

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

A MIGRÉN KÓRFOLYAMATÁNAK VIZSGÁLATA



Dr. Tajti János

**SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
NEUROLÓGIAI KLINIKA**

2015

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE.....	4
1. BEVEZETÉS.....	7
2. CÉLKITŰZÉSEK.....	7
3. A CÉLKITŰZÉSEK IRÁNYÁBA VÉGZETT MUNKA	8
3.1. NEUROPEPTID ÉS RECEPTOR MRNS MEGOSZLÁSÁNAK VIZSGÁLATA A HUMÁN GANGLION TRIGEMINALE- BAN (TRIG)	8
3.1.1. Háttér	8
3.1.2. Anyag és módszer	9
3.1.3. Eredmények	9
3.1.4. Megfigyeléseink jelentősége	10
3.2. NEUROPEPTID ÉS MRNS MEGOSZLÁS VIZSGÁLATA PATKÁNY GANGLION TRIGEMINALE (TRIG) SZERVKULTÚRÁJÁBAN. A MIGRÉN KRONICIZÁLÓDÁSÁNAK MAGYARÁZATA	11
3.2.1. Háttér	11
3.2.2. Anyag és módszer	11
3.2.3. Eredmények	11
3.2.4. Megfigyeléseink jelentősége	12
3.3. NEUROPEPTID ÉS RECEPTOR MRNS MEGOSZLÁSÁNAK VIZSGÁLATA A HUMÁN GANGLION CERVICALE SUPERIUS-BAN (SCG)	13
3.3.1. Háttér	13
3.3.2. Anyag és módszer	13
3.3.3. Eredmények	13
3.3.4. Megfigyeléseink jelentősége	14
3.4. NEUROPEPTID ÉS RECEPTOR MRNS MEGOSZLÁSÁNAK VIZSGÁLATA HUMÁN GANGLION SPHENOPALATINUM-BAN (SPG) ÉS HUMÁN GANGLION OTICUMBAN. A MIGRÉNES BETEGEK FEJFÁJÁSROHAMA SORÁN TAPASZTALT PARASYMPATHICUS RENDSZERI AKTIVÁCIÓ MAGYARÁZATA	14
3.4.1. Háttér	14
3.4.2. Anyag és módszer	15
3.4.3. Eredmények	15
3.4.4. Megfigyeléseink jelentősége	16
3.5. NEUROPEPTID MEGOSZLÁS VIZSGÁLATA A HUMÁN TRIGEMINO-CERVICALIS KOMPLEXBEN (TCC)	17
3.5.1. Háttér	17
3.5.2. Anyag és módszer	17
3.5.3. Eredmények	17
3.5.4. Megfigyeléseink jelentősége	18
3.6. NEUROPEPTID MEGOSZLÁS VIZSGÁLATA A HUMÁN AGYTÖRZS EGYES MAGCSOPORTJAIBAN („MIGRÉN GENERÁTOR-MODULÁTOR”), A RAPHE MAGCSOPORTBAN (NR), A LOCUS CERULEUSBAN (LC) ÉS A PERIAQUEDUCTALIS SZÜRKEÁLLOMÁNYBAN (PAG)	18
3.6.1. Háttér	18
3.6.2. Anyag és módszer	19
3.6.3. Eredmények	19
3.6.4. Megfigyeléseink jelentősége	19
3.7. KLINIKAILAG KÖNNYEN ELÉRHETŐ, A MIGRÉNES BETEGEK CEREBRÁLIS HIPEREXCITABILITÁSÁT TÜKRÖZŐ BIOMARKEREK (NYÁLBAN LÉVŐ AMINOSAVAK) MEGHATÁROZÁSA	20
3.7.1. Háttér	20
3.7.2. Anyag és módszer	20
3.7.3. Eredmények	21
3.7.4. Megfigyeléseink jelentősége	21
3.8. AZ EIKOZANOID SZINTÉZIS VIZSGÁLATA FÁJDALOMMENTES PERIÓDUSBAN LÉVŐ MIGRÉNES NŐK VÉRLEMEZKÉIBEN	21
3.8.1. Háttér	21
3.8.2. Anyag és módszer	21
3.8.3. Eredmények	22
3.8.4. Megfigyeléseink jelentősége	22
3.9. AURA NÉLKÜLI MIGRÉNES BETEGEK TÉRBELI KONTRASZTÉRZÉKENYSÉGE	23
3.9.1. Háttér	23
3.9.2. Anyag és módszer	23

3.9.3.	<i>Eredmények</i>	23
3.9.4.	<i>Megfigyeléseink jelentősége</i>	24
3.10.	A HIPOFÍZIS ADENILÁT-CIKLÁZ AKTIVÁLÓ POLIPEPTID (PACAP) CENTRÁLIS ÉS PERIFÉRIÁS IMMUNREAKTIVITÁS VÁLTOZÁSA A TRIGEMINO-VASCULARIS RENDSZER KÉMIAI ÉS ELEKTROMOS INGERLÉSE SORÁN PATKÁNYBAN	25
3.10.1.	<i>Háttér</i>	25
3.10.2.	<i>Anyag és módszer</i>	25
3.10.3.	<i>Eredmények</i>	25
3.10.4.	<i>Megfigyeléseink jelentősége</i>	25
3.11.	A MIGRÉNES BETEGEK VÉRPLAZMÁJÁBAN A HIPOFÍZIS ADENILÁT-CIKLÁZ AKTIVÁLÓ POLIPEPTID-38- IMMUNREAKTIVITÁS (PACAP-38-IR) VÁLTOZÁSA A MIGRÉNES ROHAMBAN ÉS A FEJFÁJÁSMENTES IDŐSZAKBAN 26	
3.11.1.	<i>Háttér</i>	26
3.11.2.	<i>Anyag és módszer</i>	26
3.11.3.	<i>Eredmények</i>	26
3.11.4.	<i>Megfigyeléseink jelentősége</i>	27
4.	ÖSSZEGZÉS (ÚJ EREDMÉNYEK, MEGÁLLAPÍTÁSOK)	28
5.	IRODALOMJEGYZÉK	30
	AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA	39
	TUDOMÁNYOS ÉS OKTATÁSI MUNKÁSSÁG ÖSSZEFOGLALÁSA	41
	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	43

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

a.: artéria
 AA: arachidonsav
 Ach: acetilkolin
 ADP: adenzin-difoszfát
 ANOVA: variancianálízis
 ATP: adenzin-trifoszfát
 Arg: arginin
 ASA: acetilszalicilsav
 BA: arteria basilaris
 BK: bradykinin
 BOLD: vér oxigén-szint függő
 bp: bázispár
 BVR: biliverdin reduktáz
 C1, C2: cervicalis gerincvelői 1-2 szegmentum
 Ca⁺⁺: kalcium ion
 cAMP: ciklikus adenzin-monofoszfát
 CGRP: calcitonin génnel-rokon peptid
 CGRP-R: CGRP receptor
 CLR: calcitonin receptor-szerű receptor
 CO: szénmonoxid
 C-PON: neuropeptid Y C-terminális flanking peptidje
 CSD: tovaterjedő kérgi gátlás
 CSF: agy-gerincvelői folyadék
 DNS: deoxiribonukleinsav
 DPM: bomlás per perc
 DRG: hátsó gyöki ganglion
 EAA: excitátoros aminosav
 ERK1/2: extracelluláris szignál-szabályzott kináz 1 és 2
 FHM: familiáris hemiplégiás migrén
 fMRI: funkcionális mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálat
 Glu: glutaminsav
 Gly: glycin
 GABA: γ-amino-vajsav
 GHRH: növekedési hormon felszabadító hormon
 GON: nervus occipitalis major
 GS: glutamin szintetáz
 H⁺: hidrogén ion
 5-HT: 5-hydroxy-triptamin
 12-HHT: 12-hydroxy-heptadekatriénsav
 HETE: hydroxy-eikozatetraénsav
 HO: hem-oxigenáz
 HO-1: hem-oxigenáz-1
 HO-2: hem-oxigenáz-2
 HPETE: hydroperoxy-eikozatetraénsav
 HPLC: magasnyomású folyadékkromatográfia
 HRQoL: egészséggel kapcsolatos életminőség
 IHS: International Headache Society, Nemzetközi Fejfájás Társaság
 IL: interleukin
 ip.: intraperitoneális
 ir: immunreaktivitás/immunreaktív
 iv.: intravénás
 K⁺: kálium ion
 KIR: központi idegrendszer
 LC: locus ceruleus
 LO: lipoxigenáz
 m.: musculus
 MAPK: mitogén-aktivált protein kináz
 MEK: MAPK/ERK kináz

MRA: mágneses rezonanciás angiographia
 mRNS: hírvivő ribonukleinsav
 MRS: mágneses rezonanciás spectroscopia
 MS: tömegspektrometria
 n.: nervus
 NA: noradrenalin
 NKA: neurokinin A
 NK-1: neurokinin-1
 NMDA: N-Methyl-D-Aspartat
 NO: nitrogén-monoxid
 NOS: nitrogén-oxid-szintetáz
 NPY: neuropeptid Y
 NPY Y₁: neuropeptid Y Y₁ receptor
 NPY Y₂: neuropeptid Y Y₂ receptor
 NR: raphe magcsoport
 NRM: nucleus raphe magnus
 NTG: nitroglycerin
 OBOT-A: onabotulinumtoxin-A
 PAC₁: PACAP receptor1
 PACAP: hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid
 PAG: periaqueductalis szürkeállomány
 pERK1/2: foszforilált extracelluláris szignál-szabályzott kináz 1 és 2
 PET: pozitron emissziós tomográfia
 PGD₂: prosztaglandin D₂
 PGE₂: prosztaglandin E₂
 PGF₂: prosztaglandin F₂
 PGF_{2α}: prosztaglandin F_{2α}
 PGG₂: prosztaglandin G₂-endoperoxid
 PGH₂: prosztaglandin H₂-endoperoxid
 PGHS: prosztaglandin-H szintáz
 PGI₂: prosztaciklin
 pH: pondus Hydrogenii, hidrogénion-kitevő, kémhatás
 PHI: peptid histidin isoleucin
 PHM: peptid histidin metionin
 pro-CT: pro-calcitonin
 qPCR: kvantitatív polimeráz láncreakció
 rCBF: regionális agyi vérátáramlás
 RAMP1: receptor aktivitást befolyásoló protein1
 RCP: receptor komponens protein
 RIA: radioimmunoassay
 RP-HPLC: reverz fázisú-magasnyomású folyadékkromatográfia
 RT-PCR: reverz transzkriptáz-polimeráz láncreakció
 SCG: ganglion cervicale superius
 S.D.: standard deviáció
 S.E.: standard error
 S.E.M.: standard error of the mean, az átlag és az átlag szórása
 Ser: szerin
 SF: térbeli frekvencia
 SGC: satellita glia sejt
 SP: P-anyag
 SPG: ganglion sphenopalatinum
 SSN: nucleus salivatorius superior
 SSS: sinus sagittalis superior
 TCC: trigemino-cervicalis komplex
 TF: időbeli frekvencia
 TH: tyrozin hydroxyláz
 TNC: caudalis trigeminális magcsoport
 TNF-α: tumor nekrozis faktor-α
 TRIG: ganglion trigeminale
 TxA₂: thromboxan A₂

TxB₂: thromboxan B₂
Tyr: tyrozin
VEP: vizuális kiváltott válasz
VMAT: vesicula monoamin transzporter
VR₁: vanilloid receptor1
VIP: vasoactiv intestinalis polipeptid
VPAC₁: VIP₁ vagy PACAP₂ receptor
VPAC₂: VIP₂ vagy PACAP₃ receptor
WDR: wide dynamic range, széles dinamikájú tartomány

1. BEVEZETÉS

A klinikai és a kutató munka hatékonyságának növelése céljából a Nemzetközi Fejfájás Társaság (International Headache Society, IHS) a fejfájásokat rendszerbe foglalta. Ez alapján a migrén az önálló fejfájások csoportjába tartozik, melyet a jellegzetesen féloldali, lüktető fejfájás és az azt kísérő klinikai tünetek határoznak meg. A fejfájás rohamokban jelentkezik, a közepesen erőstől a nagyon erősig terjedő intenzitású fájdalommal jellemezhető, mely 4-72 órán tart. Rendszerint féloldali görcsös, lüktető, melyet fénykerülés, hangkerülés, hányinger, hányás, szédülésérzés és allodynia kísér. Az allodynia olyan érzészavar, melynek során a nem fájdalmas stimulusra is fájdalmat jelez a beteg. Az aurával járó forma esetében a fejfájást átmeneti, fokális neurológiai góctünetek vezetik be (Headache Classification Committee of the International Headache Society 2013). Epidemiológiai felmérések szerint a férfiakban 6-10%, a nőkben 17-25% a migrén prevalenciája (Victor et al. 2010, Smitherman et al. 2013). Globális, 2010-ben végzett felmérés szerint a hetedik leggyakoribb megbetegedés, mely egészségkárosodást okoz (Headache Classification Committee of the International Headache Society 2013). Jelentős társadalmi-gazdasági következményei vannak, hiszen csak az Európai Unióban több, mint 27 milliárd eurót fordítanak évente a kezelésére, és évente 19.5 nap/fő a kiesett vagy csökkent hatékonysággal ledolgozott munkanapok száma (Gerth et al. 2001, Olesen et al. 2012). A migrén pathomechanizmusa teljességében nem ismert, bár az elmúlt két évtized kutatási eredményei jelentős ismeretekkel gazdagították tudásunkat. A modern molekuláris és funkcionális vizsgálatok eredményei a korábbi vascularis (Willis 1664; Wolff 1938; Graham and Wolff 1938; Ray and Wolff 1940; Sacks 1992; Prusinski 1993) és neurogén (Liveing 1873; Gowers 1888) elméletek közötti merev határokat feloldották és új, közös neurovascularis szemléletmód kialakítását eredményezték (Pietrobon and Striessnig 2003; Goadsby 2005/a, Edvinsson and Uddman 2005; Ho et al. 2010; Edvinsson et al. 2012; Pietrobon and Moskowitz 2013).

2. CÉLKITŰZÉSEK

Célkitűzéseink a migrén kórfolyamatának feltárására irányultak. Azon nemzetközi klinikai és kísérletes gondolatkörhöz csatlakoztunk, mely a trigemino-vascularis rendszer aktivitását, szenzitizációját, a neuropeptidek szerepét és az agyi hiperexcitabilitást a migrén pathomechanizmusában lehetséges tényezőknek tekintette. Ezen hipotézisek további vizsgálatára a következő célokat tűztük ki:

2.1. Spontán migrénes rohamban észlelt, de korábban humánban fel nem tárt neuropeptid, receptor és receptor hírvivő ribonukleinsav (mRNS) megjelenésének vizsgálata a trigemino-vascularis rendszerben: a cranio-cervicalis ganglionokban [szensoros: ganglion trigeminale (TRIG); parasympathicus: ganglion sphenopalatinum (SPG), ganglion oticum; és sympathicus: ganglion cervicale superius (SCG)]; a trigemino-cervicalis komplexben (TCC) és a „migrén generátor-modulátorokban”.

Megvalósítás: 3.1.; 3.3.; 3.4.; 3.5.; 3.6. fejezetek.

2.2. Magyarázatot találni, modellt létrehozni a migrén kronicizálódásának a folyamatára.

Megvalósítás: 3.2. fejezet.

2.3. Választ kerestünk a migrénes betegek fejfájásrohamja során tapasztalt parasympathicus aktivációnak a hátterére.

Megvalósítás: 3.4. fejezet.

2.4. Klinikailag könnyen elérhető, a migrénes betegek corticalis hyperexcitabilitását tükröző biomarker meghatározása.

Megvalósítás: 3.7. fejezet.

