

Ошибки и заблуждения в понимании мигрени: от истоков к современности

Г.Р. Табеева,

д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии (grtabeeva@gmail.com).
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет), 119021, Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 1.

В статье представлены некоторые известные факты из истории изучения мигрени, которые прошли разные пути трактовки и интерпретации. Эти факты являются блестящим примером важности клинических наблюдений в прогрессе понимания одного из древнейших заболеваний человека. Мигрень является уникальным расстройством, которое имеет множество описаний в виде текстов, изображений, рисунков. Наличие мигрени у знаменитых личностей дает необыкновенно богатый материал для изучения биографических записей. Часто мигрень используется в литературных произведениях как дополнительный прием создания литературного или драматического образа. Многообразие и эмоциональная насыщенность переживаний мигрени явились основанием появления многочисленных метафорических терминов, прочно вошедших, в том числе, в медицинскую литературу. Весь богатый опыт истории изучения мигрени показывает непреходящую ценность клинического познания этого заболевания.

Ключевые слова: мигрень, история заболевания, эмпирические наблюдения, диагностические критерии.

Mistakes and misconceptions in understanding migraines: from the origins to the present

G.R. Tabeeva,

Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Nervous Diseases and Neurosurgery
(grtabeeva@gmail.com).

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation
(Sechenov University), 119021, Moscow, Rossolimo str., 11, b. 1.

The article presents some well-known facts from the history of the study of migraine, which have gone through different ways of interpretation and interpretation. These facts are a brilliant example of the importance of clinical observations in the progress of understanding one of the oldest human diseases. Migraine is a unique disorder that has many descriptions in the form of texts, images, drawings. The presence of migraines in famous personalities provides an unusually rich material for the study of biographical records. Migraine is often used in literary works as an additional technique for creating a literary or dramatic image. The diversity and emotional intensity of migraine experiences were the basis for the appearance of numerous metaphorical terms that have become firmly established, including in the medical literature. All the rich experience of the history of the study of migraine shows the enduring value of clinical knowledge of this disease.

Keywords: migraine, medical history, empirical observations, diagnostic criteria.

Введение

Мигрень — одно из древнейших заболеваний, известных человечеству, первые упоминания о котором были найдены в Греции и Месопотамии [1]. Однако, заслуга в открытии мигрени принадлежит греческому врачу Аретею из Каппадокии, который во втором веке н.э.

описал односторонние головные боли, типичные для мигрени, а также связанную с ними рвоту и бессимптомные промежутки времени между приступами [2]. Сам термин «мигрень» происходит от латинского слова «гемикрания», который был впервые использован Галеном и позже, в XI веке, трансформировался в современный термин «мигрень» [4].

Вся более чем тысячелетняя история изучения мигрени представляет собой сложное переплетение постоянно пополняющегося эмпирического материала и многочисленных попыток экспериментального подтверждения существующих концепций о причинах, закономерностях возникновения мигренозных головных болей и ассоциированных с ними симптомов, а также возможных способах ее лечения. Это был длинный путь развития «по спирали» от клинических наблюдений, описаний собственного опыта (текстовых сообщений, рисунков, попыток терапевтических интервенций) до различного уровня экспериментальных исследований, «от ошибок и заблуждений к достижениям и прогрессу».

При всей кажущейся простоте постановки диагноза мигрени, который, как известно, основывается исключительно на хорошо известных клинических критериях, специалисты в этой области единодушно подчеркивают, что на сегодняшний день мы еще очень далеки от понимания многообразия и сути этого заболевания. Известный британский невролог и нейропсихолог Оливер Сакс (1933–2015) в предисловии к первому изданию своей знаменитой книги «Мигрень» пишет: «Наблюдая своего первого пациента с мигренью, я полагал поначалу, что мигрень — это особая форма головной боли — не больше и не меньше. Столкнувшись с многими пациентами, страдавшими мигренью, я начал понимать, что головная боль никогда не бывает единственным симптомом этой болезни. Потом до меня дошло, что головная боль вообще не является обязательным симптомом мигрени. ...После того, как мне пришлось работать с тысячами больных мигренью, я понял, что это заболевание имеет свой неповторимый смысл» [5]. Сложность понимания мигрени, как хронического расстройства с длительным течением и часто высоким уровнем дезадаптации пациента кроется в многофакторности ее природы со сложными взаимоотношениями генетических, психологических, эмоционально-личностных и нейробиологических факторов.

