

¿Qué ocurre en el cerebro durante un ataque de migraña? Nuevos conceptos genéticos y fisiopatológicos

M. TORRES-FERRÚS Y P. POZO-ROSICH

RESUMEN

El concepto de la migraña como un fenómeno vascular consistente en vasoconstricciones y vasodilataciones arteriales es obsoleto. La migraña se presenta en personas con predisposición genética en las que probablemente existe una disexcitabilidad en la corteza cerebral. Al inicio del ataque se produce una despolarización que avanza por la corteza cerebral provocando una activación de nociceptores de las terminales del nervio trigémino a nivel perivascular. Este fenómeno provoca liberación de sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y neuroquinina A, que producen hiperemia y vasodilatación de los vasos corticales, piales y duros (inflamación neurogénica estéril). Esta situación se transmite al ganglio trigeminal a través de las ramas del nervio trigémino y luego al núcleo caudo del trigémino en el tronco del encéfalo. De aquí, la información se transmite al tálamo e hipotálamo, y posteriormente a la corteza somatosensorial. Además, el dolor es modulado por núcleos del tronco del encéfalo, como es la sustancia gris periacueductal. Por último, existen múltiples conexiones con áreas corticales que interpretan y memorizan el dolor: ínsula, amígdala, córtex cingulado... Por lo tanto, la migraña es un trastorno harto complejo en el que confluyen alteraciones genéticas, inflamatorias, eléctricas y vasculares, originándose su dolor a nivel periférico pero existiendo también una disfunción central. A continuación, realizamos una actualización de los conocimientos fisiopatológicos de la migraña.

Palabras clave: Migraña. Fisiopatología. Genética. Depresión cortical propagada. Sistema trigeminovascular. Desencadenantes.

ABSTRACT

The concept of migraine as an arterial vascular phenomenon of vasodilatation and vasoconstriction is obsolete. Migraine occurs in people with a genetic predisposition in which dis-excitability in the cerebral cortex is probably present. At the beginning of the attack, a depolarization appears and advances through the cerebral cortex, causing activation of nociceptors of the trigeminal nerve terminals at the perivascular level. This phenomenon causes release of substance P, CGRP and neurokinin A, which produce hyperemia and vasodilatation of the cortical vessels, pial and dural (sterile neurogenic inflammation). This situation is transmitted to the trigeminal ganglion through the branches of the trigeminal nerve and then to the nucleus of the trigeminal nerve in the brainstem. From here, the information is transmitted to the thalamus and hypothalamus, and subsequently to the somatosensory cortex. In addition, pain is modulated by nuclei of the brainstem as the periaqueductal grey matter. Finally, there are multiple connections with cortical areas that interpret and memorize the pain: insula, amygdala, cingulate cortex, etc. Therefore, migraine is a very complex disorder with genetic, inflammatory, electrical, and vascular alterations in which the pain is caused at the peripheral level but there is also a central dysfunction. Here, we present an update on the knowledge of migraine pathophysiology. (DOLOR. 2015;30:18-28)

Corresponding author: Patricia Pozo-Rosich, ppozo@vhebron.net

Key words: Migraine. Pathophysiology. Genetics. Cortical spreading depression. Trigeminal vascular system. Triggers.

Unidad de Cefalea y Dolor Neurológico
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Grupo de Investigación en Cefalea y Dolor Neurológico
Vall d'Hebron Institute of Research (VHIR)
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona

Dirección para correspondencia:
Patricia Pozo-Rosich
E-mail: ppozo@vhebron.net

INTRODUCCIÓN

El ataque de migraña es un acontecimiento enormemente complejo que desemboca en la aparición de múltiples síntomas neurológicos, pero también sistémicos. El dolor de cabeza parece el síntoma principal, y sus características de intensidad, unilateralidad e pulsatilidad se han tomado como criterios diagnósticos¹. Pero un ataque de migraña no solo implica dolor. Típicamente, los pacientes con migraña con aura presentan síntomas visuales, sensitivos, motores o alteraciones del lenguaje que son reversibles y preceden la aparición del dolor. Además, los llamados síntomas premonitorios, como cambios de humor, apetito, sensibilidad a la luz o fenómenos cognitivos, pueden preceder, acompañar o seguir el episodio de dolor de cabeza. Toda esta variedad de síntomas es el resultado de los cambios que se suceden en el cerebro durante un ataque de migraña, lo que hace que nos preguntemos qué ocurre en el cerebro durante el ataque de migraña.

Con el objetivo de responder a esta pregunta de una forma práctica, hemos enfocado esta revisión contestando científicamente a las mismas preguntas que se hace el que sufre el ataque: ¿por qué me duele a mí? y ¿por qué ahora, así y tanto? Esto supondrá resumir los aspectos genéticos y los cambios bioquímicos y anatómicos que ocurren durante un ataque agudo de migraña. Hemos de entender cómo funciona el cerebro migrañoso, lo cual pasa por la comprensión de aspectos que intentamos ensamblar como si de un puzzle se tratara, siendo capaces de encajar algunas piezas, pero no todas.

¿POR QUÉ A MÍ? GENÉTICA DE LA MIGRAÑA

Sufrir ataques episódicos y recurrentes de migraña supone tener una predisposición que consideramos que es hereditaria. Clínicamente, es evidente que la migraña tiene una tendencia a presentarse en familias; por tanto, podemos decir que el cerebro migrañoso se hereda. Se trata de una herencia genéticamente heterogénea y estamos en el proceso de poder definirla con precisión.

Los estudios de la genética de la migraña se iniciaron en la década de 1990, cuando se hicieron estudios de ligamiento en familias afectas de migraña hemipléjica familiar (MHF), un tipo de migraña muy poco

frecuente. Desde entonces, se han descrito varias mutaciones en diferentes canales y grupos celulares que producen un efecto final común: la facilitación de la activación de la red del sistema de dolor, correlacionado sobre todo con la aparición de depresión cortical propagada (DCP)². Los estudios familiares de MHF han identificado tres alteraciones cromosómicas: cromosoma 19p13 (gen *CACNA1A*), que codifica un canal de calcio dependiente de voltaje y que corresponde a la alteración genética que encontramos en la MHF tipo 1³; cromosoma 1q32, que codifica una bomba ATPasaNa⁺/K⁺ en la MHF tipo 2⁴, y cromosoma 2q24 (gen *CACNA1A*), que codifica un canal de sodio dependiente de voltaje para la MHF tipo 3⁵.

Tras los estudios familiares de la MHF, se realizaron estudios para intentar determinar la causa genética de las formas comunes de migraña. Los estudios de ligamiento en familias, similares a los realizados para la MHF, localizaron regiones cromosómicas que podrían contener genes de susceptibilidad para la migraña, aunque no identificaron los genes causantes de esta. Una aproximación diferente fue la secuenciación de genes candidatos, relacionados con las vías serotoninérgica, dopaminérgica, inflamatoria o de receptores hormonales, pero tampoco se encontró una asociación robusta⁶.

