

偏头痛发病机制的研究现状

张宇宸

内蒙古医科大学包头临床医学院, 内蒙古 包头

收稿日期: 2025年1月21日; 录用日期: 2025年2月14日; 发布日期: 2025年2月24日

摘 要

偏头痛是一种引起原发性头痛的常见疾病, 给个人和社会带来严重负担, 其表现形式可能是一次又一次的剧烈的搏动性疼痛, 这种疼痛会极大地降低患者的日常工作效率。本文对近年来关于偏头痛发病机制的研究进行综述, 涵盖遗传因素、神经生物学因素、血管因素、神经递质因素以及心理社会因素等方面, 旨在为深入理解偏头痛的发病机制提供参考, 并为其诊断和治疗提供新的思路。

关键词

偏头痛, 神经元, 胶质细胞, 降钙素基因相关肽

Research Status on the Pathogenesis of Migraine

Yuchen Zhang

Baotou Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Baotou Inner Mongolia

Received: Jan. 21st, 2025; accepted: Feb. 14th, 2025; published: Feb. 24th, 2025

Abstract

Migraine is a common disease that causes primary headache, which imposes a serious burden on individuals and society. It may be manifested in the form of intense throbbing pain again and again, which greatly reduces the efficiency of the patient's daily work. This article reviews the recent studies on the pathogenesis of migraine, including genetic factors, neurobiological factors, vascular factors, neurotransmitter factors and psychosocial factors, in order to provide references for further understanding of the pathogenesis of migraine, and provide new ideas for its diagnosis and treatment.

Keywords

Migraine, Neurons, Glial Cells, Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP)

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

偏头痛是一种严重影响人类健康的中、重度搏动样原发性头痛，是一种多过程的，复杂的病理生理学[1]。常发生于偏侧，可伴随恶心、呕吐，光、声敏感等症状[2]，2013 年世界卫生组织调查结果显示，人类最常见疾病中，偏头痛已位列第三位[3]。据估计，在世界各地，每百万人口就有 10%到 15%的人患有此类症状，而且这种情况的比例要远远超过男性。它的出现既让患者承受着巨大的疼痛，也会严重损害他们的精神健康。通过系统地探索偏头疼的形成原理，可以显著改善其症状，从而极大地提升其诊断与治愈的效率。

2. 偏头痛的发病机制

2.1. 遗传因素

2.1.1. 家族聚集性

偏头痛呈现出显著的家族集群现象，大约 60%的患者可追溯到家族遗传背景[4]。目前，科学家已识别出多个与家族性偏头痛密切相关的基因。这些基因的变异引发了神经元活动的显著增强，并干扰了离子通道的功能，这一系列生理变化最终导致了偏头痛的发作。例如，某些基因变异可能导致离子通道的结构和功能改变，使神经元的兴奋性异常升高，从而增加偏头痛的发病风险。

然而，偏头痛的遗传学十分复杂，不同基因变异在发病过程中的协同或交互作用尚不明确。部分基因可能增强神经元对其他致病因素的敏感性，共同推动偏头痛的发作，但相关研究相对匮乏，有待进一步深入探究。这对于理解偏头痛的遗传发病机制，以及开发基于遗传因素的精准诊断和治疗方法具有重要意义[5]。

2.1.2. 基因研究

近年来，全基因组关联研究(GWAS)与针对性候选基因研究的结合，揭示了众多与偏头痛发病机制紧密相关的基因位点[6]。这一系列发现不仅深化了我们对偏头痛遗传基础的理解，也为后续的疾病预防、诊断和治疗提供了重要线索。通过这些研究，科学家们能够识别出特定的遗传变异如何增加个体患偏头痛的风险，并且开始探索这些基因变异如何影响神经递质系统、炎症反应以及疼痛感知途径[6]。这一领域的进展对于推动个性化医疗策略的发展，特别是针对偏头痛这类复杂性头痛疾病的精准治疗，具有重大意义。例如，CACNA1A、ATP1A2、PRRT2 等基因的变异与偏头痛的发病风险增加有关[7]。

CACNA1A 基因编码的电压门控性钙通道 $\alpha 1A$ 亚单位在神经元兴奋性调控中起关键作用，该基因变异可导致神经元兴奋性异常，进而提高偏头痛的发病几率。然而，目前各基因之间在调控神经递质代谢、离子通道功能等方面的网络关系尚未完全明晰，不同基因变异对偏头痛发病风险的影响程度也存在差异。未来需要进一步开展大规模、多中心的研究，整合多种组学数据，深入解析偏头痛的遗传调控网络，为个性化医疗提供更坚实的理论基础[8]。

