

Migren Patofizyolojisi

Pathophysiology of Migraine

H. Evren BORAN, Hayrunnisa BOLAY

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Migren, yaşam kalitesini bozan ciddi bir sağlık problemidir. Primer baş ağrılarında ikinci sıklıkta görülen migren, genel popülasyonun yaklaşık %10'undan fazlasını etkilemektedir. Migren patogenezi hala belirsizliğini korumaktadır. Giderek artan çalışma sonuçları migren patofizyolojisinin primer nöronal mekanizmalarla ilgili olduğunu düşündürmektedir. Migren ağrısının hangi beyin bölgesinden başladığı ve farklı migren evrelerinde hangi beyin bölgelerinin aktif olduğu aydınlatılmamış bir konudur. Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans (fMR) gibi yeni görüntüleme yöntemleriyle birlikte migren ve küme baş ağrılarının nöronal yapılarla ilgili olduğunu ve damar dilatasyonu ile ilişkisini gösteren artan sayıda kanıtlar bulunmaktadır. Migren kliniği prodrom, aura, baş ağrısı ve postrom dediğimiz 4 ayrı evreden oluşmaktadır. Son on yılda elde edilen bazı veriler interiktal dönemde de beyin aktivitesinin uyarılabilirlik yönünde arttığına işaret etmektedir. Uzun yıllardır kemirgenlerde yapılan çalışmalar ise baş ağrısı evresinde trigeminal sinirin aktive olduğunu ve buna ikincil damarlarda genişleme ve nörojenik inflamasyon olduğunu göstermiştir. Klinik pratikte karşılaşılan hastaların büyük çoğunluğu aurasız migren, kronik migren hastaları olmakla beraber patofizyolojiye ait deneysel çalışmalar aura modeli olarak kullanılan kortikal yayılan depresyon üzerine odaklanarak gitmektedir. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2013; 50 Özel Sayı 1: 1-7*)

Anahtar kelimeler: Migren, aura, kortikal yayılan depresyon, kortikal eksitabilite, trigeminovasküler sistem

Çıkar çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Giriş

Migren, primer baş ağrılarında ikinci sıklıkta görülen genel popülasyonun yaklaşık %10'undan fazlasını etkileyen yaşam kalitesini bozan ciddi bir sağlık problemidir (1). Türkiye'de yaşam boyu migren prevalansının %16 olduğu, erkeklerde %10,9, kadınlarda ise bu oranın %21,8 olduğu bulunmuştur (2). Migren patogenezi hala belirsizliğini korumaktadır. Giderek artan çalışma sonuçları migren patofizyolojisinin primer nöronal mekanizmalarla ilgili olduğunu düşündürmektedir.

Pozitron emisyon tomografi (PET) ve fonksiyonel manyetik rezonans (fMRI) gibi yeni görüntüleme yöntemlerinden önce primer baş ağrılarının yapısal kaynaklı olmadığını göstermek imkansızdı. Bu

ABSTRACT

Migraine is a serious health problem which impair quality of life. It is the second most common primary headache that affects approximately more than %10 people in general population. Migraine pathophysiology is still unclear. Increasing results of studies suggest to migraine pathophysiology is related with primary neuronal mechanisms. Migraine pain starts in which region of brain and what brain regions are activated in different stages is unenlightened. There is evidences that growing number of studies which using new imaging techniques as positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonans imaging (fMRI) show that migraine and cluster headaches are related with neuronal structures and vasodilatation. There are four phases to a migraine. The prodrome phase, aura, the attack, and the postdrome phase. Some datas obtained from last ten years indicate that cortical excitability has increased in interictal phase too. For many years, studies in rodents show trigeminal nerve is activated and it leads to vasodilatation and neurogenic inflammation in the headache phase. Although the majority of patients encountered in clinical practice are migraine without aura or chronic migraine, experimental studies of the migraine pathophysiology are focusing on the aura model which is used cortical spreading depression. (*Archives of Neuropsychiatry 2013; 50 Supplement 1: 1-7*)

Key words: Migraine, aura, cortical spreading depression, cortical excitability, trigeminovascular system

Conflict of interest: The authors reported no conflict of interest related to this article.

yöntemlerle birlikte migren ve küme baş ağrılarının nöronal yapılarla ilgili olduğunu ve damar dilatasyonu ile ilişkisini gösteren artan sayıda kanıtlar bulunmaktadır.

Migren ağrısının nasıl ve hangi beyin bölgesinden başladığı ve farklı migren evrelerinde hangi beyin bölgelerinin aktif olduğu aydınlatılmamış bir konudur. Migren kliniği prodrom, aura, baş ağrısı ve postrom dediğimiz 4 ayrı evreden oluşmaktadır ve son on yılda elde edilen bazı veriler interiktal dönemde de beyin aktivitesinin uyarılabilirlik yönünde arttığına işaret etmektedir. Ayrıca aura evresinin ağrıyı başlatıcı etkisi de tartışmalıdır ve ayrıntılı yapılan çalışmalar aura sırasında çoğu hastanın baş ağrısının mevcut olduğunu göstermektedir.

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Dr. Hayrunnisa Bolay, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 202 53 07 E-posta: bolayh@yahoo.com **Geliş tarihi/Received:** 21.05.2013 **Kabul tarihi/Accepted:** 19.06.2013

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing.

Prodrom döneminde, beyinsapı çekirdekleri ve limbik sistemle ilişkili semptomlar ortaya çıkmaktadır. Sıklıkla görsel, duyuşal, ve motor geçici nörolojik defisit görüldüğü aura evresinin beyin kabuğundan kaynaklandığı kabul görmektedir. Uzun yıllardır kemirgenlerde yapılan çalışmalar ise baş ağrısı evresinde trigeminal sinirin aktive olduğunu ve buna ikincil damarlarda genişleme ve nörojenik inflamasyon olduğunu göstermiştir. İnsan çalışmalarında ise bu öne sürülen hipotezler kanıtlanamamıştır. Patofizyolojide özellikle üzerinde çalışmaların yoğun olduğu ve tartışmalı konuların sürdüğü aura, kortikal yayılan depresyon ve beyinsapı yapılarının üzerinde durulacaktır. Klinik pratikte karşılaşılan hastaların büyük çoğunluğu aurasız migren, kronik migren hastaları olmakla beraber patofizyolojiye ait deneysel çalışmalar aura modeli olarak kullanılan kortikal yayılan depresyon üzerine odaklanarak gitmektedir.

