

¿Es realmente normal el cerebro de una persona con migraña entre los ataques? Resonancia cerebral avanzada en migraña

R. BELVÍS NIETO¹ Y G. GARCÍA MARTÍ²

RESUMEN

Los neurólogos no hemos encontrado lesiones patológicas ni radiológicas cerebrales que puedan explicar cualquiera de los fenómenos que ocurren en la migraña. La resonancia magnética (RM) «asistencial» puede detectar en el cerebro de las personas con migraña señales hiperintensas en la sustancia blanca y lesiones pseudoisquémicas más frecuentemente que en personas sanas, pero estas alteraciones no son patognomónicas de migraña. Sin embargo, los programas de posprocesado de imágenes de RM adquiridas en tensor-difusión están descubriendo sutiles alteraciones en el cerebro de las personas con migraña que no aparecen en personas sanas: a) alteraciones de densidad, superficie y grosor de la corteza cerebral en estudios de morfometría cortical; b) alteraciones de anisotropía en la sustancia blanca; c) alteraciones de conectividad, y d) alteraciones sugestivas de depósitos de hierro. Las regiones de máximo interés en la *network* del dolor son: a) percepción del dolor: córtex somatosensorial, tálamo; b) modulación del dolor: tronco del encéfalo, y c) procesamiento del dolor: córtex parietal posterior, ínsula, tálamo, amígdala, córtex prefrontal, córtex cingulado anterior... El viejo dogma de la neurología de que el cerebro de las personas con migraña no presenta alteraciones se tambalea. A continuación, presentamos una actualización de la aplicación de la ingeniería biomédica en el estudio del cerebro de las personas con migraña.

Palabras clave: Migraña. Dolor de cabeza. Resonancia magnética. Ingeniería biomédica.

ABSTRACT

Neurologists have not found brain pathological or radiological lesions that can explain any of the phenomena that occur in migraine. Magnetic resonance imaging (MRI) can detect hyperintensity signals in the white matter and infarct-like lesions more frequently in brains of people with migraine than in healthy people, but these alterations are not pathognomonic of migraine. However, the programs of post-processing of MRI images acquired in tensor-diffusion are discovering subtle alterations in the brain of people with migraine that do not appear in healthy people: (i) alterations in density, surface, and thickness of the cerebral cortex in cortical morphometric studies; (ii) white matter anisotropy alterations; (iii) alterations of connectivity; and (iv) iron deposits. The regions of greatest interest in the network of the pain are: (i) pain perception: cortex somatosensory, thalamus; (ii) modulation of pain: brainstem; and (iii) processing of pain: posterior parietal cortex, insula, thalamus, amygdala, prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, etc. The old dogma of neurology that the brains of people with migraine present no alterations is wobbling. Here we present an update of the application of biomedical engineering in the study of the brain of people with migraine. (DOLOR. 2015;30:29-42)

Corresponding author: Roberto Belvis Nieto, roberto.belvis@quiron.es

Key words: Migraine. Headache. Magnetic resonance. Biomedical engineering.

¹Unidad de Cefaleas
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Quirón Dexeus
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona

²Departamento de Ingeniería Biomédica
Hospital Quirón Valencia
Centro de Investigación Biomédica en Red en Salud Mental
Valencia

Dirección para correspondencia:
Roberto Belvis Nieto
E-mail: roberto.belvis@quiron.es

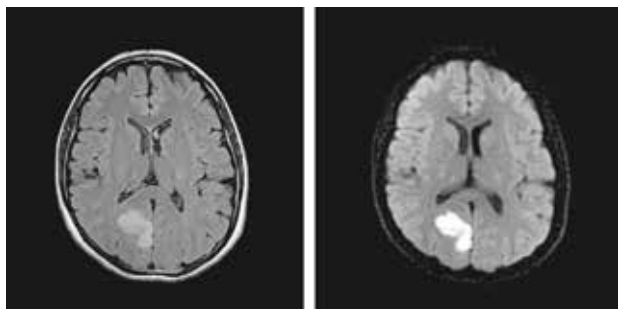


Figura 1. Infarto occipital derecho agudo (derecha en secuencia FLAIR e izquierda en difusión) en mujer de 32 años con migraña con aura conocida durante un ataque de migraña con aura visual prolongada más de 24 h con hemianopsia homónima izquierda en la exploración neurológica. Estudio cardiovascular, arteriografía cerebral y análisis de trombofilias normales.

Los expertos del Museo Guggenheim presagiaban que el cuadro *Mujer planchando* de Picasso escondía debajo otro dibujo del genial pintor. Mediante avanzados sistemas de infrarrojos observaron que, efectivamente, Picasso había pintado la figura de un hombre debajo en el mismo lienzo. Los pintores solían reutilizar el lienzo por motivos económicos, cuando no les gustaba la obra inicial, pintando otra obra encima.

La migraña se caracteriza por que no se observa ninguna lesión en el cerebro que la determine. Este es uno de sus requisitos en los criterios internacionales de migraña (*International Classification of Headache Disorders [ICHD 3]*). En la actualidad, no se ha observado ninguna alteración morfológica macro ni microscópica que pueda diferenciar el cerebro de las personas con migraña del de las personas que no la sufren, es decir, un biomarcador radiológico de migraña.

Sin embargo, la ingeniería biomédica, como los expertos del Guggenheim, es ya capaz de mirar más allá de lo que aparentemente se ve. Dividiremos este artículo en dos partes: radiología asistencial de la migraña y aportaciones de la ingeniería biomédica a la neuroimagen de la migraña.

RADIOLOGÍA ASISTENCIAL DE LA MIGRAÑA

Tras más de 100 años de necropsias, nunca se han observado lesiones patológicas en ellas que pudiesen asociarse a la migraña. Con el advenimiento de la tomografía computarizada craneal, tampoco se observaron

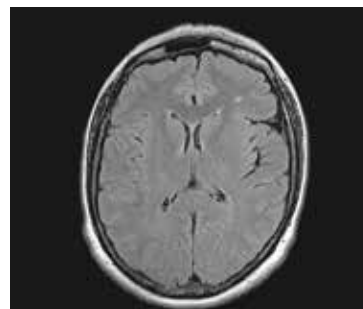


Figura 2. Hiperintensidad puntiforme frontal en una mujer de 24 años con migraña con aura visual episódica de baja frecuencia.

lesiones, aunque empezaron a observarse algunas de sus extraordinariamente infrecuentes complicaciones, como el infarto cerebral migrañoso (Fig. 1).

Con el advenimiento y desarrollo de la resonancia magnética (RM) cerebral se empezaron a observar en las secuencias asistenciales T2 y FLAIR en RM de 1-1,5 T (teslas) dos tipos de alteraciones que originaron una gran confusión, científica y asistencial, pues se observaban más frecuentemente en pacientes con migraña que en controles sanos de forma estadísticamente significativa:

- Hiperintensidades puntiformes, también llamadas anomalías en la sustancia blanca (*white matter abnormalities [WMA]*).
- Lesiones pseudoisquémicas subcorticales, también conocidas como *infarct-like lesions (ILL)*.

White matter abnormalities

Estas alteraciones (Fig. 2) no son específicas de la migraña, pues aparecen también hasta en el 50% de jóvenes adultos sanos, y la probabilidad de presentarlas se multiplica por 10 en sujetos sanos a partir de los 55 años. También son más frecuentes en pacientes con factores de riesgo cardiovascular a cualquier edad, pacientes con enfermedad vascular cerebral, síndrome de apneas del sueño, demencias y enfermedades psiquiátricas. Incluso un estudio¹ ha observado que las WMA son más frecuentes en pacientes con cefalea tensional que en controles sanos

Un metaanálisis² publicado en 2004 que incluyó siete estudios (algunos retrospectivos) concluyó que la *odds ratio* (OR) de presentar WMA en pacientes con migraña (22%) respecto a controles sanos (7,2%) era de 3,9. De forma prospectiva, las WMA también han sido analizadas en estudios clínicos y poblacionales. Los estudios clínicos³⁻⁶ concluyeron que la

migraña se asocia más frecuentemente con la presencia de WMA (25-40%) que en los controles sanos (0-14%) de forma estadísticamente significativa. Los estudios poblacionales^{1,7-10} concluyeron también que la migraña se asocia más frecuentemente con la presencia de WMA (23-76%) que en los controles sanos (16-65%) de forma estadísticamente significativa, con una OR de 1,87. Estos estudios poblacionales y un metaanálisis reciente¹¹ relacionan la presencia de WMA con frecuencia alta de ataques, sexo femenino y presencia de aura. Así mismo, existen ya dos estudios longitudinales^{10,12} en el tiempo que han repetido las RM a los 10 años aproximadamente con resultados contradictorios en cuanto a la progresión del número de WMA en el tiempo.

