

ระบบไตรเจมมิโนวาสคูลาร์ : ระบบรับความเจ็บปวดของ หลอดเลือดบริเวณศีรษะ

อนันต์ ศรีเกียรติขจร*

Srikiatkachorn A. Trigeminovascular system : the nociceptive system of cranial vessels. Chula Med J 1995 Apr; 39(4): 299-320

The neural networks related to cranial and paracranial pain perception are complex and involve a number of cranial and cervical spinal nerves. Several lines of evidence indicate a key role of the trigeminal system in this process. The trigeminal nerve transmits headache pain from blood vessels of the pia and dura mater via its major relay center, the trigeminal nucleus caudalis (TNC). Besides the ascending projection to the ventral posteromedial nucleus (VPM) of the thalamus where the pain sensation is perceived, the TNC neurons also send collateral fibers to the superior salivatory nucleus (SSN), a major parasympathetic nucleus located in pons. Stimulation of the SSN or its related nerves results in vasodilatation which may relate to the vasomotor instability observed during the attack of migraine and cluster headache. This brainstem reflex pathway is known as the trigemino-vascular reflex. In the recent years, a number of vasoactive substances have been demonstrated in this neural network. An instability in this reflex system is believed to be a major mechanism in the pathogenesis of headache in migraine or cluster headache sufferers.

Key words : *Migraine, Trigeminal nerve, Neuropeptide, Cranial vessels.*

Reprint request: Srikiatkachorn A. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. March 30, 1995.

โรคปวดศีรษะไมเกรน (migraine) เป็นความผิดปกติทางระบบประสาทที่เชื่อว่ามีพยาธิกำเนิดจากความบกพร่องของระบบการควบคุมความเจ็บปวดของหลอดเลือดบริเวณศีรษะ ทั้งนี้เนื่องจากลักษณะทางคลินิกบางประการเช่น อาการปวดแบบตุบๆ (throbbing) เป็นต้น นอกจากนี้ยาหลายชนิดที่มีฤทธิ์ต่อหลอดเลือด เช่น ยาในกลุ่ม ergot alkaloid และอนุพันธ์สามารถใช้ในการลดอาการปวดศีรษะได้ ดังนั้นการเข้าใจเกี่ยวกับระบบรับความเจ็บปวดของหลอดเลือดบริเวณศีรษะ จะทำให้เข้าใจถึงพยาธิสรีรวิทยาของโรคปวดศีรษะกลุ่มนี้ได้ดียิ่งขึ้น

ความรู้สึกเจ็บปวดจากหลอดเลือดภายในโพรงกะโหลกศีรษะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลอดเลือดของเยื่อหุ้มสมอง (meningeal vessels) รวมทั้งหลอดเลือดแดงขนาดกลางและ venous sinuses จะถูกนำเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางโดยผ่านเส้นประสาทไตรเจมินัล (trigeminal nerve : CN V) และเส้นประสาทไขสันหลังส่วนคอคู่ที่ 2 และ 3 จากการศึกษาทางประสาทเภสัชวิทยาพบว่าภายในใยประสาทไตรเจมินัล ประกอบด้วยเปปไทด์ชนิดต่างๆ เป็นจำนวนมาก เช่น substance P (SP), neurokinin A (NKA), calcitonin gene-related peptide (CGRP), galanin และ cholecystokinin (CCK) เป็นต้น^(1,2) จากผลการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในคนยืนยันว่า สารสื่อประสาทที่หลั่งออกจากเส้นประสาทไตรเจมินัล (รวมทั้งเส้นประสาทอื่นๆ เช่นเส้นประสาทพาราซิมพาเทติก) มีบทบาทสำคัญในการรับความรู้สึกเจ็บปวดจากหลอดเลือดในโพรงกะโหลกศีรษะ⁽³⁾

วัตถุประสงค์ของบทความนี้เพื่อทบทวนความสัมพันธ์ระหว่างเส้นประสาทไตรเจมินัล และหลอดเลือดบริเวณศีรษะ (trigeminovascular interaction) ตลอดจนบทบาทของระบบนี้ในพยาธิกำเนิดของโรคปวดศีรษะไมเกรน

หลอดเลือดและพยาธิกำเนิดของอาการปวดศีรษะ (Cranial Vessels and Pathogenesis of Headache)

การเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนของเลือดบริเวณศีรษะในผู้ป่วยไมเกรนนั้นเป็นปรากฏการณ์ที่มีผู้สังเกต

และศึกษากันมาเป็นเวลานาน ความสัมพันธ์ดังกล่าวอาจสังเกตได้ทั้งในทางอาการวิทยา เช่น อาการปวดศีรษะที่มีลักษณะตุบๆ ตามการเต้นของชีพจร หรือจากการศึกษาทางสรีรวิทยา เช่น การวัดขนาดหลอดเลือด หรือปริมาณการไหลเวียนของเลือด ในปี 1978 Sakai และ Mayer ได้ทำการศึกษาปริมาณการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดนอกกะโหลกศีรษะพบว่า ในขณะที่มีอาการปวดศีรษะจะมีปริมาณเลือดเพิ่มขึ้นถึงร้อยละ 50⁽⁴⁾ สำหรับการเปลี่ยนแปลงของปริมาณเลือดในโพรงกะโหลกศีรษะนั้น จากการศึกษาโดยวิธี single photon emission computerized tomography (SPECT) Lauritzen และคณะพบว่าในช่วงที่มีผู้ป่วยมีอาการนำ (aura) จะมีการลดลงของปริมาณเลือดประมาณ 17% (โดยมีปริมาณเลือดอยู่ระหว่าง 41-66 มิลลิลิตร/เนื้อสมอง 1 กรัม/นาที)⁽⁵⁾ หรืออาจลดลงเหลือเพียง 25 มิลลิลิตร/เนื้อสมอง 1 กรัม/นาที หากแก้ไขค่า Compton scatter ออกแล้ว (ค่า Compton scatter เกิดจากการกระจายของ positron จากสมองปกติที่อยู่รอบรอยโรคเข้าสู่บริเวณของรอยโรค เป็นผลให้ค่าความเข้มของ positron ที่อ่านได้จากบริเวณรอยโรคสูงกว่าความเป็นจริง)⁽⁶⁾ ซึ่งการลดลงของปริมาณเลือดนี้ อาจสัมพันธ์กับการเกิดความผิดปกติทางระบบประสาทที่พบได้ในผู้ป่วยไมเกรนขณะที่มีอาการ จากผลการศึกษาดังกล่าว ทำให้มีผู้สันนิษฐานว่าอาการปวดเหล่านี้ น่าจะมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด (vascular headache)

จากการศึกษาทางกายวิภาคและสรีรวิทยาพบว่า หลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ในกะโหลกศีรษะมีเส้นประสาทรับความรู้สึกมาเลี้ยง⁽⁷⁻⁹⁾ และการกระตุ้นโดยวิธีต่างๆ เช่น ขยายหลอดเลือดเฉพาะที่, การกระตุ้นด้วยไฟฟ้า หรือการจี้ด้วยความร้อนต่อบริเวณส่วนต้นของหลอดเลือดแดงในเยื่อหุ้มสมองชั้นเพีย (pial artery), เยื่อ dura บริเวณที่ชิดกับหลอดเลือดแดงของเยื่อหุ้มสมองหรือ dural sinuses สามารถทำให้เกิดอาการปวดศีรษะในตำแหน่งต่างๆ กัน ซึ่งทั้งนี้เป็นผลจากทั้งกลไกเฉพาะที่และการกระจายของอาการปวดตามแนวของเส้นประสาท^(10,11) ตัวอย่างเช่น การกระตุ้นบริเวณ Circle of Willis, ส่วนต้นของหลอดเลือดแดงแอนทีเรียร์ซีรีบราล (anterior cerebral) และมิดเดิลซีรีบราล (middle cerebral) ซึ่งเลี้ยงด้วยแขนงออปทาลมิก (ophthalmic) ของเส้น

ประสาทโทรเจมมินาล (จากการศึกษาในหนู, แมว และ ลิง)(12-16) หรือเลี้ยงด้วยแขนงแมกซิลลารี(maxillary)(จากการศึกษาในหนูและลิง)(13,17) สามารถทำให้เกิดอาการปวดบริเวณรอบกระบอกตาด้านเดียวกัน(10) ซึ่งตำแหน่งดังกล่าวเป็นบริเวณที่เกิดอาการปวดได้บ่อยในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรน ส่วนการกระตุ้นบริเวณหลอดเลือดแดงโพสทีเรียร์ซีรีบรอล (posterior cerebral)

จะทำให้เกิดอาการปวดบริเวณหลังกระบอกตา (retro-orbit) หรือบริเวณพาริเยทาล (parietal)(18) ในขณะที่การกระตุ้นหลอดเลือดแดงเวอร์ทีบรอล (vertebral) และเบซิลาร์ (basilar) (ซึ่งเลี้ยงด้วยเส้นประสาทไขสันหลังคู่ที่ 2 และ 3)(19)จะทำให้เกิดอาการปวดบริเวณต้นคอ และท้ายทอยเป็นต้น (รายละเอียดแสดงในตารางที่ 1)

Table 1. Location of pain resulted from cranial vessels stimulation.

Structure	Innervated nerve	Location of pain
● Internal carotid artery (intrapetrous portion)	V ₁ division of trigeminal N. & internal carotid ganglion via GSPN & GDPN	Temporal, auricular, infraorbital
● Internal carotid artery (carvenous portion)	V ₁ division of trigeminal N. & internal carotid ganglion via	Orbital, retroorbital and supraorbital GSPN & GDPN
● Circle of Willis, proximal anterior & middle cerebral arteries.	V ₁ and/or V ₂ division of trigeminal N.	Behind or around the ipsilateral eye
● Posterior cerebral artery Vertebral and basilar arteries	Trigeminal nerve Sensory root of C ₂₋₃	Retroorbit or parietal Occiput and neck (and/or V ₁ and V ₂)
● Sagittal & transverse sinuses	Tentorial nerve from V ₁ division of trigeminal N.	Orbit and forehead
● Caudal part of sagittal sinus	Sensory root of C ₂₋₃	Occiput and neck
● Anterior meningeal artery	V ₁ division of trigeminal N.	Retroorbit or periorbit in the ipsilateral side
● Middle meningeal artery	All three divisions of trigeminal N. and external superficial petrosal N.	Parieto-temporal, orbital & auricular area

* GSPN = greater superficial petrosal nerve

GDPN = greater deep petrosal nerve

V₁, V₂ and V₃ = ophthalmic, maxillary and mandibular divisions of trigeminal nerve, respectively

ระบบไตรเจมมินาลและการรับความเจ็บปวด (Trigeminal System and Pain Perception)

ระบบประสาทไตรเจมมินาล เป็นระบบประสาทที่มีความสำคัญที่สุดในการรับความรู้สึกเจ็บปวดจากอวัยวะต่างๆ บริเวณศีรษะในมนุษย์ ส่วนรับความรู้สึกของเส้นประสาทนี้กำเนิดจากเซลล์ในปมประสาทแกสเซอร์เรียน (gasserian ganglion) ซึ่งอยู่บนกระดูกพีทรัส (petrous) ภายในโพรงกะโหลกส่วนกลาง (middle cranial fossa) และแยกออกเป็นแขนงประสาท 3 แขนง คือ ออพธาลมิก (ophthalmic), แมกซิลลารี (maxillary) และแมนดิบูลาร์ (mandibular) แขนงออพธาลมิกของเส้นประสาทนี้รับความรู้สึกจากผิวหนังและกล้ามเนื้อบริเวณหน้าผาก, จมูก, หน้าศีรษะส่วนหน้า, คิ้ว, เปลือกตา และอวัยวะภายในกระบอกตาโดยผ่านทางแขนงทั้งสาม คือ เส้นประสาทฟรอนทาล, แลคไรมาล, และเนซาล (frontal, lacrimal and nasal nerves) สำหรับภายในกะโหลกศีรษะนั้น ความรู้สึกที่เกิดจากเยื่อหุ้มสมองชั้นดูราบริเวณโพรงกะโหลกศีรษะส่วนหน้าและส่วนกลาง จะถูกนำโดยผ่านแขนงออพธาลมิกแลแมกซิลลารี นอกจากนี้ใยประสาทจากแขนงออพธาลมิกยังรับความรู้สึกจากหลอดเลือดแดงในข้างเดียวกันของ Circle of Willis ส่วนหลอดเลือดบริเวณกึ่งกลางสมอง เช่น หลอดเลือดแดงแอนติเรียร์ซิริบรอลหรือ sagittal sinus นั้นจะได้รับใยประสาทจากเซลล์ประสาทในปมประสาทแกสเซอร์เรียนทั้งสองข้าง สำหรับกระแสประสาทที่นำความรู้สึกเจ็บปวดจากบริเวณท้ายทอยและเยื่อดูราในบริเวณโพรงกะโหลกศีรษะส่วนหลัง(20) ตลอดจนอาจรวมไปถึงหลอดเลือดในระบบเวอร์ทีโบรเบซิลาร์นั้นเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางโดยผ่านเส้นประสาทไขสันหลังส่วนคอคู่ที่ 2 และ 3 (19)

