

Patofiziologija migrene

Pathophysiology of the Migraine

GORAN IVKIĆ

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Hrvatski institut za istraživanje mozga

SAŽETAK — Migrena je tisućljetni, do danas neriješen problem, čiji se patofiziološki mozaik još uvijek slaže. Migrena predstavlja teški i onesposobljavajući neurološki poremećaj, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji globalno pozicioniran na šesto mjesto po stupnju onesposobljavanja. Zbog svoje pulsirajuće prirode, donedavno je shvaćana isključivo kao vaskularni poremećaj, no akumulirana znanja, dobivena brojnim znanstvenim istraživanjima, dovela su s vremenom do koncepta migrene kao neurovaskularnog poremećaja, koji ima genetsku osnovu, odnosno poremećaja cijelog mozga. Danas je fokus migrenskih istraživanja na molekularnim mehanizmima i kompleksnoj signalizaciji između različitih moždanih područja, čime se stvara sve jasniji patofiziološki mozaik migrene, a time i novi ciljevi liječenja. Iako danas imamo mnogo novih lijekova za liječenje migrene, a dolaze i neki novi, migrena i dalje ostaje neriješena enigma. Možda je vrijeme za mijenjanje kuta gledanja?

KLJUČNE RIJEČI: migrena, patofiziologija, trigeminocervikalni kompleks, PAG, CGRP

SUMMARY — Migraine is a millennial, still unsolved problem, whose pathophysiological mosaic is still "under construction". Migraine is a severe and disabling neurological disorder, according to the World Health Organization, globally ranked sixth in the degree of disability. Due to its pulsating nature, until recently it was understood exclusively as a "vascular" disorder, but the accumulated knowledge gained through numerous scientific studies has led to the concept of migraine as a neurovascular disorder, which has a genetic basis, or disorder of the whole brain. Today, the focus of migraine research is on molecular mechanisms and complex signaling between different brain areas, thus creating a more clearly pathophysiological mosaic of migraine, and thus new treatment targets. Although we have many new drugs to treat migraines today, and some new ones are being developed, migraines still remain an unresolved enigma. Maybe it's time to change our viewing angle?

KEY WORDS: migraine, pathophysiology, trigeminocervical complex, PAG, CGRP



Uvod

Povijesno gledajući, rasprava oko patofiziologije migrene uglavnom se vrtjela oko dva potencijalna objašnjenja: *vaskularnog* i *neuralnog* (1). Dok se vaskularna teorija temelji na pretpostavci da je abnormalna vazodilatacija moždanih krvnih žila glavni uzrok migrenske boli, neuralna teorija gleda na migrenu kao na multifaktorijski moždani poremećaj.

Istraživački napredak tijekom zadnjih trideset godina nedvojbeno je dokazao da vaskularne promjene nisu niti dovoljne niti neophodne da bi objasnile bol koja prati migrenu. Razvijanjem niza novih istraživačkih metoda i tehnika (primjerice, strukturno-funkcionalnim slikovnim tehnikama */imaging/*, novim elektrofiziološkim i genetičkim metodama...), *neuralna* je teorija sve više povećavala svoju vjerodostojnost, a fokus migrenskih istraživanja postupno se prebacivao na specifična područja SŽS-a koja su se sve jasnije uklapala u patofiziološki mozaik migrene. To je razlog da se danas na migrenu gleda kao kompleksni moždani mrežni poremećaj (engl. *brain network disorder*), dok se raniji koncept tzv. *migrenskoga generatora* sve više napušta (2). Činjenica da migrena prolazi kroz različite simptomatske faze koje se nerijetko i preklapaju, pri čemu se uključuju brojne kortikalne i subkortikalne regije mozga, jasno upu-

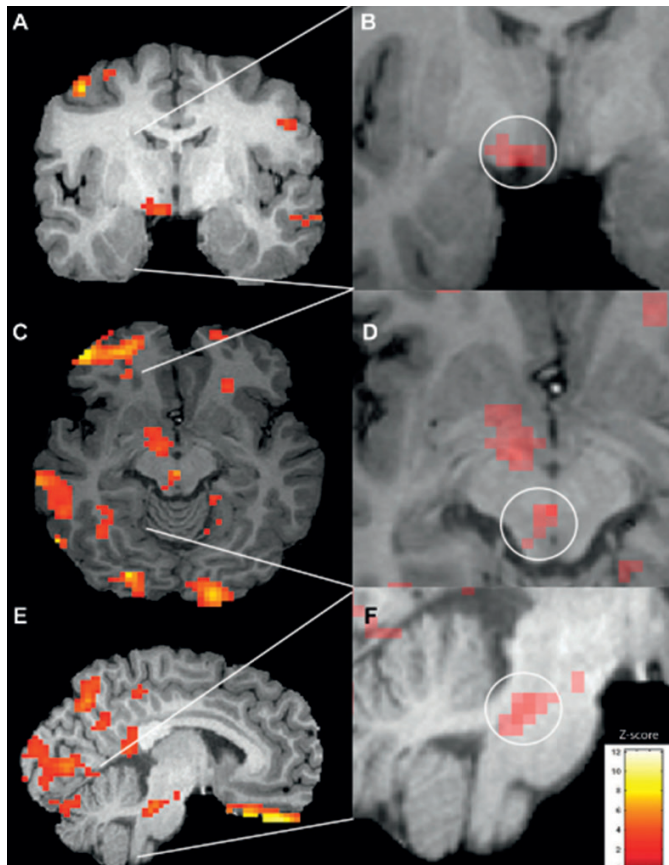
čuje da bi patofiziologiju migrene trebalo analizirati kroz simptome tih faza.