В этой статье представлены некоторые известные факты из истории изучения мигрени, которые, с одной стороны, прошли разные пути их трактовки и интерпретации, а с другой, являются блестящим примером, демонстрирующим значение клинических наблюдений в прогрессе понимания «что такое мигрень».

От эрготизма к специфическому лечению мигрени

История открытия и создания первых специфических антимигренозных препаратов насчитывает более двухсот лет. В средневековой Европе во время массовых паломничеств наблюдались загадочные эпидемические вспышки, в результате которых тысячи людей погибли или навсегда остались инвалидами. Болезнь, которая получила название «огонь святого Антония» [6], часто осложнялась гангреней конечностей. Причина заболевания не была установлена до 1695 года, когда стало понятно, что она связана с употреблением в пищу муки, зараженной грибком *Claviceps purpurea*. Примечательно, что несмотря на агрессивные и смертельные симптомы отравлений, начиная с 1500-х годов и на протяжении столетий спорынья использовалась акушерками для ускорения затяжных родов [7]. Необычные фармакологические свойства спорыньи *Claviceps purpurea*, вызывающие эрготизм, тем не менее, нашли свое применение в медицине, что подчеркивает оправданность классического постулата «*sola dosis facit venenum*».

Эрготамин — один из алкалоидов спорыньи — был выделен в 1918 г. и было обнаружено, что он обладает симпатолитической активностью [4]. Его введение для лечения мигрени в 1926 г. было основано на убеждении, что мигрень вызывается повышенной симпатической активностью [8]. В 1938 г. Graham J.R. и Wolff H.G. пришли к выводу, что эффективность эрготамина, вероятно, вызвана вазоконстрикцией экстракраниальных сосудов [9]. Впоследствии, в 1945 г., дигидроэрготамин был введен в практику терапии мигрени как более сильное симпатолитическое средство, чем эрготамин [10]. Вазоконстрикторная активность алкалоидов спорыньи рассматривалась как основной механизм их противоболевого эффекта при мигрени. Несмотря на это «заблуждение» эксперименты с различными алкалоидами продолжались (позже стало понятно их влияние на нейрогенное воспаление [11]) и послужили экспериментальной базой для создания современных классов антимигренозных средств [12]. Алкалоиды спорыньи имеют комплексные механизмы действия, которые включают взаимодействие с различными типами рецепторов. Так, эрготамин в низких терапевтических

концентрациях действует как агонист α -адренорецепторов, 5-НТ (особенно 5-НТ^B и 5-НТ^D) и допаминовых D-рецепторов [12]. Последующая серия экспериментальных работ по разработке более селективных препаратов привела к созданию суматриптана, который в значительно большей степени проявлял селективность в отношении 5-НТ¹ рецепторов. Он не активировал рецепторы 5-НТ²–5-НТ⁷ типов, и, более того, внутри 5-НТ¹ он активен в отношении 5-НТ^{1B}, 5-НТ^{1D} и 5-НТ^{1F} рецепторов [12].

Эти работы явились революцией в лечении приступа мигрени и основанием для создания целого класса специфических антимигренозных фармакологических средств. Много экспериментальных работ было выполнено в последующем, при использовании этих средств как инструмента для лучшего понимания механизмов мигрени. Триптанов и сейчас рассматриваются как «золотой стандарт» в лечении приступа мигрени. Тем не менее, история этих открытий продолжается и в последние годы создано еще два класса новых средств для купирования приступов мигрени: высокоселективные агонисты 5-НТ^{1F} рецепторов — дитаны и антагонисты кальцитонин-ген-родственного пептида (КГРП) [англ. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)] — гепанты [13], которые прошли III фазу клинических исследований и начали внедряться в клиническую практику.

Что такое аура и значение личного опыта исследователя

Одним из наиболее дискуссионных аспектов мигрени является феномен ауры, однако современное понимание ее существа и механизмов проделало необычный длительный путь блестящих клинических наблюдений, сделанных медиками на основе собственных переживаний этого удивительного феномена.