Migren Aurası

Aura, migrenlerinin %20'sinde gözlenen, baş ağrısı öncesinde görülen geçici bir nörolojik defisittir. En sık olarak, görsel halüsinasyon gibi, görsel aura görülmeyle birlikte, duyuşal veya motor auralar da görülebilir (3). Görsel aura semptomları serebral korteks boyunca yayılır ve tipik olarak negatif semptomları (skotom) takiben pozitif fenomen ile (sintilasyonlar) ortaya çıkar.

Migrende vasküler teorinin öncüsü, Harold G. Wolff, aura semptomlarının serebral vasokonstriksiyon, baş ağrısının ise vazodilatasyonla ilgili olduğunu belirtmiştir (4).

Lashley, 1941'de görsel auranın kaynağının karşı oksipital korteks olduğunu göstermiştir ve semptomların 3 ile 5 mm/dk hızla yayıldığını hesaplamıştır (5). Bu fenomen, Leao'nun serebral korteksteki depresyon dalgaları ile bağlantılıdır (6, 7). Leao'nun ortaya sürdüğü yayılan kortikal depresyon fenomeni ile ilgili olduğunu savunarak migrende nöronal teoriyi ortaya çıkarmıştır.

fMRI çalışmalarında migrende görsel aura semptomlarının oksipital kortekste kan akımı değişikliği ile ilgili olduğu gösterilmiştir (8,9). fMRI tekniği ile, görsel uyarı ile oksipital korteks aktivasyonu gözlenmiştir. Cao ve ark., 1999'daki çalışmalarında, deneklerin %50'sinde migreni görsel olarak tetiklemiş ve atağın erken dönemindeki olayları ilk olarak değerlendirmişlerdir (10). 6 normal kontrolden hiçbirinde baş ağrısı gelişmemiştir ve görsel aktivasyonda normal BOLD sinyalleri elde edilmiştir. 6 auralı migren ve 2 aurasız migren hastasında görsel uyarı ile tetiklenen baş ağrısı görülmüştür ve 2'sinde görsel değişiklikler eşlik etmiştir. Baş ağrısı öncesinde, oksipital kortekste 3-6 mm/dk aralığında devamlı olarak ilerleyen beyin aktivitesinde süpresyon izlenmiştir. Bu nöronal süpresyona doku hiperoksijenizasyonunu ve vazodilatasyonunu işaret eden intensite artışı eşlik etmiştir. Hadjikhani ve arkadaşlarının (9) 2001'deki çalışmasında, spontan auralı migrende de, Cao ve arkadaşlarının (10) çalışmasındaki gibi fMRI görüntülemesinde aynı değişikliklerin olduğu gösterilmiştir. Hadjikhani ve arkadaşlarının fMRI çalışmasında, fokal oligemiyi takiben hiperemi olduğunu ve vasküler bölgelerden bağımsız şekilde öne doğru yayıldığı gösterilmiştir. Kan akımının bozulması ve öne doğru yayılması, aura semptomlarının ve oksipital kortekste retinotopik organizasyonundaki periferik hareketiyle örtüşmektedir

(9). Bu doku hiperoksijenizasyonunu işaret eden intensite artışı benzer olarak deneysel kortikal yayılan depresyonda da gösterilmiştir (11). Tek vaka olmasına rağmen, Woods ve arkadaşları, aurasız migren atağında da PET'te de aynı yayılan olaylar olduğunu göstermiştir (12). Bu yayılan olaylar, görsel değişiklik olsun ya da olmasın görsel olarak tetiklenen baş ağrısına eşlik etmiştir. Migrendeki kortikal yayılan depresyon mekanizması bu çalışmalar ile doğrulanmıştır ve migren aurasındaki iskemiye net olarak desteklememektedir.

Başka bir perfüzyon ağırlıklı görüntüleme (PWI) çalışmasında, 19 auralı migren hastasında 28 atak görüntülenmiştir (13). Görsel defektli olan auralı migrenlilerde, kontralateral oksipital kortekste kan akımının rölatif olarak azaldığı ama oksipital korteks dışında diğer beyin bölgelerinde değişiklik olmadığı gösterilmiştir. Aurasız migrenlilerde kan akımında değişiklik izlenmemiştir.

Kortikal Yayılan Depresyon

Kortikal yayılan depresyon (KYD), gri maddedeki nöronal glial membranların masif deporalizasyonu ve iyon değişikliği durumundaki olağanüstü eksitabilitesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir (14). Nöronal, glial ve vasküler hücrelerin katıldığı yayılan depresyon dalgalarının, görünür şekilde serebral korteksi etkilediği gösterilmiştir (15, 16). Beyin parankiminde olan depolarizasyon, potasyum, hidrojen, nitrik oksit, glutamat ve araziidonik asid metabolitleri gibi vazoaaktif ve nosiseptif iyonların salınmasına neden olmaktadır (17, 18).

Kortikal yayılan depresyonu takiben 20 dakika içinde kortikal yayılan depresyonun indüklemediği nöronal ateşleme pike ulaşır. Ayrıca, KYD'nin, pia-glial bariyerde ve serebral kortekste matriks metalloproteniaz 9'un aktivasyonu ve kan beyin bariyerinde ve kompartmanel bariyerlerde laminin ve diğer markerlarda azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (19). Kemirgenlerde KYD sırasında salınan HMBP1 gibi nosiseptif moleküllerin de trigeminal sinir aktivasyonuna aracılık ettiği gösterilmiştir (19). Sonuç olarak, kemirgenlerde yapılan çalışmalar KYD dalgalarının trigeminovasküler lifleri tetiklediği ve lateralize ağrıya yol açtığını göstermiştir (15, 20). Ek olarak KYD, meningeal membranda (piamater, araknoidmater ve duramater) olan çeşitli hücre ve vasküler değişikliğe yol açarak trigeminovasküler sistemi aktive etmektedir (15).