Teorije o patofiziologiji migrene

Vaskularna teorija

Vaskularna je teorija dobila svoje znanstveno uporište u 40-im godinama prošlog stoljeća u istraživanjima Raya i Wolffa (3, 4) gdje se pretpostavlja da prolazna vazokonstrikcija (koja dovodi do prolazne ishemije korteksa) stoji u podlozi aure, dok je sama glavobolja posljedica povratne vazodilatacije koja mehanički podražuje perivaskularne nociceptivne trigeminalne ogranke čijom se senzitivacijom bolni impuls prenosi na drugi neuron osjetnog puta smješten u moždanom deblu kao **trigeminocervikalni kompleks** (5). U kontekstu upalnih bolesti intrakranijskog prostora (primjerice, meningitis), vaskularna teorija možda i može objasniti glavobolju, no kada je u pitanju migrena, koja se javlja *ničim izazvana* ili kao posljedica nekih unutarnjih stresogenih *upaljača* (deprivacije spavanja ili prekomjernog spavanja, gladovanja i sl.), vaskularna teorija jednostavno nema uporišta. Ipak, unatoč tome višegodišnja su istraživanja 1984. rezultirala stvaranjem *sumatriptana*, prvog u nizu iz posebne skupine lijekova (tzv. *triptana*) koji selektivno podražuju serotoninse receptore (točnije 5-HT_{1B} receptor), s idejom

SLIKA 1. Aktivacija mozga za vrijeme prodromalne faze. Funkcionalna H₂¹⁵O-PET slikovna studija



H₂¹⁵O-PET studija kod ispitanika kod kojih je migrenski napadaj induciran nitroglicerinom, pokazala je povišenje regionalnoga moždanog protoka krvi (rCBF) u stražnjim dijelovima hipotalamusa (A i B), periaqueduktalnoj sivoj tvari mezencefalona (C i D) i u dorzalnom ponsu (E i F), što se vidi naglašeno u bijelim krugovima. Tipična klinička prezentacija (umor, zijevanje, prenaplašen apetit i učestalo mokrenje) upućuje na hipotalamus kao potencijalni generator simptoma prodromalne faze, prije nastupa boli. Aktivacija u mezencefalonu (PAG) i dorzalnom ponsu vjerojatno odražava mehanizam aktivacije nociceptivne boli (glavobolje).

Preuzeto iz ref. 18. uz dopuštenje.

postizanja vazokonstriktorskog učinka na kranijске krvne žile (6). U teoriji, taj vazokonstriktorski mehanizam trebao bi biti ključan u antimigrenskom djelovanju, no kako i gdje točno triptani djeluju, da li preko vaskularnih ili neuronalnih mehanizama, od samih je početaka predmet rasprava i dvojbi (7).

Neuronalna teorija

Podatci iz velikog broja istraživanja tijekom zadnjih dvadesetak godina (8) jasno su počeli ukazivati da vaskularne promjene nisu dovoljne, a niti neophodne da bi objasnile migrensku bol, nego da je vjerojatnije objašnjenje migrenske patofiziologije u kompleksnim centralnim neuronalnim mehanizmima, kroz uključivanje brojnih moždanih područja, s obzirom na to da se u migrenskom napadaju aktiviraju trigeminovaskularni putovi, moždano deblo i dijelovi diencefalona (9, 10). Štoviše, prodromalni simptomi, koji se javljaju danima prije

same glavobolje, koji su u osnovi nenociceptivni neurološki simptomi, ukazuju jasno da je ishodište u mozgu (11). Veliki pak broj istraživača smatra da je migrena stanje povišene moždane ekscitabilnosti (12).

Funkcionalna anatomija migrenskih putova u mozgu

Prema kriterijima posljednje verzije Međunarodne klasifikacije glavobolja (ICHD-3) (13), migrena se definira kao napadaj glavobolje koji nerijetko može trajati i danima (najčešće 4 – 72 sata) i koji postupno prolazi kroz četiri uobičajene faze: **prodromalnu fazu**, **fazu aure**, **fazu glavobolje** i **postdromalnu fazu**. Ako neuronalni mehanizmi različitih područja mozga stoje u patofiziološkoj osnovi migrene, ključno je razumjeti obrasce aktiviranja tih područja kroz faze i njihovo mrežno međudjelovanje.