2.2. 神经生物学因素

2.2.1. 三叉神经血管系统激活

三叉神经血管系统激活在偏头痛发作的过程中扮演着核心角色。该系统由三叉神经节、三叉神经纤维与颅内血管共同构成了这一复杂而关键的神经血管结构。在三叉神经感觉纤维被激活的瞬间，一系列神经信号传递过程中，多种神经递质随之释放，其中 CGRP (环状多肽血管紧张素)被公认为这一过程中的关键角色[9]。CGRP (钙调蛋白依赖性蛋白激酶)在生理条件下主要发挥血管舒张功能，促进脑血管扩张并提高其通透性，这一过程直接关联于头痛发作的病理机制。除 CGRP 外，P 物质和神经激肽 A 等神经递质也在偏头痛发病中发挥重要作用，它们可刺激脑膜内的肥大细胞释放组胺，引发炎症介质的生成，从而加剧头痛症状。然而，目前对于三叉神经血管系统为何在偏头痛患者中对刺激异常敏感，其敏感化的分子与细胞机制仍不清楚。这可能涉及神经元兴奋性的改变、神经递质平衡的失调以及神经胶质细胞的异常活动等多个方面，但具体的调控机制尚需进一步研究。深入探究这些机制，将有助于揭示偏头痛的发病起始环节，为开发针对性的治疗药物提供靶点[10]。

科学研究揭示，偏头痛患者群体中的三叉神经血管系统呈现出对刺激异常敏感的状态，这一现象可能源于神经元兴奋性的不正常表现以及神经递质平衡的失调。

2.2.2. 神经元兴奋性异常

研究揭示，偏头痛患者的中枢神经系统中，大脑神经元的兴奋性可能呈现出异常状态。研究揭示，偏头痛患者的大脑神经元在面对刺激时表现出异常的高度敏感性，这一现象可能归因于离子通道功能的紊乱以及神经递质平衡的失调[11]。举例而言，电压门控性钙通道、钠通道、钾通道等离子通道的功能失调能够引起神经元兴奋性的增强，进而引发偏头痛[12]。

大脑皮层扩散性抑制(CSD)机制可能参与了神经元兴奋性异常的调控过程。CSD，即细胞外空间去极化，是一种神经元活动的非同步异常传播现象，已被研究认为在偏头痛的发作机制中扮演关键角色。已有多项研究揭示，偏头痛患者在头痛发作前或发作过程中，常常伴随有脑电位的异常变化，即所谓的 CSD (慢波扩散)现象[13]。

2.2.3. 神经胶质细胞的作用

神经胶质细胞，在偏头痛的复杂发病机理中扮演着至关重要的角色。星形胶质细胞与小胶质细胞作为中枢神经系统的关键组成部分，能够释放包括细胞因子、趋化因子以及一氧化氮等多种神经活性物质。这些物质不仅能够调节神经元的兴奋性，还直接影响着血管的舒缩状态，从而在偏头痛的发生发展中扮演着重要角色[14]。

研究发现，偏头痛患者的神经胶质细胞可能存在异常激活，其释放的神经活性物质可能参与偏头痛的发作。然而，神经胶质细胞异常激活的上游信号通路以及它们与神经元、血管之间形成的交互调控网络在偏头痛发病中的具体机制仍有待进一步挖掘。神经胶质细胞可能通过与神经元直接接触或释放神经活性物质，影响神经元的兴奋性和突触传递；同时，它们也可能作用于血管内皮细胞和平滑肌细胞，调节血管的舒缩功能。深入研究这些交互作用机制，将为偏头痛的治疗提供新的靶点和思路[15]。

2.3. 血管因素

2.3.1. 血管舒缩功能异常

早期研究显示偏头痛可能由脑部血管的收缩扩张引起。偏头痛发作之前，颅内血管首先萎缩，使脑血流量降低，从而产生先兆症状；继而血管扩张、脑血流量加大，引起头痛发作[16]。这种血管收缩和扩张的变化被认为是由神经递质和血管活性物质的调节失衡所引起的。