17 февраля 1870 г. королевский астроном Джордж Биддель Эйри зачитал собравшимся членам Лондонского королевского общества доклад, написанный его сыном, доктором Губертом Эйри [4]. Впоследствии Губерт Эйри опубликовал статью «Об отдельной форме транзиторной гемиопсии» (неологизм, означающий «половинчатое зрение») в «Philosophical Transactions of the Society» [14]. Благодаря поддержке современников, таких как Джордж

Ливинг, Питер Уоллворк Лэтем, Уильям Гауэрс, эта статья стала считаться архетипом и первым англоязычным описанием зрительной ауры мигрени. В своей статье Губерт Эйри (1870) представил краткий обзор предыдущих описаний гемиопсии, в том числе, несколько опубликованных исследователями собственных наблюдений. Хотя Губерт Эйри не был известным врачом, и он не использовал термин «аура», значение этой работы для описания феномена ауры связано, по меньшей мере, с тремя обстоятельствами: во-первых (и это, возможно, главное) с иллюстрациями, которые детально описывали зрительные иллюзии; во-вторых, с характерными терминами, которые впоследствии получили широкое признание среди исследователей, и в-третьих, с предположением возможной связи этих явлений с мигренозными головными болями, что было поддержано Уильямом Гауэрсом и многими другими неврологами [18]. Губерт Эйри кроме термина «гемиопсия» ввел впервые термин «тейхопсия» («видение крепостной стены»), основываясь на упоминаниях явления «фортификационного спектра» в статье 1778 г. врача Джона Фотергилла [15]. С 1880-х годов термин «тейхопсия» начал появляться в описании мигрени в медицинских учебниках [16], а Уильям Гауэрс в своем знаменитом «Руководстве по нервным заболеваниям» в главе по мигрени ссылается на материалы работы Губерта Эйри, дополняя их собственными наблюдениями [17].

Эти описания, между тем, длительное время не давали возможности трактовать происхождение зрительных феноменов при мигрени. Знаменательным явилось еще одно наблюдение, представленное физиологом-исследователем в области офтальмологии Лэшли К.С., который сам испытывал схожие зрительные расстройства и в 1941 г. изобразил ретинопическую карту зрительных иллюзий мигренозной ауры [18]. Но одно важное обстоятельство делает его наблюдение бесценным: он подсчитал, что скорость распространения этого феномена в зрительном поле составляет 3 мм/мин [18]. Он также предположил, что эти явления представляют собой, в первую очередь, нейрогенный процесс и обусловлены преходящим интенсивным возбуждением нейронов зрительной коры, за которым следует драматическая волна торможения их активности [18].

В 1944 г. бразильский нейрофизиолог Аристидес Леао в эксперименте на кроликах зарегистрировал ЭЭГ-феномен волны деполяризации, медленно продвигающейся в затылочной коре в вентральном направлении, которая была обозначена, как распространяющаяся корковая депрессия (РКД) [19]. Примечательно, что в своих первых исследованиях Аристидес Леао не пытался рассчитать скорость РКД, что было сделано значительно позднее. На основе нескольких схожих экспериментов было продемонстрировано, что скорость ее распространения составляет 3 мм/мин [20]. Это закономерно привело к предположению, что РКД может быть механизмом инициации и распространения симптомов ауры мигрени [20] и стимулировало целую серию экспериментальных исследований в этой области, подтвердивших не только жизнеспособность этой концепции ауры мигрени [21, 22], но и продемонстрировавших универсальность этого феномена для многих неврологических заболеваний [23–25].

Болезнь Чарльза Дарвина: загадочный диагноз или история с продолжением

История мигрени связана, по крайней мере, с двумя представителями известной династии Дарвинов, которые не только занимались исследованиями, но и сами, как предполагают, познали проявления головной боли на собственном опыте. Эразм Дарвин (1731–1802), врач и дед натуралиста Чарльза Дарвина, основателя эволюционной биологии и «Происхождения видов», известен как автор основополагающего труда «Зоономия или Закон жизни» (1794), который был переведен на основные европейские языки [26]. Известно, что он изобрел несколько электрических машин, а также ротационную кушетку [27], с помощью которой изучал влияние центрифугирования на мозг и пытался использовать это в клинических целях. Эразм Дарвин был приверженцем сосудистой теории мигрени Томаса Уиллиса, который предполагал, что головные боли вызываются расширением кровеносных сосудов [28]. В конце 1770-х годов Эразм Дарвин, полагая, что головные боли при мигрени ассоциированы с вазодилатацией церебральных сосудов и «переполнением кровью» головного мозга,

предложил способ лечения центрифугированием, то есть вращением пациента в центрифуге, чтобы направить кровь от головы к ногам и снять «отек» головного мозга. Эти представления были позже раскритикованы и метод не нашел своего применения, в том числе, в связи с распространением представлений о ведущей роли нейрогенных факторов в происхождении мигрени [29]. Многие идеи Эразма Дарвина через полвека стал пропагандировать его внук и эти труды, по собственным утверждениям Чарльза Дарвина, помогали ему отстаивать эволюционные взгляды. Но интерес к личности Чарльза Дарвина в контексте изучения мигрени кроется в его собственной болезни.

