

بررسی ارتباط بین مولتیپل اسکلروز و سردردهای اولیه

دکتر علیرضا رضایی آشتیانی^{۱*}، دکتر فردین فرجی^۱، دکتر مهدی مقدسی^۲، دکتر شادی پیراسته^۳، افسون طلائی زنجانی^۴

۱- استادیار، متخصص نورولوژی، بیمارستان ولیعصر(عج)، دانشگاه علوم پزشکی اراک

۲- استادیار، متخصص نورولوژی، بخش نورولوژی بیمارستان رسول آکرم(ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران

۳- پزشک عمومی، بیمارستان ولیعصر(عج)، اراک

۴- مربی، کارشناس ارشد تغذیه، عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی اراک

تاریخ دریافت ۸۶/۳/۲۰، تاریخ پذیرش ۸۶/۱۰/۲۶

چکیده

مقدمه: رابطه بین مولتیپل اسکلروز (MS) و سردرد به خوبی شناخته نشده است. مطالعات مختلفی که رابطه بین این دو را بررسی کرده‌اند نتایج متفاوتی در برداشته‌اند. لذا بر آن شدیم تا در این مطالعه به بررسی رابطه سردردهای اولیه و MS در بیماران ایرانی مبتلا به MS بپردازیم.

روش کار: در این مطالعه کوهورت تاریخی، ۱۱۷ مورد از بیماران مبتلا به MS بالینی قطعی، در گروه مورد و ۳۵۱ نفر از افراد سالم در گروه کنترل قرار گرفتند. شیوع سردردهای اولیه در دو گروه براساس پرسش‌نامه‌ای که توسط پزشک معاینه کننده تکمیل می‌شد مورد ارزیابی قرار گرفت. متغیرهای مورد بررسی عبارت بودند از: سن، جنس، نوع MS، درجه ناتوانی EDSS، مدت بیماری MS، داروی مورد مصرف و خصوصیات سردرد براساس معیارهای انجمن بین المللی سردرد (IHS). برای آنالیز آماری از آزمون های کای دو، تست تی و تست دقیق فیشر، همبستگی و رگرسیون خطی استفاده شد.

نتایج: در این مطالعه، ۵۳/۸ درصد از افراد مبتلا به MS و ۲۷/۴ درصد از افراد گروه کنترل، سردرد مزمن داشتند ($p=0/0001$). فراوانی سردرد میگرن و سردرد تنشی در بیماران مبتلا به MS به ترتیب ۷۳/۰۱ درصد و ۲۶/۹۸ درصد و در گروه کنترل به ترتیب ۴۰/۶ درصد و ۵۸/۷ درصد بود. هم‌چنین بین نوع عودکننده - فروکش کننده MS (RR) و سردرد میگرن ارتباطی معنی دار وجود داشت ($p=0/0001$). سردرد با مصرف اینترفرون و مدت بیماری و درجه EDSS ارتباطی نداشت ($p>0/05$).

نتیجه گیری: در مطالعه ما شیوع سردردهای اولیه خصوصاً سردردهای میگرنی بدون اورا در بیماران مبتلا به MS نسبت به جمعیت عمومی بیشتر می‌باشد.

