

Migraine and sleep. How is their relationship formed?

Nataliia Bozhenko

PhD, Associate Professor of the Department of Neurology,
Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Miroslav Bozhenko

PhD, Associate Professor of the Department of Neurology
at Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Bozhenko Olga

PhD student at the Department of Psychiatry and
Psychotherapy, Danylo Halytskyi Lviv National Medical
University

Actuality: Many patients with migraines note that sleep significantly impacts the course of their disease. Clinicians and epidemiological studies have recognized the association between migraine and sleep disorders for centuries. Nevertheless, the exact nature of this connection and the underlying mechanisms remain not fully understood.

Methods: 64 patients with migraine were examined, and the relationship between migraine attacks and sleep was evaluated. An analysis of the potential pathophysiological mechanisms that link migraine and sleep was carried out based on the analysis of publications, followed by the formulation of the main approaches regarding the possibilities of using this in daily clinical practice.

Results and Discussion: Only 31.2% of migraine sufferers were delighted with their sleep quality. Among patients with chronic migraine, only 7.7% were delighted with their sleep quality. Migraine patients noted the following sleep disturbances: insufficient duration, dissatisfaction with sleep, difficulty falling asleep, nightmares, and daytime sleepiness. 32.8% of migraine sufferers noted sleep disturbance as one of the triggers that provoke migraine attacks. Recent biochemical and neuroimaging studies have identified central nervous system structures and neurotransmitters involved in the pathophysiology of migraine, as well as important for regulating standard sleep architecture, suggesting a possible causal role in the pathogenesis of both disorders of the dysregulation of these shared networks. Dysfunction of the hypothalamus and thalamocortical networks, as well as the glymphatic system, may be the main common areas involved in the pathological mechanisms of migraine and sleep disorders. Based on the analysis, 10 points were proposed that can help in everyday clinical practice.

Conclusion: Sleep disorders and migraines are pathogenetically related and, therefore, are prevalent comorbid diseases. The current understanding of the neurobiological mechanisms underlying the comorbidity of migraine with sleep disorders still needs to be improved. However, it can be assumed that both pathogenes are based on the dysfunction of the hypothalamus and thalamocortical networks and the work of the glymphatic system. Routine assessment of the presence of complaints of sleep disturbances in patients with migraine and the use of specific pharmacological and non-pharmacological methods of treatment of sleep disturbances would be appropriate, as it may have a positive effect on reducing the burden of migraine.

Багато пацієнтів, які хворіють на мігрень, відмічають що сон має значний вплив на перебіг їхнього захворювання. Клінічний досвід демонструє, що пацієнти дуже часто повідомляють про поганий сон перед нападами мігрені та під час них, а також визначають поганий сон як

тригер мігрени.

Наявність зв'язку між мігренню та розладами сну вже століттями визнається клініцистами та епідеміологічними дослідженнями. Тим не менш, точна природа цього зв'язку, механізми, що лежать в основі залишаються не зовсім зрозумілими. Мігрень має складний і погано вивчений зв'язок зі сном. Мігрень може бути результатом порушення сну, але також порушення сну може викликати мігрень, або мігрень і порушення сну можуть бути симптомами непов'язаного захворювання, або вони можуть бути двома пов'язаними явищами зі спільними патофізіологічними механізмами [1]. Чи є зв'язки між мігренню та розладами сну результатом різних двосторонніх зв'язків, чи все таки в основі цих захворювань спільна етіологія?

Методи: Обстежено 64 пацієнти з мігренню, та оцінено взаємозв'язок між нападами мігрени і сну. Проведено аналіз потенційних патофізіологічних механізмів, які пов'язують мігрень і сон на основі аналізу публікацій в яких розглядається взаємозв'язок сну та мігрени з використанням підтверджених суб'єктивних і об'єктивних вимірювань з подальшим формулюванням основних підходів, щодо можливостей використання цього в щоденній клінічній практиці.

