

# Medix

Specijalizirani  
medicinski  
dvomjesečnik

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Jer želite znati.

God. XXIV  
Broj 133/134, Suppl. II  
Prosinac 2018.  
UDK-6/ISSN 1845-2124

## TEMA BROJA

# MIGRENA NOVA KLASIFIKACIJA I LIJEČENJE

NOVA KLASIFIKACIJA MIGRENE

EPIDEMIOLOGIJA MIGRENE I NJEZIN  
SOCIOEKONOMSKI UTJECAJ

PATOFIJOLOGIJA MIGRENE

KLINIČKA SLIKA BOLESNIKA S EPIZODNOM MIGRENOM

KLINIČKA SLIKA BOLESNIKA S KRONIČNOM MIGRENOM

TERAPIJA MIGRENE

REVOLUCIJA U PROFILAKTIČKOM LIJEČENJU MIGRENE –  
ANTAGONISTI CGRP-a I NJEGOVIH RECEPTORA

GLAVOBOLJA UZROKOVANA PREKOMJERENIM  
UZIMANJEM LIJEKOVA

DOPISNI TEST ZNANJA U SUSTAVU  
TRAJNE MEDICINSKE IZOBRAZBE

 NOVARTIS

## Patofiziologija migrene

**Goran Šimić**

Zavod za neuroznanost Hrvatskog instituta za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

**SAŽETAK** Migrenu karakteriziraju ponavljajući napadaji glavobolje, uobičajeno popraćeni pridruženim simptomima mučnine i osjetne preosjetljivosti na svjetlo, zvuk i pokrete glave. Budući da senzitizaciji trigeminalnih nociceptora i aktivaciji neurona trigeminocervikalnog kompleksa prethodi aktivnost pojedinih jezgara moždanog debla i šireća kortikalna depresija, migrena se više ne smatra vaskularnom, već neurogenom bolešću sa sekundarnim promjenama u perfuziji mozga. Prepoznavanje ključne uloge neuropeptida CGRP-a i PACAP-a u patofiziologiji migrene dovelo je do stvaranja novih lijekova. Monoklonska protutijela na CGRP (eptinezumab, fremanezumab i galcanezumab) i CGRP receptor (erenumab) pokazala su se učinkovitima u prevenciji migrene. Zbog veće specifičnosti i manjeg broja nuspojava, navedeni su lijekovi značajno bolji od dosadašnjih.

**KLJUČNE RIJEČI:** kalcitoninu sličan peptid (CGRP); kortikalna šireća depresija; migrena; nociceptori; senzitizacija; trigeminocervikalni kompleks

**V**eć su klasične studije, npr. „*Pain sensitive structures of the head and their significance in headache*“ Raya i Wolffa, objavljena u časopisu „*Archives of Surgery*“ iz 1940. godine, pokazale da podraživanje brojnih intrakranijskih struktura izaziva glavobolju neovisno o vrsti podražaja (mehaničkih, kemijskih, toplinskih). Stoga je postulirano da ozljeda ili poremećaj praktično bilo koje strukture glave ili vrata može izazvati glavobolju.<sup>1</sup> Ipak, intenzitet tako izazvane boli nije bio uvijek jednak. Ustanovljeno je da je bol bila izrazito jaka pri podraživanju tvrdog moždane ovojnica (*dura mater*), srednje meningealne arterije i sagitalnog sinusa, a najveća prilikom podraživanja velikih intracerebralnih arterija. Na temelju kliničko-anatomske korelacije zaključeno je da je stupanj izazvane boli podraživanjem neke intrakranijske strukture upravo proporcionalan stupnju inervacije slobodnim živčanim završetcima perifernih nastavaka pseudounipolarnih neurona trigeminalnog ganglia (*ganglion trigeminale seu semilunare Gasseri*). Te osjetne neurone trigeminalnog živca zajedno s krvnim žilama koje inerviraju nazivamo trigeminovaskularnim sustavom (engl. *trigeminovascular system*, TVS). Već je tada prepostavljeno da aktivacija tih nociceptora, koji hijerarhijski predstavljaju prvi neuron za prijenos osjeta boli, utječe na aktivaciju drugog neurona uključenog u prijenos nociceptivnih signala koji se nalazi u spinalnoj trigeminalnoj jezgri (*nucleus tractus spinalis nervi trigemini*). Taj, po hijerarhiji drugi osjetni neuron, dio je trigeminocervikalnog kompleksa (engl. *trigeminocervical complex*, TCC) i prenosi sve nociceptivne signale iz područja glave i vrata preko talamus-a do somatosenzibilne moždane kore.