1. Prodromalna (premonitorna) faza

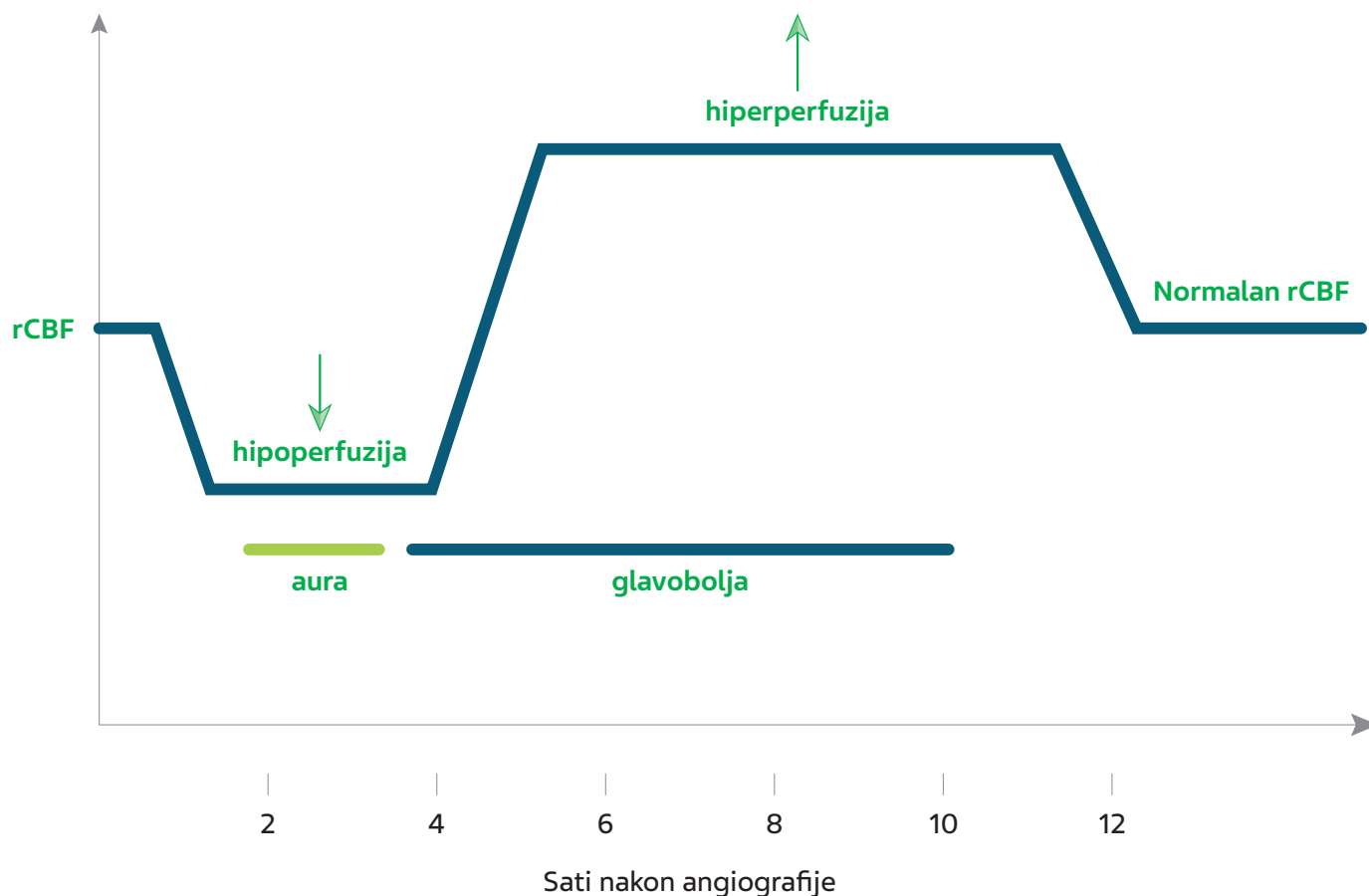
Kod većine pacijenata s migrenom u periodu prije nego započne faza glavobolje prisutan je cijeli niz tzv. *prodromalnih simptoma*. I u kliničkoj praksi i znanstvenoj literaturi ta je činjenica poznata već desetljećima (14, 15) pa ipak su patofiziološka važnost i kliničke implikacije tih simptoma u velikoj mjeri zanemarivane. Prodromski simptomi koji prethode migrenskom napadaju javljaju se i do 72 sata ranije, manifestiraju se umorom, zijevanjem, promjenama u raspoloženju, razdražljivosti i preosjetljivosti na zvukove (fonofobija) te pojačanim apetitom. Ti simptomi mogu perzistirati različito dugo, do faze aure (16), faze glavobolje, pa čak i postdromalne faze (17). Trenutna ICHD-3 klasifikacija glavobolja (13) još uvijek nije prepoznala postojanje prodromalnih (a slično je i s postdromalnim) simptoma u ciklusu migrene, što svakako treba mijenjati u budućim revizijama. Kod određenog broja pacijenata s migrenom prodromalni se znaci toliko redovito javljaju da pacijenti prilično pouzdano mogu predosjetiti početak migrenskog napadaja (11). Kumulativne spoznaje dobivene nizom funkcionalnih slikovnih studija, temeljene na praćenju povećanja regionalnoga krvnog protoka (rCBF), upućuju na važnost hipotalamusa kao potencijalnog ishodišta prodromalnih simptoma u ranim fazama migrenskog napadaja (slika 1.) (18).

S obzirom na činjenicu da se hipotalamus aktivira i u drugim formama primarnih glavobolja (trigeminalnih autonomnih cefalalgija – TACs) (19), razumijevanje dinamike njegovog aktiviranja te koaktiviranja drugih moždanih područja može nam dati precizniji uvid u patofiziološke mehanizme koji stoje iza niza primarnih cefalalgija, što u konačnici doprinosi stvaranju novih pristupa liječenju koji bi mogli utjecati na njihovu aktivnost prije nego što se razvije glavobolja.

2. Faza migrenske aure

Kod skoro trećine pacijenata migrenskoj glavobolji pretho-

SLIKA 2. Veza između aure i glavobolje u odnosu na promjene regionalnog protoka krvi (rCBF).



Prilagođeno prema ref. 22.

de neobični (prolazni) neurološki fenomeni koje nazivamo migrenskom aurom (20). Posljednja međunarodna klasifikacija glavobolja (ICHD-3) definira migrensku auru kao jedan ili više prolaznih (potpuno reverzibilnih) neuroloških deficita, od kojih barem jedan mora imati jednostranu lokalizaciju koja se razvija tijekom 5 ili više minuta i kod koje svaki deficit može trajati od 5 do 60 minuta (13). Detaljne prospektivne studije pokazale su da 26 % pacijenata ima barem jednu od tri aure koje traju dulje od jednog sata, a u 5 % slučajeva aura može trajati i više od 4 sata (21). Najčešći oblik javljanja je vizualna aura (više od 90 % slučajeva), i to u vidu pozitivnih (fortifikacijski spektar), negativnih (skotom) ili oba tipa fenomena. U daleko manjem postotku moguća je pojava osjetnih, motoričkih i drugih formi. Simptomi aure mogu prethoditi fazi glavobolje, ali nerijetko se mogu i nastaviti za vrijeme faze glavobolje, a ponekad čak i inicirati susret te faze. Niti uobičajeni slijed – najprije aura, a potom migrena – nije sigurno pravilo jer nerijetko dolazi do preklapanja tih faza (16). Pretpostavlja se da je patofiziološki mehanizam koji stoji u osnovi fenomena migrenske aure zapravo prolazni val kortikalne neuronalne depolarizacije, tzv. šireća **kortikalna depresija** (engl. *cortical spreading depression*, CSD), koja ujedno stvara i šireću **oligemiju** (hi-

poperfuziju) na koju se nastavlja hiperperfuzija u fazi glavobolje (slika 2.) (22).

Na temelju osobnih zapažanja (osobno iskustvo vidne aure), psiholog Karl Lashley primijetio je da je skotom povećao svoje dimenzije tijekom jednog sata putujući preko sljepoočnog dijela jedne strane vidnog polja. Procijenio je da brzina širenja preko vidnoga korteksa iznosi oko 3 mm/min (23). Hipotetski mehanizam koji bi mogao ležati u podlozi aure postavio je nekoliko godina kasnije (1944.) Aristedes Leão (24) koji je električki stimulirao korteks zeca i pritom u EEG-u našao depresiju aktivnosti koja se širi otprilike sličnom brzinom od 3 mm/min centrifugalno od mjesta stimulacije sugerirajući da bi to mogla biti osnova migrenske aure (25). Pedeset godina kasnije ta je ideja ponovno revitalizirana u radovima Martina Lauritzena (26). Ipak, nisu svi u potpunosti uvjereni u uzročno-posljedičnu vezu CSD-a i inicijacije pa se oko toga još uvijek vode brojne rasprave (27).