เช่นเดียวกับระบบประสาทรับความเจ็บปวดในส่วนอื่นๆ ของร่างกาย เส้นประสาทที่รับความเจ็บปวดจากหลอดเลือดเหล่านี้ประกอบขึ้นด้วยใยประสาทชนิด C-fiber และ A delta-fiber ใยประสาทชนิด C เป็นใยประสาทขนาดเล็กและไม่มีปลอกไมอีลินห่อหุ้ม ทำหน้าที่นำความรู้สึกปวด (aching) หรือแสบร้อน (burning) ในขณะที่ใยประสาทชนิด A delta ซึ่งมีขนาดใหญ่กว่าและมีปลอกไมอีลินห่อหุ้มจะนำความรู้สึกเจ็บ (sharp

pain) แขนงส่วนกลาง (central process) ของเซลล์ประสาทเหล่านี้จะรวมตัวกันเป็นรากประสาทรับความรู้สึก (sensory root) เช่นเดียวกับที่พบในเส้นประสาทไขสันหลังและเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางในระดับของพอนส์ (pons) โดยรวมกันเป็นวิถีประสาทเรียกว่าวิถีประสาทสไปนาลไตรเจมมินาล (spinal trigeminal tract)

การสิ้นสุดของใยประสาทในวิถีประสาทสไปนาลไตรเจมมินาลนี้จะเป็นอย่างมีแบบแผน กล่าวคือเมื่อติดตามใยประสาทเหล่านี้ลงไปทางด้านท้าย (caudally) จะพบว่าใยประสาทจะมีขนาดค่อยๆ เล็กลง(21) มีปลอกไมอีลินที่บางลง และนำกระแสประสาทได้ช้าลง(22) ซึ่งเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับประเภท (modality) ของความรู้สึกแล้วจะพบว่า ใยประสาทที่รับความรู้สึกสัมผัส (tactile) หรือแรงกด (pressure) จะสิ้นสุดโดยสัมผัสกับเซลล์ประสาทในกลุ่มเซลล์รับความรู้สึกหลัก (principal sensory nucleus) ซึ่งอยู่ในก้านสมองระดับพอนส์ ในขณะที่ใยประสาทที่รับความรู้สึกเจ็บปวดจะทอดลงมาตามก้านสมองจนถึงระดับไขสันหลัง และสัมผัสกับเซลล์ประสาทในกลุ่มเซลล์สไปนาลไตรเจมมินาล (spinal trigeminal nucleus)

กลุ่มเซลล์สไปนาลไตรเจมมินาล ซึ่งเป็นที่สิ้นสุดของใยประสาทจากวิถีประสาทสไปนาล ไตรเจมมินาล เป็นกลุ่มเซลล์ประสาทขนาดใหญ่เรียงตัวอยู่ด้านในของวิถีประสาทสไปนาลไตรเจมมินาลพบได้ตั้งแต่ระดับไขสันหลังส่วนต้นจนถึงก้านสมองระดับพอนส์ ส่วนต้น (rostral) ของกลุ่มเซลล์ประสาทนี้ต่อเนื่องกับกลุ่มเซลล์รับความรู้สึกหลักและส่วนท้าย (caudal) ต่อเนื่องกับกลุ่มเซลล์ประสาทสับสแตนเทียเจลาติโนสา (substantia gelatinosa : SG) ใน dorsal horn ของไขสันหลังระดับคอคู่ที่ 2

ในทางกายวิภาคเราอาจแบ่งกลุ่มเซลล์สไปนาลไตรเจมมินาลออกเป็นกลุ่มเซลล์ย่อย (subnuclei) ได้ 3 กลุ่ม(23) อันประกอบด้วย กลุ่มเซลล์ออราลิส (oralis), อินเตอร์โพลาริส (interpolaris) และคอดาลิส (caudalis) โดยเรียงจากส่วนต้นไปยังส่วนท้ายตามลำดับ กลุ่มเซลล์ย่อยไตรเจมมินาลคอดาลิส (trigeminal nucleus caudalis : TNC) เป็นกลุ่มเซลล์ที่เชื่อว่ามีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องกับการรับความรู้สึกเจ็บปวดมากที่สุด(24)

และอาจเรียกได้ว่าเป็น medullary dorsal horn ทั้งนี้เนื่องจากกลุ่มเซลล์นี้มีลักษณะทางกายวิภาคและสรีรวิทยาคคล้ายกับกลุ่มเซลล์ใน dorsal horn ในระดับไขสันหลัง⁽²⁵⁾ กลุ่มเซลล์ย่อยนี้พบตั้งแต่ระดับ obex ของโพรงสมองที่สี่ (fourth ventricle) ในก้านสมองส่วนเมดัลลาจนถึงไขสันหลังระดับคอที่ 2 หรือ 3 เซลล์ประสาทในกลุ่มเซลล์ TNC นี้เรียงตัวเป็นชั้นๆ (lamination) คล้ายกับเซลล์ประสาทใน dorsal horn โดยสามารถแบ่งออกได้เป็น 5 ชั้น⁽²⁶⁾ (บางตำราแบ่งออกเป็น 4 ชั้น)⁽²⁷⁾ ชั้นที่ 1 ทำหน้าที่รับความรู้สึกเจ็บปวดและอุณหภูมิผ่านทางใยประสาทชนิด C Nozaki และคณะได้ทำการศึกษายาพิษของเซลล์ประสาทบริเวณนี้โดยการฉีดเลือดเข้าไปในช่องสับอะแรคนอยด์ (subarachnoid) ของสัตว์ทดลอง ผลการศึกษาพบว่าปริมาณโปรตีน c-fos (ซึ่งเป็นโปรตีนภายในนิวเคลียส ทำหน้าที่ควบคุมอัตราการแปล (transcription) ของ gene ชนิดอื่นๆ) เพิ่มขึ้นในเซลล์ชั้นที่ 1 ของกลุ่มเซลล์ TNC และการเพิ่มขึ้นนี้สามารถยับยั้งได้โดยการตัดเส้นประสาทโทรเจมมินาล⁽²⁸⁾ ผลการศึกษาดังกล่าว ยืนยันว่าเซลล์ในบริเวณนี้ทำหน้าที่ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่เป็นอันตราย (noxious stimulus) โดยผ่านทางเส้นประสาทโทรเจมมินาลจริง สำหรับชั้นที่ 2 และ 3 ทำหน้าที่คล้ายกลุ่มเซลล์ประสาท SG ของไขสันหลัง กล่าวคือทำหน้าที่ปรับเปลี่ยน (modulation) กระแสประสาทที่นำความเจ็บปวดก่อนจะขึ้นสู่ส่วนอื่นๆของระบบประสาทส่วนกลาง ทั้งนี้โดยอาศัยคำสั่งจากสมองส่วนอื่นๆ โดยเฉพาะจากกลุ่มเซลล์ประสาทในก้านสมอง เช่น nucleus raphe หรือ locus ceruleus เป็นต้น ร่วมกับกระแสประสาทที่รับมาจากภายนอก (peripheral input) ส่วนชั้นที่ 4 และ 5 ซึ่งประกอบด้วยเซลล์ประสาทขนาดใหญ่ (magnocellular layers) ทำหน้าที่เช่นเดียวกับ proper sensory nucleus (nucleus proprius) โดยรับความรู้สึกจากตัวรับประเภท low threshold mechanoreceptor และ wide-dynamic range neurons ซึ่งตอบสนองต่อตัวกระตุ้นทั้งแบบ noxious และ non-noxious กระแสประสาทที่นำความรู้สึกเจ็บปวดจากบริเวณใบหน้าจะสิ้นสุดลงบนกลุ่มเซลล์ TNC นี้ตลอดแนวความยาว โดยส่วนต้นจะรับสัญญาณประสาทจากบริเวณส่วนกลางของใบหน้า

และช่องปาก และส่วนปลาย (caudal) รับสัญญาณประสาทจากบริเวณรอบนอกของใบหน้า⁽²⁹⁾ สำหรับกระแสประสาทที่นำความรู้สึกเจ็บปวดจากอวัยวะภายในช่องปากนั้นเชื่อว่าสิ้นสุดโดยสัมผัสกับเซลล์ในกลุ่มเซลล์ประสาทย่อยออราลิส⁽³⁰⁾ ส่วนกลุ่มเซลล์ย่อยอินเตอร์-โพลาริสนั้น ทำหน้าที่เกี่ยวกับการควบคุมปฏิกิริยาตอบสนอง และมีความสำคัญค่อนข้างน้อยในการรับความรู้สึกเจ็บปวด

นอกจากรับใยประสาทจากเส้นประสาทโทรเจมมินาลแล้ว กลุ่มเซลล์ประสาทสไปนาลโทรเจมมินาลนี้ยังรับสัมผัสจากใยประสาทอื่นๆเป็นจำนวนมาก ได้แก่ ใยประสาทบางส่วนจากเซลล์ในปมประสาทเจนนิคูเลท (geniculate ganglion) ของเส้นประสาทเฟเชียล⁽³¹⁻³³⁾, ปมประสาทซูพีเรียร์ (superior ganglion) ของเส้นประสาทกลอสโซฟาริงเจียลและเวกัส⁽³⁴⁾, รากประสาทรับความรู้สึกของเส้นประสาทไขสันหลังส่วนคอคูที่ 2 และ 3 รวมไปถึงใยประสาทที่นำความรู้สึกเจ็บปวดจากโพรงจมูก, ช่องปาก, ช่องหลังกระบอกตา, และหลอดเลือดแดงอินเทอร์นาลคาโรติด (internal carotid) ส่วนภายในกระดูกพิทวัส (intrapetrous) และ ส่วนภายในกะโหลกศีรษะ (intracranial) ซึ่งฝากมากับเส้นประสาทวิเดียน (Vidian) และเกรทเทอร์ซูเปอร์ฟิเชียลฟิโตรซาล (greater superficial petrosal : GSPN) ซึ่งเป็นแขนงของเส้นประสาทเฟเชียล การที่กลุ่มเซลล์ประสาทสไปนาลโทรเจมมินาลนี้รับสัญญาณประสาทจากส่วนต่างๆ เป็นจำนวนมากนี้ ทำให้เราสามารถอธิบายกลไกการเกิดอาการปวดร้าว (referred pain) ที่เกิดขึ้นบริเวณศีรษะได้ เช่น อาการปวดต้นคอ เมื่อมีการกระตุ้นเส้นประสาทโทรเจมมินาลเป็นต้น (ภาพที่ 1)

แขนงประสาทที่นำความรู้สึกเจ็บปวดส่วนใหญ่จะสัมผัสกับเซลล์ในชั้นที่ 1, 4 และ 5 ซึ่งจะให้ใยประสาทข้ามแนวกึ่งกลางและทอดขึ้นบนขนานไปกับวิถีประสาท medial lemniscus (ซึ่งทำหน้าที่นำความรู้สึกสัมผัส) และสิ้นสุดโดยสัมผัสกับเซลล์ในกลุ่ม ventral posteromedial nucleus (VPM) ของทาลามัส (thalamus) ด้านตรงข้าม เรียกวถีประสาทนี้ว่า ventral trigeminothalamic tract ในตำแหน่งของทาลามัสจะมีการแปลสัญญาณประสาทมาเป็นความรู้สึกเจ็บปวด

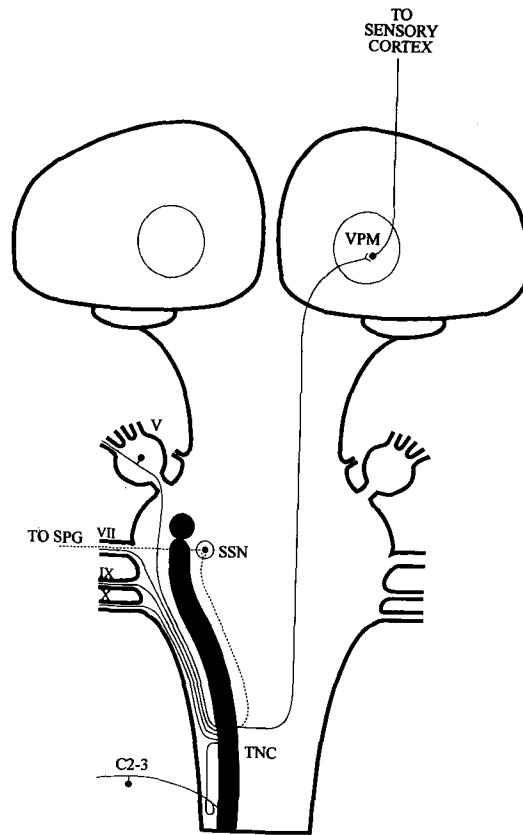


Figure 1

Figure 1. The trigeminal nerve and its pathway involves in the pathogenesis of vascular headache. The nerve impulse related to the cranial pain sensation enters the central nervous system via trigeminal, facial, glossopharyngeal and vagus nerves, as well as the dorsal roots of C2 and C3 and terminates on the trigeminal nucleus caudalis (TNC). Beside the ascending projection to the ventral posteromedial nucleus of thalamus, the TNC also sends the collateral to the superior salivatory nucleus (SSN), a major parasympathetic nucleus involves in the control of cranial circulation.