Migren hastalarında, KYD'nin kompleks vasküler fenomenlere katkıda bulunduğunu gösteren fMRI çalışmaları mevcuttur. Farelerde, yayılan depresyon ile multifazik vasküler cevabın ilişkisi olduğu bulunmuştur. Kortikal yüzeysel damarlarda dilatasyon, intrinsik vasküler mekanizmaya bağlı damar boyunca yayılabilir (20). Ardından bölgesel vazodilatasyondan sonra normal çapa döndükten sonra bunu damarların vazokonstriksiyonu izler (20, 21). KYD'ye cevap olarak yüzeysel komponentlerdeki vazokonstriksiyonun varlığı türlere göre ve metodolojik yöntemlere göre farklılık gösterebilir. İnsanlarda, auralı migrenlerde hatta aurasız migrenlerde, vazokonstriksiyon ile hipoperfüzyon fMRI çalışmaları ile gösterilmiştir (10, 22, 23). İnvivo görüntüleme çalışmalarında, kemirgenlerde KYD ile astrositlerin kalsiyum dalgalarının vazokonstriksiyonu başlattığı gösterilmiştir (24).

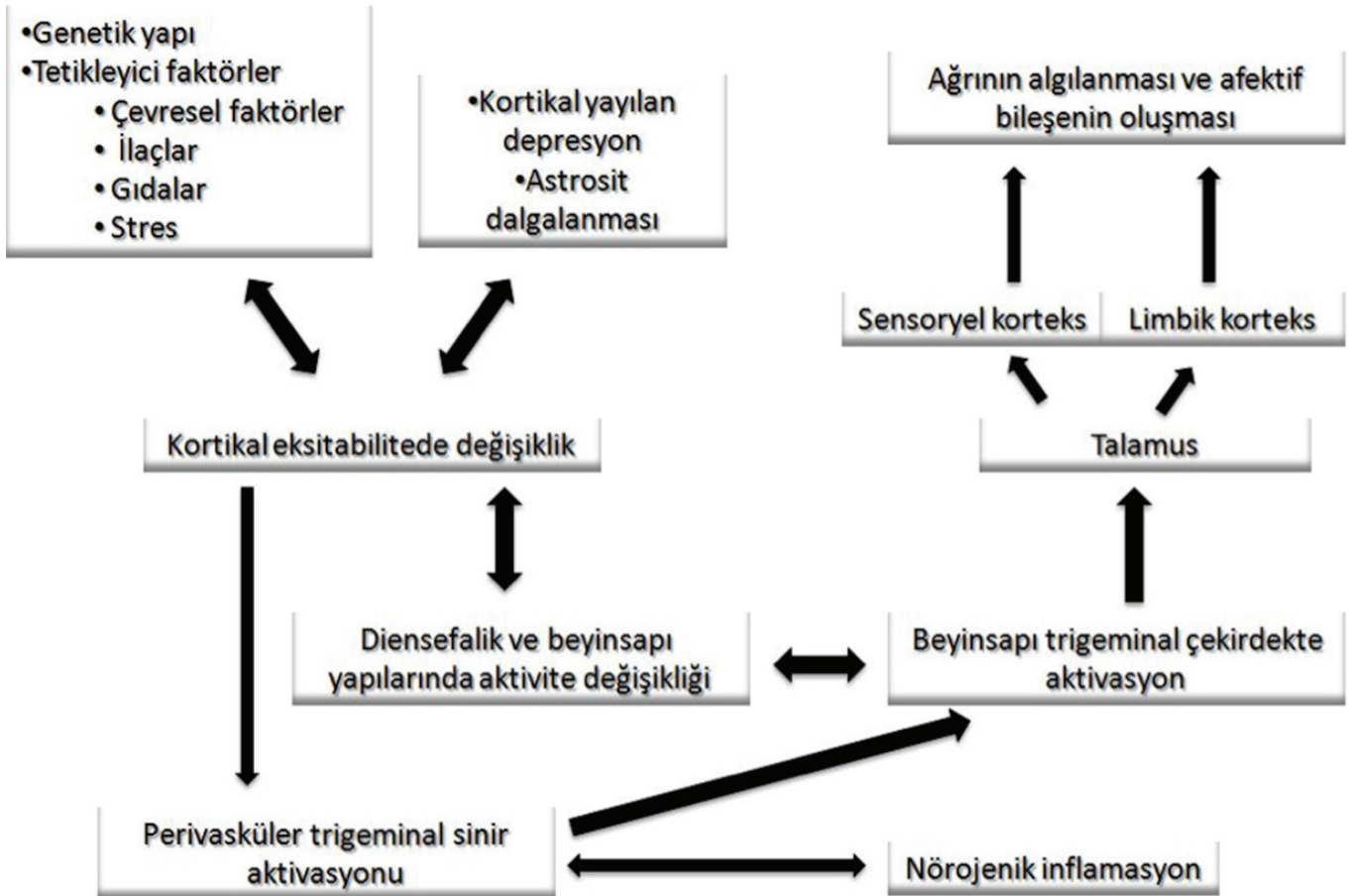
Migren ve Kortikal Eksitabilite

Migrende kortikal eksitabilite değişikliklerini gösteren klinik elektrofizyolojik çalışmalar mevcuttur. Çok sayıda çalışmada, migrenlilerde interiktal dönemde kontrollere göre, kortikal uyarılmış potansiyellerin amplitüdünde artış ve habituasyonda azalma gösterilmiştir ve iktal dönemde bu farklılıklar ortadan kalkmıştır (25). Diğer çalışmalarda, migren hastalarında transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) ile oluşturulan fosfen eşliğinde azalma gösterilmiştir (26, 27, 28). Spontan veya görsel olarak tetiklenen migren aurasında altta yatan eksitabiliteyi değerlendirmek için oksipital kortekse TMS uygulaması migren açısından daha ilişkili olabilir (29). Oksipital kortekste TMS uygulanarak fosfenlerin oluşumunu değerlendiren bir çalışmada, auralı migrenlilerde fosfen oluşum eşliğinin düşük olduğu ve oksipital korteks hipereksitabilitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (30). Migren hastalarında, TMS ile indüklenen görsel doğruluk süpresyonunda azalma gösterilmiştir (31). Migren hastalarında sensoryal korteks, repetitif uyarılara aşırı reaksiyon verirken, sağlıklı kontrollerde zıt şekilde normal

habituasyon izlenmiştir. Migrenlilerde aynı zamanda, bozulmuş kortikal inhibitor cevaplar ve göze çarpan şekilde intrakortikal fasilitasyon bildirilmiştir (32, 33).

Migrenlilerde TMS kullanılarak motor korteksi araştıran birçok araştırma vardır. 3 çalışmada, motor korteks üzerinde çalışılmıştır ve 2 çalışmada migrenlilerde artmış eksitabilite bulunmuştur ve bu nörofizyolojik bulguların migren mekanizmasında rolünün olduğunu düşündürmüştür (34, 35). Auralı ve aurasız migrenlilerin kontrollerle karşılaştırıldığı çalışmada, migrende motor eşğin arttığı gösterilmiştir (35). Bu bulgular, migren hastalarında artmış kortikal eksitabilite veya azalmış inhibisyonu göstermektedir.

