

Migren 2

Migren: hastalık karakterizasyonu, biyomarkerler ve hassas tıp

Messoud Ashina, Gisela M Terwindt, Mohammad Al-Mahdi Al-Karagholi, Irene de Boer, Mi Ji Lee, Debbie L Hay, Laura H Schulte, Nouchine Hadjikhani, Alexandra J Sinclair, Håkan Ashina, Todd J Schwedt, Peter J Goadsby

Published Online

Mart 25, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32162-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32162-0)

Bu yayın, migren konulu üç makaleden oluşan Serinin ikinci makalesidir

Danimarka Başağrısı Merkezi, Nöroloji Departmanı, Rigshospitalet Glostrup, Sağlık ve Tıp Bilimleri Fakültesi, Kopenhag Üniversitesi, Kopenhag, Danimarka (Prof M Ashina DMSc, M Al-M Al-Karagholi MD, H Ashina MD); Danimarka Başağrısı Bozuklukları Bilgi Merkezi, Glostrup, Danimarka (Prof M Ashina); Mesleki Eğitim Enstitüsü Sinir Hastalıkları Departmanı, IM Sechenov Birinci Moskova Eyaleti Tıp Üniversitesi, Moskova, Rusya (Prof M Ashina); Nöroloji Departmanı, Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Bakü, Azerbaycan (Prof M Ashina); Nöroloji Departmanı, Leiden Üniversitesi Tıp Merkezi, Leiden, Hollanda (Prof G M Terwindt MD, I de Boer MD); Nöroloji Departmanı, Samsung Tıp Merkezi, Sungkyunkwan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Seul, Güney Kore (M J Lee PhD); Biyoloji Bilimleri Fakültesi ve Beyin Araştırmaları Merkezi, Auckland Üniversitesi, Auckland, Yeni Zelanda (Prof D L Hay PhD); Farmakoloji ve Toksikoloji Departmanı, Otago Üniversitesi, Dunedin, Yeni Zelanda (D L Hay); Psikiyatri ve Psikoterapi Kliniği, Eppendorf Üniversitesi Tıp Merkezi, Hamburg, Almanya (L H Schulte PhD); Athinoula A Martinos Biyomedikal Görüntüleme Merkezi, Massachusetts Genel Hastanesi, Harvard Tıp Fakültesi, Boston, MA, ABD (N Hadjikhani PhD); Gillberg Nöropsikiyatri Merkezi, Sahlgrenska Akademisi, Gothenburg Üniversitesi, Gothenburg, İsveç (N Hadjikhani); Metabolik Nöroloji, Metabolizma ve Sistem Araştırmaları Enstitüsü, Medikal ve Dental Bilimler Koleji, Birmingham Üniversitesi, Birmingham, Birleşik Krallık (Prof A J Sinclair PhD); Nöroloji Departmanı, Üniversite Hastaneleri Birmingham NHS Kuruluş Vakfı Queen Elizabeth Hastanesi, Birmingham, Birleşik Krallık (Prof A J Sinclair); Nöroloji Departmanı, Mayo Clinic, Phoenix, AZ, ABD (Prof T J Schwedt MD); Psikiyatri, Psikoloji ve Nörobilim Enstitüsü, King's College London, Birleşik Krallık (Prof P J Goadsby PhD)

Yazışma adresi: Prof Messoud Ashina, Danish Headache Center, Department of Neurology, Rigshospitalet Glostrup, University of Copenhagen, DK-2600 Glostrup, Denmark
ashina@dadlnet.dk

Migren engelliliğe yol açan bir nörolojik bozukluktur ve tanısı klinik kriterlere dayanır. Bu tanı kriterlerinin bir eksikliği, temelde yatan genetik ve nörobiyolojik faktörler dâhil olmak üzere migrenin heterojen niteliğini tam olarak karşılayamamalarıdır. Bu eksikliğin neden olduğu karmaşıklık ile birlikte, hastalık karakterizasyonunu iyileştirmeye ve yeni ilaç hedeflerini belirlemeye yönelik biyomarker araştırmalarına ivme kazandırmıştır. u Seri makalesinde, genetik, provokasyona dayalı modelleme, biyokimya ve nörogörüntüleme araştırmaları kapsamında migren biyomarkerlerinin tespiti açısından kaydedilen ilerlemeler sunulmaktadır. Buna ek olarak, her biyomarker modalitesinde karşılaşılan zorluklar ve gelecekte izlenecek olan yollar ana hatlarıyla tanımlanmaktadır. Ayrıca, birden çok biyomarker modalitesinden elde edilen verilerin birleştirilmesi ve bütünleştirilmesi ile sağlanan ilerlemeler de tartışılmaktadır. Bu çalışmalar, gelecekte migrenli hastalar için uygulanabilecek hassas tıp uygulamalarına katkıda bulunmaktadır.

Giriş

Dünya genelinde engellilikle geçirilen yılların sayısından sorumlu bozuklukların arasında ikinci sırada yer alan migren oldukça yaygın bir nörolojik bozukluktur.¹ Genetiğin önemli bir yer tuttuğu migren patogenezi, trigeminovasküler ağrı yollarının aktivasyonunu içermektedir.²⁻⁵ Migrenin yalnızca klinik kriterlerle tanımlanması, hassas tıp yaklaşımları için migrene özgü biyomarkerlerin belirlenmesine yönelik araştırma çalışmalarına hız kazandırmıştır.^{5,6} Genetik, provokasyona dayalı modeller, biyokimya ve nörogörüntüleme alanlarında çok umut vaat eden ilerlemeler kaydedilmiş ve bu sayede, migren patogenezi daha iyi anlaşılmıştır. Bu Seri makalesinde, öncelikle migrene özgü biyomarkere yönelik araştırmalarda kaydedilen ilerlemeler değerlendirilmektedir. İkinci olarak, migrenin kendine özgü ve eşsiz özelliklerini daha doğru bir şekilde değerlendirebilmek amacıyla, birden çok biyomarker modalitesinden elde edilen verileri bütünleştirme uygulaması tartışılmaktadır. Son olarak ise, güncel biyomarker yaklaşımlarında karşılaşılan zorlukların altı çizilmekte ve migren biyomarkerlerine yönelik araştırmaların daha ileriye taşınabilmesine yönelik tavsiyeler sunulmaktadır.

Migrenin sınıflandırılması ve karakterizasyonu

Migren tanısı, Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması'nın üçüncü baskısında (ICHD-3) tanımlanan klinik kriterlere dayanarak koyulur.⁶ Hasta öyküsü tanının başlıca bileşenini oluştururken, tipik klinik özellikler tek tarafta yerleşimli, zonklayıcı karakterde, orta veya ciddi şiddette, rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşen ve bulantı, kusma, fotofobi ve fonofobi ile ilişkilendirilen yineleyici baş ağrısı ataklarını içerir.⁶ Migren sıklıkla kafanın bir tarafında ortaya çıksa da, hastaların yaklaşık %40'ı iki tarafta yerleşimli migren ağrısı bildirmektedir.⁷ Buna karşın, migren birden çok alt fenotipin söz konusu olduğu heterojen bir bozukluktur;⁶ bu nedenle, ICHD-3 kapsamında aurasız migren, auralı migren ve daha ender alt fenotipler için ayrı klinik kriterler tanımlanmaktadır (panel 1).⁶ Migrenli bireylerin fiziksel muayenesinde genellikle normal sonuçlar alınır ve baş ağrısının altında yatan başka bir nedene işaret edecek herhangi bir bulgu söz konusu olmaz. Dolayısıyla, tanı amaçlı incelemede nörogörüntülemeye ender olarak ihtiyaç duyulur.⁸

Aura, migrenli bireylerin yaklaşık üçte birinde görülür ve 5-60 dakika içerisinde aşamalı olarak gelişen, yineleyici karakterde geçici fokal nörolojik semptomlarla karakterizedir.⁶ Auralı migrenli bireylerin %90'ından fazlasında ortaya çıkan görsel semptomlar (örn. skotom veya fortifikasyon spektrumları) auranın en sık görülen klinik tablosudur.⁶ Daha az görülen duysal semptomlar (örn. parestezi) ve konuşma ve lisan bozuklukları genellikle görsel aura semptomlarıyla birlikte ortaya çıkar.⁶ Aura evresi tipik olarak baş ağrısı başlangıcından önce gerçekleşir; ancak, bazı veriler aura semptomlarının baş ağrısı sırasında veya baş ağrısı olmadan da görece sık oluşabildiğine işaret etmektedir.⁹ Migren sınıflamasının önemli diğer bir bölümü de, kronik migren tanısıdır.⁶ ICHD-3 kapsamında, kronik migren ayda 15 gün veya daha uzun süreyle ortaya çıkan ve bu günlerin en azından 8'inde auralı veya aurasız migren kriterlerini karşılayan baş ağrısı olarak tanımlanmaktadır.⁶

Araştırma stratejisi ve seçim kriterleri

MEDLINE (veri tabanının açıldığı günden 1 Ocak 2020 tarihine kadar) ve Embase (veri tabanının açıldığı günden 1 Ocak 2020 tarihine kadar) üzerinde arama yaptık. Bu aramalarda "tanı", "sınıflama", "genetik", "provokasyon", "insan modelleri", "kan biyomarkerleri", "serum", "beyin", "kortikal değişiklikler", "görüntüleme", "veri bütünleştirme", "biyomarker", "CGRP", "PACAP" ve/veya "sinyal molekülü" terimleriyle birlikte "migren" arama terimini kullandık. Öncelikle geçtiğimiz 5 yıl içerisinde yayımlanmış olan metinleri seçmekle birlikte, daha eski, ancak yaygın olarak atıfta bulunulan itibarlı yayınları da kapsam dışında bırakmadık. Bununla birlikte, bu arama stratejisiyle tespit ettiğimiz makale referans listelerini de inceledik ve konumuzla bağlantılı olanları kapsama dâhil ettik. Bu arama stratejisinde herhangi bir dil kısıtlaması kullanılmamıştır.