(perception of pain) ได้ นอกจากทาลามัสแล้ว เซลล์ประสาทในกลุ่มเซลล์สไปนาลไทรเจมมินาลนี้ยังส่งต่อสัญญาณประสาทไปยังส่วนอื่นๆ ของระบบประสาท เช่น สมองน้อย (cerebellum), superior colliculus, กลุ่มเซลล์ของเส้นประสาทสมองและไขสันหลัง

ความสัมพันธ์ระหว่างระบบประสาทไทรเจมมินาล และหลอดเลือดบริเวณศีรษะ :

(Relationship between Trigeminal System and Cranial Vasculature)

นอกจากเป็นเส้นทางในการส่งผ่านความรู้สึกเจ็บปวด ที่เกิดขึ้นจากหลอดเลือดบริเวณศีรษะเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางแล้ว ระบบไทรเจมมินาลยังมีอิทธิพลต่อความตึงตัว (tone) และขนาด (caliber) ของหลอดเลือด การศึกษาโดยการกระตุ้นปมประสาทไทรเจมมินาล⁽³⁵⁾ หรือแขนงของเส้นประสาทดังกล่าว⁽³⁶⁾ สามารถทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดสมอง ตลอดจนการเพิ่มของปริมาณเลือดที่ไหลเวียนในบริเวณที่เลี้ยงด้วยเส้นประสาทนั้น การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นนี้เชื่อว่าเป็นผลทั้งจากอิทธิพลของเส้นประสาท

โทรเจมมินาล ต่อผนังหลอดเลือดโดยตรงและเป็นผลจากการกระตุ้นระบบประสาทอัตโนมัติ (โดยเฉพาะระบบประสาทพาราซิมพาเทติก) ที่ไปยังหลอดเลือดนั้น โดยผ่านวงจรประสาทในก้านสมอง

อิทธิพลโดยตรงของเส้นประสาทโทรเจมมินาล ต่อหลอดเลือดนั้น เกิดขึ้นโดยขณะที่มีการกระตุ้นเส้นประสาทโทรเจมมินาลมีกระแสประสาทบางส่วนวิ่งย้อนทาง (antidromic) กลับไปยังปลายประสาท และกระตุ้นให้ปลายประสาทนั้นหลั่งสารเคมีที่มีผลต่อหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารในกลุ่มเปปไทด์ (vasoactive peptides) เป็นผลให้เกิดการขยายตัวและการอักเสบของหลอดเลือดนั้น

จากผลการศึกษาในปัจจุบัน⁽³⁴⁾ แสดงให้เห็นว่ามีใยประสาทจากกลุ่มเซลล์โทรเจมมินาลไปสิ้นสุดในกลุ่มเซลล์ในระบบประสาทอัตโนมัติบริเวณก้านสมอง โดยเฉพาะระบบประสาทพาราซิมพาเทติกซึ่งจะให้ใยประสาทพรีแกงกลีโอนิกพาราซิมพาเทติก (preganglionic parasympathetic fiber) ฝากไปกับเส้นประสาทเฟเชียล และแยกไปตามแขนงประสาท GSPN ไปสิ้นสุดโดยสัมผัสกับเซลล์ในปมประสาทสฟีนอปาลาทีน (sphenopalatine) ซึ่งจะให้ใยประสาทโพสท์แกงกลีโอนิกไปยังต่อมน้ำตา ต่อมเมือกในโพรงจมูก และเพดานปาก รวมทั้งเรียงตัวเป็นร่างแหประสาทพันไปตามหลอดเลือดแดงในกะโหลกศีรษะจนถึงระดับของหลอดเลือดแดงในเยื่อหุ้มสมองชั้นเพีย (pia artery) บางส่วนของใยประสาทพรีแกงกลีโอนิกพาราซิมพาเทติกจะสิ้นสุดโดยสัมผัสกับเซลล์ในปมประสาทอินเทอร์นาลคาโรติด (internal carotid) (เป็นปมประสาทที่พบอยู่บริเวณรอยต่อระหว่างเส้นประสาท GSPN, เกรทเตอร์ดีพีพีโทรสาล (greater deep petrosal : GDPN) และวิเดียน) ตลอดจนเซลล์ในปมประสาทขนาดเล็ก (miniganglia) ที่พบเรียงตัวอยู่ตามแนวของเส้นประสาท GSPN, วิเดียน และ rami orbitales (RO), external sphenoidal (ESPN), geniculotympanic และ lesser deep petrosal (LDPN) ซึ่งให้ใยประสาทโพสท์แกงกลีโอนิกพันรอบหลอดเลือดแดงอินเทอร์นาลคาโรติด และสาขา เช่นเดียวกัน วงจรประสาทระหว่างเส้นประสาทโทรเจมมินาลและระบบประสาทพาราซิมพาเทติกนี้ได้รับการ

ยืนยันจากการศึกษาในระยะหลังโดย Hara และคณะ⁽³⁷⁾ ได้ทำการศึกษาโดยใช้สาร wheat germ agglutinin-conjugated horseradish peroxidase (WGA-HRP) ฉีดลงในบริเวณปมประสาทสฟีนอปาลาทีนซึ่งสารนี้จะถูกนำไปตามใยประสาท ผลการศึกษาพบว่ามีการติดงอในเซลล์ของปมประสาทแกสเสอเรียนด้วย แสดงว่ามีการสัมผัสระหว่างเซลล์ในระบบประสาทพาราซิมพาเทติกและระบบโทรเจมมินาลจริง เนื่องจากระบบประสาทพาราซิมพาเทติกทำหน้าที่ขยายหลอดเลือดในโพรงกะโหลกศีรษะ ดังนั้นเมื่อมีการกระตุ้นเส้นประสาทโทรเจมมินาลกระแสประสาทบางส่วนจะถูกนำเข้าสู่ก้านสมอง (orthodromic) และกระตุ้นเซลล์ประสาทอัตโนมัติเป็นผลให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดโดยผ่านวงจรปฏิกิริยาตอบสนองดังกล่าว เรียกปฏิกิริยาตอบสนองที่ผ่านวงจรประสาทในก้านสมองนี้ว่า trigemino-vascular reflex⁽³⁸⁾ (ภาพที่ 1) ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของความผิดปกติของระบบประสาทอัตโนมัติที่พบร่วมกับอาการปวดศีรษะในผู้ป่วยโรคปวดศีรษะไมเกรน⁽³⁹⁾

การอักเสบปลอดเชื้อและพยาธิกำเนิดของอาการปวดศีรษะ (Neurogenic Sterile Inflammation and Pathogenesis of Headache)

จากที่ได้กล่าวแล้วในข้างต้น จะเห็นได้ว่าหลอดเลือดภายในโพรงกะโหลกศีรษะและเยื่อหุ้มสมองเป็นอวัยวะที่มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของอาการปวดศีรษะ ทั้งนี้อาจเกิดขึ้นได้โดยผ่านกลไกหลายประการ เช่น การดึงรั้ง การโป่งพองหรือการแตกปริ การอักเสบเป็นต้น ในกรณีของการเกิดอาการปวดศีรษะในโรคปวดศีรษะไมเกรนนั้น ในปัจจุบันเชื่อว่าน่าจะเป็นผลจากการอักเสบปลอดเชื้อที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นเส้นประสาทรับความรู้สึก (neurogenic sterile inflammation) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเส้นประสาทโทรเจมมินาล⁽³⁹⁾

สมมุติฐานดังกล่าวมีรากฐานมาจากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ซึ่งพบว่าเมื่อมีการกระตุ้นเส้นประสาทโทรเจมมินาลด้วยไฟฟ้า จะเป็นผลให้เกิดการรั่วของโปรตีนออกมารอบหลอดเลือดในบริเวณเยื่อหุ้มที่เลี้ยงด้วยเส้นประสาทนั้น⁽⁴⁰⁾ การรั่วของสารโปรตีนนี้จะไม่เกิดขึ้นหากให้ capsaicin ซึ่งเป็นสารที่ทำให้ substance

P (SP) หมดไปจากปลายประสาทในระยะที่สัตว์ทดลองเป็นตัวอ่อนในทางตรงกันข้ามหากกระตุ้นเส้นประสาทด้วย SP หรือ neurokinin A (NKA) ก็จะทำให้เกิดการรั่วนี้เช่นเดียวกับการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า(41) จากผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงในระดับจุลกายวิภาคโดยอาศัยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอนพบว่า ภายหลังจากการกระตุ้นปมประสาทแกสสาเรียนด้วยไฟฟ้าจะเกิดการเปลี่ยนแปลงต่อหลอดเลือดและเซลล์อื่นๆเช่นเกร็ดเลือด, mast cell กล่าวคือเซลล์บุหลอดเลือด (endothelial cell) จะมีขนาดใหญ่ขึ้น (hypertrophy), มีการสร้าง vesicle และ vacuole ขึ้นภายในเซลล์และมี microvilli เกิดขึ้นที่ผิวเซลล์, มีการเกาะกลุ่มกัน (aggregation) ของเกร็ดเลือดและบางส่วนจะมาเกาะติด (adhesion) กับเซลล์บุหลอดเลือด, mast cell จะมีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างที่บ่งชี้ว่าเกิดการหลั่ง (secretion) และ degranulation เช่นการสลาย (disintegration) ของผิวเซลล์ และการสูญเสียสารที่อิเล็กตรอน (electron dense material) ซึ่งปกติพบในแกรนูลของ cytoplasm(42) การเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างเหล่านี้จะเกิดขึ้นเฉพาะเมื่อมีใยประสาทขนาดเล็กรอบหลอดเลือดอยู่เท่านั้น และจะไม่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลองที่ได้รับ capsaicin

โดยความก้าวหน้าทางอนุชีววิทยา ทำให้ในปัจจุบันนี้เรามีความเข้าใจถึงขบวนการของเซลล์ในการควบคุมการแสดงออกของอนุพันธุกรรมต่างๆ เพื่อปรับให้การทำงานของเซลล์มีความถูกต้องและเหมาะสมกับสิ่งแวดล้อมที่เปลี่ยนแปลง ขบวนการที่สำคัญขบวนการหนึ่งในการควบคุมนี้คือการอาศัย phosphoprotein บางชนิดภายในเซลล์ เช่น c-fos(43,44) เป็นต้น ซึ่งโปรตีนกลุ่มนี้เป็นโปรตีนที่สร้างขึ้นอย่างรวดเร็วเพื่อตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้น (ดังนั้นเรียกสารพันธุกรรมที่ควบคุมโปรตีนกลุ่มนี้ว่า immediate early gene) จากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่กระตุ้นด้วยตัวกระตุ้นที่มีอันตรายพบว่ามีการแสดงออกของโปรตีน c-fos ที่บริเวณ lamina I และ II₀ ของไขสันหลัง(45) สำหรับการเปลี่ยนแปลงในระดับของกลุ่มเซลล์ TNC นั้นได้มีการศึกษาในปี 1992 โดย Nozaki และคณะได้วัดการแสดงออก (expression) ของ c-fos ที่บริเวณกลุ่มเซลล์นี้ ภายหลัง

การฉีดเลือดเข้าในช่องสับอะแรคนอยด์ของสัตว์ทดลอง ผลการศึกษาพบว่ามี ปริมาณโปรตีน c-fos เพิ่มมากขึ้นในเซลล์ชั้นที่ 1 ของกลุ่มเซลล์ดังกล่าว และการเพิ่มขึ้นนี้สามารถยับยั้งได้โดยการตัดเส้นประสาทโทรเจมินาล(28) การเปลี่ยนแปลงในทำนองเดียวกันนี้สามารถกระตุ้นได้ด้วยสารที่ก่อให้เกิดการระคายเคืองอื่นๆ เช่น carra-geenen, การกระตุ้นอวัยวะที่ไวต่อการเจ็บปวด เช่น superior sagittal sinus(46) รวมทั้งการเกิด spreading depression(47) (spreading depression เป็นปรากฏการณ์ทางสรีรวิทยาที่มีการลดลงของคลื่นไฟฟ้าสมอง โดยมักเริ่มจากบริเวณออกซิพิทาล แล้วค่อยๆ แผ่ขยายไปทางด้านหน้า ในปัจจุบันเชื่อว่า spreading depression เป็นกลไกสำคัญในการเกิดความผิดปกติทางระบบประสาทที่พบในช่วงอาการนำของผู้ป่วยไมเกรนประเภท migraine with aura)(48)