Las WMA también han sido analizadas en dos recientes estudios en niños^{13,14} con migraña (edad media: 10 años; evolución media de la migraña: 19 meses), que las presentan más frecuentemente (6-10%) que los controles (0-4%) que en estudios pediátricos no son sanos, si no habitualmente niños con síncopes o epilepsia.

Infarct-like lesions

Estas alteraciones han sido analizadas en cuatro estudios poblacionales en secuencias asistenciales T2 y FLAIR de RM^{1,7,10,15-17}. Las ILL suelen aparecer en mujeres, pacientes con aura y pacientes con factores de riesgo vascular. Su tamaño medio es de 7 mm de diámetro y se hallan, sobre todo, en el territorio arterial vertebrobasilar (el 85% están en el cerebelo). La frecuencia de ataques no parece relacionada con las ILL, pues estas no son más frecuentes en pacientes con migraña crónica¹⁷. Las ILL aparecen en el 8-22% de pacientes con migraña y en el 0-18% de controles sanos, con una OR de 13,7^{1,7,10,15,16}.

Finalmente, cabe decir que durante el ataque de migraña no suelen observarse alteraciones en la RM en secuencias asistenciales, aunque en algunos infrecuentes casos de auras persistentes se pueden observar alteraciones transitorias en secuencias de difusión durante el aura, como pudimos observar en una paciente con aura visual persistente (Fig. 3)¹⁸.

Es poco probable que asistamos en los próximos años al desarrollo e implantación asistencial de nuevas secuencias de RM que nos permitan vislumbrar alteraciones cerebrales que no observemos ya con las secuencias asistenciales actuales en el cerebro del paciente con migraña. Sin embargo, si las imágenes adquiridas por nuestros aparatos actuales de RM se someten a un análisis computacional...

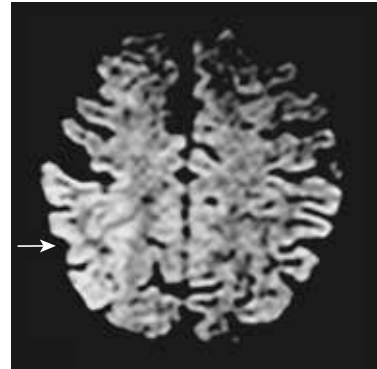


Figura 3. Paciente de 43 años con migraña sin aura conocida con visión prolongada de puntos negros cayendo en ambos campos visuales durante cuatro días (aura visual persistente). La RM en secuencia de difusión muestra hiperintensidad cortical occipitoparietal derecha. La RM realizada siete días después fue normal. El estudio cardiovascular y el análisis de trombofilias fueron normales¹⁸.

APORTACIONES DE LA INGENIERÍA BIOMÉDICA A LA NEUROIMAGEN DE LA MIGRAÑA

Al estudiar el cerebro de los pacientes con migraña tenemos que plantear dos escenarios diferentes: el cerebro durante el ataque y el cerebro entre los ataques (basal). Durante un ataque de migraña ocurren procesos fisiopatológicos que han sido analizados con estudios de RM funcional y tomografía por emisión de positrones (PET) cerebrales, que han mostrado activaciones e hipometabolismo, así como trastornos de flujo sanguíneo cerebral en diferentes áreas cerebrales¹⁹. Estas alteraciones, sin embargo, son transitorias (solo aparecen durante el ataque) y no se observan en el cerebro basal.

Los últimos avances en computación e ingeniería biomédica han permitido desarrollar herramientas informáticas capaces de analizar imágenes de RM cerebrales adquiridas de forma diferente. Con este planteamiento es posible cuantificar diferencias y alteraciones muy sutiles que pueden pasar desapercibidas si se utiliza un análisis cualitativo tradicional con secuencias de RM. Estas adquisiciones para cuantificación constan habitualmente de una secuencia de tensor de difusión (DTI), que generalmente es una secuencia espín-eco ecoplanar (SE-EPI) de disparo único con un número determinado de direcciones de codificación espacial (de 16 a 32 habitualmente). Por sus características, estas secuencias tienen un tamaño de vóxel cercano a 2,5 x 2,5 x 2,5 mm y el tiempo de adquisición oscila entre 5 y 6 min aproximadamente.

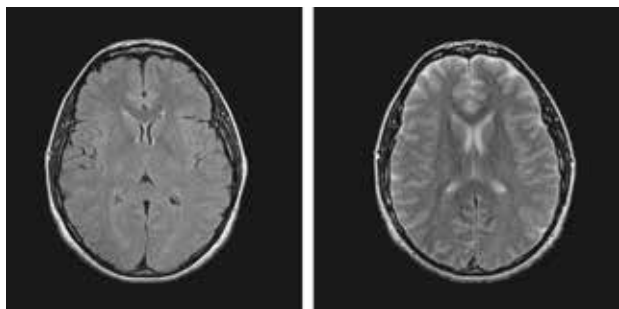


Figura 4. Secuencias asistenciales normales FLAIR y T2 adquiridas en el Hospital Universitario Quirón Dexeus.

Paralelamente, se adquieren también secuencias anatómicas T1 3D de alta resolución espacial, a fin de aplicar posteriormente algoritmos de morfometría. Estas imágenes tienen un tamaño de vóxel isotrópico de $1 \times 1 \times 1$ mm, y su tiempo de adquisición es de unos 5 min, con lo que el tiempo total del estudio es de unos 10-12 min. Las imágenes que se obtienen directamente en la máquina al utilizar estas secuencias no son en sí diagnósticas (útiles para neurología), ya que se han programado para ser analizadas posteriormente con métodos computacionales que extraen y hacen visible la información que contienen (Figs. 4 y 5).

Tras adquirir las imágenes de RM, estas se transfieren a un servidor de posproceso, que incluso puede estar en otro centro hospitalario, como ocurre en nuestro caso (de Barcelona a Valencia). Los ingenieros biomédicos aplican, en primer lugar, un control de calidad sobre las imágenes adquiridas, verificando que todos los parámetros sean correctos y que la transmisión de los datos desde los equipos de RM hasta el servidor de procesamiento haya sido la correcta. Una vez asegurada la calidad e integridad de las imágenes, para cada secuencia se aplican programas y algoritmos de posprocesado en cada una de las áreas de interés (*region of interest* [ROI]), tejido y enfermedad que se desee estudiar. En función de cuál sea el procesado, es posible, por ejemplo, obtener para un vóxel concreto la densidad de sustancia gris o el espesor de la corteza cerebral utilizando métodos de morfometría. En el caso de la sustancia blanca, se puede determinar el valor de la anisotropía fraccional (FA) en un vóxel o trazar fibras y haces nerviosos que atraviesan una región determinada (DTI-tractografía). También es posible, con las secuencias de adquisición adecuadas, estudiar las conexiones funcionales entre diferentes redes cerebrales espacialmente distribuidas (*resting-state* f-MRI). Las herramientas de posprocesado son, a menudo, aplicaciones que se han desarrollado siguiendo una metodología científica con una prueba de concepto clínica inicial, y que posteriormente han sido validadas con

un conjunto de muestras lo suficientemente grande para asegurar su potencia estadística y su calidad.

En el posprocesado de la sustancia blanca, se aplica sobre los datos un algoritmo de corrección de las corrientes de Eddy para minimizar la distorsión geométrica de las imágenes. Posteriormente, las imágenes corregidas se normalizan a un espacio común que permite un análisis conjunto de todos los pacientes. Tras este proceso, se extraen los parámetros: coeficiente de difusividad media, que es la media de los tres valores del tensor, y el coeficiente de FA, que se encuentra dentro del rango (0 ... 1), siendo 0 el valor mínimo de direccionalidad (difusión isotrópica) y 1, la máxima direccionalidad (Fig. 6).

En el caso de la morfometría cerebral, se aplica primeramente un algoritmo de filtrado de ruido, que tiene como objetivo aumentar notablemente la relación señal a ruido, manteniendo la integridad de los datos y permitiendo así el estudio de ROI de reducido tamaño cuyo análisis manual sería muy complejo. Tras este filtrado, se aplican métodos de normalización, segmentación y estudio de espesor cortical (en milímetros) con herramientas y algoritmos propios y adaptados de las herramientas más ampliamente utilizadas en neuroimagen. Se obtienen tanto mapas (Fig. 7) de variaciones morfométricas individuales de cada paciente como resultados de variación grupal en los que se puede examinar, punto a punto, si existen ROI específicas con alguna alteración sutil.