Actualmente se está realizando un gran esfuerzo en los estudios de asociación del genoma (GWAS) para las formas comunes de migraña. Los GWAS buscan posibles genes candidatos en regiones cromosómicas (*loci*) utilizando técnicas de cribado de una parte del genoma en amplias poblaciones de pacientes con migraña frente a personas sin migraña. Hasta la fecha, se han publicado tres estudios GWAS⁷⁻⁹. Un metaanálisis de los estudios previamente citados¹⁰ ha identificado 12 *loci* que se asocian significativamente a un aumento de susceptibilidad para migraña. La mayoría de ellos afectan a regiones involucradas en la funcionalidad neuronal y, por tanto, en probables mecanismos fisiopatológicos de la migraña como la homeostasis del glutamato, la regulación de la actividad sináptica, la regulación del crecimiento axonal y otros mecanismos hasta el momento desconocidos. Actualmente se está llevando a cabo un segundo metaanálisis, que está pendiente de resultados definitivos.

En el caso de la migraña, aunque hay un claro factor genético, los factores ambientales (hormonales, estrés o depresión) desempeñan sin duda un papel muy importante. Sabemos que los factores ambientales son capaces de producir cambios epigenéticos, es

decir, modificaciones químicas de la cromatina que modula la actividad de los genes sin modificar la secuencia de ADN². Se han identificado mecanismos epigenéticos que influyen la expresión de genes nociceptivos en estados de dolor crónico como la modificación de histonas o la metilación de ADN¹¹. En el caso de la migraña, los episodios repetidos de dolor podrían facilitar o reprimir la expresión de genes implicados en la excitabilidad del sistema y, por tanto, estar implicados en la cronificación del dolor. Además, la epigenética es un mecanismo que también está implicado en la acción de los fármacos preventivos¹².

En resumen, queda claro que la genética de la migraña es compleja. El futuro en este campo probablemente se centrará en nuevas técnicas que permitan estudiar el exoma o variaciones estructurales más pequeñas de los genes propuestos por los GWAS. Esperamos que la integración de los resultados genéticos y epigenéticos permita la comprensión de las consecuencias de las diferencias genéticas descritas en la migraña.

¿POR QUÉ ASÍ? EL AURA Y LA DEPRESIÓN CORTICAL PROPAGADA

Tomando como ejemplo un ataque de migraña con aura, empezaremos explicando el fenómeno de la DCP.

La DCP es un fenómeno que ocurre en el cerebro humano y se reconoce como uno de los mecanismos clave para el inicio del ataque de migraña^{13,14}. Clínicamente se ha correlacionado con los síntomas de aura que preceden el inicio del dolor de cabeza^{15,16}.

Leao describió por primera vez en 1944 este fenómeno en modelos animales¹⁷. Actualmente la DCP se define como una onda de despolarización neuronal y glial seguida de depresión de la actividad eléctrica persistente que se propaga lentamente por el córtex cerebral a una velocidad de 2 a 6 mm por minuto¹⁸. Es importante remarcar que los cambios electroencefalográficos clásicos de los modelos animales de DCP^{17,19} no se han podido demostrar en pacientes con migraña. Resulta difícil explicar por qué un proceso que produce una alteración tan profunda de la actividad neuronal no se puede capturar con electrodos de superficie. Pero sí ha sido posible demostrar la presencia de una actividad eléctrica similar a la descrita en modelos animales de DCP mediante electrocorticografía intraoperatoria

en pacientes con traumatismos cerebrales²⁰ o magnetoencefalografía en pacientes con migraña²¹. Además, en los últimos años, los estudios de neuroimagen funcional están aportando más información en este campo. Se han monitorizado pacientes con resonancia magnética (RM) cerebral funcional durante el aura visual y se han observado cambios de señal BOLD que traducen una hiperemia inicial seguida de hipoperfusión y una respuesta atenuada a la activación visual²². A pesar de que esta técnica no permite monitorizar los cambios en la actividad eléctrica cortical que definen la DCP, las características descritas son las propias de la DCP, y no las de otros fenómenos vasculares. Además, los cambios neurovasculares de la DCP también se han objetivado en pacientes con migraña sin aura, por lo que se postula que la DCP podría iniciarse en áreas silentes cerebrales y jugar también un papel primordial en la patogenia de la migraña sin aura²³.

Durante años, algunos investigadores cuestionaron la presencia del fenómeno de la DCP en la migraña, ya que no explicaba totalmente la génesis del dolor. En 2002, Bolay, et al.²⁴ propusieron un modelo que explica cómo la DCP puede activar aferencias trigeminales que comportan cambios a nivel meníngeo, troncoencefálico y cortical que desembocan en la aparición de dolor de cabeza.

Se cree que, debido a la disexcitabilidad cortical del cerebro migrañoso, se puede producir un aumento en la concentración de K⁺ extracelular por encima de un umbral que «dispara» la DCP. Esta despolarización neuronal y glial propaga y produce la liberación de mediadores (H⁺, óxido nítrico [NO], ácido araquidónico y serotonina), que producen una activación directa de los nociceptores dependientes de los terminales trigeminales perivasculares. La activación de estos aferentes meníngeos conduce a la liberación de neuropéptidos proinflamatorios (sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina [CGRP], neuroquinina A), que produce hiperemia y vasodilatación de los vasos corticales, piales y duresales (se conoce como inflamación neurógena estéril), que, a su vez, también facilitan la activación de los nociceptores trigeminales. Estos impulsos se transmiten primero al ganglio trigeminal a través de las ramas del nervio trigémino y luego al núcleo caudal del trigémino (NCT) en el tronco del encéfalo.

En cuanto al mecanismo molecular, la DCP consiste en una disrupción temporal de la homeostasis iónica que se propaga a través del córtex. Esto precisa una función orquestada de una serie de canales iónicos y bombas¹⁸. Uno de los canales que ha recibido más

atención es el canal de calcio dependiente de voltaje tipo P/Q. Los ratones portadores de las mutaciones en el canal de calcio CACNA1A causantes de la MHF tipo 1 presentan un menor umbral para la DCP²⁵, que se atribuye a un aumento del flujo de calcio presináptico vía canales mutados que secundariamente produciría un aumento de la liberación de glutamato (neurotransmisor excitatorio)²⁶. Es probable que las bombas de Na/K gliales y neuronales también jueguen un papel importante en la DCP. La mutación de la bomba Na/K de los astrocitos en la MHF tipo 2 produce una disminución de la degradación de glutamato y calcio sináptico, aumentando la propensión a la DCP²⁶.