Za razliku od neurona u *nucleus sensibilis (principalis/pontis) nervi trigemini* koji primaju signale od mehaničkih nociceptora (mehanoreceptora) brzim Aδ vlaknima koja prenose informacije o oštrog (epikritičkoj/*pin-prick, sharp cutting pain*) болi s površine kože, pri čemu oftalmička, maksilarna i mandibularna grana trigeminalnog živca osjetno inerviraju različita područja lica po načelu periferne (kutane) raspodjele tj. dermatoma, bol iz dubljih (*dull burning pain*) i dubokih (*deep aching pain*) struktura glave i vrata prenosi se u spinalnu trigeminalnu jezgru od polimodalnih i nociceptora dubokih tkiva nemijeliniziranim (sporim) C vlaknima na način da je u kranijalnom dijelu jezgre reprezentirano područje usta i oka usta, a dalje je prema kaudalno bol reprezentirana u perioralnim koncentričnim krugovima (lukovičasto).<sup>2</sup> Najkaudalniji dio spinalne jezgre trigeminalnusa takoder prima aferentna vlakna sedmog, devetog i desetog kranijalnog živca koja nose nociceptivne impulse iz područja uha, stražnje trećine i korijena jezika te ždrijela i grkljana.

### TRIGEMINOCERVIKALNI KOMPLEKS

Pored neurona spinalne jezgre trigeminalnog živca koji se nalaze u moždanom deblu, TCC se sastoji i od neurona koji se u topografskom smislu na njih nastavljaju prema kaudalno, a nalaze se u Rexedovom sloju I (*lamina marginalis*) stražnjeg roga ledne moždine cervikalnih segmenata C1, C2, katkad i C3. Ti neuroni aferentne nociceptivne signale dobivaju iz pseudounipolarnih osjetnih neurona prva tri para spinalnih ganglija. Zato se može reći da se u TCC-u nalaze glavni relejni neuroni za

sve nociceptivne aferentne signale iz svih struktura glave i vrata, uključujući i *duru mater*, pa je zapravo svaka glavobolja posljedica poremećaja aktivnosti tih neurona.

Prepostavlja se da se to događa uslijed njihove sensitizacije i posljedične povećane ekscitabilnosti za ostala aferentna vlakna koja na njih konvergiraju. Konvergenca nociceptivnih i mehanoreceptivnih trigeminalnih i cervicalnih aferentnih vlakana na iste neurone TCC-a također objašnjava fenomen širenja boli i fenomen odražene (projicirane) boli. Naime, zbog specifične inervacije intrakranijskih krvnih žila, venskih sinusa i *dure mater* putem TCC-a koja je rezultat složenog embrionalnog razvitka viscer- i neurokranija, bolesnici s migrenom i drugim primarnim glavoboljama, ali i nekim sekundarnim glavoboljama (npr. zbog vaskularnih procesa), žale se na bol koja ne odražava perifernu (kutanu) raspodjelu trigeminalnih ili cervicalnih osjetnih živčanih završetaka.

