

Tamamlayıcı Ek

Bu ek, yazar tarafından okuyuculara çalışma hakkında ilave bilgi vermek amacıyla sunulmaktadır.

Ashina M. Migraine. N Engl J Med 2020;383:1866-76 alışmasının Ekidir. DOI: 10.1056/NEJMra1915327

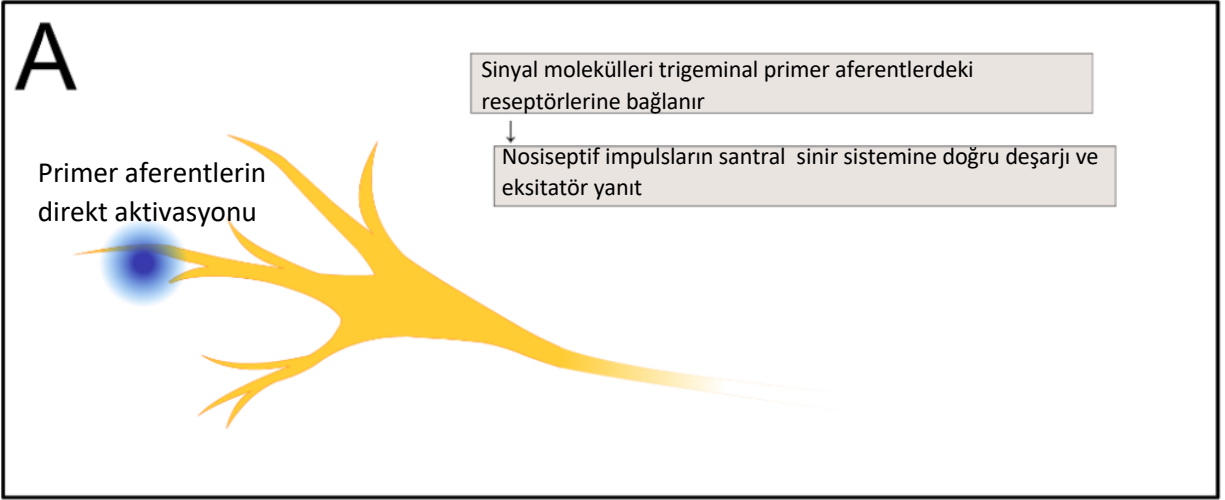
Tamamlayıcı Ek

İçindekiler

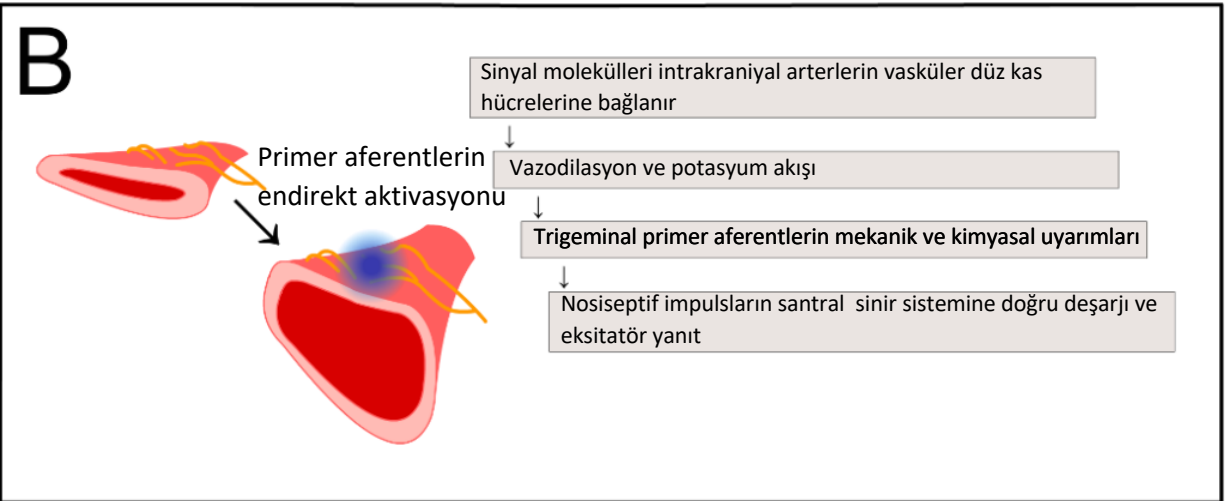
1. Tamamlayıcı Şekiller	2
1.1 Şekil S1: Migren Ataklarının Olası Başlangıç Bölgeleri.....	2
1.1 Şekil S2: Migren Patogenezi için Önerilen Trigeminoasküler İyon Kanalı Hipotezi	3
1.1 Şekil S3: Kronik Migrenin Önlenmesi Amacıyla Kalsitonin Gen İlişkili Peptidi veya Reseptörünü Hedef Alan Monoklonal Antikorların Faz III Randomize Klinik Denemelerindeki Yanıt Oranları.....	4
2. Tamamlayıcı Referanslar	5

