

Migrenesmerter – mekanismer og konsekvenser for behandling

Sammendrag

Bakgrunn. Migrene er en meget vanlig tilstand, med hodepine som det viktigste symptom. Kunnskapen om hva som skjer i hjernen under migrene-anfall, har økt betydelig de siste årene.

Materiale og metode. Artikkelen bygges på søk i PubMed og på eget kjennskap til både eldre og nyere faglitteratur om migrene.

Resultater og fortolkning. Pasienter med migrene har sannsynligvis økt kortikal eksitabilitet. Anfall kan initieres ved et nevrofysiologisk fenomen kalt «cortical spreading depression». Dette kan igjen medføre inflammasjon i meninger og irritasjon av smerteførende fibre i n. trigeminus. Det er klare holdepunkter for at en episodisk dysfunksjon i hjernestammen spiller en viktig rolle ved migrene, enten som en primær generator for eller som en sekundær bidragsyter til anfall. Pasientene beskriver gjerne at vanlig berøring kjennes smertefullt, som uttrykk for at smerten opprettholdes via mekanismer for sentral sensitivering. Aktivitet i smertemodulerende mekanismer i hjernen er forstyrret, og behandling med serotoninagonister er effektivt for å avbryte anfall. Tendensen til gjentatte migreaneanfall forutsetter sannsynligvis en genetisk disposisjon.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Karl Bjørnar Alstadhaug

karl.bjornar.alstadhaug@nordlandssykehuset.no
Nevrologisk avdeling
Nordlandssykehuset
8092 Bodø

Rolf Salvesen

Nevrologisk avdeling
Nordlandssykehuset
og
Universitetet i Tromsø

Smerte er en subjektiv opplevelse og er avhengig av personens tilstand, gener og av erfaring. Den kognitive oppmerksomhet om egen smerte er avgjørende for smerteopplevelse og smerteatferd. Hjernens frontallapper, særlig prefrontal cortex, er spesielt godt utviklet hos mennesket og andre primater, og har en svært viktig funksjon for smerteopplevelse (1, 2). Skade i disse områder kan medføre likegyldighet overfor stimuli som til vanlig er sterkt smertegenererende (1–3). Områdene er sentrale for den følelsesmessige farging av vår tenkning (3). Her er komplekse nettverk av synapser, og det er egentlig å forvente at smerte kan være vanskelig både å behandle og forstå. Det er betydelig komorbiditet mellom migrene og psykiske lidelser (4). Sigmund Freud (som selv hadde migrene) gikk med årene vekk fra sine psykodynamiske forklaringer på selve migrenen. Generelt er det lite dokumentasjon på psykisk lidelse som årsak til hodepine (5). I denne artikkelen drøfter vi nevrobiologi ved migrenesmerter og annen hodepine, og belyser særegne trekk for denne sammenliknet med smerte andre steder i kroppen, trekk som også har farmakologiske implikasjoner.

Materiale og metode

Artikkelen bygger på ikke-systematisk søk i PubMed med «migrene og mekanismer» og «migrene og patofysiologi» som søketermer, og på eget kjennskap til faglitteratur om migrene.

Smertebaner

Nociseptorer er spesialiserte frie ender av sensoriske nervefibre, og lar seg selektivt aktivere av kjemiske, termiske og mekaniske stimuli (6–10). Smertesignaler føres via tynne myeliniserte C-fibre (0,25–1,5 µm) eller litt tykkere myeliniserte Aδ-fibre (1–5 µm) som i tillegg til smertetransmisjon kan frisette peptider fra sine perifere forgreninger og forårsake nevrogen inflammasjon. Substans P, nevrokinin A og kalsitoninrelatert peptid (CGRP), fremkaller lokal vasodilasjon

og ødem og frisetting av inflammatoriske substanser fra mononukleære celler i nærheten (7, 8, 10). De nociseptive (primærafferente) fibre ender i ryggmargens bakre horn (lamina I, II, IIa og V) hvor de har synaptiske forbindelser med 2. ordens oppstigende nevroner (sekundærafferenter) som utgjør de spinothalamiske baner (7, 9, 10), tractus neospinothalamicus og paleospinothalamicus. Den førstnevnte ender i den ventroposteriore laterale kjerne av thalamus, mens sistnevnte ender i hjernestammen og bidrar til smertemodulering. Fra thalamus går smertesignalene spesielt til somatosensorisk cortex, fremre del av gyrus cinguli og insula (fig 1a).