จากหลักฐานทั้งหมดข้างต้นทำให้เราพอสรุปได้ว่า อาการปวดศีรษะใน vascular headache น่าจะเป็นผลจากการกระตุ้นเส้นประสาทโทรเจมินาล (โดยสิ่งกระตุ้นที่ยังไม่ทราบแน่ชัด) ทำให้เกิดการหลั่งสารต่างๆ ที่บริเวณปลายประสาท และทำให้เกิดการอักเสบตลอดเชื้อขึ้น ในขณะที่เดียวกันที่บริเวณ central synapse ก็เกิดการเปลี่ยนแปลงของการแสดงออกของ c-fos ทำให้เกิดอาการปวดขึ้น

ประสาทเคมีของวงจรโทรเจมินโนวาสคูลาร์ (Neurochemistry of Trigemino-vascular System)

ในทศวรรษที่ผ่านมาความก้าวหน้าอย่างมากเกี่ยวกับสารสื่อประสาทที่เกี่ยวข้องในวงจรประสาท ทั้งในส่วน ของปลายประสาทที่รับความเจ็บปวดและส่วนที่ทำหน้าที่ควบคุมความตึงตัวของกล้ามเนื้อ(1,49-51) เนื่องจากสารเคมีเหล่านี้มีเป็นจำนวนมาก ทั้งที่เป็นสารสื่อประสาทโมเลกุลเล็ก และที่เป็นสารโมเลกุลใหญ่โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารในกลุ่มเปปไทด์ ในที่นี้จึงจะกล่าวถึงเฉพาะสารเคมีที่บทบาทสำคัญและได้รับการศึกษามากในระยะหลัง โดยจัดแบ่งออกเป็นกลุ่มตามปลายประสาทที่เกี่ยวข้อง คือ (ภาพที่ 2)

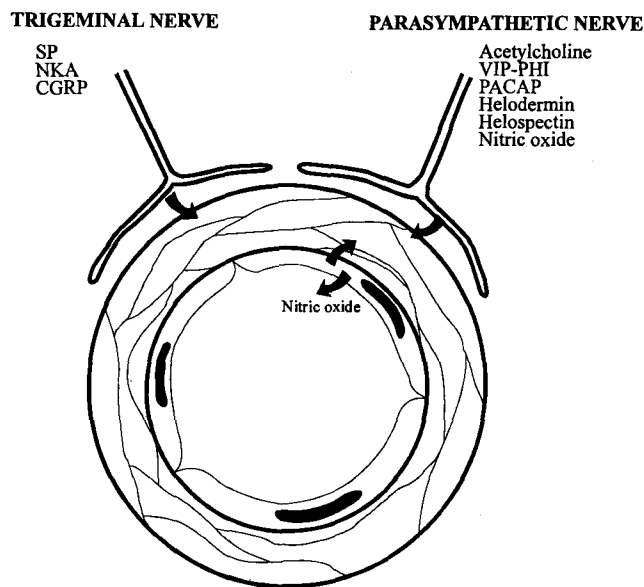


Figure 2. Overview of the perivascular innervation of cranial circulation. Data regarding the sympathetic innervation is not shown in this diagram. Abbreviations: CGRP, calcitonin gene-related peptide; NKA, neurokinin A; PACAP, pituitary adenylate cy class activating peptide; SP, substance P; VIP, vasoactive intestinal peptide.

สารสื่อประสาทที่หลั่งออกจากเส้นประสาทโทรเจมมินาล **Substance P** (SP) สารเคมีนี้เป็นเปปไทด์ที่มีบทบาทสำคัญในการส่งผ่านความรู้สึกเจ็บปวด จากการศึกษาพบว่า 10-15% ของเซลล์ประสาทชนิด primary sensory neuron มี SP(52) ทั้งนี้รวมถึงเซลล์ในปมประสาทแกสเสอเรียนด้วย(53) SP นี้สามารถตรวจพบได้ในเนื้อเยื่อจากเยื่อหุ้มสมองชั้นเพียและอะแรคนอยด์ รวมไปถึงหลอดเลือดสมองในสัตว์ตระกูลต่าง ๆ(54-59) และจากการศึกษา โดยวิธี radioimmunoassay พบว่าหลอดเลือดแดงในชั้นเพียมีระดับของ SP สูงกว่าหลอดเลือดบริเวณอื่นของร่างกาย ในขณะที่ผลการศึกษาในหลอดเลือดขนาดใหญ่ในบริเวณของ Circle of Willis พบว่าในส่วนต้น (proximal) มีระดับของ SP สูงกว่าในส่วนปลาย (distal) ทั้งหมดนี้แสดงให้เห็นว่าส่วนต้นของหลอดเลือดบริเวณ circle of Willis และหลอดเลือดขนาดเล็กในชั้นเพียน่าจะเป็นตำแหน่งที่สำคัญในการรับความรู้สึกเจ็บปวด เมื่อศึกษาโดยวิธี immunohistochemistry พบว่าใยประสาทที่บรรจุ SP เหล่านี้ อยู่ในชั้น adventitia และส่วนต่อระหว่างชั้น adventitia

และ media ของหลอดเลือดโดยประสาทเหล่านี้จะมีการพองตัวออกเป็นกระเปาะ (vericosity) พันอยู่รอบหลอดเลือด(2,8,57) จากผลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของใยประสาทที่มี SP หลังจากการตัดปมประสาทแกสเสอเรียนพบว่าปริมาณของใยประสาทเหล่านี้จะลดลง รวมถึงปริมาณของ SP จากเนื้อเยื่อบริเวณนั้น และจากเนื้อเยื่อของหลอดเลือดสุพีเรียร์ซีริเบลลาร์ (superior cerebellar) ก็มีค่าลดลงเช่นเดียวกัน ในทางตรงกันข้ามไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงในปริมาณ SP หลังจากการตัดปมประสาทสุพีเรียร์เซอร์ไวเคิล (superior cervical ganglion) ซึ่งเป็นส่วนของระบบประสาทซิมพาเทติก(56) นอกจากนี้การศึกษานี้ในสัตว์ทดลองและในคนพบว่าการกระตุ้นปมประสาทแกสเสอเรียนสามารถทำให้ระดับของ SP ในเลือดที่เจาะจากหลอดเลือดดำเอ็กซ์เทอร์นาลจุกูลาร์ (external jugular) สูงขึ้น(60) จากหลักฐานทั้งหมดที่กล่าวมานี้บ่งชี้ว่าเซลล์ในปมประสาทแกสเสอเรียนเป็นแหล่งกำเนิดที่สำคัญของใยประสาท SP ที่ไปยังผนังหลอดเลือด นอกจากทำหน้าที่ในการส่งผ่านสัญญาณประสาทเกี่ยวกับความเจ็บปวดในบริเวณ

central synapse แล้ว SP ยังออกฤทธิ์ต่ออวัยวะอื่นๆ ด้วยการกระตุ้นใยประสาทที่บรรจุ SP ที่ไปยังหลอดเลือดสามารถทำให้เกิดมีการซึมผ่านของพลาสมาออกนอกผนังหลอดเลือดได้มากขึ้น และการให้ capsaicin สามารถลดการอักเสบที่เกิดขึ้นนี้ได้ร่วมกับการลดลงของ SP ในเส้นประสาท⁽⁶¹⁾ ที่บริเวณหลอดเลือด SP ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดโดยออกฤทธิ์ผ่านตัวรับ neurokinin₁ (NK₁)⁽⁶²⁾ อย่างไรก็ตามผลการขยายหลอดเลือดนี้ไม่มาที่จะเป็นผลโดยตรงของ SP ต่อเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในผนังหลอดเลือด เนื่องจากฤทธิ์การขยายตัวของหลอดเลือดนี้จะหายไปถ้าหากมีการทำลายเซลล์บุหลอดเลือดในบริเวณนั้น⁽⁶³⁾ จากผลการทดลองดังกล่าวทำให้มีผู้สันนิษฐานว่า SP น่าจะออกฤทธิ์ผ่านตัวรับบนผิวเซลล์บุหลอดเลือด และกระตุ้นให้เซลล์ดังกล่าวปลดปล่อยสารที่ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือด นอกจากผลต่อหลอดเลือดดังกล่าวแล้ว SP ที่หลั่งออกจากปลายประสาทยังกระตุ้นให้ mast cell ปลดปล่อย histamine และ serotonin ซึ่งสารโมเลกุลเล็กเหล่านี้จะกระตุ้นปลายประสาทให้มีการหลั่ง SP มากยิ่งขึ้น⁽⁶⁴⁾ SP ยังมีฤทธิ์กระตุ้นให้มีการสร้าง bradykinin และ prostaglandin เพิ่มมากขึ้นในบริเวณรอบหลอดเลือด ซึ่งขบวนการเหล่านี้เป็นกลไกที่สำคัญในการเกิดการอักเสบหลอดเลือด ถึงแม้ว่า SP จะไม่มีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับความเจ็บปวด (nociceptor) โดยตรง แต่เมื่อทำงานร่วมกับสารอื่นๆ (เช่น serotonin, histamine, bradykinin, prostaglandin) จะทำให้ตัวรับความเจ็บปวดนั้นมีความไวต่อตัวกระตุ้นมากขึ้น (sensitization)⁽⁶⁵⁾

ในระบบโทรเจมมิโนวาสคูลาร์ ได้มีการศึกษาโดยการกระตุ้นปมประสาทแกสเสอเรียนพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของการไหลของเลือด (blood flow) ทั้งในหลอดเลือดนอกศีรษะซึ่งสังเกตได้จากการเกิดอาการ flushing และอาการคัดจมูก⁽⁶⁰⁾ และหลอดเลือดในกะโหลกศีรษะทั้งในสัตว์ทดลอง⁽³⁵⁾ และในคน⁽⁶⁶⁾ ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของ SP ดังนั้นจึงสันนิษฐานได้ว่าเมื่อเซลล์ในปมประสาท แกสเสอเรียนถูกกระตุ้น จะมีกระแสประสาทวิ่งย้อนทางกลับไปยังปลายประสาท และกระตุ้นให้เกิดการหลั่งสารเคมี (ซึ่งรวมถึง SP) เป็นผลให้มีการคลายตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือด ร่วมกับการ

อักเสบหลอดเลือดของหลอดเลือดบริเวณนั้นเกิดขึ้นอย่างไรก็ตามจากการศึกษาในระยะต่อมาไม่พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ SP ในเลือดที่เก็บหลอดเลือดดำเออร์เทอรัลจุกูลาร์ในผู้ป่วยโรคไมเกรนขณะที่มีอาการปวดศีรษะ⁽⁶⁷⁾

Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) เป็นเปปไทด์ที่ประกอบขึ้นด้วยกรดอะมิโน 37 ตัวสร้างจาก calcitonin gene ในเนื้อเยื่อที่ไม่ใช่ต่อมธัยรอยด์ (non-thyroid tissue) โดยเฉพาะอย่างยิ่งเนื้อเยื่อระบบประสาท โดยวิธีทางอณูชีววิทยา (molecular biology) นักวิทยาศาสตร์สามารถเตรียมเปปไทด์ชนิดนี้ได้โดยการเปลี่ยนตำแหน่งการตัด (alternative splicing) ของ RNA ที่แปล (transcribe) มาจาก calcitonin gene⁽⁶⁸⁾ CGRP สามารถพบได้ในใยประสาทที่ทั้งในระดับของเส้นประสาทไขสันหลัง⁽⁶⁹⁾ และเส้นประสาทที่ไปยังหลอดเลือดในโพรงกะโหลกศีรษะ⁽⁷⁰⁾ โดยพบอยู่ในชั้น adventitia และ adventitia media border เช่นเดียวกับ SP จากการศึกษาดังกล่าวโดยวิธี immunohistochemistry พบว่า CGRP และ SP ในใยประสาทที่พันรอบหลอดเลือดนั้น อยู่ในใยประสาทเดียวกัน (co-existence)^(71,72) การลดลงของใยประสาท CGRP หลังจากการทำลายปมประสาทแกสเสอเรียน⁽⁷¹⁾ และการเพิ่มขึ้นของระดับ CGRP ในหลอดเลือดดำเออร์เทอรัลจุกูลาร์หลังการกระตุ้นปมประสาทแกสเสอเรียน⁽⁶⁰⁾ ยืนยันว่าเซลล์ในปมประสาทดังกล่าวเป็นต้นกำเนิดของใยประสาท CGRP ที่ไปยังหลอดเลือดสมอง