3. Faza migrenske glavobolje

Najveći fokus dosadašnjih istraživanja bio je logično usmjeren na **fazu glavobolje**, s obzirom na potrebu traženja idealne mete za farmakološko djelovanje. Faza glavobolje u migreni korelira s aktivnošću **trigeminovaskularnog sustava**,

koji prenosi nociceptivne informacije od moždanih ovojnice (meninge) do mozga (28). Taj se sustav sastoji od spleta perifernih aksona trigeminalnog živca (pseudounipolarni neuroni smješteni u *trigeminalnom gangliju*) koji osjetno inerviraju moždane ovojnice i njihovu bogatu vaskularnu mrežu (slika 3.) (29). Nociceptivna **periferna senzitivizacija** događa se na aksonskim završecima uz pomoć niza vazodilativnih neuropeptida – peptid povezan s calcitoninским genom (engl. *calcitonin gene-related peptide, CGRP*), tvar P, neurokinin A i hipofizni adenilat ciklazno aktivirajući peptid (engl. *pituitary adenylate cyclase-activating peptide, PACAP*), koji se oslobađaju prilikom stimulacije uzrokovane vazodilatacijom duralnih i pijalnih krvnih žila (30). Centralni nastavci tih neurona konvergiraju na kompleks jezgara u moždanom deblu koji nazivamo *trigemino-cervikalni kompleks* (TCC), koji čine spinalna (kaudalna) jezgra trigeminalna (TNC), koja se kaudalno nastavlja u dorzalni rog cervikalne spinalne moždine i to u prva dva segmenta. Aktivacija TCC-a (**centralna senzitivizacija**) posljedično dovodi do aktivacije talamusa, hipotalamusa i određenih jezgara retikularne formacije moždanog debla, čime se objašnjava bol (koju ćemo u konačnici percipirati u korteksu), a vjerojatno i ostali tipični simptomi migrenskog napada (mučnina, fotofobija

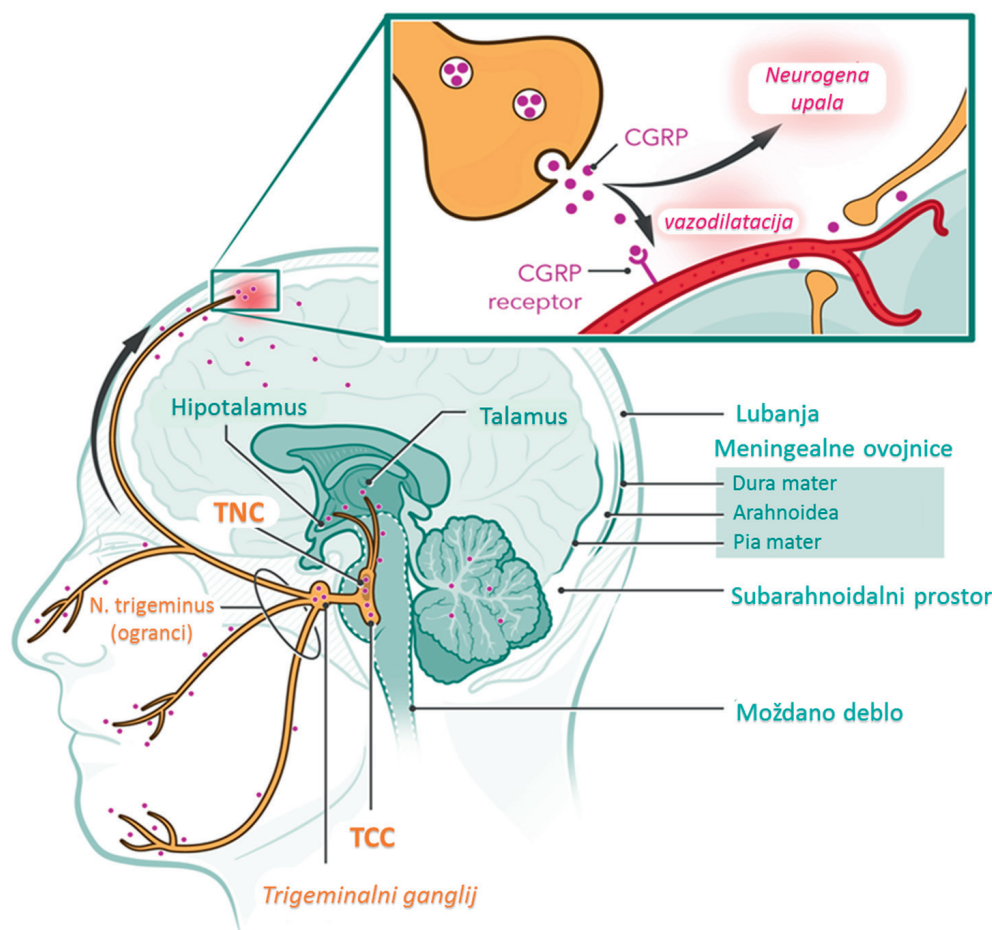
i fonofobija) (8). Funkcionalne slikovne studije (pozitronsko emisijske tomografije – PET i funkcionalne magnetske rezonancije – fMRI) pokazale su da se ta područja aktiviraju i prije i nakon pojave glavobolje, što govori da njihova aktivacija nije ograničena isključivo na prijenos nociceptivnih signala (18).

Migrena je poremećaj modulatorne signalizacije senzornih podražaja moždanoga debla. Ključni događaj za razvoj boli je aktivacija trigeminovaskularnoga kompleksa podražajem u stijenci meningealnih krvnih žila, transmisijom tog signala na sekundarni neuron (TNC) u trigeminocervikalnom kompleksu (TCC). Trigeminalotalamičkim traktom signal odlazi do talamusa, a nakon toga u područja za interpretaciju boli u korteksu.

Koje su to strukture koje sudjeluju u nocicepciji migrenske glavobolje?