Panel 1: ICHD-3 migren tanı kriterleri

Aurasız migren

- Kriter A: B ve C kriterlerini karşılayan en az beş atak
- Kriter B: 4-72 saat süren baş ağrısı atakları (tedavi edilmemiş veya tedavisi başarısız olmuş ise)
- Kriter C: baş ağrısının aşağıdaki dört özellikten en az ikisini karşılaması:
 - tek taraflı yerleşim
 - zonklayıcı karakter
 - orta veya ciddi ağrı şiddeti
 - rutin fiziksel aktivite (örneğin yürüme veya merdiven çıkma) ile artış veya fiziksel aktiviteden kaçınmaya neden olma
- Kriter D: baş ağrısı sırasında aşağıdakilerden en az birinin görülmesi:
 - Bulantı ve/veya kusma
 - Fotofobi ve fonofobi
- Kriter E: başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

Auralı migren

- Kriter A: B ve C kriterlerini karşılayan en az iki atak
- Kriter B: aşağıdaki tamamıyla reversibl nitelikteki aura semptomlarının biri veya birden fazlası:
 - görsel
 - duysal
 - konuşma ve/veya lisan
 - motor
 - beyin sapı
 - retinal
- Kriter C: aşağıdaki altı özellikten en az üçü:
 - ≥5 dakika içinde aşamalı olarak yayılan en az bir aura semptomu
 - iki veya daha fazla aura semptomunun art arda görülmesi
 - her bir aura semptomunun 5-60 dakika sürmesi
 - en az bir aura semptomunun tek taraflı olması

- en az bir aura semptomunun pozitif olması
- auraya baş ağrısının eşlik etmesi veya auradan sonra 60 dakika içinde baş ağrısı görülmesi
- Kriter D: başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

Kronik migren

- Kriter A: üç aydan uzun süreyle 15 gün veya daha fazla ortaya çıkan ve B ve C kriterlerini karşılayan baş ağrısı (migren benzeri veya gerilim-tipi benzeri)
- Kriter B: aurasız migren B-D kriterlerini ve/veya auralı migren B ve C kriterlerini karşılayan en az beş atak öyküsü olması
- Kriter C: üç aydan uzun süreyle ayda 8 gün veya daha fazla aşağıdakilerden herhangi birini karşılayan baş ağrısı:
 - aurasız migren başlığındaki C ve D kriterleri
 - auralı migren başlığındaki B ve C kriterleri
 - hastanın baş ağrısını başladığı anda migren olarak değerlendirmesi ve triptan veya ergot derivesiyle geçmiş olması
- Kriter D: başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

Olası migren

- Kriter A: aurasız migrenin A-D kriterlerinden biri hariç tümünü veya auralı migrenin A-C kriterlerinden biri hariç tümünü karşılayan ataklar
- Kriter B: başka herhangi bir baş ağrısı bozukluğu için ICHD-3 kriterlerini karşılamaması
- Kriter C: başka bir ICHD-3 tanısı ile daha iyi açıklanamaması

ICHD-3=Baş ağrısı Bozukluklarının Uluslararası Sınıflaması, üçüncü baskı.

Migrenin heterojen nitelikte bir bozukluk olduğu giderek daha iyi anlaşıldığından, ICHD-3 kapsamında olası migrene yönelik klinik kriterler de sunulmaktadır; bu kriterler sayesinde, erken klinik değerlendirme sırasında da doğrulama öncesi tanı koyulabilmektedir.⁶

Genetik biyomarkerler

Migren sıklıkla ailelerde kümelenir; bu durum, migren patogenezinde genetik bileşenin önemli bir yer tuttuğuna işaret etmektedir.²Ancak, ilgili genler henüz tam olarak tespit edilememiştir. Toplum tabanlı çalışmalar, migrenin karmaşık bir nörolojik bozukluk olduğu ve özelliklerinin büyük olasılıkla gen-gen ve gen-çevre etkileşimleriyle birlikte henüz bilinmeyen faktörlere dayanarak belirlendiğini ortaya koymuştur.^{2,10} Bir genom boyu bağlantı meta-analizinde, migren riskini etkileyen 38 genomik lokus tespit edilmiştir.¹⁰ Bu meta-analizde, vasküler ve düz kas hücresi bileşenlerinin bulunduğu dokularda ekspresyonu gerçekleşen genlerde migren risk varyantlarının zenginleştiği de belirlenmiştir. Bu bulgu, migrenin genetik temelini, iskemik inme ve koroner kalp hastalığı ile ortak olduğuna işaret eden önceki bildirimlerle tutarlıdır.^{11,12} Bir analiz özeti migrenli bireylerde kardiyovasküler zenginleşme oluştuğunu doğrulamış olsa da, kromatin verilerinin analiziyle, nöronal zenginleşmenin de oluştuğunu destekleyen kanıtlar elde edilmiştir.¹³Bu bulguların ışığında, gelecekte yürütülecek çoklu doku analizleri, mümkün olan en yüksek sayıda dokunun ve hücre tipinin temsil edilmesine odaklanmalıdır.

Genetik çalışmalarda, migren alt fenotiplerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayan mekanizma odaklı içgörüler de sunulmuştur.¹⁴Migrenli 1589 ailenin ele alındığı bir analizde, yüksek poligenik yük migren şiddetinde artış, erken başlangıç yaşı ve auralı migren ile ilişkilendirilmiştir.¹⁵Ailede yüksek migren prevalansı daha erken başlangıç yaşı, auralı migren ve ilaç alınan gün sayısında artış ile ilişkilendirildiğinden, yalnızca ailede migren öyküsünün de benzer öngörülere ulaşmakta yeterli olacağını burada belirtmek gerekir.¹⁶

Epigenetiğin migren patogenezindeki katkısının değerlendirilmesi de önemlidir.Bir genom boyu bağlantı analizi, migrende DNA metilasyon paternlerini nicelemiş ve birbirinden bağımsız 62 diferansiyel olarak metillenmiş bölge tespit etmiştir.¹⁷ Ancak, bu çalışmada auralı migren ile aurasız migren arasında ayırım yapılmamıştır. Epigenetiğin migrendeki katkılarına yönelik araştırmalar henüz çok erken bir aşamada olduğundan, daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Genetik stratifikasyon, migren çalışmalarında biyomarkerlerin daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve auralı migrenle bağlantılı nadir monogenik bozuklukların tespit edilmesine imkân vermiştir (panel 2).^{2,9,18} Bu bozukluklar ailesel hemiplejik migren, subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birliktelik gösteren serebral otozomal dominant arteriopati, serebral lökoensefalopati ve sistemik tablolar ile birliktelik gösteren retinal vaskülopati ve ailesel ileri uyku fazı sendromunu içerir.¹⁴Buna ek olarak, migrenin diğer ender tek genli alt tiplerinin biyomarkerleri olan ilave genleri tespit etmeye yönelik ortak çalışmalar devam etmektedir.¹⁴Ancak, yaygın poligenik alt tiplere neden olan genleri belirlemek ve migren riskini arttıran mekanizmaları tanımlamak hala çok güçtür.

Zorluklar ve geleceğe yönelik perspektifler

Migren bağlamında, etkileri küçük ölçekli olan birden çok genetik varyant ile çevresel faktörler bir araya gelmektedir. Bu birliktelik, migrenin yaygın alt tiplerine yönelik genetik biyomarkerlerin haritalandırılmasında zorluklara yol açmaktadır. Dolayısıyla, gelecekte yürütülecek çalışmalar büyük olasılıkla klinik özellikler ile olası genetik biyomarkerler arasındaki bağlantının incelenmesinde

odaklanacaktır. Buna ek olarak, genetik risk faktörlerinin tespit edilmesi, tedavi stratejilerinin bireyselleştirilmesine yönelik hassas tıp yaklaşımlarının geliştirilmesine katkıda bulunabilir. 2019 yılında yayımlanan bir kavram kanıtı çalışmasında, migrenli bireylerde yüksek poligenik yük ile gelişmiş triptan yanıtı arasında bir bağlantı tespit edilmiştir.¹⁹ Bu çalışma, hassas tıp çağında genetiğin kılavuzluğunda geliştirilecek migren tedavi stratejileri için ilk adımdır. Farmakogenetiğin potansiyelinin daha iyi anlaşılabilmesi için, geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Genetik incelemelerde kaydedilen ilerleme sayesinde, migrenin biyolojik temellerine birbirinden bağımsız katkıda bulunan yaklaşık 40 lokus tespit edilmiştir.¹⁰ Dolayısıyla, genetiğin migrendeki katkısı migrenin yaygın tipleri açısından birden çok genle ilişkilidir ve tespit edilen her risk varyantı büyük olasılıkla migren üzerindeki ancak çok kısıtlı etkileri açıklayabilecektir. Yine de, bu risk varyantları migren patogenezinin altında yatan sinyal yollarını daha iyi anlamamızı sağlayacak ve mekanizma temelli ilaç hedeflerini tespit etmemize imkân verecek yeni içgörüler sunmaktadır.