Aynı zamanda, bilinen gerçeğin aksine migrenlilerde kortikal eksitabilitenin azaldığı yönünde çalışmalarda vardır (36). Buradaki farklılık, çalışmaların metodolojik farklılıklarından kaynaklanmış olabilir. Diğer bir açıklamada, migrenlilerde zaman içinde kortikal eksitabilite farklılıklardan kaynaklanabilir. Bu fikirle birlikte, ardarda verilen TMS uyarıları ile migren hastalarında kontrollere göre fosfen oluşma eşliğinde farklılıklar izlenmiştir (37). Bu da, migrenlilerde kortikal eksitabilitede ister azalma ister artma olsun,



Şekil 1. Migren patofizyolojisinin kısa şeması

kortikal eksitabilitenin disregülasyonunu akla getirmektedir (36, 38). Kortikal eksitabilitede anormal değişiklik, migren hastalarının farklı semptomlarını açıklamada rol oynayabilir.

Kortikal yayılan depresyonun başlaması için, serebral korteksteki eksitabilitede değişiklik olması gerekmektedir. Glial hücreler de migrende kortikal eksitabilite değişiminde anahtar rol oynarlar. Ailesel hemiplejik migren tip 2'de, astrositlerden primer eksprese edilen Na⁺/K⁺ ATPaz mutasyonunun sorumlu olduğunu gösteren kanıtlar vardır (39, 40). İn vitro çalışmalarda, bu mutasyonla enzim fonksiyonlarının azalması ile ekstrasellüler potasyumu arttırarak eksitabiliteyi arttırdığını düşündürmektedir (40, 41). Potasyum, glutamat, NMDA ve NA⁺/K⁺ ATPaz inhibitörü ouabain gibi kortikal yayılan depresyonu başlatan farmakolojik ajanlarla yapılan çalışmalarla da bu görüş desteklenmektedir (42,43).

Migren ve Beyinsapı

Migren patofizyolojisinde beyinsapının önemli rol oynadığına dair kuvvetli bulgular vardır. Bulantı, vertigo ve otonomik semptomlar gibi semptomların beyinsapından kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

PET taraması ile 10 migren hastasında beyinsapında diğer bölgelere göre serebral metabolizmada artış gösterilmiştir (31). Ayrıca, medial frontal ve somatosensoryal kortekste olmak üzere parietal bölgede serebral metabolizmanın azaldığı gösterilmiştir. Bu da, yüksek kortikal merkezlerin normal inhibitör etkisinin azaldığını ve kronik migrenlilerde ağrı yollarında beyinsapının artmış aktivitesini akla getirmektedir. PET'in anatomik lokalizasyon eksikliğinden dolayı, aktivasyonun dorsal raphe nükleusta, periakvaduktal maddede (PAG) ve lokus sereleusta olduğu düşünülmektedir (44). Spontan migren atağında red nükleus ve substantia nigranın aktive olduğu tek kişilik vaka sunumu vardır (45). Aynı araştırmacılar, görsel olarak tetiklenen migrende de red nükleus ve substantia nigranın aktive olduğunu saptamışlardır (46). Red nükleus ve substantia nigranın motor kontrolde fonksiyonel rolünün olduğu bilinmektedir. Red nükleus, ayrıca ağrı ve nosisepsiyonla da ilişkilidir (47). Çok sayıda hayvan çalışmasında, duyuşal ve noxius stimülasyonda red nükleusun rol aldığı gösterilmiştir. Kapsaisin ile indüklenen ağrıda, ipsilateral red nükleus aktivasyonu gösterilmiştir. Hala, red nükleusun ağrı yollarında veya ağrıya motor cevapta rol oynayıp oynamadığı net bilinmemektedir.