La implicación del glutamato en la iniciación y propagación de la DCP parece clara. Durante este fenómeno hay una liberación significativa de glutamato, que se ha observado tanto *in vitro* como *in vivo*^{27,28}. Además, la aplicación de glutamato o NMDA puede dar lugar a la DCP, mientras que los antagonistas del receptor de NMDA (pero no otros antagonistas de receptores de glutamato) pueden inhibir la DCP^{29,30}. Por último, en los recientes GWAS se ha identificado un *loci* en el gen *MTDP* que regula la expresión de un transportador de glutamato⁹. Por lo tanto, hay evidencia de que la migraña es un trastorno caracterizado por una alteración de la transmisión sináptica glutamatérgica que comporta una alteración de la excitabilidad cortical.

Sabemos que la DCP es un claro desencadenante de las crisis de migraña, y, así, los fármacos utilizados para la prevención de la migraña actuarían aumentando el umbral de activación de la DCP²³. Pero ¿qué es lo que desencadena la DCP en el cerebro humano? Se han descrito numerosos estímulos que pueden desencadenar la DCP, como los traumatismos encefálicos, la estimulación eléctrica directa o la exposición a concentraciones altas de aminoácidos excitatorios o potasio¹⁸, y se cree que los factores genéticos, hormonales y ambientales podrían modular la susceptibilidad individual al disminuir el umbral de activación de la DCP^{31,32}. Sin embargo, lo que realmente acaba desencadenando y propagando una DCP en estas condiciones genética y hormonalmente propensas sigue siendo un misterio.

¿POR QUÉ AQUÍ? EL DOLOR Y EL SISTEMA TRIGEMINOVASCULAR

La migraña es un dolor visceral. Como en otros órganos, el parénquima cerebral es insensible, pero

los vasos sanguíneos y sus cubiertas, es decir, las meninges, presentan sensibilidad al dolor. El término trigeminovascular se refiere a la relación funcional entre las fibras del nervio trigémino y los vasos sanguíneos menínges. Se cree que la fase de dolor de un ataque de migraña se inicia por la activación de nociceptores a nivel de los vasos sanguíneos piales, aracnoideos y de la duramadre, así como también a nivel de las arterias y, aunque en menor grado, de los senos venosos cerebrales de mayor calibre^{33,34}. Los aferentes trigeminales liberan sustancias que regulan la función vascular, por lo que se ha utilizado esta relación como base fisiopatológica para la génesis de dolores de cabeza vasculares.

A continuación, vamos a describir las estructuras implicadas en la génesis del dolor durante el ataque de migraña.

Nocicepción arterial

Probablemente la estructura clave de la nocicepción dolorosa sea la duramadre, es decir, la «cápsula» del cerebro. En 1940, Ray y Wolff³⁵ describieron que la estimulación eléctrica de las arterias durales y parenquimatosas del cerebro durante una intervención quirúrgica daba lugar a náuseas y a sensación de dolor cefálico. Otros datos que apoyarían el papel central de esta estructura en la génesis del dolor son que las arterias durales no tienen presencia de barrera hematoencefálica y, por tanto, presentan una peor autorregulación que las hace más sensibles a las sustancias vasoactivas como el CGRP³⁶. Además, la duramadre tiene una gran población de mastocitos cuya degranulación sensibiliza a los aferentes durales perivasculares³⁷. Pero, aunque disponemos de buenas razones para relacionar la duramadre con el dolor migrañoso, todavía no tenemos ninguna evidencia en modelos humanos. Por otra parte, es probable que la nocicepción de las arterias piales también juegue un papel importante. La estimulación de estas por la presencia de sangre, infección o contraste en el espacio subaracnoideo produce con frecuencia un dolor de características similares al migrañoso, aunque no suele ser unilateral. Además, la migraña con aura probablemente sea causada por la DCP que estimula directamente los nociceptores piales³³.

La teoría vascular postulaba que las alteraciones en el vaso sanguíneo son fundamentales para la generación del dolor de cabeza³⁸. A raíz de observaciones clínicas y experimentales, ahora sabemos que la vasodilatación meníngica o de las arterias

extracraneales no es ni necesaria ni suficiente para causar el dolor de migraña³⁹. Por ejemplo, no se ha objetivado vasodilatación en arterias intra o extracraneales en crisis de migraña espontáneas⁴⁰ o inducidas por sildenafil o NO⁴¹. Y al contrario, la vasodilatación secundaria a la infusión de péptido vasoactivo intestinal o CGRP es insuficiente para provocar dolor de tipo migrañoso⁴².

Pero entonces ¿cuáles son los mecanismos que excitan los terminales trigeminales perivasculares? Los nociceptores perivasculares consisten en fibras no miélicas (fibras C) y miélicas (fibras Aδ) que emanan de neuronas localizadas en el ganglio del trigémino. Estos nociceptores responden a los estímulos mecánicos, y las sustancias proinflamatorias aumentan su sensibilidad a estos⁴³. Según la teoría de la «inflamación neurógena estéril», el dolor es el resultado de la liberación de iones y agentes inflamatorios que activan y sensibilizan las fibras sensitivas que inervan las meninges, provocando que un estímulo produzca una sensación dolorosa⁴⁴. Este mecanismo se denomina sensibilización periférica, es decir, aumento de sensibilidad a estímulos tanto dolorosos como no dolorosos que explican las características de pulsatilidad y empeoramiento con los movimientos del dolor migrañoso⁴⁵.

Esta teoría se apoya en el efecto analgésico de los antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento del dolor en el ataque de migraña⁴⁶, así como el hallazgo de niveles elevados de mediadores proinflamatorios en sangre venosa durante los ataques. En animales de experimentación, la activación de los nociceptores meníngeos produce la liberación de péptidos proinflamatorios vasoactivos como el CGRP o la sustancia P desde los terminales nerviosos. Estos péptidos producen vasodilatación, extravasación de plasma y activación de los mastocitos duros que liberan citoquinas y otros mediadores proinflamatorios. La degranulación de los mastocitos puede producir una activación y sensibilización mantenida de los nociceptores que se traduce clínicamente en la sensibilización periférica⁴⁴.

El neuropéptido CGRP y las moléculas de NO son sustancias endógenas que se liberan durante el ataque y se consideran elementos clave en la migraña y otras cefaleas primarias. Se postula que pueden actuar como mediadores entre la actividad neuronal y el flujo sanguíneo cerebral^{47,48}. Esto se apoya en que durante los ataques de migraña se han objetivado concentraciones elevadas de CGRP⁴⁹ y nitritos (metabolitos del NO)⁵⁰ en sangre venosa yugular, pero también en el periodo interataques^{51,52}. Además,

los inhibidores del CGRP⁵³ y los bloqueantes de la síntesis de NO⁵⁴ mejoran el dolor de la migraña. El CGRP es producido por las neuronas del ganglio trigeminal, y sus receptores se distribuyen en la pared de los vasos sanguíneos de la duramadre, por lo que se le atribuye un papel como vasodilatador. Las neuronas del NCT también presentan receptores para el CGRP, que se relacionan con una acción facilitadora de la actividad trigeminal (sensibilización periférica)⁵⁵. En la duramadre, el NO es producido por las células endoteliales, los mastocitos y las terminaciones nerviosas, pero también se han encontrado neuronas con producción de NO en el ganglio esfenopalatino y trigeminal⁵⁵. El NO también se ha considerado como uno de los mediadores de la vasodilatación asociada a la DCP⁵⁶. Sin embargo, parece que puede estar relacionado no solo con la respuesta vascular, sino también con la iniciación, propagación y resolución de la DCP a través de un mecanismo de *feedback* negativo sobre las células neuronales y gliales⁵⁷. Por último, la DCP activa metaloproteasas que se relacionan con la disfunción de la barrera hematoencefálica, el aumento de la permeabilidad vascular y probablemente la activación del sistema trigeminovascular^{58,59}.