Sensitivisering

Akutt smerte bidrar oftest til hensiktsmessig atferd. Den kroniske smerte og den paroksysiske smerte som karakteriserer migrene, synes imidlertid ikke å tjene noe formål. Psykologisk opplever pasienten «smertens meningsløshet». Fysiologisk benyttes begrepet sensitivisering for å forklare patologiske smertetilstander. Begrepet refererer til forsterkning (fasilitering) eller manglende hemming (inhibisjon) av normale berørings- eller smertesignaler. Sensitiviseringen er perifer dersom nociseptorenes terskel for firing er senket, mens den kalles sentral dersom høyere ordens nevroner har senket terskel for smertetransmisjon. Allodyni er en betegnelse for smerte i huden som utløses av normalt smertefrie stimuli som berøring, og er en indikator på sentral sensitivisering. Det vil si at berøringsimpulser som ankommer ryggmargen via Aβ-fibre, viderefremmes som smerteimpulser. Hyperalgesi betegner økt følsomhet for smertegenererende stimuli. Mekanismene bak sensitivisering er komplekse og ufullstendig forstått, men NMDA (glutamat)-reseptorer er involvert (6, 11, 12). Aktivitetsavhengig plasmasitet (progrederende smerterespons som

Hovedbudskap

- Migrene er trolig en genetisk heterogen tilstand
- Mye er fremdeles uklart om mekanismene bak migrene, men moderne bildediagnostikk har gitt ny innsikt
- Migrene er en episodisk hjernesykdom som blant annet innebærer unormal formidling av sensorisk informasjon

resultat av gjentatt stimulering) er også et begrep som beskriver sensitivisering (12).

Smertemodulering (fig 1b)

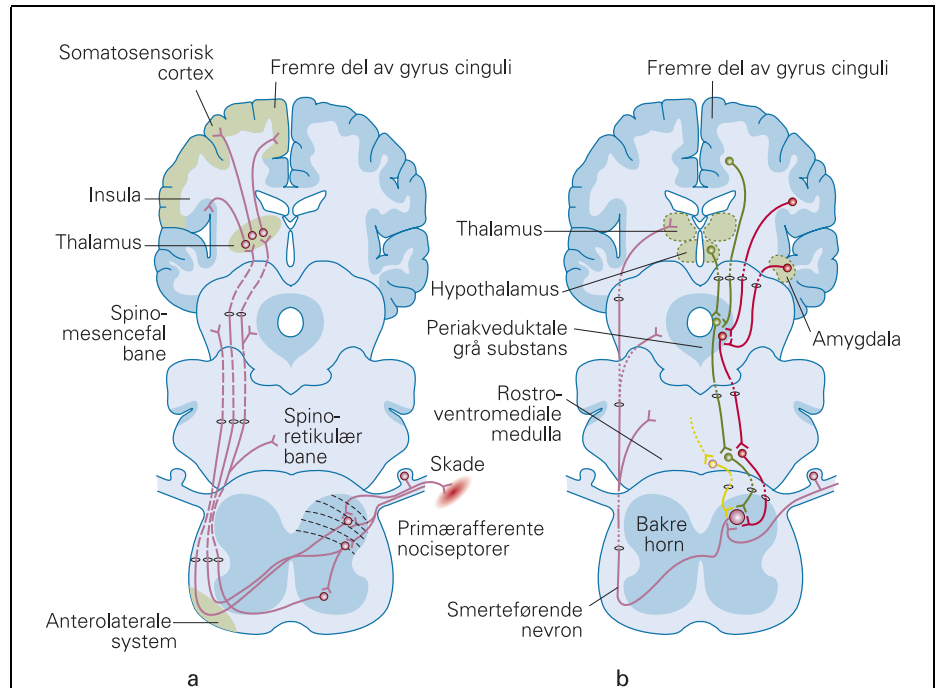
Wall viste i 1967 at nociseptive nevroner i ryggmargens bakhorn er under kontroll av nevroner høyere opp i sentralnervesystemet (13). Siden er deler av dette nedstigende smertemodulerende systemet blitt kartlagt (9, 10). Periakveduktale grå substans (PAG) i mesencephalon mottar direkte forbindelser fra frontallapp, hypothalamus og det limbiske system (særlig gyrus cinguli og nucleus amygdala), og viderefremmer smertehemmende signaler til ryggmargens bakre horn via bl.a. dorsolaterale pons og rostroventrale medulla oblongata (RVM). Dette systemet kan både hemme og fasilitere smerte via ulik aktivitet i en subpopulasjon nerveceller som kalles «av-celler» og «på-celler». I et komplekst samspill varierer deres aktivitet. Under søvn fyrer for eksempel «av-cellene» kontinuerlig. Prolongert stimulering av rostroventrale medulla kan føre til en tilstand med hyperalgesi som reverseres dersom området inaktiveres (9). En spesifikk region av periakveduktale grå substans, kaudale ventrolaterale område, modulerer smerte fra n. trigeminus og dens forsyningsområde (14).