2.5. Adatokat szolgáltatni a migrénes páciens vérlemezkéiben az eikozanoidok szintéziséről.

Megvalósítás: 3.8. fejezet.

2.6. Az aura nélküli migrénes betegek térbeli kontrasztérzékenységének meghatározása.

Megvalósítás: 3.9. fejezet.

2.7. Magyarázatot adni a migrénes betegekben a hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) intravénás (iv.) adását követően kialakult migrénes rosszullét mechanizmusára.

Megvalósítás: 3.10. fejezet.

2.8. Követni a migrénes betegek vérplazmájában a PACAP-38 koncentráció változását a migrénes roham alatt és a fejfájásmentes periódusban.

Megvalósítás: 3.11. fejezet.

3. A CÉLKITŰZÉSEK IRÁNYÁBA VÉGZETT MUNKA

3.1. Neuropeptid és receptor mRNS megoszlásának vizsgálata a humán ganglion trigeminale-ban (TRIG)

3.1.1. Háttér

Ismert volt az a tény, hogy a trigeminus neuralgiában szenvedő betegekben a TRIG elektromos koagulációját követően (Goadsby et al. 1988), valamint spontán migrénes rohamban megnőtt a cranialis vénás kiáramlásban, a vérplazmában a CGRP koncentrációja

(Goadsby et al. 1990). Moskowitz megalkotta a trigemino-vascularis elméletet, mely mintegy hidat képzett a cerebrális dura mater, a meningeális vasculatura, valamint az agytörzs között (Buzzi and Moskowitz 1992). A trigemino-vascularis rendszer meghatározó eleme a TRIG. A TRIG-ban elhelyezkedő elsődleges érző neuronok (pseudounipoláris) perifériás ágai látják el a durát, a meningeális vasculaturát. A centrális ágrendszer a másodlagos átkapcsoló érző neuronokkal szinaptizál a TCC-ben, mely magába foglalja a cervicalis gerincvelői 1-2 szegmentumok (C1-C2) hátsó szarvi régióit és a caudalis trigeminális magcsoport (TNC) ide lehúzódnó egységeit. Az információ innen a thalamusba, majd a szomatoszenzoros agykéregbe jut (Buzzi and Moskowitz 1992). Mindezen ismeretek ellenére, humánban kevés adattal rendelkezünk. Ezért célul tűztük ki, hogy a humán TRIG-ban megvizsgáljuk a trigemino-vascularis rendszer aktivációja során megjelent neuropeptidek és azok receptor mRNS megoszlását (Tajti et al. 1999/a; Hou et al. 2002, Hou et al. 2003/a; Uddman et al. 2004; Eftekhari et al. 2010).

3.1.2. Anyag és módszer

Vizsgálataink során post-mortem humán TRIG-ból készült preparátumokon immunhisztokémiai, *in situ* hibridizáció és reverz transzkriptáz-polimeráz láncreakció (RT-PCR) technikákat alkalmaztunk.

3.1.3. Eredmények

A TRIG-ban a neuropeptidek és a receptor mRNS előfordulása.

3.1.3.1. Immunhisztokémia

A CGRP immunreaktív (-ir) neuronok magas számban (40%) fordultak elő a TRIG mindegyik metszetében és homogénen oszlottak el az egész ganglionban. Kisebb számban mutattak a neuronok P-anyag (SP) (18%), nitrogén-oxid-szintetáz (NOS) (15%) és PACAP (20%)-ir-t. Többségében a CGRP- és a SP-ir sejtestek kis- és közepes méretűek voltak. A ganglionban a neuropeptid Y C-terminális flanking peptidje (C-PON)-ir neuronokat nem lehetett megfigyelni. A neuronok 44%-a 5-hydroxy-triptamin_{1D} (5-HT_{1D}) receptor-ir, 40%-a 5-HT_{1B} receptor-ir-t adott. Az 5-HT_{1D} receptor-ir sejtek 86%-a közepes, 9%-a nagy és 5%-a kicsiny méretű volt. A neuronok kis száma mutatott vanilloid receptor₁ (VR₁)-ir-t (16%-a a teljes sejtestek számnak). A neuronok 70%-a nociceptin-ir volt. A nociceptin-ir sejtek 78%-a közepes (30-60 μm), 14%-a kicsiny (<30 μm) és 8%-a nagyméretű (>60 μm) neuron volt. A sejtestek 60%-a hem-oxigenáz-2 (HO-2) és 40%-a biliverdin reduktáz (BVR)-ir-t mutatott. A hem-oxigenáz-1 (HO-1) igen gyenge reakciót adott. A HO-2-ir, valamint a BVR-ir sejtek 78%-a közepes nagyságú volt (30-60 μm). A perikarionban látható volt a narancssárga, autofluoreszcenciát adó lipofukszin jelenléte, mely jellemző a felnőtt humán idegszövetre és

az életkor előrehaladtával egyre több sejtben jelenik meg. Kettős immunfestés alapján megállapítottuk, hogy igen kevés CGRP-ir neuron (kevesebb, mint 5%) mutatott NOS pozitivitást. Továbbá a CGRP-ir neuronok 89%-a 5-HT_{1D} receptor-ir-t és 65%-a 5-HT_{1B} receptor-ir-t mutatott. A legtöbb 5-HT_{1D} receptor-ir (95%) és 5-HT_{1B} receptor-ir (94%) neuronok SP-ir-t is mutattak, és 83%-a az 5-HT_{1D} receptor-ir és 86%-a az 5-HT_{1B} receptor-ir sejteknek NOS enzimet is tartalmazott. A neuronok 16%-a VR₁-ir-t mutatott. A VR₁-ir sejtek 10%-a CGRP-ir, 8%-a SP-ir és 5%-a NOS-ir volt. Kettős immunreakciók eredményei szerint a nociceptin-ir neuronok 61%-a CGRP, 54%-a SP, 50%-a NOS és 68%-a PACAP ko-lokalizációt mutatott. A HO-2-ir neuronok 40%-a CGRP-del ko-lokalizált, míg a BVR-ir sejtek 30%-a ko-lokalizálódott CGRP-del.

3.1.3.2. *In situ* hibridizáció

A TRIG sejtjeinek nagy hányadában, különösen a cytoplazmában volt megfigyelhető a CGRP mRNS jelenléte. Ezen sejtek kicsiny és közepes nagyságúak voltak és a neuronok egyharmadát képezték.

3.1.3.3. Receptor mRNS analízis RT-PCR-val (agaróz gél elektroforézis)

A PCR produktum gél elektroforézise egyetlen csíkot adott a várt régióban. Semmiféle jelet nem tapasztaltunk a negatív kontrollnál. A szekvencia analízis kimutatta, hogy nincs különbség a publikált szekvenciák között. Ezek alapján demonstráltuk humán neuropeptid Y Y₁ receptor (NPY Y₁) (563 bázispár, bp), vasoactiv intestinalis polipeptid1 (VIP₁) (269 bp), CGRP₁ (339 bp), neuropeptid Y Y₂ receptor (NPY Y₂) (718 bp), VR₁ (504 bp) és nociceptin (520 bp) receptor mRNS jelenlétét az összes tanulmányozott humán TRIG-ban.

3.1.4. Megfigyeléseink jelentősége

- Kimutattuk humán TRIG-ban a CGRP megoszlását és a CGRP receptorok (CGRP-R) jelenlétét. Megfigyeléseink esélyt jelentenek az új típusú migrén ellenes gyógyszerek (CGRP-R antagonisták, CGRP elleni antitest és CGRP-R elleni antitest) intraganglionaris hatására (Bigal et al. 2014; Vécsei et al. 2014/a; Vécsei et al. 2015/a, Edvinsson 2015; Tajti et al. 2015/a). Továbbá magyarázatul szolgálhatnak eredményeink arra, hogy a gepántok (CGRP-R antagonisták) a migrén rohamellenes hatásukat miként tudják a központi idegrendszeren kívül, így a TRIG-ban elhelyezkedő receptorokon hatva kifejteni (Ho et al. 2010; Eftekhari et al 2015; Edvinsson 2015).
- Felhívtuk a figyelmet, hogy a PACAP humánban fellelhető a szenzoros TRIG-ban, a neuronok mintegy 20%-a mutatott PACAP-ir-t. Ekkor még csak feltételeztük, hogy a PACAP szerepet játszik a trigemino-vascularis rendszer aktivitásában. Ezt későbbi vizsgálataink igazolták (Markovics et al. 2012; Tuka et al. 2012; Tuka et al. 2013). Jelenleg a neuropeptidek

közül a PACAP a CGRP-del osztozik az elsődlegességen a migrén kórfolyamatát és a fejfájás intenzitását befolyásoló tényezők között (Vécsei et al. 2014/b; Zagami et al. 2014).

- Megfigyeltük a sympathicus idegrendszerre jellegzetes NPY Y₁ és Y₂ receptorok, valamint a VIP-R₁ mRNS jelenlétét a TRIG-ban, mely felvetette az autonóm rendszer befolyását a szenzoros funkciókra.

3.2. Neuropeptid és mRNS megoszlás vizsgálata patkány ganglion trigeminale (TRIG) szervkultúrájában. A migrén krónicizálódásának magyarázata

3.2.1. Háttér

A migrénes betegek életvitelét nagymértékben megnehezíti, életminőségét rontja, ha a migrén krónicizálódik és létrejön a krónikus migrén (Autret et al. 2010; Lantéri-Minet et al. 2011).

Krónikus migrén alatt azt értjük, ha egy hónap alatt a betegnek 15 fejfájása van, melyek közül legalább 8 migrénes jellegzetességeket mutat, és 3 egymást követő hónapban ez megismétlődik (Headache Classification Committee of the International Headache Society 2013). Háttérben precipitáló tényezőként ismétlődő vagy hosszantartó stressz helyzeteket is megfigyeltek (Sauro and Becker 2009; Hedborg et al. 2011; Ashina et al. 2012). A stresszel terhelt életesemények bizonyítottan kiváltják és növelik a pro-inflammatoros cytokinek felszabadulását.

Laboratóriumunk munkatársai által kifejlesztett metodikában a szérummentes tápoldat jelentette azt a környezeti stresszt, melyre a kultúrába vitt TRIG-ban inflammációs reakció keletkezett (Kristiansen and Edvinsson 2009). Célunk volt, jól megtartott morfológia mellett, stresszként jelentkező körülmények között vizsgálni a neuropeptid és mRNS expressziót és ennek háttérét a TRIG-ban (Kuris et al. 2007; Tajti et al. 2011).

3.2.2. Anyag és módszer

Vizsgálataink során patkány TRIG-t szervkultúrába vittünk, majd immunhisztokémiai, valós idejű kvantitatív PCR-t (RT-qPCR) és kép analízist használtunk.

3.2.3. Eredmények

3.2.3.1. Immunhisztokémia

Nem inkubált patkány TRIG metszeteiben a kicsiny és a közepes nagyságú neuronok mutattak CGRP-ir-t, míg a nagy méretű neuronokban receptor aktivitást befolyásoló protein1 (RAMP1)-ir-t lehetett megfigyelni. A satellita glia sejtek (SGC) a CGRP-ir-t és a RAMP1-ir-t tekintve negatívak voltak, ugyanakkor pro-calcitonin (pro-CT)-ir-t adtak. A szérummentes szervkultúrába vitt (szérummentes Dulbecco's Modified Eagle's Medium, DMEM) TRIG-

metszeteiben a képletek anatómiailag jól megőrződtek. A CGRP-ir sejtek száma 24 és 48 órás inkubációt követően statisztikailag szignifikáns módon növekedett a kultúrába nem vittekhez képest. A 24 órás inkubációt követően 49%-kal ($p < 0.05$), míg 48 óra elteltével 72%-kal ($p < 0.01$) növekedett a CGRP-ir neuronok száma. A SP-ir neuronok száma nem változott az inkubációt követően és a SGC-ek sem mutattak SP-ir aktivitást. A szervkultúrában a neuronok felerősödött CGRP-ir-t és RAMP1-ir-t mutattak. A SGC-ekben CGRP-ir és RAMP1-ir jelent meg. A szervkultúrában 2 órával az inkubációt követően egyre erősödő foszforilált extracellularis szignál-szabályzott kináz 1 és 2 (pERK1/2) aktivitást figyeltünk meg, mind a neuronokban, mind a SGC-ekben. A pERK1/2 és a CGRP ko-lokalizációt mutatott a SGC-ekben és a neuronokban az inkubációt követően. Specifikus mitogén-aktivált protein kináz(MAPK)/ERK kináz (MEK)/ERK1/2 útvonal gátló (UO126) erőteljesen csökkentette a felerősödött pERK1/2 és a CGRP-ir aktivitást a SGC-ekben és a neuronokban egyaránt 48 órás inkubációt követően.

3.2.3.2. Valós idejű quantitativ PCR (RT-qPCR)

A szervkultúrába vitt patkány TRIG-ban az UO126 csökkentette a CGRP mRNS expresszióját 24 órás inkubációt figyelembe véve.

3.2.4. Megfigyeléseink jelentősége

- Vizsgálatainkkal bizonyítottuk, hogy a TRIG szérumentes szervkultúrája, jó anatómiai viszonyok mellett, lehetővé teszi a neuronok és a SGC egyidejű funkcionális tanulmányozását. A pro-inflammatoros cytokinek, a tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) és az interleukinok (IL) képesek a MAPK rendszer aktiválására és a CGRP transzkripció felerősítésére (Barbin et al. 2001; Hou et al. 2003/b; Bowen et al. 2006). A TRIG-n belüli (intraganglionáris) neuron-glia egymásrahatás során feltételezhetően a neuronokból felszabaduló CGRP stimulálja a SGC-eket, melyek pro-inflammatoros cytokineket bocsátanak a környezetükbe. A cytokinek pedig aktiválják a neuronokat, melyek újra visszahatnak a gliasejtekre (Pietrobon and Moskowitz 2013; Vollbracht and Rapoport 2014). Ez a folyamat része lehet a migrénes rohamok gyakori visszatérésének, a krónikus migrén kialakulásának. A kialakított model lehetőséget ad a glia modulátorok tesztelésére, melyek új terápiás lehetőséget jelenthetnek a krónikus migrénes betegek kezelésében (Vollbracht and Rapoport 2013; Vollbracht and Rapoport 2014).
- Vizsgálatainkkal elsőként mutattuk be, hogy a TRIG szérumentes szervkultúrájában az ERK1/2 rendszer aktiválódott. A neuronokban, valamint a SGC-ekben észlelt fokozott CGRP megjelenésben a MEK/ERK1/2 rendszernek szerepe van. Ez a felismerésünk új terápiás

célként jelöli meg a trigeminális intraganglionáris ERK1/2 gátlását az új típusú migrén ellenes vegyületek kifejlesztésében.

3.3. Neuropeptid és receptor mRNS megoszlásának vizsgálata a humán ganglion cervicale superius-ban (SCG)

3.3.1. Háttér

A sympathicus idegrendszerből származó rostok a SCG-on át idegzik be a cranialis vasculaturát (Nielsen and Owman 1967). A rendszer aktivációja vasoconstrictiót, a cerebrovascularis autoreguláció megváltozását, az intrakraniális nyomás-, a cerebrális térfogat- és a agy-gerincvelői folyadék (CSF) termelés változását idézi elő (Edvinsson and Krause 2002). A fenti reakciók elsősorban noradrenalin (NA) és NPY hatásaként következnek be (Raichle et al. 1975; Hartman et al. 1980; Goadsby et al. 1982; Edvinsson et al. 1983; Edvinsson et al. 1984; Goadsby et al. 1989). TRIG-ban végzett vizsgálataink mind VIP₁, mind NPY Y₁ és NPY Y₂ receptorok jelenlétére utaltak (Tajti et al. 1999/a). Aurával járó fiatal migrénes betegek vérplazmájában roham alatt emelkedett NPY koncentrációt találtak, míg fejfájásmentes időszakban ez csökkent (Gallai et al. 1994). Ugyanakkor migrénes roham során suboccipitalisan nyert CSF elemzése nem változó NPY koncentrációt mutatott (Vécsei et al. 1992). Ezért célul tűztük ki a SCG feltérképezését a sympathicus és parasympathicus rendszerre jellemző neuropeptidok és receptoraik irányába (Tajti et al. 1999/b).