CGRP เป็นเปปไทด์ที่มีฤทธิ์แรงในการขยายหลอดเลือด โดยออกฤทธิ์ต่อเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในผนังหลอดเลือดโดยตรง และไม่จำเป็นต้องอาศัยการทำงานผ่านเซลล์บุหลอดเลือด (ซึ่งผลนี้ต่างกับ SP) จากการศึกษาผลของ CGRP และ SP ที่มีต่อหลอดเลือดที่ถูกกระตุ้นให้หดตัวด้วย prostaglandin F_{2a} พบว่า CGRP มีฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดสมองในคนมากกว่า SP (96% และ 55% ตามลำดับ)⁽²⁾ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการกระตุ้นปมประสาทแกสเสอเรียน หรือกระตุ้น superior sagittal sinus^(73,74) ซึ่งเป็นอวัยวะที่ไวต่อการรับความรู้สึกเจ็บปวด (pain sensitive structure) พบว่าสามารถทำให้มีการขยายตัว

ของหลอดเลือดร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับ CGRP นอกจากนี้ยังพบการเพิ่มขึ้นของระดับ CGRP ในบริเวณของหลอดเลือดดำเอกซ์เทอร์นาลจุกูลาร์ในผู้ป่วยโรคไมเกรนและโรคปวดศีรษะคลัสเตอร์ขณะที่มีอาการปวดศีรษะ(67,75) ซึ่งผลการศึกษาทั้งหมดนี้บ่งชี้ถึงความสัมพันธ์ระหว่างปลายประสาทโทรเจมมินาล, การหลั่ง CGRP, การควบคุมความตึงตัวของหลอดเลือดในวงจรประสาทโทรเจมมิโนวาสคูลาร์ และพยาธิกำเนิดของอาการปวดศีรษะ

Neurokinin A (NKA) เป็นเปปไทด์ที่มีฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดเช่นเดียวกับ SP และ CGRP แต่มีฤทธิ์อ่อนกว่า (CGRP>SP>NKA) พบได้ในใยประสาทที่พันอยู่รอบหลอดเลือดสมอง(76) และเชื่อว่ามาจากเซลล์ในปมประสาทโทรเจมมินาล ถึงแม้ว่าจะมีการศึกษาเกี่ยวกับเปปไทด์ชนิดนี้ค่อนข้างน้อย แต่ก็มีข้อสันนิษฐานว่าเปปไทด์ชนิดนี้อาจมีบทบาทในการเกิดปฏิกิริยาตอบสนองของแอกซอน (axon reflex) และการอักเสบตลอดเชื้อเช่นเดียวกับ SP และ CGRP(34)

สารสื่อประสาทที่หลั่งออกจากปลายประสาทพาราซิมพาเรติก
Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) เป็นเปปไทด์ที่ประกอบด้วย กรดอะมิโน 28 ตัว มีน้ำหนักโมเลกุล 3,827 มีโครงสร้างคล้ายกับ glucagon, secretin และ gastric inhibitory peptide (GIP) แยกได้ครั้งแรกจากเนื้อเยื่อลำไส้เล็กส่วนต้นโดย Said และคณะในปี 1970(77) VIP เป็นเปปไทด์ชนิดแรกที่พบในใยประสาทที่ไปยังหลอดเลือดสมอง(78) จากการศึกษาโดยวิธี immunohistochemistry แสดงว่าใยประสาท VIP มาจากเซลล์ประสาทในปมประสาทสฟิโนพาลาทิน(79) ปมประสาทคาร์เวอร์นัส (carvernous) ปมประสาทอินเทอร์นาล-คาโรติด(13) ตลอดจนปมประสาทขนาดเล็ก (mini-ganglia) ที่กระจายอยู่ตามผนังของหลอดเลือด เซลล์ในปมประสาทเหล่านี้รับใยประสาทพรีแกงกลีโอนิกพาราซิมพาเรติกที่ฝากมากับแขนงของเส้นประสาทเฟเซียล เช่น GSPN เป็นต้น จากการศึกษาโดยการกระตุ้นเส้นประสาทเฟเซียลด้วยไฟฟ้าพบว่าสามารถทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับ VIP ในหลอดเลือดสมองร่วมกับการขยายตัวของหลอดเลือด(80) การตรวจพบว่าใยประสาท

ที่มี VIP นั้นมีเอ็นไซม์ choline acetyltransferase(13) ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่สำคัญในการสร้างสารสื่อประสาท acetylcholine แสดงว่าสารสื่อประสาททั้งสองชนิดนี้อาจมีการหลั่งร่วมกัน (corelease)

เช่นเดียวกับ CGRP VIP มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยไม่ต้องผ่านการทำงานของเซลล์ endothelial หลอดเลือดขนาดเล็ก (เส้นผ่าศูนย์กลางน้อยกว่า 60 μm) จะตอบสนองต่อ VIP ได้ไวกว่าหลอดเลือดขนาดใหญ่ (เส้นผ่าศูนย์กลางมากกว่า 150 μm)(81) กลไกที่ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือดนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด จากการศึกษาในหลอดเลือดสมองของหนูบ่งชี้ว่า VIP อาจใช้ระบบ adenylyl cyclase เป็น second messenger(82) ฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดของ VIP นี้ถูกยับยั้งได้ด้วยการยับยั้งการสร้าง prostaglandin(83) แสดงว่าการออกฤทธิ์ของ VIP น่าจะเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นให้มีการสร้าง prostaglandin เฉพาะที่ นอกจากนี้ VIP ยังสามารถเสริมให้ SP-induced extravasation เป็นมากขึ้นด้วย(84)

การศึกษาโดยการกระตุ้นปมประสาทสฟิโนพาลาทิน(85) หรือเส้นประสาทเฟเซียล(80) สามารถทำให้มีการเพิ่มของอัตราการไหลของเลือดในเส้นเลือดสมอง ซึ่งเมื่อพิจารณา ร่วมกับการเพิ่มขึ้นของระดับ VIP(86) แล้ว บ่งชี้ว่ากลไกดังกล่าวใช้ VIP เป็นสารสื่อประสาทจากการศึกษาโดยการกระตุ้น superior sagittal sinus พบว่าสามารถทำให้ระดับ VIP ในหลอดเลือดดำหลอดเลือดดำเอกซ์เทอร์นาลจุกูลาร์สูงขึ้นถึง 300%(74) ร่วมกับการเพิ่มของอัตราการไหลเวียนของเลือด(87) ในการศึกษาทางคลินิก พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ VIP นี้ในพลาสมาของผู้ป่วยโรคคลัสเตอร์ขณะที่มีอาการ(75) (ลักษณะดังกล่าวไม่พบในผู้ป่วยไมเกรน)(67) ซึ่งผลการศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ของระบบรับความรู้สึกของหลอดเลือดสมอง (ซึ่งผ่านทางเส้นประสาทโทรเจมมินาล)และระบบประสาทอัตโนมัติพาราซิมพาเรติก (ผ่านทางเส้นประสาทเฟเซียล) ในการควบคุมความตึงตัวของหลอดเลือด ตลอดจนพยาธิกำเนิดของอาการปวดศีรษะ

Nitric Oxide (NO) เป็นอนุมูลอิสระ (free radical) ซึ่งตรวจพบครั้งแรกในเซลล์บุหลอดเลือด และ macro-

phage โดยสร้างจากการเปลี่ยน guanidino nitrogen ในโมเลกุลของกรดอมิโนอาร์จินีน (L-arginine) โดยอาศัยเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) (88) จากการศึกษาดังกล่าวโดยวิธี immuno-cytochemistry พบว่า NOS นี้มีอยู่ในร่างแหประสาทรอบหลอดเลือดสมอง (perivascular nerve plexus) (89,90) ในประสาทที่ตรวจพบ NOS เหล่านี้มีกำเนิดมาจากเซลล์ในปมประสาท sphenopalatine และยังสามารถตรวจพบ VIP ในเซลล์เดียวกันด้วย (91) ซึ่งผลการศึกษานี้บ่งชี้ว่า NO และ VIP อาจหลั่งออกจากปลายประสาทเดียวกัน ในปี 1990, Toda และคณะได้ทำการศึกษาโดยใช้กระแสไฟฟ้ากระตุ้นส่วนของหลอดเลือดแดงมีเดิลชิบริบาลให้เกิดการคลายตัว และผลการคลายตัวของหลอดเลือดนี้จะลดลงเมื่อให้สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างหรือการทำงานของ NO (92) หลังจากนั้นได้มีการศึกษาผลของ NO ต่อหลอดเลือดในสัตว์ทดลอง (in vivo) โดยใช้สาร N-nitro-L-arginine (L-NNA) ซึ่งทำหน้าที่เป็น NOS inhibitor ฉีดเข้าในช่อง cisterna magna ของสุนัข ผลการศึกษาพบว่าสารดังกล่าวทำให้เกิดการหดตัวของเส้นเลือดแดงเบซิลาร์ไต (93) ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า NO มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการคลายตัวของหลอดเลือดสมอง

สำหรับกลไกการทำงานของ NO นี้ ในปัจจุบันเชื่อว่าผ่าน second messenger ภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ กล่าวคือเมื่อเซลล์ประสาทที่มี NOS ปลดปล่อย NO จากปลายประสาท NO จะซึมผ่านผนังเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและกระตุ้นเอนไซม์ guanylyl cyclase ทำให้มีการสร้าง cyclic guanosine monophosphate (cGMP) เพิ่มขึ้นและเป็นผลให้ปริมาณแคลเซียมอิสระในเซลล์ $[Ca^{2+}]$ ลดลง ทั้งนี้โดยการยับยั้งการเคลื่อนที่เข้าเซลล์และเพิ่มการเคลื่อนที่ออกจากเซลล์ของแคลเซียมอิสระ ตลอดจนทำให้แคลเซียมอิสระกลับเข้าสู่ intracellular compartment มากขึ้น การลดลงของ cytosolic $[Ca^{2+}]$ ทำให้เกิด myosin dephosphorylation และเกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ นอกจากนี้ NO ยังอาจทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดโดยผ่านขบวนการอื่นๆ เช่น ปิด calcium channel, ยับยั้งเอนไซม์ protein kinase ตลอดจนผลโดยตรงต่อ light chain ของ myosin (90,94)

ในระยะหลังได้มีผู้ศึกษาความสัมพันธ์ของ NO และพยาธิกำเนิดของโรคไมเกรนในคน ในปี 1993 Thomsen และคณะได้ศึกษาฤทธิ์ของ nitroglycerin (ซึ่งออกฤทธิ์โดยการเปลี่ยนเป็น NO) โดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำและศึกษาผลในการกระตุ้นให้เกิดอาการปวดศีรษะตลอดจนเปลี่ยนแปลงของอัตราการไหลเวียนของเลือดภายในกะโหลกศีรษะ (ศึกษาโดยใช้ transcranial Doppler) ผลการศึกษาพบว่า ในผู้ป่วยโรคไมเกรนจะมีการขยายตัวของหลอดเลือดรวมทั้งอาการปวดศีรษะมากกว่ากลุ่มควบคุม (95,96) ซึ่งผลการศึกษานี้บ่งชี้ว่า ผู้ป่วยไมเกรนน่าจะมีไวต่อ NO มากกว่าในคนปกติ (NO supersensitivity) และความผิดปกตินี้อาจเป็นกลไกสำคัญในการเกิดอาการปวดศีรษะ

นอกจากผลของ NO ที่บริเวณหลอดเลือดแล้ว ในปัจจุบันได้มีผู้ตั้งสมมติฐานเกี่ยวกับบทบาทของ NO ในการเกิดภาวะไวต่อการปวดมากกว่าปกติ (hyperalgesia) (97) โดยเชื่อว่า NO ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น retrograde neuronal messenger กล่าวคือเป็นสารเคมีที่สร้างขึ้นจากเซลล์ประสาท postsynaptic และไปมีผลต่อเซลล์ประสาท presynaptic อาจจะมีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงลักษณะของสัมผัสประสาท (synaptic plasticity) ที่บริเวณ dorsal horn ของไขสันหลัง เป็นผลให้มีการหลั่งสารเคมีที่ส่งผ่านสัญญาณประสาทในการรับความเจ็บปวด เช่น SP, CGRP, NKA หรือ glutamate เพิ่มขึ้น (ในทำนองเดียวกับการเกิด long-term potentiation ซึ่งเป็นกลไกในการเกิดการเรียนรู้) เป็นผลให้เกิดการเจ็บปวดมากกว่าปกติ เรียกขบวนการนี้ว่า central sensitization ถึงแม้ว่าในขณะนี้ยังไม่มีหลักฐานถึงบทบาทของ NO ในกลุ่มเซลล์ TNC แต่เนื่องจากกลุ่มเซลล์นี้มีลักษณะทางกายวิภาคและสรีรวิทยาคคล้ายกับเซลล์ใน dorsal horn ของไขสันหลัง (ดังที่ได้กล่าวแล้วในข้างต้น) จึงเป็นไปได้ว่า NO น่าจะมีบทบาทในการเกิด central sensitization ในบริเวณนี้เช่นเดียวกัน