Rafekjernene består av serotonin (5-hydroksytryptamin, 5-HT)-holdige nerveceller som finnes i en rekke kjerner i hjernestammen. Nucleus raphe magnus er en del av rostroventrale medulla oblongata og interagerer med PAG-systemet, men kan også fungere uavhengig av dette (15). Serotonin kan både fasilitere og inhibere smertetransmisjon i dorsalhornet (9, 10). Nucleus raphe magnus er muligens den viktigste modulatorene av det trigeminale hjernenervekjernekompleks (16). I migrenesammenheng har det imidlertid vært satt sterkest søkelys på dorsale rafekjerner i pons som også er involvert i smertemodulering (9).

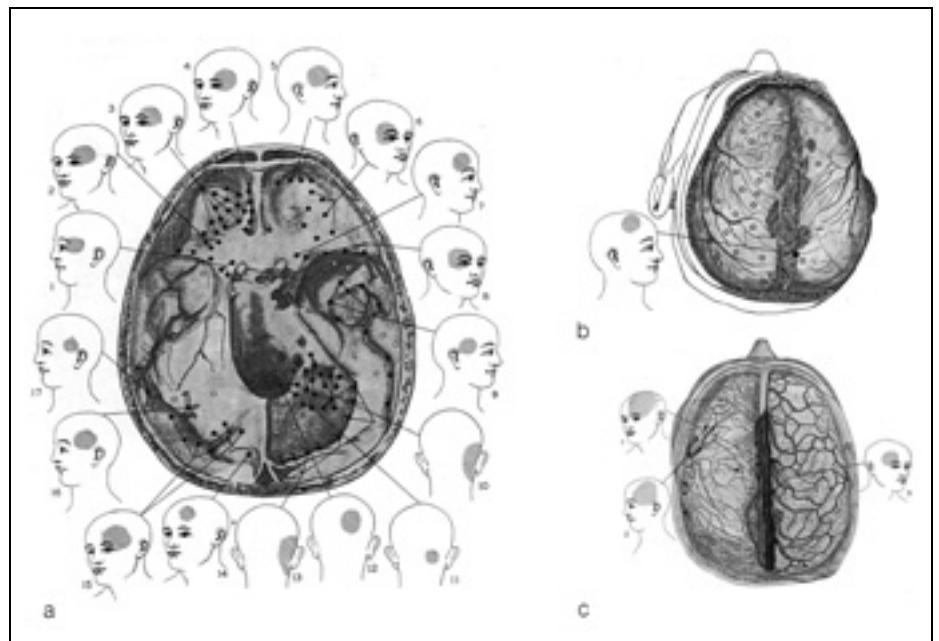
Det anatomiske grunnlaget for hodepine

Hodesmerte kan stamme fra ekstrakranielle eller intrakranielle strukturer. Omtrent alt vev som dekker kraniet er potensielt smertegenererende (17). Muskelsmerte, utløst av immobilisering eller langvarig statisk kontraksjon, har alle erfart. En rekke anatomiske strukturer er imidlertid i stand til å generere nakke-/bakhodepine; perifere nerver (spesielt n. occipitalis major (C2) og minor (C2-C3)), cervikale dorsale spinale nerveøtter (spesielt C1-C3), a. vertebralis med ledsagende sympatisk nerveplexus, cervikale fasettledd og atlantoaksialleddet (18, 19). Antakelig er smerteterskelen i perikranielle myofasciale strukturer lavere enn i ekstremitetene (20).

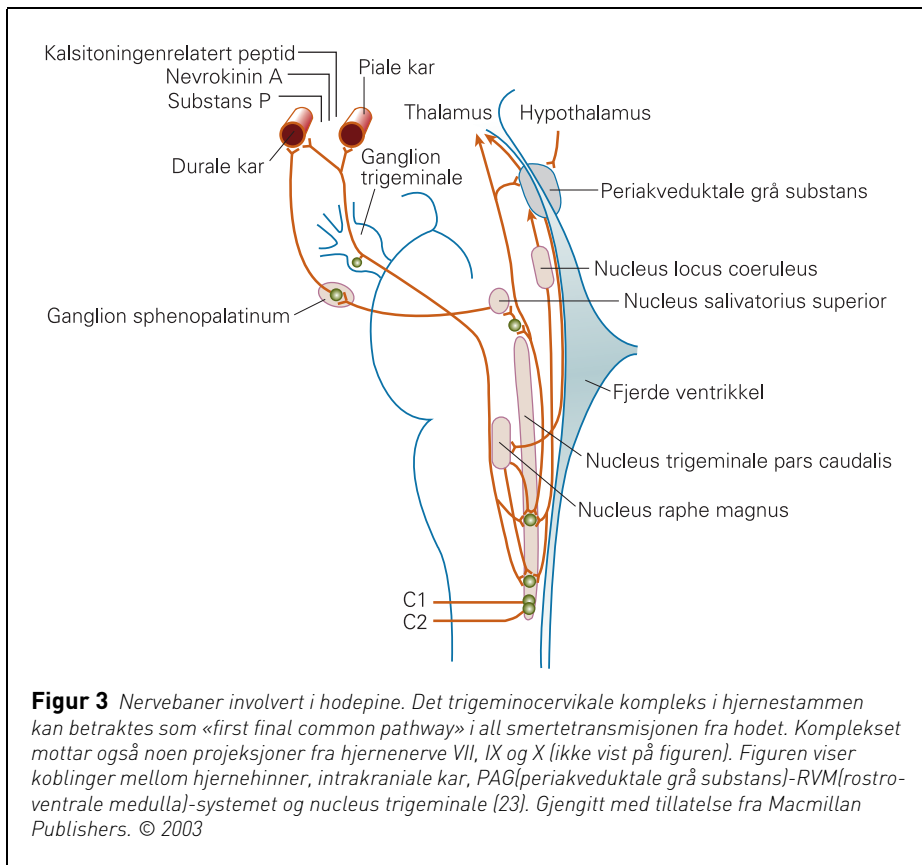
Konseptet om at hodepine kan skyldes irritasjon av meninger, er i alle fall 100 år gammelt (21), men kunnskapsgrunnlaget ble lagt av Ray & Wolff i 1940 (17). De gjorde flere hundre observasjoner på 30 pasienter