واژگان کلیدی: سردرد اولیه، مولتیپل اسکلروز، ایران

* نویسنده مسئول: اراک، بیمارستان ولیعصر، آموزش داخلی

Email: r110_ashtiani@yahoo.com

مقدمه

سردردهای مزمن یکی از مشکلات شایع و آزار دهنده بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز (MS) مراجعه کننده به کلینیک نورولوژی می‌باشند. شیوع سردرد در طول عمر بیماران مبتلا به MS در مطالعات مختلف متفاوت بوده و بین ۴ تا ۵۸ درصد در مقابل ۱۲ تا ۳۰ درصد جمعیت سالم گزارش شده است (۶-۱). انجمن بین‌المللی MS سردردهای میگرنی را در این بیماران دو برابر، نسبت به جمعیت سالم ذکر کرده است که در بیش از ۱/۳ درصد آنها میگرن از قبل وجود داشته است. این موضوع می‌تواند بیان‌گر یک عامل زمینه‌ای مشترک در ایجاد هر دو بیماری باشد (۵). مطالعات مختلفی رابطه بین این دو را بررسی کرده‌اند که نتایج متفاوتی در برداشته‌اند (۸-۲). در مطالعه‌ای که توسط دامیکو و همکاران انجام شد ۵۷/۷ درصد از بیماران مبتلا به MS سردرد داشتند که ۱۵ درصد آنها سردرد را به دنبال مصرف اینترفرون ذکر می‌کردند. در این مطالعه ارتباط قوی بین سردردهای میگرنی و نوع عودکننده MS مطرح شد (۱). در مطالعه دیگری توسط واکا و همکاران، در مقایسه دو گروه سالم و مبتلا به MS، تفاوتی در نوع سردرد در دو گروه مشاهده نشد، ولی میزان سردرد در گروه مبتلا به MS بالاتر گزارش شد (۷). برخی مطالعات پاتوفیزیولوژی وقوع سردردهای میگرنی در بیماران MS را، به هم خوردن سیستم 5-HT در این بیماران دانسته‌اند (۸). مطالعاتی نیز وجود پلاک‌های موجود در ماده خاکستری اطراف کانال (PAG) در این بیماران را در پاتوفیزیولوژی وقوع میگرن موثر دانسته‌اند (۹). از جمله در مطالعه گی و همکاران، وجود پلاک‌های موجود در ساقه مغزی در بیماران مبتلا به MS با افزایش سردردهای میگرنی ارتباط داشته است (۱۰).

با توجه به تفاوت نتایج در میزان شیوع سردرد و نوع آن، در مطالعات گوناگون، این که تا کنون چنین

1- Preaqueuductal gray matter.

مطالعه‌ای در ایران انجام نشده، بر آن شدیم تا به بررسی ارتباط بین مولتیپل اسکلروز و سردردهای اولیه بپردازیم. این پژوهش به منظور یک مطالعه پایه جهت مطالعات بعدی صورت گرفت.

روش کار

در این مطالعه کوهورت تاریخی، ۱۱۷ مورد از بیماران مبتلا به MS بالینی قطعی، براساس معیار مک دونالد (۳) که به درمانگاه نورولوژی مراجعه کرده بودند، به روش نمونه‌گیری آسان انتخاب شد. گروه کنترل نیز که شامل ۳۵۱ نفر بودند، از افراد سالم که مبتلا به MS نبودند و به علت دیگری به درمانگاه نورولوژی مراجعه کرده بودند انتخاب گردید. این افراد از نظر توزیع سنی و جنسی و وضعیت اجتماعی - اقتصادی مشابه جمعیت بیماران بودند.

بیماران در هر دو گروه در صورت شرایط زیر از مطالعه خارج می‌شدند:

- ۱- بیماری ارگانیک مغزی از قبیل تومورها، هماتوم، ناهنجاری شریانی و استروک حاد مغزی
- ۲- علائم نورولوژیک فوکال یا لترالیزه
- ۳- وجود پاییل ادما در معاینه
- ۴- عفونت سیستمیک یا تب یا مننژیت
- ۵- افسردگی یا علائم روحی یا اختلالات خواب
- ۶- سینوزیت
- ۷- سردردهای مرتبط با قاعدگی یا داروها
- ۸- اختلالات آندوکراین از قبیل دیابت یا تیروئید
- ۹- بیماری‌های چشم و گوش
- ۱۰- آرتریت گردن

برای تمام افراد جهت رد علل ارگانیک مغزی، سی تی اسکن و در صورت نیاز MRI درخواست شد. پس از اخذ شرح حال و معاینه فیزیکی کامل، نمونه‌ها از بین افرادی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، انتخاب شده و اطلاعات لازم توسط متخصص نورولوژی و به وسیله یک پرسش‌نامه از

درصد مرد) انتخاب شد تا از ایجاد تورش، به علت بیشتر بودن شیوع سردرد در زنان نسبت به مردان، جلوگیری شود. میانگین طول مدت بیماری پس از تشخیص قطعی MS، $5/94 \pm 4/43$ سال (۲۰-۱ سال) بود. ۷۲/۶۴ درصد از بیماران، کمتر از ۱۰ سال از تشخیص قطعی بیماری شان می گذشت و در ۲۷/۳۶ درصد این مدت بیش از ۱۰ سال بود. فراوانی انواع عودکننده فروکش کننده ۷۰/۹ درصد (۸۳ مورد) و نوع پیشرونده ۲۹/۱ درصد (۳۴ مورد) بود. میانگین درجه EDSS در بیماران، $4/11 \pm 1/73$ (۸-۰) و فراوانی $EDSS \geq 3/5$ ، ۴۱ درصد و $EDSS < 3/5$ ، ۵۹/۵ درصد بود. ۵۸/۱ درصد از بیماران تحت درمان با اشکال مختلف بتا اینترفرون بودند، ۶/۸ درصد نواترون دریافت می کردند و ۳۵ درصد هیچ دارویی مصرف نمی کردند.