Eksperimentalno je pokazano da se fenomeni širenja boli i odražena (projicirana) bol (*referred/reflexive pain*) mogu izazvati podraživanjem struktura vrata inerviranih vratnim spinalnim živcima C1-C3. Tako npr. tumori stražnje lubanjske jame, disekcija vertebralne arterije, podraživanje infratentorijalne *dure mater* ili potkožnog tkiva u inervacijskom području velikog zatiljnog živca (*nervus occipitalis major*) koji nastaje iz stražnje grane drugog spinalnog živca (C2) mogu biti percipirani kao bol u okcipitalnom i nuhalnom području. Slično tome, direktno podraživanje supratentorijalne *dure mater* dovodi do odražene boli u inervacijskom području oftalmičkog živca (prva grana trigeminusa, V1), pa se ta bol odražava u frontoparijetalno područje i orbitu. Navedene eksperimentalne podatke potvrđuju i klinička zapažanja. Budući da nociceptivni impulsi iz prednje i srednje lubanjske jame, venskih sinusa, *falx cerebri* i gornje površine tentorija dolaze u TCC putem V1, bol koju osjećaju bolesnici s migrenom i drugim primarnim glavoboljama uobičajeno referiraju frontoparijetalno, napose u područje oko očiju.

U jednom je istraživanju podraživanje ograna vratnog živca C1 u svih šest ispitanih bolesnika s migrenom izazivalo osjećaj periorbitalne boli i boli u području čela, dok je podraživanje istih ograna prvoga vratnog živca u četiri ispitanika koji nisu imali migrenu izazivalo osjećaj boli u vratu i zatiljku.<sup>3</sup> Bol iz stražnje lubanjske jame, infratentorijalnog područja i gornjih cervicalnih kralježaka, koja je posredovana u najvećoj mjeri s C2, a djelomično i C3, bolesnici (kao i zdravi ispitanici kojima se podraže navedeni vratni živci ili spinalni korjenovi iz kojih nastaju) redovito projiciraju u zatiljno i nuhalno područje. Napokon, ako nastupi bol u malim područjima *dure mater* koja inerviraju *nervus glossopharyngeus* (n. IX) i *nervus vagus* (n. X), ti bolesnici mogu bol „osjećati“ odnosno referirati u područje grla (n. IX), odnosno uha (n. X).

Na temelju navedenog može se zaključiti da zajednička inervacija naizgled udaljenih struktura putem TCC-a objašnjava projekciju boli iz gornjega vratnog područja u oko, kao i činjenicu da migrena i neki drugi uzroci glavobolje često uzrokuju osjećaj boli u vratu. To

se naročito odnosi na okcipitalnu neuralgiju. Na primjer, u jednom je istraživanju od 383 bolesnika vođenih pod kliničkom dijagnozom migrene utvrđeno da se u njih 184 glavobolja mogla zaustaviti lokalnom infiltracijskom anestezijom velikog zatiljnog živca u trajanju do mjesec dana, odnosno i kroz više mjeseci kirurškim presijecanjem tog živca.<sup>4</sup> Najčešći uzrok okcipitalne neuralgije je fizička kompresija velikog zatiljnog živca, a njegova blokada lokalnim anestetikom ili kortikosteroidom ponекad se upotrebljava i u profilaksi kronične migrene. Iako su iz nekoliko randomiziranih istraživanja proizašli i pozitivni i negativni rezultati toga postupka (negativni se tumače činjenicom što se *nervus occipitalis major* sastoji od ograna stražnjih korjenova C2 i katkad C3 segmenta leđne moždine, pa blokada ne obuhvaća i C1), čini se da navedeni postupak ima smisla, posebice kod bolesnika s kroničnom migrenom koji imaju produljeno trajanje aure, odnosno migrenozni status (kada napadaj traje dulje od 72 h), glavobolju zbog pretjerane upotrebe triptana te povećanu osjetljivost i odraženu bol nakon pritiska na veliki zatiljni živac.<sup>5</sup>