En los últimos 25 años se han publicado varios estudios que analizan con estas aplicaciones informáticas diferentes ROI en el cerebro basal de las personas con migraña. Se han detectado alteraciones microestructurales de:

- Depósitos de hierro.
- Anisotropía de la sustancia blanca.
- Grosor de la corteza cerebral.
- Conectividad entre áreas cerebrales alejadas.

Depósitos de hierro

En el año 2001, un estudio realizado en Kansas por Welch^{20,21} describió alteraciones en la sustancia gris periacueductal (SGP) sugestivas de depósitos de hierro en 17 pacientes con migraña episódica y 17 con cefalea crónica diaria respecto a 17 controles. Dichas señales recuerdan a los depósitos férricos que se observan en los ganglios basales en el envejecimiento normal y en las enfermedades de Parkinson o de Huntington.

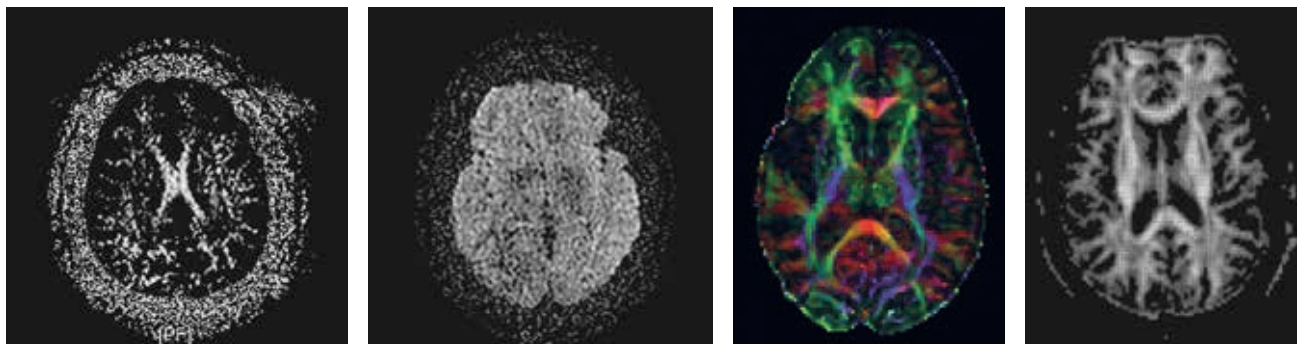


Figura 5. Secuencias adquiridas de DTI en el Hospital Universitario Quirón Dexeus para estudiar la FA de la sustancia blanca del mismo paciente de la figura 4. De izquierda a derecha: mapa de FA, imagen DTI con una codificación de gradiente, mapa de direccionalidad codificado en color, mapa de direccionalidad vectorial.

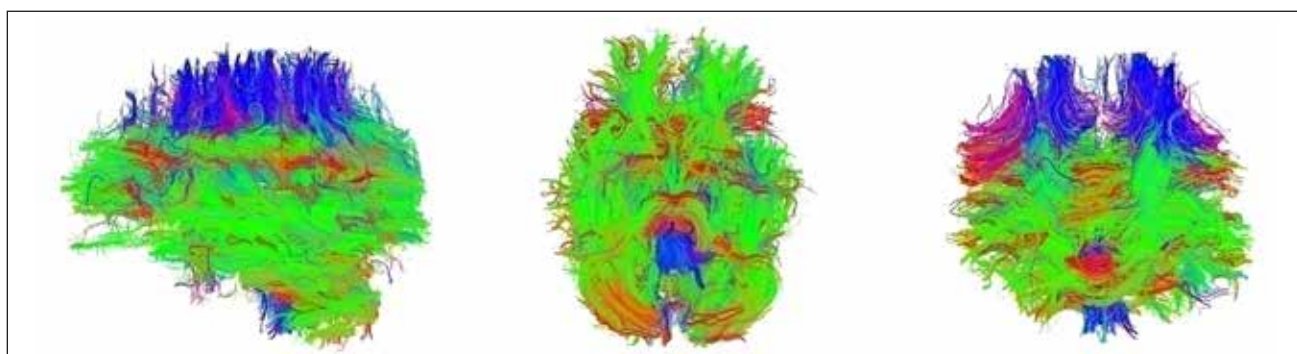


Figura 6. Imágenes de DTI-tractografía mostrando diferentes haces de la sustancia blanca obtenidas del mismo paciente de la figura 4 tras la aplicación del programa informático de posprocesado FSL en el Departamento de Ingeniería Médica del Hospital Quirón Valencia.

El hierro es utilizado por más de 300 enzimas del sistema oxidativo, y un transportador de la transferrina de los plexos coroideos y de las paredes ventriculares transporta el hierro a las neuronas unido a la ferritina, y es distribuido de forma no uniforme. El globo

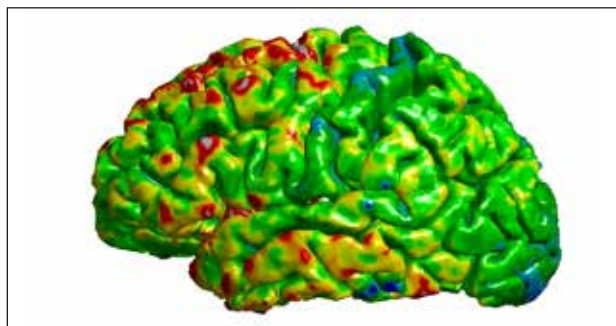


Figura 7. Mapa paramétrico que muestra la distribución regional del espesor cortical obtenido del paciente de la figura 4 tras la aplicación de una herramienta informática de posprocesado propia basada en Freesurfer en el Departamento de Ingeniería Médica del Hospital Quirón Valencia.

pálido, el núcleo rojo y la sustancia negra son las áreas que presentan mayores niveles de hierro, mientras que la SGP es el área que presenta mayor saturación de receptores de transferrina, por lo que los cambios en la cantidad de hierro en la SGP indican su activación.

La SGP (Fig. 8) tiene conexiones con el sistema trigeminovascular de tipo aferente que le llegan desde las meninges y se han descrito receptores opioides en ella. La SGP también recibe conexiones del lóbulo frontal y del hipotálamo, y envía fibras hacia el bulbo y la médula. Se le atribuye un papel modulador crucial en la red neuronal antinociceptiva descendente. Diversos estudios de PET y de resonancia funcional cerebrales, así como lesiones casuales en estas áreas, han demostrado el papel modulador de la SGP en el dolor en la migraña^{21,22}.

Los depósitos férricos en la migraña, según Welch, se producen por sobreexpresión de receptores de la transferrina, lo cual es proporcional al metabolismo neuronal. Las repetidas hiperoxias en la SGP que

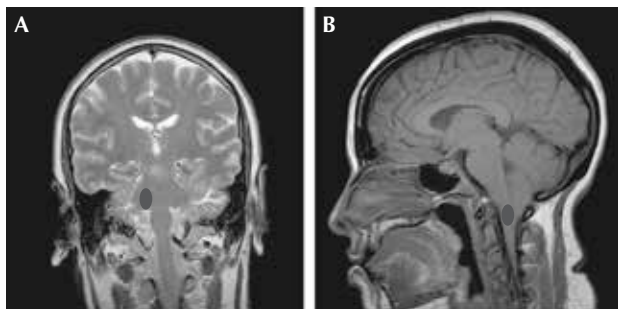


Figura 8. Emplazamiento anatómico de la SGP en la protuberancia del tronco del encéfalo en una resonancia cerebral: corte coronal (A) y corte sagital (B).

comportan los ataques de migraña inducirían la producción de radicales libres y el secuestro de hierro intraneuronal induciendo sus cambios férricos. Este depósito interferiría con la función antinociceptiva de la SGP facilitando la transformación de la migraña de episódica a crónica.

Además, Welch observó una correlación lineal entre la intensidad de los depósitos de hierro y la duración de la enfermedad en la vida en la migraña episódica y en la crónica independiente de la edad y del aura. También analizó el núcleo rojo y la sustancia negra sin observar cambios en la migraña episódica, pero sí observó alteraciones en la migraña crónica que sugirieron hiperoxia, es decir, dolor en el momento de la RM (Tabla 1).