در این مطالعه، شیوع سردردهای مزمن اولیه در جمعیت مبتلا به MS نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری داشت ($p=0/00$). هم چنین بین نوع عودکننده-فروکش کننده MS و سردرد میگرن یک ارتباط قوی وجود داشت ($p=0/00$).

در این مطالعه سردرد با مصرف اینترفرون و مدت بیماری و درجه EDSS ارتباطی نداشت ($p \geq 0/05$).

درصد فراوانی و نوع سردرد در دو گروه مبتلا به MS و سالم در جدول ۱ آورده شده است.

جدول ۱. درصد فراوانی انواع سردرد در دو گروه افراد

مبتلا به MS و گروه کنترل				
نوع سردرد گروه	تمام انواع سردرد	سردرد میگرنی	سردرد تنشی	سردرد کلاستر
مبتلا به MS	۵۳/۸	۷۳/۰۱	۲۶/۹۸	۰/۰۰۰۸
گروه کنترل	۲۷/۴	۴۰/۶	۵۸/۷	۰

بحث

مطالعه حاضر نشان داد که سردردهای اولیه در بیماران مبتلا به MS بالینی قطعی، شایع است و در بیش از نیمی

بیماران جمع آوری شد. در این پرسش نامه متغیرهای مورد بررسی عبارت بودند از: سن، جنس، نوع MS [شامل چهار نوع عودکننده-فروکش کننده (RR)، پیشرونده ثانویه (SP)، پیشرونده اولیه (PP) و پیشرونده-عودکننده (RP)]، درجه ناتوانی EDSS^۵، سابقه خانوادگی MS، مدت بیماری MS از زمان قطعی شدن بیماری، داروی مورد مصرف، وجود سردرد مزمن (سردرد بیشتر از یک بار در هفته)، مدت سردرد، سابقه خانوادگی سردرد و نوع سردرد براساس معیارهای انجمن بین المللی سردرد (IHS) (۱۱) بود.

بیماران مبتلا به MS به دو فرم عودکننده فروکش کننده و پیشرونده تقسیم شدند. از نظر درجه ناتوانی نیز بیماران به دو گروه $EDSS \geq 3/5$ و $EDSS < 3/5$ تقسیم شدند. طول مدت بیماری نیز در دو دسته کمتر از ۱۰ سال و بیشتر از ۱۰ سال مورد بررسی قرار گرفت.

برای آنالیز آماری و بررسی ارتباط سردرد با MS و اختلاف بین گروه بیماران و گروه کنترل نیز از تست های آزمون های کای دو، تی، تست دقیق فیشر، همبستگی و رگرسیون خطی استفاده شد.

نتایج

میانگین سنی بیماران مبتلا به MS $32/86 \pm 9/14$ سال (حداقل ۱۴ و حداکثر ۵۵ سال) و میانگین سنی گروه کنترل $32/60 \pm 8/27$ بود. از مجموع ۱۱۷ بیمار مبتلا به MS ۷۶/۹ درصد زن و ۲۳/۱ درصد مرد بودند. به عبارت دیگر نسبت زن به مرد در این مطالعه تقریباً ۳ به ۱ بود. در گروه کنترل نیز توزیع جنسی تقریباً مشابهی (۷۵ درصد زن و ۲۵

- 1- Relapsing-Remitting.
- 2 - Secondary Progressive.
- 3 - Primary Progressive.
- 4 - Relapsing- Progressive.
- 5- Extended Disability Status Scale.

از آنها دیده می‌شود. به علاوه، شیوع این سردردها بسیار بیشتر از جمعیت عمومی است (۵۳/۸ درصد در برابر ۲۷/۴ درصد) که تقریباً حدود دو برابر می‌باشد. شیوع سردرد در این مطالعه از بسیاری از مطالعات مشابه (۲، ۳، ۷، ۸) بیشتر است و تنها از یک مطالعه کمتر است که در آن مطالعه آمیکو و همکاران، شیوع سردرد و سردرد اولیه (بر اساس معیارهای انجمن بین المللی سردرد) در طول عمر بیماران مبتلا به MS را بررسی کردند. در این مطالعه شیوع کلی سردرد در بیماران مبتلا به MS ۵۷/۷ درصد بود. میگرن در ۲۵ درصد، سردرد تنشی در ۳۱/۹ درصد و سردرد کلاستر در یک بیمار دیده شد. بین سردرد میگرن و MS راجعه، یک رابطه قوی وجود داشت (۱) که با نتیجه حاصل از مطالعه ما هم‌خوانی داشت. اما بر خلاف این مطالعه، در مطالعه ما شیوع سردردهای میگرنی نسبت به دیگر انواع سردرد بالاتر بود. این مطالعه شیوع سردردهای اولیه در بیماران MS را بالا گزارش کرد.

