

VÁLASZOK PROF. DR. JANSZKY JÓZSEF OPPONENSI VÉLEMÉNYÉRE

Köszönöm Janszky József Professzor Úrnak, hogy elvállalta dolgozatom bírálatát, értékelését és azt, hogy figyelmet fordított rá.

Formai, stiláris jegyek

„A magyar nyelvű dolgozat érthető, szabatos megfogalmazással íródott. Bevezetője informatív és a migrén medicina történetét nagyon szellemesen mutatja be (például az agyagkrokodil használatát a migrén kezelésében a Kr.e. 2. évezred Egyiptomában). A célkitűzések igen logikusan felépített rendszerben kerülnek bemutatásra, azonban még áttekinthetőbb lett volna, ha a szerző egyértelműen megjelöli, hogy melyik célkitűzés és annak megoldására irányuló vizsgálat mely eredeti közleményen alapul. A munka gondosan szerkesztett, formai pontatlanságok csak elvétve fordulnak elő. Ilyen pld. néhány rövidítés kiírásának hiánya, vagy 1-1 szövegközi citáció pontatlansága (pld. Aurora et al. 1988 megjelölés egy 1998-as közleményre). Formai pontatlanság, hogy az ábrák jó része angolul van. Kissé nehezítette a dolgozat olvasását, hogy a részletes módszertan a fejezet végén szerepelt, és nem volt közvetlenül összekapcsolva 1-1 adott célkitűzéssel. Ez a szerkezet azonban következett a munka metodikai – vegyesen humán kísérletes és állatkísérleti - jellegéből.”

Professzor Úrnak a dolgozat formai és stiláris jegyeire vonatkozó megjegyzéseit elfogadom és megszívlelem.

Kérdések

1. *„A Szerző a bevezetésben leírja a migrénes prodroma jelenségét. Hasonló – órákig/napokig tartó nem specifikus tünetek – megelőzik néha az epilepsziás rohamokat is. Lát-e szerző a kettő között kapcsolatot, illetve mi lehet a migrénes prodroma patomechanizmusa?”*

A migrénes fejfájásroham 4 fő szakaszra osztható: prodroma, aura, fejfájás, lábadozás. A prodroma jelenségére a klinikusok régóta felfigyeltek. Gowers már a XIX. században megemlíti az álmoságot, mint prodromát (Maniyar et al. 2015/a). Gyakran kialakul fáradtságérzés (fatigue), hangulatváltozás, gastrointestinalis panaszok, hányinger, ásítózás, fotofóbia, fonofóbia, a nyaki izmok feszessége, koncentrációgyengeség (Kelman 2004; Schulte et al. 2015; Pavlovic et al. 2014). Legutóbbi felmérések szerint a leggyakoribb prodromalis tünet az ásítózás (34%) (Laurell et al. 2016). A migrénesekek több, mint felében kialakul a prodroma (egyes felmérések szerint a betegek 7-88%-ában), mely egyaránt jelentkezik az aurával járó és az aura nélküli migrén esetében (Silberstein et al. 1998; Maniyar et al. 2015/b). A betegek 45%-ában kevesebb, mint 1

órán át tart, átlagos időtartama 9,42 óra (Kelman 2004). A prodroma mechanizmusának a feltárása, a pontos megértése azért is fontos lenne, hogy tudjuk, hogyan kezdődik a migrénes fejfájásroham, illetve az új migrénellenes vegyületek kifejlesztésekor, alkalmazásakor a terápiás-ablak meghatározása a kellő hatékonyság elérése céljából lényeges szempont. Korai vizsgálatok, melyeket Transcranialis Doppler (TCD) felhasználásával végeztek, fokális cerebrális vérátáramlás (a. cerebri media területén) csökkenést igazoltak a prodromalis fázisban (La Spina et al. 1994).

Az elmúlt évek kutatási eredményei a következőkben összegezhetőek:

A dopamin szerepe

Dopamin receptor agonisták (Apomorfin, D₁/D₂ receptor agonista) adása a migrénes prodromára jellegzetes tüneteket pl.: ásítást, álmoságérzést, hányingert váltott ki, melyeket dopamin receptor antagonisták megszüntettek (Charles 2013). A migrénes betegek dopamin receptor agonistákra sokkal érzékenyebbek, mint a nem migréneseek (Cerbo et al. 1997; Blin et al. 1991). A prodroma szakában alkalmazott dopamin receptor antagonisták a vér-agy gáton való átjutási képességüktől függetlenül (domperidon – nem jut át a vér-agy gáton, metoclopramid – átjut a vér-agy gáton) egyaránt meggátolták a migrénes rosszullétek kialakulását (Waelkens 1984; Friedman et al. 2008). Ezek a megfigyelések felvetik a dopamin felszabadulás jelentőségét a prodroma fázisában. A kibocsátott, de relatíve még igen alacsony dopamin koncentráció már stimulálni képes a hiperszenzitív centrális presynapticus dopamin receptorokat, melyek következtében jön létre az ásítózás és álmoságérzés (Barbanti et al. 2013).

