

BÖLÜM 112

BAŞ AĞRILARINDA PATOFİZYOLOJİ

Ayşe KARTAL¹

GİRİŞ

Ağrı duyusu organizmanın kendisine zarar verme potansiyeli olan uyaranlardan uzaklaşmasını sağlayan karmaşık bir nörobiyoloji ve modülasyona sahip, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile ilişkili nahoş bir yaşantıdır. Kronik ağrı durumunda, ağrı organizma için uyarıcı görevini yitirir ve kişi için kısıtlılık oluşturan bir rahatsızlık haline dönüşür.

AĞRI DUYUSUNUN NÖROANATOMİSİ

Ağrı duyusu spinal kök veya kranial ganglionlarda lokalize psödonipolar primer duyuşal nöronların nosiseptör olarak isimlendirilen, oluşun spesifik reseptörlerinin zararlı mekanik, kimyasal ve termal uyaranlarla aktive edilmesi sonucu oluşur ve temel olarak miyelinsiz C lifleri ve ince miyelinli A delta lifleri ile santrale taşınır. Miyelinsiz C lifleri şiddetli mekanik, kimyasal, termal uyaranlarla aktive olur, kronik ve iyi lokalize edilemeyen yanıcı vasıftaki ağrıların iletilmesinden sorumludur. Mekanik uyarılar reseptör iyon geçirgenliğini artırmak için reseptörü deforme ederken, kimyasalla bradikinin, serotonin, histamin vs membran geçirgenliğini etkilemek için direkt reseptöre

bağlanır. Prostaglandinler ve substans P direkt ağrı reseptörlerini aktive etmez, indirekt olarak membran geçirgenliği üzerine etki ederek ağrı oluşumunda rol alır.

A delta lifleri ise mekanik ve termal uyaranlardan etkilenir, keskin, iyi lokalize edilebilen ağrıların iletilmesinde görev alır. Ayrıca normalde ağrı ile ilişkili olmayan mekanik-taktil uyarıların iletilmesinden sorumlu olan A beta lifleri de kronik ağrı evresinde inflamatuvar süreçlerin de katkısıyla fonksiyonel değişikliğe uğrayarak mekanik ve taktil uyarıların santrale ağrı duyusu şeklinde iletilmesinde rol alır.¹

Somatik ve viseral yapılardan kaynaklanan ağrı duyusu, A-delta ve C liflerinin uyarıları taşıdığı, substance-P ve CGRP salgılayan nosiseptörlerin uzantıları medulla spinalise arka köklerden girerek dorsal boynuz hücrelerinde Lamina I, II ve V'de, protein ekspresyon etmeyen nosiseptörlerin uzantıları ise Lamina II'de sonlanır. Lamina I'deki hücreler başlıca ağrılı uyarılar ile aktive olduğu için nosiseptif nöronlar (NS), Lamina V'deki nöronlar ise geniş bir uyarı şiddetine yanıt verdiği için "Wide Dynamic Range, WDR nöronları olarak isimlendirilir.^{1,5}

Lamina I ve V'den gelen lifler lateral talamusta başlıca ventral posterolateral (VPL) ve

¹ Doç. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, kartalays@gmail.com

sonları uyarıya devam eder, böylelikle daha fazla proinflatuar peptidin salınmasıyla inflamasyon cevabı uzar, daha fazla ağrı hissedilir. Ağrı trigeminal ganglion ve santral aksonları aracılığıyla trigeminal kaudal nükleus ve ön beyin bölgelerine iletilir, bu iletim sırasında beyin sapındaki sinaptik ağlar vasıtasıyla superior salivatuvar çekirdek, sfeonpalatin ganglion uyarılarak, nitrik oksit (NO) ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) salgılanır ve bu durum vazodilatasyon cevabının devam etmesine neden olur.^{13,14} Beyin sapı yapılarının migren atakları sırasında aktif rol aldığı çeşitli görüntüleme metodları ile gösterildiğinden beyin sapının migrenin jeneratörü olabileceği yönünde düşünceler vardır.

