

- DE GIACOMO.—Boll. Soc. Ital. Biol. Speriment., 5, 5, 1930.  
 BUSCAINO, V. M.—Riv. Pat. Nerv. e Ment., 27, 178, 1922.  
 BUSCAINO, V. M.—Ibid., 28, 437, 1923.  
 BUSCAINO, V. M.—Acta Neurol., 504. Nápoles, 1951.  
 BUSCAINO, V. M.—Acta Neurol. Polyclin. Nápoles, 1953.  
 RIEDER, H. P.—Confilia Neurol., 14, 65, 1954.  
 SHERLOCK, S., SUMMERSKILL, W. H. J., WHITE, L. P. y  
 PHEAR, E. A.—Lancet, 2, 453, 1954.  
 BUSCAINO, V. M.—Riv. Pat. Nerv. e Ment., 27, 178, 1922.  
 FABING, H. D.—Neurology, 5, 603, 1955.  
 GREEN, D. E. y RICHTER, D.—Biochem. Jour., 31, 596, 1937.  
 MEYERHOFF, O. y RANDALL, L. O.—Arch. Biochem., 17, 171,  
 1948.  
 SZATMARI, A., HOFFER, A. y SCHNEIDER, R.—Amer. Jour.  
 Psych., 111, 603, 1955.  
 NIEUWENHUYZEN, F. J.—Proc. Koninkl. Akad. v. Wetensch.  
 Amst., 39, 9, 1936.

- SOLOMON, J. D., HIERS, S. W. y BERGEM, O.—Jour. Biol. Chem., 171, 695, 1947.  
 QUASTEL, J. H. y WHEATLEY, A. H. M.—Bioch. Jour., 28, 1.521, 1934.  
 HUTCHINSON, M. C. y STOTZ, E.—Jour. Biol. Chem., 140, 65, 1941.  
 TINELLI.—Riv. Neurol., 15, 142, 1946.  
 CHRISTENSEN y cols.—Jour. Biol. Chem., 163, 151, 1947.  
 KEMALI.—Acta Neurol., 6, 312, 1951.  
 TORRE, M., SCARZELLA, R. y ZANALDA, A.—Boll. Soc. It. Biol. Sper., 29, 2, 1953.  
 LISSITZKY, S. G., CESARIRE, F. y MASSONET, R.—Bull. de la Soc. de Chem. Biol., 36, 655, 1954.  
 FEG, V., GUILLÉN, G. y GIMENO, A.—Clin. y Lab., 348, 1955.  
 HYDEN, H.—Acta Physiol. Scand., 6, 17, 1943.  
 FRIEDBERG, F. y GREENBERG, D. M.—Jour. Biol. Chem., 168, 405, 1947.

## ORIGINALES

### OBSERVACIONES SOBRE LA NATURALEZA Y FISIOPATOLOGIA DE LA JAQUECA

C. JIMÉNEZ DÍAZ, L. LORENTE, M. MARCOS  
 y A. ORTEGA.

Clinica Médica e Instituto de Investigaciones Médicas.  
 Universidad de Madrid.

La jaqueca es una enfermedad que suscita un especial interés. Nosotros hemos realizado numerosos estudios sobre ella durante veinticinco años haciendo sucesivas publicaciones, una parte de las cuales son mencionadas en este escrito. Este interés no procede solamente del aspecto práctico, su frecuencia y la necesidad de realizar un tratamiento, sino también del aspecto científico. Constituye, en efecto, una enfermedad que plantea problemas patogénicos de vivo interés y aplicación muy general. En ella se ve la importancia decisiva del factor constitucional, de una personalidad peculiar, que hemos llamado "constitución migranoide"<sup>1</sup> de base genotípica, heredada, sobre la que se inscriben los paroxismos. Es otro de sus aspectos interesantes este carácter cíclico de los fenómenos, de oscura naturaleza, aunque la observación atenta de los casos permita descubrir diversidad de factores desencadenantes. El análisis detenido del cuadro clínico en la crisis, o de los síntomas disreactivos que se pueden considerar "equivalentes", que aparecen frecuentemente antes de que el cuadro de cefalea se presente (jaqueca infantil), y en la vida ulterior pueden alternar o sumarse en la crisis de dolor de cabeza, demuestra que este síntoma es uno, el más llamativo sin duda, pero no el único. En los paroxismos cílicos de la jaqueca el análisis de los síntomas demuestra una repercusión amplia sobre las funciones orgánicas, verdadera "tempestad vegetativa". Por último, cuando en el curso de los años se ha tenido ocasión de seguir tiempo prolongado enfermos de jaqueca vistos en fase funcional, se adquiere el cono-