Tamamlayıcı Şekiller.

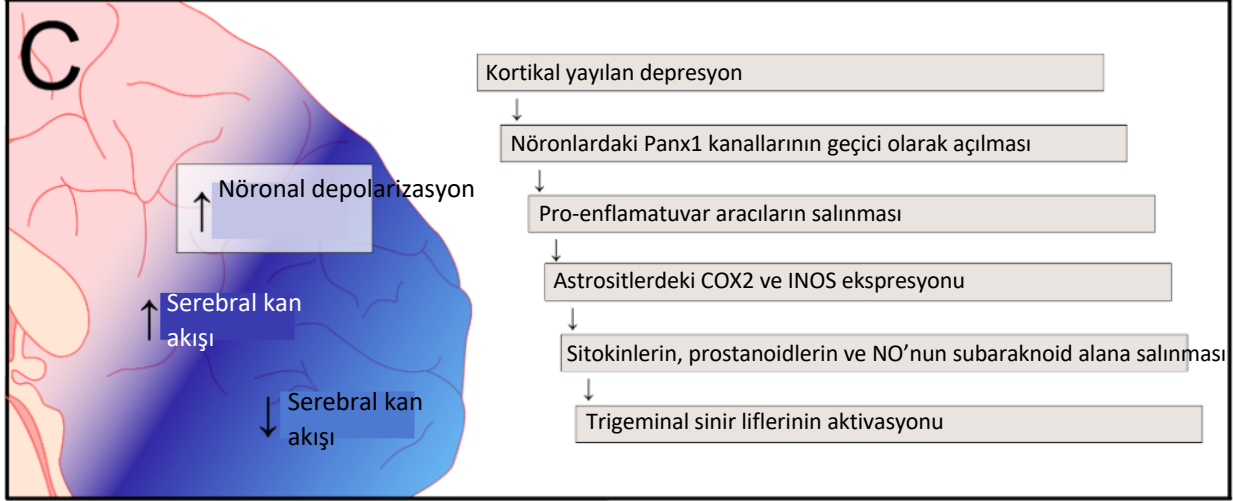
Şekil S1: Migren Ataklarının Olası Başlangıç Bölgeleri



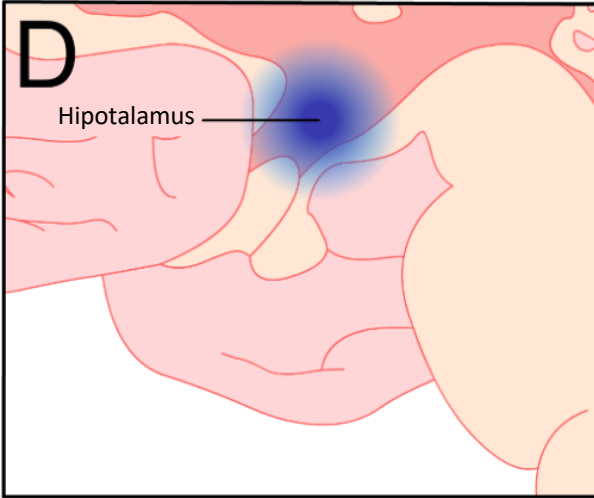
Trigeminal primer aferentlerin direkt aktivasyonu ve duyarlılaşması