Результати і обговорення

Середній вік обстежених хворих на мігрень складав $32,6 \pm 5,2$ роки, з медіаною тривалості мігрени — 8 років [3; 15]. В досліджуваній групі пацієнтів було 79,7% жінок та 20,3% чоловіків. Медіана кількості нападів мігрени в місяць склала 4 [2; 7]. 20,3% хворих мали хронічну мігрень. Медіана тривалості сну становила 7 [5; 8] годин. Лише 31,2% пацієнтів були повністю задоволені своєю якістю сну. Серед хворих на хронічну мігрень лише 7,7% були повністю задоволені своєю якістю сну. Хворі на мігрень відмічали такі порушення сну: недостатню тривалість, незадоволеність сном, важкість засинання, нічні кошмари, наявність денної сонливості. 32,8% хворих на мігрень відзначали порушення сну, як один з тригерів, що провокує мігренозні напади. Не було виявлено статистично значущого зв'язку між тривалістю, порушеннями сну та інтенсивністю головного болю, наявністю аури ($p > 0,05$).

Як ми бачимо з отриманих результатів, взаємозв'язки між сном і мігренню однозначно є, і розуміння природи та різноманітності цих зв'язків можуть допомогти в щоденній клінічній практиці. Нещодавнє проспективне дослідження також продемонструвало, що порушення сну можуть спровокувати напад мігрени, передувати головному болю і є факторами ризику хронізації мігрени. Також наявність розладу сну пов'язана з більш частою і сильною мігренню і віщує гірший прогноз перебігу мігрени. Цікаво, що розлади сну, які пов'язують з мігренню, досить різноманітні, включаючи безсоння, хропіння та обструктивне апное сну, с-м неспокійних ніг, порушення циркадного ритму, нарколепсію та інші. Проте, найпоширенішим розладом сну у пацієнтів з головним болем є безсоння. Насправді більшість пацієнтів із хронічною мігренню, які звертаються за лікуванням, мають безсоння. У полісомнографічних дослідженнях люди з мігренню мають об'єктивно меншу тривалість сну та нижчий відсоток швидкого сну між приступами. Проте, проспективні актиграфічні дослідження у дорослих і дітей показують, що немає значних змін у тривалості, ефективності або якості сну в ніч до або після нападу мігрени [2].

Останні біохімічні та нейровізуалізаційні дослідження виявили структури центральної нервової системи та нейромедіатори, залучені в патофізіологію мігрени, а також важливі для регуляції нормальної архітектури сну, що свідчить про можливу причинну роль у патогенезі обох розладів дисрегуляції цих спільних нетворків. Дисфункція роботи гіпоталамуса та структур стовбура головного мозку вважаються спільними ділянками, що залучені в патологічні механізми мігрени та безсоння. Ці структури беруть участь як у фізіології сну, так і в передачі та модуляції болю та їхня дисфункціональна активність може пояснити двонаправлений зв'язок між мігренню та безсонням, що ми спостерігаємо [3]. Наявні дані свідчать про те, що діенцефальні структури та стовбур мозку є основними анатомічними

структурами, залученими до патогенезу мігрени та регуляції циклу сон-неспанья, а орексини, мелатонін, поліпептид, що активує аденілатциклазу гіпофіза, серотонін, дофамін та аденозин є найбільш вивченими молекулами щодо їх можливої ролі посередників цих відносин [4].

Тригемінальна система теж залучена в ці процеси, так як на багатьох рівнях взаємодіє з нейронними мережами, що регулюють збудження та сон. Це підкреслюється наявністю втомлюючого як продромального симптому при мігрени, що вказує на порушення гіпоталамічних мереж, яке передуює появі болю та може призводити як до нападів головного болю, так і до змін режиму сну. Можна припустити, що змінений гомеостатичний контроль ключових структур стовбура мозку та діенцефальних нейронних мереж може лежати в основі спільної етіології [5].