Welch llegó a hablar de que las alteraciones de señal de la SGP podrían ser un excelente «marcador de daño neuronal en la migraña», algo inédito, pese a no observar señales de gliosis, pero su observación no fue secundada, probablemente porque en aquel momento había desembarcado con fuerza la

medicina nuclear en la investigación fisiopatológica de la migraña.

Un grupo milanés dirigido por Rocca, et al.²³ informó en 2006 de un aumento de «densidad» sugestivo de depósito férrico en la SGP y en el área dorsolateral pontina en un estudio con 7 pacientes con migraña con aura respecto a 9 pacientes sin aura y 15 controles (Tabla 1). Cabe decir que el objetivo del estudio no era el análisis de los depósitos de hierro.

Finalmente, el estudio holandés CAMERA-1^{24,25} replicó los resultados de Welch y de Rocca con mayor poder estadístico, confirmando efectivamente las alteraciones en la SGP y en el núcleo rojo, pero también en el núcleo putamen y en el globo pálido en 138 pacientes con migraña menores de 50 años versus 75 controles apareados por edad sin hallar diferencias entrés migraña con y sin aura (Tabla 1). Los pacientes con historia de migraña más evolucionada fueron los que más frecuentemente presentaron la alteración en la SGP y por encima de 50 años no hubo diferencias entre migrañosos y controles.

Desde que en 1968 Reynolds²⁶ demostrase la relación de la SGP con el dolor al estimularla en ratas, continuamos con un *chicken and egg dilemma*:

- ¿La imagen sugestiva de hierro en la SGP es un biomarcador genético de migraña? En este caso, los pacientes migrañosos que empiezan la migraña en su vida, los niños, ya tendrían estas señales férricas en la SGP iguales que en los más evolucionados, algo no investigado, y la migraña sería una enfermedad de la homeostasis neuronal del hierro codificada genéticamente.
- ¿La imagen sugestiva de hierro en la SGP es un biomarcador de daño evolutivo de la migraña?

Tabla 1. Estudios clínicos (Welch y Rocca) y poblacionales (CAMERA-1) que han analizado las alteraciones en la SGP sugestivas de depósitos férricos en el cerebro basal de pacientes con migraña y en controles sanos. Solo el estudio de Welch tenía como objetivo primario el estudio de la SGP. Obsérvese la heterogeneidad de las técnicas de RM empleadas

Investigador	Aparato y secuencia	Migraña episódica	Migraña crónica	Controles
Welch ²²	Magnex® 3 T T2- gradiente-eco y turbo-spin eco GESFIDE	n = 17, hierro (↑señal R2' y R2*) en la SGP	n = 17, ↑R2' y R2* en SGP & ↓R2' y R2* en núcleo rojo y sustancia negra	n = 17 No alteraciones
Rocca ²³	Philips® 3 T T1-secuencias MP-RAGE	n = 16, ↑ «densidad» SGP y área dorsolateral pontina		n = 15 No alteraciones
CAMERA-1 ²³	Philips® 1,5 T Secuencia <i>fast turbo-spin echo</i>	n = 138, ↓ T2 en SGP, núcleo rojo, núcleo putamen y globo pálido		n = 75 No alteraciones

GESFIDE: *gradient-echo sampling of free induction decay and echo*.

Tabla 2. Tamaños y composición de las muestras de los estudios que han analizado la corteza y/o sustancia blanca del cerebro basal de los pacientes con migraña comparándolo con el de controles sanos

Investigador	Año	n total	Migraña episódica sin aura	Migraña episódica con aura	Migraña crónica	Controles
Rocca (Milán) ^{5,23}	2003	16	16	0	0	
	2003	34	28	6	0	17
Matharu, et al. (Londres y Resensburg) ⁴³	2003	28	17	11	0	11
Rocca, et al. (Milán) ^{27,28}	2006	16	9	7	0	17
	2006					
Granziera, Da Silva (Harvard, IMT y Massachussets) ²⁹⁻³²	2006					
	2007					
	2007	24	12	12	0	15
Schmidt-Wilcke, et al. (Hamburgo) ³⁴	2008	35	35	0	0	31
Kim, et al. (Seúl) ³⁵	2008	20	15	5	0	30
Schmitz, et al. (Leiden) ^{36,37}	2008					
	2008	35	27	8	0	28
Valfrè, et al. (Turín) ³⁸	2008	27	21	6	15	27
Datta, et al. (Pennsylvania) ⁴⁴	2011	56	28	28	0	28
Szabó, et al. (Szeged y Roma) ³⁸	2011	21	18	3	0	17
Maleki, et al. (Harvard y Massachussets) ⁴⁰⁻⁴²	2012	20			0	0
	2012		11	11		
	2012	22			0	22
Messina (Milán) ²⁹	2013	63	31	32	0	18

Las señales férricas serían una respuesta fisiológica a un exceso de activación neuronal repetitiva con el paso de los años y en épocas de muchos ataques de migraña episódica o crónica. Sin embargo, la migraña se suele autorresolver a partir de los 50 años, en lugar de agravarse. Además, tras un daño neuronal, sobreviene una gliosis, y no se observan señales sugestivas de gliosis en la SGP en ninguno de los estudios realizados.

Morfometría cortical y anisotropía de sustancia blanca (1,5-3 T)

La primera experiencia que comunicó alteraciones en la corteza y en la sustancia blanca en el cerebro basal de pacientes con migraña fue firmada por Rocca, del grupo milanés liderado por Massimo Filippi en 2003⁷. Desde entonces se han publicado un total de 19 trabajos realizados por 10 grupos de investigadores^{7,27-42}. Para no aburrir al lector, resumiremos sus características en varias tablas. Las tablas 2 y 3 muestran el tamaño muestral y la composición de las muestras de estos estudios. En total, se incluyeron 404 pacientes y 244 controles sanos, pero obsérvese que los estudios incluyeron muy pocos pacientes, pues la media de inclusión fue de 31 (16 ↔ 67) pacientes y 17 (11 ↔ 31) controles sanos con solo

25 pacientes con migraña crónica. La edad media de los pacientes fue de 34 años (41 ↔ 43), con una evolución media de la migraña de 18 años (9 ↔ 30) y una media de 37 ataques de migraña al año (20 ↔ 48). Por lo tanto, podemos afirmar que los pacientes con migraña incluidos llevaban ya muchos años sufriendo migraña en su vida y podemos constatar que no se incluyeron niños.

Cabe destacar que la mayoría de estudios incluyeron mujeres y hombres y casi ninguno controló la dominancia izquierda/derecha, aspectos ambos importantes, pues se han constatado sutiles diferencias en el grosor de la corteza cerebral entre hombres y mujeres y entre el hemisferio dominante y el no dominante⁴². La tabla 4 muestra las características de los aparatos de RM y de posprocesado de imágenes empleados, destacando una evidente heterogeneidad metodológica entre los estudios. Finalmente, la tabla 5 muestra las alteraciones descritas; tenemos que resaltar que no todos los estudios analizaron los mismos aspectos, pues unos investigaron el volumen, otros, la densidad, otros, el grosor y otros, la superficie de la corteza cerebral. De los 19 estudios realizados, 17 informaron sobre alteraciones en los pacientes con migraña respecto a los controles sanos y solo dos^{43,44} no mostraron ninguna diferencia.

Tabla 3. Características de los pacientes incluidos en estudios que analizan la corteza y/o sustancia blanca del cerebro basal de los pacientes con migraña comparándolo con el de controles sanos

Investigador	Edad media	Dominancia controlada	Sexo	Años de evolución	Frecuencia de ataques/año
Rocca, et al. ^{5,23}	38	Sí	Mixto	15	26
	35	No	Mixto	13	44
Matharu, et al. ⁴³	31	No	Mixto	?	?
Rocca, et al. ^{27,28}	42	No	Mixto	28	20
		No	Mixto	24	
Granziera, Da Silva ²⁹⁻³²		No	Mixto		48
	34	No	Mixto		20
		No	Mixto	20	48
Schmidt-Wilcke, et al. ³⁴	32	No	Mixto	?	?
Kim, et al. ³⁵	33	No	Mixto	9	32
Schmitz, et al. ^{36,37}	43	No	Mujeres	30	42
		No			
Valfrè, et al. ³⁸	34	Sí	Mixto	14	?
Datta, et al. ⁴⁴	33	No	Mixto	17	36
Szabó, et al. ³⁸	34	No	Mixto	17	33
Maleki, et al. ⁴⁰⁻⁴²	42	No	Mixto	?	?
Messina, et al. ²⁹	37	Sí	Mixto	17	36