A hypothalamus aktivitásának hatása

A prodroma szakaszban észlelt hangulatváltozás, éhségérzet és a nyaki izomzat feszessége hátterében felmerül a hypothalamus szerepe. Migrénes páciensekben nitroglycerin (NTG) adásának nem csak a jól ismert, migrén rohamokat provokáló következménye van, hanem prodromalis tünetek is kialakulhatnak (Afridi et al. 2004). Az NTG indukálta prodroma során végzett PET (H₂¹⁵O) vizsgálatok megnövekedett vérátáramlást detektáltak a hypothalamusban, elsősorban a postero-lateralis régióban (Maniyar et al. 2014/a; Maniyar et al. 2015/b). Ezen tények alapján a postero-lateralis hypothalamus régió aktivitása kapcsolatban állhat egyes prodromalis tünetek kialakulásával. Az emocionális változások, fáradtságérzés hátterében a limbicus/frontalis régiók, valamint a hypothalamus kapcsolatát valószínűsítik (Maniyar et al. 2015/b).

Fotofóbia

Prodromaként jelentkező fotofóbia esetén PET vizsgálatokkal az extrastriatalis vizuális cortexben (jobb oldali) megnövekedett regionális cerebrális vérátáramlást (rCBF) tapasztaltak (Maniyar et al. 2014/b).

Nausea

A migrénes betegek negyedében a prodroma szakaszában nausea alakul ki (Griffin et al. 2003). NTG adásával stimulált aura nélküli migrénes páciensekben prodromalis tünetként fellépő nausea esetén a medulla felső-dorsalis régiójában és a periaqueductalis szürkeállományban (PAG) azonosítottak emelkedett regionális cerebrális vérátáramlást (rCBF) H_2^{15}O PET technika használatával (Maniyar et al. 2014/c).

A fenti megfigyelések alapján a prodroma kialakulásában különböző agyi régiók (corticalis, subcorticalis, agytörzsi) aktivitásának tulajdoníthatunk szerepet.

A migrén komorbid tényezői közé tartozik az epilepszia, a stroke és a depresszió. Migrénesekben az epilepszia prevalenciája 5,9% (1-17%), ez jóval magasabb, mint az átlagos populációban, ahol 0,5% (Andermann and Andermann 1987; Hauser et al. 1991). A migrén 2,4-szer gyakoribb epilepsziával élő betegek között, mint a nem epilepsziásokban (Ottman and Lipton 1994). Egyes felmérések szerint az epilepsziás rohamok lezajlását követően (postictálisan) 50%-ban fejfájás alakul ki, mely a betegek 34%-ában migrénre jellegzetes (Panayiotopoulos 1999; Forderreuther et al. 2002). Beszámoltak olyan generalizált tónusos-clonusos görcstevékenységet mutató epilepsziás betegekről, akikben az epilepsziás rohamot vizuális prodroma vezette be, az epilepsziás rosszullétet pedig teljes egészében kifejlődő migrénes fejfájásroham követett (Niedermeyer 1993). Érdekes tény, hogy addig amíg a Nemzetközi Epilepszia Ellenes Liga (International League Against Epilepsy – ILAE) a klasszifikációjában nem számolt be „epileptic headache”-ről (Berg et al. 2010; Berg and Scheffer 2011). A másik oldalról a Nemzetközi Fejfájás Társaság (International Headache Society – IHS) klasszifikációja (ICHD-3 beta) azonban három entitásról is számot adott (Headache Classification Committee 2013):

- 1. Migrén aura-kiváltotta roham (1.4.4. – ICHD 3 beta)**
- 2. Hemikrania epileptica (7.6.1. – ICHD 3 beta)**
- 3. Postictalis fejfájás (7.6.2. – ICHD 3 beta)**

Az epilepsziás prodroma gyakori jelenség, 6-47% közötti előfordulást mutat (Schulze-Bonhage et al. 2006; Hughes et al. 1993; Rajna et al. 1997). Rajna Professzor Úr és munkatársai a Seizure-ben ismertették azon hazai tapasztalataikat, miszerint az általuk

vizsgált 562 – elsősorban fokális – epilepsziás páciens közel 50%-a számolt be prodromális tünetekről (Rajna et al. 1997). Gyakori prodromális panasz az epigastriális érzékenység, dysphoria, megnövekedett irritabilitás, nausea, alvászavar, hangulat instabilitás, nyugtalanság, megnövekedett éhségérzet, polyuria, fényérzékenység (Rajna et al. 1997; Lee and No 2005; Scaramelli et al. 2009; Schulze-Bonhage et al. 2006; Haut et al. 2012). Prodromális eltéréseket (amelyek több mint 30 perccel megelőzik az epilepsziás rohamot) mind fokális, mind generalizált epilepszia esetén megfigyeltek (Schulze-Bonhage et al. 2006).