3.3.2. Anyag és módszer

Vizsgálataink során post-mortem humán SCG-ból készült preparátumokon immunhisztokémiai és RT-PCR technikákat alkalmaztunk.

3.3.3. Eredmények

Neuropeptid és receptor mRNS előfordulása humán SCG-ban

3.3.3.1. Immunhisztokémia

A SCG neuronjainak 80%-a NPY-ir-t, 75%-a vesicula monoamin transzporter (VMAT)-ir-t, 75%-a tyrozin hydroxyláz (TH)-ir-t, 3%-a VIP-ir-t mutatott, míg NOS-ir, CGRP-ir és SP-ir nem voltak megfigyelhetőek. A sejtestek 40%-a HO-2-ir-t adott. A NPY-ir neuronok mindegyike TH-ir volt, míg a TH-ir sejtek 50%-a adott NPY-ir-t.

3.3.3.2. Receptor mRNS analízis (RT-PCR, agaróz gél elektroforézis)

A SCG RT-PCR termékének agaróz gél elektroforézise alapján NPY Y₁ (563 bp), NPY Y₂ (718 bp) és VPAC₁ (269 bp) receptor mRNS jelenléte volt kimutatható, míg CGRP₁-R mRNS nem volt detektálható.

3.3.4. Megfigyeléseink jelentősége

- Eredményeink támogatták azon megfigyeléseket, miszerint az életkor változása és a NPY-ir neuronok előfordulásának gyakorisága a SCG-ban függ a speciestől. Vizsgálataink során idős elhunyt személyekből származó SCG sejteket vizsgáltunk, melyekben gazdag NPY-ir-t találtunk, ez egybeesik Jarvi és Peltto-Huikko korábbi megfigyeléseivel (Jarvi and Peltto-Huikko 1990).
- Vizsgálataink során NPY Y₁ és NPY Y₂ receptor mRNS előfordulását írtuk le humán SCG-ban.
- A sympathicus rendszer meghatározó elemében, a SCG-ban, a parasympathicus marker a VIP neuronális megjelenését és a VIP₁ receptor mRNS jelenlétét igazoltuk. Ez felvetette az autonóm egységek egymásra hatásának a lehetőségét.

A nyálban az α -amiláz jelenléte indirekt jele a sympathico-adrenomedullaris rendszer működésének. Az α -amiláz koncentrációja migrénes rohamban alacsonyabb, közvetlenül rohamot követően, viszont magasabb volt, mint a kontroll csoportban, a fájdalommentes időszakban pedig megegyezett a kontrolléval. Ezen eredmények és a fejfájásroham során a CSF-ban észlelt NPY-ir emelkedés (64%-kal magasabb a kontroll csoporthoz képest) a sympathicus rendszer aktivitásának dinamikus változását igazolta migrénben (Bugdayci et al. 2010).

3.4. Neuropeptid és receptor mRNS megoszlásának vizsgálata humán ganglion sphenopalatinum-ban (SPG) és humán ganglion oticumban. A migrénes betegek fejfájásrohama során tapasztalt parasympathicus rendszeri aktiváció magyarázata

3.4.1. Háttér

A vizsgált régióban a parasympathicus idegrendszer a nucleus salivatorius superior (SSN) sejttestjeiből indulva éri el a SPG-t, a ganglion oticumot, valamint számos fajban az artéria carotis interna mentén elhelyezkedő mikroganglionokat (Edvinsson et al. 1989; Gibbins et al. 1984; Suzuki et al. 1988). A kísérleti állatokból származó adatokkal szemben meglepően kevés információt leltünk fel a humán cranialis parasympathicus ganglionok neuropeptid tartalmával kapcsolatban. Tovább fokozta érdeklődésünket az a tény, hogy macskában a sinus sagittalis superior (SSS) ingerlését (perifériás stimulációja a TRIG neuronális elemeinek) követően igen markáns (300%-os) VIP koncentráció emelkedést figyeltek meg a vena jugularis externából származó vérplazmában (Zagami et al. 1990). Migrénes betegek spontán rohamra alatt viszont csak azon páciensekben jött létre VIP koncentráció emelkedés a vena

jugularis externából nyert plazmában, akiknél klinikailag parasympathicus tüneteket (arckipirulás, orrdugulás, orrfolyás) észleltek (Goadsby et al. 1990). A klinikai megfigyelések alapján a migrénes rohamban a betegek 27-46%-ában jelentkezett egyoldali, míg 52-73%-ában kétoldali parasympathicus tünet. Ezen észlelések arra utaltak, hogy a szenzoros trigeminális rendszer és a parasympathicus ganglionok között funkcionális kapcsolat van. A fenti megfigyelésektől vezérelve, ezért a fő cranialis parasympathicus ganglionok, azaz a SPG és a ganglion oticum feltérképezését (neuropeptid, receptor) határoztuk meg humánban célkitűzéseink között. Továbbá választ kerestünk a migrénes betegek fejfájásrohamai során tapasztalt parasympathicus rendszeri aktiváció hátterére (Uddman et al. 1999/a; Csáti et al. 2012/a; Csáti et al. 2012/b).

3.4.2. Anyag és módszer

Vizsgálataink során post-mortem humán SPG-ból és ganglion oticumból készült preparátumokon immunhisztokémiai és RT-PCR technikákat alkalmaztunk.

3.4.3. Eredmények

A humán SPG-ban és a ganglion oticumban neuropeptidek, receptor és receptor mRNS előfordulása

3.4.3.1. Immunhisztokémia

Mindkét ganglionban nagyszámú neuron mutatott VIP-ir-t (90%), NOS-ir-t (80%) és PACAP-ir-t (60%) és számos sejt adott HO-2-ir-t. Az ir neuronok egyenletesen oszlottak meg a ganglion területén. Nem volt megfigyelhető CGRP-ir és C-PON-ir neuron. A SPG-ban a VIP-ir, a NOS-ir és a PACAP-ir neuronok mellett VIP-ir és PACAP-ir idegrostokat tudtunk megfigyelni, míg NOS-ir rostokat nem találtunk. A SGC-ek nem adtak VIP-ir-t és PACAP-ir-t. Kettős festéssel VIP/NOS, PACAP/NOS, PACAP/Vimentin ko-lokalizációt demonstráltunk. A PACAP receptor1 (PAC₁), a VIP₁ vagy PACAP₂ receptor (VPAC₁) és a VIP₂ vagy PACAP₃ receptor (VPAC₂) megjelenítése során a SPG-ban a SGC-ek mutattak PAC₁-ir-t és VPAC₁-ir-t. Az idegrostok VPAC₁-ir-t és VPAC₂-ir-t mutattak. Továbbá a SPG-ban CGRP-ir idegrostokat figyeltünk meg a neuronok közelében. Calcitonin receptor-szerű receptor (CLR)-ir-t találtunk a SGC-ekben és az idegrostokban, de a neuronokban nem. RAMP1-ir-t számos neuron és SGC mutatott. Kettős festéssel a neuronokban nem tapasztaltunk CGRP/CLR vagy CGRP/RAMP1 ko-lokalizációt.

3.4.3.2. Receptor mRNS analízis (RT-PCR, agaróz gél elektroforézis)

A SPG RT-PCR termékének agaróz gél elektroforézise alapján NPY Y₁ (563 bp) és VIP₁ (269 bp) receptor mRNS jelenléte volt kimutatható. Nem lehetett megfigyelni CGRP₁-R-ra utaló

jelzéseket. A ganglion oticumban VIP₁ (269 bp) receptor szignálja látható volt, míg CGRP₁ és NPY Y₁ receptorok előfordulását nem lehetett valószínűsíteni.

3.4.4. Megfigyeléseink jelentősége

- Mindkét ganglionban nagyszámú (90%) neuron mutatott VIP-ir-t. Klinikai vizsgálatok szerint emelkedett VIP koncentrációt mértek mind a krónikus, mind az epizódikus migrénes betegekben fejfájásmentes periódusban a kontrollhoz képest (Cernuda-Morollon et al. 2014). Nyálban interiktálisan a VIP koncentráció emelkedett a migrénes betegekben a kontrollhoz képest, míg a migrén roham ellenes gyógyszer a sumatriptan (5-HT_{1B/1D} receptor agonista) alkalmazását követően csökkent (Bellamy et al. 2006). Újkeletű megfigyelések szerint krónikus migrénben interiktálisan a betegek perifériás vérplazmájában jelentősen (kétszeresére) emelkedett VIP koncentrációt mértek a kontrollhoz viszonyítva (Cernuda-Morollón et al. 2015). Az aura nélküli migrénes nőkben a VIP infúzió csak az extracranialis erekben váltott ki markáns vazodilatációt és csak a betegek 18%-ában jött létre migrén-szerű fejfájás (Amin et al. 2014). A fentiek alapján megállapítható, hogy a VIP igen erőteljes vazodilatátor, azonban migrénes rohamot iniciáló hatása még kérdéses.
- A parasympathicus SPG-ban VIP₁ (parasympathicus) és NPY Y₁ (sympathicus) receptor mRNS-t figyeltünk meg. Kísérleti állatokban egyes szövetekben, sympathectomiát követően NPY túlszabályozást („upregulation”) figyeltek meg parasympathicus eredetű, cholinerg rostokban (Björklund et al. 1985). Az általunk megfigyelt NPY Y₁ receptor mRNS jelenléte magyarázhatja az előbb említett válasz genetikai hátterét.
- Vizsgálataink során a SPG-ban CGRP-ir idegrostokat, CLR/RAMP1 receptor komponenseket, PAC1 és VPAC1 receptorokat figyeltünk meg a SGC-ekben. Elfogadva a SPG-ban a CGRP-ir rostok trigeminális eredetét, megfigyeléseink alapján a következő feltételezéseket tehetjük, melyek magyarázatát adhatják a migrénes betegek fejfájásrohamai során tapasztalt parasympathicus klinikai tüneteknek:

1. A TRIG neuronjaiból axontranszport segítségével CGRP jut a SPG-ba és ott aktiválja a SGC-eken lévő CGRP-R-okat.
2. Az aktivált SGC-ek stimulálják a SPG-ban lévő neuronokat.
3. A hiperaktív sphenopalatinális neuronokból neuropeptidek (VIP, PACAP) jutnak részben az intraganglionáris környezetbe, részben a cranialis keringésbe.
4. A VIP és a PACAP a SPG-ban lévő SGC-ek PAC₁ és VPAC₁ receptoraira kötődve azok aktivitását hozzák létre.

3.5. Neuropeptid megoszlás vizsgálata a humán trigemino-cervicalis komplexben (TCC)

3.5.1. Háttér

A Moskowitz-féle trigemino-vascularis rendszer központi ágát a TRIG-ből a TCC-be jutó rostok jelentik (Buzzi and Moskowitz 1992). Laboratóriumunkban végzett korábbi vizsgálataink szerint, a TRIG elektromos ingerlését követően patkányban a korai onkogén (c-fos és c-jun) kifejeződését figyeltük meg a gerincvelői Rexed-féle I-es és II-es laminában a TCC-ben (Knyihár-Csillik et al. 1997, Knyihár-Csillik et al. 2000). Hasonló megfigyeléseket tettek a TRIG, a SSS és az a. meningeae media elektromos stimulációját követően majomban és macskában (Kaube et al. 1993/a; Goadsby and Hoskin, 1997; Hoskin et al. 1999/a), valamint a subarachnoidealis térbe juttatott vér segítségével kiváltott meningeális izgalom következtében (Nozaki et al. 1992). Az a. meningeae media ingerlését követően a TNC-ban, bilaterálisan c-fos expressziót figyeltek meg macskában és majomban (Hoskin et al. 1999/b). Ezen felül a SSS stimulációját követően a TNC-ban fokozott metabolikus aktivitást detektáltak (Goadsby et al. 1991). Saját és más kutatócsoportok kis rágcsálókban végzett vizsgálatai jelezték, hogy a TRIG elektromos ingerlését követően, az ingerelt ganglionnal ipsilateralisan a TNC-ban a SP-ir és a CGRP-ir csökkent (Knyihár-Csillik et al. 1998; Samsam et al. 1999). Korábbi munkánkban a humán TRIG-ban feltérképeztük a spontán migrénes roham alatt a cranialis vénás kiáramlásban megjelenő neuropeptidek (Goadsby et al. 1990) megoszlását (Tajti et al. 1999/a). Kérdésként fogalmazódott meg ezen peptidek megjelenése a humán TCC-ben, és ezért kezdeményeztük vizsgálatainkat (Uddman et al. 2002).

3.5.2. Anyag és módszer

Vizsgálataink során post-mortem humán TCC-ből készült preparátumokon immunhisztokémiai technikát alkalmaztunk.

3.5.3. Eredmények

3.5.3.1. Immunhisztokémia

SP-ir: SP-ir idegrostok gazdag hálózatát lehetett megfigyelni a TNC marginális, valamint a substantia gelatinosa régiójában, továbbá a gerincvelői C1-C2 szegmentumban a Rexed-féle I-es és II-es laminában és a Lissauer-kötegekben. CGRP-ir: Közepesen gazdag CGRP-ir rostok kötegeit lehetett demonstrálni TNC marginális és substantia gelatinosa állományában. CGRP-ir sejtek nem voltak kimutathatóak. A C1-C2 magasságában szintén csak immunpozitív rostok jelentek meg a Rexed-féle I-II-es laminában. A Lissauer-köteg a C2 szegmentumban számos

CGRP-ir rostot tartalmazot. PACAP-ir: Közepes számú PACAP-ir idegrostot lehetett megfigyelni a TNC marginális és substantia gelatinosa állományában. A C1-C2 szinten a Rexed-féle I-es és II-es laminában és a Lissauer-kötegben elvétve voltak láthatóak PACAP-ir idegrostok. Nem lehetett kimutatni VIP-ir és NOS-ir tartalmú rostokat vagy sejteket a TNC-ben és a C1-C2 régióban.

3.5.4. Megfigyeléseink jelentősége

- Vizsgálataink során dús SP-ir, közepes CGRP-ir és PACAP-ir rostsűrűséget figyeltünk meg. Ugyanakkor NOS-ir és VIP-ir rostokat nem találtunk a humán TCC-ben. Eredményeink megerősítették azon korábbi megfigyeléseket, miszerint a humán TCC-nek igen gazdag a szenzoros beidegzése (Del Fiacco et al. 1984.; Jakab et al. 1990; Rikard-Bell et al. 1990; Quartu et al. 1992).
- Munkánk során leírt CGRP-ir rostoknak a jelentőségét az adja, hogy morfológiai hátterét bizonyítják a CGRP által befolyásolt nociceptív folyamat továbbjutásának a TCC-ből a thalamus felé. A CGRP erősíti a glutamaterg neurotranszmissziót a gerincvelő hátsó szarvában (Gu and Yu 2007). A CGRP aktiválja a gerincvelői „wide dynamic range” (WDR) neuronokat és befolyásolja a centrális szenzitizáció kialakulását (Yu et al. 2002). A durális afferensek stimulációját követően a TNC-ban kialakult neuronális aktivitást a CGRP-R antagonisták csökkentették (Fischer et al. 2005). A klinikumban, a migrénes pácienseknél a fejfájással azonos oldali arcbőrön és hajas fejbőrön kialakuló allodynia jelzi a másodlagos átkapcsoló neuronok centrális szenzitizációját a TCC-ben (Burnstein et al. 2000/a; Burnstein et al. 2000/b; Burnstein and Jakubowski 2002; Bartsch and Goadsby 2005; Goadsby 2005/b; Moskowitz 2008).