触发因素：一些因素可以触发血管的收缩和扩张，如饮食中的特定成分(如巧克力、红酒等)、环境因素(如强光、噪音等)、情绪压力等[17]。这些触发因素可能通过影响神经系统或直接作用于血管，启动偏头痛的发作过程。

血管收缩期：偏头痛发作早期颅内血管尤其脑膜动脉收缩。这一阶段会使脑血流量降低，造成视觉，感觉或者语言上先兆症状。例如，患者可能出现闪光、暗点、麻木或言语障碍等。

血管扩张阶段：随后，血管扩张，脑血流量增加。这种血管扩张被认为是引起头痛的主要原因。当血管扩张时，会刺激周围的神经末梢，释放出一些可能引起头痛的物质，例如前列腺素和组胺。[18]同时，血管扩张还可能影响脑脊液的循环和压力，进一步加重头痛症状。

在偏头痛发作期间，颅内血管的舒缩功能会发生异常变化，表现为血管可能过度扩张或是处于痉挛状态。这种血管舒缩功能的异常现象，很可能与神经递质、炎症介质以及其他潜在因素共同作用有关[19]。举例而言，在偏头痛发作过程中，5-羟色胺(5-HT)水平的下降扮演着关键角色，这一变化可能引发血管的扩张现象。此外，除了众所周知的血管活性物质外，如 CGRP (环状多肽)等神经肽也发挥着关键作用，它们能够促进血管扩张，从而参与到偏头痛的病理过程中[20]。

研究发现，偏头痛患者的颅内血管对刺激的反应性增加，可能与血管内皮细胞功能障碍、血管平滑肌细胞兴奋性异常等因素有关[21]。

2.3.2. 血流动力学改变

偏头痛患者可能存在特定的脑血流动力学变化，包括局部脑血流量可能的异常增加或减少现象。这些血流动力学变化可能密切相关并影响头痛的发生与进展。现有研究表明，在偏头痛发作期间，大脑中动脉的血液流动速度显著提升，然而与此相对应的是，大脑的整体血流量呈现出减少的趋势。这种血流动力学变化可能引发神经元发生缺血与缺氧状态，进而导致头痛的发生[22]。

脑血流动力学改变可能与血管舒缩功能异常、神经递质失衡等因素有关。例如，5-HT 水平下降可能导致血管扩张，从而引起脑血流量增加；CGRP 等神经肽的释放可能导致血管扩张，从而引起脑血流量增加[23]。

2.4. 神经递质因素

2.4.1. 5-羟色胺

作为神经传导系统的关键角色，它对于揭示偏头痛发病机制具有重要意义。研究发现，在偏头痛发作的前兆阶段，血液中的 5-羟色胺(5-HT)含量显著下降；而当头痛症状开始显现时，5-HT 的浓度则迅速上升。因此，研究揭示了 5-羟色胺(5-HT)水平的变化与偏头痛发作之间存在显著关联[24]。

① 5-HT 与三叉神经血管系统

5-HT 可作用于三叉神经血管系统中的受体，抑制 CGRP 的释放，从而减轻颅内血管扩张和炎症反应。此外，5-HT 还可通过作用于中枢神经系统中的相关受体，调节神经元的兴奋性，减缓偏头痛的发作[25]。然而，5-HT 在三叉神经血管系统与中枢神经系统中调节作用的平衡关系，以及在偏头痛不同阶段如何动态调节，目前尚不清楚。这可能涉及 5-HT 受体亚型的差异表达和功能调节，以及与其他神经递质和神经肽的相互作用。进一步研究这些机制，将有助于深入理解 5-HT 在偏头痛发病中的作用。

② 5-HT 与遗传因素

通过深入研究，发现特定的与 5-羟色胺(5-HT)代谢途径及其信号传导机制相关的基因变异显著提高了个体罹患偏头痛的风险[26]。例如，5-羟色胺转运体基因(SLC6A4)的不同基因型与个体发生偏头痛的风险显著相关。

③ 基因突变

研究揭示, 偏头痛患者的 5-羟色胺(5-HT)代谢呈现出显著异常, 这一现象可能与特定的基因变异、神经递质转运体的功能障碍等多重因素相互作用所致。

2.4.2. 降钙素基因相关肽

CGRP 是一种具有显著血管扩张效应的血管活性肽。在偏头痛发作期间, CGRP 的释放量显著增加, 通过与其特异性受体结合, 引发血管扩张、血浆蛋白渗出以及炎症介质释放等一系列生物学效应, 导致头痛的发生。研究表明, 偏头痛患者体内的 CGRP 水平显著增高, 与三叉神经血管系统的过度激活、神经元兴奋性异常等因素密切相关[27]。