Чарльз Дарвин (1809–1882) на протяжении всей взрослой жизни его преследовали повторяющиеся головные боли, выводящие его из строя, и современные исследователи длительное время предполагали, что он страдал типичной мигренью [30]. Есть веские доказательства, что головные боли мучили Чарльза Дарвина на протяжении многих лет и этими переживаниями он делился с другими в своих письмах и дневниках, анализируя которые, Фридман А.П. в своей статье о головной боли указывает, что, скорее всего, он страдал мигренью [31]. Мигрень у Дарвина, по-видимому, началась, когда ему было около двадцати лет. Есть много тому свидетельств, в том числе, личные записи Чарльза Дарвина о периодах плохого самочувствия во время знаменитого путешествия на корабле «Бигль»: «...3 и 4 октября. Эти два дня я был прикован к постели из-за головной боли» [32]. Имеются личные заметки Чарльза Дарвина, в которых он накануне свадьбы писал своей невесте Эмме Веджвуд: «Мои последние два дня в Лондоне были крайне тяжелые из-за сильной головной боли, которая продолжалась два дня и две ночи, так что я сомневался, смогу ли я дойти до алтаря» [31]. В этих и других письмах он неоднократно подчеркивал не только тяжесть собственно головной боли, но ее способность менять мышление, подавлять волю и вызывать грубое нарушение деятельности. Например, когда умер его отец, ему стало так плохо, что он фактически не присутствовал на похоронах и впоследствии даже отказался выступать душеприказчиком своего отца.

Между тем, на протяжении своей жизни Чарльз Дарвин помимо тяжелых головных

более страдал множеством разнообразных расстройств, происхождение которых многие годы обсуждается исследователями и биографами. Дарвин умер в возрасте 73 лет через несколько недель после сердечного приступа весной 1882 года. При его жизни он был неоднократно консультирован ведущими специалистами его времени, которые выражали различные мнения относительно природы его заболевания. Многочисленные попытки прояснить диагноз предпринимались и на основании анализа писем и многочисленных врачебных записей, которые, однако, носили крайне противоречивый характер.

Природа этой болезни была предметом спекуляций и споров еще при жизни Дарвина, а за 140-летний период после его смерти в письмах, статьях и нескольких книгах предлагалось множество суждений относительно диагнозов, ни один из которых не объяснял все многообразие проявлений его заболевания [4]. Среди 40 наиболее часто обсуждаемых диагнозов упоминаются: ипохондрия, аномалия рефракции, депрессия, отравление мышьяком, Эдипов комплекс, аллергия на голубей, семейный психоз, хронический бруцеллез, синдром раздраженного кишечника, хроническая усталость / фибромиалгия, непереносимость лактозы, синдром циклической рвоты, хроническая тревожность, болезнь Шагаса и многое другое [33, 34].

Некоторые симптомы болезни Дарвина, хотя и незначительные, были зарегистрированы у него уже в возрасте 16 лет. Как писал сам Дарвин в письмах, он испытывал изнуряющие приступы неукротимой рвоты, которые продолжались длительный период времени, из-за чего он не мог наблюдать хирургические процедуры (например, когда он присутствовал при рождении своего первого сына Уильяма или наблюдал, как его сыну Джорджу удаляли зубы под хлороформом [35, 36]. Наряду с этим, еще во время обучения в Кембридже у него была экзема (атопический дерматит) лица и рук и, как минимум, два эпизода тяжелой летаргии [37]. Во время своего путешествия на «Бигле» Дарвин часто отмечал сердцебиение и боль в области сердца и на протяжении всего путешествия он страдал от морской болезни, которая усиливалась со временем [37]. После 1839 г. болезнь прогрессировала, с учащением приступов тошноты, позывов

на рвоту, рвоты и метеоризма. После переезда семьи из Лондона в Даун наряду с предыдущими симптомами Дарвин часто отмечал приступы паники, к повторяющимся головным болям и учащенному сердцебиению добавились боли в животе, потливость, головокружение, дрожь, обмороки и нарушения зрения. Временами его вялость была такой глубокой, что он мог только лежать. В более поздний период жизни у него отмечались повторные эпизоды потери памяти, неспособности говорить и частичного паралича. Примечательно, что в письмах Дарвин, размышляя о своем заболевании, высказывал мысль о возможном наследственном характере заболевания [37].