Por lo tanto, en los últimos años, la creciente evidencia científica ha ido desplazando el énfasis de la fisiopatología de la migraña desde el mecanismo vascular hacia mecanismos relacionados con la inflamación y la activación meníngea, aunque los mecanismos que provocan una activación episódica de estos nociceptores continúan siendo controvertidos.

Sistema trigeminovascular ascendente

Como se ha comentado previamente, llamamos sistema trigeminovascular a la relación funcional entre los vasos sanguíneos meníngeos y los nociceptores perivasculares, que son fibras que emanan de neuronas localizadas en el ganglio del trigémino.

Las llamadas primeras neuronas sensitivas se originan en el ganglio trigeminal, y sus axones llegan a las superficies meníngeas de forma mayoritaria a través de la rama oftálmica del nervio trigémino (V1). La duramadre también recibe inervación desde las raíces posteriores de los primeros segmentos cervicales⁶⁰. Desde el ganglio, el tracto trigeminal discurre caudalmente hasta el NCT en el tronco del encéfalo y los primeros segmentos cervicales (C1-C3), el llamado complejo trigeminocervical (segunda neurona sensitiva). En el NCT convergen fibras nociceptivas intracraneales provenientes de las meninges con fibras

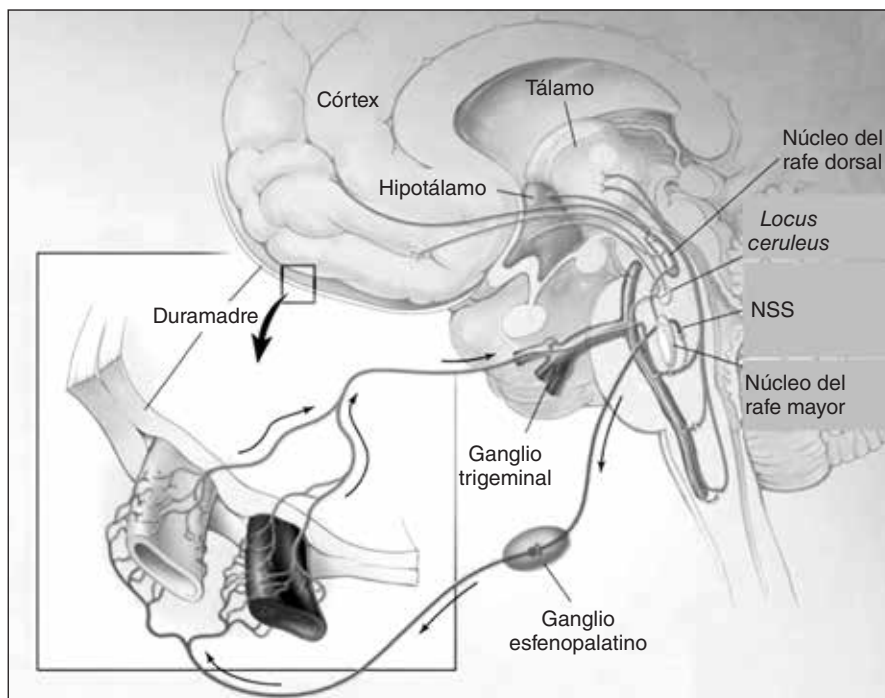


Figura 1. Fisiopatología de la migraña. Las aferencias trigeminovasculares son conducidas por el nervio trigémino hasta el ganglio trigeminal y posteriormente el NCT en el tronco del encéfalo. Estas neuronas envían proyecciones hacia el tálamo, el hipotálamo y la corteza cerebral. El núcleo salivatorio superior (NSS) recibe conexiones del núcleo trigeminal, y es el core del reflejo trigemino-parasimpático (adaptado de Goadsby, et al.⁶⁴).

nociceptivas extracraneales provenientes de la piel y los músculos epicraneales, lo que explica la percepción de dolor referido en áreas periorbitales y occipitales durante los ataques³⁴.

Las neuronas de segundo orden envían proyecciones desde el NCT a áreas talámicas e hipotalámicas (tercera neurona sensitiva) responsables de los síntomas asociados a la migraña como alodinia cutánea, irritabilidad, fatiga, somnolencia o alteraciones del ánimo o el apetito. Las neuronas del asta posterior de la médula cervical proyectan hacia la sustancia gris periacueductal (SGP) y otros núcleos de tronco-encéfalo (Fig. 1).

Durante los ataques de migraña, dos tercios de los pacientes desarrollan alodinia cutánea en la región periorbitaria que puede difundir a otras regiones extracefálicas⁶¹. Este proceso, conocido como sensibilización central, se ha relacionado con la activación de las neuronas trigeminovasculares de segundo y tercer orden. Así, la aparición de alodinia facial reflejaría la sensibilización de neuronas trigeminovasculares en el NCT y la alodinia extracefálica, la activación de las talámicas. La iniciación de este proceso depende de las aferencias recibidas desde

los nociceptores trigeminales, pero una vez establecida se hace independiente de este⁶².

Para completar el sistema ascendente, las neuronas de los núcleos talámicos tienen proyecciones corticales hacia áreas somatosensitivas y hacia la ínsula, que sugieren un papel en las alteraciones sensitivas que acompañan la migraña o percepción del dolor. También se han descrito proyecciones hacia el córtex motor, parietal, auditivo, visual u olfatorio que explicarían síntomas como la debilidad, la amnesia, la fotofobia, la sonofobia y la osmofobia⁶³. Por lo tanto, el dolor es finalmente un proceso cortical.

¿POR QUÉ TANTO? EL SISTEMA DE MODULACIÓN DEL DOLOR

Hemos visto que el cerebro migrañoso presenta una disfunción de la regulación de la excitabilidad cortical que desemboca en la aparición de la DCP, que es el mecanismo que probablemente inicia la crisis de migraña. Pero además, una vez iniciada, el cerebro de las personas con migraña presenta diferencias en la modulación del dolor a diversos niveles.

Tronco del encéfalo

A partir de la observación de la presencia de dolor de características migrañosas en pacientes con cavernomas en el tronco del encéfalo y, sobre todo, desde que los estudios de neuroimagen funcional mostraron la activación del tronco del encéfalo en ataques de migraña⁶⁵, se ha creado un debate sobre la idea de una disfunción troncoencefálica como «generadora» de la migraña.