در مطالعه دیگری پلمن و همکاران، شیوع یک ساله سندرم‌های درد را در ۱۵۷ مورد مولتیپل اسکلروز متوالی (۹۰ زن و ۶۷ مرد) ۱۹ تا ۸۵ ساله که EDSS آنها ۸-۱ بود و MS بالینی قطعی داشتند، بررسی کردند. ۶۱ درصد از بیماران ۱۷۶ سندرم درد را گزارش کردند که شایع‌ترین آنها سردرد (۴۰ درصد) بود. از این میان میگرن شایع‌ترین نوع سردرد بود (۴). فریز و همکاران در یک مطالعه به ارزیابی میزان بروز و انواع درد در MS پرداختند. در این بررسی ۱۰۴ بیمار مبتلا به MS به وسیله یک پرسش‌نامه ارزیابی شدند. در هر یک از مراحل بیماری، سندرم‌های درد در ۷۰/۲ درصد از بیماران مبتلا به MS وجود داشت. میزان بروز میگرن ۸ درصد و سردرد تنشی ۲۶ درصد بود. سردرد در مبتلایان به MS با درجه EDSS بالاتر و درگیری نخاعی از فراوانی بیشتری برخوردار بودند (۵). ولی در مطالعه ما بروز سردرد ارتباطی با درجه EDSS نداشت.

رولاک و براون نیز با بررسی آینده نگر ۱۰۴ بیمار مبتلا به MS، به بررسی ارتباط سردرد و MS پرداختند. در این مطالعه، سردرد با هیچ یک از ویژگی‌های بالینی MS ارتباط نداشت ولی به طور کلی این مطالعه نشان داد که بین MS و سردرد یک همراهی وجود دارد (۳).

اگرچه در مطالعات اخیر بر روی ارتباط مصرف اینترفرون و بروز سردرد در MS تاکید شده است (۴، ۱۲) و هم‌چنین یک متا آنالیز اخیراً نشان داده است که از هفت مطالعه کارآزمایی، در پنج مطالعه، سردرد به عنوان عارضه جانبی بتا اینترفرون شناخته شده است (۱) ولی ما در این مطالعه مشاهده کردیم که بروز سردرد در بیماران مصرف کننده بتا اینترفرون بطور معنی‌داری بیشتر از بیماران دیگر نیست.

پاتوفیزیولوژی ارتباط سردرد و بیماری MS، به طور دقیق مشخص نشده است ولی علت بروز سردرد در این بیماران ممکن است ضایعات دمیالینیزان در نواحی خاصی از سیستم اعصاب مرکزی باشد. این موضوع در یک مطالعه با بررسی ضایعات مغزی به خصوص در ساقه مغز در بیماران دارای MS و سردردهای میگرنی بوسیله MRI تایید شده است (۱۰، ۱۳). در مطالعه دیگری، سردرد میگرنی با پلاک‌های میدبرین مرتبط دانسته شده است، به طوری که وجود این پلاک‌ها بروز سردرد را بیشتر می‌سازد (۱۴). سندی و ورباخ در تلاش برای یافتن ارتباط سردرد با پاتوژنز MS، در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که از آنجا که میگرن با تغییرات عملکرد سروتونین (5-HT) ارتباط دارد، بروز سردردهای میگرنی توأم با شروع عود MS دال بر بهم خوردن تنظیم سیستم 5-HT در پاتوفیزیولوژی MS است (۲).

البته احتمالات دیگری هم وجود دارد که از آن جمله می‌توان به این نکته اشاره کرد که برخی از اختلالات ایمنی (مثل کاهش تعداد لنفوسیت‌های T8) هم در سردرد میگرنی و هم در MS دیده می‌شود و ممکن است همراهی آنها به علت یک زمینه ایمنولوژیک مشترک باشد (۱).