Već ranije spomenuti Harold G. Wolff (4) i njegovi suradnici dali su nam najveći izvor podataka o strukturama koje mogu producirati bol tijekom faze glavobolje. Direktna stimulacija brojnih intrakranijskih struktura (korteksa, endocranijuma, većeg dijela duralne ovojnice, pije i arahnoidne) ne producira bol, za razliku od dna prednje i stražnje lubanjske jame, dok

SLIKA 3. Trigeminovaskularna aktivacija



Migrena je poremećaj modulatorne signalizacije senzornih podražaja moždanoga debla. Ključni događaj za razvoj boli je aktivacija trigeminovaskularnoga kompleksa podražajem u stijenci meningealnih krvnih žila, transmisijom tog signala na sekundarni neuron (TNC) u trigeminocervikalnom kompleksu (TCC). Trigeminalotalamičkim traktom signal odlazi do talamusa, a nakon toga u područja za interpretaciju boli u korteksu.

Skraćenice: TNC – *Trigeminal nucleus caudalis (nucl. tractus spinalis n. trigemini)*, TCC – *Trigeminocervikalni kompleks*.

Prilagođeno prema ref. 29.

je srednja osjetljiva samo u zoni prolaska srednje meningealne arterije koju osjetno pokriva treća grana trigeminusa (*n. mandibularis, r. meningeus*). Najznačajnije strukture u nociceptivnom smislu su krvne žile, kako cerebralne i meningealne arterije tako i vene i venski sinusi (3). Iako su same kosti lubanje neosjetljive na bol, to ne vrijedi za periost koji bolno reagira u slučaju istezanja. Tipična bolna područja prilikom migrenske glavobolje (frontotemporalna i peribulbarna i retrobulbarna područja) bolna su zbog nociceptivne aktivacije srednje meningealne arterije (AMM), unutarnje karotidne arterije (ICA) te prednje i srednje cerebralne arterije (ACA i ACM). Slični utjecaji na vertebralnu arteriju (AV) stvaraju odraženu bol u zatiljnoj regiji (4). Anatomski gledano, najznačajniji doprinos u stvaranju tipične (retrobulbarne i temporalne) boli dolazi od prve (oftalmičke) grane trigeminusa koja inervira duralnu vaskulaturu cjelokupne prednje i dobar dio srednje lubanjske jame (31).

Vazomotorička, disautonomna nociceptivna aktivacija

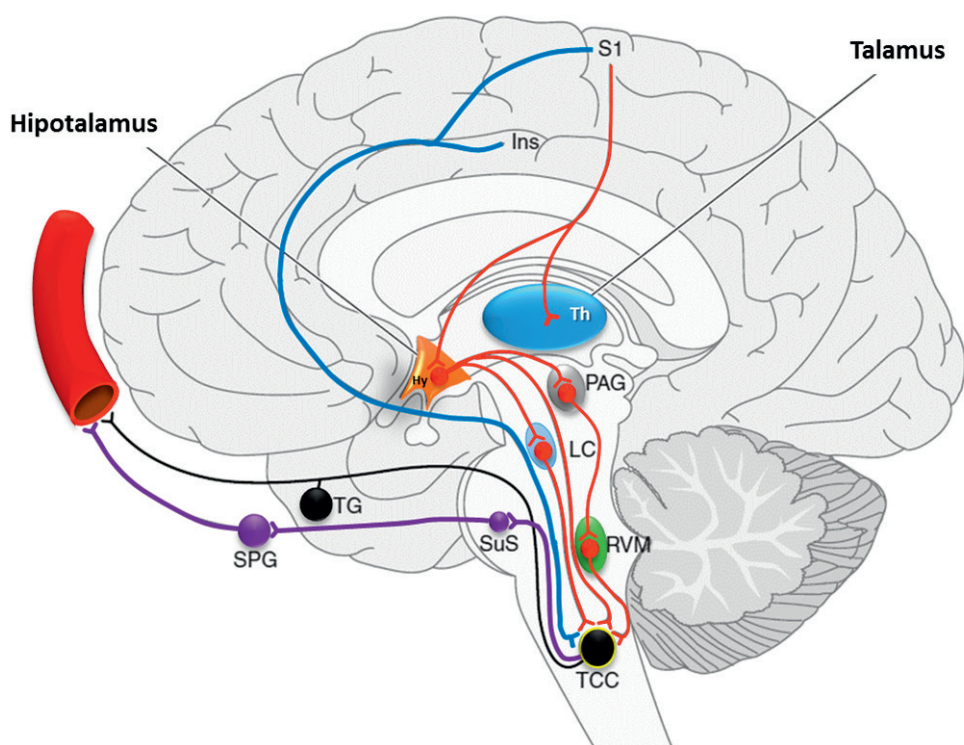
Kao što se to jasno vidi iz prethodnih izlaganja, brojni simptomi koje pacijenti imaju za vrijeme migrenskog napadaja, primjerice, mučnina, povraćanje, pretjerana glad i/ili žeđ, ili neobične kranijске autonomne hiperfunkcije, poput su-

zenja, rinoreje ili jednostrane nazalne kongestije, upućuju na poremećaj u radu autonomnoga živčanog sustava (15). Jedna od izglednijih pretpostavki je da određeni unutarnji migrenski okidači, kao što je, primjerice, **stres**, u vidu intenzivnih ili kumulativnih emocionalnih utjecaja aktiviraju nociceptivne putove povećanjem tonusa parasimpatikusa (32, 33). Ti fiziološki mehanizmi svojim širokim *silaznim* utjecajem djeluju na preganglijske parasimpatičke neurone u gornjoj salivatornoj jezgri (SSN) u moždanom deblu, čime dovode do periferne aktivacije nociceptora oslobađanjem neuropeptidnih transmitera iz parasimpatičkih završetaka koji inerviraju moždane ovojnice i moždane krvne žile (slika 4.) (8, 32).

4. Postdromalna faza

Ova je faza bila u velikom broju slučajeva zanemarinana pa je tako nema niti u rječniku posljednje verzije ICHD-3 međunarodne klasifikacije glavobolja (13). Rezultati nekoliko studija koje su se fokusirale na tu zadnju fazu migrenskog napadaja, govore o sličnosti sa simptomima prodromalne faze (33). I dalje je nejasno javljaju li se ti simptomi u prodromalnoj fazi i traju li kroz fazu glavobolje nastavljajući se u postdromalnu fazu, ili se isti mogu inicirati i u fazi glavobolje

SLIKA 4. Kompleksna mreža direktnih i indirektnih utjecaja „viših“ moždanih područja (korteks, talamus, hipotalamus) na strukture moždanog debla uključene u nocicepciju migrene, bilo u anti- ili pro-nociceptivnoj modulaciji trigeminalne nociceptivne signalizacije



Skraćenice: SPG – ganglion sfenopalatinum, SuS – nucl. salivatorius superior, TG – ganglion trigeminalne Gasseri, Ins – inzula, RVM – rostralna ventromedijalna medula, PAG – periakveduktalna siva tvar mezencefalona, LC – locus coeruleus, TCC – trigemino-cervikalni kompleks.

