسین (0.05mg/100 gbw). قبل از مصرف نیتروگلیسرین

نتایج:

مطابق جداول، در نمونه ها پس از انجام تست ها میزان بالایی از اکسیداتیو استرس مشاهده شد و کمترین میزان MDA، NOx و TOS (آسیب استرس اکسیداتیو کلی) در گروه 3 مشاهده شد و این تفاوت معنی دار بود.

TABLE 1: Mean ± standard deviation for stress oxidative parameters by groups.

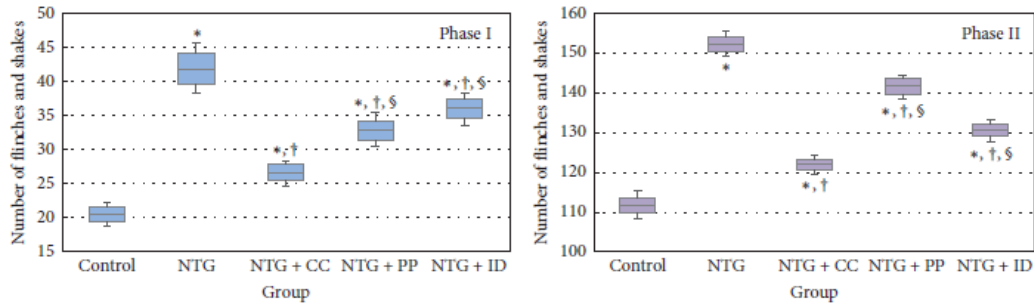
Group	MDA	NOx	TOS	Thiol	TAC
Control	2.57 ± 0.07	14.80 ± 2.39	26.30 ± 1.16	205.30 ± 2.95	1.23 ± 0.04
NTG	4.52 ± 0.08	35.50 ± 1.27	45.10 ± 1.52	182.30 ± 3.23	1.11 ± 0.03
NTG + PP	3.24 ± 0.14	37.90 ± 1.66	36.70 ± 1.49	193.80 ± 3.29	1.19 ± 0.02
NTG + CC	2.33 ± 0.03	22.40 ± 1.26	31.70 ± 1.89	177.40 ± 4.20	1.60 ± 0.03
NTG + ID	4.20 ± 0.02	32.90 ± 1.29	35.90 ± 1.66	194.50 ± 5.48	1.15 ± 0.29

MDA = malondialdehyde; NOx = nitric oxide; TOS = total oxidative status; thiol = thiol compound; TAC = total antioxidative capacity.

TABLE 3: Statistic summary of formalin test.

Group	Phase I			Phase II		
	Mean \pm SD	SE	Median [Q1-Q3]	Mean \pm SD	SE	Median [Q1-Q3]
Control	20.50 \pm 1.08	0.34	20.50 [20.00-21.00]	111.70 \pm 1.83	0.58	111.50 [110.25-113.00]
NTG	41.90 \pm 2.28	0.72	41.50 [40.25-43.75]	152.30 \pm 2.00	0.63	152.50 [150.25-153.75]
NTG + PP	26.70 \pm 1.16	0.37	27.00 [26.00-27.75]	122.10 \pm 1.29	0.41	122.00 [121.25-122.75]
NTG + CC	32.80 \pm 1.48	0.47	33.00 [31.25-34.00]	141.70 \pm 2.00	0.63	141.50 [140.25-143.75]
NTG + ID	36.10 \pm 1.37	0.43	36.00 [35.00-37.00]	130.60 \pm 1.51	0.48	130.50 [130.00-131.75]

NTG = Nitroglycerin; PP = Propranolol; CC = Curcumin; ID = Indomethacin; SD = standard deviation; SE = standard error of the mean; Q1 = first quartile (25th percentile); Q3 = third quartile (75th percentile).



نتیجه گیری:

پیش درمان با کورکومین nociception را در rat پس از مصرف نیتروگلیسرین، در هر دو مرحله 1 و 2 کاهش داد. (در مرحله 1 وازودیلاسیون غالب بوده و در مرحله 2 التهاب غالب است).

کاهش سطح فشار خون و استرس اکسیداتیو در نمونه ها پس از مصرف کورکومین مشاهده شد و نتایج مطالعه پس از مصرف کورکومین نسبت به گروه کنترل و حتی گروه دریافت کننده ایندومتاسین و پروپرانولول برتری داشت.