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر بین سردرد و بیماری MS به خصوص نوع عود کننده-فروکش کننده آن با سردردهای میگرنی ارتباط وجود دارد. با توجه به شیوع بالای آن بررسی بالینی سردرد در همه بیماران مبتلا به MS لازم است. چرا که وجود توأم سردرد و MS بر کیفیت زندگی روزانه و عملکرد این بیماران تأثیر بسزایی می گذارد. با این حال، برای تعیین رابطه دقیق بین MS و سردرد و مکانیسم همراهی آنها باید مطالعات بیشتر صورت بگیرد.

منابع

1. Amico D, La Mantia L, Rigamontia A, et al. Prevalence of primary headaches in people with multiple sclerosis. *Cephalgia* 2004; 24: 980-984.
2. Sandy RA, Werbuch GI. The co-occurrence of multiple sclerosis and migraine headache. *Int J Neurosci* 1994; 76:249-57.
3. Rolak LA, Brown S. Headaches and multiple sclerosis: a clinical study and review of literature. *J Neurol* 1990 ;237:300-2.
4. Pulman W, Fenberg W, Erasmus LP. Pain in multiple sclerosis. *Nervenarzt* 2004 ;75(2):135-40.
5. Frazy W, Zaborsky J, Czlonkowaska A. Pain in course of multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 2002; 36(2): 275-84.
6. Freedman MS, Gary TA. Vascular headache: A presenting symptom of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1989; 16(1): 63-6.
7. Vacca G, Marano E, Beresica Morra V, et al. Multiple sclerosis and headache co-morbidity: a case-control study. *Neurole Sci* 2007; 28(3): 133-5.
8. Sandyk R, Awerbuch GI. The co-occurrence of multiple sclerosis and migrane headache: the serotonergic link. *Int J Neurosci* 1994; 76(3-4): 249-57.
9. Knight YE, Goadsby PJ. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience* 2001;106(4):793-800.
10. Gee JR, Chang JT, Dublin AB, Vijayan N. Role of brainstem lesion in the genesis of headache: an imaging study of multiple sclerosis. *Headache* 2003; 43(5): 458-463.
11. Göbel H, Lindner V, Soyka D, Weinschütz T. [The International Headache Society's new headache classification system.] *Schmerz* 1991; 5(1):15-21.
12. Brandes JL. Migraine induced by interfron beta therapy for multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 54: 422.
13. Gee JR, Chang J, Dublin A, et al. The assiciation of Midbrain lesions with migraine like headaches an imaging study of multiple sclerosis. *Headache* 2005;45(6):670-7.
14. Tortorella P, Rocca MA, Colombo B, Annovazzi P, Comi G, Filippi M. Assessment of MRI abnormalities of the brainstem from patients with migraine and multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 244(1-2): 137-41.

The association of primary headaches with multiple sclerosis

Ashtiani AR^{7*}, Faraji F¹, Moghadasi M⁸, Pirasteh Sh⁹, Talaie Zanjani A¹⁰

Abstract

Introduction: Relationship between MS and primary headaches is not well recognized yet and the studies that have been done had different results. The aim of this study was to investigate the relation between primary headaches and multiple sclerosis.

Materials and Methods: In this historical cohort study, 117 patients with actual MS were selected by convenience sampling as case group and 351 healthy subjects as control group. The incidence of primary headaches was assessed by a physician using a questionnaire. Variables under investigation were age, sex, type of MS, Expanded Disability Status Score (EDSS), and characteristics of headache (based on IHS). Data analysis was done using Chi-square, t-test, Fisher exact test, and logistic regression.

Results: 53.8% of MS group and 27.4% of control group had chronic headaches ($p=0.0001$). Frequency of Migraine and tension type headaches among the patients with headache in MS group were 73.1% and 26.98%, and in control group were 40.6% and 58.7% respectively. There was a statistically significant relation between Relapsing-Remitting MS and migraine headache ($p<0.001$). There was not any correlations between headache and using Interferone, MS duration, and EDSS.

Conclusion: The results of this study indicate that primary headaches, especially migraines without aura, are common in MS patients comparing to general population.

Key words: Migraine headache, tension headache, multiple sclerosis

*Corresponding author; Email: r110_ashtiani@yahoo.com

7 - Assistant professor, neurologist, Vali-e-Asr hospital, Arak University of medical sciences.

8 - Assistant professor, Neurologist, Rasoul-e-Akram hospital, Iran University of medical sciences.

9 - General practitioner, Vali-e-Asr hospital, Arak University of medical sciences.

10 - Lecturer, MSC of nutrition, Islamic Azad University of Arak.