Частини стовбурово-кортикальних мереж, залучених до фізіології сну, часто ідентифікуються як важливі елементи в формуванні нападу мігрени. Останні відкриття щодо анатомічної локалізації (гіпоталамус як ключовий і ранній посередник у патофізіології мігрени), загальні сигнальні молекули-посередники (такі як серотонін і дофамін), а також відкриття нової системи видалення відходів ЦНС, глімфатичної системи, все це також залучене до спільної патофізіології, яка проявляється у пацієнтів з мігреною та проблемами зі сном [2]. Важливу роль відіграють таламокортикальні зміни. Роль кори в формуванні головного болю привертає значну увагу через ряд ключових факторів. Депресія кортикального поширення (ДКП) — це хвиля збудження, яка проходить по корі головного мозку і модулює тригеміноваскулярну систему, включаючи ключові ядра стовбура мозку, що беруть участь у збудженні та головному болю [12]. Фундаментальна властивість таламокортикальних кіл змінюється під час сну з утворенням сонних веретен, які перешкоджають висхідній сенсорній інформації досягати кіркових мереж, таким чином обмежуючи ноцицептивні реакції, які можуть порушити сон. Цілком імовірно, що ДКП в результаті збудження кори може впливати на формування циклів сну в таламокортикальних мережах. Це підкреслюється збільшенням тривалості nREM сну у відповідь на ДКП з підвищеними кортикальними викликаними відповідями, що проявляються як тривале спокійне неспанья. Було висунуто гіпотезу, що такі реакції, що виникають у відповідь на ДКП, можуть сприяти відновленню сну; однак будь-які пов'язані зі сном дії ДКП можуть бути результатом модуляції центрів збудження стовбура мозку [13]. Порушення очищення мозку через нещодавно описану глімфатичну систему пов'язане з ДКП, що закриває параваскулярний простір і погіршує глімфатичний потік, свідчить про участь глімфатичної системи в зміненому кірковому та ендотеліальному функціонуванні головного мозку при мігрени [14].

Щодо кіркової гіпер- або гіпозбудливості дані суперечливі. Багато хворих на мігрень сприйнятливі до зорових тригерів і мають підвищену чутливість до світла, що може бути наслідком гіперзбудливості, особливо у пацієнтів з аурую, про що свідчить зниження порогів вироблення фосфенів. Однак також повідомлялося про стани гіпозбудливості, що свідчить про порушення регуляції збудливого та гальмівного потягу кори. Подібним чином було показано, що депривація сну призводить як до гіперзбудливості, так і до зміненого балансу гальмування-полегшення в моторній корі, що свідчить про дисрегуляцію кіркових дуг. Цілком ймовірно, що ця зміна в таламокортикальних ланцюгах може спричинити схильність людей до розладів сну та головного болю, як це було припущено для сну та епілепсії. Хоча таламокортикальні мережі відіграють вирішальну роль як у головному болю, так і у сні, багато з змін можуть бути результатом змін у висхідних підкіркових системах.

Цікавий результат був отриманий в одному з досліджень. Всупереч очікуванням, інтенсивний мігренозний біль був пов'язаний із збільшенням тривалості сну. Це дозволяє припустити, що додатковий сон може сприяти усуненню дисбалансу у енергетичному обміні мозку. Передбачається, що під час сну мозок позбавляється небажаних продуктів життєдіяльності, і хронізація головного болю може бути викликана порушеннями цього процесу [6].

Зв'язок між мігреною і сном, мабуть, має циклічний характер. У той час як мігрень може порушувати сон, призводячи до частішого нападу, надлишковий сон може провокувати



мігрень. Усунення цього циклу може стати ключовим моментом у розробці майбутніх методів лікування мігрени, причому перспективною відправною точкою може стати постійний графік сну [8].