cimiento de la frecuencia con que se presentan en estos enfermos ciertas enfermedades orgánicas. Bajo este aspecto el conocimiento de estas sintropías constituye un ejemplo del paso de la enfermedad funcional a la enfermedad orgánica. Algunos de estos aspectos que enumeramos merecen algún comentario, aunque obviamente breve, remitiendo al interesado a otras publicaciones nuestras<sup>2, 3 y 4</sup>.

1. *La herencia es la base de la constitución migranoide.*—En el siglo XVIII, en varios escritos se afirma el papel de la herencia (LENZ<sup>5</sup>). Diversos autores que se han ocupado especialmente de la jaqueca han hecho posteriormente una demostración objetiva (HENSCHEN, MOEBIUS, AUERBACH, etc.). ALLAN<sup>6</sup> hizo un estudio matemático estadístico profundo de un amplio material; el 83,3 por 100 de los descendientes de 56 familias en las que ambos padres tuvieron jaqueca la manifestaron asimismo, y en el 91,4 por 100 de los enfermos de jaqueca el interrogatorio permite descubrir el antecedente positivo. JIMÉNEZ DÍAZ y DE OYA<sup>7</sup> pudieron hacer un estudio detallado en 275 casos, obteniendo en resumen herencia positiva en 90,5 por 100 de ellos. La mayor frecuencia de la transmisión por la madre es de gran resalte: en el 73,1 por 100 de los casos, en efecto, la herencia fué por vía materna. No se puede decir que la herencia, probablemente de tipo dominante, esté ligada, pero sí favorecida por el sexo femenino. Cabría también interpretarse la herencia en la jaqueca como debida a un gen recesivo "with a penetrance of near 70%", como suponen GOODEL y cols.<sup>8</sup>. El resultado sería el mismo, pero no tenemos pruebas para adoptar uno u otro punto de vista.

La constitución migranoide no está asociada a un hábito anatómico determinado, aunque sea más frecuente en asténicos, sino que se revela en peculiaridades de reacción psíquica y física. Nosotros hemos descrito los caracteres de esa constitución<sup>1</sup> y<sup>3</sup> en detalle. MARCUSSEN y WOLFF<sup>9</sup> han hecho por su parte un agudo y

tercer análisis de sus caracteres psíquicos ("...tense, driving people who are rigid, ambitious, and perfectionistic"). Ofrecen persistencia del psiquismo infantil, inmadurez compulsiva, cierto egoísmo que se apoya a su vez en el padecimiento, alrededor del cual hacen girar su vida y la de su ambiente, y su rendimiento se logra a través de un esfuerzo excesivo, que deriva del modo como organizan su actividad entre una actitud crítica y el temor a la provocación de la crisis. En parte esta conducta puede resultar de la amarga experiencia de su sufrimiento en la misma, pero es ya anterior, y puede observarse en el niño antes de realizada la jaqueca y se la ve crecer hasta abocar al ataque. Los familiares inteligentes de uno de estos enfermos advierten cuándo su crisis se avecina. La mejoría que el migranoso tiene después de una crisis aguda, que le hace a veces decir: "Si no fuera por lo que sufro en la crisis, valdría la pena deseárla por lo bien que me encuentro después", indica el valor filáctico del paroxismo. La importancia de estas peculiaridades psíquicas es evidente en la producción del círculo vicioso de persistencia. Cualquier incidente que le significa al enfermo un esfuerzo de actuación que él cree que no podrá realizar, puede actuar como desencadenante. Por el contrario, un cambio de situación que le produzca satisfacción de sí mismo puede originar temporadas de remisión. Los citados autores<sup>8</sup> refieren un caso de desaparición de las crisis al cambiar la personalidad por una paresia sifilitica eventualmente contraída.