Prilagođeno prema ref. 8.

lje. Međutim, jedna metaanaliza otkriva da su postdromalni simptomi uočeni i u placebo skupini i to najizraženije kad je bol već prošla (34).

Genetika migrenske hiperekscitabilnosti

Brojne su neurofiziološke studije dokazale da je neuronalna hiperekscitabilnost glavna karakteristika migrenskog mozga. Migrenski pacijent općenito pokazuje slabiji *obrambeni* potencijal na ponavljane stimulacije u usporedbi s kontrolnim (nemigrenskim) ispitanicima. To smo već vidjeli i iz brojnih funkcionalnih slikovnih studija, a posebno onih u interiktalnoj fazi gdje se vidi da je migrenski mozak pojačano reaktivabilan u komparaciji s kontrolnim ispitanicima (35), što se može razumjeti samo ako je u podlozi hiperekscitabilnost.

Svjesni smo da mora postojati i neki *infrastrukturni* razlog za tu hiperekscitabilnost, a genetika se pokazala kao dobar put da se to i ustanovi. Dobar je primjer epilepsija gdje praktički svakodnevno otkrivamo nove epileptogene mikrolokuse u vidu mutacija koje najčešće rezultiraju tzv. **kanalopatijama**. Velike metaanalitičke studije ustanovile su povezanost određenih genetskih varijacija sa sklonošću prema migreni. Potencijalno tu leže odgovori o mehanizmima opće neuronalne hiperekscitabilnosti koja se vidi kod migrenskih pacijenata (36).

Prvi dokaz da migrena može imati genetsku podlogu došao je otkrićem genetske osnove rijetke nasljedne forme migrene: *Obiteljske hemiplegične migrene* (engl. *Familial hemiplegic migraine*, FHM), koja se nasljeđuje po autosomno-dominantnom obrascu (37). Svi geni koji su identificirani u slučaju FHM-a služe za šifriranje (enkodiranje) proteina koji moduliraju dostupnost ekscitacijskog neurotransitera glutamata u sinaptičkim završecima, čime se povećava ekscitabilnost (37).

Otkrivena su tri tipa FHM-a:

- FHM1 tip – posljedica je mutacija na CACNA1A genu na kromosomu 19p13, koji enkodira α_1 podjedinicu voltažno-ovisnog Ca kanala, zaduženog za kontrolu otpuštanja neurotransmitera.
- FHM2 tip – posljedica je mutacija na ATP1A2 genu na kromosomu 1q23, koji enkodira α_2 podjedinicu Na⁺/K⁺-ATP-aze (nalazimo je na glijalnim stanicama odraslih gdje pomaže u ponovnom preuzimanju /engl. *reuptake*/ glutamata iz sinaptičke pukotine). I FHM1 i FHM2 mutacije dovode do hiperekscitatorne neurotransmisije, bilo da se radi o slaboj regulaciji otpuštanja ili ponovnog preuzimanja glutamata u sinapsi.
- FHM3 tip – posljedica je mutacije na SCN1A genu na kromosomu 2q24, koji enkodira α_1 podjedinicu voltažno-ovisnih Na⁺ kanala (nalaze se na inhibicijskim neuronima). Mutacije u slučaju FHM3 također vode do slabe regulacije aktivnosti ekscitacijskih neurona (38).

Otkako su identificirani FHM geni, identificirano je više od 12 lokusa povezanih s povećanom sklonošću prema migreni (38).

Migrena i molekule boli

Već je u ranijem dijelu teksta spomenut niz različitih neuropeptida kao medijatora periferne nociceptivne senzitivacije na perifernim ograncima trigeminusa. Redom su navedeni **CGRP**, **trvar P**, **neurokinin A** i **PACAP**. Ako su aktivni autonomni aksonalni ogranci (primjerice, simpatički), onda se oslobađaju **neuropeptid Y (NPY)** i **noradrenalin (NA)**, s izraženim vazokonstriktornim djelovanjem, a ako je aktivan parasimpatikus, oslobađaju se vazodilatatorni **vazoaktivni intestinalni peptid (VIP)** i **PACAP**.

CGRP (peptid povezan s kalcitoninskim genom)

CGRP je prilično rasprostranjen protein, a u fokus neuroznanosti došao je kada je njegovo prisustvo otkriveno u trigeminalnim živčanim ograncima u stijenkama intrakranijskih krvnih žila (39). Osim u trigeminalnim pseudounipolarnim neuronima, u živčanom sustavu ga nalazimo i u većini osjetnih neurona, u jednakoj mjeri i u mijeliniziranim (a-d) i nemijeliniziranim (c-vlakna). U posljednjih dvadeset godina CGRP se postupno iskristalizirao kao ključna molekula u patofiziološkim procesima migrene i glavni *target* za farmakološka dizajniranja. CGRP djeluje kao moćni vazodilatator (39) djelujući pretežno na stijenke arterija, dok mu je djelovanje na vene zanemarivo. Njegovo prisustvo i djelovanje dokazano je u većini struktura kompleksne *migrenske mreže* – od trigeminovaskularnoga kompleksa, trigeminalnoga ganglija, sekundarnih neurona u moždanom deblu, do hipotalamusa. Njegova se aktivnost uočava i kod drugih oblika tzv. trigeminalnih autonomnih cefalalgija (TACs), primjerice, *Cluster* glavobolje. Imunohistokemijskim mapiranjem na humanome materijalu ustanovljeno je da je najveća koncentracija CGRP neurona u trigeminalnom gangliju (više od 50 % neurona su oni s CGRP-om). I u konačnici, dodatni dokaz da je CGRP možda ključna molekula u patofiziologiji migrene dobiven dizajniranjem posebne molekule CGRP antagonista (*gepanti*) čija je učinkovitost u liječenju akutnoga napada migrene bila jednaka onoj kod triptana (40). Uspoređujemo li učinkovitost triptana s učinkovitošću CGRP antagonista, rezultati brojnih studija govore da osim djelovanja na vaskularne 5HT-receptore, triptani aktiviraju i neuronalne 5HT-receptore prigušujući na taj način oslobađanje glutamata i CGRP-a. Čini se da je upravo to i glavni princip djelovanja triptana. Još jedna vidljiva razlika između ove dvije skupine lijekova je da triptani, čini se, djelomično blokiraju stimulirano lučenje CGRP-a, a da pri tome nemaju utjecaj na bazalnu koncentraciju CGRP-a, za razliku od antagonista CGRP-receptora koji blokiraju i stimulirano izlučeni i bazalni CGRP na receptorskoj razini (41).