CGRP 是一种具有显著血管扩张效应的血管活性肽。在偏头痛发作期间, CGRP 的释放量显著增加, 通过与其特异性受体结合, 引发血管扩张、血浆蛋白渗出以及炎症介质释放等一系列生物学效应, 导致头痛的发生。研究表明, 偏头痛患者体内的 CGRP 水平显著增高, 与三叉神经血管系统的过度激活、神经元兴奋性异常等因素密切相关[28]。

2.4.3. 其他神经递质

多巴胺、去甲肾上腺素、谷氨酸等神经递质在偏头痛的发病机制中可能扮演着关键角色。

多巴胺不仅能够通过作用于三叉神经血管系统内的特定多巴胺受体, 还能调控血管的扩张与收缩功能, 从而影响整体血液循环和神经传递过程[29]。此外, 多巴胺不仅能够通过作用于中枢神经系统中的多巴胺受体, 调节神经元的兴奋性, 从而在生理和心理活动中发挥关键作用, 而且还与偏头痛的发作机制紧密相关, 其异常调控可能成为理解偏头痛发生和发展的重要线索[30]。研究揭示, 特定多巴胺代谢与信号转导途径中的基因变异显著提升了罹患偏头痛的风险。例如, 多巴胺 D2 受体基因(DRD2)的不同遗传变异形式与个体患偏头痛的风险显著相关。

NE 被认为是一种至关重要的神经元, 其对于控制偏头痛的症状具有不容忽视的影响。根据最新的研究, 当偏头痛出现的时候, 血液中的 NE 浓度会显著增加, 这种增加很可能会影响到偏头痛的症状的传播。

谷氨酸作为中枢神经系统中的主要兴奋性神经递质, 导致头痛的主角之一[31]。在偏头痛发作期间其浓度可能显著提升[32], 这一变化直接促进了神经元兴奋性的增强, 进而触发了偏头痛的发生[33]。

研究发现, 偏头痛患者的这些神经递质水平可能发生改变, 可能与基因变异、神经递质代谢异常等因素有关。

2.5. 心理社会因素

2.5.1. 压力和情绪

压力过大和应激也是紧张型偏头痛的常见使因素[34]。长期的压力和应激可能导致神经系统的功能紊乱, 这些情绪因素可能通过影响神经内分泌系统、免疫系统等, 导致偏头痛的发作[35]。

当今社会, 焦虑、抑郁等心理问题普遍存在, 这些问题在偏头痛发病过程中肯定也有一定影响, 偏头痛通常与升高的抑郁症状共病[36]。研究揭示, 偏头痛患者中存在显著的焦虑与抑郁高发现象。焦虑和抑郁情绪, 通过调节神经系统功能, 显著加重了偏头痛的症状[37]。心理干预, 包括认知行为疗法和放松训练等方法, 已被证实对缓解偏头痛症状具有显著的帮助效果。

2.5.2. 睡眠障碍

睡眠不足、睡眠质量不佳或存在睡眠障碍, 显著增加了偏头痛发作的风险[38]。研究揭示, 睡眠障碍不仅可能导致神经元兴奋性的提升和神经递质的失衡, 还可能通过这些生理机制间接引发偏头痛的发生。

除了干扰正常的生理功能，睡眠障碍还能显著影响患者的情绪状态，加剧偏头痛的症状。提升睡眠质量对于预防与治疗偏头痛具有显著益处[39]。

2.6. 内分泌因素

偏头痛影响着世界 15%~18%的人口，女性是男性的 3 倍。

2.6.1. 雌激素

研究显示女性偏头痛病人随月经周期改变其症状亦随之改变，呈现较多症状及范围[40]。月经前期及月经期雌激素水平降低可加重偏头痛的发作频率及程度；但排卵期雌激素水平增高可使偏头痛的发作次数及程度降低[41]。

2.6.2. 孕激素

孕激素可以帮助我们理解偏头痛的发病机制，研究表明，在怀孕和哺乳期间，女性患有偏头痛的风险会降低。这可能与孕激素水平升高有关。

3. 偏头痛的研究展望

3.1. 深入研究发病机制

虽然目前我们对偏头痛的发病机制有了一定的了解，但仍有许多未知领域没有探索。未来的研究将更加全面地揭示偏头痛的形成原因，其中可能涉及到多种不同的生物过程，如神经血液循环、脑部、脊髓、肌肉、脑脊液、免疫、免疫、内分泌、免疫、精神、社会、营养、药物、环境等。例如说偏头痛的慢性化与脑脊液中髓系细胞上表达的可溶性触发受体水平的升高有关[21]。经由深入的探索，我们可以更加清楚地了解偏头痛的起源及其演变，从而给出一系列全面的、科学的、准确的诊断与治疗建议。

3.2. 开发新的治疗方法，加强预防措施

尽管目前的偏头痛治疗手段已取得一定的成功，但它们也存在一些缺陷。比如，传统的药物治疗往往伴随着副作用，而且其他的非药物治疗也无法达到预期的结果。为此，未来的研究应该着重于探索更先进的治疗手段，比如基因、干细胞和神经调节技术。这些新的治疗方法或许具有更好的疗效和更少的副作用。

预防是治疗的关键，未来的研究应该更加注重偏头痛的预防，从饮食习惯、生活规律、心理支持等方面入手，改善患者的生活质量。

4. 结论

偏头痛是一种临床常见的复杂神经系统疾病，其发病率、致残率逐年升高，给患者和社会带来沉重负担。目前偏头痛预防及发作期治疗均不理想，与偏头痛发病机制不清密切相关，故探讨偏头痛发病机制具有重要的临床意义[15]。通过深入研究，有助于我们更好地理解偏头痛的发生发展过程，为偏头痛的诊断和治疗提供新的思路和方法。综上所述，治疗偏头痛的药物治疗已经取得了一定的成果，但是由于技术的局限性，这些治疗还是相当落后的。因此，未来的治疗应该着重于探索新的治疗技术，并且采取积极的预防措施，以期能够改善偏头痛的症状，并让其能够获得良好的治疗。

参考文献

- [1] 叶深琼, 王相明, 张月辉. 偏头痛发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(6): 1086-1091.