2. Un análisis de los factores que clínicamente pueden demostrarse como desencadenantes ha motivado hipótesis etiológicas diversas. La asociación con trastornos digestivos estableció una posible etiología autotóxica en relación con el estreñimiento. El estreñimiento podría actuar también simplemente por la distensión del colon (ALVAREZ<sup>10</sup>, JIMÉNEZ DÍAZ<sup>11</sup> y DONALDSON<sup>12</sup>), aunque no sea fácil determinar una crisis por este mecanismo experimentalmente (ROBERTSON y WOLFF<sup>13</sup>). También se ha hablado de un origen "biliar" como deducción superficial de los síntomas coledisquinéticos que a menudo manifiestan los migranosos, sobre todo en la infancia. La acción desencadenante de alimentos determinados constituyó la base de una hipótesis alérgica (WIDAL, PASTEUR VALLERY-RADOT y cols.<sup>14</sup>; ROWE<sup>15</sup>, BALYEAT y BRITAIN<sup>16</sup>; EYERMANN<sup>17</sup> y JIMÉNEZ DÍAZ y cols.<sup>18</sup>). Es evidente la influencia de determinados alimentos ya señalada por los clásicos, y es natural que en un migranoso que sea simultáneamente alérgico los choques puedan producir la crisis de jaqueca. Hay alimentos como son el chocolate, frutos ácidos y el exceso de dulces, que es muy frecuente que sean eliminados espontáneamente por estos enfermos porque creen que les pueden producir la crisis. Después de veinticinco años de estudiar con especial interés los enfermos de jaqueca atendiendo a esa

faceta de posibles desencadenantes alérgicos, no encontramos ninguna base para dar importancia a ese mecanismo. Indudablemente en algunos casos, excepcionales, pueden demostrarse sensibilizaciones reagináticas, pero lo más habitual es que el efecto de alimentos sea borroso, múltiple e inseguro, sin pruebas claras de auténtica sensibilización, sino basado únicamente en sensaciones subjetivas, efecto de dietas de exclusión, que hacen pensar más bien en un mecanismo psicológico, de reflejos condicionados, o reacciones mnesticas.

Los factores psíquicos son los que indudablemente ofrecen una importancia desencadenante, bien sea por su misma violencia, bien por la peculiaridad de reacción de la persona migranosa. Estímulos sensoriales fuertes, como el exceso de luz, la permanencia muchas horas al aire libre con luz intensa, olores y ruidos, pueden irrogar la crisis, así como una vigilia prolongada. Ciertos estímulos menos violentos pueden hacerlo principalmente por su valor evocativo de situaciones anteriores, como reflejos condicionados. A veces puede observarse la misma especificidad que puede obtenerse en el reflejo condicionado en los perros; hay enfermos con personalidad migranoide, pero con crisis distanciadas, en las que, en cambio, cierto olor produce sistemáticamente una crisis. En el enfermo con crisis subintrantes su dintel para la reacción paroxística desciende y cualquier incidente en su vida, agradable o desagradable, la necesidad de tomar una determinación o realizar un trabajo, provoca la crisis con la cual el sujeto se libera de la necesidad de actuar. Todo indica que las peculiaridades de reacción, principalmente en la esfera psíquica, constituyen el motivo del desencadenamiento de las crisis por la acción de estímulos que suponen para el migranoso un verdadero "stress". Con el tiempo, principalmente en los años de más activa actuación, desde la pubertad hasta la involución, la alerta psíquica, y la acomodación temerosa para evitar todo lo que puede actuar sobre él como "stress", hacen más difícil la actividad intelectual y facilitan la reiteración de las crisis.

3. Los fenómenos de aura, que en nuestra experiencia tienen una frecuencia de resalte de 61,3 por 100, tienen una explicación en su mayor parte en el trastorno focal encefálico. El aura oftálmica en sus diversas formas es, con mucho, la más frecuente; también hallamos un aura "uncinada" en varios de nuestros casos. Auras sensitivas o motoras que tienen similar explicación son menos frecuentes y corresponden en general a grandes crisis. Pero hay otros fenómenos aurales de explicación menos clara, como la obstrucción nasal, cierto foetor "exócre", que en algunos enfermos permite a sus familiares adivinar la proximidad de la crisis, etcétera.