Az irodalmi adatok alapján migrénben illetve epilepsziás rosszullét során jelentkező prodromális tünetek hátterében közös tényezőnek vélem a corticalis hyperexcitabilitást, mely egyrészt a neuronokban abnormális hiperszinkronizációs elektromos kisülésekhez, másrészt corticalis kúszó depolarizáció/depresszió (CSD) kialakulásához vezet (Sowell and Youssef 2016; Bianchin et al. 2010). Feltételezésem szerint az azonos klinikai képpel jelentkező prodromális tünetek (pl.: nausea, hangulati instabilitás) hátterében nem csak corticalis, hanem subcorticalis, valamint jól körülírt agytörzsi magcsoportok aktivitása állhat mindkét kórkép esetében.

Irodalom

Afridi S.K., Kaube H., Goadsby P.J. Glyceryl trinitrate triggers premonitory symptoms in migraineurs. *Pain* 110:675-80, 2004.

Altman J., Goadsby P.J., Macrae A. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 60:935–940, 2003.

Andermann E., Andermann F.A. Migraine-epilepsy relationships: epidemiological and genetic aspects. In: Andermann F.A., Lugaresi E., (eds.). *Migraine and Epilepsy*. Boston: Butterworths, pp. 281-289, 1987.

Barbanti P., Fofi L., Aurilia C., Egeo G. Dopaminergic symptoms in migraine. *Neurol. Sci.* 34:S67-S70, 2013.

Berg A.T, Scheffer I.E. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 52:1058-1062, 2011.

Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J., Buchhalter J., Cross J.H., van Emde Boas W., Engel J., French J., Glauser T.A., Mathern G.W., Moshé S.L., Nordli D., Plouin P., Scheffer I.E. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51:676-685, 2010.

Bianchin M.M., Londero R.G., Lima J.E., Bigal M.E. Migraine and epilepsy: a focus on overlapping clinical, pathophysiological, molecular, and therapeutic aspects. Curr Pain Headache Rep. 14:276-283, 2010.

Blin O., Azulay J.P., Masson G., Aubrespy G., Serratrice G. Apomorphine-induced yawning in migraine patients: enhanced responsiveness. Clin. Neuropharmacol. 14:91-95, 1991.

Cerbo R., Barbanti P., Buzzi M.G., Fabbrini G., Brusa L., Roberti C., Zanette E., Lenzi G.L. Dopamine hypersensitivity in migraine: role of the apomorphine test. Clin. Neuropharmacol. 20:36-41, 1997.

Charles A. The evolution of a migraine attack - a review of recent evidence. Headache 53:413-419, 2013.

Forderreuther S., Henkel A., Noachtar S., Straube A. Headache associated with epileptic seizures: Epidemiology and clinical characteristics. Headache 42:649-655, 2002.

Friedman B.W., Esses D., Solorzano C., Dua N., Greenwald P., Radulescu R., Chang E., Hochberg M., Campbell C., Aghera A., Valentin T., Paternoster J., Bijur P., Lipton R.B., Gallagher E.J. A randomized controlled trial of prochlorperazine versus metoclopramide for treatment of acute migraine. Ann. Emerg. Med. 52:399-406, 2008.

Giffin N.J., Ruggiero L., Lipton R.B., Silberstein S., Tvedskov J.F., Olesen J., Hauser W.A., Annegers J.F., Kurland L.T. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. Epilepsia 32:429-445, 1991.

Haut S.R., Hall C.B., Borkowski T., Tennen H., Lipton R.B. Clinical features of the pre-ictal state: mood changes and premonitory symptoms. Epilepsy Behav. 23:415-421, 2012.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 33:629-808, 2013.

Hughes J., Devinsky O., Feldmann E., Bromfield E. Premonitory symptoms in epilepsy. Seizure 2:201-203. 1993.

Kelman L. The premonitory symptoms (prodrome): a tertiary care study of 893 migraineurs. Headache 44:865-872, 2004.

La Spina I., Calloni M.V., Porazzi D. Transcranial Doppler monitoring of a migraine with aura attack from the prodromal phase to the end. Headache 34:593-596, 1994.

Laurell K., Artto V., Bendtsen L., Hagen K., Häggström J., Linde M., Söderström L., Tronvik E., Wessman M., Zwart J.A., Kallela M.. Premonitory symptoms in migraine: A cross-sectional study in 2714 persons. Cephalalgia 36:951-959, 2016.