Teóricamente, el circuito entre la SGP y la médula rostral ventromedial (MRV) contiene neuronas *on*, *off* y neutrales, y puede actuar como facilitador o inhibidor de la transmisión nociceptiva trigeminovascular en el asta posterior de la médula. Así, en modelos animales de migraña se ha objetivado que la actividad neuronal evocada en el núcleo trigeminal espinal podía ser inhibida por la estimulación de la SGP y que el bloqueo de los canales de calcio tipo P/Q en la SGP facilita la actividad de neuronas nociceptivas en el NCT^{66,67}. Se podría inferir entonces que la estimulación de la SGP potencia las respuestas nociceptivas de las neuronas del asta dorsal⁶⁸.

Otro punto interesante propuesto es que este circuito también respondería a estímulos no dolorosos, actividad motora o cambios homeostáticos, por lo que podría estar implicado en los posibles desencadenantes de las crisis, como la privación de sueño y el ayuno⁶⁹. A su vez, el sistema SGP-MRV tiene conexiones con otras estructuras encefálicas y del tronco que explicarían los síntomas que acompañan el dolor, como alteraciones del apetito y del sueño, hipersensibilidad muscular epicraneal, sensación táctil anómala, náuseas o alteraciones auditivas^{70,71}.

La activación de los núcleos dorsolaterales protuberanciales o la SGP no parece ser específica de la migraña, y es una consecuencia universal de la activación de nociceptores en cualquier parte del organismo. Esta ausencia de especificidad cefálica es consistente con la evidencia anatómica de que las neuronas individuales de la MRV se proyectan a diversos segmentos medulares, terminando de manera bilateral en el asta dorsal de la médula^{72,73}.

En resumen, existe una clara evidencia que apoya el importante papel del tronco del encéfalo en la patogénesis de la migraña, aunque la teoría del tronco del encéfalo como «generador» queda en entredicho. Se podría concluir que la SGP puede modular (aumentar o disminuir) la descarga de potenciales de acción en respuesta a la estimulación nociceptiva. Así, los nociceptores periféricos serían los que originarían el dolor y las neuronas del tronco del encéfalo las

que actuarían como moduladores de las respuestas de las neuronas nociceptivas ascendentes, contribuyendo al dolor cónico (facilitación) o a la analgesia (inhibición)⁷⁴.

Otra estructura de importancia es el núcleo salivatorio superior; localizado a nivel de la protuberancia, recibe conexiones del núcleo trigeminal y es el *core* del reflejo trigeminoparasimpático. Estas neuronas, a través de la rama petrosa del nervio facial, llegan al ganglio esfenopalatino, desde donde se proyectan hasta la vasculatura craneal y otras estructuras para aportar inervación parasimpática. Este reflejo es el responsable de los síntomas autonómicos que pueden acompañar a la migraña y otras cefaleas primarias, además de provocar vasodilatación⁷⁵. Asimismo, presenta conexiones con el hipotálamo, el sistema límbico y las áreas corticales que regulan el sueño, el estrés y el apetito, por lo que también podría estar implicado en los mecanismos desencadenantes y los síntomas acompañantes del dolor⁶⁹.

Hipotálamo

El hipotálamo juega un papel crítico en la regulación endocrina y autonómica, por lo que también ha sido implicado en distintos aspectos de la migraña. Por una parte, el hipotálamo contribuye a la modulación del dolor, a través de conexiones ascendentes y descendentes con distintas estructuras implicadas en el procesamiento del dolor. Estudios de neuroimagen funcional en pacientes con migraña han demostrado una activación de la región hipotalámica durante las crisis de migraña que continúa después de la administración de sumatriptán, por lo que esta activación no sería una consecuencia del dolor⁷⁶. El núcleo A11 hipotalámico envía proyecciones hacia las astas posteriores medulares y produce una inhibición tónica del estímulo nociceptivo a través de la liberación de dopamina⁷⁷. En la migraña, una disfunción de estas neuronas disminuiría la inhibición y, por lo tanto, facilitaría la actividad del complejo trigeminocervical, teniendo como resultado la percepción de dolor de cabeza sin existir señal trigeminovascular o disminuyendo el umbral de activación de esta⁷¹. Los neuropéptidos de síntesis hipotalámica como la orexina o la somatostatina también se han relacionado con la modulación de las aferencias nociceptivas^{78,79}.

Por otra parte, el hipotálamo está implicado en los síntomas autonómicos que pueden acompañar el dolor de la migraña a través de conexiones hacia las neuronas parasimpáticas del núcleo salivatorio

superior⁷⁵. Los desencadenantes y síntomas premonitorios como la alteración del sueño, del apetito, de la atención o del humor se describen unas 48 h antes del inicio de la crisis de migraña y también están regulados por el hipotálamo, lo que hace que esta estructura esté implicada en las fases más iniciales del ataque⁷¹.

Tálamo

Se reconoce el tálamo como el principal centro de procesamiento de los estímulos nociceptivos. El núcleo posterior del tálamo recibe proyecciones directas del sistema trigeminovascular y actúa como filtro para la información somatosensitiva y nociceptiva⁸⁰. En la migraña, a partir de la observación en modelos animales y humanos, se ha propuesto que, como resultado de la sensibilización de las neuronas talámicas (neuronas trigeminovasculares de tercer orden), el tálamo contribuye a la difusión contralateral del dolor, así como a la aparición de alodinia extracefálica. Esto sería el resultado de la activación secuencial de las neuronas trigeminovasculares por las señales nociceptivas meníngeas^{43,81}, o bien el resultado de la activación de células *on* en la MRV que tiene proyecciones ascendentes al tálamo^{65,68}. Esta acción es apoyada por el hecho de que el tálamo ha sido el blanco de tratamientos preventivos y para los ataques de migraña, como propanolol⁸², ácido valproico⁸³, triptanes⁸⁴ y otras moléculas en estudio (agonistas del CGRP)⁸⁵.

Aunque se conoce poco sobre el mecanismo, además de tener un papel central en el control del dolor, el tálamo también puede modular otros síntomas que acompañan al dolor durante las crisis de migraña. Un ejemplo interesante es la fotofobia. Los individuos con migraña pueden presentar fotofobia en forma de sensación desagradable con la luz o empeoramiento del dolor causado por la luz. Un modelo en ratas ha mostrado que en el tálamo posterior existe un grupo de neuronas que reciben aferencias nociceptivas de la vasculatura dural y que, a su vez, son sensibles a la fotoestimulación del ojo contralateral. Además, estas neuronas tienen proyecciones a áreas corticales somatosensitivas, visuales y de asociación, lo que explicaría que los cambios en la intensidad de la luz pueden exacerbar la transmisión de las señales nociceptivas trigeminovasculares, que se traduce en un aumento del dolor⁸⁶.