Анализируя эти проявления в совокупности, а также в контексте изучения характера заболеваний родственников Чарльза Дарвина, было высказано предположение о возможном MELAS-синдроме (митохондриальная энцефалопатия с лактат-ацидозом и инсультоподобными эпизодами). Эта версия объясняет не только симптомы прижизненной болезни Дарвина, но и позволяет рассматривать странные болезни старшего брата Дарвина, Эразмуса Алвея Дарвина (1804–1881), их матери Сюзанны (1765–1817) и ее младшего брата Тома Веджвуда (1771–1805). Самая младшая сестра этого поколения, Мэри Энн (1778–1786), была невысокого роста, физически и умственно отсталой, страдала приступами корковой слепоты [38]. Она умерла в возрасте 8 лет от состояния, которое имело все признаки синдрома MELAS. Сара (1734–1815), бабушка Чарльза Дарвина по материнской линии, и его прабабушка Сьюзан Ирлам (1703–1760) также страдали длительным хроническим заболеванием со схожими симптомами [41]. Дарвин женился на Эмме Веджвуд (1808–1896), дочери младшего брата его матери, в 1839 г., таким образом, он и его жена были двоюродными братом и сестрой.

Многочисленные данные подтверждают возможность специфического воздействия инбридинга на потомство Чарльза Дарвина [39]. Трое из десяти детей Дарвина умерли в детстве (или младенчестве): Анна Элизабет (1841–1851), Мэри Элеонора (1842–1842) и Чарльз Уоринг (1856–1858). По сравнению с детской смертностью некровного потомства Дарвинов-Веджвудов, которая составляла 9,34 %, детская смертность детей

Чарльза Дарвина (30 %) была высокой. Эмпирические данные показывают, что инбридинг является важным фактором риска восприимчивости к инфекционным заболеваниям. Известно, что Анна Элизабет умерла от диссеминированного (милиарного) туберкулеза, а Чарльз Уоринг — от скарлатины [40]. Многие, в том числе и сам Дарвин, полагали, что они унаследовали свои болезни от отца. На самом деле Дарвин неоднократно сообщал в нескольких письмах своему троюродному брату Уильяму Дарвину Фоксу и другим, что его собственное плохое здоровье заставило его опасаться, что его дети могли унаследовать его проблемы со здоровьем [37]. Что касается влияния инбридинга на фертильность, было высказано предположение, что необъяснимое бесплодие троих детей Дарвина, которые были в браке длительное время (Эразма, Генриетты и Леонарда), могло быть вызвано повышенной гомозиготностью по рецессивным аутосомным мейотическим мутациям. Кроме возможного влияния инбридинга на репродуктивную способность детей Чарльза Дарвина, необходимо учитывать, что инбридинг может влиять на широкий спектр признаков. Согласно принципам популяционной генетики, первичным эффектом кровного родства является увеличение гомозиготности генома у инбредного потомства и влияния инбридинга на заболеваемость редкими рецессивными расстройствами у потомства от кровнородственных браков, причем в большинстве случаев дефекты связаны с аутосомно-рецессивными заболеваниями [41]. Кроме того, было показано, что инбридинг влияет на значительное число многофакторных или сложных заболеваний, таких как гипертония, ишемическая болезнь сердца, инсульт, рак, униполярная / биполярная депрессия, астма, подагра и пептическая

язва, и, как упоминалось выше, инбридинг повышает восприимчивость к инфекционным заболеваниям [42]. Поэтому было бы интересно изучить проблемы со здоровьем, от которых страдали десять детей Чарльза Дарвина, поскольку некоторые проблемы могут быть связаны с кровным родством родителей, тогда как некоторые другие могли быть унаследованы непосредственно от отца. С клинической точки зрения предположение о возможном синдроме MELAS у Чарльза Дарвина кажется весьма возможным, что, однако требует дальнейшего изучения.