Lee S.A., No Y.J. Perceived self-control of seizures in patients with uncontrolled partial epilepsy. Seizure 14:100-105, 2005.

Maniyar F.H., Sprenger T., Monteith T., Schankin C.J., Goadsby P.J. The premonitory phase of migraine--what can we learn from it? Headache 55:609-620, 2015/a. Ref.: Gowers W.R. A Manual of Diseases of the Nervous System, 3 rd edn. Philadelphia. PA: P. Blakiston, Son & Co; 1899.

Maniyar F.H., Sprenger T., Monteith T., Schankin C.J., Goadsby P.J. The premonitory phase of migraine--what can we learn from it? Headache 55:609-620, 2015/b.

Maniyar F.H., Sprenger T., Schankin C., Goadsby P.J. Photic hypersensitivity in the premonitory phase of migraine--a positron emission tomography study. Eur. J. Neurol. 21:1178-1183, 2014/b.

Maniyar F.H., Sprenger T., Schankin C., Goadsby P.J. The origin of nausea in migraine-a PET study. J. Headache Pain 15:84, 2014/c.

Maniyar FH, Sprenger T, Monteith T, Schankin C, Goadsby PJ. Brain activations in the premonitory phase of nitroglycerin-triggered migraine attacks. Brain 137:232-241, 2014/a.

**Niedermeyer E. Migraine-triggered epilepsy. Clin Electroencephalogr. 24:37-43, 1993.
Ottman R., Lipton R.B. Comorbidity of migraine and epilepsy. Neurology 44:2105-2110, 1994.**

Panayiotopoulos C.P. Visual phenomena and headache in occipital epilepsy: A review, a systematic study and differentiation from migraine. Epileptic Disord. 1:205-216, 1999.

Pavlovic J.M., Buse D.C., Sollars C.M., Haut S., Lipton R.B. Trigger factors and premonitory features of migraine attacks: summary of studies. Headache 54:1670-1679, 2014.

Rajna P., Clemens B., Csibri E., Dobos E., Geregely A., Gottschal M., György I., Horváth A., Horváth F., Mezöfi L., Velkey I., Veres J., Wagner E. Hungarian multicentre epidemiologic study of the warning and initial symptoms (prodrome, aura) of epileptic seizures. Seizure 6:361-368, 1997.

Scaramelli A., Braga P., Avellanal A., Bogacz A., Camejo C., Rega I., Messano T., Arciere B. Prodromal symptoms in epileptic patients: clinical characterization of the pre-ictal phase. Seizure 18:246-250, 2009.

Schulte L.H., Jürgens T.P., May A. Photo-, osmo- and phonophobia in the premonitory phase of migraine: mistaking symptoms for triggers? J. Headache Pain 16:14, 2015.

Schulze-Bonhage A., Kurth C., Carius A., Steinhoff B.J., Mayer T. Seizure anticipation by patients with focal and generalized epilepsy: a multicentre assessment of premonitory symptoms. Epilepsy Res. 70:83-88, 2006.

Silberstein, S.D., Lipton, R.B., Goadsby, P.J. Headache in Clinical Practice. Oxford, ISIS Medical Media, pp. 41-58, 1998.

Sowell M.K., Youssef P.E. The Comorbidity of Migraine and Epilepsy in Children and Adolescents. Semin. Pediatr. Neurol. 23:83-91, 2016.

Waelkens J. Dopamine blockade with domperidone: bridge between prophylactic and abortive treatment of migraine? A dose-finding study. Cephalalgia 4:85-90, 1984.

2. *Ugyancsak leírja az epilepsziás rohamokra jellemző déjà vu és jamais vu jelenségeket – migrén kapcsán. Migrénben ezen jelenségeknek mi lehet a mechanizmusa?*

A déjà vu és jamais vu jelenségek jól ismertek a temporalis lebenyi epilepszia kapcsán (Labate et al. 2015; Sengoku et al. 1997). A déjà vu-re mint jelenségre vonatkozó első utalás St. Augustine-től származik megközelítőleg kr.e. 400-ból („falsae memoriae”). A konkrét elnevezést („déjà vu”) 1896-ban Arnaud adta (Wild 2005). Érdekes megfigyelés, hogy egészséges egyének 80%-a életében legalább egyszer tapasztal déjà vu érzést (Labate et al. 2015). Benignus mesialis temporalis lebeny epilepsziában (bMTLE) szenvedők déjà vu tünettől és tünet nélküli csoportjaiban voxel-alapú morfometriával (3T MRI) térfogatában megnövekedett szürkeállományt találtak a bal oldali mesio-temporalis régióban, benne foglalva a parahippocampalis gyrust és a hippocampust, valamint a bal oldali vizuális cortexben (calcarina). Ezzel szemben az egészségesek csoportjában, akik déjà vu élményről számoltak be, a szürkeállomány térfogatának csökkenését mérték a bal oldali insularis cortexben (Labate et al. 2015). Ezen eredmények jelzik, hogy a déjà vu jelenséggel élő bMTLE-ban a memóriával kapcsolatos régiókban alakult ki morfológiai eltérés, míg az egészséges, azonban déjà vu élményt átélt egyéneknél az emocionális hálózatban jött létre anatómiai változás (Labate et al. 2015).