ในเส้นประสาทพาราซิมพาเทติกของหลอดเลือดสมองนี้ยังสามารถตรวจพบสารสื่อประสาทอีกหลายชนิด เช่น peptide histidine isoleucine (PHI), pituitary adenylate cyclase activating peptide (PACAP),

helospectin, helodermin เป็นต้น⁽³⁾ แต่เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานมากเพียงพอเกี่ยวกับสารเคมีเหล่านี้ จึงจะไม่กล่าวในรายละเอียด

สารเคมีที่หลั่งจากเนื้อเยื่ออื่นๆ

Endothelium-derived relaxing factor (EDRF)
จากการศึกษาทางเภสัชวิทยาในทศวรรษที่ผ่านมาพบว่าเซลล์บุหลอดเลือดมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการคลายตัวของหลอดเลือดสารเคมีหลายชนิดที่มีฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือด เช่น acetylcholine, adenosine triphosphate (ATP) หรือ serotonin⁽⁵⁰⁾ จะไม่สามารถกระตุ้นให้กล้ามเนื้อหลอดเลือดเกิดการคลายตัวถ้าหากลอกเอาผนังชั้น intima ซึ่งเป็นชั้นของเซลล์บุหลอดเลือดออก ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าสารเคมีเหล่านี้ทำงานโดยกระตุ้นเซลล์บุหลอดเลือดให้ปลดปล่อยสารบางชนิดที่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดคลายตัว ซึ่งเรียกกันในระยะแรกว่า endothelium-derived relaxing factor (EDRF) และสามารถพิสูจน์ในระยะหลังว่า NO เป็นสารชนิดหนึ่งที่มีคุณสมบัติเข้าได้กับ EDRF

นอกจากเซลล์ในปริมประสาทสปีโนพาลาทินแล้ว NOS ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน L arginine ให้เป็น citrulline และ NO ยังพบในเซลล์บุหลอดเลือด ตลอดจนเซลล์ประสาทในบริเวณต่างๆ เช่น basket cell ในสมองน้อย เป็นต้น⁽⁹⁴⁾ ในส่วนของสมองใหญ่พบว่าเซลล์ประสาทที่มี NOS จะให้ใยประสาทไปสู่บริเวณของหลอดเลือดในระดับอาร์เทอร์ริโอล (arteriole) และแคปิลลารี (capillary) ซึ่งเมื่อมีการกระตุ้นเซลล์บุหลอดเลือดโดยกลไกต่างๆ เช่น การหลั่งสารที่มีผลต่อหลอดเลือด (vasoactive substances) จากปลายประสาท หรือจากการเพิ่มของแรงเสียดทาน (shear stress) ต่อผิวเซลล์เซลล์บุหลอดเลือดรวมทั้งเซลล์ประสาทที่มี NOS จะปลดปล่อย NO ออกสู่ช่องระหว่างเซลล์และกระตุ้นให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือดตามกลไกที่ได้อธิบายข้างต้น

สำหรับบทบาทของ NO ที่สร้างจากเซลล์บุหลอดเลือดในพยาธิกำเนิดของโรคปวดศีรษะไมเกรนนั้น ได้มีการศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยกระตุ้นให้เกิด cortical spreading depression ด้วยโปแตสเซียมคลอไรด์และ

ศึกษาปริมาณของเอนไซม์ NOS ในเซลล์บุหลอดเลือดด้วยวิธี immunohistochemistry ผลการศึกษาพบว่าการเพิ่มขึ้น (upregulation) ของ NOS ในเซลล์ดังกล่าวทั้งที่สมองส่วน cerebral cortex และ striatum⁽⁹⁸⁾ ผลการศึกษานี้บ่งชี้ถึงบทบาทของเซลล์บุหลอดเลือดและ NO ในการเกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดที่เกิดขึ้นตามหลังภาวะ cortical spreading depression

Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)
ถึงแม้ว่าการค้นพบ NO จะทำให้เราเข้าใจในบทบาทของเซลล์บุหลอดเลือดในการควบคุมความตึงตัวของหลอดเลือดได้ดีขึ้น แต่อย่างไรก็ตามความรู้ดังกล่าวยังไม่สามารถอธิบายปรากฏการณ์ที่เรียกว่า endothelium-dependent relaxation นี้ได้ทั้งหมด ตัวอย่างเช่น การขยายตัวของหลอดเลือดโดยเซลล์บุหลอดเลือดที่ตอบสนองสาร bradykinin นั้น ไม่สามารถยับยั้งโดยสารที่มีฤทธิ์เป็น NOS inhibitor แต่กลับยับยั้งได้โดยสารที่มีฤทธิ์ยับยั้ง calmodulin (calmodulin เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่จับกับแคลเซียมไอออนภายในเซลล์) เช่น calmidazolium สารที่ทำหน้าที่สำคัญในกลไกนี้ยังไม่ทราบโครงสร้างที่แน่นอน เรียกกันในขณะนี้ว่า endothelium-derived hyperpolarizing factor เนื่องจากเชื่อว่าสารนี้ออกฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในผนังหลอดเลือดโดยทำให้ผนังเซลล์อยู่ในภาวะ hyperpolarization ทั้งนี้โดยอาศัยกลไกที่ผ่าน calmodulin (99,100)

นอกจากสารเคมีข้างต้นแล้วยังมีสารเคมีอีกเป็นจำนวนมาก ที่มีหลักฐานว่ามีความเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของ vascular headache เช่น serotonin, histamine, bradykinin, prostaglandin, free fatty acid เป็นต้น ซึ่งมีได้กล่าวถึงในที่นี้

ระบบโทรเจมมิโนวาสคูลาร์และกลไกการออกฤทธิ์ของยาบรรเทาโรคปวดศีรษะไมเกรน (Trigeminovascular System and Mechanisms of Antimigraine drugs)

จากข้างต้นจะเห็นได้ว่าระบบโทรเจมมิโนวาสคูลาร์นี้มีความซับซ้อน และเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทชนิด

ต่างๆ เป็นจำนวนมาก นอกจากนี้แล้วการหลังสารสื่อประสาทดังกล่าว ตลอดจนการหดตัวหรือคลายตัวของผนังหลอดเลือดยังถูกควบคุมด้วยสารสื่อประสาทระบบอื่นๆ เช่น serotonin (5-hydroxytryptamine; 5HT), bradykinin, prostaglandin หรือกรดไขมันอิสระ (free fatty acid) เป็นต้น ซึ่งการปรับเปลี่ยนสารเคมีเหล่านี้เป็นแนวทางหนึ่งในการพัฒนายาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาอาการปวดศีรษะในผู้ป่วยไมเกรน และคลัสเตอร์

ยาที่ใช้ในการควบคุมอาการปวดศีรษะในผู้ป่วยไมเกรนนั้น ในปัจจุบันพบว่ายาเป็นจำนวนมากออกฤทธิ์ต่อระบบซีโรโทนิน โดยที่ยาซึ่งใช้ในการป้องกันการเกิดอาการ เช่น มักมีฤทธิ์เป็น 5-HT₂ antagonist ในขณะที่ยาที่ใช้ในการลดอาการปวดศีรษะเมื่อมีอาการมักออกฤทธิ์เป็น 5-HT₁ agonist⁽¹⁰¹⁾ ความสำเร็จในการคิดค้นยา sumatriptan (GR43175)⁽¹⁰²⁾ ซึ่งเป็นยาชนิดแรกที่ยาออกฤทธิ์จำเพาะต่อตัวรับชนิด 5-HT_{1D} และมีผลในการลดอาการปวดศีรษะได้อย่างมีประสิทธิภาพ และรวดเร็ว ทำให้สามารถเข้าใจถึงเภสัชวิทยาของระบบไทรเจมีโนนิวาสคูลาร์ได้ละเอียดยิ่งขึ้น

เนื่องจาก sumatriptan ไม่สามารถผ่าน blood brain barrier ตลอดจนไม่มีฤทธิ์แก้ปวด (analgesic effect)⁽¹⁰³⁾ ดังนั้นจึงเชื่อว่ายานี้น่าจะออกฤทธิ์ที่บริเวณหลอดเลือดมากกว่าการออกฤทธิ์ในระบบประสาทส่วนกลาง กลไกการออกฤทธิ์ของยานี้มีลักษณะคล้ายยาในกลุ่ม ergot alkaloids กล่าวคือ sumatriptan ออกฤทธิ์โดยการกระตุ้นให้เกิดการหดตัวของชั้นกล้ามเนื้อของผนังหลอดเลือด เพื่อต้านกับการขยายตัวของหลอดเลือดที่เกิดขึ้นขณะที่มีอาการปวดศีรษะซึ่งขบวนการนี้ในปัจจุบันเชื่อว่าเป็นการออกฤทธิ์โดยตรงต่อตัวรับซีโรโทนินชนิด 5-HT_{1Dβ} บนผิวเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ⁽¹⁰⁴⁾ sumatriptan มีผลในการกระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดทั้งในหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่และหลอดเลือดแดงบริเวณเยื่อหุ้มตา ส่วนผลต่อหลอดเลือดระดับ arteriole นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด⁽¹⁰⁵⁾

อย่างไรก็ตามได้มีข้อถกเถียงเป็นจำนวนมากเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าวของ sumatriptan^(106,107) ทั้งนี้เนื่องจากอาการปวดศีรษะและการขยายตัวของหลอดเลือดไม่ได้พบร่วมกันทุกครั้ง⁽¹⁰⁸⁾ และการขยายตัว

ของหลอดเลือดเพียงอย่างเดียวไม่รุนแรงพอที่จะกระตุ้นเซลล์ประสาทไทรเจมีนาลได้⁽¹⁰⁹⁾ ในปี 1992, Moskowitz ได้ตั้งสมมุติฐานว่า sumatriptan น่าจะออกฤทธิ์ต่อปลายประสาทรับความเจ็บปวดที่ไปยังหลอดเลือดและเยื่อหุ้มสมอง ทั้งนี้โดยการยับยั้ง (presynaptic inhibition) การหลังสารสื่อประสาทต่างๆ (เช่น CGRP, SP, NKA เป็นต้น ตามที่ได้กล่าวแล้ว) มากกว่าที่เซลล์กล้ามเนื้อโดยตรง⁽¹⁰⁶⁾ จากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในคนพบว่า การให้ sumatriptan หรือ dihydroergotamine สามารถลดระดับ CGRP ที่สูงขึ้นเมื่อกระตุ้นปมประสาทแกสเสอเรียนหรือระหว่างกาการเกิดอาการปวดศีรษะ⁽⁷³⁾ ในขณะที่ยาดังกล่าวจะไม่ได้ผลถ้าหากมีการหลัง SP, CGRP หรือ NKA⁽³⁹⁾ นอกจากนี้ยาในกลุ่มดังกล่าวยังสามารถยับยั้ง c-fos expression ใน laminae I และ II ของกลุ่มเซลล์ TNC ในสัตว์ทดลองที่กระตุ้นให้เกิดการระคายเคืองของเยื่อหุ้มสมอง⁽¹¹⁰⁾

ในระยะหลังได้มีการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ของ sumatriptan ต่อระบบประสาทส่วนกลาง เนื่องจากยานี้สามารถทำให้เกิดอาการข้างเคียงบางประการที่บ่งชี้ว่าน่าจะมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น อาการง่วงซึม วิงเวียนศีรษะ เป็นต้น⁽¹⁰⁵⁾ ถึงแม้ว่าในภาวะปกติยานี้จะไม่สามารถผ่าน blood brain barrier ได้ แต่จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่ายานี้มีฤทธิ์ยับยั้งการส่งสัญญาณประสาทที่บริเวณกลุ่มเซลล์ TNC ได้หากมีการกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติของ blood brain barrier⁽¹¹¹⁾ ในกรณีของผู้ป่วยไมเกรนนั้นในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาใดยืนยันว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงของ blood brain barrier ในขณะที่ยาผู้ป่วยเกิดอาการ

สรุป

ด้วยความก้าวหน้าทางด้านวิทยาศาสตร์พื้นฐานเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างระบบประสาทและระบบหลอดเลือดในโพรงกะโหลกศีรษะ เป็นผลให้เกิดความรู้ความเข้าใจถึงกลไกการเกิดอาการปวดศีรษะ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคปวดศีรษะไมเกรนได้ดีขึ้น โดยอาศัยข้อมูลจากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ทำให้พอจะสร้างสมมุติฐานได้ว่าโรคปวดศีรษะไมเกรนเป็นภาวะ

Table 2. Neuropeptides change in both animal and human studies.