Tabla 4. Aspectos técnicos de los estudios que han analizado el córtex y/o la sustancia blanca de los pacientes con migraña comparándolos con los de controles sanos

Investigador	Aparato de RM	Adquisición	Posprocesado	Análisis
Rocca, et al. ^{5,23}	Siemens® 1,5 T	f-MRI TSE PGSE	SPM99®	/
				/
Matharu, et al. ⁴³	Siemens® 2 T	3D-T1-MPRAGE	MATLAB® 5.3 SPM-99	VBM
Rocca, et al. ^{27,28}	Philips® 3 T	3D-T1-MPRAGE	SPM-2®	VBM
Granziera, Da Silva ²⁹⁻³²	Siemens® 3 T	3D-T1-MPRAGE	MNI-152® FreeSurfer® y FSL	Cor. Th
Schmidt-Wilcke, et al. ³⁴	Siemens® 1,5 T	3D-T1-MPRAGE	SPM-2®	VBM
Kim, et al. ³⁵	Siemens® 1,5 T	3D-T1-MPRAGE	SPM-2® MATLAB® 7.0	VBM
Schmitz, et al. ^{36,37}	Philips® 3 T	3D-T1-MPRAGE	SPM-2® MATLAB®	VBM
Valfrè, et al. ³⁸	Siemens® 1 T	3D-T1-MPRAGE	MATLAB® 6.5	VBM
Datta, et al. ⁴⁴	Siemens® 3 T	3D-T1-MPRAGE	FreeSurfer®	SBM
Szabó, et al. ³⁸	GE® 1,5 T	3D- T1-FSPGR	FSL	Propio
Maleki, et al. ⁴⁰⁻⁴²	Siemens® 3 T	3D-T1-MPRAGE	FreeSurfer®	Propio
Messina ²⁹	Philips® 3 T	T1-fastfield-echo	FreeSurfer®	Propio

TSE: *dual-echo turbo spin echo sequence*; PGSE: *pulsed-gradient spin-echo echo-planar sequence*; MPRAGE: *magnetization prepared rapid gradient echo*; FSPGR: *three-dimensional spoiled gradient echo images*; SBM: *surface-based morphometry*; VBM: *voxel-based morphometry*.

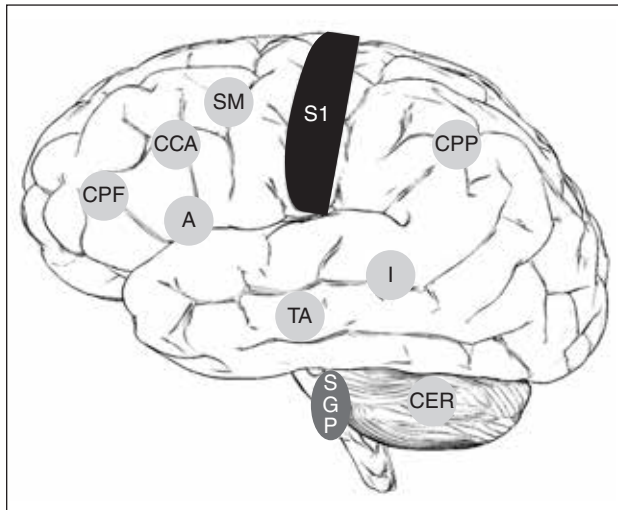


Figura 9. Esquema anatómico que muestra las ROI de la corteza cerebral que han mostrado diferencias en los estudios que han comparado pacientes con migraña con controles sanos y que compondrían la anatomía cerebral del dolor. En negro, área sensorial S1 receptora del dolor; en gris oscuro, SGP moduladora del dolor; en gris claro, áreas procesadoras del dolor: córtex parietal posterior (CPP), ínsula (I), tálamo (TA), amígdala (A), córtex prefrontal (CPF), córtex cingulado anterior (CCA), córtex somatosensorial (SM) y cerebelo (CER).

Las ROI de la corteza cerebral que se consolidan en estos estudios se presentan en la tabla 6 y la figura 9. Estas áreas corticales están conectadas por varias redes neuronales y conforman la denominada matriz o red neuronal (*network*) neurolímbica⁴⁵⁻⁴⁷ del dolor, que es multiintegrativa gestionando no solo el dolor como percepción, sino también la respuesta emocional ante los estímulos (anticipación al dolor, memoria del dolor) y las respuestas fisiológicas con conexiones con el sistema nervioso autónomo y el endocrino.

Los autores de estos trabajos postulan varias hipótesis para tratar de explicar las diferencias detectadas entre los pacientes con migraña y los controles sanos en la corteza cerebral:

- Explicaciones a las alteraciones corticales. En sus inicios^{7,23,27-28}, el grupo milanés liderado por Massimo Filippi planteó que se trataba de un daño estructural subcortical adaptativo, de tipo degeneración walleriana o daño isquémico, pues alteraciones semejantes también se habían informado en otras enfermedades como el ictus, la esclerosis múltiple o los tumores cerebrales. Opinaban que estas alteraciones eran permanentes y no reversibles. Sin embargo, en sus últimos estudios²⁹ analizaron la superficie cortical, que está

determinada genéticamente y se configura prenatalmente sin estar sujeta a cambios en la vida, a diferencia del grosor del córtex, y hallaron diferencias de superficie entre pacientes con migraña y controles. Como conclusión, plantearon la hipótesis de que en el cerebro basal de los pacientes con migraña conviven alteraciones determinadas genéticamente y otras por daño evolutivo de la migraña, concibiéndola como una enfermedad progresiva

Para el grupo de Harvard dirigido por Hadjikhani³⁰⁻³³, las alteraciones del cerebro basal de los pacientes con migraña podrían considerarse cambios displásicos que inducirían la hiperexcitación cortical que presenta el paciente con migraña. Otra explicación sería que el daño evolutivo por hiperoxigenación de múltiples despolarizaciones y ondas propagadas por el córtex cerebral en los ataques migrañosos durante la vida induciría un hipertrofia glial.

Para otro grupo diferente de Harvard, dirigido por Borsook⁴⁰⁻⁴², los pacientes con migraña presentan alteraciones en la corteza somatosensorial y en la corteza más afectiva relacionada con el dolor, como mecanismo adaptativo a los ataques repetidos. Unos de estos cambios sería el mayor tamaño del hipocampo observado en los pacientes con migraña de baja frecuencia⁴¹, lo cual sugiere el inicio de una plasticidad adaptativa que pasaría a ser disfuncionante con el aumento de la frecuencia de ataques.

Para los coreanos Kim, et al.³⁵ se trata de una «atrofia» y plantea que pueda ser reversible y causada por daño por las oligoemias repetidas de los ataques en la corteza, daño por excesiva activación neuronal e inflamación neurogénica de repetición, y excitotoxicidad.

Por último, Schmitz, et al.^{36,37} observaron que los pacientes con más de tres ataques al mes y una duración de la enfermedad superior a 15 años fueron los que mostraron más alteraciones corticales. Por ello, concluyeron que la migraña es una enfermedad con daño neuronal progresivo. Los estudios de Valfrè³⁸ y Maleki⁴⁰ también observan una asociación entre las alteraciones corticales y lo pacientes con más migrañas.

Prácticamente todos los investigadores proponen realizar un estudio longitudinal que controle la evolución temporal de estos cambios corticales en los pacientes, así como realizar un estudio en niños.