Заключение

История изучения мигрени насыщена многочисленными примерами, демонстрирующими, как детальные клинические описания и наблюдения могут в ряде случаев приводить к ошибочным заключениям, но также представляют собой богатый эмпирический материал, анализ которого в совокупности позволяет уловить тонкие закономерности развития заболевания. Мигрень в этом контексте является уникальным расстройством, которое имеет множество описаний в виде текстов, изображений, рисунков. Наличие мигрени у знаменитых личностей дает необыкновенно богатый материал для изучения биографических записей. Часто мигрень используется в литературных произведениях как дополнительный прием создания литературного или драматического образа. Многообразие и эмоциональная насыщенность переживаний мигрени явились основанием появления многочисленных метафорических терминов, прочно вошедших, в том числе, в медицинскую литературу. Весь этот богатый опыт истории изучения мигрени показывает непреходящую ценность клинического познания этого заболевания.

Литература

1. Souza WPO, Sousa-Santos PM, Silva-Néto RP. A Historical Review of Headaches: Who First Described Them and When did This Occur? *Headache*. 2020 Sep;60(8):1535-1541. doi: 10.1111/head.13906.
2. Aretaeus. *The Extant Works of Aretaeus the Cappadocian*. Translated by Adams F. London: Sydenham Society. 1856.
3. Magiorkinis E, Diamantis A, Mitsikostas D-D, et al. Headaches in antiquity and during the early scientific era. *J Neurol*. 2009;256:1215-1220.
4. Pearce JM. Historical aspects of migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49:1097-1103.
5. Сакс Оливер. Мигрень. Пер с англ. А. Анваера. – Москва: Изд АСТ, 2021:544с.
6. Куцик Р.В., Сузук Б.М. Спорынья (маточные рожки) – *Claviceps purpurea* (Fries) Tulasne. *Провизор*, 2002;12:1-9.
7. Табеева Г.Р. Специфическое лечение мигрени: история одного триптана. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2007, №5, с. 75-78.
8. Maier HW. L'ergotamine inhibiteur du sympathique etude en clinique, comme moyen d'exploration et comme agent therapeutique. *Rev Neurol*. 1926;33:1104-1108.
9. Graham JR, Wolff HG. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry*. 1938;39:737-763.