El tálamo también tiene conexiones con la amígdala. La activación directa de la amígdala por la DCP o indirectamente por las conexiones con el NTC, el

tálamo o el hipotálamo durante el ataque de migraña está implicada en la evaluación emocional de las aferencias nociceptivas, que a su vez puede modular la percepción del dolor⁷¹.

Córtex

A pesar de que parece que el origen del dolor puede ser periférico, sin duda el cerebro de los individuos que sufren migraña presenta alteraciones relacionadas con la respuesta frente a los estímulos.

Se han detectado anomalías tanto funcionales como estructurales en regiones corticales involucradas en la modulación del dolor. Estudios que comparan pacientes con migraña de alta y baja frecuencia han objetivado un adelgazamiento de las áreas corticales somatosensitivas⁸⁷, el córtex cingulado, el *gyrus* poscentral (representa la cara) y la ínsula⁸⁸. No se sabe bien si se trata de cambios dinámicos ni se conoce su significado, pero es una diferencia a tener en cuenta, que podría apuntar a un procesamiento cortical alterado.

Las personas con migraña presentan una mayor sensibilidad a los estímulos luminosos, auditivos o sensitivos, no solo durante el ataque de migraña, sino también en el periodo interataques. Los hallazgos de los estudios sobre la disexcitabilidad cortical mediante técnicas electrofisiológicas, de estimulación magnética transcraneal o RM cerebral funcional han resultado contradictorios. La idea más aceptada es que el córtex de los pacientes con migraña presenta un déficit de inhibición y un nivel de preactivación menor secundario a una disfunción talamocortical^{89,90}. Pero, más que a un aspecto de hipo o hiperexcitabilidad, se apunta a que el problema radicaría en el mecanismo de regulación del equilibrio dinámico entre los espacios intra y extracelulares. Es decir, la menor capacidad para mantener este equilibrio no permitiría prevenir un incremento excesivo de la excitación cortical⁹¹⁻⁹³. Asimismo, otro de los conceptos más aceptados es que en el periodo interataques los individuos con migraña presentan una falta de habituación. La habituación es el fenómeno que presentan los circuitos neuronales que consiste en una respuesta decremental a los estímulos repetitivos. En cambio, los pacientes con migraña presentan un aumento de la amplitud de los potenciales evocados a estímulos repetitivos para todas las modalidades de estímulos sensitivos⁹⁴. Por último, hay que tener en cuenta que la respuesta cortical fluctúa en relación con el ataque de migraña: durante los días que preceden al ataque la habituación es mínima y los

potenciales evocados alcanzan una amplitud máxima; por el contrario, durante el ataque, la habituación aumenta y se normaliza, probablemente en relación con el aumento del tono serotoninérgico⁹⁵.

¿POR QUÉ AHORA? LOS DESENCADENANTES

Desde el punto de vista clínico, parece claro que los factores ambientales pueden influir en las manifestaciones de la migraña. De hecho, muchos pacientes atribuyen el inicio o empeoramiento de los síntomas de los ataques de migraña a alimentos específicos o a cambios atmosféricos, pero esta relación es más difícil de establecer de lo que parece.

En primer lugar, hay que tener en cuenta la dificultad de identificar los desencadenantes. Dos revisiones recientes proponen que la propia experimentación y registro en diarios no es una técnica suficiente para detectar los desencadenantes^{96,97}.

Respecto a la fisiopatología, una teoría propone que ciertos estímulos podrían influir en un cerebro susceptible y provocar una serie de cambios a nivel celular o molecular que desembocarían en el ataque de migraña, aunque puede que los hechos se produzcan de forma inversa. Se sabe que los cambios fisiopatológicos durante un ataque de migraña se inician mucho antes de que empiece el dolor. De hecho, los síntomas premonitorios como las alteraciones del sueño o el apetito se producen 48-72 h antes del inicio del dolor. Se postula que, durante este periodo, existe una modulación inadecuada por parte de algunas estructuras cerebrales como el hipotálamo, que pueden producir, por ejemplo, una percepción más intensa de los cambios meteorológicos, un aumento del apetito o la predilección por ciertos alimentos, y que sea esto lo que se malinterprete por parte del paciente como la causa de la crisis. Por el momento no podemos concluir cuál de los dos mecanismos es la base fisiopatológica, pero la relación entre la migraña y los factores ambientales parece más compleja de los que inicialmente se asumía⁹⁸.

Por último, las implicaciones terapéuticas de esta relación tampoco son claras. Hay posibles desencadenantes como la privación de sueño, el ayuno o determinados alimentos que pueden ser fácilmente evitables. Pero evitar otros desencadenantes puede llevar a estilos de vida muy restrictivos, con una reducción en la calidad de vida que no compense el

potencial efecto beneficioso. Según nuestra experiencia, hasta tener más evidencia, creemos que debe considerarse de forma individualizada el riesgo/beneficio de las recomendaciones basándose en las características del paciente y el factor precipitante.

CONCLUSIONES

La migraña es una enfermedad común y genéticamente determinada. Su fisiopatología es altamente compleja y la podemos explicar de forma parcial. La evidencia actual apoya que la fase de dolor depende de la activación y sensibilización de los nociceptores trigeminales que inervan los vasos meníngeos y que esta produce una activación secuencial de las neuronas de la vía trigeminal y diferentes áreas del cerebro produciendo dolor y los síntomas acompañantes. Aunque el origen del dolor en la migraña es periférico, se ha demostrado que existe también una disfunción a nivel central.

A día de hoy todavía no podemos contestar a todos los porqués. Debemos continuar con el estudio de este trastorno complejo, porque solo conociendo los mecanismos podremos responder al ataque con herramientas terapéuticas óptimas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
2. Sánchez-del-Río González M. [Migraine: ignition of the brain]. *Rev Neurol*. 2013;57(11):509-14.
3. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4. *Cell*. 1996;87(3):543-52.
4. Fusco M De, Marconi R, Silvestri L, et al. Haploinsufficiency of ATP1A2 encoding the Na⁺/K⁺ pump [alpha]2 subunit associated with familial hemiplegic migraine type 2. *Nat Genet*. 2003;33(2):192-6.
5. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G, et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet*. 2005;366(9483):371-7.
6. Eising E, de Vries B, Ferrari MD, Terwindt GM, van den Maagdenberg AM. AMJM. Pearls and pitfalls in genetic studies of migraine. *Cephalalgia*. 2013;33(8):614-25.
7. Freilinger T, Anttila V, de Vries B, et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nat Genet*. 2012;44(7):777-82.
8. Chasman DJ, Schurks M, Anttila V, et al. Genome-wide association study reveals three susceptibility loci for common migraine in the general population. *Nat Genet*. 2011;43(7):695-8.
9. Anttila V, Steafansson H, Kallela M, et al. Genome-wide association study of migraine implicates a common susceptibility variant on 8q22.1. *Nat Genet*. 2010;42(10):869-73.
10. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nat Genet*. 2013;45(8):912-7.
11. Denk F, McMahon SB. Chronic Pain : Emerging Evidence for the Involvement of Epigenetics. 2014;73(3):435-44.