¹⁸FDG-PET vizsgálatokkal csökkent glükóz metabolizmust mutattak ki mindkét oldali parahippocampalis régióban, valamint a gyrus temporalis superiorban déjà vu-val járó temporalis lebeny epilepsziában szenvedő betegekben (Guedj et al. 2010). Feltételezhetően a déjà vu kialakulása mindkét struktúrát magába foglalja.

Aurával járó migrénes serdülőkben végzett felmérés alapján aura tünetként a déjà vu jelenség a betegek 22,5 %-ában alakult ki. Átlagosan 20 perccel a fejfájásrohamot megelőzően jelentkezett. A magasabbrendű corticalis diszfunkciót (higher cortical dysfunction – HCD) a déjà vu mellett a meglassult beszéd, a dyslexia és a dyspraxia is jelezte (Petrusic et al. 2014).

Az aurával járó migrén kialakulásában elsődleges szerepet tulajdonítanak a CSD-nek. A migrénes aura tünetek mintegy a CSD klinikai megtestesítőiként értékelhetők (Bianchin et al. 2010.) Az Aristides Leao által elsőként leírt mechanizmus lényege: neuronális és gliális depolarizációs hullám, masszív káliumion kiáramlással az intracellularis térből az extracellularis térbe (Leao 1944; Pietrobon and Moskowitz 2013; Sowell and Youseff 2016). A tovaterjedő depolarizációs neuronális kaszkádot neuronális szuppresszió (kúszó depresszió, spreading depression) követi. A depolarizációs fázishoz megnövekedett cerebrális vérátáramlás kapcsolódik, míg a csökkent neuronális aktivitáshoz csökkent cerebrális vérátáramlás társul (Sowell and Youseff 2016). A CSD transcallosalis terjedését a homolog ellenoldali régiókra állatkísérletekben felvetették (Leao 1944; Woods et al. 1994). Spontán migrénes rohamban PET ($H_2^{15}O$) vizsgálattal bilaterális tovaterjedő cerebrális hypoperfúziót igazoltak. A kétoldali vérátáramlás csökkenés az occipitalis lebenyben kezdődött, majd anterior irányba terjedt a temporalis és parietalis lebenyekre. A hypoperfúzió megkímélte a cerebellumot, a basalis ganglionokat és a thalamust (Woods et al. 1994).

A fenti eredmények tükrében álláspontom az, hogy migrénben a déjà vu és jamais vu jelenségek hátterében a temporalis lebenyt érintő CSD és következményes vérátáramlás változások állhatnak.

Irodalom

Bianchin M.M., Londero R.G., Lima J.E., Bigal M.E. Migraine and epilepsy: a focus on overlapping clinical, pathophysiological, molecular, and therapeutic aspects. *Curr. Pain Headache Rep.* 14:276-283, 2010.

Guedj E., Aubert S., McGonigal A., Mundler O., Bartolomei F. Déjà-vu in temporal lobe epilepsy: metabolic pattern of cortical involvement in patients with normal brain MRI. *Neuropsychologia* 48:2174-2181. 2010.

Labate A., Cerasa A., Mumoli L., Ferlazzo E., Aguglia U., Quattrone A., Gambardella A. Neuro-anatomical differences among epileptic and non-epileptic déjà-vu. *Cortex* 64:1-7, 2015.

Leao A. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 7: 359-390, 1944.

Petrusic I., Pavlovski V., Vucinic D., Jancic J. Features of migraine aura in teenagers. *J. Headache Pain.* 15:87, 2014.

Pietrobon D., Moskowitz M.A. Pathophysiology of migraine. *Annu. Rev. Physiol.* 75:365-391, 2013.

Sengoku A., Toichi M., Murai T. Dreamy states and psychoses in temporal lobe epilepsy: mediating role of affect. *Psychiatry Clin Neurosci.* 51:23-26, 1997.

Sowell M.K., Youssef P.E. The Comorbidity of Migraine and Epilepsy in Children and Adolescents. *Semin. Pediatr. Neurol.* 23:83-91, 2016.

Wild E. Déjà vu in neurology. *J. Neurol.* 252:1-7, 2005.

Woods R.P., Iacoboni M., Mazziotta J.C. Brief report: bilateral spreading cerebral hypoperfusion during spontaneous migraine headache. *N. Engl. J. Med.* 331:1689-1692, 1994.