- [2] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators (2015) Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived with Disability for 301 Acute and Chronic Diseases and Injuries in 188 Countries, 1990-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, **386**, 743-800.
- [3] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) (2018) The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition. *Cephalalgia*, **38**, 1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>
- [4] 王萌萌, 于晓华, 耿炜, 等. 疏肝调神针法对偏头痛大鼠行为学及血中相神肽、炎性物质表达的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(6): 375-379.
- [5] Neuhauser, H.K., von Brevern, M., Radtke, A., Lezius, F., Feldmann, M., Ziese, T., *et al.* (2005) Epidemiology of Vestibular Vertigo: A Neurologic Survey of the General Population. *Neurology*, **65**, 898-904. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000175987.59991.3d>
- [6] Techlo, T.R., Rasmussen, A.H., Møller, P.L., Böttcher, M., Winther, S., Davidsson, O.B., *et al.* (2020) Familial Analysis Reveals Rare Risk Variants for Migraine in Regulatory Regions. *neurogenetics*, **21**, 149-157. <https://doi.org/10.1007/s10048-020-00606-5>
- [7] Ashina, M., Hansen, J.M., á Dunga, B.O. and Olesen, J. (2017) Human Models of Migraine—Short-Term Pain for Long-Term Gain. *Nature Reviews Neurology*, **13**, 713-724. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.137>
- [8] Richter, F., Mikulik, O., Ebersberger, A. and Schaible, H. (2005) Noradrenergic Agonists and Antagonists Influence Migration of Cortical Spreading Depression in Rat—A Possible Mechanism of Migraine Prophylaxis and Prevention of Postischemic Neuronal Damage. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **25**, 1225-1235. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9600120>
- [9] Long, T., He, W., Pan, Q., Zhang, S., Zhang, D., Qin, G., *et al.* (2020) Microglia P2X4R-BDNF Signalling Contributes to Central Sensitization in a Recurrent Nitroglycerin-Induced Chronic Migraine Model. *The Journal of Headache and Pain*, **21**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1070-4>
- [10] Vila-Pueyo, M., Gliga, O., Gallardo, V.J. and Pozo-Rosich, P. (2023) The Role of Glial Cells in Different Phases of Migraine: Lessons from Preclinical Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 12553. <https://doi.org/10.3390/ijms241612553>
- [11] Yuasa, G.H., Costa, N.L.V.K., Lopes, R.V., Baggio, D.F., Rae, G.A. and Chichorro, J.G. (2022) Role of Endothelin in the Pathophysiology of Migraine: A New View on an Old Player. *Neuropeptides*, **96**, Article ID: 102286. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2022.102286>
- [12] Antonova, M., Wienecke, T., Olesen, J. and Ashina, M. (2012) Prostaglandin E₂ Induces Immediate Migraine-Like Attack in Migraine Patients without Aura. *Cephalalgia*, **32**, 822-833. <https://doi.org/10.1177/0333102412451360>
- [13] Wang, F., Wang, J., Cao, Y. and Xu, Z. (2020) Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors for the Prevention of Migraine and Vestibular Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Regional Anesthesia & Pain Medicine*, **45**, 323-330. <https://doi.org/10.1136/rapm-2019-101207>
- [14] Edvinsson, L., Haanes, K.A., Warfvinge, K. and Krause, D.N. (2018) CGRP as the Target of New Migraine Therapies—Successful Translation from Bench to Clinic. *Nature Reviews Neurology*, **14**, 338-350. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0003-1>
- [15] 林尧, 董红娟, 肖哲曼. 癫痫与偏头痛共病研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13(4): 190-192.
- [16] Steiner, T.J., Stovner, L.J., Vos, T., Jensen, R. and Katsarava, Z. (2018) Migraine Is First Cause of Disability in under 50s: Will Health Politicians Now Take Notice? *The Journal of Headache and Pain*, **19**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s10194-018-0846-2>
- [17] Kalkman, D.N., Couturier, E.G.M., El Bouziani, A., Dahdal, J., Neefs, J., Woudstra, J., *et al.* (2023) Migraine and Cardiovascular Disease: What Cardiologists Should Know. *European Heart Journal*, **44**, 2815-2828. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad363>
- [18] Goadsby, P.J., Lipton, R.B. and Ferrari, M.D. (2002) Migraine—Current Understanding and Treatment. *New England Journal of Medicine*, **346**, 257-270. <https://doi.org/10.1056/nejmra010917>
- [19] Olesen, J., Boussier, M., Diener, H., Dodick, D., First, M., Goadsby, P., *et al.* (2006) New Appendix Criteria Open for a Broader Concept of Chronic Migraine. *Cephalalgia*, **26**, 742-746. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2006.01172.x>
- [20] Stovner, L.J., Nichols, E., Steiner, T.J., Abd-Allah, F., Abdelalim, A., Al-Raddadi, R.M., *et al.* (2018) Global, Regional, and National Burden of Migraine and Tension-Type Headache, 1990-2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, **17**, 954-976. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30322-3)
- [21] Hoffmann, J., Jansen-Olesen, I. and Ashina, M. (2016) Pathophysiology of Migraine—Role of Inflammatory Mediators. *Danish Medical Journal*, **63**, B5164.
- [22] Verdonck, K., Mariman, R., Hermans, E., *et al.* (2018) Migraine Chronification Is Associated with Increased Levels of Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 1 in Cerebrospinal Fluid. *Journal of Headache and Pain*, **19**, 84.