3.6. Neuropeptid megoszlás vizsgálata a humán agytörzs egyes magcsoportjaiban („migrén generátor-modulátor”), a raphe magcsoportban (NR), a locus ceruleusban (LC) és a periaqueductalis szürkeállományban (PAG)

3.6.1. Hátter

A migrénes roham során a féloldali görcsös, lüktető fájdalom mellett jelentkező hányinger, hányás, fény- és hangérzékenység (foto- és fonofóbia) hátterében agytörzsi központok aktivitását vélték (Lance et al. 1983; Lance et al. 1990; Davidoff 1995; Silberstein et al. 1998). Az 1990-es évek elején már elérhető volt a nagy felbontású pozitron emissziós tomográfia (PET), mely vizsgálattal spontán migrénes roham alatt megnövekedett regionális cerebrális vérátáramlást mutattak ki az agytörzs rostrális régiójában (Weiller et al. 1995). A

képalkotó vizsgálatok szerint elsősorban a periaqueductalis szürkeállomány (PAG), a locus ceruleus (LC) és a nucleus raphe magnus (NRM) mutatott aktivitást, mely sumatriptan (5-HT_{1B/1D} receptor agonista) adását követően is fennmaradt, bár a fejfájás megszűnt (Weiler et al. 1995). Ezért „migrén generátoroknak” nevezték el a fenti magcsoportokat. Ezen időszakban végzett kontrollált gyógyszerhatékonysági klinikai vizsgálatok eredményei arra utaltak, hogy a lipofil, a vér-agy gáton jól átjutó triptánok az agytörzset elérve csökkentették a visszatérő migrénes rohamok számát (Schoenen 1997; Goadsby 1998). A migrén-specifikus agytörzsi magcsoportok és a neuropeptidok szerepéről kevés adat állt rendelkezésre. Ezért érdeklődésünket kielégítendően fogtunk hozzá a PAG, a LC és a NRM neuropeptid megoszlásának a feltérképezéséhez humánban (Tajti et al. 2001).

3.6.2. Anyag és módszer

Vizsgálataink során post-mortem humán agytörzsi magcsoportokból (NRM, LC, PAG) készült preparátumokon immunhisztokémiai technikát alkalmaztunk.

3.6.3. Eredmények

3.6.3.1. Immunhisztokémia

NRM: nagyszámú SP-ir és kevés gyengén festődő VIP-ir idegrostot lehetett megfigyelni. CGRP-ir, PACAP-ir rostokat vagy SP-ir, VIP-ir sejteket nem lehetett kimutatni. LC: a CGRP-ir neuronok igen magas arányban (80%) jelentek meg és egyenletesen oszlottak el. A neuronok 40%-a PACAP-ir-t mutatott. VIP-ir idegsejteket nem lehetett detektálni. Dúsan festődő, nagyszámú SP-ir rostokat lehetett demonstrálni. A sejtek nagy számban VMAT- és C-PON-ir-t mutattak. Kettős immunfestéssel igazolható volt, hogy az összes VMAT-t és C-PON-t tartalmazó neuron CGRP-ir-t is adott. PAG: gazdag SP-ir rosthálózat, kevés PACAP-ir és VIP-ir idegrost volt látható. CGRP-ir idegrostokat vagy sejteket nem lehetett demonstrálni.

3.6.4. Megfigyeléseink jelentősége

- A NRM-ban nagyszámú SP-ir idegrostot figyeltünk meg. A központi idegrendszer (KIR) egyik legnagyobb szerotonerg központja a raphe magcsoport. A migrén egyik komorbid tényezője a depresszió (Lipton and Silberstein 1994). A migrénesekben 2.2-szer több a depressziósok aránya, mint a normál populációban (Antonoci et al. 2011). A depresszió kialakulása és a szerotonerg rendszer között szoros összefüggés van (Owens and Nemeroff 1994). Depressziós betegek vérplazmájában és CSF-ában emelkedett SP koncentrációt mértek (Rimon and Le Greves 1984; Herpfer and Lieb 2003). Fiatal egészséges egyéneknél SP infúzió adását követően alvászavar és a hangulati élet megváltozása, deprimáltság alakult ki (Lieb and Ahlvers 2002). A SP kötőhelye a neurokinin-1 (NK-1) receptor. Kettősvak, placebo-kontrollált, randomizált klinikai vizsgálatok szerint a NK-1 receptor antagonisták

(lanepitant, vofopitant, fosaprepitant) orális vagy iv. bevitel mellett, aurás vagy aura nélküli migrénes betegekben, akut vagy preventív terápiában hatástalanok voltak (Goldstein et al. 1997; May and Goadsby 2001; Munoz and Covenas 2014).

Ugyanakkor depresszióban egyes NK-1 receptor blokkolók kedvezően befolyásolták a hangulati életet, sőt antiemetikus hatással is rendelkeztek, ezért felmerült a lehetősége annak, hogy a migrén rohamterápiájában adjuvánsként bevezetésre kerüljenek (Rupniak and Kramer 1999; Rupniak 2002/a; Rupniak 2002/b).

- Tudomásunk szerint, immunhisztokémiai vizsgálatokkal elsőként mutattunk ki PACAP-ir neuronokat a humán LC-ban. Palkovits és munkatársai RIA-vel bizonyították a PACAP jelenlétét az LC-ban (Palkovits et al. 1995). A LC-ban a neuronok 40%-a PACAP-ir-t adott. A LC-ban jelentős számú CGRP-ir neuronokat is megfigyeltünk. A PACAP és a CGRP előfordulása a noradrenerg neuronokban azt jelzi, hogy a PACAP-nek jelentős szabályzó szerepe van a szenzoros és az autonóm idegrendszerben. Ezen felül a LC befolyásolja a trigemino-vascularis rendszert neuromodulátor hatása alapján. Újkeletű funkcionális mágneses rezonanciás képalkotó (fMRI) vizsgálatok eredményei szerint az agytörzsi régiók aktivitása csak migrénes rohamban volt megfigyelhető, míg preiktálisan nem (Stankiewicz et al. 2011). Tehát ezen agytörzsi magcsoportok elsősorban modulátorai a migrénes fejfájásnak, résztvesznek a centrális szenzitizáció és a fájdalom kontrollálásában (Pietrobon and Moskowitz 2013).

3.7. Klinikailag könnyen elérhető, a migrénes betegek cerebrális hiperexcitabilitását tükröző biomarkerek (nyálban lévő aminosavak) meghatározása

3.7.1. Háttér

Biomarker alatt a biológiai funkciók mérhető indikátorát értjük. Az elektrofiziológiai és biokémiai vizsgálatok eredményeitől meggyőzve, célunk volt egy klinikailag könnyen elérhető, a migrénes betegek cerebrális hyperexcitabilis állapotát tükröző biomarker meghatározása. Célunk eléréséhez a migrénes betegek nyálának aminosav elemzését választottuk (Rajda et al. 1999).

3.7.2. Anyag és módszer

Vizsgálataink során aurával járó és aura nélküli migrénes betegek fejfájásmentes szakaszában gyűjtött nyálmintákban az aminosavak meghatározása reverz fázisú folyadékkromatográfiával (RP-HPLC) történt, egészséges kontroll csoporthoz viszonyítva.

3.7.3. Eredmények

Az aura nélküli migrénes betegek nyálában a fejfájásmentes periódusban a Glu, a szerin (Ser), a glycin (Gly), az arginin (Arg) és a tyrozin (Tyr) koncentrációja statisztikailag szignifikáns módon növekedett az egészséges kontrollhoz képest.

3.7.4. Megfigyeléseink jelentősége

- A nyál, mint testfolyadék alkalmas a migrénesek cerebrális hyperexcitabilitásával kapcsolatos markerek (excitátoros aminosavak, EAA) megfigyelésére. A centrális szenzitizáció létrejötte a TCC-ben a másodlagos átkapcsoló neuronok közreműködésével zajlik. A folyamatban a CGRP és – feltételezhetően – a PACAP mellett elsősorban a CGRP által facilitált Glu-nak van szerepe (Messlinger et al. 2011; Messlinger et al. 2012). Vizsgálataink alapján a migrénesek nyálában észlelt EAA koncentráció emelkedés – különösen a Glu – biomarkere lehet a migrénes betegek cerebrális hiperexcitábilis állapotának.

3.8. Az eikozanoid szintézis vizsgálata fájdalommentes periódusban lévő migrénes nők vérlemezkéiben

3.8.1. Háttér

A migrén pathomechanizmusának tanulmányozása során felmerült a thrombocyták morfológiai és működésbeli változásának, valamint genetikai eltérésének kóroki szerepe (D' Andrea et al. 1995; Crassard et al. 2001; Hershey et al. 2004). A migrénes betegek fájdalommentes periódusában fokozott spontán szerotonin-, ADP- és adrenalin indukálta thrombocyta aggregációt figyeltek meg (Kovács et al. 1990; Appenzeller 1991; Puig-Parellada et al. 1993). A vérlemezkék fő arachidonsav (AA) metabolitjának, a thromboxánnak emelkedett plazma szintjét is kimutatták az intervallum periódusban levő migréneseknél (Kitano et al. 1994). Az eikozanoidok az AA metabolitok összefoglaló neve. Az eikozanoidok migrénben betöltött szerepére utalnak azon vizsgálatok is, melyek során migrénes betegeknek adott vasodilatátor prostaglandin infúzió rohamot provokált, amit NSAID előkezelés kivédett (Vapaatalo 1994). Célunk volt a migrénesek vérlemezke eikozanoid szintézisének a vizsgálata (Mezei et al. 2000).

3.8.2. Anyag és módszer

Intervallum periódusban levő migrénes nőbetegek vérlemezkéi által $1\text{-}^{14}\text{C}$ arachidonsavból szintetizált eikozanoidokat túlnyomásos vékonyréteg kromatográfiával szeparáltuk, és mennyiségüket folyadék szcintillációs módszerrel határoztuk meg.

3.8.3. Eredmények

Fájdalommentes periódusban levő migrénes nők vérlemezkéi által szintetizált eicosaidjainak össz mennyisége (az AA-kaszkád lipoxigenáz és cyclooxygenáz úton képződött termékeinek összege) 14 %-kal kevesebb volt, mint az egészséges önkénteseké, de e különbség statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak ($P=0,057$). Hasonló mértékű, megközelítőleg 18 %-os csökkenés volt megfigyelhető a migrénes páciensek vérlemezkéinek lipoxigenáz produktumainak össz mennyiségében ($P=0,056$) a kontrollhoz képest, míg a cyclooxygenáz úton képződött metabolitok össz mennyisége nem különbözött a két csoportban.

Az antiaggregációs és vasodilatációs hatással rendelkező cyclooxygenáz termékek közül a PGD_2 és a prostacyclin (PGI_2 , melynek stabil metabolitja a 6-keto- $PGF_{1\alpha}$) szignifikánsan kisebb mennyiségben szintetizálódott a migrénesek thrombocytaiban (87% és 77%), mint az egészségesekben. Migrénes nők thrombocytaiban a 12-HHT (ami endogén stimulátora az endotheliális PGI_2 szintézisnek) képződése a kontroll csoport 65 %-ra csökkent. A TxB_2 szintézise (ami a TxA_2 stabil metabolitja) a migrénes és egészséges önkéntesek vérlemezkéiben nem különbözött szignifikánsan.

3.8.4. Megfigyeléseink jelentősége

- Vizsgálatainkban különbséget találtunk a fájdalommentes periódusban lévő migrénes nőbetegek és az egészséges önkéntes kontroll személyek nem stimulált thrombocytainak eikozanoid szintézise között. A migrénes betegek vérlemezkéiben kisebb mennyiségű thrombocyta aggregációgátló cyclooxygenáz termék (PGD_2 , PGI_2 , 12-HHT) keletkezett.

Az összecsapzódott thrombocyta inflamációt, corticalis ischaemiát, ennek következtében tovaterjedő kérgi gátlást (CSD) generálhatnak (Tietjen and Khubchandani 2009; Tietjen and Khubchandani 2015). A CSD és a migrénes aura közötti összefüggés igen kifejezett (Pietrobon and Moskowitz 2013). A thrombocyta aggregációja és aktivációja alapvető folyamat az artériás thrombogenezisben az ischaemiás stroke létrejöttében (Marquardt et al. 2002; Ruggeri 2002; Htun et al. 2006; Schmalbach et al 2015). Epidemiológiai vizsgálatok azt mutatták, hogy a migrén önálló rizikótényezője az ischaemiás stroke-nak, elsősorban a 45 évnél fiatalabb nőkben, magas frekvenciával megjelenő aurával járó migrén esetén (Kurth et al. 2009; Bigal et al. 2010).

Adataink a migrénes betegek thrombocytainak megváltozott eikozanoid szintézisére, a megnövekedett thrombocyta aggregabilitásra utaltak, melyek felvetik a vérlemezke – CSD és a migrén – ischaemiás stroke közötti szoros kapcsolat lehetőségét.

3.9. Aura nélküli migrénes betegek térbeli kontrasztérzékenysége

3.9.1. Háttér

A látórendszer eltérései gyakoriak migrénben. Különösen az aurával járó formában gyakran alakul ki homályos látás, homonym hemianopsia, scotoma vagy fotofóbia (Chronicle and Mulleners 1996, Schoenen 1998). Ezen eltérések jelzik a vizuális retino-corticalis rendszer szerepét a migrén pathomechanizmusában. Megválaszolatlan kérdés volt azonban, hogy a parvo- és magnocelluláris pályarendszer együttes vagy elkülönült funkciózavaráról van-e szó (Coleston et al. 1994, Khalil 1991). Általánosan elfogadott, hogy a parvocellularis rendszer elsősorban a magas térbeli frekvenciák (SF) és alacsony időbeli frekvenciák (TF), míg a magnocellularis pályák az alacsony SF és magas TF információkat továbbítják (Shapley 1982, Merigan and Maunsell 1993). Ismert vizsgáló módszer a scotopiás teszt, mellyel emberben a magnocellularis pályarendszer működését lehet megítélni (Lee et al. 1997, Scheffrin et al. 1999). Ezen tények és kérdések ismeretében elhatároztuk, hogy megvizsgáljuk és összehasonlítjuk az aura nélküli migrénes betegekben a fotópiás és scotopiás térbeli kontrasztérzékenységi funkciókat. Azon célból, hogy növeljük vizsgálataink érzékenységét, mind a statikus, mind a dinamikus kontrasztérzékenységi funkciókat megvizsgáltuk (Benedek et al. 2002).

3.9.2. Anyag és módszer

A monocularis statikus és dinamikus kontrasztérzékenységet kilenc SF-n határoztuk meg komputeres vizsgálat segítségével.