fMRI çalışmaları, migren atakları sırasında beyinsapının özellikle dorsolateral ponsun aktive olduğunu göstermektedir (48, 49, 50). Migren atakları sırasında dorsal pons veya PAG aktivasyonuna bağlı olarak, beyinsapı disfonksiyonunun migren ağrısında jeneratör olarak rol oynadığı düşünülmektedir (51, 52). PAG ve rostral ventromedial medulla, lokus seruleus, raphe nükleusu gibi diğer nöromodülatör yapılar, primer olarak nosisepsiyon modülasyonunda rol almaktadır (53). Görüntüleme çalışmaları, ağrı modülasyonunda PAG'ın yüksek kortikal kontrolde desenden yolun bir parçası olduğunu göstermiştir (54). PAG'ın, talamus, hipotalamus ve otonomik sinir sisteminden gelen bağlantılarda nosisepsif yollarda büyük rolü vardır. PET ve fMRI çalışmaları, kronik migrenlilerde beyinsapı metabolizmasının ve fonksiyonun değiştiğini göstermektedir (31, 55). Bir interiktal görüntüleme

çalışmasında, migrenin kronikleşmesi arttıkça, PAG'ın fonksiyon bozukluğunun arttığı gösterilmiştir (56). Migrende, PET ile yapılan bir çalışmada, PAG'ın hiperaktif olduğu bulunmuştur (48). PAG'ın ventrolateral alt bölümü, trigeminal nosisepsiyon modülasyonunda önemli rol oynamaktadır (57). Migrende nosiseptif sistemin hiperaktivitesinin genetik predispozisyonun olduğu gösterilmiştir (58). Ratların ventrolateral PAG'ına mikroenjeksiyon ile verilen P/Q kanal blokörü o-agatoxin-IVA'nın trigeminal nosiseptif yolakta nöronal aktiviteyi fasilite ettiği bulunmuştur (57). Bu çalışma, trigeminal propriyosepsiyonda hem P/Q-tip kalsiyum kanallarının hemde PAG'ın etkisini göstermiştir. Başka bir çalışmada, PAG'ın elektrik stimülasyonun baş ağrısına yol açtığı gösterilmiştir (59).

Ayrıca, beyinsapındaki yapısal lezyonların baş ağrısına yol açtığına dair bir çok yayın vardır (60, 61, 62).

fMRI çalışmalarında, migren atağı sırasında birçok beyin bölgesinin nosisepsiyonla ilgisinin olduğu bulunmasına karşın (44, 63, 64), nosiseptif yollarda ilk aktivasyonun nereden başladığına dair kesin bir bilgi yoktur.

Trigeminovasküler Sistem

Trigeminovasküler sistemin, baş ağrısında önemli rol oynadığı kabul edilmektedir. Bu bulgu, bilinci açık olan hastalarda, trigeminal yolla inerve edilen damarlar baş ağrısına yol açarken, beyin parankiminin stimülasyonu ile herhangi bir rahatsızlık olmamasına dayanmaktadır (65,66).

İntrakranial yapılardan, ağrı impulslarının taşınmasında trigeminal sinir ve oftalmik sinir önemli rol oynamaktadır (67,68). Kemirgenlerden elde edilen verilere göre, baş ağrısı fazında duramaterde nörojenik inflamasyon, plazma protein ekstrasvazasyonu, artmış kan akımı ve vazodilatasyon önemli rol oynamaktadır (69). Karakteristik baş ağrısı fazında, KYD'nin trigeminovasküler aktivasyonda ve nörojenik ödemde rol oynadığı bulunmuştur (15). KYD'yi, trigeminal sinir aracılığıyla duramateri besleyen arterlerde kan akımının artmasına neden olmaktadır. Anestezik kemirgenlerde kortikal yayılan depresyonu takiben 20 dakikada orta meningeal arterde kan akımı pik yapmakta olup, 50 dakikada kan akımı normale dönmektedir. Kortikal yayılan depresyon, ayrıca, kemirgenlerde ipsilateral duramaterde trigeminal sinir aracılı plazma protein ekstrasvazasyonunu indüklemektedir. İpsilateral superfisial nosiseptif laminada c-fos boyanması gösterilerek, periferik değişikliklerde ikincil nöronları indüklediği gösterilmiştir (15,70).

Plazma protein ekstrasvazasyonunda önemli mediatörlerden birisi nitrik oksit (NO). NO, konstriksiyona cevaben vasküler hücrelerden salınmaktadır. Nitrogliserin infüzyonu ile migren tetiklenebilir. Bu indükleme ile baş ağrısı 4-6 saat sonra başlamaktadır (71). Bunun altında yatan patofizyolojik mekanizma, duramaterde gecikmiş inflamatuvar cevap, iNOS ekspresyonunda artış ve IL-1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin upregulasyonu ile olduğu düşünülmektedir (72). Başka bir teoride ise NO'da fluktuasyon, plazma protein ekstrasvazasyonundan bağımsız olarak trigeminal vasküler sistemi aktive ederek, kortikal yapılar katılmadan migren ağrısına neden olabilir.

Kortikal yayılan depresyon ve/veya astrosit kalsiyum dalgalanmaları ile ilişkili olan vazokonstriksiyon, metabolik aktivitede ve kan akımında değişikliğe neden olabilir. Azalmış parankimal kan akımı, nöronal glial aktiviteyi etkileyerek selüler metabolitlerin salınımını ve ekstrasellüler pH'ı düşürerek nosiseptif cevabın tetiklenmesine neden olur. Örneğin, nosiseptif trigeminal nöronlarda geçici reseptör veya iyon kanallarındaki değişiklik, bu durumlarda aktive olabilir (73).

Trigeminal nöronlar, visseral duyuşal nöronlar gibi meninksleri birçok yoldan inerve ederler (74). Spesifik uyarıların duyuşal nöronları tetiklemesi ile migren ağrısının oluşması arasındaki ilişki kesin değildir. İlave faktörler de sorumlu olabilir; mekanik baskı, ekstrasellüler aralıkta iyon değişiklikleri (artmış potasyum, osmolarite artışı, pH azalması), nöropeptidler (bradikinin, substans P, endotelin, kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), nörotransmitterler (glutamat, serotonin, histamin, adenosin trifosfat (ATP), adenosin eikozanoidler ve NO. Farklı eşiklerde farklı uyarılar ile trigeminal nöronların altbirimleri spesifik cevap verebilir (75).