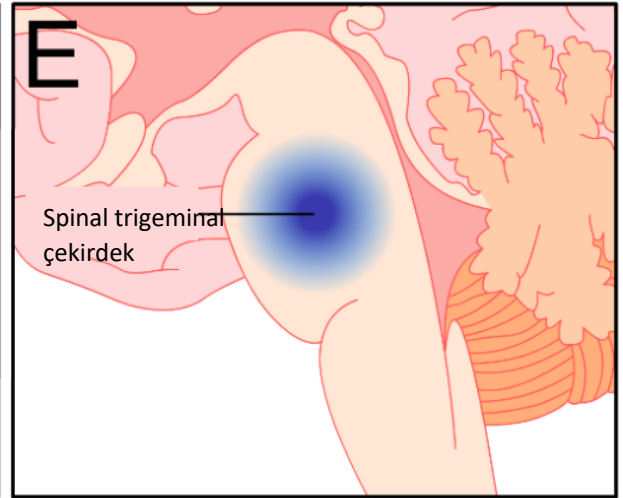
Trigeminal primer aferentlerin indirekt aktivasyonu ve duyarlılaşması



Kortikal yayılan depresyon



Hipotalamik aktivasyon

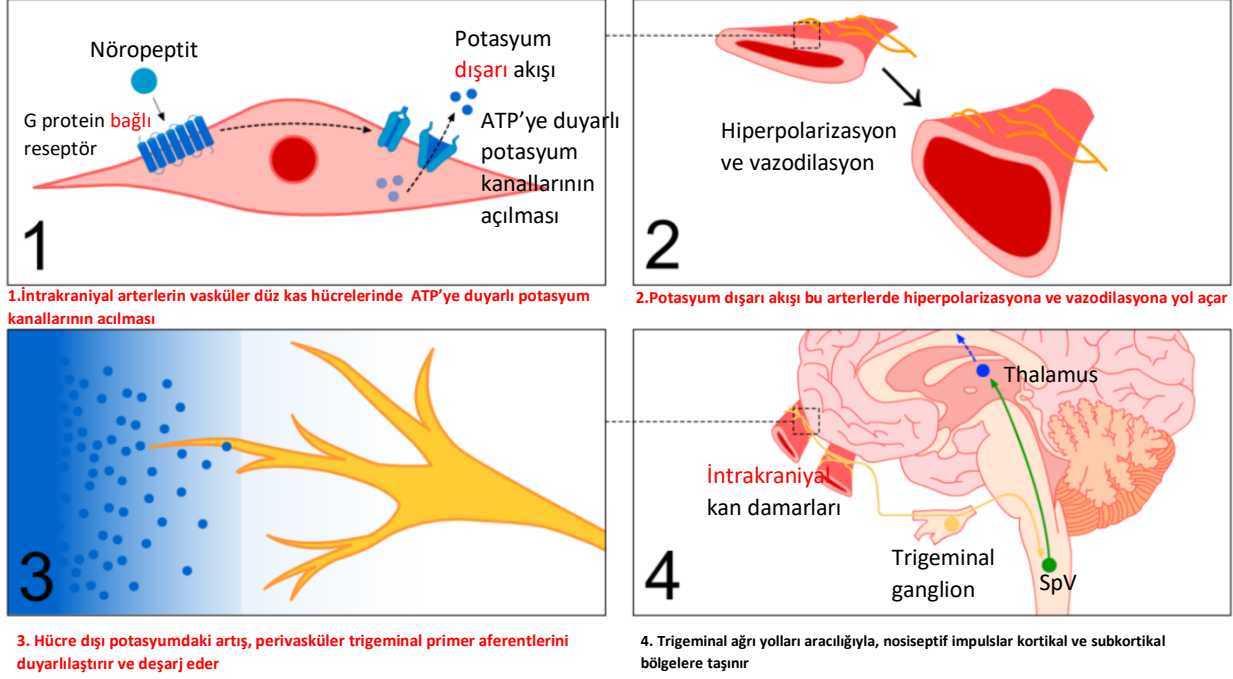


Beyin sapı aktivasyonu

Periferik Başlangıç. Migren ataklarının periferik başlangıçlı olduğunu öne süren yaklaşıma göre, birinci sıra trigeminovasküler nöronların direkt veya endirekt aktivasyonunun ve duyarlılaşmasının gerçekleştiği düşünülmektedir (**A-B**).¹⁻¹⁰ Endirekt etkilere büyük olasılıkla intrakraniyal arterlerin genişlemesinin ve aynı anda gerçekleşen potasyum dışarı akışı aracılık ederken, bu mekanizmayla birlikte ortaya çıkan mekanik ve kimyasal uyarım perivasküler trigeminal sinir uçlarını aktive eder ve duyarlılaştırır (**B**).¹⁻¹⁰

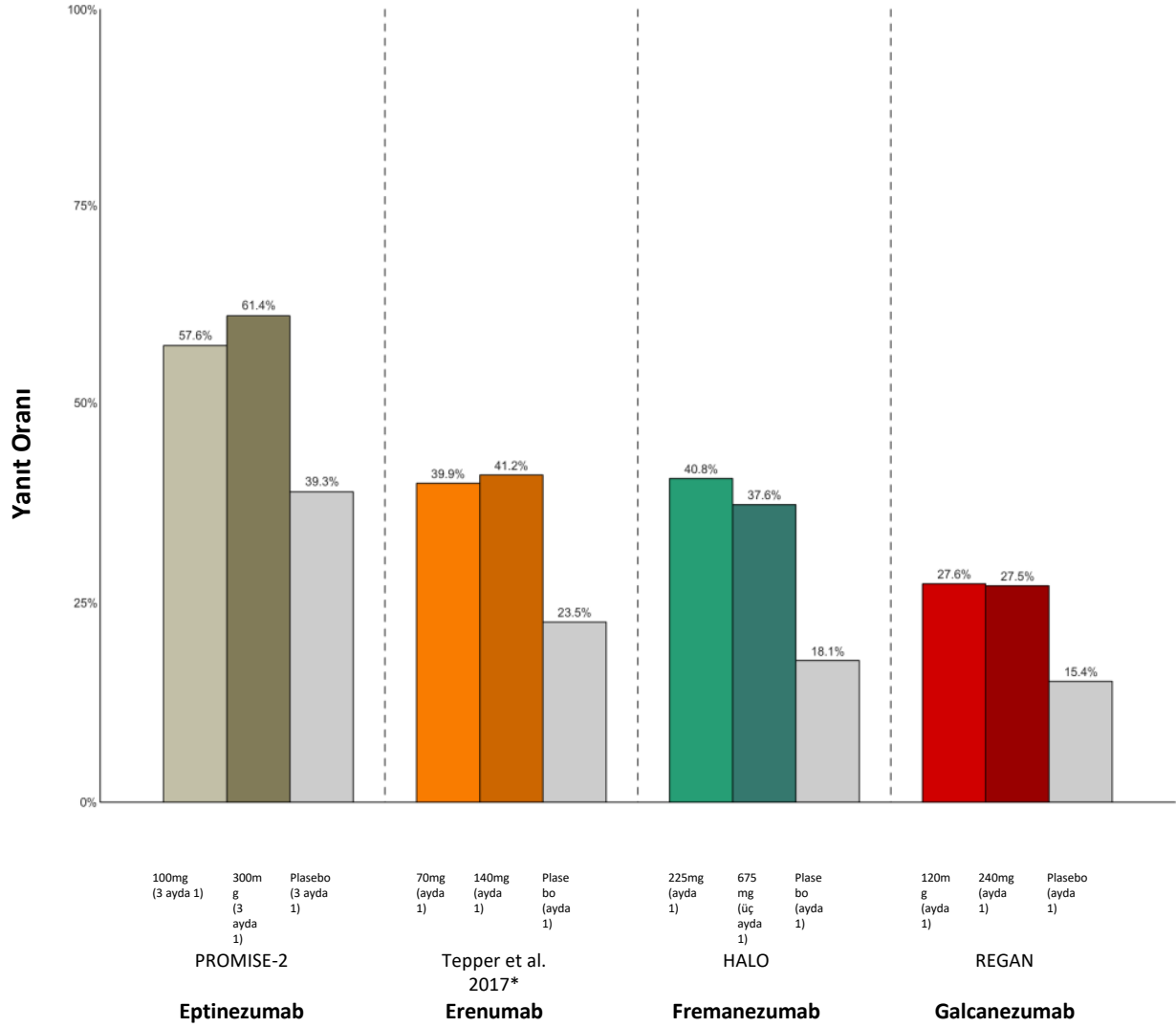
Santral Başlangıç. Migren ataklarının santral başlangıçlı olduğu hipotezi kortikal yayılan depresyonu(KYD) (**C**), hipotalamik aktivasyonun (**D**) ve/veya beyin sapı aktivasyonunun (**E**) gerçekleştiğini kapsamaktadır. KYD, genel olarak migren aurasının temelinde yatan fizyolojik substrat olarak kabul edilmektedir.^{11,12} KYD serebral korteks boyunca kendiliğinden yayılan ekstansif depolarizasyon dalgasının iyonik gradientleri bozması ve bu mekanizmanın ardından gelişen serebral hipoperfüzyon ile karakterizedir.¹¹ Preklinik verilerde, KYD'nin periferik ve santral trigeminovasküler nöronları aktive ettiği belirlenmiştir.^{13,14} Bu etki, nöronal Pannexin-1 kanallarının KYD aracılığıyla açılmasının bir sonucu olabilir.¹⁵ Migren ataklarının santral başlangıçlı olduğunu savunanlar, hipotalamus ve beyin sapı aktivasyonunun migren patojenezinde önem taşıdığı görüşündedir.^{16,17}