Mendel randomizasyonu, bir risk faktörü ile sonuç arasındaki gözleme dayalı bağlantının, neden-sonuç etkisiyle tutarlı olup olmadığını genetik varyantlar yardımıyla belirleyen yeni bir yaklaşımdır.²⁰ Mendel randomizasyonunun bir faydası, genotiplerin mayoz bölünme aracılığıyla rastgele iletilmesi sayesinde, genetik varyantların teorik açıdan rastgele bir dağılımının elde edilmesidir. Mendel randomizasyonu umut vaat etse de, genetik varyantın risk faktörüne sağlam bir şekilde ilişkilendirilmesi gerekir. Buna ek olarak, mendel randomizasyonunun temelinde yatan varsayımlara göre, genetik varyantın sonucu çalışmada ele alınan risk faktöründen bağımsız bir mekanizmayla etkilemediği ve risk faktörü ile sonuç arasındaki ilişkiyi karmaşıklaştıran bağımsız faktörleri etkilemediği kabul edilmektedir. Sonuç olarak, mendel randomizasyonu migren çalışmalarında öne çıkarken, bu yaklaşımla elde edilen verilerin yorumlanmasında dikkatli davranmak gerekir.

Panel 2: Migrende genetiğin rolü

Anahtar hususlar

- İkizler üzerinde yapılan çalışmalara göre, migrenin kalıtsallığı %42 olarak öngörülmüştür²
- Bir genom boyu bağlantı meta-analizinde, migren riskini etkileyen 38 genomik lokus tespit edilmiştir⁹
- Aurasız migrenli indeks vakaların birinci derece akrabalarında aurasız migren göreceli riski 1-9'dur¹⁸
- Auralı migrenli indeks vakaların birinci derece akrabalarında auralı migren göreceli riski 3-8'dir¹⁸

Migrenin tek genli alt tiplerinin veya migrenle ilişkili sendromların genetik biyomarkerleri

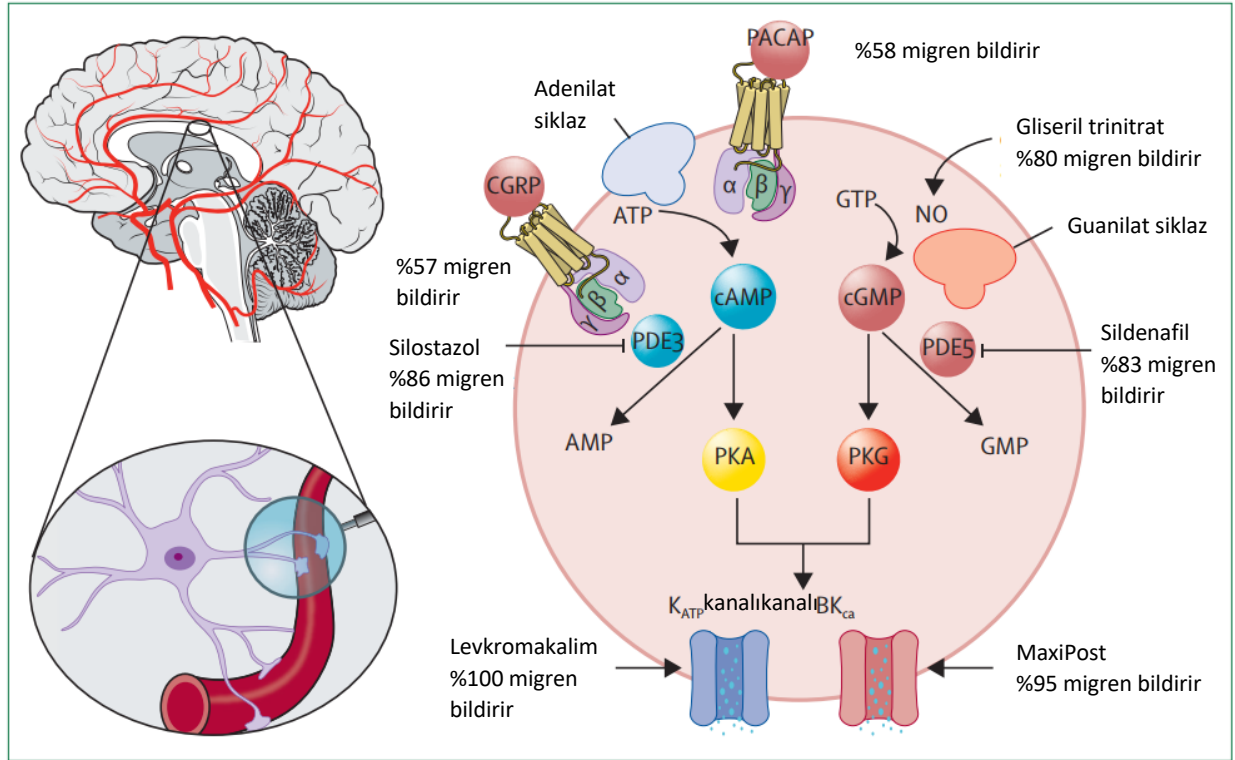
- Ailesel hemiplejik migren
 - Tip 1 (CACNA1A geni)
 - Tip 2 (ATP1A2 geni)
 - Tip 3 (SCN1A geni)
- Subkortikal infarktlar ve lökoensefalopati ile birliktelik gösteren serebral otozomal dominant arteriopati (NOTCH3 geni)
- Serebral lökoensefalopati ve sistemik tablolar ile birliktelik gösteren retinal vaskülopati (TRESK1 geni)
- Ailesel ileri uyku fazı sendromu (CSNK1D geni)

Provokasyon biyomarkerleri

Migrenin patogenezi çok yönlüdür ve farklı moleküler sinyal yolları arasında karmaşık bir etkileşimi içerir.⁵ Migrenin kilit özelliklerinden biri olarak, çeşitli tetikleyici faktörlerin migren ataklarına yol

açabildiği ortaya koyulmuştur (şekil 1).²¹Bu özellik, migrene yol açan sinyal yollarının insan provokasyon modelleriyle tespit edilmesi açısından eşsiz bir fırsat sunar. Bu modellerde, insanlarda migreni başlatmak için endojen sinyal molekülleri veya tetikleyici olarak kabul edilen diğer araçlar kullanılır.²¹İnsan provokasyon çalışmalarında önemli bir gözlem olarak, provoke migren ataklarının yalnızca migrenli bireylerde geliştiği, sağlıklı gönüllülerde ise en fazla hafif bir baş ağrısının ortaya çıktığı görülmüştür.²¹

İnsan provokasyon modellerinde, prensip olarak çift-kör çapraz tasarım uygulanır; bu tasarımda, tetikleyici olduğu kabul edilen molekülün veya plasebonun uygulanacağı migrenli bireyler ve sağlıklı gönüllüler rastgele belirlenir.²¹Baş ağrısı oluşumunun, özelliklerinin ve baş ağrısına eşlik eden semptomların kaydedilmesi için bir baş ağrısı günlüğü kullanılır.²¹ Provoke migren ataklarının, iki kategoriden en az birini karşılaması gerektiğini belirtmek gerekir. Birinci kategori, aşağıdaki klinik özelliklerden en az ikisini karşılayan baş ağrısını tanımlar: tek taraflı yerleşim, zonklayıcı karakter, orta ila ciddi ağrı şiddeti ve rutin fiziksel aktiviteyle kötüleşme veya rutin fiziksel aktiviteden kaçınma. Buna ek olarak, baş ağrısına aşağıdaki semptomlardan en az birinin eşlik etmesi gerekir: bulantı, kusma veya fotofobi ve fonofobi. İkinci kategori ise, hastanın olağan migren ataklarına benzeyen ve kurtarma ilacıyla tedavi edilen baş ağrısını tanımlar.



Şekil 1: Migrende moleküler sinyal yolları

Hücre, vasküler düz kas hücresidir. Migren patogenezinin altında yatan moleküler sinyal yolları, provokasyon modelleri yardımıyla incelenmiş, bu modellerde insanlarda migren atakları başlatmak için tetikleyici olduğu kabul edilen moleküller kullanılmıştır. Bu tetikleyici moleküller CGRP, PACAP, gliseril trinitrat, silostazol (PDE3 inhibitörü), sildenafil (PDE5 inhibitörü) ve lekromakalimdir (K_{ATP} kanal açıcısı). cAMP=siklik adenozin monofosfat. cGMP=siklik guanozin monofosfat. CGRP=kalsitonin gen ilişkili peptit. K_{ATP} =adenozin trifosfata duyarlı potasyum. PACAP=pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptit. PDE3=fosfodiesteraz 3. PDE5=fosfodiesteraz 5. PKA=protein kinaz A. PKG=protein kinaz G.

1993 yılında gerçekleştirilen ilk migren provokasyon çalışmasında, nitrik oksit donörü gliseril trinitratın intravenöz olarak verilmesinin ardından, migrenli bireylerde sağlıklı gönüllülere göre daha şiddetli baş ağrısı geliştiği ortaya koyulmuştur.²² O zamandan bu yana, kalsitonin gen ilişkili peptit (CGRP), pitüiter adenilat siklaz aktive edici polipeptit (PACAP), bir adozin trifosfata duyarlı potasyum (K_{ATP}) kanalı açıcısı ve bir yüksek iletkenlikli kalsiyum aktive potasyum (BKCa) kanal açıcısı dâhil olmak üzere, tetikleyici olduğu kabul edilen çeşitli moleküller migreni başlatma kabiliyetleri açısından test edilmiştir.^{5,21,23}

İntravenöz CGRP veya PACAP infüzyonu, migrenli bireylerin yaklaşık %60'ında migren atağı başlatır.^{24,26} Gliseril trinitrat ve fosfodiesteraz 3 ve 5 inhibitörleri verildikten sonra ise daha yüksek atak başlatma oranları ($\geq\%80$) gözlemlenmiştir.^{22,26,27} Tüm tetikleyici moleküllerde ortak bir faktör söz konusudur: moleküllerin intraselüler etkilerine ya siklik adozin monofosfatın (cAMP) ya da siklik guanozin monofosfatın (cGMP) ikincil haberci sistemleri aracılık eder.²¹Bu bulgulara dayanarak, cAMP ve cGMP sinyal iletiminin akış yönündeki etkilerinin başta potasyum kanalları olmak üzere iyon kanallarının modülasyonunu içerebileceği hipotezi ortaya koyulmuştur.²² Bu hipotezin ardından, bir K_{ATP} kanal açıcısının verilmesinin migrenli bireylerde %100 migren başlatma oranı getirdiği, bir BKCa kanal açıcısının verilmesinden sonra ise aynı başlatma oranının %95 olduğu belirlenmiştir (şekil 1).^{23,28} Bir K_{ATP} kanal açıcısının verilmesiyle, 17 auralı migren hastasından 10'unda (%59) auralı migren atağının başladığı da belirlenmiştir.²⁹Bu provokasyon çalışmaları, etki alanı konusunda temel bir soruyu akla getirmektedir; bu soruya yanıt olarak, bazı araştırmacılar migrenin periferik orijinli olduğunu savunurken, bazıları da santral orijinin daha olası olduğunu savunmuştur.^{4,21}

Zorluklar ve geleceğe yönelik perspektifler

İnsan provokasyon modelleri, migren patogenezinin temelinde yatan sinyal yollarının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu çalışmalar, spesifik tetikleyici molekülleri hedef alan ilaçların tespit edilmesine ve geliştirilmesine de katkıda bulunmuştur. Bu katkının en açık örneği, CGRP'yi veya reseptörünü hedef alan ilaçların yakın zamanda (2018-20) onaylanmış olmasıdır; bu ilaçların, migrenin akut ve önleyici tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır.³⁰ Sonuç olarak, gelecekte yürütülecek ilaç geliştirme çalışmaları kısmen de olsa insan provokasyon çalışmalarının bulgularının kılavuzluğunda yürütülmelidir. Bu açıdan değerlendirildiğinde, çalışmalarda ele alınabilecek iki ilaç hedefi K_{ATP} kanal blokerleri ve BKCa kanal blokerleri olacaktır, çünkü bu kanallar çalışmalardaki tüm migrenli katılımcılarda migren ataklarını provoke etmiştir.^{23,28}Ancak, insan provokasyon modellerinin de kısıtlılıkları vardır.²¹ Örneğin, nitrik oksit sintazın (NOS) selektif inhibisyonu migren açısından olası bir ilaç hedefi olarak önerilmiştir. Bu öneri iki anahtar bulguya dayanmaktadır: gliseril trinitrat migren atağı başlatır ve bir non-selektif NOS inhibitörünün verilmesinin, migrenli bireylerde baş ağrısını giderdiği belirlenmiştir.^{22,31} Buna karşın, indüklenabilir nitrik oksit inhibisyonu migren ataklarını ne sonlandırmış ne de önlemiştir.^{32,33}

İnsan provokasyon modelleri, migrene yönelik ilaç hedeflerinin belirlenmesine ek olarak, CGRP sinyal iletiminin blokerleri gibi mekanizma temelli tedavilerin etkinliğini öngörmek için bir biyomarker olarak da değerlendirilebilir.²¹ Migrenli bireylerin önce intravenöz CGRP infüzyonuyla provoke edileceği ve ardından, CGRP'yi veya reseptörünü hedef alan monoklonal antikolar gibi bir CGRP sinyal iletimi blokerleriyle tedaviye alınacağı geniş ölçekli kayıt çalışmalarına ihtiyaç vardır.Burada, bu ilaçlarla yürütülecek bir tedavinin CGRP infüzyonundan sonra provoke migren ataklarının geliştiği bireylere, CGRP infüzyonundan sonra provoke atakların gelişmediği bireylerden daha fazla fayda sağlayacağı hipotezi kabul edilmektedir. Bu mantık henüz teori aşamasındadır ve insan provokasyon modellerinin, migrenli

bireylerde tedavi yanıtını öngörmek için kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için titiz incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır.

Kan biyomarkerleri

Migrenin kan biyomarkerlerine yönelik araştırmalar, son 10 yılda dikkat çekmiştir.⁴Bu ilgi, kan biyomarkerlerinin migrenin altında yatan moleküler mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunacağı düşüncesiyle ivme kazanmaktadır. Bireysel hastalarda tedavi yanıtının öngörülmesinde ve izlenmesinde kullanılabilecek kan biyomarkerlerini belirlemeye yönelik çalışmalar yürütülmüştür. Kan biyomarkerlerine ilişkin çalışmalarda, migren patogeneğinde yer aldığı düşünülen birçok dolaşan sinyal molekülü incelenmiştir.⁴ Bu yayında ise tartışma yalnızca CGRP ve PACAP kan biyomarker çalışmalarına odaklanacaktır.

İktal faz

1990 yılında gerçekleştirilen ilk çalışmada, spontan migren atakları sırasında eksternal jugular vendeki CGRP plazma konsantrasyonları incelenmiştir.³⁴Bu çalışma, plazma CGRP konsantrasyonlarının migrenli bireylerde kontrol popülasyonuna göre yükseldiğini ortaya koymuştur. Daha sonra gerçekleştirilen başka bir çalışmada, iktal (yani migren atakları sırasındaki) plazma CGRP konsantrasyonlarının periferik kanda da yükseldiği bildirilmiştir.³⁵Ancak, hem eksternal jugular vendeki hem de periferik kandaki plazma CGRP konsantrasyonlarının iki farklı esey kullanılarak değerlendirildiği başka bir çalışmada aynı sonuçlara varılmamıştır.³⁶İktal PACAP değişimleri konusunda ise, iki çalışmada spontane migren atakları sırasında PACAP benzeri immünreaktivitede yükselme bildirilmiştir.^{37,38}

Interiktal faz

Hem epizodik hem de kronik migrenli bireylerde interiktal fazda (yani migren atakları arasında) kan biyomarker ölçümleri yapılmıştır. Mevcut veriler oldukça çelişkilidir ve birbirinden çarpıcı ölçüde farklı bulgular sunmaktadır. İki çalışmada, hem epizodik hem de kronik migrenli bireylerde interiktal plazma CGRP konsantrasyonlarının sağlıklı katılımcılara göre yükseldiği bildirilmiştir.^{39,40} Ancak, başka bir çalışmada aynı bulgulara ulaşılamamış vekronik migrenli bireyler, epizodik migrenli bireyler ve sağlıklı katılımcılar arasında serum CGRP konsantrasyonları açısından herhangi bir fark bulunmamıştır.⁴¹PACAP konusunda ise iki çalışmada migrenin interiktal fazında herhangi bir artış tespit edilmemiştir.^{38,42}

Tedavi yanıtının öngörülmesi

İki çalışmada, onabotulinum toksin A ile önleyici tedaviden fayda gören migrenli bireylerdeki referans CGRP konsantrasyonlarının, bu terapötik faydayı bildirmeyen bireylere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.^{43,44}Ancak, başka bir çalışmada aynı bulguya ulaşılmamıştır.⁴¹ Dolayısıyla, kan biyomarker ölçümlerimin migrenli bireylerde tedavi yanıtını güvenilir bir şekilde öngörüp öngöremeyeceği hala bilinmemektedir.

Zorluklar ve geleceğe yönelik perspektifler

Migrenin kan biyomarkerlerine yönelik çalışmalar henüz erken bir aşamadır ve bu konuda hala yapılması gereken birçok çalışma vardır. Mevcut bulguların birbiriyle çelişkili olması metodolojik kısıtlılıklar, örneklemelerin küçüklüğü ve çalışma tasarım ve analiz farklılıkları ile açıklanabilir. Dolayısıyla, veri doğruluğunun ve tekrarlanabilirliğinin optimize edilmesi için daha ileri incelemelere ihtiyaç duyulmaktadır. Standartlaştırılmış veri toplama ve numune işleme yöntemleri bulunmadığından,

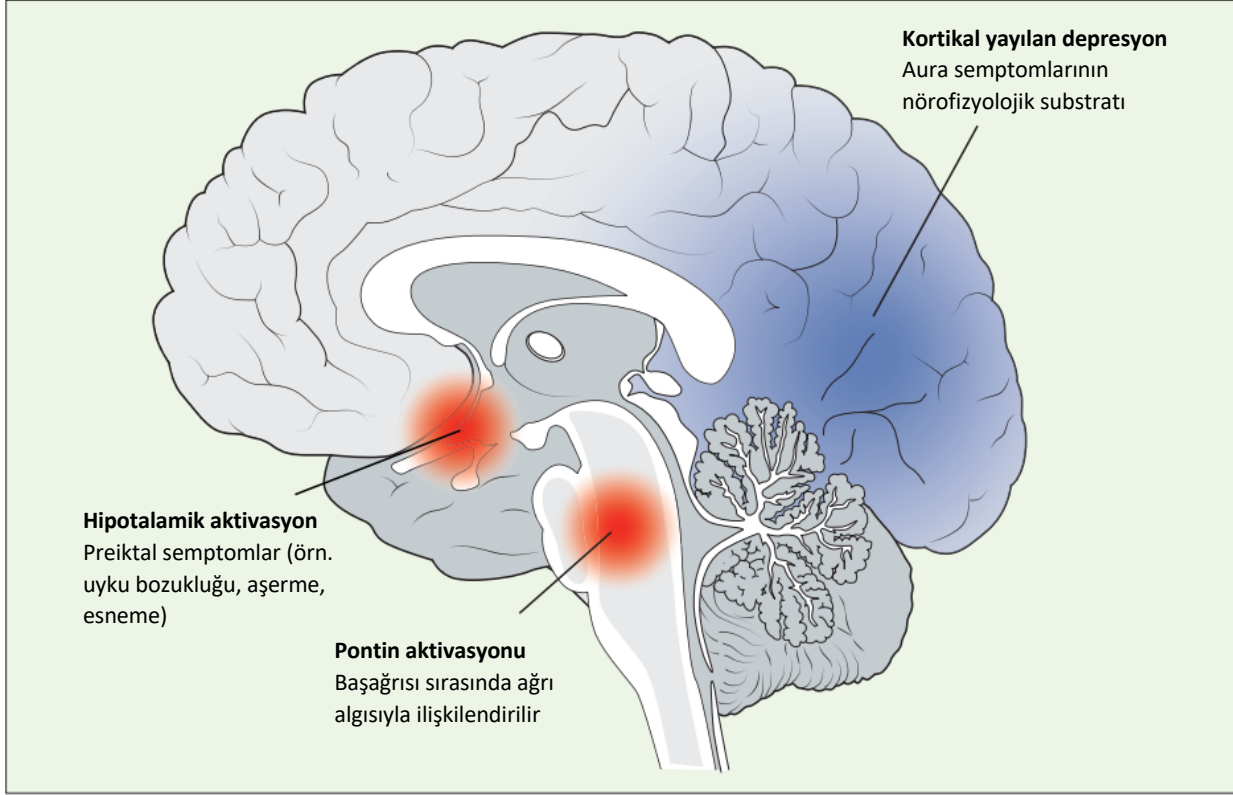
çalışmalar arasında karşılaştırma yapılması mümkün olmamaktadır. Örneğin, CGRP çalışmalarında kullanılan analiz oldukça değişken niteliktedir ve validasyonu yeterince iyi sağlanmamıştır. Suboptimal analiz validasyonu ideal ölçüde sağlanmaması, analizin yalnızca çalışmaya konu olan kan biyomarkerini tespit edip etmediğinin kesin olarak belirlenememesine yol açmaktadır. Örneğin, CGRP ve PACAP tespitinde ELISA analizleri kullanılır; oysaki bu analizler PACAP-38 karşısında PACAP-27 veya α CGRP karşısında β CGRP karşısında amilin (CGRP'yle ~%40 aynı sekans) gibi yakın akrabalarını da tespit edebilir.⁴⁵ Çoğu analiz (yani radyoimmünesey veya ELISA) peptitleri tespit ederken antikordan yararlanır, ancak antikolar sıklıkla hem peptit fragmanlarını hem de intakt peptidi tespit edebilir. Dolayısıyla, sonuçları CGRP benzeri ve PACAP benzeri immünreaktivite olarak betimlemek önemlidir. Her analiz için, öncelikle sensitivitenin, spesifisitenin, eseyler arası ve esey içi değişkenliğin ve matris enterferansının (yani serum veya plazma) ele alındığı titiz bir süreçle validasyonun sağlanması gerekir. Numune işleme sürecinde, plazma veya serum kullanımı, zaman gecikmeleri, (eseyleri etkileyebilecek) proteaz inhibitörlerinin varlığı, saklama tüplerinin kompozisyonu ve donma-çözülme döngüleri gibi sonuçları etkileyebilecek birçok nokta vardır. Tüm numuneler, eseyin lineer aralığının içinde olmalıdır. Araştırmacılar, uygun kılavuz belgeleri (örn. ABD Gıda ve İlaç İdaresi Biyoanalitik Metot Validasyonu) takip etmeli ve kullandıkları metotları yeterli ölçüde bildirmelidir. Piyasadaki eseylerin arasında, sonuçlara güven katmak için yeterli validasyonu sağlayan çok az esey bulunmaktadır. Esey validasyonuna ek olarak, geniş örneklem ve uygun kontrol grupları ile yürütülecek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İleriki çalışmalarda, tek biyomarkerli yaklaşımlardan, birden çok biyomarkerin ele alındığı panellere geçilmesi değerlendirilmelidir. Bu yaklaşım sayesinde, gruplar arasındaki ayırım daha iyi sağlanabilir ve migren için kan temelli biyomarkerlerin validasyonu için gerekli olan tekrarlanabilir veriler elde edilebilir.

Görüntüleme biyomarkerleri

Migrene ilişkin biyomarkerlerin incelendiği çalışmalarda, MRI migrenli bireylerdeki yapısal ve fonksiyonel değişimlerin tespiti açısından yararlı bir teknoloji olarak öne çıkmıştır. Fonksiyonel bağlantısallıktaki değişiklikler, migren atağının hem interiktal hem de iktal evrelerinde incelenmiştir.⁴⁶

Yapısal görüntüleme

Migrenli bireyler ile sağlıklı kontroller arasında ve auralı ve aurasız migrenli bireyler arasında beyin yapısı açısından gözlemlenen farkların ele alındığı birçok MRI çalışması vardır. Beyaz madde hiperintensiteleri kapsamlı olarak çalışılmış, ancak çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlara ulaşılmıştır.⁴⁷ Özellikle 2013 yılında yayımlanan, toplum tabanlı çalışmaları ele alan bir meta-analizde, kontrollerle yapılan karşılaştırma sonucunda beyaz madde hiperintensiteleri ile auralı migren arasında bir bağlantı tespit edilmiş, ancak aurasız migrende aynı bağlantı bulunamamıştır.⁴⁷ Buna ek olarak, auralı migren ile aurasız migren arasında yapılan doğrudan bir karşılaştırmada, beyaz madde hiperintensiteleri açısından herhangi bir fark görülmemiştir.⁴⁷ 2016 yılında yayımlanan toplum tabanlı bir MRI çalışmasında ise beyaz madde hiperintensiteleri ile auralı migren arasında herhangi bir bağlantı tespit edilmemiştir.⁴⁸



Şekil 2: Migrenli beyinde fonksiyonel serebral değişimler

Migrenin preiktal fazı hipotalamik aktivasyonla, migrenin baş ağrısı fazı ise dorsal ponsta artan aktiviteyle ilişkilendirilmiştir. Migrenin aura fazıyla ilgili olarak yapılan görüntüleme çalışmaları, kortikal yayılan depresyonla tutarlı kan akışı değişikliklerini ortaya koymuştur. Çeşitli fonksiyonel ağlarda interiktal serebral değişimlerin bildirildiği birçok çalışma da vardır (şekilde gösterilmemiştir).

Diğer MRI çalışmalarında kortikal parametrelerdeki (örn. kalınlık, hacim, yüzey alanı) ve beyaz madde yolu bütünlüğündeki farkların değerlendirilmiştir. Örneğin, toplum tabanlı bir MRI çalışmasında, auralı migrenli kadınlar ile migrensiz kadınlardan oluşan bir kontrol popülasyonu karşılaştırılarak kortikal kalınlık farkları değerlendirilmiş ve migrenli grupta görsel alanlara denk gelen noktada korteksin daha kalın olduğu tespit edilmiştir.⁴⁹Buna ek olarak, bir difüzyon-tensör görüntüleme çalışması çıkan yani trigeminotalamik yol veya talamokortikal yol) ve inen ağrı yollarında (yani periakvaduktal gri) yapısal değişiklikler tespit etmiştir; bu değişiklikler, çok merkezli bir çalışmada bildirilen talamik değişimlerle tutarlı olabilir.^{50,51}Bu çalışma ile başka MRI çalışmalarında bildirilen bulgular önemlidir; zira yapısal görüntüleme sadece klinik semptomları temelinde sınıflandırılması güç olan hastalarda migren tanısı için destekleyici veya tamamlayıcı olabilir.Bu konu, bir kavram kanıtlama çalışmasında da incelenmiş, bu çalışmada araştırmacılar bir bireyin epizodik migren, kronik migren veya sağlıklı kontrol kategorilerinden hangisine ait olduğunu belirlemek için kortikal sınıflama ölçütlerinden (yani kalınlık, hacim veya yüzey alanı) yararlanmışlardır.⁵² Kortikal sınıflama ölçütlerinin sağlıklı kontroller karşısında kronik migren için oldukça yüksek bir doğruluk sağladığı, sınıflama ölçütü doğruluğunun %86.3 olduğu belirlenmiştir. Yapısal görüntüleme temelli tanı sınıflama modellerinin potansiyelinin ve uygulanabilirliğinin (mevcut çalışmalara göre) daha geniş örneklerle ve görüntüleme teknolojilerindeki yeni ilerlemelerle keşfedilmeye devam edileceği açıktır. Özellikle bazı çalışmalarda, migrenli bireyler ile gerilim-tipi

başağrısı ve travmatik beyin yaralanmasına bağlanan başağrısı gibi diğer başağrısı bozuklukları bulunan bireyler karşılaştırıldığında beyin yapısı açısından farklar tespit edilmiştir.^{53,54}

Fonksiyonel görüntüleme

Migrenin fonksiyonel bağlantısallık değişimleri ve ağrı işleme alanlarıyla ve görsel sistemlerle bağlantılı serebral devrelerde uyararla indüklenen aktivasyon ile ilişkili olduğu fonksiyonel MRI (fMRI) çalışmalarında ortaya koyulmuştur.^{46,55-59}Buna ek olarak, pozitron emisyon tomografisi ile MRI'nin birlikte ele alındığı, 2019 yılında yayımlanan bir çalışmada, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında auralı migren hastalarının ağrı işleme alanlarında glial aktivasyon olduğu gösterilmiştir.⁶⁰İnteriktal fonksiyonel bağlantısallık verilerinin, migrenin tanı sınıflaması ve migren atak sıklığının öngörülmesi gibi çeşitli amaçlara yönelik görüntüleme biyomarkerlerinin geliştirilmesindeki kullanım potansiyelini değerlendirmeye başlayan fMRI çalışmalarının sayısı giderek artmaktadır.⁶¹⁻⁶⁴Yapısal görüntülemede olduğu gibi, bu fonksiyonel görüntüleme biyomarker modellerinin çok merkezli ortamlarda daha iyileştirilmesi ve validasyonunun sağlanması gerekmektedir.

Preiktal faz, migren başağrısının başlangıcından en fazla 48 saat önce başlar. Bu faz, hem spontane hem de gliseril trinitrat ile indüklenen migren ataklarında fMRI ile ölçülen hipotalamik aktivasyonla ilişkilendirilen klinik özelliklerle (örn. uyku bozuklukları, aşerme) ortaya çıkar.^{65,66} Migrenin aura fazıyla ilgili olarak, görüntüleme çalışmalarında kortikal yayılan depresyonla tutarlı fonksiyonel değişimler ortaya koyulmuştur; yaygın görüşte, bu bulgunun substratın altında yatan nörofizyolojik neden olduğu düşünülmektedir.^{4,67,68}

Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, spontan migren ataklarının başağrısı fazında dorsal ponda aktivitenin arttığını göstermiştir.^{69,70}Gliseril trinitratla indüklenen migren ataklarından sonra da aynı bulguya ulaşılmış ve dorsal pons aktivasyonunun tek taraflı migren atakları görülenlerde ipsilateral, bilateral migren atakları görülenlerde ise iki taraflı olduğu belirlenmiştir (şekil 2).⁷¹Bu verilerin birlikte değerlendirilmesiyle, dorsal pontin aktivasyonunun büyük olasılıkla migrenin başağrısı fazının görüntüleme biyomarkeri olduğu sonucuna varılmıştır. Auralı migren atakları sırasında pons ile somatosensoriyel korteks arasında da fonksiyonel bağlantısallığın arttığı bildirilmiştir.⁷²

Zorluklar ve geleceğe yönelik perspektifler

Yapısal ve fonksiyonel görüntüleme çalışmaları migren patogenezinin anahtar noktalarının daha iyi anlaşılmasını sağlamış ve görüntüleme temelli biyomarkerlerin geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Gelecekte yapılacak araştırmalar, görüntüleme biyomarkerlerini daha da iyileştirmeye, doğruluklarını arttırmaya, sensitivite ve spesifitelerini belirlemeye ve nihai olarak, bu araçların klinik kullanıma yönelik validasyonunu sağlamaya odaklanmalıdır. Bu amaçlara ulaşmak için, kaliteli verilerin elde edilmesini ve karşılaştırmalı değerlendirmelerin yapılabilmesini sağlayacak standartlaştırılmış görüntüleme protokolleri uygulanmalıdır. Bu süreci tamamlayacak ek patofizyolojik bilgilere ulaşmak için ise, klinik özellikleri açısından birbiriyle çakışan farklı başağrısı bozuklukları arasındaki yapısal ve fonksiyonel farkların değerlendirileceği geniş ölçekli görüntüleme çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Buna ek olarak, gelecekte yürütülecek görüntüleme çalışmaları görüntüleme tekniklerinin tedavi yanıtlarını öngörmek için kullanılıp kullanılmayacağını da incelemelidir. fMRI çalışmalarında önemli bir husus olarak, veriye dayalı analizlerin kullanılması ve sonuçların bağımsız bir araştırma grubu tarafından valide edilmesi düşünülmelidir. Bu sayede, daha sağlam bulgulara ulaşılabilecek ve tekrarlanabilirlik olasılığı

arttırılabilecektir. Bu tür görüntüleme çalışmaları yapılan kadar, migrenin görüntüleme biyomarkerlerini ortaya çıkaracak daha yenilikçi yaklaşımları devamlı olarak teşvik etmemiz gerekmektedir.

Biyomarker modalitelerinin entegrasyonu

Biyomarker modalitelerinin entegrasyonu, birden çok kaynaktan gelen verilerin birleştirilmesi ve migren için yeni biyomarkerlerin tespit edilmesi için umut vaat eden bir yol sunmaktadır. Buna ek olarak, bu tür yaklaşımlar migrenin altında yatan hastalık mekanizmalarını daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir; buna paralel olarak, biyomarker modalitelerini birleştirmeye ve stratejik disiplinler arası araştırma işbirlikleri kurmaya çalışan birçok çalışma olmuştur. Bu makalede ise dört biyomarker modalitesinden en az ikisini kullanmış olan çalışmaların sonuçları sunulmaktadır.

Ailesel hemiplejik migrenli bireylerde CGRP'nin etkisini incelemek için genetik ve provokasyon biyomarker modaliteleri bir arada kullanılmıştır. CGRP ailesel hemiplejik migreni olan ve bilinen iyon kanal mutasyonları taşıyan veya taşımayan hastalarda migren atağı başlatmamıştır.^{73,74} Bu çıkarım, migrenin yaygın tipleri için bildirilen bulgulara ters düşmektedir.²¹ Buna ek olarak, diğer bir provokasyon çalışmasında aurasız migrenli bireylerde PACAP infüzyonunun ardından yüksek aile yükü (≥ 2 migrenli birinci derece akraba) ile migren başlatma oranı arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.⁷⁵

Diğer bir modalite kombinasyonunda, nörogörüntüleme ile insan provokasyon modelleri birlikte değerlendirilmiştir. Aurasız migrenli bireylerde provoke migren atakları sonrasında ortaya çıkan vasküler değişimlerin manyetik rezonans anjiyografi (MRA) ile kaydedildiği üç çalışma gerçekleştirilmiştir. İlk MRA çalışmasında, CGRP ile indüklenen migren ataklarına hem orta serebral arterin (MCA) hem de orta meningeal arterin (MMA) genişlemesinin eşlik ettiği belirlenmiştir.⁷⁶ MCA ve MMA genişlemesi, tek taraflı migren ataklarının geliştiği bireylerde yalnızca ağrıyla aynı tarafta ortaya çıkmıştır.⁷⁶ Başka bir MRA çalışmasında, bir fosfodiesteraz 3 inhibitörüyle indüklenen migren atağı sonrasında MCA ve MMA değişimleri kaydedilmiştir.⁷⁷ Araştırmacılar, provoke atakların ağrıyla aynı tarafta MMA genişlemesiyle ilişkili olduğunu, ancak MCA genişlemesi görülmediğini bildirmiştir. Buna ek olarak, bir MRA çalışmasında PACAP ile indüklenen migren ataklarının MMA genişlemesiyle ilişkili, ancak MCA genişlemesiyle ilişkisiz olduğunu belirlemiştir;⁷⁸ araştırmacılar, provoke ataklar ile ağrı yerleşimi arasında herhangi bir ilişki tespit etmemiştir.

Nörogörüntüleme ve provokasyon modelleri, provoke migren ataklarının öncesinde ve başlangıcında fonksiyonel bağlantısallık açısından oluşan değişimleri incelemek amacıyla da birlikte değerlendirilmiştir. Bir randomize, çift-kör dinlenme durumu fMRI çalışmasında, incelenen tüm serebral ağlarda (sensorimotor, belirginlik ve olağan durum) intravenöz PACAP infüzyonunun ardından anormal fonksiyonel bağlantısallık tespit edilmiştir.⁷⁹ Intravenöz vazoaktif intestinal peptit (aktif plasebo) infüzyonunun ardından ise fonksiyonel bağlantısallıkta herhangi bir değişim görülmemiştir. İncelenen tüm serebral ağlar, daha önce nosisepsiyon ve duygu işleme süreçlerinde yer aldığı belirlenmiş olan ağlardır.^{80,81}

Sonuçlar

Biyomarker araştırmaları, migren patogenezi için daha iyi anlamamıza büyük katkılar sağlamıştır. Genetik, provokasyon modelleri, biyokimya ve nörogörüntüleme alanlarında kaydedilen ilerlemeler, biyomarker temelli yaklaşımların tanı, tedavi ve ilaç keşfi süreçlerindeki potansiyelini ortaya koymuştur. Biyomarker modalitelerinin birleştirilmesine yönelik çalışmalar, migrenin ve alt tiplerinin altında yatan biyolojik

karmaşıklığı daha iyi anlamamızı sağlamıştır. Bu temelden yola çıkacak olan yeni araştırmalarda, migrenin tanısını ve tedavisini ileriye taşıyan hassas tıp yaklaşımlarını incelenmelidir.

Katkıda bulunanlar

MA, HA, MA-MA-K, ve PJG bu Seri makalesinin konseptini başlatmış ve kapsamını tasarlamıştır. Tüm yazarlar ilgili literatürün taranmasına ve Taramanın yazımına katkıda bulunmuştur. Tüm yazarlar son versiyonu gözden geçirmiş ve onaylamıştır.

Çıkar deklarasyonu

MA AbbVie, Allergan, Amgen, Alder, Biohaven, Eli Lilly, Lundbeck, Novartis ve Teva için bilir kişi, konuşmacı veya bilimsel danışman olarak ve Alder, Amgen, Allergan, Eli Lilly, Lundbeck, Novartis ve Teva denemeleri için baş araştırmacı olarak görev yapmaktadır. MA herhangi bir ilaç firmasında sermaye payına veya hisseye sahip değildir. MA Cephalgia'nın yardımcı editörü ve Journal of Headache and Pain'in yardımcı editörü olarak görev yapmaktadır. MA Uluslararası Baş ağrısı Topluluğu'nun başkanıdır. GMT, Novartis, Lilly, Teva, ve Allergan'dan hibe veya danışmanlık desteği, Hollanda Araştırma Konseyi, Ulusal Sağlık Enstitüleri, Avrupa Topluluğu, Hollanda Kalp Vakfı ve Hollanda Beyin Vakfı'ndan bağımsız destek aldığını bildirir. MA-MA-K Novartis için davetli konuşmacı olarak görev yapmış ve ElectroCore'dan seyahat hibi almıştır. MJL Kore Ulusal Araştırma Vakfı, Kore Nörosonoloji Topluluğu ve Yuhan Şirketi'nden hibe aldığını bildirir. MJL Eli Lilly için bilir kişi, konuşmacı veya bilimsel danışman olarak da görev yapmaktadır ve sunulan çalışmanın kapsamı dışında Sanofi-Aventis ve YuYu Pharma'dan konuşmacı ücreti almıştır. MJL Cephalgia'nın kıdemli editörü olarak görev yapmaktadır. DLH Yeni Zelanda Kraliyet Topluluğu (Marsden Fonu), Living Cell Technologies ve Maurice Wilkins Merkezi'nden çalışmanın yürütülmesi sırasında hibe aldığını bildirir. DLH, sunulan çalışmanın kapsamı dışında Eli Lilly, Intarcia Therapeutics, Merck Sharp & Dohme ve Amgen-Novartis için bilir kişi, konuşmacı veya bilimsel danışman olarak görev yapmaktadır. DLH British Journal of Pharmacology'nin editörü olarak görev yapmaktadır. LHS, sunulan çalışmanın kapsamı dışında Allergan'dan konuşmacı ücreti almıştır. AJS, Sir Jules Thorn Biyomedikal Araştırma Ödülü'nden çalışmanın yürütülmesi sırasında hibe aldığını bildirir. AJS, 2019 yılında Novartis'ten tek bir ders için kişisel ücret ve konuşmacı ücreti aldığını ve Queen Elizabeth Hastanesi Nöroloji Departmanı'nda (Birmingham, BK) 12 aylık klinik baş ağrısı burs programından fon aldığını bildirir. AJS Allergan'dan da fon almaktadır ve sunulan çalışmanın kapsamı dışında, Novartis ve Allergan için danışma kurullarına katılımı karşılığında kişisel ücret aldığını bildirir. TJS Alder, Allergan, Abbvie, Amgen, Biohaven, Cipla, Click Therapeutics, Dr Reddys, Eli Lilly, Equinox, Ipsen, Lundbeck, Novartis, Teva, Weber and Weber ve XoC'tan kişisel ücret, Amerika Migren Vakfı, Amgen, Henry Jackson Vakfı, Ulusal Sağlık Enstitüleri, Hasta Merkezli Sonuç Araştırma Enstitüsü ve ABD Savunma Bakanlığı'ndan araştırma hibi aldığını bildirir. TLS de sunulan çalışmanın kapsamı dışında Aural Analytics ve Nocira'dan stok opsiyonu, UpToDate'ten ise telif hakkı aldığını bildirir. PJG, son 36 ay içerisinde Amgen ve Eli-Lilly'den hibe ve kişisel ücret, Celgene'den hibe, Alder Biopharmaceuticals, Aeon Biopharma, Allergan, Biohaven Pharmaceuticals, Clexio, Electrocore, eNeura, Epalex, GlaxoSmithKline, Impel Neuropharma, Lundbeck, MundiPharma, Novartis, Pfizer, Praxis, Sanofi, Santara Therapeutics, Satsuma, Teva Pharmaceuticals, Trigemina ve WL Gore'dan kişisel ücret, Gerson Lehrman Group, LEK ve Guidepoint aracılığıyla danışmanlığı karşısında kişisel ücret, Massachusetts Tıp Birliği, Medery, Medlink, PrimeEd, UpToDate ve WebMD'den eğitim materyalleri karşılığında ücret ve Oxford University Press ve Wolters Kluwe'den yayın telif hakkı aldığını ve herhangi bir ücret almadan eNeura'ya baş ağrısı konusunda medikolegal danışmanlık sunduğunu ve aynı kuruma sunulan bir manyetik baş ağrısı stimülasyonu patentini (No. WO2016090333 A1) yayımladığını bildirir. Diğer tüm yazarlar, çıkarılan hiçbir çıkarları bulunmadığını beyan eder.

Teşekkür

Yazarlar, makaleyi düzeltme, kaynakları kontrol etme ve şekil 2'yi düzenleme konusundaki yardımları için Dr Thien Phu Do ve Dr Samaira Younis'e teşekkür eder.

Kaynaklar

- 1 Feigin VL, Nichols E, Alam T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 459–80.
- 2 Polderman TJC, Benjamin B, de Leeuw CA, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. *Nat Genet* 2015; 47: 702–09.
- 3 Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigeminovascular system—40 years and counting. *Lancet Neurol* 2019; 18: 795–804.
- 4 Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of migraine: a disorder of sensory processing. *Physiol Rev* 2017; 97: 553–622.
- 5 Ashina M. Migraine. *N Engl J Med* 2020; 83: 1866–76.
- 6 Headache Classification Committee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders, 3rd edn. *Cephalgia* 2018; 38: 1–211.

- 7 Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. A population-based analysis of the diagnostic criteria of the International Headache Society. *Cephalalgia* 1991; 11: 129–34.
- 8 Evans RW, Burch RC, Frishberg BM, et al. Neuroimaging for migraine: the American Headache Society systematic review and evidence-based guideline. *Headache* 2020; 60: 318–36.
- 9 Hansen JM, Lipton RB, Dodick DW, et al. Migraine headache is present in the aura phase: a prospective study. *Neurology* 2012; 79: 2044–49.
- 10 Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. *Nat Genet* 2016; 48: 856–66.
- 11 Malik R, Freilinger T, Winsvold BS, et al. Shared genetic basis for migraine and ischemic stroke: a genome-wide analysis of common variants. *Neurology* 2015; 84: 2132–45.
- 12 Winsvold BS, Nelson CP, Malik R, et al. Genetic analysis for a shared biological basis between migraine and coronary artery disease. *Neurol Genet* 2015; 1: e10.
- 13 Finucane HK, Reshef YA, Anttila V, et al. Heritability enrichment of specifically expressed genes identifies disease-relevant tissues and cell types. *Nat Genet* 2018; 50: 621–29.
- 14 de Boer I, van den Maagdenberg AMJM, Terwindt GM. Advance in genetics of migraine. *Curr Opin Neurol* 2019; 32: 413–21.
- 15 Gormley P, Kurki MI, Hiekkala ME, et al. Common variant burden contributes to the familial aggregation of migraine in 1589 families. *Neuron* 2018; 98: 743–53.e4.
- 16 Pelzer N, Louter MA, van Zwet EW, et al. Linking migraine frequency with family history of migraine. *Cephalalgia* 2019; 39: 229–36.
- 17 Gerring ZF, McRae AF, Montgomery GW, Nyholt DR. Genome-wide DNA methylation profiling in whole blood reveals epigenetic signatures associated with migraine. *BMC Genomics* 2018; 19: 69.
- 18 Russell MB, Olesen J. Increased familial risk and evidence of genetic factor in migraine. *BMJ* 1995; 311: 541–44.
- 19 Kogelman LJA, Esserlind AL, Francke Christensen A, et al. Migraine polygenic risk score associates with efficacy of migraine-specific drugs. *Neurol Genet* 2019; 5: e364.
- 20 Emdin CA, Khera AV, Kathiresan S. Mendelian randomization. *JAMA* 2017; 318: 1925–26.
- 21 Ashina M, Hansen JM, Á Dunga BO, Olesen J. Human models of migraine—short-term pain for long-term gain. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 713–24.
- 22 Olesen J, Iversen HK, Thomsen LL. Nitric oxide supersensitivity: a possible molecular mechanism of migraine pain. *Neuroreport* 1993; 4: 1027–30.
- 23 Al-Karagholi MA-M, Hansen JM, Guo S, Olesen J, Ashina M. Opening of ATP-sensitive potassium channels causes migraine attacks: a new target for the treatment of migraine. *Brain* 2019; 142: 2644–54.
- 24 Schytz HW, Birk S, Wienecke T, Kruuse C, Olesen J, Ashina M. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain* 2009; 132: 16–25.
- 25 Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2010; 30: 1179–86.
- 26 Guo S, Olesen J, Ashina M. Phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol induces migraine-like attacks via cyclic AMP increase. *Brain* 2014; 137: 2951–59.
- 27 Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003; 126: 241–47.
- 28 Al-Karagholi MA, Ghanizada H, Nielsen CAW, et al. Opening of BK channels causes migraine attacks: a new downstream target Ca for the treatment of migraine. *Pain* (in press).
- 29 Al-Karagholi MA, Ghanizada H, Nielsen CAW, et al. Opening of ATP sensitive potassium channels causes migraine attacks with aura. *Brain* (in press).
- 30 Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet* 2019; 394: 1765–74. 31 Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet* 1997; 349: 401–02.