#### MIGRENA KAO NEUROPATHSKA BOL

Vjerojatno najbolji način za proučavanje patofiziologije migrene jest onaj u kojem se pojedine patofiziološke promjene opisuju i analiziraju s obzirom na pojedine stadije migrene. Pritom se promjene koje se događaju prije nastupa i na početku napadaja promatraju kao mogući uzročni čimbenici, dok se za one koje se javljaju pri kraju i poslije napadaja prepostavlja uključenost u proces oporavka.<sup>5</sup>

Napadaj migrene uobičajeno se dijeli u sljedeća četiri stadija: 1. prodromalni (stadij koji prethodi glavobolji); 2. stadij aure (neposredno prethodi glavobolji ili je prati na početku); 3. stadij glavobolje i 4. postdromalni stadij (nakon prestanka glavobolje).

Navedeni stadiji nisu uvijek istoga intenziteta i trajanja te se mogu preklapati. Pritom treba imati na umu da neki simptomi migrene kao što su bol u vratu i osjetljivost na osjetne podražaje (fotoftobijska, fonofobijska) mogu biti prisutni u svim stadijima, a neki ne moraju biti prisutni cijelo vrijeme ili ih uopće nema, npr. migrena bez aure.

Glavna promjena zabilježena u prodromalnom stadiju migrene je antidiromičko (suprotno od smjera akcijskog potencijala nociceptora) oslobođanje različitih peptida iz perifernih nastavaka pseudopolarnih neurona trigeminalnog ganglia, kao što su tvar P (*substance P*), neuropeptid Y (*neuropeptide Y*), serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-HT), tachikinini (neurokinin A), vazoaktivni intestinalni peptid (VIP), somatostatin i brojni drugi. Do sada su se naročito važnima u nastanku migrenskog napadaja pokazali peptidi sličan kalcitoninu (engl. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) i hipofizni polipeptid koji aktivira adenilil (adenilat) ciklazu (engl. *Pituitary adenylatecyclase-activating polypeptide*, PACAP-38).<sup>6</sup> Oslobođanje navedenih peptida može se i eksperimentalno izazvati podraživanjem trigeminalnog

ganglija.<sup>7</sup> Nakon oslobođanja, navedeni peptidi izazivaju različite učinke, od kojih su najdulje proučavani vazodilatacija i povećana propusnost krvnih žila s posljedičnom ekstravazacijom malih molekula te aktivacija duralnih mastocita. Mastociti sadrže bazofilna zrnca u kojima se nalaze pohranjene vazoaktivne tvari (histamin i histaminu srođni spojevi), molekule koje posreduju upalu (prostaglandini i leukotrieni) te čimbenik kemotaksije eozinofila, pa njihova aktivacija dovodi do degranulacije s posljedičnim otpuštanjem navedenih medijatora upale.

Na temelju navedenog slijeda događaja prema kojemu oslobođeni peptidi najprije izazivaju snažnu vazodilataciju, a zatim posljedičnu aktivaciju TCC-a, dugi niz desetljeća je istraživanjima i razmišljanjima o patofiziologiji migrene dominirala tzv. neurovaskularna (trigeminovaskularna) teorija. Ipak, na temelju novijih istraživanja napravljenih u posljednjih tridesetak godina, sa sigurnošću se može reći da je patofiziologija migrene daleko složenija nego što se prije tumačilo, odnosno da je vaskularna aktivacija samo jedan od brojnih čimbenika uključenih u patogenezu migrene. Naime, pokazano je da npr. infuzija PACAP-38 uzrokuje kranijalnu vazodilataciju i, nakon toga, migrenu u osoba koje inače imaju migrenu, ali ne i u kontrolnih skupina,<sup>9</sup> dok infuzija VIP-a uzrokuje kranijalnu vazodilataciju, ali ne i u migrenu, ni u osoba koje inače boluju od migrene niti u kontrolnih skupina.<sup>10</sup> Drugim riječima, za nastanak migrene nije presudna vazodilatacija, nego vjerojatno aktivacija pojedinih receptora. Da je vazodilatacija samo popratni fenomen koji nije ni dovoljan niti potreban za nastanak migrene, potvrđila su i istraživanja migrene pomoću MRI angiografije.<sup>11</sup>

