

Roles of Melatonin in Cerebrovascular Nociceptive Control: Therapeutic Potential for Vascular Headache

Abstract

The pathogenesis of vascular headaches, especially migraine, is believed to be involved the instability of the control of trigeminal nociception, the final common pathway generating the head pain. The objectives of the present study were to determine the role of melatonin, the pineal hormone, in control of cerebral and meningeal microcirculation and its role in modulation of trigeminovascular nociception. The study comprised several experiments, both *in vitro* and *in vivo*, and several techniques were employed, including radioligand binding technique, *in vivo* fluorescent videomicroscopy, laser Doppler flowmetry, electrophysiology, etc. The results showed that melatonin receptor, especially MT1 subtype, is expressed in the intracranial vessels. Activation of this receptor leads to the constriction of intracranial vessels. In addition to its vasoconstrictive effect, our study showed that pretreatment with melatonin can prevent the intracranial vascular change in response to stimulations such as cortical spreading depression and nitric oxide donor exposure. Pretreatment with melatonin also attenuates the structural transformation of cerebral microvessels in both cortical spreading depression and nitric oxide exposure model. Corresponding effect of melatonin was observed in the neural compartment. Here, we showed that pretreatment of melatonin can diminish the trigeminal nociceptive response to cortical spreading depression and nitric oxide exposure. It also prevents the up-regulation of nitric oxide synthase expression in the trigeminovascular system. Another set of experiments indicates that melatonin can exert the anti-nociceptive effect in both thermal and chemical nociception. The study also demonstrated the interaction between melatonin and opioid system in control of nociception. Based on these evidences, we suggest that melatonin has an important role in control of trigeminovascular nociception and melatonin may be useful in term of the abortive and prophylactic treatment for vascular headaches, especially migraine.

บทบาทของเมลาโทนินในการควบคุมการเกิดความเจ็บปวดจากหลอดเลือดสมอง:

ศักยภาพในการรักษาอาการปวดศีรษะจากหลอดเลือด

บทคัดย่อ

พยาธิกำเนิดของกลุ่มอาการปวดศีรษะจากหลอดเลือด อาจเกี่ยวข้องกับความผิดปกติในการควบคุมระบบไทรเจมูโนวาสคิวลาร์ ซึ่งเป็นเส้นทางร่วมในการเกิดอาการปวดศีรษะ วัตถุประสงค์ของการศึกษาเพื่อศึกษาบทบาทของสารเมลาโทนินซึ่งเป็นฮอร์โมนจากต่อมไพเนียล ในการควบคุมการไหลเวียนของเลือดในสมองและเยื่อหุ้มสมอง และศึกษาผลของฮอร์โมนนี้ในการควบคุมระบบความปวดไทรเจมินาล การศึกษาประกอบด้วยการศึกษาทดลองทั้งประเภทการทดลองในสัตว์และการทดลองในเนื้อเยื่อ โดยใช้เทคนิคต่างๆ อาทิ การจับของสารกัมมันตรังสี การบันทึกวิถีทัศน์ผ่านกล้องฟลูออเรสเซนซ์ การวัดการไหลของเลือดในเนื้อเยื่อโดยเลเซอร์ดอปเลอร์ เทคนิคไฟฟ้าสรีรวิทยา ผลการศึกษาพบว่าหลอดเลือดสมองมีการแสดงออกของตัวรับเมลาโทนิน ชนิด เอ็มทีหนึ่ง และการกระตุ้นตัวรับนี้ส่งผลให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด ผลการศึกษายังแสดงว่าการให้เมลาโทนินสามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดสมอง เมื่อมีการกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์คอร์ติคอลสเปรดคิงดีเพรสชัน หรือการได้รับสารต้นกำเนิดของไนตริกออกไซด์ การให้เมลาโทนินยังบรรเทาการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้างจุลภาคของหลอดเลือดสมอง ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์คอร์ติคอลสเปรดคิงดีเพรสชัน หรือการได้รับสารต้นกำเนิดของไนตริกออกไซด์ การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้สอดคล้องกับผลที่เกิดขึ้นในระบบประสาท กล่าวคือเมลาโทนินสามารถยับยั้งระบบความปวดไทรเจมินาลที่กระตุ้นด้วยปรากฏการณ์คอร์ติคอลสเปรดคิงดีเพรสชัน หรือการได้รับสารต้นกำเนิดของไนตริกออกไซด์ ตลอดจนยับยั้งการแสดงออกของเอนไซม์ไนตริกออกไซด์ซินเทสในระบบไทรเจมิโนวาสคิวลาร์ การทดลองอีกส่วนหนึ่งแสดงว่าสารเมลาโทนินมีฤทธิ์บรรเทาปวดในแบบจำลองที่ใช้การกระตุ้นด้วยความร้อนหรือสารเคมี ฤทธิ์บรรเทาปวดของเมลาโทนินมีความสัมพันธ์ใกล้ชิดกับระบบควบคุมความปวดที่ใช้สารกลุ่มโอปิออยด์เปปไทด์ จากผลการศึกษาทั้งหมดคณะผู้วิจัยเสนอว่า สารเมลาโทนินมีบทบาทสำคัญในการควบคุมระบบไทรเจมิโนวาสคิวลาร์ และสารนี้น่าจะเป็นประโยชน์ในการบรรเทาอาการปวดและการลดความถี่ของอาการปวดศีรษะจากหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคปวดศีรษะไมเกรน