



Güven AKÇAY¹

Giriş

Migren, genellikle tekrarlayan baş ağrısı atakları, nörolojik ve sistemik semptomlarla karakterize beyin hastalığıdır. Dünyada yetişkin ve genç nüfusta ilk sırada yer alan engellilik sebebidir. Migren insanların işlevselliğini yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Fotofobi, fonofobi, kutanöz allodini, bulantı ve kusma migrenin en karakteristik semptomlarıdır. Migren baş ağrısı genellikle tek taraflı (% 60) ve zonklayıcıdır (% 50). Bu ağrılar fiziksel aktivite (% 90) veya baş hareketleri ile daha da kötüleşir. Migrenin primer semptomları, ağrı başlangıcından saatler veya günler önce başlar. En çok karşılaşılan uyarıcı semptomlar yorgunluk, bozulmuş konsantrasyon ve boyun sertliğini içerir. Stres, anksiyete, depresyon, fotofobi, esneme, artan idrara çıkma, bulantı, ishal ve yiyecek istekleri ise ağrı başlangıcından önce ortaya çıkar. Migren, etiyojisi tam bilinmeyen, karmaşık, çok faktörlü, tipik olarak epizodik nörovasküler hastalık olarak bilinir. Migrenin patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılmış değildir. Patofizyolojisinin anlaşılması geliştirilecek tedaviler adına yol gösterici olacaktır. Günümüzde, terapötik ilaç ve tedavilere olan ihtiyaçtan dolayı migren ilişkili ağrının nörobiyolojisinin nedenlerini anlamak için deneysel hayvan çalışmaları önemli rol oynar. Deneysel modeller migrenin altında yatan iyonik, nörokimyasal ve hücrel mekanizmaların anlaşılmasını mümkün kılar.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik AD., guvenakcayibu@gmail.com

kilde anlaşılmasına yol açmıştır. KYD modelini deney hayvanlarında; mekanik (iğne batırılması), kimyasal (potasyum, glutamat, asetilkolin, yoğun foto-oksidasyon) ve elektriksel (tetanik yada galvanik) uyarılar ile oluşturulabildiği gösterilmiştir (53, 54). KYD modelinin en basit modeli, hücre dışı K^+ artışı ile KYD'nin başlatılmasıdır.

3.5.1. KCl ile KYD Metodu

Anestezisi altına alınan hayvanlar stereotaksik çerçeveye yerleştirilerek, kafatasına 0.5 mm yarı çaplı bir delik açılıp (Bregmaya göre, 2 mm anterior ve 1 mm lateral) bu noktaya kalıcı bir kılavuz kanül yerleştirilerek 1M KCl ile bulaştırılmış bir insülin enjektörü ile pin-prick tatbik edilir (55). Akut KYD grubu genellikle birer saat ara ile 2 defa pin-prick uygulanarak 24. saatte deneyler sonlandırılır. Kronik KYD grubu ise her gün birer saat ara ile 2 defa 1M KCl uygulanarak, deney süresince tekrarlanarak uygulama yapılmalıdır. Uygulama gün sayısı deney protokolünüze göre değişiklik gösterebilir.

Sonuç ve Öneriler

Migren, yaşam kalitesini bozabilecek, değişen duyuşsal algı ile ilişkili, güçten düşürücü bir baş ağrısı hastalığıdır. Migren hastalığının patogenizi halen tam olarak anlaşılammış ve sınırlı sayıda terapötik tedavi yöntemleri mevcuttur. Yeni terapötik ajanları geliştirilmesinde kimyasal, fiziksel veya genetik modifi-kasyonlu deneysel hayvan modelleri önemli rol oynar. Migren hastalığının altında yatan nedenleri anlamak amacıyla hayvan modelleri geliştirilmiş, ancak bunların hepsi dezavantajlara sahiptir. Hayvan modellerinin güvenilir olarak kabul edilmesi için insan migrenine benzer bir etiyooloji ve fenotip sergilemesi gerekir. Bu hastalığın değişken bir fenotiple karmaşık olduğu düşünülse de, şu anda tüm özelliklerini modelleyebilecek bir hayvan modeli bulunmamaktadır. Bu kitap bölümünde, migren hastalığı araştırmalarında sıklıkla tercih edilen kemirgen migren modelleri özetlendi.

Kaynaklar

1. WHO. *Headache disorders*. 8 April 2016; Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>.
2. Arzani, M., et al., *Gut-brain Axis and migraine headache: a comprehensive review*. J Headache Pain, 2020. 21(1): p. 15.
3. Lipton, R.B., et al., *Prevalence and burden of migraine in the United States: data from the American Migraine Study II*. Headache, 2001. 41(7): p. 646-57.
4. Gormley, P., et al., *Common Variant Burden Contributes to the Familial Aggregation of Migraine in 1,589 Families*. Neuron, 2018. 98(4): p. 743-753.e4.

5. Harriott, A.M., et al., *Animal models of migraine and experimental techniques used to examine trigeminal sensory processing*. J Headache Pain, 2019. 20(1): p. 91.
6. Gazerani, P., *Migraine and Diet*. Nutrients, 2020. 12(6).
7. Agosti, R., *Migraine Burden of Disease: From the Patient's Experience to a Socio-Economic View*. Headache, 2018. 58 Suppl 1: p. 17-32.
8. Akerman, S., M. Romero-Reyes, and P.R. Holland, *Current and novel insights into the neurophysiology of migraine and its implications for therapeutics*. Pharmacol Ther, 2017. 172: p. 151-170.
9. Vuralli, D., et al., *Behavioral and cognitive animal models in headache research*. J Headache Pain, 2019. 20(1): p. 11.
10. Goadsby, P.J., R.B. Lipton, and M.D. Ferrari, *Migraine--current understanding and treatment*. N Engl J Med, 2002. 346(4): p. 257-70.
11. Hargreaves, R.J. and S.L. Shephard, *Pathophysiology of migraine--new insights*. Can J Neurol Sci, 1999. 26 Suppl 3: p. S12-9.
12. Durham, P.L., *Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine*. Headache, 2006. 46 Suppl 1(Suppl 1): p. S3-8.
13. Durham, P.L., *CGRP-receptor antagonists--a fresh approach to migraine therapy?* N Engl J Med, 2004. 350(11): p. 1073-5.
14. Andreou, A.P. and L. Edvinsson, *Mechanisms of migraine as a chronic evolutive condition*. J Headache Pain, 2019. 20(1): p. 117.
15. Moriarty, M., et al., *Monoclonal Antibodies to CGRP or Its Receptor for Migraine Prevention*. The Journal for Nurse Practitioners, 2019. 15(10): p. 717-724.e1.
16. Silberstein, S.D., *Migraine pathophysiology and its clinical implications*. Cephalalgia, 2004. 24 Suppl 2: p. 2-7.
17. Arulmani, U., et al., *Experimental migraine models and their relevance in migraine therapy*. Cephalalgia, 2006. 26(6): p. 642-59.
18. Spierings, E.L., *Pathogenesis of the migraine attack*. Clin J Pain, 2003. 19(4): p. 255-62.
19. Schulte, L.H. and A. May, *The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks*. Brain, 2016. 139(Pt 7): p. 1987-93.
20. Welch, K.M., *Concepts of migraine headache pathogenesis: insights into mechanisms of chronicity and new drug targets*. Neurol Sci, 2003. 24 Suppl 2: p. S149-53.
21. Lauritzen, M., *Cortical spreading depression in migraine*. Cephalalgia, 2001. 21(7): p. 757-60.
22. Villalón, C.M., et al., *An introduction to migraine: from ancient treatment to functional pharmacology and antimigraine therapy*. Proc West Pharmacol Soc, 2002. 45: p. 199-210.
23. De Vries, P., C.M. Villalón, and P.R. Saxena, *Pharmacological aspects of experimental headache models in relation to acute antimigraine therapy*. Eur J Pharmacol, 1999. 375(1-3): p. 61-74.
24. Andreou, A.P., et al., *Animal models of headache: from bedside to bench and back to bedside*. Expert Rev Neurother, 2010. 10(3): p. 389-411.
25. Olesen, J., et al., *Origin of pain in migraine: evidence for peripheral sensitisation*. Lancet Neurol, 2009. 8(7): p. 679-90.
26. Bogduk, N., *Anatomy and physiology of headache*. Biomed Pharmacother, 1995. 49(10): p. 435-45.
27. Munro, G., I. Jansen-Olesen, and J. Olesen, *Animal models of pain and migraine in drug discovery*. Drug Discov Today, 2017. 22(7): p. 1103-1111.
28. Oshinsky, M.L. and S. Gomomchareonsiri, *Episodic dural stimulation in awake rats: a model for recurrent headache*. Headache, 2007. 47(7): p. 1026-36.
29. Melo-Carrillo, A. and A. Lopez-Avila, *A chronic animal model of migraine, induced by repeated meningeal nociception, characterized by a behavioral and pharmacological approach*. Cephalalgia, 2013. 33(13): p. 1096-105.
30. Boyer, N., et al., *General trigeminospinal central sensitization and impaired descending pain inhibitory controls contribute to migraine progression*. Pain, 2014. 155(7): p. 1196-1205.
31. Bates, E.A., et al., *Sumatriptan alleviates nitroglycerin-induced mechanical and thermal allodynia in mice*. Cephalalgia, 2010. 30(2): p. 170-8.
32. Markovics, A., et al., *Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide plays a key role in nitroglycerol-induced trigeminovascular activation in mice*. Neurobiol Dis, 2012. 45(1): p. 633-44.