En la sintomatología de la crisis de jaqueca, que naturalmente no hemos de describir aquí, hay al lado de la cefalea otra serie de síntomas

importantes, aunque ante la violencia de aquélla quedan frecuentemente inadvertidos. En algunos casos se suma la crisis del VIII par con vértigo, nistagmus, vómitos, etc., que puede acompañar a la cefalea o alternar con ella. Los vómitos son el fenómeno digestivo más importante; al principio pueden ser alimenticios o de jugo gástrico, pero MARCOS<sup>4</sup> ha observado que en la emesis prolongada ulteriormente se elimina un líquido salino sin ClH libre y con abun-

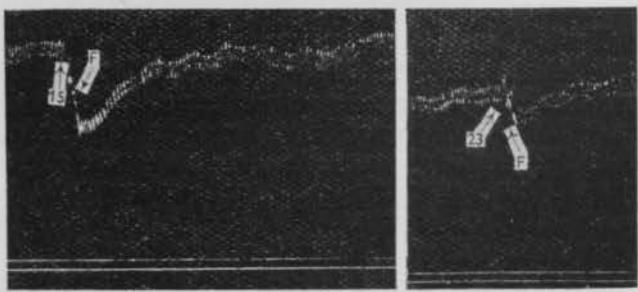


Fig. 1.—a) Presión arterial del gato. F. 15. Efecto del extracto. b) Presión arterial del gato. F. 23. Efecto del mismo extracto a) después de la atropinización.

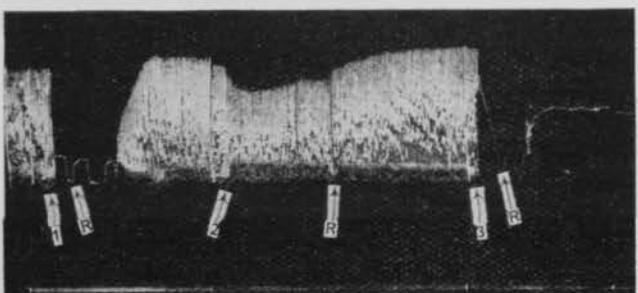


Fig. 2.—Corazón de Straub. F. 1. Efecto de la acetilcolina. F. 2 y F. 3. Efecto de dos extractos distintos.

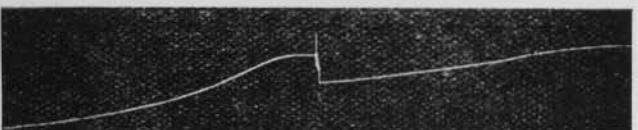


Fig. 3.—Músculo dorsal de sanguijuela en solución Rimper-Locke. F. 1. Efecto de la acetilcolina. F. 2. Efecto de un extracto.

dantes eosinófilos. En el estudio radiológico que hemos podido hacer alguna vez, en el acmé de la crisis puede haber atonía gástrica asociada a espasmo total gastroduodenal. En algunos enfermos se produce dolor en el hipocondrio derecho similar al del cólico hepático, con elevación de la colema (JIMÉNEZ DÍAZ y LORENTE<sup>19</sup>) e incluso aumento y dolor en la zona hepatovesicular (también MCCLURE y HUTSINGER, BROWN, etc.; ver<sup>2</sup>). Aparte de los fenómenos vasomotores bien conocidos, hay generalmente taquicardia y bradicardia ulteriormente en el curso de las crisis. MARCOS<sup>26</sup> observó en un caso crisis de fibrilación auricular con las crisis y realizó entonces el estudio electrocardiográfico, encontrando en algunos casos reducción notable de voltaje que desaparece con la inyección de ergotamina.

Tal amplitud de síntomas indica que el fenómeno de la cefalea es el más conspicuo, pero no el único. Esto tiene importancia para la interpretación del mecanismo, pero la tiene también para filiar como equivalentes de jaquecas estos síntomas que puede presentarse aislados, sobre todo en los niños. También explica ciertas sintropias que aparecen en el curso ulterior de la jaqueca: úlcera duodenal, colelitiasis, hipertensión arterial y arteritis localizadas, que nos limitamos a enunciar porque su análisis nos lleva lejos.

\* \* \*

El mecanismo inmediato del dolor de cabeza en la crisis de jaqueca ha sido aclarado por los importantes trabajos de WOLFF y colaboradores<sup>21</sup>. Los fenómenos de aura focal cerebral derivan de la vasoconstricción de arterias intracraneales, en tanto que el dolor corresponde a la vasodilatación extracraneal. La acción vasoconstrictora correspondería al estímulo del simpático, pero la acción vasodilatadora parece colinérgica (DALE<sup>22</sup>). En el análisis de la compleja sintomatología de la crisis de jaqueca hay asimismo fenómenos que podrían corresponder a una hiperacción simpática (taquicardia, atonía digestiva, a veces hipertensión y frialdad de extremidades) al lado de otros que parecen de hipervagotonía (espasmo pilórico, sobrecrecimiento, espasmo biliar, eventualmente bradicardia, diarreas, etc.). Esta sumación podría ser explicable aceptando una reacción global vegetativa colinérgica, en la que al lado de la acción muscarínica, de estímulo autonómico, existiera un efecto nicotínico de estímulo preganglionico también del simpático.