	SP	CGRP	VIP	NPY	References
Animal Studies					
Trigeminal ganglion stimulation	↑	↑	↑	?	60
Superior sagittal sinus stimulation	N	↑	↑	N	73,74
Facial nerve stimulation	?	?	↑	?	86
Human Studies					
Trigeminal ganglion stimulation	↑	↑	?	?	60
Migraine without aura	N	↑	N	N	67,73
Migraine with aura	N	↑	N	N	67,73
Cluster headache	N	↑	↑	N	75

N = Normal, ↑ = increase, ? = no data available

ทางพันธุกรรมที่ทำให้สมองของผู้ป่วยมีความไวต่อสิ่งกระตุ้น ซึ่งตัวกระตุ้นเหล่านี้อาจเป็นได้ทั้งสิ่งกระตุ้นภายนอก เช่น อาหาร แสง และสิ่งกระตุ้นภายใน เช่น อารมณ์ ความเครียด เป็นต้น สิ่งกระตุ้นเหล่านี้ทำให้เกิดการทำงานของเซลล์ประสาทในสมองใหญ่ผิดปกติจนเกิด cortical spreading depression ซึ่งเป็นผลให้มีการเปลี่ยนแปลงในความเข้มข้นของไอออนต่างๆ ในช่องว่างระหว่างเซลล์ โดยเฉพาะมีค่าความเข้มข้นของโพแทสเซียมไอออนสูงขึ้น จนทำให้เกิดการกระตุ้นแขนงของเส้นประสาทไตรเจมมินาลที่อยู่ในบริเวณนั้น เมื่อระบบประสาทไตรเจมมินาลถูกกระตุ้น จะเกิดกระแสประสาทกระจายไปทั้งสองทาง กล่าวคือเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลางและย้อนกลับไปยังปลายประสาทกระแสประสาทที่ย้อนทางกลับไปยังปลายประสาทจะกระตุ้นให้มีการหลั่งสารเคมีบางชนิด เช่น SP, CGRP, NKA ออกจากปลายประสาทนั้นๆ สารเคมีเหล่านี้จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดและเซลล์อื่นๆ ที่อยู่บริเวณข้างเคียง เช่น เกร็ดเลือด, mast cell เป็นต้น เป็นผลให้มีการอักเสบชนิดหลอดเลือดเกิดขึ้น ส่วนแขนงประสาทที่นำกระแสประสาทผ่านเข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง จะไปสิ้นสุดที่กลุ่มเซลล์ TNC ซึ่งเป็นบริเวณสำคัญที่จะส่งผ่านกระแสประสาทขึ้นสู่ส่วนอื่นๆ

ของระบบประสาทส่วนกลางที่สำคัญคือกลุ่มเซลล์ VPM ของทาลามัส ซึ่งจะมีการแปลสัญญาณประสาทให้เป็นความรู้สึกปวด กระแสประสาทบางส่วนจากกลุ่มเซลล์ TNC จะไปกระตุ้นกลุ่มเซลล์ประสาทที่ควบคุมระบบพาราซิมพาเทติก บริเวณก้านสมองโดยเฉพาะกลุ่มเซลล์ superior salivatory nucleus เมื่อกกลุ่มเซลล์ประสาทอัตโนมัติถูกกระตุ้นจะส่งกระแสประสาทไปตามเส้นประสาทสมองต่างๆ ที่สำคัญคือแขนง GSPN เส้นประสาทเฟเชียล และไปสิ้นสุดในปมประสาทพาราซิมพาเทติกต่างๆ ในโพรงกะโหลกศีรษะ ซึ่งจากปมประสาทเหล่านี้เองจะให้ใยประสาทโพสท์แกงกลีโอนิกไปยังหลอดเลือดและต่อมต่างๆ ใยประสาทที่ไปยังหลอดเลือดจะหลั่งสารเคมีที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด เช่น acetylcholine, VIP, NO เป็นต้น เรียกวงจรประสาทระหว่างระบบไตรเจมมินาลและระบบประสาทอัตโนมัติที่ทำหน้าที่ควบคุมหลอดเลือดนี้ว่า วงจรประสาทไตรเจมมิโนวาสคูลาร์ (trigeminovascular reflex) ซึ่งเมื่อรวมกับผลการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจากกระแสประสาทในเส้นประสาทไตรเจมมินาลแล้วจะทำให้การขยายตัวของหลอดเลือดและการอักเสบหลอดเลือดรุนแรงขึ้น

การทำงานของระบบไตรเจมมิโนวาสคูลาร์ที่กล่าวมานี้ ยังถูกควบคุมโดยส่วนอื่นๆ ของระบบ

ประสาทซึ่งใช้สารสื่อประสาทต่างๆ กัน ที่สำคัญคือใยประสาทซีโรโตนินจากกลุ่มเซลล์ raphe dorsalis จากความรู้ดังกล่าว ทำให้เราสามารถพัฒนายาซึ่งมีฤทธิ์ต่อตัวรับของซีโรโตนิน เช่น sumatriptan หรือยาที่ยังอยู่ระหว่างการศึกษาคือ 311C90 เพื่อนำมาใช้ในการบรรเทาอาการปวดศีรษะที่เกิดขึ้นได้

อย่างไรก็ตามการที่จะเข้าใจกลไกของระบบประสาท ในการควบคุมหลอดเลือดอย่างถ่องแท้ นั้นยังจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาอีกมาก โดยเฉพาะทางด้านอณูชีววิทยาจะทำให้เราสามารถเข้าใจกลไกในระดับอณูของสารสื่อประสาท ชนิดต่างๆ ทั้งนี้เพื่อใช้เป็นแนวทางในการพัฒนาาซึ่งมีฤทธิ์จำเพาะและไม่ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงต่อไป

อ้างอิง

- Owman C, Hardebo JE. Multiple transmitter amines and peptides in cerebrovascular nerves: possible links in migraine pathophysiology. *Cephalalgia* 1986; 6 Suppl 4: 49-62
- Edvinsson L, Ekman R, Jansen I, Ottosson A, Uddman R. Peptide containing nerve fibres in human cerebral arteries: immunohistochemistry, radioimmunoassay, and in vitro pharmacology. *Ann Neurol* 1987 May; 21(5): 431-7
- Edvinsson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 1994 Oct; 14(5): 320-7
- Sakai F, Mayer JS. Regional cerebral hemodynamics during migraine and cluster headache measured by the ^{133}Xe inhalation method. *Headache* 1978 Jul; 18(3): 122-32
- Lauritzen M, Olesen J. Regional cerebral blood flow during migraine by xenon-133 inhalation and positron emission tomography. *Brain* 1984 Jan; 107(pt2): 447-61
- Skyhoj Olsen T, Friberg L, Lassen NA. Ischemia may be the primary cause of the neurologic deficits in classic migraine. *Arch Neurol* 1987 Feb; 44(2): 156-61
- Arbab MAR, Wiklund L, Svendgaard NA. Origin and distribution of cerebral vascular innervation from superior, cervical, trigeminal and spinal ganglia investigated with retrograde and antegrade WGA-HRP tracing in the rat. *Neuroscience* 1986 Nov; 19(3): 695-708
- Edvinsson L, Uddman R. Immunohistochemical localization and dilatatory effect of substance P on human cerebral vessels. *Brain Res* 1982 Jan 28; 232(2):466-71
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984 Aug; 16(2): 157-68
- Feindel W, Penfield W, McNaughton F. The tentorial nerves and localization of intracranial pain in man. *Neurology* 1960 Jun; 10(6): 555-63
- Penfield W, McNaughton F. Dural headache and innervation of dural mater. *Arch Neurol Psychiatry* 1940 Jul; 44(1): 43-75
- Mayberg MR, Zervas NT, Moskowitz MA. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *J Comp Neurol* 1984 Feb 10; 233(1): 46-56
- Hardebo JE, Arbab M, Suzuki N, Svendgaard NA. Pathways of parasympathetic and sensory cerebrovascular nerves in monkeys. *Stroke* 1991 Mar; 22(3): 331-42
- Steiger HJ, Meakin CJ. The meningeal representation in the trigeminal gang-

- lion an experimental study in the cat. *Headache* 1984 Nov; 24(6): 305-9
15. Simons T, Ruskell GL. Distribution and termination of trigeminal nerves to the cerebral arteries in monkeys. *J Anat* 1988 Aug; 159: 57-71
 16. Ruskell GL, Simons T. Trigeminal nerve pathways to the cerebral arteries in monkeys. *J Anat* 1987 Dec; 155: 23-37
 17. Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Origins and pathways of cerebrovascular nerves storing substance P and calcitonin gene-related peptide in rat. *Neuroscience* 1989; 31(2): 427-38
 18. Stowell A. Physiological mechanisms and treatment of histaminic or petrosal neuralgia. *Headache* 1970 Jan; 9(4): 187-94
 19. Keller JT, Beduk A, Saunders MC. Origin of fibers innervating the basilar artery of the cat. *Neurosci Lett* 1981; 58: 263-8
 20. Kimmel DL. Innervation of spinal dura mater and dura mater of the posterior fossa. *Neurology* 1961 Sep; 11(9): 800-9
 21. Kerr FWL. The ultrastructure of the spinal tract of the trigeminal nerve and the substantia gelatinosa. *Exp Neurol* 1966 Dec; 16(4): 359-376
 22. Wall PD, Taub A. Four aspects of trigeminal nucleus and a paradox. *J Neurophysiol* 1962 Jan; 25(1): 110-26
 23. Olszewski J. On the anatomical and functional organization of spinal trigeminal nucleus. *J Comp Neurol* 1950 Jun; 92: 401-13
 24. Sjoqvist O. Studies on pain conduction in the trigeminal nerve. A contribution to surgical treatment of facial pain. *Acta Psychiatr Scand* 1938; 17(Suppl): 1-139
 25. Dubner R, Bennett GJ. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. *Ann Rev Neurosci* 1983; 6: 381-418
 26. Young RF. The trigeminal nerve and its central pathway. In: Rovit RL, Murali R, Jannetta PJ, eds. *Trigeminal Neuralgia*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1990: 27-51
 27. Carpenter MB. The pons. In: Carpenter MB, ed. *Core Text of Neuroanatomy*. 3rd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985: 133-68
 28. Nozaki K, Boccalini P, Moskowitz MA. Expression of c-fos-like immunoreactivity in brain stem after meningeal irritation by blood in the subarachnoid space. *Neuroscience* 1992 Aug; 49(3): 669-80
 29. Yokota T, Nishikawa N. Reappraisal of somatotopic tactile representation within trigeminal subnucleus caudalis. *J Neurophysiol* 1980 Mar; 43(3): 700-12
 30. Young RF, Perryman KM. Pathways for orofacial pain sensation in the trigeminal brain stem nuclear complex of the macaque monkey. *J Neurosurg* 1984 Sep; 61(3): 563-8
 31. Rhoton AL Jr. Afferent connections of the facial nerve. *J Comp Neurol* 1968 May; 133(1): 89-100
 32. Rhoton AL Jr, O'Leary JL, Ferguson JP. The trigeminal, facial, vagal and glossopharyngeal nerve in the monkey. Afferent connections. *Arch Neurol* 1966 May; 14(5): 530-40
 33. Kerr FWL. Facial, vegal and glossopharyngeal nerves in the cat. Afferent connections. *Arch Neurol* 1962 Apr; 6(4): 264-81

34. Hardebo JE. On pain mechanisms in cluster headache. *Headache* 1991 Feb; 31(2): 91-106
35. Goadsby PJ, Duckworth JW. Effect of stimulation of trigeminal ganglion on regional cerebral blood flow in cats. *Am J Physiol* 1987 Aug;253(2pt2): R270-4
36. Suzuki N, Hardebo JE, Kahrstrom J, Owman C. Effect on cortical blood flow of electrical stimulation of the trigeminal cerebrovascular nerve fibers in the rat. *Acta Physiol Scand* 1990 Mar; 138(3): 307-16
37. Hara H, Zhang G-J, Kuroyanagi T, Kobayashi S. Parasympathetic cerebrovascular innervation: as anterograde tracing from the sphenopalatine ganglion in the rat. *Neurosurgery* 1993 May; 32(5): 822-7
38. Lance JW, Lambert GA, Goadsby PJ, Duckworth JW. Brainstem influences on cephalic circulation: experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine. *Headache* 1983 Nov; 23(6): 258-65
39. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43(6 Suppl 3): S16-S20
40. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J Neurosci* 1987 Dec; 7(12): 4129-36
41. Hardebo JE. Activation of pain fibers to the cranial artery intracranially may cause the pain and local signs of reduced sympathetic and enhanced parasympathetic activity in cluster headache. *Headache* 1991 May; 31(5): 314-20
42. Dimitriadou V, Buzzi MG, Moskowitz MA, Theoharides TC. Trigeminal sensory fiber stimulation induces morphological changes reflecting secretion in rat dura mater mast cells. *Neuroscience* 1991; 44(1): 97-112
43. Morgan JI, Curran T. Stimulus transcription coupling in neurons: roles of cellular immediate-early genes. *Trends Neurosci* 1989 Nov; 12(11): 459-62
44. Armstrong RC, Montminy MR. Transsynaptic control of gene expression. *Annu Rev Neurosci* 1993; 16: 17-29
45. Bullitt E. Expression of c-fos -like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. *J Comp Neurol* 1990 Jan 22;296(4): 517-30
46. Kaube H, Keay KA, Hoskin KL, et al. Stimulation of the superior sagittal sinus in the cat evokes *C-Fos* expression in the caudal medulla and upper cervical spinal cord. *Cephalalgia* 1993 Aug;13 (Suppl 13): 118
47. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993 Mar; 13(3): 1167-77
48. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994 Feb; 117(pt 1): 199-210
49. Agnoli A, De Marinis M. Vascular headaches and cerebral circulation: an overview. *Cephalalgia* 1985 May; 5 Suppl 2: 9-15
50. Burnstock G. Neurogenic control of cerebral circulation. *Cephalalgia* 1985 May; 5 Suppl 2: 25-33