Figur 1 Skjematiske fremstillinger av det nevronale «smertesystemet». a) Skade aktiverer nociseptorer som induserer smertesignaler som føres inn til ryggmargens bakre horn. Herfra krysser aksoner fra 2. ordens nevroner til kontralateral side og danner en oppadstigende bane; tractus spinothalamicus. Disse ender i hjernestammen (spino-mesencefale tractus, spino-retikulære tractus) og thalamus, hvor de kontakter 3. ordens nerveceller, som igjen projiserer til ulike områder involvert i smerteopplevelse. Områder i storhjerne som aktiveres ved smerte, er somatosensorisk cortex, gyrus cinguli og insula. b) Smerte reguleres ovenfra og ned i et stort opioidsensitivt modulerende neuronalt system. Dette skjer kortikalt, i thalamus og flere steder i hjernestammen. Fremre del av gyrus cinguli, hypothalamus, amygdala og andre områder projiserer til periakveduktale grå substans i mesencephalon. Periakveduktale grå substans regulerer via rostroventrale medulla smertetransmisjon i ryggmargens dorsale horn. Røde nervebaner fasiliterer smertetransmisjon, grønne baner inhiberer, mens gule illustrerer et serotonergt smertemodulerende system, som interagerer med det opioidmedierte systemet. Ved migrene spiller det serotonerge system sannsynligvis en avgjørende rolle. Serotonin kan både fasilitere og inhibere smertetransmisjon (9). Gjengitt med tillatelse fra Macmillan Publishers. © 2004



Figur 2 Referert smerte fra intrakranielle strukturer. Figuren viser hvor pasienter anga smerte ved stimulering av dura og venesinus på skallebasis (a), over konveksitetene (b) og langs større kar som a. meningeal media og sinus sagittalis superior (c). De svarte prikkene angir stimuleringspunkter som resulterte i smerte, mens de hvite prikkene angir stimuleringspunkter som ikke resulterte i smerte (17). © 1940 American Medical Association. Gjengitt med tillatelse



for migrene hos førstegradsslektninger med migrene er i alle fall doblet, mest ved migrene med aura (29).

Migrene

Migrene opptrer anfallsvis, og har vært oppfattet som et vaskulært hodepinesyndrom. Det er imidlertid sannsynlig at migrene er en hjernesykdom med unormal formidling av sensorisk informasjon (24), og anfall behøver sågar ikke å inkludere hodepine (5). Det er ikke en gang sikkert at vasodilatasjon av større ekstra- og intrakraniale kar er spesielt viktig i migrenens patofysiologi (30, 31). Mange spørsmål om mekanismene bak migrene er ubesvart, og vi vet ikke sikkert når, hvorfor, hvordan og hvor i hjernen et migreaneanfall initieres. Moderne bildediagnostikk har imidlertid bidratt til ny innsikt.

Migreaneanfallet starter

Migreaneanfall kan utløses av flere titalls faktorer (31), men har likevel en tendens til å opptre periodisk (32). Det ble tidlig foreslått at en hypotalamisk dysfunksjon kunne forklare periodisiteten (33). En hypotalamisk biologisk klokke i utakt er en besnærende tanke, men sannsynligvis ikke av overordnet betydning (32). I 1990 underbygde Welch teorien om at det ved migrene er økt kortikal eksitabilitet (senket terskel for nerveutladninger i cortex analogt til epilepsi) (34). Transkraniell magnetstimulering og registrering av kortikale potensialer har gitt støtte til en «neurofysiologisk periodisitet» – episodisk endring i kortikal eksitabilitet som gjør migrenepasienter sårbare for anfall (23). De antiepileptiske midlene topiramet og valproat er begge effektive som migreneforebyggende medisin (35, 36).