Ayrıca, son çalışmalar, astrositlerin intersellüler sinyalde rol oynayarak hem nöronal hem de vasküler aktiviteye etki ettiği gösterilmiştir. Astrositler nöronal aktiviteyi, birçok nörotransmitter reseptör eksprese ederek etkiler (76). Diğer taraftan, nöronal fonksiyonu modüle eden glutamat, ATP gibi transmitter salınımını sağlar (77). Astrositler vasküler hücrelere yakın ayakları ile damarları sararlar. Astrosit sinyali vasküler tonusu direk etkiler ve eikozanoid, potasyum, ATP salınımına bağlı olarak vazokonstriksiyon veya vazodilatasyona neden olurlar (78, 79, 80).

Sonuç olarak, KYD ve intrinsik beyin parankim olayları, trigeminovasküler lifleri tetikleyerek lateralize ağrıya neden olur.

Trigeminovasküler sistem aktivasyonu rolü, triptan ve son zamanlarda CGRP antagonist etkisine bağlı olarak perivasküler trigeminal nosiseptif inhibisyonuna bağlı olarak değiştiğini güçlendirmektedir. İnsan beyinsapındaki primer aferentlerin santral sisteminde 5HT1B/D agonistlerinin bağlanma yerlerinin keşfi ile trigeminovasküler sistemin önemi gittikçe artmıştır (81, 82). Ergotamin gibi diğer migren tedavilerinde, primer olarak periferik trigeminal vasküler kompleksi etkilediği gibi santral mekanizmalarda etkilediği öne sürülmektedir (83). CGRP, migrende önemli bir mediator olarak kabul edilmektedir ve perivasküler nöronlarda vazokonstriksiyona cevap olarak vasküler tonusu korumak için salınmaktadır. CGRP içeren nöronların santral ve periferik sinir sisteminde bulunduğu (beyinsapında trigeminal nükeus kaudalis dahil) ve migren atağı sırasında bunların alternatif CGRP salınım kaynağı olduğu gösterilmiştir (84, 85, 86, 87). Trigeminal vasküler sistemin rolü, serebral vazoregülasyonda rol oynayan CGRP'nin migren atağı sırasında juguler vende artmasının gözlenmesine bağlı olarak desteklenmektedir. (88)

İlginç olarak, trigeminal rizotomi yapılanlarda, trigeminal sinirin duyuşal fonksiyonu bozulmasına rağmen, migren veya küme baş ağrısının engellenmesinde efektif olmamıştır (89). Bu sonuçla birlikte, baş ağrısı olan aynı tarafta periferik trigeminal girdilerin yokluğunda baş ağrısı muhtemel nosiseptif yolların cevabını akla getirmektedir.

Sonuç

Migren atağı, KYD, kortikal eksitabilite, trigeminovasküler sistemin rol oynadığı nöronal ve vasküler değişikliklerle oluşur. Migren patofizyolojisi hala tam aydınlatılmamış bir konudur. Özellikle aurasız migren, kronikleşme, C lifleri aracılı ağrının beyin kabuğu yanında subkortikal ve beyinsapı bağlantılarının, nöropeptid içeriklerinin ve NO gibi genel tetikleyici yanıtlarının iyi incelenmesi ve deneysel çalışmaların da translasyonel yapılmasına özen gösterilmesine de ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M, Olesen J. Epidemiology of headache in a general population—a prevalence study. *J Clin Epidemiology* 1991; 44:1147-1157.
2. Zarifoglu M, Siva A, Hayran O. The Turkish headache epidemiology study group. An epidemiological study of headache in Turkey: a nationwide survey. *Neurology* 1998; 50(suppl 4):80-85.
3. Cutrer FM, Huerter K. Migraine aura. *Neurologist* 2007; 13:118-125.
4. Wolff HG. Headache and other head pain. 2nd edn. Oxford University Press. New York; 1963.
5. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941; 46:331-339.
6. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7:359-390.
7. Milner PM. Note on a possible correspondence between the scotomas of migraine and spreading depression of Leao. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1958; 10:705.
8. Olesen J, Larsen B, Lauritzen M. Focal hyperemia followed by spreading oligemia and impaired activation of rCBF in classic migraine. *Ann Neurol* 1981; 9:344-352.
9. Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, Schwartz D, Bakker D, Fischl B, Kwong KK, Cutrer FM, Rosen BR, Tootell RB, Sorensen AG, Moskowitz MA. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:4687-4692.
10. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRI-BOLD of visually triggered headache and visual change in migraine sufferers. *Arch Neurol* 1999; 56:548-554.
11. Gardner-Medwin AR, van Bruggen N, Williams SR, Ahier RG. Magnetic resonance imaging of propagating waves of spreading depression in the anaesthetized rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994; 14:7-11.
12. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 22:1689-1692.
13. Sanchez del Rio M, Bakker D, Wu O, Agosti R, Mitsikostas DD, Ostergaard L, Wells WA, Rosen BR, Sorensen G, Moskowitz MA, Cutrer FM. Source Department of Neurology, Magnetic Resonance Center, Boston, MA, USA. sanchezm@helix.mgh.harvard.edu. Perfusion weighted imaging during migraine spontaneous visual aura and headache. *Cephalalgia* 1999; 19:701-707.
14. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev* 2006; 81:457-481.
15. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8:136-142.
16. Bolay H, Moskowitz MA. The emerging importance of cortical spreading depression in migraine headache. *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161:655-657.
17. Kraig RP, Nicholson C. Extracellular ionic variations during spreading depression. *Neuroscience* 1978; 3:1045-1059.
18. Obrenovitch TP, Urenjak J, Wang M. Nitric oxide formation during cortical spreading depression is critical for rapid subsequent recovery of ionic homeostasis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22:680-688.
19. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, Lule S, Eren-Koçak E, Sen ZD, Dalkara T. Spreading Depression Triggers Headache by Activating Neuronal Panx1 Channels. *Science* 2013; 339:1092-1095.

20. Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of Meningeal Nociceptors by Cortical Spreading Depression: Implications for Migraine with Aura. *J Neurosci* 2010; 30:8807-8814.
21. Brennan KC, Beltrán-Parrázal L, López-Valdés HE, Theriot J, Toga AW, Charles AC. Distinct vascular conduction with cortical spreading depression. *J Neurophysiol* 2007; 97:4143-4151.
22. Woods RP, Iacoboni M, Mazziotta JC. Bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N Engl J Med* 1994; 331:1689-1692.
23. Géraud G, Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F. [Positron emission tomographic studies of migraine.] *Rev Neurol (Paris)* 2005; 161:666-670.
24. Chuquet J, Hollender L, Nimchinsky EA. High-resolution in vivo imaging of the neurovascular unit during spreading depression. *J Neurosci* 2007; 27:4036-4044.
25. Schoenen J. Neurophysiological features of the migrainous brain. *Neurol Sci* 2006; 27(Suppl 2):77-81.
26. Aurora SK, Cao Y, Bowyer SM, Welch KM. The occipital cortex is hyperexcitable in migraine: experimental evidence. *Headache* 1999; 39:469-476.
27. Aurora SK, Welch KMA, Al-Sayed F. The threshold for phosphenes is lower in migraine. *Cephalalgia* 2003; 23:258-263.
28. Gerwig M, Niehaus L, Kastrop O, Stude P, Diener HC. Visual cortex excitability in migraine evaluated by single and paired magnetic stimuli. *Headache: J Head Face Pain* 2005; 45:1394-1399.
29. Teive HA, Kowacs PA, Maranhão Filho P, Piovesan EJ, Werneck LC. Leão's cortical spreading depression: from experimental "artifact" to physiological principle. *Neurology* 2005; 65:1455-1459.
30. Aurora SK, Al-Sayed F, Welch KMA. The threshold for magnetophosphenes is lower in migraine. *Neurology* 1999; 52:472.
31. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache* 2007; 47:996-1003.
32. Chadaide Z, Arlt S, Antal A, Nitsche MA, Lang N, Paulus W. Transcranial direct current stimulation reveals inhibitory deficiency in migraine. *Cephalalgia* 2007; 27:833-839.
33. Cosentino G, Fierro B, Vigneri S, Talamanca S, Palermo A, Puma A, Brighina F. Impaired glutamatergic neurotransmission in migraine with aura? Evidence by an input-output curves transcranial magnetic stimulation study. *Headache* 2011; 51:726-733.
34. Bettucci D, Cantello R, Gianelli M, Naldi P, Mutani R. Menstrual migraine without aura: cortical excitability to magnetic stimulation. *Headache* 1992; 32:345-347.
35. Maertens de Noordhout A, Pepin JL, Schoenen J, Delwaide PJ. Percutaneous magnetic stimulation of the motor cortex in migraine. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85:110-115.
36. Ambrosini A, Schoenen J. Electrophysiological response patterns of primary sensory cortices in migraine. *J Headache Pain* 2006; 7:377-388.
37. Antal A, Arlt S, Nitsche MA, Chadaide Z, Paulus W. Higher variability of phosphene thresholds in migraineurs than in controls: a consecutive transcranial magnetic stimulation study. *Cephalalgia* 2006; 26:865-870.
38. Stankewitz A, May A. Cortical excitability and migraine. *Cephalalgia* 2007; 27:1454-1456.
39. De Fusco M, Marconi R, Silvestri L, Atorino L, Rampoldi L, Morgante L, Ballabio A, Aridon P, Casari G. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump alpha2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet* 2003; 33:192-196.
40. Vanmolkot KR, Kors EE, Turk U, Turkdogan D, Keyser A, Broos LA, Kia SK, van den Heuvel JJ, Black DF, Haan J, Frants RR, Barone V, Ferrari MD, Casari G, Koenderink JB, van den Maagdenberg AM. Two de novo mutations in the Na_vK-ATPase gene ATP1A2 associated with pure familial hemiplegic migraine. *Eur J Human Genetics* 2006; 14:555-560.
41. Segall L, Mezzetti A, Scanzano R, Gargus JJ, Purisima E, Blostein R. Alterations in the alpha2 isoform of Na_vK-ATPase associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102:11106-11111.
42. Smith JM, Bradley DP, James MF, Huang CL. Physiological studies of cortical spreading depression. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2006; 81:457-481.
43. Akcali D, Sayin A, Sara Y, Bolay H. Does single cortical spreading depression elicit pain behaviour in freely moving rats? *Cephalalgia* 2010; 30:1195-1206.
44. Weiller C, May A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brainstem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1:658-660.
45. Welch KM, Cao Y, Aurora S, Wiggins G, Vikingstad EM. MRI of the occipital cortex, red nucleus, and substantia nigra during visual aura of migraine. *Neurology* 1998; 51:1465-1469.
46. Cao Y, Aurora SK, Vikingstad EM, Patel SC, Welch KMA. Functional MRI of the red nucleus and occipital cortex during visual stimulation of subjects with migraine. *Cephalalgia* 1999; 19:462.
47. Iadarola MJ, Berman KF, Zeffiro TA, Byas-Smith MG, Gracely RH, Max MB, Bennett GJ. Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET. *Brain* 1998; 121:931-947.
48. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001; 357:1016-1017.
49. Afridi SK, Matharu MS, Lee L, Kaube H, Friston KJ, Frackowiak RS, Goadsby PJ. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005; 128:932-939.
50. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007; 47:1418-1426.
51. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011; 12(10):570-84.
52. Weiller C, Mays A, Limmroth V, Jüptner M, Kaube H, Schayck RV, Coenen HH, Diener HC. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1:658-660.
53. Jones SL. Descending noradrenergic influences on pain. *Progress Brain Res* 1991; 88:381-94.
54. Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci* 2002; 22:2748-2752.
55. Aurora SK, Barrodale PM, Tipton RL, Khodavirdi A. Brainstem dysfunction in chronic migraine as evidenced by neurophysiological and positron emission tomography studies. *Headache*. 2007; 47:996-1003.
56. Welch KM, Nagehan V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness. *Headache* 2001; 41:629-637.
57. Knight YE, Goadsby PJ. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience* 2001; 106:793-800.
58. Knight YE, Bartsch T, Kaube H, Goadsby PJ. P/Q-type calcium channel blockade in the periaqueductal gray facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine. *J Neurosci* 2002; 22:RC213.
59. Raskin NH, Hosobuchi Y, Lamb S. Headache may arise from perturbation of brain. *Headache* 1987; 27:416-420.
60. Haas DC, Kent PF, Friedman DI. Headache caused by a single lesion of multiple sclerosis in the periaqueductal gray area. *Headache* 1993; 33:452-455.
61. Goadsby PJ. Neurovascular headache and a midbrain vascular malformation: evidence for a role of the brainstem in chronic migraine. *Cephalalgia* 2002; 22:107-111.
62. Frago YD, Brooks JB. Two cases of lesions in brainstem in multiple sclerosis and refractory migraine. *Headache* 2007; 47:852-854.
63. Cao Y, Welch KM, Aurora S, Vikingstad EM. Functional MRIBOLD of visually triggered headache in patients with migraine. *Arch Neurol* 1999; 56:548-554.
64. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache* 2007; 47:1418-1426.
65. Penfield W. A contribution to the mechanism of intracranial pain. *Assoc Res Nerv Ment Dis* 1935; 15:399-416.
66. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies in headache: Pain-sensitive structures of the head and their structural significance. *Arch Surg* 1940; 41:813-856.
67. Mayberg MR, Zervas NT, Moskowitz MA. Trigeminal projections to supratentorial pial and dural blood vessels in cats demonstrated by horseradish peroxidase histochemistry. *J Comp Neurol* 1984; 223:46-56.
68. Penfield W, McNaughton F. Dural headache and innervations of the dura mater. *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 44:43-75.
69. Moskowitz MA. Neurogenic inflammation in the pathophysiology and treatment of migraine. *Neurology* 1993; 43(Suppl 3):16-20.