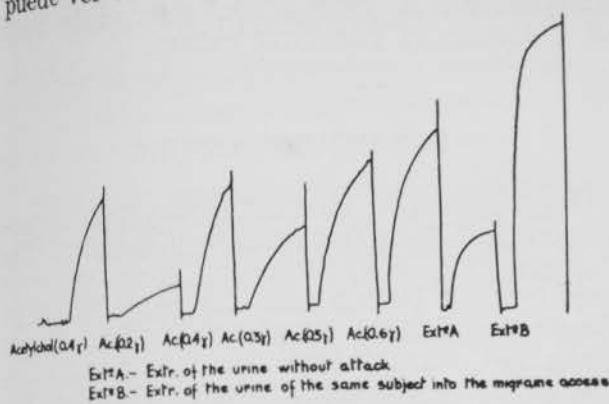
Esta y otras consideraciones nos llevaron hace unos años<sup>23</sup> a estudiar la eventual presencia en el suero y en la orina de alguna sustancia activa sobre el sistema vegetativo. Nuestros estudios empezaron por explorar el efecto sobre la presión arterial del gato.

Los extractos fueron preparados de orina de algunos enfermos de jaqueca en plena crisis y en el intervalo libre; se hizo extracción en alcohol clorhídrico, destilación a 40°, y en el vacío y redisolución alcohólica separando las dos fracciones soluble e insoluble en el alcohol y de cada una de ellas por extracto ulterior la acetosoluble e insoluble.

El efecto hipotensor similar al de la acetilcolina en extracto de orina tomada durante la crisis es visible en la figura 1. El efecto de la atropinización y de la alcalinización-acidificación, demostraron un comportamiento equivalente al de la acetilcolina. El efecto sobre el corazón de Straub (fig. 2), y sobre el músculo dorsal de la sanguijuela (fig. 3), es equivalente al de la acetilcolina, como se ve en esos ejemplos.

Nuestros estudios posteriores han sido realizados utilizando el preparado del músculo recto anterior del abdomen de la rana. El efecto comparativo del extracto de orina del mismo sujeto

fueras de crisis y en pleno acceso de jaqueca se puede ver en la figura 4, tomada como ejemplo.



Posteriormente hemos hecho el estudio comparativo de normales y migranosos. Como resumen ponemos en la tabla I los resultados obtenidos en los normales, y en la tabla II los de enfermos de jaqueca en los que pudo hacerse un estudio satisfactorio en y fuera de crisis.

## CUADRO I

## EQUIVALENTE EN ACETILCOLINA DE EXTRACTOS DE ORINA DE SUJETOS NO JAQUECOSOS

Extr. número	Sexo	Equiv. en γ
1.....	F.	0.1
2.....	F.	0.5
3.....	F.	0.1
4.....	M.	0.5
5.....	F.	0.1
6.....	M.	0.05
7.....	M.	1.0
8.....	F.	1.0
9.....	M.	0.04
10.....	F.	0.5
Valor medio .....		0,396 γ.

## CUADRO II

## EQUIVALENTE EN ACETILCOLINA EN LA ORINA DE ENFERMOS JAQUECOSOS EN LAS CRISIS Y FUERA DE ELLAS

Sujetos	Sin crisis	Con crisis
P. Varg.....	1,0	1. Más de 3. 2. 2,0. Media, 2,75.
C. Vic.....	0,7	Más de 6.
A. Hortig.....	0,5	1. Más de 5. 2. 3,5.
E. Urrea.....	0,7 0,04	1. Más de 10. 2. 2,0.
R. Castro.....	2,0	2,5.
F. Lop.....	0,5	Más de 5.

El efecto de los sueros fué en general negativo; no obstante, en dos enfermos se vió un efecto positivo, aunque débil, en el comienzo de la crisis, desapareciendo después. El efecto hipotensor del suero de uno de estos enfermos se tornó hipertensor después de la inyección de ginegerina.