Migren patofizyolojisinde öne sürülen bir başka teori ise seratonin reseptörleri ile ilgilidir. Ergot alkaloidi agonisti triptanların akut tedavideki etkinliği trigeminal akson uçlarında yoğun olarak bulunan 5HT-1B/D reseptörleri üzerinden trigeminal sinirin aktivasyonunu ve dolaylı olarak nöropeptid salınımını ve nörojenik inflamasyonu inhibe etmesi ile açıklanmaktadır.¹⁵

Kortikal Yayılan Depresyon ve Migren Aurası:

Migren atağından önce ortaya çıkan somatosensoriyel belirtilerin oksipital korteksten başlayarak, beynin ön taraflarına doğru yavaş bir hızla (2-6 mm/dk) yayılan nöronal glial uyarlama ve eşlik eden uzamış inhibisyona neden olan depolarizasyon dalgasının (kortikal yayılan depresyon) neden olduğu bilinmektedir.^{16,17}

GERİLİM TİPİ BAŞ AĞRISININ PATOFİZYOLOJİSİ

Gerilim tipi baş ağrısının patogenezi tartışmalıdır, ağrının santral sinir sisteminden mi yoksa periferik ağrı mekanizmalarından mı kaynaklandığı henüz net aydınlatılamamıştır. Perikraniyal miyofasiyal yapılardaki hassasiyet nedeniyle miyofasiyal mekanizmaların pato-

fizyolojide rol aldığı üzerinde durulmaktadır. Perikraniyal kaslardan kaynaklanan nosiseptif uyarıların başa yansımaları sonucu baş ağrısının hissedildiği düşünülmektedir. Miyofasiyal ağrının oluş mekanizması da henüz tam bilinmemekle birlikte lokal iskemi, metabolizma, mikrosirkülasyonda bozukluk vb nedenlerle ortaya çıktığı veya periferik nosiseptör, servikal trigeminal nükleus ve supraspinal nöron düzeyinde sistemin aktive olması ya da supraspinal yapılardan inen anti-nosiseptif aktivitenin azalmasının miyofasiyal ağrı/hassasiyete yol açan muhtemel etkenler olduğu düşünülmektedir. Yine nosiseptif ve antinosiseptif sistem arasındaki dengesizliğin (nosiseptif nöronların sürekli uyarılması/antinosiseptif sistemin inkativasyonu) ağrının kronikleşmesine neden olduğu bilinmektedir.¹⁸

KAYNAKLAR

1. Bourne S, Machado AG, Nagel SJ. Basic anatomy and physiology of pain pathways. *Neurosurg Clin N Am*. 2014;25:629-38.
2. Yam MF, Loh YC, Tan CS, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci* 2018 24;19:2164
3. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest* 2010;120:3779-87
4. Farquhar-Smith WP. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anest Intensive Care Med* 2007;9:3-7.
5. Calvino B, Grilo RM. Central pain control. *Joint Bone Spine* 2006;73:10-6.
6. Noseda R, Burstein. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 2013;154:S44- S53
7. Vila-Pueyo M, Hoffmann J, Romero-Reyes M, Akerman S. Brain structure and function related to headache: Brainstem structure and function in headache. *Cephalalgia* 2019;39:1635-1660.
8. Burstein R, Yamamura H, Malick A, et al. Chemical stimulation of the intracranial dura induces enhanced responses to facial stimulation in brain stem trigeminal neurons. *J Neurophysiol* 1998; 79: 964-982.
9. Edvinsson L. Tracing neural connections to pain pathways with relevance to primary headaches. *Cephalalgia* 2011;31:737-747
10. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res* 2004;1000:40-56

11. Lewis DW. Toward the definition of childhood migraine, *Curr Opin Pediatr* 2004;16:628-63
12. Silberstein S. Migraine *Lancet* 2004;31:381-391
13. Bolay H, Reuter U, Dunn A, Huang Z, Boas D, Moskowitz A. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nature Medicine*, 2002;8:136-42.
14. Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, et al. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 2001; 124:2490-2502.
15. Türkiye Klinikleri Nöroloji Cilt:1, Sayı:2, Ağustos 2003
16. Zhang XC, Levy D, Nosedá R, et al. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications to migraine with aura. *J Neurosci*. 2010;30:8807–8814
17. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994;117:199–210.
18. Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Headache In *Clinical Practice*. (2 Ed). Oxford, England: Martin Dunitz, 2002: Part 2: p.69-181.