10. Horton BT, Peters GA, Blumenthal LS. A new product in the treatment of migraine: a preliminary report. *Mayo Clin Proc.* 1945;20:241–248.
11. Markowitz S, Saito K, Moskowitz MA. Neurogenically mediated plasma extravasation in dura mater: effect of ergot alkaloids. A possible mechanism of action in vascular headache. *Cephalalgia.* 1988;8:83–91.
12. Tfelt-Hansen PC. Triptans and ergot alkaloids in the acute treatment of migraine: similarities and differences. *Expert Rev Neurother.* 2013 Sep;13(9):961-3. doi: 10.1586/14737175.2013.832851.
13. de Vries T, Villalón CM, MaassenVanDenBrink A. Pharmacological treatment of migraine: CGRP and 5-HT beyond the triptans. *Pharmacol Ther.* 2020 Jul;211:107528. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107528.
14. Airy, H. On a Distinct Form of Transient Hemiopsia. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 1870, 160, 247–264.
15. Weatherall MW. From “Transient Hemiopsia” to Migraine Aura. *Vision (Basel).* 2021 Nov 5;5(4):54. doi: 10.3390/vision5040054.
16. Zehentbauer, J.Y. Scintillating Scotoma. Migraine, Aura, and Perception in European Literature, 1860–1900. Ph.D. Thesis, The University of Western Ontario, London, ON, Canada, 2015; p. 2694.
17. Gowers, W.R. A Manual of Diseases of the Nervous System; J. & A. Churchill: London, UK, 1886.
18. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotoma of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941; 42:259–64.
19. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:159–390.
20. Bures J, Buresova O, Krivanek J. The mechanisms and applications of Leao spreading depression of electroencephalographic activity. New York: Academic Press 1974.
21. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9:344–52.
22. Lai J, Dilli E. Migraine Aura: Updates in Pathophysiology and Management. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2020 May 19;20(6):17. doi: 10.1007/s11910-020-01037-3.
23. Fabricius M, Fuhr S, Bhatia R, Boutelle M, Hashemi P, Strong AJ et al. Cortical spreading depression and periinfarct depolarization in acutely injured human cerebral cortex. *Brain* 2006; 129:778–90.
24. Fabricius M, Fuhr S, Willumsen L, Dreier JP, Bhatia R, Boutelle MG et al. Association of seizures with cortical spreading depression and peri-infarct depolarisation in the acutely injured human brain. *Clin Neurophysiol* 2008; 119:1973–84.
25. Dohmen C, Sakowitz OW, Fabricius M, Bosche B, Reithmeier T, Ernestus RI et al. Spreading depolarizations occur in human ischemic stroke with high incidence. *Ann Neurol* 2008; 63:720.
26. Gardner-Thorpe C, Pearn J. Erasmus Darwin (1731-1802): neurologist. *Neurology.* 2006 Jun 27;66(12):1913-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000223947.28220.f5.
27. KUNKLE EC, LUND DW, MAHER PJ. Studies on headache; analysis of vascular mechanisms in headache by use of the human centrifuge, with observations on pain perception under increased positive G. *Arch Neurol Psychiatry.* 1948 Sep;60(3):253-69.
28. Isler H. Thomas Willis' chapters on headache of 1672. *Headache.* 1986;26:95–98.
29. E. Liveing (1873). On megrim, sick-headache and some allied disorders: a contribution to the pathology of nerve-storms. London: J. and A. Churchill, New Burlington Street.
30. Jones JM. Great pains: famous people with headaches. *Cephalalgia* 1999; 19:627–30.
31. Friedman AP. The headache in history, literature, and legend. *Bull N Y Acad Med.* 1972 May;48(4):661-81. PMID: 4556005; PMCID: PMC1806702.
32. Darwin Charles. The voyage of the Beagle. New York: PF Collier and Son, 1909. Text released to the public domain September 1993 (WWW document). URL <http://www.biologie.uni-hamburg.de>
33. Hayman J, Finsterer J. Diagnoses for Charles Darwin's Illness: A Wealth of Inaccurate Differential Diagnoses. *Cureus.* 2022 Nov 30;14(11):e32065. doi: 10.7759/cureus.32065.
34. Goldstein JH: Darwin, Chagas', mind, and body . *Perspect Biol Med.* 1989, 32:586-601. 10.1353/pbm.1989.0038
35. Darwin Correspondence Project, “Letter no. 572” . (1840). Accessed: December 3, 2021: <https://www.darwinproject.ac.uk/letter/?docId=letters/DCP-LETT-572.xml>.
36. Darwin Correspondence Project, “Letter no. 3101” . (1861). Accessed: December 4, 2021: <https://www.darwinproject.ac.uk/letter/?docId=letters/DCP-LETT-3101.xml>
37. Darwin CR: The autobiography of Charles Darwin 1809-1882. Barlow N (ed): Collins, London; 1958.
38. Wedgwood B, Wedgwood H. 1980. The Wedgwood Circle 1730–1897. London: Macmillan Publishing Co.
39. Berra TM, Álvarez G, Ceballos FC. Was the Darwin/ Wedgwood dynasty adversely affected by consanguinity? *BioScience* 2010;60: 376–383.
40. Lyons EJ, Frodsham AJ, Zhang L, Hill AV, Amos W. Consanguinity and susceptibility to infectious diseases in humans. *Biology Letters* 2009;5: 574–576.
41. Hamamy H, Antonarakis SE, Cavalli-Sforza LL, Temtamy S, Romeo G, Kate LP, Bennett RL, Shaw A, Megarbane A, van Duijn C, Bathija H, Fokstuen S, Engel E, Zlotogora J, Dermitzakis E, Bottani A, Dahoun S, Morris MA, Arsenault S, Aglan MS, Ajaz M, Alkalamchi A, Alnaqeb D, Alwasiyah MK, Anwer N, Awwad R, Bonnefin M, Corry P, Gwanmesia L, Karbani GA, Mostafavi M, Pippucci T, Ranza-Boscardin E, Reversade B, Sharif SM, Teeuw ME, Bittles AH. 2011. Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva International Consanguinity Workshop Report. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics* 13: 841–847.
42. Rudan I, Campbell H, Carothers AD, Hastie ND, Wright AF. 2006. Contribution of consanguinity to polygenic and multifactorial diseases. *Nature Genetics* 38: 1224–1225.