3.9.3. Eredmények

Vizsgálataink eredményei szerint az aura nélküli migrénes betegekben, a rohammentes időszakban a kontrollhoz képest statisztikailag szignifikánsan csökkent a térbeli kontrasztérzékenység. A csökkenés legerőteljesebben az alacsony SF esetén volt megfigyelhető, különösen scotopiás körülmények közötti mérések esetén. A kontrasztérzékenységben szignifikáns különbséget találtunk fotópiás statikus körülmények esetén a diagnózist ($F[3,40]=25.01$, $P<0.001$), a frekvenciát ($F[8,320]=138.1$, $P<0.001$) és az interakciókat tekintve ($F[24,320]=10.4$, $P<0.001$). Szintén szignifikáns eltérés mutatkozott a kontrasztérzékenység vonatkozásában fotópiás dinamikus felállás során a diagnózist ($F[3,42]=8.85$, $P<0.001$), a frekvenciát ($F[8,336]=102.7$, $P<0.001$) és az interakciókat ($F[24,336]=6.84$, $P<0.001$) tekintve. A „post hoc” összevetés szignifikáns különbséget adott a migrénes és a kontroll értékek között mindkét szemben az öt legmagasabb SF esetében fotópiás statikus szituációban és a három legalacsonyabb frekvencia sávban dinamikus feltételek során. Az ANOVA analízis alapján a statikus kontrasztérzékenység scotopiás

feltételek esetén szignifikáns különbséget mutatott a diagnózist ($F[1,23]=87.2$, $P<0.001$), a frekvenciát ($F[8,184]=149.3$, $P<0.001$) és az interakciókat ($F[8,184]=20.2$, $P<0.001$) figyelembevéve. Végül szignifikáns eltérést találtunk a kontrasztérzékenységben scotopiás körülmények esetén a diagnózist ($F[1,23]=92.3$, $P<0.001$) a frekvenciát ($F[8,184]=16.04$, $P<0.001$) és az interakciókat ($F[8,184]=45.6$, $P<0.001$) tekintve. A „post hoc” analízis szerint a dinamikus scotopiás kontrasztérzékenység értékei szignifikánsan különböztek a kontroll személyek és a páciensek között az öt legalacsonyabb SF esetében. Ezzel ellentétben a statikus scotopiás kontrasztérzékenység értékei statisztikailag szignifikánsan különböztek az összes SF-ban. Az interocularis kontrasztérzékenység értékeit, fotópiás körülmények között a négy legalacsonyabb frekvenciasávban számoltuk. Az ANOVA analízis a statikus kontrasztérzékenység értékeiben szignifikáns különbséget mutatott a diagnózis ($F[1,20]=21.0$, $P<0.001$) vonatkozásában, de nem talált szignifikanciát sem a frekvenciát, sem az interakciókat tekintve. Dinamikus feltételek esetén a kontrasztérzékenységben szignifikancia mutatkozott a diagnózis ($F[1,21]=9.37$, $P<0.001$) és a frekvencia ($F[3,63]=3.2$, $P<0.005$) esetében, míg nem volt szignifikáns különbség az interakciókat tekintve.

3.9.4. Megfigyeléseink jelentősége

- Eredményeink szerint az aura nélküli migrénes betegekben a térbeli kontrasztérzékenység statisztikailag szignifikánsan különbözött a kontroll egészséges egyénekhez képest. Különösen szembetűnő volt az eltérés az alacsony SF esetében, mely a magnocelluláris pályarendszer zavarára utalt. Megfigyeléseink támogatják azon feltételezéseket, miszerint az aura nélküli migréneseekben a parallel vizuális pályarendszerek aszimmetrikus működészavara alakul ki. Hasonló eltérésekről számoltak be aurával járó migréneseekben (McKendrick et al. 2001, Khalil 1991).

Scotopiás körülmények között a kontraszt szenzitivitás folyamatában a retinában a magnocelluláris sejtek (Kaplan and Shapley 1986), a dorsolateralis nucleus geniculatus (Derrington and Lennie 1984, Hicks et al. 1983) és a 4C réteg sejtjei vesznek részt (Hawken and Parker 1984) humánban (van Meeteren and Vos 1972).

Klinikailag elfogadott, hogy a magnocellularis rendszer sérülését követően károsodik a scotopiás látás folyamata (Drum et al. 1986, Wolf and Arden 1996).

Méréseink alapján a kontrasztérzékenység csökkenése az aura nélküli migrénes betegekben elsősorban scotopiás körülmények között alakult ki, mely a magnocellularis rendszer funkcionális károsodására utalt.

3.10. A hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) centrális és perifériás immunreaktivitás változása a trigemino-vascularis rendszer kémiai és elektromos ingerlése során patkányban

3.10.1. Háttér

Schytz és munkatársai 2009-ben úttörő klinikai vizsgálatot hajtottak végre PACAP-38 iv. adásával migrénes betegek részére (Schytz et al. 2009). A PACAP iv. bevitelét követően az egészséges egyéneknél nem migrénes jellegű fejfájás alakult ki, míg az aura nélküli migrénes betegekben késleltetett (átlagosan 6 órával a PACAP iv. beadását követően) migrén-szerű fejfájásroham jött létre (Schytz et al. 2009). A jelenség pontos hátterét azonban ez a tanulmány nem tárta fel. Ezért célul tűztük ki a trigemino-vascularis rendszer aktivációja során a PACAP megjelenésének részletes elemzését (Tuka et al. 2012).

3.10.2. Anyag és módszer

Patkányban a trigemino-vascularis rendszer aktivációját kémiai úton (intraperitonealis-ip. nitroglycerin-NTG adása) és elektromos ingerléssel (TRIG ingerlés, 10 Hz, 1mA, 30 perc) hoztuk létre. Ezt követően meghatároztuk a PACAP-27-ir-t és a PACAP-38-ir-t az idő függvényében a CSF-ban, a vénás vérplazmában, a TRIG-ban, a TNC-ban és a felső nyaki (C₃-C₄) gerincvelői szegumentumokban RIA és tömegspektrometria (MS) segítségével.

3.10.3. Eredmények

A kémiai stimulust (NTG alkalmazása) követően (90 és 180 perc) a TNC-ban a PACAP-27-ir és a PACAP-38-ir statisztikailag szignifikáns módon növekedett. A C₃-C₄ gerincvelői régióban és a TRIG-ban nem volt változás. A vérplazmában a PACAP-38-ir nem mutatott változást.

Az elektromos TRIG ingerlést követően (180 perc) a TNC-ban a PACAP-27-ir és a PACAP-38-ir statisztikailag szignifikánsan emelkedett. A vérplazmában a PACAP-38-ir a stimulációt követően (90 és 180 perc) emelkedést mutatott. A C₃-C₄ régióban és a TRIG-ban nem volt változás. A CSF-ban a PACAP egyik formáját sem tudtuk detektálni.

3.10.4. Megfigyeléseink jelentősége

- Elsőként számoltunk be arról, hogy a trigemino-vascularis rendszer kísérletesen létrehozott aktivációja során a PACAP-27/38 koncentrációja a TNC-ban specifikusan emelkedett az idő függvényében. Eredményeink a PACAP által a TNC-ban kiváltott centrális szenzitizációra és a nociceptív transzmisszió folyamatának a befolyásolására utaltak, melyek indokolták a késleltetett migrénes fejfájás kialakulását.

- A TRIG elektromos ingerlését követően a PACAP-38 koncentráció növekedését tapasztaltuk a vérplazmában. Ez arra utalt, hogy a trigemino-vascularis rendszer izgalma során a TRIG pseudounipoláris neuronjainak mindkét (perifériás, centrális) ágrendszerén át PACAP kiáramlás történt.

3.11. A migrénes betegek vérplazmájában a hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid-38-immunreaktivitás (PACAP-38-ir) változása a migrénes rohamban és a fejfájásmentes időszakban

3.11.1. Háttér

Az a tény, hogy a migrénes páciensekbe iv. adott PACAP-38 késleltetett aura nélküli migrénes rohamot provokált, erőteljesen felvetette a PACAP-38 szerepét a migrén kórfolyamatában (Schytz et al. 2009).

Nem álltak rendelkezésre azonban olyan klinikai adatok, melyek az endogén PACAP szintet követték volna nyomon a migrénes betegekben spontán jelentkező migrénes roham során, illetve a fejfájásmentes időszakban. Ezért célul tűztük ki a migrénes betegekben a PACAP-38 koncentráció meghatározását a perifériás vérplazmában iktálisan és interiktálisan, részben „önkontrollos”, részben egészséges egyének kontroll csoportjához viszonyítva (Tuka et al. 2013).

3.11.2. Anyag és módszer

Vizsgálataink során PACAP-38-ir-t és CGRP-ir-t mértünk migrénes betegek perifériás vérplazma mintáiban spontán migrénes rohamban és fejfájásmentes időszakban „önkontroll” során, illetve egészséges kontroll egyénekhez hasonlítva. Megfigyeltük a betegség klinikai paramétereinek és a plazma PACAP-38, valamint CGRP koncentráció változásainak összefüggéseit. Munkánk során RIA módszert alkalmaztunk.

3.11.3. Eredmények

Szignifikánsan alacsonyabb plazma PACAP-38 koncentrációt mértünk migrénesek fejfájásmentes periódusában az egészséges kontroll csoportokhoz viszonyítva, mely jelentősen megemelkedett a migrénes roham idején. A migrénes betegek „önkontrollos” vizsgálata során statisztikailag szignifikánsan magasabb plazma PACAP-38-ir-t és CGRP-ir-t detektáltunk spontán migrénes rohamban az interiktális periódushoz képest. Az alacsonyabb interiktális plazma PACAP-38-ir negatív korrelációt mutatott a betegség fennállásának az időtartamával.

3.11.4. Megfigyeléseink jelentősége

- Elsőként szolgáltatunk adatokat és tártunk fel összefüggést a migrénes betegek vérplazmájában kialakult PACAP-38 koncentráció változás és a migrén fázisai (iktális, interiktális) között. A spontán migrénes fejfájásroham során a betegek perifériás vérplazmájában megnövekedett PACAP-38 koncentrációt tapasztaltunk. Vizsgálatainkat követően eredményeinket más munkacsoport is megerősítette, sőt jelezték, hogy a fejfájás intenzitása összefügg a PACAP-38 koncentrációjával (Zagami et al. 2014). Tekintve a molekula nagy tömegét, valószínűsíthető, hogy a trigemino-vascularis rendszer perifériás ágán át jut a PACAP a keringésbe (Edvinsson 2013; Grände et al. 2013). A rendelkezésünkre álló humán adatok szerint, migrénes roham során a PACAP-38, mind perifériás vascularis, mind centrális neuronális hatással rendelkezik (Amin et al. 2012; Syed et al. 2012; Vécsei et al. 2014/b; Tajti et al. 2015/a; Tajti et al. 2015/b). Továbbá ismert a neurogén inflammációt és a durálisan elhelyezkedő hízósejtekben degranulációt kiváltó tulajdonsága (Baun et al. 2012). Klinikai vizsgálatok jól látható módon tisztázták, hogy migrénes betegekben az iv. adott VIP, bár erőteljes vazodilatációt produkált, de nem okozott migrénes rohamot, míg a PACAP-38 a vazodilatáció mellett erőteljes migrénes fejfájásrohamot váltott ki (Rahmann et al. 2008; Schytz et al. 2009). Ezen adatokból következik, hogy a PACAP elsősorban a PAC₁ receptoron át fejti ki hatását a migrén iniciálásával kapcsolatban. Mágneses rezonanciás angiographia (MRA) vizsgálatok szerint a PACAP-38 által kiváltott fejfájás során, az a. meninge media ágrendszerének a dilatációja volt megfigyelhető (Amin et al. 2012). Újkeletű, a VIP és a PACAP-38 iv. adását 24 órán át követő vizsgálatok szerint, a PACAP-38 elsősorban az extracranialis erek vazodilatációját váltotta ki migrénesekben (Amin et al. 2014). A PACAP-nek jól ismert az erőteljes vazodilatációt kiváltó hatása a cerebrális és a durális artériákban, mind a kis rágcslókban, mind humánban (Boni et al. 2009; Baun et al. 2011; Grände et al. 2013). A vascularis kutatások arra mutattak, hogy a VIP/PACAP receptorok (VPAC₁, VPAC₂ és PAC₁) jelen vannak a cranialis artériákon, melyeken keresztül a PACAP kifejtheti vazodilatációs hatását (Knutsson and Edvinsson 2002; Chan et al. 2011; Grände et al. 2013). Az eddigi adatok alapján a meningeális vasculatura dilatációja a PAC₁ és VPAC₂ receptorok, míg a cerebrális artériák válasza a VPAC₁ receptorok aktivitásán át valósul meg (Syed et al. 2012; Tajti et al. 2015/b). A PACAP által okozott durális mastocyt degranuláció és a neurogén inflammáció hozzájárul a trigemino-vascularis rendszerben a perifériás szenzitizáció kialakulásához (Tajti et al. 2015/b). A PACAP-38 centrális hatására (a TCC-ben az átkapcsoló neuronok PACAP-38 által kiváltott centrális szenzitizációjára) a következő megfigyelések utalnak: a) a PACAP-38 iv. adását követően a migrénes betegekben

késleltetetten alakult ki a migrénes roham (Schytz et al. 2009), b) preklinikai vizsgálati eredményeink szerint a trigemino-vascularis rendszer stimulációját követően az idő függvényében a TNC-ban megnövekedett a PACAP-38 koncentrációja (Tuka et al. 2012).

A fenti eredmények lehetőséget nyújtanak új típusú, a PAC₁ receptorra ható migrén ellenes szerek kifejlesztésére (Tajti et al. 2014; Tajti et al. 2015/c; Vécsei et al. 2015/b).

4. ÖSSZEGZÉS (új eredmények, megállapítások)

A migrén pathomechanizmusa teljességében nem ismert. Munkánk a migrén kórfolyamatának a feltárására irányult. Azon nemzetközi klinikai és kísérletes gondolatkörhöz csatlakoztunk, mely a trigemino-vascularis rendszer aktivitását, szenzitizációját, a neuropeptidek szerepét és az agyi hiperexcitabilitást a migrén pathomechanizmusában lehetséges tényezőkné tekintette.

- A trigemino-vascularis rendszer központi eleme a TRIG. Az elsők között hívtuk fel a figyelmet a humán TRIG-ban a CGRP-R jelenlétére. Ez alapot adott napjaink megújult szemléletmódú terápiás céljának meghatározására migrénben és ehhez új típusú gyógyszerinnovációra (CGRP-R antagonisták, CGRP és CGRP-R ellenes antitestek).
- A migrén kronicizálódásának folyamata nem feltárt. A TRIG-ban zajló intraganglionáris szignalizációs rendszer elemzésével a krónikus migrén modelljét dolgoztuk ki.
- A humán cranio-cervicalis ganglionok (SCG, SPG, ganglion oticum, TRIG) elemzésével új adatokat szolgáltatunk a spontán migrénes rohamban a cranialis vénás kifolyásban megjelent neuropeptidek és receptoraik megoszlásáról, az autonóm egységek egymásrahatásának az esélyéről.
- Lehetséges magyarázatát adtuk a migrénes roham során tapasztalt a fejfájást kísérő parasympathicus tünetek hátterének.
- A trigemino-vascularis rendszer központi elemeinek (TCC, „migrén generátor-modulátor”) vizsgálatai nyomán felhívtuk a figyelmet arra, hogy a humán TCC-ben igen jelentős a SP-ir, a CGRP-ir és a PACAP-ir idegrostok arborizációja. Ez lehetőséget teremt a neuropeptidek aktív részvételére a centrális szenzitizáció folyamatában, és így a betegekben a fejfájásroham során gyakran létrejövő allodynia kialakulásában.
- A humán „migrén generátor-modulátorok” elemzése során rámutattunk, hogy a fő szerotonerg központban, a NRM-ban igen dús a SP-ir rosthálózat, mely egyik

magyarázata lehet a migrén – depresszió ko-morbiditás létrejöttének. A humán LC-ban immunhisztokémiai vizsgáló módszerrel az elsők között mutattunk ki PACAP-ir neuronokat és nagy számban CGRP-ir idegsejteket. Ez felvetette annak a lehetőségét, hogy a LC a PACAP és a CGRP által befolyásolja a TCC-ben a trigemino-vascularis rendszer aktivitását a migrénes rohamban.