Патологічний механізм, що лежить в основі зв'язку між мігренню та безсонням, ще повністю не вивчений. Згідно з більшістю доступних досліджень, початок нападу мігрени слідує за циркадними варіаціями, з піком початку нападу мігрени рано вранці або пізно вночі [10]. Спостережувана циркадна схема початку нападу мігрени може бути пов'язана з часовим зв'язком зі стадіями швидкого руху очей (REM). Мелатонін відіграє ключову роль в ендогенних циркадних ритмах людини через світлову стимуляцію гіпоталамуса. Мелатонін регулює процеси, що впливають як на сон, так і на мігрень. Мелатонін — це повсюдно поширена молекула, яка виконує різноманітні функції. Крім того, мелатонін відіграє роль в опіоїдній системі, шляху оксиду азоту, поглинанні вільних радикалів, запаленні та антиноцицепції. Мелатонін нетоксичний і відносно безпечний. Нещодавно було показано, що екзогенний мелатонін має значний ефект при лікуванні мігрени. Крім того, він продемонстрував ефективність у лікуванні розладів сну, включаючи безсоння, розлади циркадного ритму сну та неспання, парасомнію та розлади дихання уві сні. Мелатонін впливає на циркадні ритми. Якщо ви коли-небудь помічали, що використання пристроїв уночі заважає сну, то можете подякувати за це шишкоподібній залозі, яка виділяє мелатонін. Мелатонін схожий на біологічного вампіра, який вивільняється в темряві і відступає на світлі. Він керує нашими циклами сну та неспання, також відомими як циркадні ритми. Коли ця система функціонує оптимально, ми можемо функціонувати нормально. На жаль, у людей з мігренню циркадні ритми можуть порушуватися, і вивільнення мелатоніну може сповільнюватися. Проте, оптимізуючи час вивільнення мелатоніну, ми потенційно можемо зменшити ризик нападів мігрени, викликаних порушеннями циркадного ритму [9].

У дослідженні, присвяченому особливостям сну та мігрени, опублікованому в журналі *Headache*, його автори надали вагомі докази того, що правильна гігієна сну зменшує як частоту, так і інтенсивність головного болю при мігрени. Згідно з цими висновками, 43 жінки з трансформованою мігренню отримували інструкції щодо поведінки перед сном та під час засинання або інструкції, які не містили реальних порад щодо покращення сну (контрольна група пацієнтів) на додаток до звичайної медичної допомоги. Жінки фіксували кожен випадок мігрени у спеціальних щоденниках. Наприкінці дослідження жінки, які отримували реальні інструкції щодо сну, повідомили про значне зменшення частоти та інтенсивності головного болю при мігрени.

Більшість людей проходять близько шести циклів сну з приблизно чотирма стадіями сну, плюс так звана стадія «швидкого руху очей». Найглибші стадії сну (стадії 3 та 4) необхідні для вироблення достатньої кількості серотоніну та дофаміну, які є нейромедіаторами. Обидва нейромедіатори, за наявності в мозку у достатній кількості, є запорукою гарного самопочуття і відповідного настрою, забезпечують адекватний обмін сигналами між клітинами мозку, і рівень обох цих речовин у тканинах мозку залежить від того, чи був сон достатнім. Водночас зниження рівня серотоніну та дофаміну пов'язане з поганим сном або проблемами з засинанням. Однією з причин пробудження з головним болем є те, що швидкий сон є найглибшим безпосередньо перед пробудженням. Швидкий сон провокує найсильніші напади мігрени, які зазвичай виникають через п'ять-шість годин після початку сну. А проблеми зі сном можуть зумовлювати мігрень, спричиняючи нестабільність рівня серотоніну та зниження рівня дофаміну. Антидепресанти, зокрема селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), можуть допомогти стабілізувати рівень серотоніну та блокувати розвиток мігрени. Ці лікарські засоби іноді використовують для лікування мігрени. З цією ж метою зараз використовують деякі антиконвульсанти. Вони можуть сприяти нормалізації сну, особливо при наявності тривожного розладу – стану, який достатньо часто супроводжує мігрень.