Također, iako su triptani izvorno razvijani kao vazokonstriktori, pokazalo se da su ti agonisti 5-HT<sub>1B/D</sub> receptora izvanredno učinkoviti spojevi za liječenje migrene prvenstveno zbog toga što utječe na serotonergičku neurotransmisiju. Slično tome, novija su istraživanja pokazala da su antagonisti CGRP receptora, npr. olcegepant i telcagepant, učinkoviti u liječenju migrene bez obzira na vazokonstriktivni učinak (ali je zbog povišenih vrijednosti transaminaza njihov razvitanak prekinut) te da je npr. agonist 5-HT<sub>1F</sub> receptora lasmiditon učinkovit u liječenju migrene iako uopće nema vazokonstriktivno djelovanje.<sup>8</sup> Zbog toga, kao i rezultata dobivenih slikovnim prikazom aktivnosti središnjeg živčanog sustava u akutnom napadaju migrene kod bolesnika u kojih se nakon davanja sumatriptana (agonista 5-HT<sub>1D</sub> autoreceptora na perifernim nociceptivnim trigeminalnim vlaknima) pojačana aktivnost vidjela samo u rostralnom dijelu moždanog debla,<sup>12</sup> nalazi da podraživanje periakveduktalne sive tvari moždanog debla, serotonergičke jezgre *nucleus raphe magnus* i rostroventralnog dijela produljene moždine u mačke ima izražen antinociceptivni učinak (pa se smatra da navedene strukture imaju snažan modulatorni učinak na aktivnost neurona TCC-a),<sup>13</sup> činjenice da mutacije CACNA1A gena (koji kodira za P/Q kalcijske volatne kanale) dovode do obiteljske hemiplegijske migrene tipa 1 (engl. *familial hemiplegic migraine*, FHM-1) zbog

disfunkcije GABA-ergičkih inhibitornih neurona koja uzrokuje veći stupanj prijemljivosti neurona TCC-a za aktivaciju putem duralnih nociceptivnih signala,<sup>14</sup> činjenice da mutacije gena glijalne  $\alpha 2$  Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> crpke doveđe do FHM-2 putem kortikalne hiperekscitabilnosti, tj. smanjenja praga za nastanak kortikalne šireće depresije (engl. *Cortical spreading depression*, CSD) koja aktivira TVS,<sup>15</sup> kao i drugih novijih spoznaja (npr. otkrića da je FHM-3 uzrokovana mutacijom voltažnih Na<sup>+</sup> kanala), počelo je prevladavati mišljenje da je migrena u svojoj biti neuropatska bol.<sup>16,17</sup>

#### CGRP U NASTANKU I LIJEČENJU MIGRENE

CGRP je neuropeptid od 37 aminokiselina otkriven 1982., a već je 1984. godine uočena njegova potencijalna važnost u patofiziologiji migrene. Pripada u skupinu peptida u kojoj se još nalaze adrenomedulin, amilin i kalcitonin.<sup>17</sup> Alfa izooblik ( $\alpha$ -CGRP) eksprimira se kako u središnjem (najviše u strijatumu, amigdaloidnom kompleksu jezgara, donjim i gornjim kolikulima, malom mozgu te u tijelima čak oko 80% neurona glavne noradrenergičke jezgre *locus coeruleus*) tako i u perifernom živčanom sustavu, a uključen je u brojne fiziološke funkcije – od vazodilatacije, neuromodulacije i sekrecije do nocicepcije.<sup>17</sup>

Kao neuromodulator, CGRP facilitira sinaptičku transmisiju pospješujući otpuštanje glutamata i aktivaciju NMDA i AMPA receptora. Oslobođanje  $\alpha$ -CGRP-a u perifernom živčanom sustavu povezano je s vazodilatacijom, nocicepcijom i aktivacijom upalnih mehanizama parakrinih djelovanjem na glija stanicu i mastocite *dure mater*, dok mu je liječenje u središnjem živčanom sustavu povezano s analgezijom (budući da ne prolazi značajno kroz krvno-moždanu barijeru, liječenje se može temeljiti samo na modulaciji njegove koncentracije izvan središnjeg živčanog sustava, kao što je to slučaj s trigeminalnim ganglijem).