- Tudományos igényként kerestük a migrén kórfolyamatához kapcsolható, a migrénes betegekből könnyen nyerhető biomarker meghatározását. Ezirányú vizsgálataink eredményeként a migrénes betegek nyálmintáiban megjelenő EAA-akat, elsősorban a Glu-ot a migrénes betegek hiperexcitabilitását tükröző biomarkernek véljük.
- A migrénes páciensek vérlemezke eikozanoid rendszerének elemzése nyomán úgy tartjuk, hogy a megnövekedett thrombocyta aggregabilitás az egyik lényeges eleme a vérlemezke – CSD és a migrén – ischaemiás stroke közötti szoros kapcsolatnak.
- Térbeli kontrasztérzékenységi vizsgálataink szerint, az aura nélküli migrénes betegeknél a magnocelluláris pályarendszer zavara alakult ki.
- A közelmúlt preklinikai megfigyelései szerint a CGRP mellett a PACAP is egyre hangsúlyosabb szerepet kapott a migrén kórfolyamatában. Munkánk során háttér elemzését adtuk a migrénes betegeknél az iv. adott PACAP-38 által kiváltott késleltetett aura nélküli migrénes roham mechanizmusának. Továbbá elsőként szolgáltatunk adatokat és tártunk fel összefüggést a migrénes betegek vérplazmájában kialakult PACAP-38 koncentráció változás és a migrén iktális és interiktális fázisai között.

Áttekintve a migrén kórfolyamatának vizsgálatára irányuló törekvéseink eredményeit és az abból levonható következtetéseket, úgy véljük, hogy a migrén neurovascularis megbetegedés, melyben a trigemino-vascularis rendszer neuropeptidok által meghatározott működésének elsődleges szerepe van.

5. IRODALOMJEGYZÉK

1. Amin, F.M., Asghar, M.S., Guo, S. Headache and prolonged dilatation of the middle meningeal artery by PACAP38 in healthy volunteers. *Cephalalgia* 32:140-149, 2012.
2. Amin, F.M., Hougaard, A., Schytz, H.W., Asghar, M.S., Lundholm, E., Parvaiz, A.I., de Koning, P.J., Andersen, M.R., Larsson, H.B., Fahrekrug, J., Olesen, J., Ashina, M. Investigation of the pathophysiological mechanisms of migraine attacks induced by pituitary adenylate cyclase-activating polipeptide-38. *Brain* 137:779-794, 2014.
3. Antonaci, F., Nappi, G., Galli, F., Manzoni, G.C., Calabresi, P., Costa, A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J. Headache Pain* 12:115-125, 2011.
4. Appenzeller, O. Pathogenesis of migraine. *Med. Clin. North. Am.* 75:763-789, 1991.
5. Ashina, S., Serrano, D., Lipton, R.B. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J. Headache Pain* 13:615-624, 2012.
6. Autret, A., Roux, S., Rimbaux-Lepage, S., Valade, D., Debais, S. West Migraine Study Group. Psychopathology and quality of life burden in chronic daily headache: influence of migraine symptoms. *J. Headache Pain* 11:247-253, 2010.
7. Barbin, G., Roisin, M.P., Zalc B. Tumor necrosis factor alpha activates the phosphorylation of ERK, SAPK/JNK, and P38 kinase in primary cultures of neurons. *Neurochem. Res.* 26:106-112, 2001.
8. Bartsch, T., Goadsby, P.J. Anatomy and physiology of pain referral patterns in primary and cervicogenic headache disorders. *Headache Curr.* 2:42-48, 2005.
9. Baun, M., Hay-Schmidt, A., Edvinsson, L. Pharmacological characterization and expression of VIP and PACAP receptors in isolated cranial arteries of the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 670:186-194, 2011.
10. Baun, M., Pedersen, M.H., Olesen, J., Jansen-Olesen, I. Dural mast cell degranulation is a putative mechanism for headache induced by PACAP-38. *Cephalalgia* 32:337-345, 2012.
11. Bellamy, J.L., Cady, R.K., Durham, P.L. Salivary levels of CGRP and VIP in rhinosinusitis and migraine patients. *Headache* 46:24-33, 2006.
12. Benedek, K., Tajti, J., Janáky, M., Vécsei, L., Benedek, G. Spatial contrast sensitivity of migraine patients without aura. *Cephalalgia* 22:142-145, 2002.
13. Bigal, M.E., Kurth, T., Santanello, N. Migraine and cardiovascular disease. A population-based study. *Neurology* 74:628-635, 2010.
14. Bigal, M.E., Walter, S. Monoclonal antibodies for migraine: preventing calcitonin gene-related peptide activity. *CNS Drugs* 28: 389-399, 2014.
15. Björklund, H., Hökfelt, T., Goldstein, M., Terenius, L., Olson, L. Appearance of the noradrenergic markers tyrosine hydroxylase and neuropeptide Y in cholinergic nerves of the iris following sympathectomy. *J. Neurosci.* 5:1633-1640, 1985.
16. Boni, L.J., Ploug, K.B., Olesen, J. The in vivo effect of VIP, PACAP-38 and PACAP-27 and mRNA expression of their receptor sin rat middle meningeal artery. *Cephalalgia* 39:837-847, 2009.
17. Bowen, E.J., Schmidt, T.W., Firm, C.S., Russo, A.F., Durham, P.L. Tumor necrosis factor-alpha stimulation of calcitonin gene-related peptide expression and secretion from rat trigeminal ganglion neurons. *J. Neurochem.* 96:65-77, 2006.
18. Bugdayci, G., Yildiz, S., Altunrende, B., Yildiz, N., Alkoy, S. Salivary alpha amylase activity in migraine patients. *Auton. Neurosci.* 155:121-124, 2010.

19. Burstein, R., Cutrer, F.M., 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* 123:1703-1709, 2000/a.
20. Burstein, R., Jakubowski, M. Clinical implications of peripheral and central sensitization during migraine. *Pain 2002 – An Updated Review: Refresher Course Syllabus*, ed. Giamberardino, M.A., IASP, Press, Seattle, 2002.
21. Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B.J., Bajwa, Z.H. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann. Neurol.* 47:614-624, 2000/b.
22. Buzzi, M.G., Moskowitz, M.A. The trigemino-vascular system and migraine *Pathol. Biol. (Paris)* 40:313-317, 1992.
23. Cernuda-Morollon, E., Martinez-Camblor, P., Alvarez R., Larrosa, D., Ramón, C., Pascual, J. Increased VIP levels in peripheral blood outside migraine attacks as a potential biomarker of cranial parasympathetic activation in chronic migraine. *Cephalalgia* 35:310-316, 2015.
24. Cernuda-Morollon, E., Martinez-Camblor, P., Ramon, C., Larrosa, D., Serrano-Pertierra, E., Pascual, J. CGRP and VIP levels as predictors of efficacy of Onabotulinumtoxin type A in chronic migraine. *Headache* 54:987-995, 2014.
25. Chan, K.Y., Baun, M., de Vries, R. Pharmacological characterization of VIP and PACAP receptors in the human meningeal and coronary artery. *Cephalalgia* 31:181-189, 2011.
26. Chronicle, E.P., Mulleners, W.M. Visual system dysfunction in migraine. A review of clinical and psychophysical findings. *Cephalalgia* 16:525-535, 1996.
27. Coleston, D.M., Chronicle, E., Kennard, C. Pre-cortical dysfunction of spatial and temporal visual processing in migraine. *J. Neur. Neurosurg. Psych.* 57:1208-1211, 1994.
28. Crassard, I., Conard, J., Bousser, M.G. Migraine and haemostasis. *Cephalalgia* 21:630-636, 2001.
29. Csáti, A., Tajti, J., Kuris, A., Tuka, B., Edvinsson, L., Warfvinge, K. Distribution of vasoactive intestinal peptide, pituitary adenylate cyclase-activating peptide, nitric oxide synthase, and their receptors in human and rat sphenopalatine ganglion. *Neuroscience* 202:158-168, 2012/a.
30. Csáti, A., Tajti, J., Tuka, B., Edvinsson, L., Warfvinge, K. Calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human sphenopalatine ganglion -- interaction with the sensory system. *Brain Res.* 1435:29-39, 2012/b.
31. D'Andrea, G., Gananzi, A.R., Perini, F., Hasselmark, L. Platelet model and their possible usefulness in the study of migraine pathogenesis. *Cephalalgia* 15:265-271, 1995.
32. Davidoff, R.A. Migraine: manifestations, pathogenesis and management. Philadelphia, FA Davis Co. pp. 115-180, 1995.
33. Del Fiacco, M., Dessi, M.L., Levanti, M.C., Topographic localization of substance P in the human postmortem brainstem. An immunohistochemical study in the newborn and adult tissue. *Neuroscience* 12:591-611, 1984.
34. Derrington, A.M., Lennie, P. Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *J. Physiol.* 357:219-240, 1984.
35. Drum, B., Armaly, M.F., Huppert, W. Scotopic sensitivity loss in glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 104:712-717, 1986.
36. Edvinsson, L. Role of VIP/PACAP in primary headaches. *Cephalalgia* 33:1070-1072, 2013.

37. Edvinsson, L. CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP and its receptor in migraine treatment. *Br. J. Clin. Pharmacol.* doi: 10.1111/bcp.12618, 2015.
38. Edvinsson, L., Emson, P., McCulloch, J., Tatemoto, K., Uddman, R. Neuropeptide Y: immunocytochemical localization to and effect upon feline pial arteries and veins in vitro and in situ. *Acta Physiol. Scand.* 122:155-163, 1984.
39. Edvinsson, L., Hara, H., Uddman, R. Retrograde tracing of nerve fibers to the rat middle cerebral artery with true blue; colocalization with different peptides. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 9:212-218, 1989.
40. Edvinsson, L., Krause, D. *Cerebral Blood Flow and Metabolism*, Second Edition, Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2002.
41. Edvinsson, L., Rosendahl-Helgesen, S., Uddman, R. Substance P. Localization, concentration and release in cerebral arteries, choroid plexus and dura mater. *Cell Tissue Res.* 234:1-7, 1983.
42. Edvinsson, L., Uddman, R. Neurobiology in primary headaches. *Brain Res. Rev.* 48:438-456, 2005.
43. Edvinsson, L., Villalon, C.M., MaassenVanDenBrink, A., Basic mechanisms of migraine and its acute treatment. *Pharmacol. Ther.* 136:319-333, 2012.
44. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience* 169:683-96, 2010.
45. Eftekhari, S., Salvatore, C.A., Johansson, S., Chen, T.B., Zeng, Z., Edvinsson, L. Localization of CGRP, CGRP receptor, PACAP and glutamate in trigeminal ganglion. Relation to the blood-brain barrier. *Brain Res.* 1600:93-109, 2015.
46. Fischer, M.J., Koulchitsky, S., Messlinger, K. The nonpeptide calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN4096BS lowers the activity of neurons with meningeal input in the rat spinal trigeminal nucleus. *J. Neurosci.* 25:5877-5883, 2005.
47. Gallai, V., Sarcielli, P., Trequattrini, A., Paciaroni, M., Usai, F., Palumbo, R. Neuropeptide Y in juvenile migraine and tension-type headache. *Headache* 34:35-40, 1994.
48. Gerth, W.C., Carides, G.W., Dasbach, E.J., Visser, W.H., Santanello, N.C. The multinational impact of migraine symptoms on healthcare utilisation and work loss. *Pharmacoeconomics* 19:197-206, 2001.
49. Gibbins, I.L., Brayden, J.E., Bevan, J.A. Perivascular nerves with immunoreactive vasoactive intestinal polipeptide in cephalic arteries of the cat: distribution, possible origins and functional implications. *Neuroscience* 13:127-134, 1984.
50. Goadsby, P.J. A triptan too far? *J. Neur. Neurosurg. Psych.* 64:143-147, 1998.
51. Goadsby, P.J. Migraine pathophysiology. *Headache* 45:S14-S24, 2005/a.
52. Goadsby, P.J. Migraine, allodynia, sensitisation and all of that. *Eur. Neurol.* 53:10-16, 2005/b.
53. Goadsby, P.J., Duckworth, J.W. Low frequency stimulation of the locus coeruleus reduces regional cerebral blood flow in the spinalized cat. *Brain Res.* 476:71-77, 1989.
54. Goadsby, P.J., Edvinsson, L., Ekman, R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of man and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann. Neurol.* 23:193-196, 1988.
55. Goadsby, P.J., Edvinsson, L., Ekman, R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of human during migraine headache. *Ann. Neurol.* 28:183-197, 1990.
56. Goadsby, P.J., Hoskin, K.L. The distribution of trigeminovascular afferents in the non-human primate brain *Macaca nemestrina*: a c-fos immunocytochemical study. *J. Anat.* 190:367-375, 1997.

57. Goadsby, P.J., Lambert, G.A., Lance, J.W. Differential effects on the internal and external carotid circulation of the monkey evoked by locus coeruleus stimulation. *Brain Res.* 249:247-254, 1982.
58. Goadsby, P.J., Zagami, A.S. Stimulation of the superior sagittal sinus increases metabolic activity and blood flow in certain regions of the brainstem and upper cervical spinal cord of the cat. *Brain* 114:1001-1011, 1991.
59. Goldstein, D.J., Wang, O., Saper, J.R., Stoltz, R., Silberstein, S.D., Mathew, N.T. Ineffectiveness of neurokinin-1 antagonist in acute migraine: a crossover study. *Cephalalgia* 17:785-790, 1997.
60. Gowers, W.R. In *A Manual of Diseases of the Nervous System*, 1357 (P. Blakiston Son & Co., Philadelphia), 1888.
61. Graham, J.R., Wolff, H.G. Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch. Neurol. Psych.* 39:737-763, 1938.
62. Grände, G., Nilsson, E., Edvinsson, L. Comparison of responses to vasoactive drugs in human and rat cerebral arteries using myography and pressurized cerebral artery method. *Cephalalgia* 33:152-159, 2013.
63. Gu, X.L., Yu, L.C. The colocalization of CGRP receptor and AMPA receptor in the spinal dorsal horn neuron of rat: a morphological and electrophysiological study. *Neurosci Lett.* 414:237-241, 2007.
64. Hartman, B.K., Swanson, L.W., Raichle, M.E., Preskorn, S.H., Clark, H.B. Central adrenergic regulation of cerebral microvascular permeability and blood flow; anatomic and physiologic evidence. *Adv. Exp. Med. Biol.* 131:113-126, 1980.
65. Hawken, M.J., Parker, A.J. Contrast sensitivity and orientation sensitivity in lamina IV of the striate cortex of Old World monkey. *Exp. Brain Res.* 54:367-372, 1984.
66. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 33:629-808, 2013.
67. Hedborg, K., Anderberg, U.M., Muhr, C. Stress in migraine: personality-dependent vulnerability, life events, and gender are of significance. *Ups. J. Med. Sci.* 116:187-199, 2011.
68. Herpfer, I., Lieb, K. Substance P and substance P receptor antagonists in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *World J. Biol. Psych.* 4:56-63, 2003.
69. Hershey, A.D., Tang, Y., Powers, S.W., Kabbouche, M.A., Gilbert, D.L., Glauser, T.A., Sharp, F.R. Genomic abnormalities in patients with migraine and chronic migraine: preliminary blood gene expression suggests platelet abnormalities. *Headache* 44:994-1004, 2004.
70. Hicks, T.P., Lee, B.B., Vidyasagar, T.R. The responses of cells in macaque lateral geniculate nucleus to sinusoidal gratings. *J. Physiol.* 337:183-200, 1983.
71. Ho, T.W., Edvinsson, L., Goadsby, P.J. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat. Rev. Neurol.* 6:573-582, 2010.
72. Hoskin, K.L., Bulmer, D.C., Goadsby, P.J. Fos expression in the trigeminocervical complex of the cat after stimulation of the superior sagittal sinus is reduced by L-NAME. *Neurosci. Lett.* 266:173-176, 1999/a.
73. Hoskin, K.L., Zagami, A.S., Goadsby, P.J. Stimulation of the middle meningeal artery leads to Fos expression in the trigeminocervical nucleus: a comparative study of monkey and cat. *J. Anat.* 194:579-588, 1999/b.
74. Hou, L., Li, W., Wang, X. Mechanism of interleukin-1 beta-induced calcitonin gene-related peptide production from dorsal root ganglion neurons of neonatal rats. *J. Neurosci Res.* 73:188-197, 2003/b.