Хоча ніхто не може гарантувати, що покращення сну призведе до зменшення мігрени, існує кілька практичних способів контролювати свої проблеми зі сном. Протягом чотирьох тижнів

щодня необхідно слідкувати за особливостями сну та частотою виникнення мігрени. Використовуючи спеціальний календар або щоденник, записувати, як спали щоночі, та фіксувати у щоденнику, чи спостерігалася мігрень. Старанно вивчивши свої записи за чотири тижні, можна визначити характер проблем зі сном, які спричиняють мігрень.

Рекомендації також включають поведінкову регуляцію сну, ефективність якої продемонстровано в останніх дослідженнях а також когнітивно-поведінкову терапію (КПТ). Немає емпіричних доказів того, що корекція сну повинна відстрочити або замінити звичайне лікування головного болю. Швидше, управління сном є доповненням до стандартної терапії мігрени [11].

Перед тим, як лягати спати, слід забезпечити умови, необхідні для повноцінного відпочинку: вимкнути світло, телевизор і комп'ютер. Обмежити прийом кофеїну, особливо в другій половині дня. Спробувати регулярно робити фізичні вправи вранці або вдень (але не безпосередньо перед сном, бо фізичне навантаження може діяти як сильний збудник). Вечеряти варто щонайменше за три години до того, як лягати спати. Деякі фахівці рекомендують споживати перед сном продукти харчування з високим вмістом вуглеводів, наприклад, крупи та молоко, або булочку, що сприятиме засинанню завдяки підвищенню рівня серотоніну.

В таблиці 1 представлено можливості імплікації в клінічну практику наявної на сьогодні наукової інформації про взаємозв'язок між сном і мігренню.

Табл. 1

10 аспектів щодо сну і мігрени, які слід враховувати в клінічній практиці	
1	Пацієнтам з мігренню слід робити скринінг щодо якості сну
2	Дисфункція роботи гіпоталамуса та стовбурово-кортикальних мереж а також глімфатична система можуть бути основними спільними ділянками, що залучені в патологічні механізми мігрени та порушеннях сну.
3	Порушення сну є досить частим тригером мігренозних нападів
4	Мігренозні напади, які виникають з пробудженням часто погано реагують на абортивне лікування, тому їх попередження є важливим напрямком терапії
5	Хронічна мігрень має тісний взаємозв'язок з безсонням, тривогою та депресією
6	Препарати з груп антидепресантів, антиконвульсантів можуть мати вплив і на мігрень, і на сон і на супутні тривогу і депресію
7	Мелатонін є сполукою, що ймовірно відіграє важливу роль в патофізіології порушень сну і мігрени
8	Ведення щоденників головного болю і сну можуть покращити розуміння взаємозв'язку між станами та зробити терапію більш персоналізованою
9	Покращення якості сну не замінює стандартну терапію мігрени, а є лише доповненням до неї
10	Поведінкова регуляція сну може позитивно повпливати і на сон і на мігрень

Висновок: Зв'язок між хронізацією мігрени та якістю сну є двонаправленим. Невідновний сон і труднощі з функціонуванням наступного дня є серйозними проблемами для мільйонів людей

з мігренню. Супутні захворювання, що супроводжуються частими нападами мігрені, можуть погіршувати якість сну. Хоча дезадаптивний больовий процес погіршує сон, погана якість сну також негативно впливає на біль при мігрені. Порушення сну, при якому частішають напади мігрені, спричиняє погіршення якості життя, втрату робочої сили та економічний тягар. Безсоння та мігрень пов'язані між собою патогенетично і тому є дуже поширеними коморбідними захворюваннями. Сучасне розуміння нейробіологічних механізмів, що лежать в основі коморбідності мігрені із розладами сну, все ще є досить обмеженим, проте можна припустити, що в основі патогенезу обох проявляється дисфункція роботи гіпоталамуса та стовбурово-кортикальних мереж, а також робота глімфатичної системи. Пацієнти з мігренню мають підвищений ризик розвитку безсоння, а безсоння є фактором ризику виникнення мігрені. Рутинна оцінка наявності скарг на безсоння у пацієнтів з мігренню та застосування специфічних фармакологічних і немедикаментозних методів лікування безсоння буде доцільним, оскільки може позитивно повпливати на зменшення тягара мігрені.