Şekil S2: Migren Patogenezi için Önerilen Trigeminovasküler İyon Kanalı Hipotezi.



Migren patogenezi için açıklanan üzere ortaya koyulan akla yatkın bir yaklaşıma göre, trigeminovasküler sistem çerçevesinde aşağıdaki olayların sırayla gerçekleştiği düşünülmektedir: 1) çeşitli sinyal moleküllerinin (örn. nitrik oksit, kalsitonin gen ilişkili peptit, pitüiter adenilat siklaz aktive edici peptit) başlattığı bir dizi hücre içi prosesin sonucunda, intrakraniyal arterlerin içindeki vasküler düz kas hücrelerinin üzerinde yer alan ATP'ye duyarlı potasyum kanalları açılır,^{4-10,18,19} 2) potasyum dışarı akışı bu arterlerde hiperpolarizasyona ve vazodilasyona yol açar,²⁰⁻²² 3) hücre dışı potasyum artışı, intrakraniyal arterlerin duvarlarındaki perivasküler trigeminal primer aferentleri duyarlılaştırmak ve deşarj etmek için gerekli olan elektrokimyasal gradienti sağlar, 4) nosiseptif impulslar, yükselen trigeminal ağrı yolları aracılığıyla kortikal ve subkortikal bölgelere iletilir ve bu bölgeler tarafından işlenir; bu sürecin sonunda, migren ağrısı algılanır.¹Bu yaklaşımda, intrakraniyal arterlerdeki trigeminal primer aferentlerin aktivasyonu ve duyarlılaşması için gerekli olan birincil itici etkenlerin, yalnızca potasyumla sınırlı olmamak üzere hücre dışı pozitif yüklü iyon düzeylerindeki yükselmeler olabileceği vurgulanmaktadır.

Şekil S3: Kronik Migrenin Önlenmesi Amacıyla Kalsitonin Gen İlişkili Peptidi veya Reseptörünü Hedef Alan Monoklonal Antikorların Faz III Randomize Klinik Denemelerindeki Yanıt Oranları.