12. Vila-Pueyo M, Fernandez-Castillo N, Cormand B, et al. Epigenetic changes in a rat model of migraine with aura. *J Headache Pain*. 2014;15(Suppl 1):A6.
13. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8(2):136-42.
14. 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(26):8807-14.
15. Lauritzen M. Pathophysiology of the migraine aura. The spreading depression theory. *Brain*. 1994;117(Pt 1):199-210.
16. James MF, Smith JM, Boniface SJ, Huang CL, Leslie RA. Cortical spreading depression and migraine: new insights from imaging? *Trends Neurosci*. 2014;24(5):266-71.
17. Leao AA. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1944;7:359-90.
18. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev*. 2001;81(3):1065-96.
19. Leao AA. Further observations on the spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol*. 1947;10(6):409-14.
20. Strong AJ, Fabricius M, Boutelle MG, et al. Spreading and synchronous depressions of cortical activity in acutely injured human brain. *Stroke*. 2002;33(12):2738-43.
21. Bowyer SM, Aurora KS, Moran JE, Tepley N, Welch KM. Magnetoencephalographic fields from patients with spontaneous and induced migraine aura. *Ann Neurol*. 2001;50(5):582-7.
22. 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(8):4687-92.
23. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*. 2006;59(4):652-61.
24. Bolay H, Reuter U, Dunn AK, Huang Z, Boas DA, Moskowitz MA. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med*. 2002;8(2):136-42.
25. van den Maagdenberg AM, Pietrobon D, Pizzorusso T, et al. A *Cacna1a* knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression. *Neuron*. 2004;41(5):701-10.
26. Moskowitz MA, Bolay H, Dalkara T. Deciphering migraine mechanisms: Clues from familial hemiplegic migraine genotypes. *Ann Neurol*. 2004;55(2):276-80.
27. Basarsky TA, Feighan D, MacVicar BA. Glutamate release through volume-activated channels during spreading depression. *J Neurosci*. 1999;19(15):6439-445.
28. Fabricius M, Jensen LH, Lauritzen M. Microdialysis of interstitial amino acids during spreading depression and anoxic depolarization in rat neocortex. *Brain Res*. 1993;612(1-2):61-9.
29. Peeters M, Gunthorpe MJ, Strijbos PJ, Goldsmith P, Upton N, James MF. Effects of pan- and subtype-selective N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on cortical spreading depression in the rat: therapeutic potential for migraine. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007; 321(2):564-72.
30. Lauritzen M, Hansen A. The effect of glutamate receptor blockade on anoxic depolarization and cortical spreading depression. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1992;12(2):223-9.
31. van der Kamp W, MaassenVanDenBrink A, Ferrari MD, van Dijk JG. Interictal cortical excitability to magnetic stimulation in familial hemiplegic migraine. *Neurology*. 1997;48(5):1462-4.
32. Eikermann-Haerter K, Dileköz E, Kudo C, et al. Genetic and hormonal factors modulate spreading depression and transient hemiparesis in mouse models of familial hemiplegic migraine type 1. *J Clin Invest*. 2009;119(1):99-109.
33. Olesen J, Burstein R, Ashina M, Tfelt-Hansen P. Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation. *Lancet Neurol*. 2009; 8(7):679-90.
34. Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*. 2013;154 Suppl 1.
35. Ray B, Wolff M. Experimental studies on headache. Pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg*. 1940;41:813-56.
36. Josephs KA, Ahlskog JE, Parisi JE, et al. Rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Arch Neurol*. 2009;66(2):201-7.
37. Levy D, Burstein R, Kainz V, Jakubowski M, Strassman AM. Mast cell degranulation activates a pain pathway underlying migraine headache. *Pain*. 2007;130(1-2):166-76.
38. Asghar MS, Hansen AE, Amin FM, et al. Evidence for a vascular factor in migraine. *Ann Neurol*. 2011;69(4):635-45.
39. Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, van der Geest RJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine headache is not associated with cerebral or meningeal vasodilatation—a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain*. 2008;131(Pt 8):2192-200.
40. Amin FM, Asghar MS, Hougaard A, et al. Magnetic resonance angiography of intracranial and extracranial arteries in patients with spontaneous migraine without aura: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2013;12(5):454-61.
41. Kruse C, Thomsen LL, Birk S, Olesen J. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain*. 2003;126(Pt 1):241-7.
42. Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, Fahrenkrug J, Olesen J, Ashina M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia*. 2008;28(3):226-36.
43. Strassman AM, Raymond SA, Burstein R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature*. 1996;384(6609):560-4.
44. Waeber C, Moskowitz MA. Migraine as an inflammatory disorder. *Neurology*. 2005;64(10 sup 2):S9-15.
45. Burstein R. Deconstructing migraine headache into peripheral and central sensitization. *Pain*. 2001;89(2-3):107-10.
46. Law S, Derry S, Moore RA. Naproxen with or without antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Oct 20;10:CD009455.
47. Wahl M, Schilling L, Parsons AA, Kaumann A. Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO) in the pial artery dilatation elicited by cortical spreading depression. *Brain Res*. 1994;637(1-2):204-10.
48. Olesen J, Thomsen LL, Lassen LH, Olesen J. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia*. 1995; 15(2):94-100.
49. Bellamy JL, Cady RK, Durham PL. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. *Headache J Head Face Pain*. 2006;46(1):24-33.
50. Sarchielli P, Alberti A, Codini M, Floridi A, Gallai V. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia*. 2000;20(10):907-18.
51. D'Amico D, Ferraris A, Leone M, et al. Increased plasma nitrites in migraine and cluster headache patients in interictal period: basal hyperactivity of L-arginine-NO pathway? *Cephalalgia*. 2000;22(1):33-6.
52. 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(1-2):133-8.
53. Connor KM, Shapiro RE, Diener H-C, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology*. 2009;73(12):970-7.
54. Lassen LH, Ashina M, Christiansen I, Ulrich V, Olesen J. Nitric oxide synthase inhibition in migraine. *Lancet*. 1997;349(9049):401-2.
55. Messlinger K, Lennerz JK, Eberhardt M, Fischer MJ. CGRP and NO in the trigeminal system: mechanisms and role in headache generation. *Headache*. 2012;52(9):1411-27.
56. Colonna DM, Meng W, Deal DD, Gowda M, Busija DW. Neuronal NO promotes cerebral cortical hyperemia during cortical spreading depression in rabbits. *Am J Physiol*. 1997;272(3 Pt 2):H1315-322.
57. Obrenovitch TP, Urenjak J, Wang M. Nitric oxide formation during cortical spreading depression is critical for rapid subsequent recovery of ionic homeostasis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22(6):680-8.
58. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, et al. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest*. American Society for Clinical Investigation. 2004;113(10):1447-55.
59. Leira R, Sobrino T, Rodríguez-Yáñez M, Blanco M, Arias S, Castillo J. MMP-9 Immunoreactivity in Acute Migraine. *Headache J Head Face Pain*. 2007;47(5):698-702.
60. Marfurt C. The central projections of trigeminal primary afferent neurons in the cat as determined by the transganglionic transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol*. 1981;20(203):785-98.
61. Lipton RB, Bigal ME, Ashina S, et al.; American Migraine Prevalence Prevention Advisory Group. Cutaneous allodynia in the migraine population. *Ann Neurol*. 2008;63(2):148-58.
62. Pietrobon D, Moskowitz M. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:365-91.
63. Nosedá R, Jakubowski M, Kainz V, Borssook D, Burstein R. Cortical projections of functionally identified thalamic trigeminovascular neurons: implications for migraine headache and its associated symptoms. *J Neurosci*. 2011;31(40):14204-17.
64. Goadsby PJ, Lipton RB, Ferrari MD. Migraine—current understanding and treatment. *N Engl J Med*. 2002;346(4):257-70.
65. Weiller C, May A, Limmroth V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995;1(7):658-60.
66. Knight YE, Goadsby PJ. The periaqueductal grey matter modulates trigeminovascular input: a role in migraine? *Neuroscience*. 2001; 106(4):793-800.