$\alpha$ -CGRP izražava oko 40-45% trigeminalnih neurona, dok se beta-izooblik ( $\beta$ -CGRP) eksprimira u enteričkom živčanom sustavu.<sup>17</sup>

Za razliku od npr. tvari P koja se otpušta samo iz nemijeliniziranih C-vlakana pseudounipolarnih neurona trigeminusa, prilikom aktivacije ili podraživanja trigeminalnog ganglia dolazi do otpuštanja CGRP-a iz C, ali i iz Aδ vlakana. Usljed ustanovljene i višestruko potvrđene visoke pozitivne korelacije između povišene razine CGRP-a u serumu i boli kod bolesnika s migrenskim napadajem, kao i smanjenja njegovih razina nakon primjene triptana, CGRP se u posljednjih nekoliko godina smatra glavnim terapijskim ciljem za razvoj novih i boljih antimigrenskih lijekova.<sup>18</sup> Naime, od 2012. godine se nije mijenjao pristup liječenju akutnog migrenskog napadaja (uobičajeno je uključivao triptane, nesteroidne protuupalne lijekove i antiemetike), kao niti prevenciji migrene (uobičajeno je uključivala beta-blokatore, tricikličke antidepresive i antikonvulzivne lijekove, uključujući topiramat i botulinum toksin A te blokator kalcijskih kanala flunarizin).

Razvojem monoklonskih protutijela na CGRP (eptinezumab, galcanezumab i fremanezumab) i CGRP receptor (erenumab) počela je nova era u liječenju, odnosno profilaksi migrene, jer ona imaju visoku specifičnost i nisu hepatotoksična kao male molekule antagonista CGRP-a (olcegepant, telcagepant, rimegepant).<sup>19</sup> Klinička ispitivanja erenumaba na više od 2500 ispitanika pokazala su njegovu učinkovitost u profilaksi epizodičke i kronične migrene.<sup>20–22</sup> U epizodnoj migreni erenumab je na 955 randomiziranih bolesnika u razdoblju od četvrtog do šestog mjeseca praćenja u prosjeku smanjio broj migrenskih dana mjesečno za 3,2 (za dozu erenumaba od 70 mg), odnosno za 3,7 dana (doza erenumaba od 140 mg),<sup>20</sup> a u kroničnoj migreni za 6,6 dana ( $P < 0,0001$ ) za obje doze u odnosu na 4,2 dana kod placebo skupine.<sup>21</sup> U još jednom od navedenih istraživanja na 577 odraslih bolesnika s epizodičkom migrenom erenumab je smanjio prosječan broj dana s migrenom mjesečno

za 2,9 (u usporedbi s 1,8 dana kod skupine s placeboom,  $P < 0,001$ ).<sup>22</sup> Budući da se sigurnosni profil nije razlikovao od bolesnika s placeboom, erenumab je odobren od Američke (FDA) i Europske (EMA) agencije za lijekove za profilaksu migrene u bolesnika koji imaju migrenu najmanje četiri dana mjesečno.

## ZAKLJUČAK

Iako će za potpuno razumijevanje patofiziologije migrene trebati još mnogo vremena i napora, može se zaključiti da su eksperimentalna i klinička istraživanja ipak urodila plodom jer već danas imamo mogućnost specifičnog i sigurnog profilaktičkog liječenja.

Znanstveni rad autora podupire Hrvatska zaklada za znanost (projekt IP-2014-09-9730).