TABLICA 1. CGRP i CGRP-u bliski neuropeptidi i njihovi receptori

CGRP i bliski neuropeptidi te njihovi receptori		
Ligand	Receptori	Podjedinice receptora
CGRP	CGRP	CLR, RAMP ₁
ADRENOMEDULLIN	AM ₁	CLR, RAMP ₂
	AM ₂	CLR, RAMP ₃
CALCITONIN	CT	Samo CT
AMYLIN	AMY ₁	CT, RAMP ₁
	AMY ₂	CT, RAMP ₂
	AMY ₃	CT, RAMP ₃

Skrćenice: AM – adrenomedulinski receptor, AMY – amilinski receptor, CGRP – calcitonin gene-related peptide, CLR – calcitonin-like receptor, CT – calcitonin-ski receptor, RAMP – receptor activity-modifying protein.

CGRP djeluje putem nekoliko receptora: *CGRP*, *Calcitonin*, *Amylin* i *Adrenomedullin*-skih receptora, koji su strukturno bliski (tablica 1.).

Distribucija tih receptora je jednako velika kao i ona samog peptida, tako da je njihova ekspresija potvrđena na glatkim mišićima duralnih arterija, na neuronima trigeminalnoga ganglija, malog mozga, dorzalnom rogu kralježnične moždine, ali ne i na sekundarnim neuronima u spinalnoj jezgri, kao niti na glijalnim stanicama. Brojni eksperimentalni dokazi akumulirani proteklih desetak godina ukazuju da, osim vazodilatatornog učinka na cerebralne krvne žile, CGRP djeluje kao moćan i široko rasprostranjen neuromodulator u mozgu, a posebno bitan čimbenik u incijaciji akutnog napadaja migrene vezivanjem na specifični CGRP receptor. Inhibiranje njegove aktivnosti logično se nametnulo kao moguća opcija za profilaktičko „prigušivanje“ migrene. To je dovelo do sinteze monoklonskih antitijela (MAB) (40).

Monoklonska protutijela

Monoklonska protutijela su vrlo specifična i precizna, što omogućuje visoko selektivno ciljanje samog CGRP-a ili njegovog receptora. Točno mjesto djelovanja MAB-ova još je uvijek predmet rasprava, ali se pretpostavlja da im je djelovanje vjerojatno periferno, a ne centralno, jer se radi o velikim molekulama koje ne prolaze krvno-moždanu barijeru (41).

Zaključak

Migrena predstavlja značajan neurološki problem, kako u zdravstveno-socijalnom pogledu, tako i u ekonomskom. To

je razlog zašto postoji veliki interes za istraživanjem patofizioloških mehanizama samog poremećaja, s ciljem traženja najboljih opcija liječenja. Migrena ima i značajnu nasljednu sklonost, u rijetkim slučajevima s jasnim genetskim potpisom (FHM), a većinom samo kao sklonost. Moguće je da iza toga stoje epigenetski elementi koji se u neuroznanosti migrene još uvijek nedovoljno ozbiljno razmatraju.

Kompleksnost migrenske patofiziologije je evidentna, a tome svjedoče deseci tisuća vrlo detaljnih i minucioznih bazičnih i kliničkih istraživanja te epidemioloških studija. Funkcionalne radiološke slikovne metode, molekularna biologija i genetika, svakodnevno otkrivaju nove karike u lancu shvaćanja migrene. Sve je veći broj moždanih struktura, jezgara, neurona, molekula međusobno povezanih u kompleksnu *migrensku mrežu*. Sve više razumijemo i njihovu međusobnu *komunikaciju* i slijedove te komunikacije i na tim spoznajama gradimo strategije liječenja ciljajući neku od karika unutar te mreže. Tako su nastali triptani, više ili manje selektivni, a nakon njih novi je *target* postao protein CGRP i njegov receptor. Što je sljedeće?

Htjeli mi to priznati ili ne, liječenje migrene je i dalje ostalo samo simptomatska analgetska intervencija, bez izlječenja. Iako smo svjesni da je migrena proizvod kompleksne moždane aktivnosti u kojoj su neuralni mehanizmi samo posljedica naših emocionalnih i umnih, a potom i bihevioralnih aktivnosti, uporno se fokusiramo na posljedice umjesto na uzroke i uporno izbjegavamo postaviti ključno pitanje: zašto se migrena uopće javlja i kako to trajno zaustaviti?

Iako nam svi epidemiološki pokazatelji govore da su primarne glavobolje (posebno migrena i tenzijska glavobolja)

u jasnoj korelaciji s psihološko-emocionalnim utjecajima i stresom (s jasno definiranim neurokemijskim mehanizmima), uporno zanemarujemo traženje *generatora* koji su pokrenuli ove kompleksne mehanizme u samoj osobi koju *liječimo*. Umjesto toga, interveniramo najčešće samo farma-

kološki, bez iniciranja promjena koje bi kod našeg pacijenta dugoročno dovele i do potpunog izlječenja.

Možda je vrijeme da malo šire otvorimo prozor razumijevanja migrene.