Tabla 5. Alteraciones descritas en el cerebro basal de pacientes con migraña a nivel de la corteza cerebral y de la sustancia blanca comparándolo con el de controles sanos

Investigador	Alteraciones descritas en los pacientes respecto a los controles
Rocca, Messina ^{5,23,27-29}	<ul style="list-style-type: none"> – Reorganización del córtex somatosensorial primario del hemisferio no dominante y desplazamiento rostral del área motora suplementaria – Alteración del coeficiente de difusión media – Disminución de densidad en el córtex temporal, frontal y cingulado bilateralmente, y aumento de densidad en la SGP y el área dorsal pontina en los pacientes (sobre todo en los pacientes con migraña episódica con aura)
Granziera, Da Silva, et al. ³⁰⁻³²	<ul style="list-style-type: none"> – Engrosamiento bilateral del córtex en estudios de morfometría en las áreas corticales V3A y MT+ – FA disminuida en la sustancia blanca adyacente a las áreas corticales visuales V3A y MT+, el colículo superior y el núcleo geniculado lateral izquierdo – Engrosamiento en el córtex somatosensorial (SM1), sobre todo el de cabeza y cara – FA disminuida en la sustancia blanca adyacente del tracto trigeminotalámico ventral en pacientes con migraña episódica con aura y de la SGP ventrolateral en pacientes con migraña episódica sin aura
Schmidt-Wilcke, et al. ³⁴ Kim, et al. ³⁵	<ul style="list-style-type: none"> – Disminución de densidad de la sustancia gris en el córtex cingulado y la ínsula anterior derecha – Reducción de volumen de la sustancia gris en la ínsula bilateral, el córtex motor/premotor, el córtex prefrontal, el córtex cingulado, el córtex orbitofrontal y el córtex parietal derecho
Schmitz, et al. ^{36,37}	<ul style="list-style-type: none"> – Cambios de FA en el lóbulo frontal, el cerebelo y el tronco del encéfalo, y reducción de la densidad del córtex frontal, parietal y occipital – Disminución de densidad en el córtex de los lóbulos frontales y parietales
Valfrè, et al. ³⁸	<ul style="list-style-type: none"> – Reducción de sustancia gris del <i>gyrus</i> temporal superior derecho, el <i>gyrus</i> frontal inferior derecho y el <i>gyrus</i> precentral izquierdo
Szabó, et al. ³⁹ Maleki ³⁹⁻⁴¹	<ul style="list-style-type: none"> – Disminución de la FA en la sustancia blanca frontal derecha – Aumento del grosor del área que representa a la cara en el <i>gyrus</i> poscentral y disminución del grosor del córtex cingulado – Volumen mayor del hipocampo – Mayor aumento del grosor cortical en mujeres con migraña respecto a hombres con migraña y que los controles sanos en la ínsula posterior y en el córtex <i>precuneus</i>

Por último, cabe decir que ya se ha informado de algunas de estas alteraciones, como las del córtex cingulado, en la cefalea tipo tensión, el dolor lumbar crónico y el síndrome del miembro fantasma⁴⁸⁻⁵⁰.

- Explicaciones a las alteraciones en la sustancia blanca. Solo 8 de los 19 estudios que estudiaron la morfología de la corteza cerebral analizaron también la sustancia blanca (193 pacientes con migraña vs. 109 controles sanos) y seis de estos estudios informaron de una reducción significativa de la FA en las áreas adyacentes a la corteza alterada. Para el grupo de Harvard liderado por Hadjikhani³⁰⁻³³, estos cambios en la anisotropía podrían ser debidos a daño en la barrera hemoencefálica que induciría una alteración de la difusividad. Este tipo de cambios han sido vistos en esclerosis múltiple e infarto cerebral. También podría ser una alteración de la maduración de la sustancia blanca, por lo que se debería analizar en niños migrañosos. La FA no está solo alterada

en la sustancia blanca adyacente a los cambios corticales, sino que también se plantea afectada en las vías sensoriales ascendentes (trigeminocorticales) y descendentes (SGP), lo que indica un efecto de la migraña en el sistema trigeminal del dolor.

Tabla 6. ROI descritas en la corteza cerebral en los estudios que han comparado pacientes con migraña con controles sanos

– Córtex motor suplementario (SM)	– Ínsula
– Córtex somatosensorial primario (S1)	– Amígdala
– Área cortical visual V3A	– Córtex prefrontal
– Área cortical visual MT+	– Tálamo
– Córtex cingulado anterior	– Córtex orbitofrontal
– Córtex parietal posterior	– Córtex sensorial secundario (S2)
– SGP	– Ganglios basales
– Córtex del cerebelo	

Estudios de conectividad: DTI-tractografía y *resting-state* f-MRI

Mediante estas técnicas es posible estudiar tanto la conectividad estructural (DTI) como la conectividad funcional (*resting-state* f-MRI). Se han comunicado 13 estudios recientes en los últimos cinco años, realizados por siete grupos de investigadores. Han incluido hasta el momento a 320 pacientes con migraña (solo 30 tenían migraña crónica) y 286 controles sanos.

La DTI-tractografía probabilística analiza la conectividad mediante modelos de probabilidad de distribución de dirección de fibras en la sustancia blanca para cada vóxel. Los estudios con DTI-tractografía probabilística^{39,51} han detectado fibras con FA alterada que conectan el lóbulo frontal derecho homolateralmente con la ínsula, el tálamo y el mesencéfalo dorsal y ventral, y también fibras que conectan el lóbulo frontal y el occipital, algunas de las cuales se hacen contralaterales a través del cuerpo caloso. Cabe mencionar que un estudio⁵² ha observado mayores alteraciones microestructurales en el cuerpo caloso en los pacientes con migraña crónica.

En estos estudios^{53,54} se ha analizado la conectividad de la SGP y se han observado conexiones de esta con el mesencéfalo, el tálamo, el putamen, el parahipocampo, el cerebelo y el córtex cerebral: córtex cingulado, córtex frontal, córtex temporal e ínsula izquierda. Los controles sanos además presentaron conexiones con la ínsula izquierda y la amígdala. Los pacientes con migraña presentaron además conexiones con el *gyrus* angular y el córtex precentral y poscentral. Los pacientes con mayor frecuencia de migraña presentaban más conexiones con el hipotálamo y el núcleo cuneiforme del mesencéfalo. Los pacientes con menos ataques presentaban menos conexiones con el córtex prefrontal y el anterior cingulado, la amígdala y el núcleo medial del tálamo. Estos resultados podrían traducir una disfunción cerebral basal del paciente con migraña de las vías nociceptivas inhibitorias descendentes que convergen en la SGP, por lo que esta parecería ser el principal modulador de esta vía, y esta disfunción podría ser la causa de la hiperexcitabilidad del cerebro basal del paciente con migraña. Cabe decir que se están observando también disfunciones semejantes de estas vías ascendentes en la polineuropatía diabética⁵⁵ y la fibromialgia⁵⁶.

En cuanto a la *resting-state* f-MRI, varios estudios han informado de lo siguiente⁵⁷:

- Disminución de la conectividad entre varias regiones cerebrales (córtex cingulado anterior,

temporal medial bilateral, orbitofrontal y prefrontal dorsolateral), sugiriendo que el estímulo nociceptivo repetido de la migraña modifica el patrón de funcionamiento y la estructura del córtex frontal.

- Alteraciones⁵⁸ de la conectividad en los *gyrus* precentral, frontal inferior, parahipocampal, cingulado anterior, tálamo, polo temporal del *gyrus* medial temporal y *gyrus* parietal inferior, que podrían reflejar alteraciones dinámicas cerebrales en la migraña por exposición repetida a los ataques durante años, ocasionando una reorganización funcional y estructural de la red neuronal (*network*) del dolor.
- Disminución de la FA y la difusividad⁵⁹ en el cuerpo caloso, en el brazo anterior y posterior de la cápsula interna que sugerirían una pérdida axonal en pacientes con migraña episódica sin aura y una conectividad interhemisférica reducida del córtex cingulado anterior y la ínsula⁶⁰⁻⁶⁴. Las alteraciones de la conectividad de la ínsula se asociarían a una frecuencia alta de ataques y las del córtex cingulado anterior, a la duración de la enfermedad.
- La conectividad de la ínsula⁶⁵ está más aumentada en los pacientes con migraña que en los controles sanos o en pacientes con otras condiciones con dolor, como síndrome del túnel carpiano o neuralgia del trigémino.

También se ha constatado⁶⁶ que los pacientes con migraña presentan una disminución de la conectividad en las regiones prefrontales y temporales de la *network* del condicionamiento que podrían explicar la respuesta maladaptiva al estrés de los pacientes con migraña.

CONCLUSIONES

Las técnicas asistenciales de RM cerebral difícilmente proporcionarán nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la migraña en el futuro. Las hiperintensidades puntiformes y las lesiones pseudoisquémicas silentes que se observan en secuencias FLAIR y T2 son, indudablemente, más frecuentes en pacientes con migraña que en controles sanos, aunque se desconoce su significado. Por otra parte, no son específicas de la migraña, pues también se observan en otras enfermedades y en controles sanos.

Los resultados de las experiencias que han aplicado las nuevas técnicas de investigación avanzada en RM

Tabla 7. Enfermedades en las que se ha informado de algunas de las alteraciones en la corteza cerebral que también se han observado en el cerebro de los pacientes con migraña

– Cefalea de tipo tensión	– Cefalea en racimos	– Dolor neuropático
– Lumbalgia	– Síndrome del colon irritable	– Lesiones medulares
– Fibromialgia	– Síndrome del miembro fantasma	– Vulvodinia
– Osteoartritis de cadera	– Síndrome de dolor regional complejo	

en pacientes con migraña pueden parecer confusos si se analizan superficialmente, debido a la heterogeneidad de las técnicas de RM empleadas y los programas de posprocesado aplicados. Por otra parte, el número de pacientes reclutados en cada estudio y el total son bajos, por lo que la potencia estadística de los resultados es pobre, teniendo en cuenta que deben extrapolarse al 15% de la población mundial afectada por la migraña.