En «migrene-generator» i hjernestammen ble postulert i 1995 da Weiler og medarbeidere med positronemisjonstomografi (PET) påviste aktivisering i øvre del av hjernestammen under migreaneanfall hos ni pasienter med migrene uten aura (37). Etter behandling med sumatriptan og smertefrihet i 30 minutter var dette senter i hjernestammen fortsatt aktivert, mens andre områder assosiert med smerte ikke var det. Senere studier har bekreftet disse funnene (fig 4), også hos to pasienter med migrene med aura (38). En studie viste forandringer i pons på samme side som smerten induisert av triglyserylnitrat, og bilateralt dersom pasienten fikk bilateral hodepine (39). Samlet er det sterke holdepunkter for at migrene innebærer en episodisk dysfunksjon i hjernestammen. Da migreaneanfall sannsynligvis starter lenge før både aura og hodepine (40), gjenstår det å påvise aktivisering i pons forut for migrenehodepinen. Hvorvidt den økte regionale blodgjennomstrømningen i hjernestammen er et resultat av aktivitet i nedstigende smerteinhiberende baner, er altså ikke avklart. Det er et problem å forklare sammenhengen mellom hjernestammedysfunksjon og kortikal hypereksitabilitet. Vi vet heller ikke hvor-

under nevrokirurgisk behandling og registrerte i detalj hvor pasientene anga smerte ved ulike stimuli på ulike lokalisasjoner. Figur 2 viser den refererte smerten fra stimulering av dura mater på skallebasis (a), over konveksitetene (b) og langs større blodkar (c).

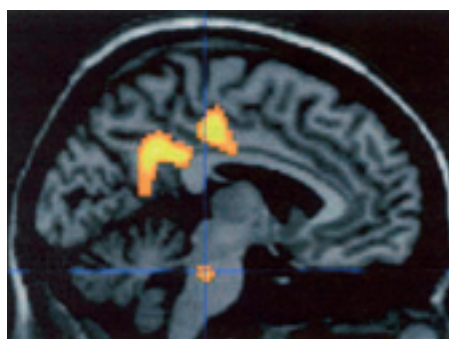
Meningene, inklusive intrakraniale venesinuser, er rikt innervert av afferente stort sett myeliniserte nervefibre, de fleste med opprinnelse i ipsilaterale ganglion trigeminale (I. gren), samt sympatiske fibre hovedsakelig fra ipsilaterale ganglion cervicale superius. Innervasjonen av intrakraniale ar-

terier er tilsvarende, men de har kun sensorisk innervasjon i sitt forløp i pia mater, og ikke i hjerneparenkymet (22).

Stimulering av meninger aktiverer nevroner i pars caudalis av nucleus trigeminale (fig 3) (23). Tilsvarende kan påvises ved stimulering av sinus sagittalis superior eller n. occipitalis major, men det påvises da også aktivisering i dorsale horn i nivå C1/C2. Nevroner fra øverste del av pars caudalis av nucleus trigeminale til dorsale horn C1/C2 kan betraktes som en funksjonell enhet, det trigeminocervikale hjernestammekompleks (24). Dette kan forklare at migrenepasienter ofte refererer smerte til bakhodet. Herfra bringes smerteimpulsene til thalamus og cortex, til pontine parabrakiale kjerner, nucleus tractus solitarii, retikulærsubstansen og hypothalamus. Aktivitet i trigeminale baner påvirkes som nevnt spesielt av serotonerge baner.

Genetisk grunnlag for hodepine

Alle får ikke vondt i hodet. Livstidsprevalens av hodepine var 93 % for menn og 99 % for kvinner i en dansk studie (25). Migrene er sannsynligvis en genetisk heterogen tilstand. Flere loci på ulike kromosomer kan være knyttet til migrene, f.eks. 1q, 4q24, Xq24–28 og 19p13 (23, 24, 26), men ved vanlige migreneformer er ennå ingen entydige genfunn påvist. Ved den sjeldne migrenevarianten familiær hemiplegisk migrene er det imidlertid påvist mutasjoner i kromosomene 19p13, 1q23 og 2q24 (27, 28). Gene koder for subenheter i ionekanaler. Risikoen



Figur 4 Migrene-generator i hjernestammen? Et konsistent funn ved PET-undersøkelser av hjernen under migreaneanfall er aktivisering av dorsolaterale pons (gult område), noe som indikerer at dette er et sentralt område for migrenens patofysiologi. Aktivisering av gyrus cinguli, cerebellum, thalamus, insula, prefrontal cortex og temporal-lapper forsvinner når smerten er kupert av et triptan (38). © 2005, American Medical Association. Modifisert og gjengitt med tillatelse

dan triggerfaktorer får «beget til å flyte over». Nøkkelen kan ligge i hypothalamus. Nylig klarte man med PET å påvise aktivisering av hypothalamus under et spontant migreneanfall (41). At hypotalamisk aktivisering ikke er blitt påvist i tidligere studier (37, 38), kan kanskje forklares med for dårlig bildeoppløsning (37) og at bildetakingen ble gjort opptil 24 timer etter hodepinedebut (38).