References

1. Dodick DW, Eross EJ, Parish JM, Silber M. Clinical, anatomical, and physiologic relationship between sleep and headache. *Headache*. 2003;43:282-292. doi: 10.1046/j.1526-4610.2003.03055.x. - DOI - PubMed
2. Vgontzas A, Pavlović J, Bertisch S. Sleep Symptoms and Disorders in Episodic Migraine: Assessment and Management. *Curr Pain Headache Rep*. 2023 Oct;27(10):511-520. doi: 10.1007/s11916-023-01160-z. Epub 2023 Sep 4. PMID: 37665530.
3. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, Filimonova T, Gai A, Glazyrina T, Hubalek IA, Marchenko Y, Overeem LH, Piroso S, Tkachev A, Martelletti P, Sacco S; European Headache Federation School of Advanced Studies (EHF-SAS). Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain*. 2020 Oct 27;21(1):126. doi: 10.1186/s10194-020-01192-5. PMID: 33109076; PMCID: PMC7590682.
4. Holland PR, Barloese M, Fahrenkrug J. PACAP in hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythm: importance for headache. *J Headache Pain*. 2018;19:20. doi: 10.1186/s10194-018-0844-4. - DOI - PMC - PubMed
5. Cevoli S, Giannini G, Favoni V, Pierangeli G, Cortelli P. Migraine and sleep disorders. *Neurol Sci*. 2012 May;33 Suppl 1:S43-6. doi: 10.1007/s10072-012-1030-0. PMID: 22644169.]
6. Brennan KC, Charles A. Sleep and headache. *Semin Neurol*. 2009 Sep;29(4):406-18. doi: 10.1055/s-0029-1237113. Epub 2009 Sep 9. PMID: 19742415; PMCID: PMC5605773.
7. Waliszewska-Prosół M, Nowakowska-Kotas M, Chojdak-Łukasiewicz J, Budrewicz S. Migraine and Sleep-An Unexplained Association? *Int J Mol Sci*. 2021 May 24;22(11):5539. doi: 10.3390/ijms22115539. PMID: 34073933; PMCID: PMC8197397.
8. Dollander M. Etiologies de l'insomnie chez l'adulte [Etiology of adult insomnia]. *Encephale*. 2002 Nov-Dec;28(6 Pt 1):493-502. French. PMID: 12506261.]
9. Song TJ, Kim BS, Chu MK. Therapeutic role of melatonin in migraine prophylaxis: Is there a link between sleep and migraine? *Prog Brain Res*. 2020;255:343-369. doi: 10.1016/bs.pbr.2020.05.014. Epub 2020 Jun 10. PMID: 33008513
10. Baksa D, Gecse K, Kumar S, Toth Z, Gal Z, Gonda X et al (2019) Circadian variation of migraine attack onset: a review of clinical studies. *Biomed Res Int* 2019:4616417
11. Rains JC. Sleep and Migraine: Assessment and Treatment of Comorbid Sleep Disorders. *Headache*. 2018 Jul;58(7):1074-1091. doi: 10.1111/head.13357. Epub 2018 Aug 10. PMID: 30095163.
12. Mathew AA, Panonnummal R. Cortical spreading depression: culprits and mechanisms. *Exp Brain Res*. 2022;240(3):733-749. doi:10.1007/s00221-022-06307-9
13. Yousef Yengej D, Nwaobi SE, Ferando I, Kechechyan G, Charles A, Faas GC. Different characteristics of cortical spreading depression in the sleep and wake states. *Headache*. 2022;62(5):577-587. doi:10.1111/head.14300
14. Schain AJ, Melo-Carrillo A, Strassman AM, Burstein R. Cortical Spreading Depression Closes Paravascular Space and Impairs Glymphatic Flow: Implications for Migraine



Headache. J Neurosci. 2017;37(11):2904-2915. doi:10.1523/JNEUROSCI.3390-16.2017