Los resultados que referimos demuestran que en la crisis de jaqueca se produce la descarga de una sustancia cuyos efectos farmacológicos son exactamente iguales a los de la acetilcolina. Sorprende, sin embargo, que ésta pueda eliminarse como tal por la orina si la colinesterasa está activa. VILLASANTE estudió en nuestro Instituto la actividad colinesterasa del suero y células en enfermos de jaqueca en y fuera de las crisis, alcanzando resultados normales. De aquí que hayamos pensado que se trata de un éster más estable. La comprobación la hemos obtenido incubando suero con acetilcolina y con el extracto de la orina y probando después su efecto sobre el mismo preparado. En la figura 5

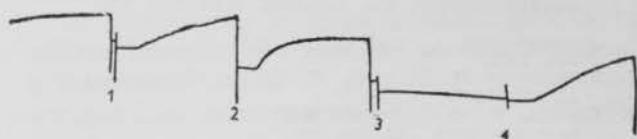


Fig. 5.—1) Acetilcolina. 2) Extracto de orina. 3) Acetilcolina más sangre total. 4) Orina más sangre total.

se ve el resultado. Nuestra conclusión es que se trata de un éster de colina no atacable por la colinesterasa del suero, cuyo efecto es similar al de la acetilcolina, al cual llamamos S. A. C. (sustancia acetilcolinica).

Posteriormente a nuestras anteriores publicaciones, TORDA y WOLFF<sup>24</sup> han hallado en la orina eliminada durante la crisis también una sustancia estimulante del recto anterior. Pero el análisis farmacológico que hacen es muy incompleto, y trabajan directamente con orina, no con extractos. Ellos concluyen que podrían ser 17-cetosteroides. En el análisis farmacológico que nosotros hemos realizado con diversos preparados, acidificación, alcalinización, eserinización y atropinización, esta posibilidad queda excluida. Por otra parte, en una enferma de jaqueca con activa eliminación de S. A. C., los 17-cetosteroides eran 10,8 mg., y en una enferma de Cushing con 18,9 mg. de 17-cetosteroides la eliminación de S. A. C. era inferior a 0,05.

\* \* \*

Nosotros creemos, en suma, que la jaqueca es una enfermedad establecida sobre una base constitucional genotípica, "constitución migrañoide", que ulteriormente toma o no desarrollo, y de intensidad variable en el curso de la vida. Sus peculiaridades psicofísicas de reacción hacen que estímulos que en los normales no producen nada, actúen aquí como "stressores" que originan la descarga de sustancias del tipo de la acetilcolina en exceso, a las cuales por su do-

ble acción nicotínica y muscarínica puede atribuirse la sintomatología de la crisis. Si la anormalidad radica en la naturaleza más estable de este éster, que no es atacable por la colinesterasa del organismo, o en una sobreproducción, siendo la S. A. C. un producto de transformación ulterior que aparece en la orina, no podemos decirlo por el momento. En el primer supuesto cabría pensar que el sistema colin-acetilasa normal fuera distinto en estos sujetos, lo cual supondría una vez más aceptar un estado "disenzimático" como la base de una enfermedad de raíz genotípica.

#### BIBLIOGRAFIA

1. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Com. al IV Congr. Internat. Pathol. Comp. Roma, 1939.
2. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—El asma y otras enfermedades alérgicas. Madrid, 1932.
3. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Sobre la naturaleza de la jaqueca. Algunos problemas de la Patología interna. Madrid, 1944.
4. MARCOS, M.—Rev. Clin. Esp., 56, 302, 1955.
5. LENZ, E.—En BAUR-FISCHER-LENZ: "Menschliche Erblichkeitslehre". Ed. Lehman. Múnich, 1927.
6. ALLAN, N.—Arch. Int. Med., 42, 590, 1928.
7. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y J. C. DE OYA.—Rev. Clin. Esp., 3, 296, 1941.
8. MARCUSSEN, R. M. y H. G. WOLFF.—Psychosom. Med., 11, 251, 1949.
9. GOODELL, H. R. LEWONTIN y H. G. WOLFF.—Arch. Neurol. a. Psych., 72, 325, 1954.
10. ALVAREZ, W.—J. Am. Med. Ass., 72, 8, 1919.
11. JIMÉNEZ DÍAZ, C.—Contribución al conocimiento de la autointoxicación intestinal. Ed. Ruiz. Madrid, 1920.
12. DONALDSON, A. M.—J. Am. Med. Ass., 78, 884, 1922.
13. ROBERTSON, H. S. y H. G. WOLFF.—Arch. Neur. a. Psych., 63, 52, 1950.
14. PASTEUR VAILLERY-RADOT y J. HAMBURGER.—Les migraines. Ed. Masson, 1935.
15. ROWE.—Clinical Allergy. Ed. Balliere Tyndall, 1937.
16. BAILYAT.—Migraine. Ed. Lippincott, 1933.
17. EYERMANN.—J. Allergy, 2, 106, 1930.
18. JIMÉNEZ DÍAZ, C., B. S. CUENCA y A. G. DONAS.—Ann. Med. Int., 1, 21, 1932.
19. JIMÉNEZ DÍAZ, C. y L. LORENTE.—Ann. Med. Int., 2, 303, 1933.
20. MARCOS, M.—Ann. Allergy, 11, 24, 1953.
21. WOLFF, H. G.—Headache and other Head Pain. Oxf. Univ. Press New York, 1948.
22. DALE, H.—Dixon memorial Lecture. Ed. J. Bale, 1935.
23. JIMÉNEZ DÍAZ, C., L. LORENTE, F. MORÁN e I. SCIMONE.—Rev. Clin. Esp., 3, 417, 1941.
24. TORDA, C. y WOLFF, H. G.—J. Clin. Invest., 22, 853, 1943.