67. Knight YE, Bartsch T, Kaube H, et al. P/Q-type calcium-channel blockade in the periaqueductal gray facilitates trigeminal nociception: a functional genetic link for migraine? *J Neurosci*. 2002;22(5):RC213.
68. Edelmayer RM, Vanderah TW, Majuta L, et al. Medullary pain facilitating neurons mediate allodynia in headache-related pain. *Ann Neurol*. 2009;65(2):184-93.
69. Burstein R, Jakubowski M. Unitary hypothesis for multiple triggers of the pain and strain of migraine. *J Comp Neurol*. 2005;493(1):9-14.
70. Borsook D, Burstein R. The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator. *Cephalalgia*. 2012;32(11):803-12.
71. Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ. Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(10):570-84.
72. Demaerel P, Van Dessel W, Van Paesschen W, Vandenberghe R, Van Laere K, Linn J. Autoimmune-mediated encephalitis. *Neuroradiology*. 2011;53(11):837-51.
73. Linnman C, Moulton EA, Barmettler G, Becerra L, Borsook D. Neuroimaging of the periaqueductal gray: State of the field. *Neuroimage*. 2012;60(1):505-22.
74. Pozo-Rosich P. Investigación básica en cefaleas. ¿Por dónde vamos? En: *Fronteras Actuales en Cefaleas 2*. Madrid: Equalmas 5, S.L.; 2010.
75. Lai TH, Fuh JL, Wang SJ. Cranial autonomic symptoms in migraine: characteristics and comparison with cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(10):1116-9.
76. Denuelle M, Fabre N, Payoux P, Chollet F, Geraud G. Hypothalamic Activation in Spontaneous Migraine Attacks. *Headache J Head Face Pain*. 2007;47(10):1418-26.
77. Skagerberg G, Björklund A, Lindvall O, Schmidt RH. Origin and termination of the diencephalo-spinal dopamine system in the rat. *Brain Res Bull*. 1982;9(1-6):237-44.
78. Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain*. 2004;109(3):367-78.
79. Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Inhibition of nociceptive dural input in the trigeminal nucleus caudalis by somatostatin receptor blockade in the posterior hypothalamus. *Pain*. 2005;117(1-2):30-9.
80. Cliffer KD, Burstein R, Giesler GJ Jr. Distributions of spinothalamic, spinohypothalamic, and spinoencephalic fibers revealed by anterograde transport of PHA-L in rats. *J Neurosci*. 1991;11(3):852-68.
81. Burstein R, Jakubowski M, Garcia-Nicas E, et al. Thalamic sensitization transforms localized pain into widespread allodynia. *Ann Neurol*. 2010;68(1):81-91.
82. Shields KG, Goadsby PJ. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain*. 2005;128(Pt 1):86-97.
83. Andreou AP, Shields KG, Goadsby PJ. GABA and valproate modulate trigeminovascular nociceptive transmission in the thalamus. *Neurobiol Dis*. 2010;37(2):314-23.
84. Shields KG, Goadsby PJ. Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventroposteromedial nucleus of thalamus: A migraine target? *Neurobiol Dis*. 2006;23(3):491-501.
85. Summ O, Charbit AR, Andreou AP, Goadsby PJ. Modulation of nociceptive transmission with calcitonin gene-related peptide receptor antagonists in the thalamus. *Brain*. 2010;133(9):2540-8.
86. Nosedá R, Kainz V, Jakubowski M, et al. A neural mechanism for exacerbation of headache by light. *Nat Neurosci*. 2010;13(2):239-45.
87. Da Silva A, Granziera C, Snyder J, Hadjikhani N. Thickening in the somatosensory cortex of patients with migraine. *Neurology*. 2007;69(21):1990-5.
88. Maleki N, Becerra L, Brawn J, Bigal M, Burstein R, Borsook D. Concurrent functional and structural cortical alterations in migraine. *Cephalalgia*. 2012;32(8):607-20.
89. Coppola G, Pierelli F, Schoenen J. Is the cerebral cortex hyperexcitable or hyperresponsive in migraine? *Cephalalgia*. 2007;27(12):1427-39.
90. Vecchia D, Pietrobon D. Migraine: a disorder of brain excitatory-inhibitory balance? *Trends Neurosci*. 2012;35(8):507-20.
91. Antal A, Lang N, Boros K, Nitsche M, Siebner HR, Paulus W. Homeostatic Metaplasticity of the Motor Cortex is Altered during Headache-Free Intervals in Migraine with Aura. *Cereb Cortex*. 2008;18(11):2701-5.
92. Conte A, Barbanti P, Frasca V, et al. Differences in short-term primary motor cortex synaptic potentiation as assessed by repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine patients with and without aura. *Pain*. 2010;148(1):43-8.
93. Siniatchkin M, Sendacki M, Moeller F, et al. Abnormal changes of synaptic excitability in migraine with aura. *Cereb Cortex*. 2012;22(10):2207-16.
94. Coppola G, Di Lorenzo C, Schoenen J, Pierelli F. Habituation and sensitization in primary headaches. *J Headache Pain*. 2013;14:65.
95. Coppola G, Vandenhede M, Di Clemente L, et al. Somatosensory evoked high-frequency oscillations reflecting thalamo-cortical activity are decreased in migraine patients between attacks. *Brain*. 2005;128(Pt 1):98-103.
96. Houle TT, Turner DP. Natural Experimentation Is a Challenging Method for Identifying Headache Triggers. *Headache*. 2013;53(4):636-43.
97. Turner DP, Smitherman TA, Martin VT, Penzien DB, Houle TT. Causality and Headache Triggers. *Headache*. 2013;53(4):628-35.
98. Hoffmann J, Recober A. Migraine and triggers: post hoc ergo propter hoc? *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(10):370.