Migreneaura

Omtrent 1/5 av migreneanfall ledsages av aura (oftest synsforstyrrelser) forut for migrenehodepine (42). Synsfysiologen Lashley registrerte i detalj sine egne flimmerskotomer gjennom en årrekke, og antok og beregnet at de skyldtes en nevrofysiologisk prosess som bredte seg over oksipitale synsbark med en hastighet på ca. 3 mm i minuttet (fig 5) (43).

I dag vet vi fra bl.a. PET-undersøkelser at aurafasen er assosiert med redusert blodgjennomstrømming i oksipitallappen (42). Denne oligemi brer seg fremover hjernebarken med en jevn hastighet på 2–3 mm per minutt, og vandrer som en bølge som ikke kan tilskrives redusert blodgjennomstrømming i ett kargebet. Det er rimelig stor enighet om at dette skyldes et nevrofysiologisk fenomen beskrevet allerede i 1944 (44) og som kalles «cortical spreading depression». En forbigående synkronisert nevronal eksitasjon forutgår dette fenomenet (45), og støtter teorien om en underliggende forandring i kortikal eksitabilitet. Hvordan dette fenomenet kan forklare migrene uten aura og initiere hodepine, har vært gjenstand for stor debatt. I 2002 viste imidlertid Bolay og medarbeidere at fenomenet kan forårsake inflammatoriske forandringer i meninger og aktivere trigeminale afferenter (46). Hvorvidt dette er en viktig mekanisme hos mennesker er imidlertid kontroversielt (24). «Cortical spreading depression» som ikke gir symptomer fordi den oppstår i «klinisk stumme områder» av hjernebarken, kan kanskje forklare initiering av anfall uten aura (42).

Migrenehodepinen

Hvorvidt migrenehodepinen, forårsaket av aktivisering av det trigeminovaskulære system, skyldes en primær dysfunksjon i cortex, hypothalamus eller hjernestamme er altså kontroversielt. Moskowitz har på grunnlag av dyrestudier foreslått at migrene skyldes en steril nevrogen betennelse i dura mater (47). Både «cortical spreading depression» (45) og elektrisk stimulering av ganglion trigeminale kan forårsake slik betennelse hos rotter. Hemmere av substans P, nevrokinin-1 og endothelin har vist seg å hemme denne nevrogene betennelsen effektivt, men har ikke effekt på migrenehodepine (23, 24). Derimot er en kalsitoningrelatert peptid (CGRP)-reseptorantagonist effektiv ved behandling av migreneanfall (48).

Tidlige observasjoner av sannsynlig forbruk av serotonin (5-HT) under migrenehodepine ledet til oppdagelsen av de moderne

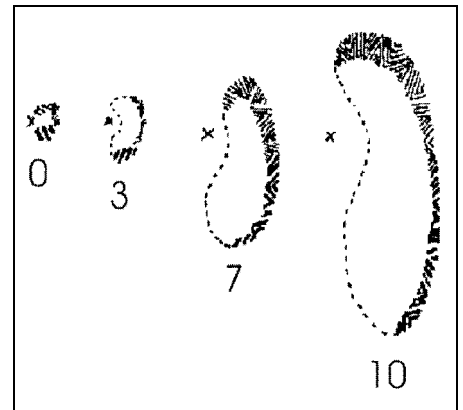
migrenemedisinene, triptanene (49). De er effektive legemidler ved akutt migrenesmerter, og har høy affinitet til subtyper av 5-HT₁-reseptor, hovedsakelig 5-HT_{1B} og 5-HT_{1D}, der de virker som agonister (41, 50). En rekke mekanismer kan bidra til den antimigrene effekten. Konstriksjon av dilaterte kraniale kar medieres via 5-HT_{1B}-reseptorer. Hemmet frigjøring av vasoaktive peptider i dura mater og dermed av nevrogen inflammasjon medieres via 5-HT_{1D}-reseptorer. Det samme gjelder den sentrale hemming av smerteimpulser i det trigeminocervikale hjernestammekomplekset (24, 49–50) og sågar i thalamus (51). Endelig påvirkes de smertemodulerende nedstigende baner fra periakveduktale grå substans (52). Andre serotoninerge reseptorer er også involvert i smertemodulering, f.eks. 5-HT_{1A}, 5-HT_{1F} (25), 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} og 5-HT_{2A}. Sistnevnte finnes på myeliniserte sensoriske nervefibre, og aktivisering av disse forårsaker smerte. Oppregulering av denne reseptortypen kan ha betydning for migrene. Methysergide, en uselektiv serotoninreseptorantagonist med bl.a. potent 5-HT_{2A}-binding er et vel dokumentert migreneprofylaktikum (39), og gir sannsynligvis «paradoksalt» smertelindring via det nedstigende serotoninerge smertemoduleringsystemet (52). Amitriptylin i doser på 10–150 mg er det eneste antidepressivum med effekt som migreneprofylaktikum i studier (36). Amitriptylin gitt i ekvivalente doser til rotter over tid medfører selektivt redusert syntese av serotonin i hjernestammens serotoninerge rafekjerner. Dette kan tolkes som amitriptylins stabiliserende effekt på smertebaner implisert i migrene.