#### SUMMARY

Migraine is a disease occurring on a constitutional, genotypic basis, "migrainoid constitution", which may or may not develop. Its severity varies throughout life. Its psycho-physical peculiarities of reaction make it possible that stimuli which elicit no response in the normal subject act as stressors giving rise to the release of an excess of substances (similar to acetylcholine) which owing to their dual action (of nicotine and of muscarine) may be held responsible for the symptomatology of the attacks. Whether normality lies in the stable nature of these esters and they are not split by cholinesterase present in the body, or in overproduction (and then the acetylcholine-like substance would be an ulterior transformation product appearing in the urine) we cannot decide for the moment. If the first assumption were true one might think that the nor-

mal choline-acetylase system is different in these patients. This would once more imply the acceptance of a "dysenzymic" state as the basis of a disease of genotypic nature.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Die Migräne ist eine auf genotypisch konstitutioneller Basis aufgebaute Krankheit. Die "migrainoide Konstitution" kann entweder unentwickelt bleiben oder sich nachträglich im Laufe des Lebens entwickeln und in diesem Falle mit verschiedener Heftigkeit auftreten. Die psychophysischen Eigentümlichkeiten dieser Reaktion verursachen, dass Reize, welche bei normalen Personen in nichts verlaufen, hier als Stressoren wirken, welche ihrerseits zu einer übermässigen Entladung von Azetylcholin-ähnlichen Substanzen führen, auf deren doppelte Aktion, nämlich nikotinisch und muskarisch, die Symptomatologie der Krise zurückzuführen ist. Vorläufig kann nicht gesagt werden ob der Normalzustand in der Beständigkeit dieses durch die Cholinesterase des Organismus nicht angreifbaren Esters liegt, oder in einer Ueberproduktion, wobei die Azetylcholinsubstanz das im Harn auftretende Produkt einer nachträglichen Umbildung wäre. Bei der ersten Voraussetzung könnte man annehmen, dass das normale Cholyn-Azetylase System bei diesen Personen anders wäre, was wieder einmal heisst einen "dysenzymatischen" Zustand als Grundbasis für eine Krankheit genotypischen Ursprungs anzunehmen.

#### RÉSUMÉ

La migraine est une maladie établie sur une base constitutionnelle génotypique, "constitution migrainoïde" qui, ultérieurement se développe ou non, et d'intensité variable pendant le cours de la vie. Ses particularités psychophysiques de réaction font que des stimulus qui chez des normaux ne produisent rien agissent ici comme "stressors", produisant la décharge de substances du genre de l'acétylcholine en excès, auxquelles par leur double action nicotique et muscarinique on peut leur attribuer la symptomatologie de la crise. Nous ne pouvons pas encore dire si la normalité siège dans la nature plus stable de cet ester, qui n'est pas attacable par la cholinestérase de l'organisme ou dans une superproduction; puisque la substance acétylcholinique est un produit de transformation ultérieure qui se présente dans l'urine. Dans la première supposition on pourrait penser que le système cholinacétylase normal serait différent chez ces sujets, ce qui supposerait une fois de plus, accepter un état "dysenzymatique" comme la base d'une maladie de racine génotypique.