70. Moskowitz MA, Nozaki K, Kraig RP. Neocortical spreading depression provokes the expression of c-fos protein-like immunoreactivity within trigeminal nucleus caudalis via trigeminovascular mechanisms. *J Neurosci* 1993; 13:1167-1177.
71. Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993; 4:1027-1030.
72. Reuter U, Bolay H, Jansen-Olesen I, Chiarugi A, Sanchez del Rio M, Letourneau R, Theoharides TC, Waeber C, Moskowitz MA. Delayed inflammation in rat meninges: implications for migraine pathophysiology. *Brain* 2001; 124:2490-2502.
73. McCleskey EW, Gold MS. Ion channels of nociception. *Annu Rev Physiol* 1999; 61:835-856.
74. Strassman AM, Levy D. Response properties of dural nociceptors in relation to headache. *J Neurophysiol* 2006; 95:1298-1306.
75. Levy D, Strassman AM. Mechanical response properties of A and C primary afferent neurons innervating the rat intracranial dura. *J Neurophysiol* 2002; 88:3021-3031.
76. Fellin T, Sul JY, D'Ascenzo M, Takano H, Pascual O, Haydon PG. Bidirectional astrocyte-neuron communication: the many roles of glutamate and ATP. *Novartis Found Symp* 2006; 276:208-217.
77. Haydon PG, Carmignoto G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. *Physiol Rev* 2006; 86:1009-1031.
78. Zonta M, Angulo MC, Gobbo S, Rosengarten B, Hossmann KA, Pozzan T, Carmignoto G. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 2003; 6:43-50.
79. Mulligan SJ, MacVicar BA. Calcium transients in astrocyte endfeet cause cerebrovascular constrictions. *Nature* 2004; 431:195-199.
80. Takano T, Tian GF, Peng W, Lou N, Libionka W, Han X, Nedergaard M. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow. *Nat Neurosci* 2006; 9:260-267.
81. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 15:157-168.
82. Longmore J, Shaw D, Smith D, Hopkins R, McAllister G, Pickard JD, Sirinathsinghji DJ, Butler AJ, Hill RG. Differential distribution of 5-HT 1D and 5-HT 1B immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new anti-migraine drugs. *Cephalalgia* 1997; 17:835-842.
83. Hoskin KL, Kaube H, Goadsby PJ. Central activation of the trigeminovascular pathway in the cat is inhibited by dihydroergotamine. A c-Fos and electrophysiological study. *Brain* 1996; 119:249-256.
84. Tajti J, Uddman R, Edvinsson L. Neuropeptide localization in the 'migraine generator' region of the human brainstem. *Cephalalgia* 2001; 21:96-101.
85. Jenkins DW, Langmead CJ, Parsons AA, Strijbos PJ. Regulation of calcitonin gene-related peptide release from rat trigeminal nucleus caudalis slices in vitro. *NeurosciLett* 2004; 366:241-244.
86. Offenhauser N, Zinck T, Hoffmann J, Schiemann K, Schuh-Hofer S, Rohde W, Arnold G, Dirnagl U, Jansen-Olesen I, Reuter U. CGRP release and c-fos expression within trigeminal nucleus caudalis of the rat following glyceryltrinitrate infusion. *Cephalalgia* 2005; 25:225-236.
87. D'Hanis W, Linke R, Yilmazer-Hanke DM. Topography of thalamic and parabrachial calcitonin gene-related peptide (CGRP) immunoreactive neurons projecting to subnuclei of the amygdala and extended amygdala. *J Comp Neurol* 2007; 505:268-291.
88. Goadsby PJ, Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. *Brain* 1994; 117:427-434.
89. Matharu MS, Goadsby PJ. Persistence of attacks of cluster headache after trigeminal nerve root section. *Brain* 2002; 125:976-984.