- 32 Høivik HO, Laurijssens BE, Harnisch LO, et al. Lack of efficacy of the selective iNOS inhibitor GW274150 in prophylaxis of migraine headache. *Cephalalgia* 2010; 30: 1458–67.
- 33 Palmer JE, Guillard FL, Laurijssens BE, Wentz AL, Dixon RM. W. P. A randomised, single-blind, placebo-controlled, adaptive clinical trial of GW274150, a selective iNOS inhibitor, in the treatment of acute migraine. *Cephalalgia* 2009; 29: 124.
- 34 Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183–87.
- 35 Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia* 1995; 15: 384–90.
- 36 Tvedskov JF, Lipka K, Ashina M, Iversen HK, Schifter S, Olesen J. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann Neurol* 2005; 58: 561–68.
- 37 Zagami AS, Edvinsson L, Goadsby PJ. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide and migraine. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 1036–40.
- 38 Tuka B, Helyes Z, Markovics A, et al. Alterations in PACAP-38-like immunoreactivity in the plasma during ictal and interictal periods of migraine patients. *Cephalalgia* 2013; 33: 1085–95.
- 39 Ashina M, Bendtsen L, Jensen R, Schifter S, Olesen J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain* 2000; 86: 133–38.
- 40 Cernuda-Morollón E, Larrosa D, Ramón C, Vega J, Martínez-Camblor P, Pascual J. Interictal increase of CGRP levels in peripheral blood as a biomarker for chronic migraine. *Neurology* 2013; 81: 1191–96.
- 41 Lee MJ, Lee SY, Cho S, Kang ES, Chung CS. Feasibility of serum CGRP measurement as a biomarker of chronic migraine: a critical reappraisal. *J Headache Pain* 2018; 19: 53.
- 42 Cernuda-Morollón E, Riesco N, Martínez-Camblor P, Serrano-Pertierra E, García-Cabo C, Pascual J. No change in interictal PACAP levels in peripheral blood in women with chronic migraine. *Headache* 2016; 56: 1448–54.
- 43 Cernuda-Morollón E, Martínez-Camblor P, Ramón C, Larrosa D, Serrano-Pertierra E, Pascual J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache* 2014; 54: 987–95.
- 44 Domínguez C, Vieites-Prado A, Pérez-Mato M, et al. CGRP and PTX3 as predictors of efficacy of onabotulinumtoxin type a in chronic migraine: an observational study. *Headache* 2018; 58: 78–87.
- 45 Hay DL, Garelja ML, Poyner DR, Walker CS. Update on the pharmacology of calcitonin/CGRP family of peptides: IUPHAR Review 25. *Br J Pharmacol* 2018; 175: 3–17.
- 46 Schwedt TJ, Chiang CC, Chong CD, Dodick DW. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol* 2015; 14: 81–91.
- 47 Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2013; 81: 1260–68.
- 48 Gaist D, Garde E, Blaabjerg M, et al. Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study. *Brain* 2016; 139: 2015–23.
- 49 Gaist D, Hougaard A, Garde E, et al. Migraine with visual aura associated with thicker visual cortex. *Brain* 2018; 141: 776–85.
- 50 DaSilva AFM, Granziera C, Tuch DS, Snyder J, Vincent M, Hadjikhani N. Interictal alterations of the trigeminal somatosensory pathway and periaqueductal gray matter in migraine. *Neuroreport* 2007; 18: 301–05.
- 51 Magon S, May A, Stankewitz A, et al. Morphological abnormalities of thalamic subnuclei in migraine: a multicenter MRI study at 3 tesla. *J Neurosci* 2015; 35: 13800–06.
- 52 Schwedt TJ, Chong CD, Wu T, Gaw N, Fu Y, Li J. Accurate classification of chronic migraine via brain magnetic resonance imaging. *Headache* 2015; 55: 762–77.
- 53 Chen WT, Chou KH, Lee PL, et al. Comparison of gray matter volume between migraine and “strict-criteria” tension-type headache. *J Headache Pain* 2018; 19: 4.
- 54 Schwedt TJ, Chong CD, Peplinski J, Ross K, Berisha V. Persistent post-traumatic headache vs. migraine: an MRI study demonstrating differences in brain structure. *J Headache Pain* 2017; 18: 87.

- 55 Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol* 2011; 70: 838–45.
- 56 Stankewitz A, Aderjan D, Eippert F, May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J Neurosci* 2011; 31: 1937–43.
- 57 Russo A, Esposito F, Conte F, et al. Functional interictal changes of pain processing in migraine with ictal cutaneous allodynia. *Cephalalgia* 2017; 37: 305–14.
- 58 Tedeschi G, Russo A, Conte F, et al. Increased interictal visual network connectivity in patients with migraine with aura. *Cephalalgia* 2016; 36: 139–47.
- 59 Moulton EA, Burstein R, Tully S, Hargreaves R, Becerra L, Borsook D. Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS One* 2008; 3: e3799.
- 60 Albrecht DS, Mainero C, Ichijo E, et al. Imaging of neuroinflammation in migraine with aura: a [11C]PBR28 PET/MRI study. *Neurology* 2019; 92: e2038–50.
- 61 Chong CD, Gaw N, Fu Y, Li J, Wu T, Schwedt TJ. Migraine classification using magnetic resonance imaging resting-state functional connectivity data. *Cephalalgia* 2017; 37: 828–44.
- 62 Tu Y, Zeng F, Lan L, et al. An fMRI-based neural marker for migraine without aura. *Neurology* 2020; 94: e741–51.
- 63 Lee MJ, Park BY, Cho S, Park H, Kim ST, Chung CS. Dynamic functional connectivity of the migraine brain: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Pain* 2019; 160: 2776–86.
- 64 Mu J, Chen T, Quan S, Wang C, Zhao L, Liu J. Neuroimaging features of whole-brain functional connectivity predict attack frequency of migraine. *Hum Brain Mapp* 2019; 41: 1–10.
- 65 Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin- triggered migraine attacks. *Brain* 2014; 137: 232–41.
- 66 Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016; 139: 1987–93.
- 67 Hadjikhani N, Sanchez Del Rio M, Wu O, et al. Mechanisms of migraine aura revealed by functional MRI in human visual cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4687–92.
- 68 Olesen J, Friberg L, Olsen TS, et al. Timing and topography of cerebral blood flow, aura, and headache during migraine attacks. *Ann Neurol* 1990; 28: 791–98.
- 69 Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658–60.
- 70 Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H, et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol* 2005; 62: 1270–75.
- 71 Afridi SK, Matharu MS, Lee L, et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005; 128: 932–39.
- 72 Hougaard A, Amin FM, Larsson HBW, Rostrup E, Ashina M. Increased intrinsic brain connectivity between pons and somatosensory cortex during attacks of migraine with aura. *Hum Brain Mapp* 2017; 38: 2635–42.
- 73 Hansen JM, Thomsen LL, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene- related peptide does not cause the familial hemiplegic migraine phenotype. *Neurology* 2008; 71: 841–47.
- 74 Hansen JM, Thomsen LL, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene- related peptide does not cause migraine attacks in patients with familial hemiplegic migraine. *Headache* 2011; 51: 544–53.
- 75 Guo S, Vollesen AL, Hansen RD, et al. Part I: Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38 induced migraine-like attacks in patients with and without familial aggregation of migraine. *Cephalalgia* 2017; 37: 125–35.
- 76 Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol* 2011; 69: 635–45.
- 77 Khan S, Amin FM, Christensen CE, et al. Meningeal contribution to migraine pain: a magnetic resonance angiography study. *Brain* 2019; 142: 93–102.
- 78 Amin FM, Hougaard A, Schytz HW, et al. Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-38. *Brain* 2014; 137: 779–94.

- 79 Amin FM, Hougaard A, Magon S, et al. Change in brain network connectivity during PACAP38-induced migraine attacks: a resting- state functional MRI study. *Neurology* 2016; 86: 180–87.
- 80 Borsook D, Edwards R, Elman I, Becerra L, Levine J. Pain and analgesia: the value of salience circuits. *Prog Neurobiol* 2013; 104: 93–105.
- 81 Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007; 27: 2349–56.