## The pathophysiology of migraine

Goran Šimić

Department for Neuroscience, Croatian Institute for Brain Research, University of Zagreb Medical School, Zagreb, Croatia

**SUMMARY** A migraine is characterized by recurrent episodic attacks of headaches, usually accompanied by associated symptoms such as nausea, sensitivity to light, sound, and head movements. Since sensitization of trigeminal nociceptors and trigeminocervical complex neurons activation are preceded by the activity of certain brainstem nuclei and cortical spreading depression, the migraine is no longer considered a vascular, but a neurogenic disorder with secondary changes in brain perfusion. Recognition of the crucial role of CGRP and PACAP neuropeptides in the migraine pathophysiology have led to novel migraine therapies. Monoclonal antibodies against CGRP (eptinezumab, fremanezumab and galcanezumab) and CGRP receptor (erenumab) effectively prevent migraine attacks. Being more specific and having fewer adverse events, these medications represent considerable therapeutic improvement.

**KEY WORDS** calcitonin gene-related peptide (CGRP); cortical spreading depression; migraine; nociceptors; sensitization; trigeminocervical complex

## LITERATURA

- Ray BS, Wolff HG. Pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg*. 1940;41(4):813–56.
- Rohkamm R. Color atlas of neurology. Stuttgart, New York: Thieme; 2004:448.
- Johnston MM, Jordan SE, Charles AC. Pain referral patterns of the C1 to C3 nerves: implications for headache disorders. *Ann Neurol*. 2013 Jul;74(1):145–8.
- Anthony M. Headache and the greater occipital nerve. *Clin Neurol Neurosurg*. 1992;94(4):297–301.
- Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol*. 2018 Feb;17(2):174–82.
- Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2015;55:533–52.
- Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of humans and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann Neurol*. 1988 Feb;23(2):193–6.
- Goadsby PJ. Pathophysiology of migraine. *Ann Indian Acad Neurol*. 2012;15(Suppl 1):15–22.
- Schytz HW, Birk S, Wienecke T, et al. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain*. 2009 Jan;132(Pt 1):16–25.
- Rahmann A, Wienecke T, Hansen JM, et al. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalgia*. 2008 Mar;28(3):226–36.
- Schoonman GG, van der Grond J, Kortmann C, et al. Migraine headache is not associated with cerebrar or meningeal vasodilatation—a 3T magnetic resonance angiography study. *Brain*. 2008 Aug;131(Pt 8):2192–200.
- Weiller C, May A, Limbroff V, et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med*. 1995 Jul;1(7):658–60.
- Bartsch T, Goadsby PJ. The trigeminocervical complex and migraine: current concepts and synthesis. *Curr Pain Headache Rep*. 2003 Oct;7(5):371–6.
- 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 Mar 1;22(5):RC213.
- Pietrobon D. Cortical spreading depression and familial hemiplegic migraine 2015. *J Headache Pain*. 2015 Dec;16(Suppl 1):A20.
- Biondi DM. Is migraine a neuropathic pain syndrome? *Curr Pain Headache Rep*. 2006 Jun;10(3):167–78.
- Tajti J, Párdutz A, Vámos E, et al. Migraine is a neuronal disease. *J Neural Transm*. 2011;118(4):511–24.
- Edvinsson L, Ho TW. CGRP receptor antagonism and migraine. *Neurotherapeutics*. 2010;7(2):164–75.
- Baćić Baronica K. Monoklonska protutijela - novost u prevenciji migrene. *Pharmabiz*. 2018;36(11):38–9.
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2123–32.
- Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jun;16(6):425–34.
- Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2280–7.
- Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalgia*. 2018 May;38(6):1026–37.

AIM/MA-06/19/12/2018/HR-R11812939340

## ADRESA ZA DOPISIVANJE

Prof. dr. sc. Goran Šimić, dr. med.

Zavod za neuroznanost, Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Šalata 12, 10000 Zagreb

E-mail: gsimic@hifm.hr

Telefon: +385 1 4596 807