3. *A Szerző egyik fontos célkitűzése a migrén kronicitásának vizsgálata. A migrén azonban jellemzően paroxysmalis jelenség, igen variabilis időtartammal (mind általánosságban, mind az adott betegre nézve). Mi az oka ennek a variabilitásnak, és milyen tényezők játszhatnak szerepet a fejfájás elmúlásában (azaz miért van vége a migrénes fejfájásnak, vannak-e anti-migrén mechanizmusok?)*

Korai állatkísérletes vizsgálatok már felvetették a trigemino-vascularis rendszer és a hypothalamus kapcsolatát. Macskákban a sinus sagittalis superior (perifériás trigeminális ágakkal sűrűn innervált) ingerlését követően c-fos expressziót figyeltek meg a hypothalamus posterior régiójában (Benjamin et al. 2004). Az elmúlt évek kutatási eredményei alapján feltételezhetően a hypothalamus, az orexin rendszer áll a migrénes rosszullét időtartamának variabilitása, az esetleges anti-migrén mechanizmusok mögött (Hoffmann et al. 2015). Az orexinek a hypothalamus lateralis, posterior és paraventricularis magjaiban szintetizálódnak, a 130 aminosavból álló prepro-orexin prekursor fehérjéből, proteolitikus hasítást követően. Humánban a 17-es kromoszóma hosszú karjának 21-es régiójában elhelyezkedő gén felelős a prepro-orexin kódolásáért. Az orexinA 33, míg az orexinB 28 aminosavból áll. Az orexinek a G-proteinhez kapcsolt OX1 és OX2 receptorhoz kötődnek. Az orexinA egyenlő mértékben kötődik mind az OX1, mind az OX2 receptorhoz, ezzel szemben az orexinB 10x nagyobb affinitást mutat az OX2 receptorhoz (Holland and Goadsby 2007). Az orexinerg rendszer kiterjedt projekcióinak köszönhetően részt vesz az evés, az alvás-ébrenlét ciklus, a cardiovascularis, a neuroendocrin, az autonóm és a nociceptív funkciók szabályozásában. Az orexin neuronok különböző, a nocicepciót feldolgozó régiókkal állnak kapcsolatban, mint pl. az elsődleges somatosensoros cortex-szel, a cingularis cortex-szel, a thalamus paraventricularis magjával, a trigeminocervicalis complex-szel és a „migrén generátorokkal”, azaz a locus ceruleus-szal, a PAG-gal és a nucleus raphe magnus-szal (Holland 2014). Az orexinek nélkülözhetetlenek a normál ébrenlét

fenntartásában, így az orexinerg neuronok pusztulása narcolepsiához vezet. Megfigyelések szerint a narcolepsiások között gyakoribb a migrén előfordulása, valamint a migréneseknél az alvászavarok, mint pl az alváshiány migrénes rohamot provokálhat (Dahmen et al. 2003). Továbbá ismert, hogy a roham előfordulás napszaki változásokat követ, és a legtöbb migrénes roham, különösen alvászavar esetén, a reggeli vagy a dél körüli órákban (leggyakrabban 13:40 órakor) jelentkezik (Alstadhaug 2009; Alstadhaug et al. 2008; Solomon 1992; Fox and Davies 1998). A migrénes rohamprovokáló tényezőként is ismert stressz, valamint a koplalás okozta alacsony vércukor-szint prepro-orexin mRNS szintézist és következményesen magas orexin-szintet indukál (Scammell and Winrow 2011; Boutrel et al. 2005; Machaalani et al. 2013). Klinikai tanulmányok magas liquor orexinA szintet igazoltak krónikus és gyógyszer-túlhasználathoz társuló migrénben (Sarchielli 2008). Figyelembe véve ezen megfigyeléseket, azt feltételezik, hogy a magas orexin szint fokozza a migrénes rohamok kialakulásának lehetőségét (Sarchielli 2008). A trigeminovascularis nociceptív feldolgozásra kifejtett orexinerg hatást jól tükrözi az a tény, hogy a posterior hypothalamicus orexin fehérjék ellentétes hatást váltanak ki a trigemino-cervicalis complexben (TCC) létrejött nociceptív transzmisszióban. Amíg az orexinA antinociceptív, addig az orexinB pronociceptív hatású (Bartsch et al. 2004). Az orexinA befolyásolja a neurogén durális vasodilatációt az OX1 receptor aktivációján keresztül, amely a trigeminális rendszer gátlásához vezet (Holland et al. 2005; Holland et al. 2006). Másrészt az orexinek az OX2 receptoron keresztül képesek facilitálni a trigeminális rendszert (Holland 2014).