51. Edvinsson L, Jansen I, Cunha e Sa M, Gulbenkian S. Demonstration of neuropeptide containing nerves and vasomotor responses to perivascular peptides in human cerebral arteries. *Cephalalgia* 1994 Apr; 14(2): 88-96
52. Hokfelt T, Kellerth J-O, Nilsson G, Pernow B. Substance P: localization in the central nervous system and in some primary sensory neurons. *Science* 1975 Nov 28; 190(4217): 889-90
53. Cuello AC, Del Fiacco M, Paxinos G. The central and peripheral ends of the substance P-containing sensory neurones in the rat trigeminal system. *Brain Res* 1978 Sep 8; 152(3): 499-509
54. Liu-Chen L-Y, Han DH, Moskowitz MA. Pia arachnoid contains substance P originating from trigeminal neurons. *Neuroscience* 1983 Aug;9(4): 803-8
55. Moskowitz MA, Norregaard TV, Liu-Chen LY. VIP, CCK, and met-enkephalin in pia arachnoid and cerebral arteries after unilateral lesions of cat trigeminal ganglia. *Neurosci Soc* 1983; 13: 576
56. Norregaard TV, Weatherwax RC, Moskowitz MA. The effects of lesioning the trigeminal, superior cervical sympathetic, C2 and C3 ganglia on substance P in cat cerebral arteries. *Neurosci Soc* 1983; 13: 455
57. Edvinsson L, McCulloch J, Uddman R. Substance P: immunohistochemical localization and effect upon cat pial arteries in vitro and in situ. *J Physiol* 1981 Sep; 318: 251-8
58. Liu-Chen L-Y, Mayberg MR, Moskowitz MA. Immunohistochemical evidence for a substance P-containing trigeminovascular pathway to pial arteries in cats. *Brain Res* 1983 May 23; 268(1): 162-6
59. Yamamoto K, Matsuyama T, Shiosaka S, Inagaki S, Senba E, Shimizu Y, Ishimoto I, Hayakawa T, Matsumoto M, Tohyama M. Overall distribution of substance-P containing nerves in the wall of the cerebral arteries of the guinea pig and its origins. *J Comp Neurol* 1983 Apr 20; 215(4): 421-426
60. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol* 1988 Feb; 23 (2): 193-196
61. Gamse R, Holzer P, Lembeck F. Decrease of substance P in primary afferent neurones and impairment of neurogenic plasma extravasation by capsaicin. *Br J Pharmacol* 1980 Feb; 68(2): 207-13
62. Regoli D, Drapeau G, Dion S, D'Orleans-Juste P. Receptors for substance P and related neurokinins. *Pharmacology* 1989; 38(1): 1-15
63. Zawadzki JV, Furchgott RF, Cherry P. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by substance P. *Fed Proc* 1981; 40: 689
64. Hagermark O, Hokfelt T, Pernow B. Flare and itch induced by substance P in human skin. *J Invest Dermatol* 1978 Oct; 71(4): 233-5
65. Pernow B. Substance P. *Pharmacol Rev* 1983 Jun; 35(2): 85-141
66. Tran-Dinh YR, Thurel C, Serrie A. The effects of trigeminal ganglion stimulation

- on rCBF in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991; 11(Suppl): S270
67. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the external circulation of human during migraine headache. *Ann Neurol* 1990 Aug; 28(2): 183-7
68. Amara SG, Jonas V, Rosenfeld MG, Ong ES, Evans RM. Alternative RNA-processing in calcitonin gene expression generates mRNAs encoding different polypeptide products. *Nature* 1982 Jul 15; 298 (5871): 240-4
69. Gibson SJ, Polak JM, Bloom SR, Sabate IM, Mulderry PM, Ghatei MA, McGregor GP, Morrioon JF, Kelly JS, Evans RM. Calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in the spinal cord of man and eight other species. *J Neurosci* 1984 Dec; 4(12): 3101-11
70. Hanko J, Hardebo JE, Kahrstrom J, Owman C, Sundler F. Calcitonin gene-related peptide is present in mammalian cerebrovascular nerve fibers and dilated pial and peripheral arteries. *Neurosci Lett* 1985 Jan 4; 57(1): 91-5
71. Hanko J, Hardebo JE, Kahrstrom J, Owman C, Sundler F. Existence and coexistence of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and substance P in cerebrovascular nerves and trigeminal ganglion cells. *Acta Physiol Scand* 1986; 127 (Suppl 552): 29-32
72. Uddman R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett* 1985 Nov 20; 62(1): 131-6
73. Goadsby PJ, Edvinsson L. The trigemino-vascular system and migraine: studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann Neurol* 1993 Jan; 33(1): 48-56
74. Zagami AS, Goadsby PJ, Edvinsson L. Stimulation of the superior sagittal sinus in the cat causes release of vasoactive peptides. *Neuropeptides* 1990 Jun; 16(2): 69-75
75. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute therapies. *Brain* 1994; 117(pt 3): 427-34
76. Edvinsson L, Brodin E, Jansen I, Uddman R. Neurokinin A in cerebral vessels: characterization, localization and effects in vitro. *Regulat Peptides* 1988 Mar; 20(3): 181-97
77. Said SI, Mutt V. Polypeptide with broad biological activity. Isolation from small intestine. *Science* 1970 Sep 18; 169(951): 1217-8
78. Larsson L-I, Edvinsson L, Fahrenkrug J, Hakanson R, Owman C, Schaffalitzky de Muckadell O, Sundler F. Immunohistochemical localization of a vasodilatory polypeptide (VIP) in cerebrovascular nerves. *Brain Res* 1976 Aug 27; 113(2): 400-4
79. Suzuki N, Hardebo JE, Owman C. Origins and pathways of cerebrovascular vasoactive intestinal polypeptide-positive nerves in rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988 Oct; 8(5): 697-712
80. Goadsby PJ. Characteristics of facial nerve-elicited cerebral vasodilatation determined using laser Doppler flowmetry.

- Am J Physiol 1991 Jan; 260(1 pt 2): R255-62
81. Edvinsson L, Fahrenkrug J, Hanko J. Vasoactive intestinal polypeptide: distribution and effects on cerebral blood flow and metabolism. In: Cervos-Navarro J, Fritschka E eds. Cerebral microcirculation and metabolism. New York: Raven Press, 1981: 147-55
 82. Huang M, Rorstad OP. Effects of vasoactive intestinal polypeptide, monoamines, prostaglandins, and 2-chloroadenosine on adenylate cyclase in rat cerebral microvessels. J Neurochem 1983 Mar; 40(3): 719-26
 83. Wei EP, Kantos HA, Said SI. Mechanism of action of vasoactive intestinal polypeptide on cerebral arterioles. Am J Physiol 1980 Dec; 239(6):765-8
 84. Khalil Z, Andrews PV, Helme RD. VIP modulates substance P-induced plasma extravasation in vivo. Eur J Pharmacol 1988 Jul 7; 151(2):281-7
 85. Goadsby PJ. Sphenopalatine ganglion stimulation increases regional cerebral blood flow independent of glucose utilization in the cat. Brain Res 1990 Jan 1; 506(1): 145-8
 86. Goadsby PJ, Shelley S. High frequency stimulation of the facial nerve results in local cortical release of vasoactive intestinal polypeptide in the anesthetised cat. Neurosci Lett 1990 May 4; 112(2-3): 282-9
 87. Goadsby PJ, Zagami AS. Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat. Brain 1991 Apr; 114(pt 2):1001-11
 88. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol Rev 1991 Jan; 43 (2):109-42
 89. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. Nature 1990 Oct 25; 347(6295): 768-70
 90. Iadecola C. Regulation of the cerebral microcirculation during neural activity: is nitric oxide the missing link? Trends Neurosci 1993 Jun; 16(6): 206-14
 91. Nozaki K, Moskowitz MA, Maynard KI, Koketsu N, Dawson TM, Bredt DS, Snyder SH. Possible origins and distribution of immunoreactive nitric oxide synthase containing nerve fibers in rat and human cerebral arteries. J Cereb Blood Flow Metab 1993 Jan; 13(1): 70-9
 92. Toda N, Okamura T. Possible role of nitric oxide in transmitting information from vasodilator nerve to cerebroarterial muscle. Biochem Biophys Res Commun 1990 Jul 16; 170(1): 308-13
 93. Toda N, Ayajiki K, Okamura T. Neural mechanism underlying basilar arterial constriction by intracisternal L-NNA in anaesthetized dogs. Am J Physiol 1993 Jul; 265(1 pt 2): H103-7
 94. Dawson TM, Dawson VL, Snyder SH. A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical, nitric oxide. Ann Neurol 1993 Sep; 32(3): 297-311
 95. Thomsen LL, Iversen HK, Brinck TAL, Olesen J. Arterial hyper sensitivity to nitric oxide (nitroglycerin) in migraine

- sufferers. *Cephalgia* 1993 Dec; 13(6): 395-9
96. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity. A possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993 Aug; 4(8): 1027-30
97. Meller ST, Gebhart GF. Nitric oxide (NO) and nociceptive processing in the spinal cord. *Pain* 1993 Feb; 52(2): 127-36
98. Chopp M, Chen Q, Zhang ZG. Nitric oxide synthase is induced in cerebral endothelial cells by spreading depression. *Cephalgia* 1993 Aug; 13 Suppl 13: 117
99. Nagao T, Vanhoutte PM. Characterization of endothelium-dependent relaxations resistant to nitro-L-arginine in the porcine coronary artery. *Br J Pharmacol* 1992 Dec; 107(4): 1102-7
100. Illiano S, Nagao T, Vanhoutte PM. Calmidazolium, a calmodulin inhibitor, inhibits endothelium-dependent relaxations resistant to nitro-L-arginine in the canine coronary artery. *Br J Pharmacol* 1992 Oct; 107(2): 387-92
101. Peroutka SJ. The pharmacology of current anti-migraine drugs. *Headache* 1990 Jan; 30 (1 Suppl): 5-11
102. Humphrey PPA, Feniuk W, Perren MJ, Conner HE, Oxford AW, Coates IH, Butina D. GR43175, a selective agonist for 5HT₁-like receptor agonist in dog isolated saphenous vein. *Br J Pharmacol* 1988 Aug; 94(4): 1123-32
103. Skingle M, Birch PJ, Leighton GE, Humphrey PPA. Lack of antinociceptive activity of sumatriptan in rodents. *Cephalgia* 1990 Oct; 10(5): 207-12
104. Humphrey PPA, Feniuk W. Mode of action of the anti-migraine drug sumatriptan. *Trends Pharmacol Sci* 1991 Dec; 12(12): 444-6
105. Ferrari MD, Saxena PR. Clinical and experimental effects of sumatriptan in humans. *Trends Pharmacol Sci* 1993 Apr; 14(4): 129-33
106. Moskowitz MA. Neurogenic versus vascular mechanisms of sumatriptan and ergot alkaloids in migraine. *Trends Pharmacol Sci* 1992 Aug; 13(8): 307-11
107. Humphrey PPA, Goadsby PJ. The mode of action of sumatriptan is vascular? A debate. *Cephalgia* 1994; 14: 401-10
108. Friberg L, Olesen J, Iversen HK, et al. Migraine pain associated with middle cerebral artery dilatation: reversal by sumatriptan. *Lancet* 1991 Jul 6; 338 (8774): 13-7
109. Kaube H, Hoskin KL, Goadsby PJ. Activation of the trigemino vascular system by mechanical distension of the superior sagittal sinus in the cat. *Cephalgia* 1992 Jun; 12(3): 133-6
110. Nozaki K, Moskowitz MA, Boccalini P. CP-93,129, sumatriptan, dihydroergotamine block c-fos expression within rat trigeminal nucleus dorsalis caused by chemical stimulation of the meninges. *Br J Pharmacol* 1992 Jun; 106(2): 409-15
111. Kaube H, Hoskin KL, Goadsby PJ. Inhibition by sumatriptan of central trigeminal neurones only after blood-brain barrier disruption. *Br J Pharmacol* 1993 Jul; 109(3): 788-92