Yanıt oranı, bir ayda migrenle geçirilen günlerin sayısında referans noktasından muayene anına kadar en az %50 azalma sağlanan hastaların oranı olarak tanımlanmaktadır. REGAIN kapsamında, 30 günlük değerlendirme döneminde bir ayda migrenle geçirdiği günlerin sayısında ≥ 50 azalma olan hastaların ortalama oranı bildirilmiştir.^{23*} Kronik migrenin önlenmesine yönelik erenumab ile ilişkili bildirilen veriler Faz III denemesine ait veriler mevcut olmadığı için faz II denemesine aittir.²⁴ PROMISE-2²⁵: bir ayda migrenle geçirilen günlerin ortalama sayısında hafta 1'den hafta 12'ye kadar ≥ 50 azalma. Tepper et al.²⁴: bir ayda migrenle geçirilen günlerin ortalama sayısında hafta 9'dan hafta 12'ye kadar ≥ 50 azalma. HALO²⁶: bir ayda migrenle geçirilen günlerin ortalama sayısında hafta 1'den hafta 12'ye kadar en az %50 azalma. REGAIN²³: Bir ayda migrenle geçirilen günlerin ortalama sayısında birinci aydan üçüncü aya kadar referans değere göre ≥ 50 azalma sağlanan hastaların oranı.

Tamamlayıcı Referanslar.

1. 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.
2. Moskowitz MA. The neurobiology of vascular head pain. *Ann Neurol* 1984; 16: 157-68.
3. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain. *Pain* 2013;154 Suppl 1: S44-53.
4. 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.
5. Thomsen LL, Kruuse C, Iversen HK, Olesen J. A nitric oxide donor (nitroglycerin) triggers genuine migraine attacks. *Eur J Neurol* 1994; 1: 73–80.
6. 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.
7. 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.
8. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003; 126: 241–7.
9. Guo S, Olesen J, Ashina M. Phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol induces migraine-like attacks via cyclic AMP increase. *Brain* 2014; 137: 2951–9.
10. 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.
11. Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 309-17.
12. Ayata C, Lauritzen M. Spreading Depression, Spreading Depolarizations, and the Cerebral Vasculature. *Physiol Rev*. 2015; 95: 953-93.
13. Zhang X, Levy D, Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, Burstein R. Activation of meningeal nociceptors by cortical spreading depression: implications for migraine with aura. *J Neurosci* 2010; 30: 8807-14.
14. Zhang X, Levy D, Kainz V, Nosedá R, Jakubowski M, Burstein R. *Ann Neurol* 2011; 69: 855- 65.
15. Karatas H, Erdener SE, Gursoy-Ozdemir Y, et al. Spreading depression triggers headache by activating neuronal Panx1 channels. *Science* 2013; 339: 1092–5.
16. 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.

17. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci.* 2011; 12: 570-84.
18. Armstead WM. Role of ATP-sensitive K⁺ channels in cGMP-mediated pial artery vasodilation. *Am J Physiol.* 1996; 270: H423-6
19. Wellman GC, Quayle JM, Standen NB. ATP-sensitive K⁺ channel activation by calcitonin gene-related peptide and protein kinase A in pig coronary arterial smooth muscle. *J Physiol* 1998; 506:117-29.
20. Al-Karagholi MA, Ghanizada H, Hansen JM, et al. Levromakalim, an Adenosine Triphosphate-Sensitive Potassium Channel Opener, Dilates Extracerebral but not Cerebral Arteries. *Headache* 2019; 59: 1468-1480.
21. Standen NB, Quayle JM, Davies NW, Brayden JE, Huang Y, Nelson MT. Hyperpolarizing vasodilators activate ATP-sensitive K⁺ channels in arterial smooth muscle. *Science.* 1989; 245: 177- 80.
22. Ploug KB, Amrutkar DV, Baun M, et al. K(ATP) channel openers in the trigeminovascular system. *Cephalalgia* 2012; 32: 55-65.
23. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, et al. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology* 2018; 91: e2211-e2221.
24. Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 425-434.
25. Lipton RB, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. *Neurology* 2020; 94: e1365-e1377.
26. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med* 2017; 377: 2113-22.