Képalkotó vizsgálatok ($H_2^{15}O$ PET) szerint spontán migrénes roham során a hypothalamusban aktivitás figyelhető meg (Denuelle 2007). Különösen figyelemre méltó az a megállapítás, miszerint NTG indukált migrén prodroma szakaszában a hypothalamus postero-lateralis régiójában alakult ki aktiváció, mely régió az orexinek keletkezésének helye is.

További érdekes megfigyelés a caudalis trigeminális magcsoportnak (TNC) a migréneseekben kimutatott oscillációs tulajdonsága, a trigeminális nociceptív transzmisszió során (Stankewitz et al. 2011). Intranasalis ammónia gázzal kiváltott trigeminális stimulációt követően (egészségesekben és migréneseekben) végzett fMRI (funkcionális mágneses rezonancia) vizsgálat szerint a TNC-ben aktivitás jött létre. Migrénes betegekben a fájdalommentes interictális periódusban (72 órával a roham előtt, illetve 72 órával az utolsó roham után) az egészséges kontroll csoporthoz képest

csökkent aktivációt (BOLD szignál) mértek. A preictális szakaszban (a mérést követően 72 órán belül migrénes fejfájásroham alakult ki) az aktivitás emelkedett, mely elérte a kontroll személyekben mért szintet. Ez azt jelentette, hogy még a roham előtt, a fájdalommentes időszakban megnövekedett a TNC aktivitása. Kiemelendő, hogy a bekövetkező fejfájásrohamig terjedő időszakot az aktivitás mértékéből meg lehetett becsülni. A spontán migrénes roham során az aktivitás a kontroll csoportban mért értéknél alacsonyabb volt, megközelítette az interictális szintet (Stankewitz et al. 2011). A TNC oscillátoros tulajdonsága is része lehet a migrénes roham generálásának és időtartami variabilitásának a meghatározásában. Feltételezések szerint azonban ez a folyamat is a hypothalamus által szabályozott jelenség (Stankewitz et al. 2011). Újkeletű vizsgálat során egy migrénes beteget 30 napon keresztül, minden nap, a reggeli órákban fMRI vizsgálatoknak vetettek alá. Ezen időszakban sikerült 3 nem kezelt migrénes rohamot is követni. Megnövekedett hypothalamus aktivitást detektáltak a fejfájásos rohamot már 24 órával megelőzően, mintegy válaszként a trigeminális nociceptív stimulusra (ammóniagáz intranasalis belégzése), mely a migrénes roham bekövetkeztéig egyre fokozódott (Schulte and May 2016). Továbbá felerősödöttnek vélték a migrénes rohamot megelőzően (preictális fázis) a hypothalamus funkcionális kapcsolatát a TNC-vel (Schulte and May 2016). A roham során (ictalisan) felerősödött funkcionális kapcsolatot írtak le a hypothalamus és a dorsalis-rostralis pons („migrén generátor”) régióban. Ezen eredmények is a hypothalamus vezérlő funkciójára utalnak a migrénes roham és időtartamának kialakításával kapcsolatban.

Az említett eredményekre támaszkodva, véleményem szerint a hypothalamus működésének az orexin rendszeren keresztül alapvető szerepe van a migrénes rohamok indításában, megállításában és a variábilis időtartam kialakításában. A hypothalamust pedig a külső és a belső trigger faktorok (pl.: alváshiány, éhezés) egyénre szabott módon aktiválják.

Irodalom

Alstadhaug K., Salvesen R., Bekkelund S. 24-hour distribution of migraine attacks. Headache 48:95-100, 2008.

Alstadhaug K.B. Migraine and the hypothalamus. Cephalalgia 29:809-817, 2009.

Bartsch T., Levy M.J., Knight Y.E., Goadsby P.J. Differential modulation of nociceptive dural input to [hypocretin] orexinA and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. Pain 109:367-378, 2004.

Benjamin L., Levy M.J., Lasalandra M.P. Hypothalamic activation after stimulation of the superior sagittal sinus in the cat: A Fos study. Neurobiol. Dis. 16:500-505, 2004.

Boutrel B., Kenny P.J., Specio S.E., Martin-Fardon R., Markou A., Koob G.F., de Lecea L. Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 102:19168-19173, 2005.

Dahmen N., Kasten M., Wiczorek S., Gencik M., Epplen J.T., Ullrich B. Increased frequency of migraine in narcoleptic patients: a confirmatory study. Cephalalgia 23:14-19, 2003.

Denuelle M., Fabre N., Payoux P., Chollet F., Geraud G. Hypothalamic activation in spontaneous migraine attacks. Headache 47:1418-1426, 2007.

Fox A.W., Davies R.L. Migraine chronobiology. Headache 38:436-441, 1998.

Hoffmann J., Suprinsinchai W., Akerman S., Andreou A.P., Winrow C.J., Renger J., Hargreaves R., Goadsby P.J. Evidence for orexinergic mechanisms in migraine. Neurobiol. Dis. 74:137-1343, 2015.