LITERATURA

- Latham PW. Clinical lecture on nervous or sick-headaches. *Br Med J* 1872;1(587):336–7. DOI: 10.1136/bmj.1.587.336.
- Puledda F, Messina R, Goadsby PJ. An update on migraine: current understanding and future directions. *Journal of Neurology* 2017;264:2031–9. DOI: 10.1007/s00415-017-8434-y.
- Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache. Pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940;41:813–56. DOI:10.1001/archsurg.1940.01210040002001.
- Wolff HG. *Headache and Other Head Pain*. New York: Oxford University Press, 1963.
- Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984;16(2):157–68. DOI: 10.1002/ana.410160202.
- Longmore J, Shaw D, Smith D i sur. Differential distribution of 5-HT1D and 5-HT1B immunoreactivity within the human trigemino-cerebrovascular system: implications for the discovery of new antimigraine drugs. *Cephalalgia* 1997;17(8):833–42. DOI:10.1046/j.1468-2982.1997.1708833.x.
- Humphrey PP, Goadsby PJ. The mode of action of sumatriptan is vascular? A debate. *Cephalalgia* 1994;14(6):401–10; discussion 393. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1994.1406401.x.
- Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M i sur. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 2017;97:553–622. DOI: 10.1152/physrev.00034.2015.
- Akerman S, Holland P, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nature Rev Neurosci* 2011;12(10):570–84. DOI: 10.1038/nrn3057.
- Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology. *J Clin Neurol* 2012;8(2):89–99. DOI: 10.3988/jcn.2012.8.2.89.
- Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB i sur. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 2003;60(9):935–40. DOI: 10.1212/01.wnl.0000052998.58526.a9.
- Charles A. Migraine: a brain state. *Curr Opin Neurol* 2013;26(3):235–9. DOI: 10.1097/WCO.0b013e32836085f4.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211. DOI:10.1177/0333102417738202
- Drummond PD, Lance JW. Neurovascular disturbances in headache patients. *Clin Exp Neurol* 1984;20:93–9.
- Moulton EA, Becerra L, Johnson A, Burstein R, Borsook D. Altered hypothalamic functional connectivity with autonomic circuits and the locus coeruleus in migraine. *PLoS One* 2014;9(4):e95508. DOI: 10.1371/journal.pone.0095508.
- Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW i sur. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology* 2012;79(20):2044–9. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182749eed.
- Kelman L. The postdrome of the acute migraine attack. *Cephalalgia* 2006;26(2):214–20. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.01026.x.
- Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin triggered migraine attacks. *Brain* 2014;137(Pt 1):232–41. DOI: 10.1093/brain/awt320.
- May A, Ashburner J, Buchel C i sur. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. *Nature Med* 1999;5(7):836–8. DOI: 10.1038/10561.
- Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992;12(4):221–8; discussion 186. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1992.1204221.x.
- Viana M, Linde M, Sances G i sur. Migraine aura symptoms: duration, succession and temporal relationship to headache. *Cephalalgia* 2016;36(5):413–21. DOI: 10.1177/0333102415593089.
- Olesen J, Friberg L, Olsen TS i sur. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990;28(6):791–8. DOI: 10.1002/ana.410280610.
- Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by the scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941;46(2):331–9. DOI:10.1001/archneurpsyc.1941.02280200137007.

24. Leao AAP. Spreading depression of activity in cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944;7(6):359–90. DOI: 10.1152/jn.1944.7.6.359.
25. Leao AP, Morison RS. Propagation of spreading cortical depression. *J Neurophysiol* 1945;8(1):33–45. DOI: 10.1152/jn.1945.8.1.33
26. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain* 1994;117(Pt 1):199–210. DOI: 10.1093/brain/117.1.199.
27. Goadsby PJ. Migraine, aura and cortical spreading depression: why are we still talking about it? *Ann Neurol* 2001;49(1):4–6. DOI: 10.1002/1531-8249(200101)49:1<4::aid-ana3>3.0.co;2-w.
28. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine— current understanding and treatment. *N Engl J Med* 2002;346(4):257–70. DOI: 10.1056/NEJMr010917.
29. Modern understanding of the pathophysiology of migraine. Dostupno na: <https://www.neurologybytes.com/migraine/modern-understanding-of-the-pathophysiology-of-migraine>. Datum pristupa: 29. 9. 2020.
30. Williamson DJ, Hargreaves RJ, Hill RG, Shephard SL. Intravital microscope studies on the effects of neurokinin agonists and calcitonin gene-related peptide on dural blood vessel diameter in the anaesthetized rat. *Cephalalgia* 1997;17(4):518–24. DOI: 10.1046/j.1468-2982.1997.1704518.x.
31. Lance JW, Goadsby PJ. (Eds) *Mechanism and Management of Headache* 7th edn. Elsevier, New York, 2005.
32. Burstein R, Jakubowski M. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *J Comp Neurol*. 2005;493:9–14. DOI: 10.1002/cne.20688.
33. Giffin NJ, Lipton RB, Silberstein SD, Olesen J, Goadsby PJ. The migraine prodrome. An electronic diary study. *Neurology* 2016;87(3):309–13. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002789.
34. Goadsby PJ, Dodick DW, Almas M i sur. Treatment-emergent CNS symptoms following triptan therapy are part of the attack. *Cephalalgia* 2007;27(3):254–62. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2007.01278.x.
35. Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol* 2015;14(1):81–91. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70193-0.
36. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS i sur. Metaanalysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016;48(8):856–66. DOI: 10.1038/ng.3598.
37. Ducros A. Familial hemiplegic migraine: A model for the genetic studies of migraine. *Cephalalgia* 2014;34(13):1035–7. DOI: 10.1177/0333102414529192.
38. Chasman DI, Schurks M, Anttila V i sur. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet* 2011;43(7):695–8. DOI: 10.1038/ng.856.
39. Uddman, R, Edvinsson L, Ekman R, Kingman T, McCulloch J. Innervation of the feline cerebral vasculature by nerve fibers containing calcitonin gene-related peptide: trigeminal origin and co-existence with substance P. *Neurosci Lett* 1985;62(1):131–6. DOI: 10.1016/0304-3940(85)90296-4.
40. Olesen J, Diener H-C, Husstedt IW. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350(11):1104–10. DOI: 10.1056/NEJ-Moa030505.
41. Durham PL, Russo AF. Regulation of calcitonin gene-related peptide secretion by a serotonergic antimigraine drug. *J Neurosci* 1999;19(9):3423–9. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.19-09-03423.1999



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Goran Ivkić, dr. med.
 Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
 Hrvatski institut za istraživanje mozga
 Šalata 12, 10 000 Zagreb
 e-mail: neuro.ivkic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

2. rujna 2020./September 2, 2020

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

29. rujna 2020./September 29, 2020