Farmakologiske studier av antimigrenemedisiner som ergotaminer, acetylsalisylsyre og en rekke triptaner har vist at de kan virke både perifert og på 2. ordens smertenevrone (24). En selektiv 5-HT_{1F}-antagonist (LY334370) gir ikke vasokonstriksjon og hemmer ikke dural CGRP-mediert nevronal betennelse, men har likevel klinisk effekt i studier. Det tyder på at sentrale mekanismer er viktige i migrenens patofysiologi (24).

Typisk under migreneanfall er overfølsomhet for en rekke faktorer (lys, lyder, lukter, bevegelse av hodet etc.). Enkelte tolker dette som uttrykk for økt kortikal eksitabilitet. Imidlertid opplever også mange allodyni innen og utenfor det området hvor de angir sin refererte smerte, og dette tolkes som et uttrykk for sentral sensitivisering i hjernestammen (53).

Oppsummering

Migrenesmerter er assosiert med økt aktivitet i det trigeminocervikale hjernestammekompleks hos genetisk predisponerte individer. Hvorvidt tilbøyelighet for migreneanfall skyldes kortikal hypereksitabilitet og/eller redusert terskel for sentral kontroll av nocisepsjon i hjernestamme, er ikke avklart. Imidlertid synes aktivitetsavhengig plastisi-



Figur 5 Lashleys klassiske beskrivelse av homonymt flimmerskotom under eget migreneanfall. Ved tid 0 fikk han flimring i fiksasjonspunktet, deretter flyttet denne flimringen seg lateralt i synsfeltet. Maksimal størrelse etter ti minutter (43). © 1941 American Medical Association. Gjengitt med tillatelse

tet i nervesystemet (sensitivisering) å kunne forsterke og vedlikeholde denne tilbøyeligheten.

Under anfall blir det trigeminovaskulære systemet aktivert, enten via det komplekse nevrofysiologisk fenomenet «cortical spreading depression» som igjen medfører nevrogen inflammasjon i den tykke hjernebarken (dura mater), og/eller via dysfunksjonell formidling av sensorisk informasjon i hjernestammen.

Litteratur

- Rolls ET. The orbitofrontal cortex and reward. *Cereb Cortex* 2000; 10: 284–94.
- Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain* 2003; 126: 1079–91.
- Damasio AR. *Descartes' error: emotion, reason and the human brain*. New York: Hayrer Collins, 1995.
- Fasmer OB, Oedegaard KJ. Migrene og psykiske lidelser. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2350–3.
- Headache Classification. Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders. 2. utg. *Cephalalgia* 2004; 24 (suppl 1): 24–36.
- Rygh LJ, Hole K, Tjølsen A. Molekylære mekanismer ved akutte og kroniske smerter. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2374–7.
- Brodal P. Smertens nevrobiologi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2370–3.
- Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001; 413: 203–10.
- Fields H. State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 565–75.
- Giordano J. The neurobiology of nociceptive and anti-nociceptive systems. *Pain Physician* 2005; 8: 277–90.
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 2000; 288: 1765–8.
- Ji RR, Kohno T, Moore KA, et al. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci* 2003; 12: 696–705.
- Wall PD. The laminar organization of dorsal horn and effects of descending impulses. *J Physiol* 1967; 188: 403–23.
- Hoskin KL, Bulmer DC, Lasalandra et al. Fos Expression in the midbrain periaqueductal grey after trigeminovascular stimulation. *J Anat* 2001; 198: 29–35.