75. Hou, M., Uddman, R., Tajti, J., Edvinsson, L. Nociceptin immunoreactivity and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *Brain Res.* 964:179-186, 2003/a.
76. Hou, M., Uddman, R., Tajti, J., Kanje, M., Edvinsson, L. Capsaicin receptor immunoreactivity in the human trigeminal ganglion. *Neurosci. Lett.* 330:223-226, 2002.
77. Htun, P., Fateh-Moghadam, S., Tomandl, B., Handschu, R., Klinger, K., Stellos, K., Garlichs, C., Daniel, W., Gawaz, M. Course of platelet activation and platele-leukocyte interaction in cerebrovascular ischemia. *Stroke* 37:2283-2287, 2006.
78. Jakab, G., Salamon, I., Petrusz, P., Rethelyi, M. Termination patterns of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerve fibers in the dorsal horn of the human spinal cord. *Exp. Brain Res.* 80:609-617, 1990.
79. Jarvi, R., Peltö-Huikko, M. Localization of neuropeptid Y in human sympathetic ganglia: correlation with met-enkephalin, tyrosine hydroxylase and acetylcholinesterase. *Histochemistry* 22:86-94, 1990.
80. Kaube, H., Keay, K., Hoskin, K.L., Bandler, R., Goadsby, P.J. Expression of c-fos-like immunoreactivity in the trigeminal nucleus caudalis and high cervical cord following stimulation of the sagittal sinus in the cat. *Brain Res.* 629:95-102, 1993/a.
81. Kaplan, E., Shapley, R.M. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83:2755-2757, 1986.
82. Khalil, N.M. Investigations of visual function in migraine using visual evoked potentials and visual psychophysical test. Ph.D. Thesis. London: University of London, 1991.
83. Kitano, A., Shimomura, T., Takeshima, T., Takahashi, K. Increased 11-dehydrothromboxane B2 in migraine: platelet hyperfunction in patients with migraine during headache-free period. *Headache* 34:515-518, 1994.
84. Knutsson, M., Edvinsson, L. Distribution of mRNA for VIP and PACAP receptor sin human cerebral arteries and cranial ganglia. *Neuroreport* 13:507-509, 2002.
85. Knyihár-Csillik, E., Tajti, J., Csillik, A.E., Chadaide, Z., Mihály, A., Vécsei, L. Effects of eletriptan on the peptidergic innervation of the cerebral dura mater and trigeminal ganglion, and on the expression of c-fos and c-jun in the trigeminal complex of the rat in an experimental migraine model. *Eur. J. Neurosci.* 12:3991-4002, 2000.
86. Knyihár-Csillik, E., Tajti, J., Samsam, M., Sáry, Gy., Búzás, P., Vécsei, L. Depletion of calcitonin gene-related peptide from the caudal trigeminal nucleus of the rat after electrical stimulation of the Gasserian ganglion. *Exp. Brain Res.* 118:111-114, 1998.
87. Knyihár-Csillik, E., Tajti, J., Samsam, M., Sáry, Gy., Slezák, S., Vécsei, L. Effect of serotonin agonist (sumatriptan) on the peptidergic innervation of the rat cerebral dura mater and on the expression of c-fos in the caudal trigeminal nucleus in an experimental migraine model. *J. Neurosci. Res.* 48:449-464, 1997.
88. Kovacs, K., Herman, F., Filep, J., Jelencsik, I., Magyar, K., Csanda, E. Platelet aggregation of migraineurs during and between attacks. *Cephalalgia* 10:161-165, 1990.
89. Kristiansen, K.A., Edvinsson, L. Regulatory effect of inflammation on cytokines in rat trigeminal ganglion. *Cephalalgia* 29:84, 2009.
90. Kuris, A., Xu, C.B., Zhou, M.F., Tajti, J., Uddman, R., Edvinsson, L. Enhanced expression of CGRP in rat trigeminal ganglion neurons during cell and organ culture. *Brain Res.* 1173:6-133, 2007.
91. Kurth, T., Schurks, M., Logroscino, G., Buring, J.E. Migraine frequency and risk of cardiovascular disease in women. *Neurology* 73:581-588, 2009.

92. Lance, J.W., Lambert, G., Goadsby, P.J., Duckworth, J.W. Brain stem influences on the cephalic circulation: experimental data from cat and monkey of relevance to the mechanism of migraine. *Headache* 23:258-265, 1983.
93. Lance, J.W., Lambert, G., Goadsby, P.J., Zagami, A.S. Contribution of experimental studies to understanding the pathophysiology of migraine. In: Sandler, M, Collins, G.M., eds. *Migraine: a spectrum of ideas*. Oxford, Oxford University Press, pp. 21-39, 1990.
94. Lantéri-Minet, M., Duru, G., Mudge, M., Cottrell, S. Quality of life impairment, disability and economic burden associated with chronic daily headache, focusing on chronic migraine with or without medication overuse: a systematic review. *Cephalalgia* 31:837-850, 2011.
95. Lee, B.B., Smith, V.C., Pokorny, J., Kremers, J. Rod inputs to macaque ganglion cells. *Vision Res.* 37:2813-2828, 1997.
96. Lieb, K., Ahlvers, K. Effects of the neuropeptide substance P on sleep, mood, and neuroendocrine measures in healthy young men. *Neuropsychopharmacol.* 27:1041-1049, 2002.
97. Lipton, R.B., Silberstein, S.D. Why study the comorbidity of migraine. *Neurology* 44:4-5, 1994.
98. Liveing, E. On megrim, sick-headache and some allied disorders: A contribution to the pathology of nerve storms. London, Churchill, 1873.
99. Markovics, A., Kormos, V., Gaszner, B., Lashgarara, A., Szőke, É., Sándor, K., Szabadfi, K., Tuka, B., Tajti, J., Szolcsányi, J., Pintér, E., Hashimoto, H., Kun, J., Reglődi, D., Helyes, Zs. Pituitary adenylate cyclase-activating polipeptide plays a key role in nitroglycerol-induced trigeminovascular activation in mice. *Neurobiol. Dis.* 45:633-644, 2012.
100. Marquardt, L., Ruf, A., Mansmann, U., Winter, R., Schuler, M., Buggle, F., Mayer, H., Grau, A. Course of platelet activation markers after ischemic stroke. *Stroke* 33:2570-2574, 2002.
101. May, A., Goadsby, P.J. Substance P receptor antagonists in the therapy of migraine. *Exp. Opin. Investig. Drugs* 10:673-678, 2001.
102. McKendrick, A.M., Vingrys, A.J., Badcock D.R., Heywood J.T. Visual dysfunction between migraine events. *Invest. Opht. Visual Sci.* 42:626-633, 2001.
103. van Meeteren, A., Vos J.J. Resolution and contrast sensitivity at low luminances. *Vision Res.* 12:835-833, 1972.
104. Merigan, W.H., Maunsell, J.H. How parallel are the primate visual pathways? *Annu. Rev. Neurosci.* 16:369-402 1993.
105. Messlinger, K., Fischer, M.J., Lennerz, J.K. Neuropeptide effects in the trigeminal system: pathophysiology and clinical relevance in migraine. *Keio J. Med.* 60:82-89, 2011.
106. Messlinger, K., Lennerz, J.K., Eberhardt, M., Fischer, M.J. CGRP and NO in the trigeminal system: mechanisms and role in headache generation. *Headache* 52:1411-1427, 2012.
107. Mezei, Zs., Kis, B., Gecse, Á., Tajti, J., Boda, B., Telegdy, G., Vécsei, L. Platelet arachidonate cascade of migraineurs in the interictal phase. *Platelets* 11:222-225, 2000.
108. Moskowitz, M.A. Defining a pathway to discovery from bench to bedside: the trigeminovascular system and sensitisation. *Headache* 48:688-690, 2008.
109. Munoz, M., Convenas, R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology. *Amino Acids* 46:1727-1750, 2014.
110. Nielsen, K.C., Owman, C. Adrenergic innervation of pial arteries related to the circle of Willis in the cat. *Brain Res.* 6:773-776, 1967.

111. Nozaki, K., Boccalini, P., Moskowitz, M.A. Expression of c-fos-like immunoreactivity in brainstem after meningeal irritation by blood in the subarachnoid space. *Neuroscience* 49:669-680, 1992.
112. Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H.U., Jonsson, B. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur. J. Neurol.* 19:155-162, 2012.
113. Owens, M.J., Nemeroff, C.B. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin. Chem.* 40:288-295, 1994.
114. Palkovits, M., Somogyvári-Vígh, A., Arimura, A. Concentrations of pituitary adenylate cyclase-activating polipeptide (PACAP) in human brain nuclei. *Brain Res.* 699:116-120, 1995.
115. Pietrobon, D., Moskowitz, M.A. Pathophysiology of migraine. *Annu. Rev. Physiol.* 75:365-391, 2013.
116. Pietrobon, D., Striessnig, J. Neurobiology of migraine. *Nat. Rev. Neurosci* 4:386-398, 2003.
117. Prusinski, A. Historical background. In: *Migraine in general practice. Basic concepts.* Ed.: Ekbom, K., London, Smith-Gordon, pp. 9-14, 1993.
118. Puig-Parellada, P., Planas, J.M., Giménez, J., Sanchez, J., Gaya, J., Tolosa, E., Obach, J. Plasma and saliva levels of PGI₂ and TxA₂ in the headache-free period of classical migraine patients. The effects of nicardipine. *Headache* 31:156-158, 1991.
119. Quartu, M., Diaz, G., Floris, A., Lai, M.L., Priestley, J.V., Del Fiacco, M. Calcitonin gene-related peptide in the human trigeminal sensory system at developmental and adult life stages: immunohistochemistry neuronal morphometry and coexistence with substance P. *J. Chem. Neuroanat.* 5:143-157, 1992.
120. Rahmann, A., Wienecke, T., Hansen, J.M., Fahrenkrug, J., Olesen, J., Ashina, M. Vasoactive intestinal peptide causes marked cephalic vasodilation, but does not induce migraine. *Cephalalgia* 28: 226-236, 2008.
121. Rajda, C., Tajti, J., Komoróczy, R., Seres, E., Klivényi, P., Vécsei, L. Amino acids in the saliva of migraine patients. *Headache* 39:644-649, 1999.
122. Raichle, M.E., Hartman, B.K., Eichling, J.O., Sharpe, L.G. Central noradrenergic regulation of cerebral blood flow and vascular permeability. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 72:3726-3730, 1975.
123. Ray, S.B., Wolff, H.G. Experimental studies on headache. Pain sensitive structures of the head and their significance in headache. *Arch. Surg.* 41:813-856, 1940.
124. Rikard-Bell, G.C., Tork, I., Sullivan, C., Scheibner, T. Distribution of substance P-like immunoreactive fibres and terminals in the medulla oblongata of the human infant. *Neurosci.* 34:133-148, 1990.
125. Rimon, R., Le Greves, P. Elevation of substance P-like peptides in the CSF of psychiatric patients. *Biol. Psych.* 19:509-516, 1984.
126. Ruggeri, Z.M. Platelets in atherothrombosis. *Nat. Med.* 8:1227-1234, 2002.
127. Rupniak, N.M. Elucidating the antidepressant actions of substance P (NK1 receptor) antagonists. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 3:257-261, 2002/a.
128. Rupniak, N.M. New insights into the antidepressant actions of substance P (NK1 receptor) antagonists. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 80:489-494, 2002/b.
129. Rupniak, N.M., Kramer, M.S. Discovery of the antidepressant and anti-emetic efficacy of substance P receptor (NK1) antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.* 20:485-490, 1999.
130. Sacks, A. *Migraine.* Berkeley, Los Angeles, London, University of California Press, 1992.

- 131.Samsam, M., Covenas, R., Ahangari, R., Yajeya, J., Narvaez, J.A., Tramu, G. Alterations in neurokinin A, substance P and calcitonin gene-related peptide immunoreactivities in the caudal trigeminal nucleus of the rat following electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neurosci. Lett.* 261:179-182, 1999.
- 132.Sauro, K.M., Becker, W.J. The stress and migraine interaction. *Headache* 49:1378-1386, 2009.
- 133.Schefrin, B.E., Tregear, S.J., Harvey, L.O., Werner, J.S. Senescent changes in scotopic contrast sensitivity. *Vision Res.* 39:3728-3733, 1999.
- 134.Schmalbach, B., Stepanow, O., Jochens, A., Riedel, C. Deuschl, G., Kuhlenbaumer, G. Determinants of platelet-leukocyte aggregation and platelet activation in stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 39:176-180, 2015.
- 135.Schoenen, J. Acute migraine therapy: the newer drugs. *Curr. Opin. Neurol.* 10:237-243, 1997.
- 136.Schoenen, J. Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications. *Clin. Neurosci.* 5:10-17, 1998.
- 137.Schytz, H.W., Birk, S., Wienecke, T., Kruuse, C., Olesen, J., Ashina, M. PACAP38 induces migraine-like attacks in patients with migraine without aura. *Brain* 132:16-25, 2009.
- 138.Shapley, R. Parallel pathways in the mammalian visual system. *Ann. NY. Acad. Sci.* 388:11-20, 1982.
- 139.Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Goadsby, P.J. Headache in Clinical Practice. Oxford, ISIS Medical Media, pp. 41-90, 1998.
- 140.Smitherman, T.A., Burch, R., Sheikh, H., Loder, E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache* 53:427-436, 2013.
- 141.Stankiewicz, A., Aderjan, D., Eippert, F., May, A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. *J. Neurosci.* 31:1937-1943, 2011.
- 142.Suzuki, N., Hardebo, J.E., Owman, C. Origins and pathways of cerebrovascular vasoactive intestinal polipeptide positive nerves in rat. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 8:697-712, 1988.
- 143.Syed, A.U., Koide, M., Braas, K.M., May, V., Wellman, G.C. Pituitary adenylate cyclase-activating polipeptide (PACAP) potently dilates middle meningeal arteries: implications for migraine. *J. Mol. Neurosci.* 48:574-583, 2012.
- 144.Tajti, J., Csáti, A., Vécsei, L. Novel strategies for the treatment of migraine attacks via the CGRP, serotonin, dopamine, PAC1 and NMDA receptors. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 10:1509-1520, 2014.
- 145.Tajti, J., Kuris, A., Vécsei, L., Xu, C.B., Edvinsson, L. Organ culture of the trigeminal ganglion induces enhanced expression of calcitonin gene-related peptide via activation of extracellular signal-regulated protein kinase 1/2. *Cephalalgia* 31:95-105, 2011.
- 146.Tajti, J., Majláth Z., Szok D., Csáti A. Vécsei L. Drug safety in acute migraine treatment. *Exp. Opin. Drug Saf.* 14:891-909, 2015/c.
- 147.Tajti, J., Szok, D., Majláth, Zs., Tuka, B., Csáti, A., Vécsei, L. Migraine and neuropeptides. *Neuropeptides* (in press) doi: 10.1016/j.npep.2015.03.006. 2015/a.
- 148.Tajti, J., Möller, S., Uddman, R., Bodi, I., Edvinsson, L. The human superior cervical ganglion: neuropeptides and peptide receptors. *Neurosci. Lett.* 263:121-124, 1999/b.
- 149.Tajti, J., Párdutz, Á., Vámos, E., Tuka, B., Kuris, A., Bohár, Zs., Fejes, A., Toldi, J., Vécsei, L. Migraine is a neuronal disease. *J. Neur. Transm.* 118:511-524, 2011.
- 150.Tajti, J., Tuka, B., Botz, B., Helyes, Zs., Vécsei, L. Role of pituitary adenylate cyclase-activating polipeptide in nociception and migraine. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 14:540-553, 2015/b