- [23] Seng, E.K., Hill, J., Reeder, A.K., Visvanathan, P., Wells, R.E., Lipton, R.B., *et al.* (2024) Feasibility, Acceptability, and Fidelity of Remote-Delivered Abbreviated Mindfulness-Based Cognitive Therapy Interventions for Patients with Migraine and Depressive Symptoms. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. <https://doi.org/10.1111/head.14857>
- [24] de Vries Lentsch, S., van der Arend, B.W.H., de Boer, I., van Zwet, E.W., MaassenVanDenBrink, A. and Terwindt, G.M. (2023) Depression and Treatment with Anti-Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) (Ligand or Receptor) Antibodies for Migraine. *European Journal of Neurology*, **31**, e16106. <https://doi.org/10.1111/ene.16106>
- [25] Karatas, H., Erdener, S.E., Gursoy-Ozdemir, Y., Lule, S., Eren-Koçak, E., Sen, Z.D., *et al.* (2013) Spreading Depression Triggers Headache by Activating Neuronal Panx1 Channels. *Science*, **339**, 1092-1095. <https://doi.org/10.1126/science.1231897>
- [26] Nosedá, R. and Burstein, R. (2019) Migraine Pathophysiology: Anatomy of the Trigemino-vascular Pathway and Associated Neuro-Transmitters and Neuropeptides. *Pain*, **160**, 3-13.
- [27] Burstein, R. and Nosedá, R. (2017) Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *Journal of Neuroscience*, **37**, 6191-6199.
- [28] Tuka, B. and Juhasz, G. (2020) Genetics of Migraine: A Complex Disorder with Heterogeneous Clinical Manifestations. *FEBS Journal*, **287**, 236-254.
- [29] Chasman, D.I., Schürks, M., Anttila, V., de Vries, B., Schminke, U., Launer, L.J., *et al.* (2011) Genome-wide Association Study Reveals Three Susceptibility Loci for Common Migraine in the General Population. *Nature Genetics*, **43**, 695-698. <https://doi.org/10.1038/ng.856>
- [30] Anttila, V., Winsvold, B.S., Gormley, P., Kurth, T., Bettella, F., McMahon, G., *et al.* (2013) Genome-Wide Meta-Analysis Identifies New Susceptibility Loci for Migraine. *Nature Genetics*, **45**, 912-917. <https://doi.org/10.1038/ng.2676>
- [31] Gormley, P., Anttila, V., Winsvold, B.S., Palta, P., Esko, T., Pers, T.H., *et al.* (2016) Meta-Analysis of 375,000 Individuals Identifies 38 Susceptibility Loci for Migraine. *Nature Genetics*, **48**, 856-866. <https://doi.org/10.1038/ng.3598>
- [32] Ferrari, M.D., Haan, J., van den Maagdenberg, A.M., *et al.* (2015) Genome-Wide Association Analysis in Migraine Implicates Role of Glutamate and Potassium Channels. *PLOS Genetics*, **11**, e1005628.
- [33] Zhang, X., Wang, W., Bai, X., Zhang, Y., Yuan, Z., Tang, H., *et al.* (2023) Changes in γ -Aminobutyric Acid and Glutamate/Glutamine Levels in the Right Thalamus of Patients with Episodic and Chronic Migraine: A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, **63**, 104-113. <https://doi.org/10.1111/head.14449>
- [34] Gasparini, C.F., Smith, R.A. and Griffiths, L.R. (2016) Genetic Insights into Migraine and Glutamate: A Protagonist Driving the Headache. *Journal of the Neurological Sciences*, **367**, 258-268. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.06.016>
- [35] Barbanti, P., Aurilia, C., Egeo, G., Fofi, L., Guadagni, F. and Ferroni, P. (2020) Dopaminergic Symptoms in Migraine: A Cross-Sectional Study on 1148 Consecutive Headache Center-Based Patients. *Cephalalgia*, **40**, 1168-1176. <https://doi.org/10.1177/0333102420929023>
- [36] Ghosh, J., Pradhan, S. and Mittal, B. (2012) Identification of a Novel ANKK1 and Other Dopaminergic (DRD2 and DBH) Gene Variants in Migraine Susceptibility. *NeuroMolecular Medicine*, **15**, 61-73. <https://doi.org/10.1007/s12017-012-8195-9>
- [37] Krause, D.N., Warfvinge, K., Haanes, K.A. and Edvinsson, L. (2021) Hormonal Influences in Migraine—Interactions of Oestrogen, Oxytocin and CGRP. *Nature Reviews Neurology*, **17**, 621-633. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00544-2>
- [38] Tiseo, C., Vacca, A., Felbush, A., Filimonova, T., Gai, A., Glazyrina, T., *et al.* (2020) Migraine and Sleep Disorders: A Systematic Review. *The Journal of Headache and Pain*, **21**, Article No. 126. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01192-5>
- [39] Ferini-Strambi, L., Galbiati, A. and Combi, R. (2019) Sleep Disorder-Related Headaches. *Neurological Sciences*, **40**, 107-113. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03837-z>
- [40] Raffaelli, B., Storch, E., Overeem, L.H., Terhart, M., Fitzek, M.P., Lange, K.S., *et al.* (2023) Sex Hormones and Calcitonin Gene-Related Peptide in Women with Migraine: A Cross-Sectional, Matched Cohort Study. *Neurology*, **100**, e1825-e1835. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000207114>
- [41] Nappi, R., Tiranini, L., Sacco, S., De Matteis, E., De Icco, R. and Tassorelli, C. (2022) Role of Estrogens in Menstrual Migraine. *Cells*, **11**, Article 1355. <https://doi.org/10.3390/cells11081355>