15. Gao K, Kim YHH, Mason P. Serotonergic pontomedullary neurons are not activated by antinociceptive stimulation in the periaqueductal gray. *J Neurosci* 1997; 17: 3285–92.
16. Lovick TA, Wolstencroft JH. Projections from brain-stem nuclei to the spinal trigeminal nucleus in the cat. *Neuroscience* 1983; 9: 411–20.
17. Ray BS, Wolff HG. Experimental studies on headache: pain-sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch Surg* 1940; 41: 813–56.
18. Bansevicius D, Salvesen R. Cervikogen hodepine. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2701–4.
19. Trancredi A, Caputti F. Greater occipital neuralgia and arthrosis of C1-C2 lateral joint. *Eur J Neurol* 2004; 11: 573–4.
20. Petersen KL, Brennum J, Olesen J. Evaluation of pericranial myofascial nociception by pressure algometry. Reproducibility and factors of variation. *Cephalalgia* 1992; 12: 33–7.
21. Huber CG. Observations on the innervation of the intracranial vessels. *J Comp Neurol* 1899; 9: 1–25.
22. Strassman AM, Levy D. Response properties of dural nociceptors in relation to headache. *J Neurophysiol* 2006; 95: 1298–306.
23. Pietrobon D, Striessnig J. Neurobiology of migraine. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 386–98.
24. Goadsby PJ. Migraine pathophysiology. *Headache* 2005; 45 [suppl 1]: 14–24.
25. Rasmussen BK, Jensen R, Schroll M et al. Epidemiology of headache in a general population – a prevalence study. *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 1147–57.
26. Hagen K. Genetiske aspekter ved migrene. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 2727–30.
27. 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: 543–52.
28. Dichgans M, Freilinger T, Eckstein G et al. Mutation in the neuronal voltage-gated sodium channel SCN1A in familial hemiplegic migraine. *Lancet* 2005; 366: 371–7.
29. Goadsby PJ. Recent advances in the diagnosis and management of migraine. *BMJ* 2006; 332: 25–9.
30. Kruuse C, Thomsen LL, Birk S et al. Migraine can be induced by sildenafil without changes in middle cerebral artery diameter. *Brain* 2003; 126: 241–7.
31. Rose FC. Trigger factors and natural history of migraine. *Funct Neurol* 1986; 1: 379–84.
32. Alstadhaug KB. Periodicity of migraine. I: Clarke LB, red. *Migraine disorders research trends*. New York: Nova Science, 2007: 107–44.
33. Pearce J. *Migraine: clinical features, mechanisms and management*. Springfield, IL, Charles C. Thomas, 1969.
34. Welch KM, D'Andrea G, Tepley N et al. The concept of migraine as a state of central neuronal hyperexcitability. *Neurol Clin* 1990; 8: 817–28.
35. Welch KM. Brain hyperexcitability: the basis for antiepileptic drugs in migraine prevention. *Headache* 2005; 45 (suppl): 25–32.
36. Evers S, Afra J, Frese A et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2006; 13: 560–72.
37. Weiler C, May A, Limmroth V et al. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1: 658–60.
38. Afridi SK, Giffin NJ, Kaube H et al. A positron emission tomographic study in spontaneous migraine. *Arch Neurol* 2005; 62: 1270–5.
39. Afridi S, Matharu MS, Lee L et al. A PET study exploring the laterality of brainstem activation in migraine using glyceryl trinitrate. *Brain* 2005; 128: 932–9.
40. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB et al. Premonitory symptoms in migraine. An electronic diary study. *Neurology* 2003; 60: 935–40.
41. Denuelle M, Fabre N, Payoux P et al. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. *Headache [OnlineEarly Articles]* doi: 10.1111/j.1526-4610.2007.00776.x [8.10.2007].
42. Sánchez-del-Río M, Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 289–93.
43. Lashley KS. Patterns of cerebral integration indicated by scotomas of migraine. *Arch Neurol Psychiatry* 1941; 46: 259–64.
44. Leao AAP. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J Neurophysiol* 1944; 7: 391–6.
45. Somjen GG. Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization. *Physiol Rev* 2001; 81: 1065–96.
46. Bolay H, Reuter U, Dunn AK et al. Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model. *Nat Med* 2002; 8: 136–42.
47. Moskowitz MA. Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin* 1990; 8: 801–15.
48. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW et al. BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004; 350: 1104–10.
49. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine. *Drugs* 2000; 60: 1259–87.
50. Shields KG, Goadsby PJ. Serotonin receptors modulate trigeminovascular responses in ventro-posteromedial nucleus of thalamus: a migraine target? *Neurobiol Dis* 2006; 23: 491–501.
51. Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT_{1B/1D} receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann Neurol* 2004; 56: 371–81.
52. Chung KM, Choi SS, Han KJ et al. Antinociceptive effects of methysergide in various pain models. *Pharmacology* 2003; 69: 93–101.
53. Burstein R, Cutrer MF, Yarnitsky D. The development of cutaneous allodynia during a migraine attack clinical evidence for the sequential recruitment of spinal and supraspinal nociceptive neurons in migraine. *Brain* 2000; 123: 1703–9.

Manuskriptet ble mottatt 10.11. 2006 og godkjent 14.9. 2007. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.