151. Tajti, J., Uddman, R., Edvinsson, L. Neuropeptide localization in the „migraine generator” region of the human brainstem. *Cephalalgia* 21:96-101, 2001.
152. Tajti, J., Uddman, R., Möller, S., Sundler, F., Edvinsson, L. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *J. Aut. Nerv. Syst.* 76:176-183, 1999/a.
153. Tietjen, G.E., Khubchandani, J. Platelet dysfunction and stroke in the female migraineur. *Curr. Pain Headache Rep.* 13:386-391, 2009.
154. Tietjen, G.E., Khubchandani, J. Vascular biomarkers in migraine. *Cephalalgia* 35:95-117, 2015.
155. Tuka, B., Helyes, Z., Markovics, A., Bagoly, T., Németh, J., Márk, L., Brubel, R., Reglődi, D., Párdutz, A., Szolcsányi, J., Vécsei L., Tajti J. Peripheral and central alterations of pituitary adenylate cyclase activating polipeptide-like immunoreactivity in the rat in response to activation of the trigeminovascular system. *Peptides* 33: 307-316, 2012.
156. Tuka, B., Helyes, Zs., Markovics, A., Bagoly, T., Szolcsányi, J., Szabó, N., Tóth, E., Kincses, T., Vécsei, L., Tajti, J. Alterations in PACAP-38-like immunoreactivity in the plasma during ictal and interictal periods of migraine patients. *Cephalalgia* 33:1085-1095, 2013.
157. Uddman, R., Tajti, J., Hou, M., Sundler, F., Edvinsson, L. Neuropeptide expression in the human trigeminal nucleus caudalis and in the cervical spinal cord C1 and C2. *Cephalalgia* 22:112-116, 2002.
158. Uddman, R., Tajti, J., Möller, S., Sundler, F., Edvinsson, L. Neuronal messengers and peptide receptors in the human sphenopalatine and otic ganglia. *Brain Res.* 826:193-199, 1999/a.
159. Uddman, R., Tajti, J., Sundler, F., Cardell, L.O. The presence of heme-oxygenase and biliverdin reductase in human cranial ganglia indicates a role for carbon monoxide in neural transmission. *Neurol. Endocrin. Lett.* 24:423-428, 2004.
160. Vapaatalo, H. Tolfenamic acid and migraine: aspects on prostaglandins and leukotrienes. *Pharmacol. Toxicol.* 75:76-80, 1994.
161. Vécsei, L., Majláth, Zs., Balog, A., Tajti, J. Drug targets of migraine and neuropathy: treatment of hyperexcitability. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets EABMs Special Issue* 14:664-676, 2015/b.
162. Vécsei, L., Majláth, Zs., Szok, D., Csáti, A., Tajti, J. Drug safety and tolerability in prophylactic migraine treatment. *Exp. Opin. Drug Saf.* 14:667-681, 2015/a.
163. Vécsei, L., Szok, D., Csáti, A., Tajti, J. CGRP antagonists and antibodies for the treatment of migraine. *Exp. Opin. Investig. Drugs* 24:31-41, 2014/a.
164. Vécsei, L., Tuka, B., Tajti, J. Role of PACAP in migraine headaches. *Brain* 137:650-651, 2014/b.
165. Vécsei, L., Widerlöv, E., Ekman, R., Kovács, K., Jelencsik, I., Bozsik, Gy., Kapócs, G. Suboccipital cerebrospinal fluid and plasma concentrations of somatostatin, neuropeptide Y, and beta-endorphin in patients with common migraine. *Neuropeptides* 22:111-116, 1992.
166. Victor, T.W., Hu, X., Campbell, J.C., Buse, D.C., Lipton, R.B. Migraine prevalence by age and sex in the United States: a life-span study. *Cephalalgia* 30:1065-1072, 2010.
167. Vollbracht, S., Rapoport, A.M. The pipeline in headache therapy. *CNS Drugs* 27:717-729, 2013.
168. Vollbracht, S., Rapoport, A.M. New treatments for headache. *Neurol. Sci.* 35:89-97, 2014.
169. Weiller, C., May, A., Limmorth, V., Jüptner, M., Kaube, H., Schayck, R., Coenen, H. H., Diener, H. C. Brain stem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat. Med.* 1:658-660, 1995.

170. Willis, T. Cerebri Anatome. London, Martin Allestry, 1664.
171. Wolf, J.E., Arden, G.B. elective magnocellular damage in melanoma-associated retinopathy: Comparison with congenital stationary nightblindness. Vision Res. 36:2369-2379, 1996.
172. Wolff, H.G. Headache and cranial arteries. In: Transactions of the Association of American Physicians. Eds.: Association of American Physicians, Philadelphia, Printed for the Association of American Physicians, pp. 193-198, 1938.
173. Yu, Y., Lundberg, T., Yu, L.C. Role of calcitonin gene-related peptide and its antagonist on the evoked discharge frequency of wide dynamic range neurons in the dorsal horn of the spinal cord in rats. Regul. Pept. 103:23-37, 2002.
174. Zagami, A.S., Edvinsson, L., Goadsby, P.J. Pituitary adenylate cyclase activating polipeptide and migraine. Ann. Clin. Trans. Neurol. 1:1036-1040, 2014.
175. Zagami, A.S., Goadsby, P.J., Edvinsson, L. Stimulation of the superior sagittal sinus in the cat causes release of vasoactive peptides. Neuropeptides 16:69-75, 1990.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK LISTÁJA

1. Rajda, C., **Tajti, J.**, Komoróczy, R., Seres, E., Klivényi, P., Vécsei, L. Amino acids in the saliva of migraine patients. Headache 39:644-649, 1999. IF: 2.250
2. **Tajti, J.**, Möller, S., Uddman, R., Bódi, I., Edvinsson, L. The human superior cervical ganglion: neuropeptides and peptide receptors. Neuroscience Letters 263:121-124, 1999. IF: 2.085
3. **Tajti, J.**, Uddman, R., Möller, S., Sundler, F., Edvinsson, L. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. Journal of Autonomic Nervous System 76:176-183, 1999. IF: 1.206
4. Uddman, R., **Tajti, J.**, Möller, S., Sundler, F., Edvinsson, L. Neuronal messengers and peptide receptors in the human sphenopalatine and otic ganglia. Brain Research 826:193-199, 1999. IF: 2.302
5. Mezei, Zs., Kis, B., Gecse, Á., **Tajti, J.**, Boda, B., Telegdy, G., Vécsei, L. Platelet arachidonate cascade of migraineurs in the interictal phase. Platelets 11:222-225, 2000. IF: 0.965
6. **Tajti, J.**, Uddman, R., Edvinsson, L. Neuropeptide messengers in the migraine generator region of the human brainstem. Cephalalgia 21:96-101, 2001. IF: 3.502
7. Hou, M., Kanje, M., Longmore, J., **Tajti, J.**, Uddman, R., Edvinsson, L. 5-HT_{1B} and 5-HT_{1D} receptors in the human trigeminal ganglion: co-localization with calcitonin gene-related peptide, substance P and nitric oxide synthase. Brain Research 909:112-120, 2001. IF: 2.489
8. Benedek, K., **Tajti, J.**, Janáky, M., Vécsei, L., Benedek, G. Spatial contrast sensitivity of migraine patients without aura. Cephalalgia 22:142-145, 2002. IF: 3.775
9. Uddman, R., **Tajti, J.**, Hou, M., Sundler, F., Edvinsson, L. Neuropeptide expression in the human trigeminal nucleus caudalis and in the cervical spinal cord C1 and C2. Cephalalgia 22:112-116, 2002. IF: 3.775

10. Hou, M., Uddmann, R., **Tajti, J.**, Edvinsson, L. Nociceptin immunoreactivity and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *Brain Research* 964:179-186, 2003. IF: 2.474
11. Uddman, R., **Tajti, J.**, Sundler, F., Cardell, L.O. The presence of heme-oxygenase and biliverdin reductase in human cranial ganglia indicates a role for carbon monoxide in neural transmission. *Neuroendocrinology Letters* 24:423-428, 2004. IF: 1.048
12. Kuris, A., Xu, C.B., Zhou, M.F., **Tajti, J.**, Uddman, R., Edvinsson, L. Enhanced expression of CGRP in rat trigeminal ganglion neurons during cell and organ culture. *Brain Research* 1173:6-13, 2007. IF: 2.218
13. Eftekhari, S., Salvatore, C.A., Calamari, A., Kane, S.A., **Tajti, J.**, Edvinsson, L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and calcitonin gene-related peptide receptor components (calcitonin receptor-like receptor and receptor activity-modifying protein 1) in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience* 169:683-696, 2010. IF: 3.215
14. **Tajti, J.**, Kuris, A., Vécsei, L., Xu, C.B., Edvinsson, L. Organ culture of the trigeminal ganglion induces enhanced expression of calcitonin gene-related peptide via activation of extracellular signal-regulated protein kinase 1/2. *Cephalalgia* 31:95-105, 2011. IF: 3.430
15. Csáti, A., **Tajti, J.**, Kuris, A., Tuka, B., Edvinsson, L., Warfvinge, K. Distribution of VIP, PACAP, NOS and their receptors in human and rat sphenopalatine ganglion. *Neuroscience* 202:158-168, 2012. IF: 3.122
16. Csáti, A., **Tajti, J.**, Tuka, B., Edvinsson, L., Warfvinge, K. Calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human sphenopalatine ganglion - interaction with the sensory system. *Brain Research* 1435:29-39, 2012. IF: 2.879
17. Tuka, B., Helyes, Zs., Markovics, A., Bagoly, T., Németh, J., Márk, L., Brubel, R., Reglódi, D., Párdutz, Á., Szolcsányi, J., Vécsei, L., **Tajti, J.** Peripheral and central alterations of pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-like immunoreactivity in the rat in response to activation of the trigeminovascular system. *Peptides* 33:307-316, 2012. IF: 2.522
18. Tuka, B., Helyes, Zs., Markovics, A., Bagoly, T., Szolcsányi, J., Szabó, N., Tóth, E., Kincses, T., Vécsei, L. **Tajti, J.** Alterations in PACAP-38-like immunoreactivity in the plasma during ictal and interictal periods of migraine patients. *Cephalalgia* 33:1085-1095, 2013. IF: 4.121

TUDOMÁNYOS ÉS OKTATÁSI MUNKÁSSÁG ÖSSZEFOGLALÁSA

Tajti János tudományos és oktatási munkásságának összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2015.08.10.)

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	99	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	67	1039	1485
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	6	25	33
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	24	8	11
rövid közlemény	---	2	16	17
II. Könyv	2	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv	1	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	1	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként	1	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	1	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	22	---	---	---
idegen nyelvű	---	6	0	0
magyar nyelvű	---	14	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	2	0	0
IV. Konferenciaközlemény³	5	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.-III.)		2	0	0
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)⁴	128	---	1088	1546

V. További tudományos művek	18	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkeket is	---	16	1	4
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	2	0	5
Jelentés, guideline	---	0	0	0

VI. Idézett absztraktok⁵	5	---	1	6
--	---	-----	---	---

Összesített impakt faktor⁴	178,4	---	---	---
Idézettség száma^{1, 4}	---	---	1090	1561
Hirsch index¹	25	---	---	---

VII. Sokszerzős vagy csoportos (multicentrikus) közlemény	0	---	---	---
a) Szerző⁴	---	0	0	0
b) Kollaborációs közreműködő⁴	---	0	0	0

Speciális tudománymetriai adatok	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma	32
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma	10
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impakt faktor összege	54,8
Az utolsó tudományos fokozat/cím (Kandidátus) elnyerése utáni (1994 -) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	85
impakt faktor összege	162,0
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	24
Az utolsó 10 év (2005-2015) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	49
impakt faktor összeg	110,2
idézések száma	424
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	163 (10,44%)
WOS/Scopus azonosítóval idézettség	1522
Sokszerzős és/vagy csoportos közlemények impakt faktor összege	0
idézettsége	0
Folyóiratcikkek, 15-29 szerzővel	2

Megjegyzések:

Az MTMT nem tudja szolgáltatni a kérelmezőnek kizárólag külföldi intézményből publikált folyóiratcikkeinek számát, összesített impaktfaktorát és független hivatkozásainak számát, valamint az ilyen közlemények első és utolsó szerzőre vonatkozó impaktfaktor összeget. Ezeket az adatokat a pályázónak kell összegyűjtenie és feltöltenie a Doktori Tanács elektronikus rendszerébe.

¹ a disszertáció és egyéb típusú idézők nélkül

² lektorált, tudományos folyóiratban

³ konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben, egyéb konferenciakötetben

⁴ a sokszerzős és/vagy csoportos szerzőségű közlemények impakt faktora és idézettsége nem számítható be az összes értékekbe, ezeket a speciális tudománymetriai adatok között tünteti fel az összesítés

⁵ Nem idézett absztrakt itt nem kerül be az összesítésbe.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

A tudományos munka szépségére egyetemi hallgatóként és kezdő orvosként Prof. Csillik Bertalan, Dr. Knyihár Erzsébet, Prof. Engelhardt József és Prof. Stanley H. Appel el nem felejthető módon hívták fel a figyelmemet.

Az önálló munkám kibontakoztatásához minden segítséget megadva, saját tevékenységét példaként adva köszönöm Prof. Vécsei László akadémikusnak, intézevezetőmnek az előrevivő folyamatos támogatását. Meghatározó szakmai élményt és kihívást adott Prof. Lars Edvinsson Svédország lundi laboratóriumában Prof. Rolf Uddman és Prof. Karin Warfvinge irányításával eltöltött időszak, és a jelenlegi együttgondolkodás, mely hálára készítet. Köszönöm Dr. Szok Délia segítő barátságát. Köszönöm Prof. Helyes Zsuzsanna, Prof. Szolcsányi János akadémikus, Sajede Eftekhari Ph.D., Dr. Mezei Zsófia, Dr. Rajda Cecília, Dr. Benedek Krisztina, Dr. Kuris Anikó, Dr. Csáti Anett, Dr. Tuka Bernadett együttes munkáját és minden társszerzőm közös erőfeszítéseit. Köszönöm volt és jelenlegi Ph.D. hallgatóimnak Dr. Tuka Bernadett, Dr. Csáti Anett, Dr. Majláth Zsófia, Dr. Lukács Melinda hasznos tevékenységét. Köszönöm Kállai Éva gondos titkárnői munkáját. A SZTE ÁOK Neurológiai Klinika munkatárásainak és betegeinek köszönettel tartozom, hogy hozzájárultak céljaim megvalósításához. Köszönöm szüleim gondoskodó támogatását, testvérem és családjának figyelmét, feleségem szüleinek segítségét. Köszönöm gyermekeimnek Jánosnak és feleségének Anettnek, Máténak, feleségemnek Ilonának megértő szeretetét.