33. De Felice, M., et al., *Triptan-induced enhancement of neuronal nitric oxide synthase in trigeminal ganglion dural afferents underlies increased responsiveness to potential migraine triggers*. Brain, 2010. 133(Pt 8): p. 2475-88.
34. Kopruszinski, C.M., et al., *Prevention of stress- or nitric oxide donor-induced medication overuse headache by a calcitonin gene-related peptide antibody in rodents*. Cephalalgia, 2017. 37(6): p. 560-570.
35. Romero-Reyes, M. and S. Akerman, *Update on animal models of migraine*. Curr Pain Headache Rep, 2014. 18(11): p. 462.
36. Chen, S.P., E.A. Tolner, and K. Eikermann-Haerter, *Animal models of monogenic migraine*. Cephalalgia, 2016. 36(7): p. 704-21.
37. van den Maagdenberg, A.M., et al., *A Cacna1a knockin migraine mouse model with increased susceptibility to cortical spreading depression*. Neuron, 2004. 41(5): p. 701-10.
38. van den Maagdenberg, A.M., et al., *High cortical spreading depression susceptibility and migraine-associated symptoms in Ca(v)2.1 S218L mice*. Ann Neurol, 2010. 67(1): p. 85-98.
39. Leo, L., et al., *Increased susceptibility to cortical spreading depression in the mouse model of familial hemiplegic migraine type 2*. PLoS Genet, 2011. 7(6): p. e1002129.
40. Tardiolo, G., P. Bramanti, and E. Mazzon, *Migraine: Experimental Models and Novel Therapeutic Approaches*. Int J Mol Sci, 2019. 20(12).
41. Mathew, R., et al., *Immunohistochemical characterization of calcitonin gene-related peptide in the trigeminal system of the familial hemiplegic migraine 1 knock-in mouse*. Cephalalgia, 2011. 31(13): p. 1368-80.
42. Park, J., et al., *Differential trigeminovascular nociceptive responses in the thalamus in the familial hemiplegic migraine 1 knock-in mouse: a Fos protein study*. Neurobiol Dis, 2014. 64: p. 1-7.
43. Langford, D.J., et al., *Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse*. Nat Methods, 2010. 7(6): p. 447-9.
44. Chanda, M.L., et al., *Behavioral evidence for photophobia and stress-related ipsilateral head pain in transgenic Cacna1a mutant mice*. Pain, 2013. 154(8): p. 1254-62.
45. Kulkarni, S., et al., *Adult enteric nervous system in health is maintained by a dynamic balance between neuronal apoptosis and neurogenesis*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. 114(18): p. E3709-E3718.
46. Charles, A.C. and S.M. Baca, *Cortical spreading depression and migraine*. Nat Rev Neurol, 2013. 9(11): p. 637-44.
47. Bolay, H., et al., *Intrinsic brain activity triggers trigeminal meningeal afferents in a migraine model*. Nat Med, 2002. 8(2): p. 136-42.
48. Lauritzen, M., *Cerebral blood flow in migraine and cortical spreading depression*. Acta Neurol Scand Suppl, 1987. 113: p. 1-40.
49. Teive, H.A., et al., *Leao's cortical spreading depression: from experimental "artifact" to physiological principle*. Neurology, 2005. 65(9): p. 1455-9.
50. Somjen, G.G., *Mechanisms of spreading depression and hypoxic spreading depression-like depolarization*. Physiol Rev, 2001. 81(3): p. 1065-96.
51. Grafstein, B., *Mechanism of spreading cortical depression*. J Neurophysiol, 1956. 19(2): p. 154-71.
52. Van Harreveld, A. and J.S. Stamm, *Cerebral asphyxiation and spreading cortical depression*. Am J Physiol, 1953. 173(1): p. 171-5.
53. Lambert, G.A., et al., *Effect of cortical spreading depression on activity of trigeminovascular sensory neurons*. Cephalalgia, 1999. 19(7): p. 631-8.
54. Wahl, M., et al., *Involvement of calcitonin gene-related peptide (CGRP) and nitric oxide (NO) in the pial artery dilatation elicited by cortical spreading depression*. Brain Res, 1994. 637(1-2): p. 204-10.
55. Sukhotinsky, I., et al., *Chronic daily cortical spreading depressions suppress spreading depression susceptibility*. Cephalalgia, 2011. 31(16): p. 1601-8.