Podemos establecer varias críticas metodológicas a los estudios: la mayoría no han tenido en cuenta la dominancia derecha-izquierda de los pacientes, han incluido pacientes y controles de ambos sexos, no han tenido en cuenta la lateralidad predominante de los ataques de migraña, el tiempo transcurrido desde el último ataque hasta el momento de la realización de la RM es muy diverso (de 1 mes a 72 h), no se han controlado los fármacos que estaban tomando los pacientes y, finalmente, algunos de los estudios realizados son previos a los criterios actuales de migraña (ICHD 3). Adicionalmente, no se han utilizado estas técnicas en pacientes con migraña crónica.

A pesar de todo, podemos concluir que las principales ROI en el cerebro basal de los pacientes con migraña son:

- Sustancia gris periacueductal. En los tres estudios realizados presenta más señales de aspecto férrico en pacientes con migraña, y no se ha informado de estas señales en ninguna otra enfermedad ni en controles sanos adultos jóvenes. Considerada durante un tiempo como un centro generador de la migraña, actualmente se considera que la SGP es un modulador del dolor.
- Área dorsolateral pontina. Se ha informado de que está activada en otros dolores diferentes de la migraña, como el dolor trigeminal, el dolor provocado e incluso en enfermedades como la distensión de la vejiga urinaria, la distensión rectal o la apnea. No obstante, esta área es heterogénea anatómicamente, pues comprende el núcleo trigeminal sensitivo, el núcleo reticular dorsolateral pontino, el núcleo parabraquial, el

núcleo cuneiforme, el *locus coeruleus*, el núcleo vestibular y el colículo inferior.

- Sustancia gris cerebral (córtex y núcleos). Las ROI que se consolidan en estos estudios mostrando diferencias entre pacientes con migrañas y controles sanos están recogidas en la tabla 6 y la figura 9. Estas áreas corticales y núcleos componen la matriz neurolímbica del dolor que gestiona el dolor como percepción y la respuesta emocional al mismo, así como las respuestas fisiológicas. Algunas de las alteraciones en áreas de la corteza cerebral de los enfermos con migraña ha sido descritas en más de 30 estudios de unas 15 enfermedades diferentes de la migraña que cursan con dolor (Tabla 7)^{46-50,55,56}. Las áreas más comunes alteradas en estos estudios son parecidas a las de los estudios de la migraña: córtex cingulado anterior, ínsula, lóbulo temporal, córtex frontal y prefrontal y tálamo.

El tronco del cerebro, con la SGP como principal centro, modula el dolor y el sistema neurolímbico gestiona las emociones y reacciones asociadas. La interacción entre ambos es bidireccional y su disfunción podría explicar el ataque de migraña, la progresión a migraña crónica y las comorbilidades con otras enfermedades.

Otra constatación de la participación de estas áreas corticales y núcleos es su activación durante la RM funcional (f-MRI) en dolor provocado durante la RM, tanto visceral como somático. Se ha informado de que están activados⁶⁷⁻⁶⁹ a nivel de la corteza cerebral el córtex ventromedial prefrontal, el cingulado anterior derecho, la amígdala izquierda..., y a nivel de núcleos, la SGP, el área dorsolateral pontina, el núcleo cuneiforme, la sustancia negra, el núcleo rojo, el *locus coeruleus*...

- Sustancia blanca. Solo ocho estudios han analizado la sustancia blanca y en seis de ellos se ha informado de una reducción significativa de la FA en las áreas adyacentes al córtex alterado.

- La conectividad ha sido analizada en 13 estudios recientes que han informado de que los tractos o vías que parecen mostrar alteraciones en los estudios con DTI-tractografía y *resting-state* f-MRI en pacientes con migraña respecto a los controles sanos son el tracto trigeminal ventral, las radiaciones ópticas, la ínsula, la amígdala y el cuerpo calloso.

Finalmente, las alteraciones descritas en estos estudios pueden tener dos explicaciones diferentes actualmente especulativas:

- Son biomarcadores fenotípicos de la migraña^{29,31}. Se trata de cambios displásicos predispuestos genéticamente que inducirían la hiperexcitación cortical del cerebro basal de los pacientes con migraña ya desde edades infantiles. En este sentido, un único y reciente estudio suscrito por Rocca, de Milán⁷⁰, ha analizado la secuencia DTI T1 *fast-field echo* con RM de 3 T en 12 niños con migraña y 15 niños controles sanos, todos ellos manidextros y apareados por edad (media de 14 años) y sexo, con una media de 14 ataques/año y una evolución media de 3,7 años. El estudio ha informado de una disminución del grosor de la corteza temporal media izquierda, orbitofrontal derecha y cíngulo, y un aumento del grosor en el putamen derecho. Ninguno de estos hallazgos se ha correlacionado con el número de ataques/año y la evolución de la migraña.
- Son biomarcadores de daño evolutivo en la migraña^{23,35,36,38,40}. La repetición de ataques de migraña en la vida en número y/o su complejidad/gravedad ocasionan en la evolución de la migraña estas alteraciones por daño evolutivo (neuroplasticidad y reorganización), neuronal y/o glial.

Los estudios de RM cerebral realizados con nuevas técnicas han roto un dogma de la neurología, pues, tras años de estudios necrópsicos macroscópicos y microscópicos, nunca se había informado de una alteración (biomarcador) en el cerebro de los pacientes con migraña que permitiera un diagnóstico diferencial o indicara un daño evolutivo. Estos resultados son todavía difíciles de interpretar, pero podemos ya afirmar rotundamente que el cerebro basal de los pacientes con migraña muestra diferencias microestructurales, y no solo funcionales, durante el ataque de migraña, respecto a las personas que no tienen migraña. Queda por confirmar si alguna de estas alteraciones es exclusiva de la migraña o bien son alteraciones comunes a cualquier enfermedad que curse con dolor recurrente o crónico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kurth T, Mohamed S, Maillard P, et al. Headache, migraine, and structural brain lesions and function: population based Epidemiology of Vascular Ageing-MRI study. *BMJ*. 2011;342:c7357.
2. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol*. 2004;61(9):1366-8.
3. Fazekas F, Koch M, Schmidt R, et al. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: an MRI study. *Headache*. 1992;32(6):287-91.
4. Rovaris M, Bozzali M, Rocca MA, Colombo B, Filippi M. An MR study of tissue damage in the cervical cord of patients with migraine. *J Neurol Sci*. 2001;183(1):43-6.
5. Rocca MA, Colombo B, Inglese M, Codella M, Comi G, Filippi M. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of brain tissue from patients with migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(4):501-3.
6. Degirmenci B, Yaman M, Haktanir A, Albayrak R, Acar M. Cerebral and cerebellar ADC values during a migraine attack. *Neuroradiology*. 2007;49(5):419-26.
7. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA*. 2004;291(4):427-34.
8. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain Stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke*. 2006;37(4):1109-12.
9. Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkin EB, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache*. 2008;48(7):1044-55.
10. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA*. 2012;308(18):1889-97.
11. Bashir A, Lipton RB, Ashina S, Ashina M. Migraine and structural changes in the brain: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2013;81(14):1260-8.
12. Hamedani AG, Rose KM, Peterlin BL, et al. Migraine and white matter hyperintensities: The ARIC MRI study. *Neurology*. 2013;81(15):1308-13.
13. Eidlitz-Markus T, Zeharia A, Haimi-Cohen Y, Konen O. MRI white matter lesions in pediatric migraine. *Cephalalgia*. 2013;33(11):906-13.
14. Mar S, Kelly JE, Isbell S, Aung WY, Lenox J, Prenskey A. Prevalence of white matter lesions and stroke in children with migraine. *Neurology*. 2013;81(16):1387-91.
15. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine: The population-based MRI CAMERA study. *Brain*. 2005;128(Pt 9):2068-77.
16. Scher AI, Gudmundsson LS, Sigurdsson S, et al. Migraine headache in middle age and late-life brain infarcts. *JAMA*. 2009;301(24):2563-70.
17. Santamarta E, Meilán A, Saiz A, et al. Chronic migraine does not increase posterior circulation territory (PCT) infarct-like lesions. *J Neurol Sci*. 2014;336(1-2):180-3.
18. Belvís R, Ramos R, Villa C, et al. Brain apparent water diffusion coefficient magnetic resonance image during a prolonged visual aura. *Headache*. 2010;50(6):1045-9.
19. Laxhan SE, Avramut M, Tepper SJ. Structural and Functional Neuroimaging in Migraine: Insights From 3 Decades of Research. *Headache*. 2013;53(1):46-66.
20. Welch KM, Nagesh V, Aurora SK, Gelman N. Periaqueductal gray matter dysfunction in migraine: cause or the burden of illness? *Headache*. 2001;41(7):629-37.
21. Welch KM. Iron in the migraine brain; a resilient hypothesis. *Cephalalgia*. 2009;29(3):283-5.
22. Welch KM, Cao Y, Aurora S, Wiggins G, Vikingstad EM. MRI of the occipital cortex, red nucleus, and substantia nigra during visual aura of migraine. *Neurology*. 1998;51(5):1465-9.
23. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, et al. Brain gray matter changes in migraine patients with T2-visible lesions: a 3-T MRI study. *Stroke*. 2006;37(7):1765-70.
24. Kruit MC, Launer LJ, Overbosch J, van Buchem MA, Ferrari MD. Iron accumulation in deep brain nuclei in migraine: a population-based magnetic resonance imaging study. *Cephalalgia*. 2009;29(3):351-9.
25. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: the population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia*. 2010;30(2):129-36.
26. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science*. 1969;164(3878):444-5.
27. Rocca MA, Colombo B, Pagani E, et al. Evidence for cortical functional changes in patients with migraine and white matter abnormalities on conventional and diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Stroke*. 2003;34(3):665-70.

28. Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging at 3.0 tesla shows subtle cerebral grey matter abnormalities in patients with migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(5):686-9.
29. Messina R, Rocca MA, Colombo B, et al. Cortical abnormalities in patients with migraine: a surface-based analysis. *Radiology*. 2013;268(1):170-80.
30. Granziera C, DaSilva AF, Snyder J, Tuch DS, Hadjikhani N. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Med*. 2006;3(10):e402.
31. DaSilva AF, Granziera C, Snyder J, Hadjikhani N. Thickening in the somatosensory cortex of patients with migraine. *Neurology*. 2007;69(21):1990-5.
32. DaSilva AF, 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(4):301-5.
33. Hadjikhani N. Relevance of cortical thickness in migraine sufferers. *Expert Rev Neurother*. 2008;8(3):327-9.
34. Schmidt-Wilcke T, Gänssbauer S, Neuner T, Bogdahn U, May A. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia*. 2008;28(1):1-4.
35. Kim JH, Suh SI, Seol HY, et al. Regional grey matter changes in patients with migraine: a voxelbased morphometry study. *Cephalalgia*. 2008;28(6):598-604.
36. Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, et al. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache*. 2008;48(7):1044-55.
37. Schmitz N, Arkink EB, Mulder M, et al. Frontal lobe structure and executive function in migraine patients. *Neurosci Lett*. 2008;440(2):92-6.
38. Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinassi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache*. 2008;48(1):109-17.
39. Szabó N, Kincses ZT, Párdutz A, et al. White matter microstructural alterations in migraine: a diffusion-weighted MRI study. *Pain*. 2012;153(3):651-6.
40. 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.
41. Maleki N, Becerra L, Brawn J, McEwen B, Burstein R, Borsook D. Common hippocampal structural and functional changes in migraine. *Brain Struct Funct*. 2013;218(4):903-12.
42. Maleki N, Linnman C, Brawn J, Burstein R, Becerra L, Borsook D. Her versus his migraine: multiple sex differences in brain function and structure. *Brain*. 2012;135(Pt 8):2546-59.
43. Matharu MS, Good CD, May A, Bahra A, Goadsby PJ. No change in the structure of the brain in migraine: a voxel-based morphometric study. *Eur J Neurol*. 2003;10(1):53-7.
44. Datta R, Detre JA, Aguirre GK, Cucchiara B. Absence of changes in cortical thickness in patients with migraine. *Cephalalgia*. 2011;31(14):1452-8.
45. Maizels M, Aurora S, Heinricher M. Beyond neurovascular: migraine as a dysfunctional neurolimbic pain network. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(4):353-9.
46. May A. Morphing voxels: the hype around structural imaging of headache patients. *Brain*. 2009;132(Pt 6):1419-25.
47. May A. Structural brain imaging: a window into chronic pain. *The neuroscientist*. 2011;17(2):209-20.
48. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Ganssbauer S, et al. Affective components and intensity of pain correlate with structural differences in gray matter in chronic back pain patients. *Pain*. 2006;125(1-2):89-97.
49. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A, et al. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology*. 2005;65(9):1483-6.
50. Draganski B, Moser T, Lummel N, et al. Decrease of thalamic gray matter following limb amputation. *Neuroimage*. 2006;31(3):951-7.
51. Rocca MA, Pagani E, Colombo B, et al. Selective diffusion changes of the visual pathways in patients with migraine: a 3-T tractography study. *Cephalalgia*. 2008;28(10):1061-8.
52. Peñas M, Argibay D, Herrero S, et al. Alteraciones microestructurales en cuerpo calloso en diferentes situaciones clínicas de migraña. Estudio mediante resonancia magnética por tensor difusión. Póster. LXV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología, Barcelona 20 de noviembre de 2013.
53. Mainero C, Boshyan J, Hadjikhani N. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann Neurol*. 2011;70(5):838-45.
54. Schwedt TJ, Schlaggar BL, Mar S, et al. Atypical resting-state functional connectivity of affective pain regions in chronic migraine. *Headache*. 2013;53(5):737-51.
55. Cauda F, D'Agata F, Sacco K, et al. Altered resting state attentional networks in diabetic neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(7):806-11.
56. Napadow V, Kim J, Clauw DJ, Harris RE. Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2398-403.
57. Jin C, Yuan K, Zhao L, et al. Structural and functional abnormalities in migraine patients without aura. *NMR Biomed*. 2013;26(1):58-64.
58. Liu J, Zhao L, Li G, et al. Hierarchical alteration of brain structural and functional networks in female migraine sufferers. *PLoS One*. 2012;7(12):e51250.
59. Yu D, Yuan K, Qin W, et al. Axonal loss of white matter in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *Cephalalgia*. 2013;33(1):34-42.
60. Yuan K, Qin W, Liu P, et al. Reduced fractional anisotropy of corpus callosum modulates inter-hemispheric resting state functional connectivity in migraine patients without aura. *PLoS One*. 2012;7(9):e45476.
61. Xue T, Yuan K, Zhao L, et al. Intrinsic brain network abnormalities in migraines without aura revealed in resting-state fMRI. *PLoS One*. 2012;7(12):e52927.
62. Yuan K, Zhao L, Cheng P, et al. Altered structure and resting-state functional connectivity of the basal ganglia in migraine patients without aura. *J Pain*. 2013;14(8):836-44.
63. Russo A, Tessitore A, Giordano A, et al. Executive resting-state network connectivity in migraine without aura. *Cephalalgia*. 2012;32(14):1041-8.
64. Schwedt TJ, Larson-Prior L, Coalson RS, et al. Allodynia and descending pain modulation in migraine: a resting state functional connectivity analysis. *Pain Med*. 2014;15(1):154-65.
65. Hadjikhani N, Ward N, Boshyan J, et al. The missing link: Enhanced functional connectivity between amygdala and viscerosensitive cortex in migraine. *Cephalalgia*. 2013;33(15):1264-8.
66. Tessitore A, Russo A, Giordano A, et al. Disrupted default mode network connectivity in migraine without aura. *J Headache Pain*. 2013;14(1):89.
67. Borsook D, Burstein R. The enigma of the dorsolateral pons as a migraine generator. *Cephalalgia*. 2012;32(11):803-12.
68. Naliboff BD, Berman S, Chang L, et al. Sex-related differences in IBS patients: central processing of visceral stimuli. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1738-47.
69. Dunckley P, Wise RG, Fairhurst M, et al. A comparison of visceral and somatic pain processing in the human brainstem using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 2005;25(32):7333-41.
70. Rocca MA, Messina R, Colombo B, Falini A, Comi G, Filippi M. Structural brain MRI abnormalities in pediatric patients. *J Neurol*. 2014;261(2):350-7.