Holland P.R. Headache and sleep: Shared pathophysiological mechanisms. Cephalalgia 34:725-744, 2014.

Holland P.R., Akerman S., Goadsby P.J. Modulation of nociceptive dural input to the trigeminal nucleus caudalis via activation of the orexin 1 receptor in the rat. Eur. J. Neurosci. 24:2825-2833, 2006.

Holland P.R., Akerman S., Goadsby P.J. Orexin 1 receptor activation attenuates neurogenic dural vasodilation in an animal model of trigeminovascular nociception. J. Pharmacol. Exp. Ther. 315:1380-1385, 2005.

Holland P.R., Goadsby P.J. The hypothalamic orexinergic system: pain and primary headaches. Headache 47:951-962, 2007.

Machaalani R., Hunt N.J., Waters K.A. Effects of changes in energy homeostasis and exposure of noxious insults on the expression of orexin (hypocretin) and its receptors in the brain. Brain Res. 1526:102-22, 2013.

Sarchielli P., Rainero I., Coppola F., Rossi C., Mancini M., Pinessi L., Calabresi P. Involvement of corticotrophin-releasing factor and orexin-A in chronic migraine and medication-overuse headache: findings from cerebrospinal fluid. Cephalalgia 28:714-722, 2008.

Scammell T.E., Winrow C.J. Orexin receptors: pharmacology and therapeutic opportunities. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 51:243-266, 2011.

Schulte L.H., May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. Brain 139:1987-1993, 2016.

Solomon G.D. Circadian rhythms and migraine. Cleve Clin J Med. 59:326-329, 1992.
Stankewitz A., Aderjan D., Eippert F., May A. Trigeminal nociceptive transmission in migraineurs predicts migraine attacks. J. Neurosci. 31:1937-1943, 2011.

4. *A nyálminták vizsgálata során a (i) kontrollcsoport, (ii) aurával járó migrén csoport, (iii) aura nélküli migrén csoport között jelentősnek tűnik az életkorbeli különbség. Mi az oka ennek, és befolyásolhatta-e az eredményeket: lehetséges-e, hogy az excitátoros aminosavak jelenléte függ az életkortól?*

Az irodalomban úttörőként jelentkeztünk a migrénes betegek nyálmintáinak vizsgálatával az excitátoros aminosavak tekintetében. Igyekeztünk azonos esetszámot bevonni pl.: 23 aura nélküli migrénes, 20 egészséges kontroll személy. Munkánkat (Rajda et al. 1999) követően 11 évvel később jelent meg olyan munka (Tanaka et al 2010), mely összefüggést hozott az életkor és a nyálmintában lévő aminosavak koncentrációja között. Míg a nyálmintában a glicin és a lyzin koncentrációja az életkor előrehaladtával szignifikánsan növekedett, addig a histidin és a – saját vizsgálatainkban kiemelkedő szereppel bíró – glutaminsav koncentrációnak nem volt életkortól függő változása (Tanaka et al. 2010).

Student-féle, 2 mintás T-próbát alkalmazva a kontroll vs. migrén aurával csoport életkori értékei között nem volt statisztikai szignifikancia ($p < 0.45$). A kontroll vs. migrén aura nélküli csoport életkori adatai között statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott ($p < 0.012$). A migrén aura nélkül vs. aurával csoportok között az életkort tekintve nem volt statisztikai szignifikancia ($p < 0.1945$).

Irodalom

Rajda C., Tajti J. Komoróczy R, Seres E, Klivényi P, Vécsei L. Amino acids in the saliva of patients with migraine. Headache 39:644-649. 1999.

Tanaka S., Machino M., Akita S., Yokote Y., Sakagami H. Changes in salivary amino acid composition during aging. In Vivo 24:853-856, 2010.

5. *A Szerző elegáns magyarázatot szolgáltat a migrént kísérő egyes autonóm tünetek patomechanizmusára, azt a perifériás idegrendszerben keresve. Lehet-e szerepük a kortikális autonóm centrumoknak? Hiszen a migrénes roham alatt számos kortikális tünet is jelen van.*

A migrénes fejfájásroham gyakori kísérő tünete a hányinger, a hányás, továbbá a fotofóbia, a fonofóbia és az ozmofóbia (Headache Classification Committee of the International Headache Society 2013).

Nausea

Aura nélküli migrénes betegekben NTG stimulációt követően PET vizsgálattal emelkedett rCBF-t tapasztaltak a prodroma szakában a medulla felső-dorsalis régiójában és a periaqueductalis szürkeállományban (PAG) (Maniyar et al. 2014). A rostralis-dorsalis medulla magába foglalja a nucleus tractus solitarius-t (NTS), a nervus vagus dorsalis motoros magcsoportját és a nucleus ambiguus-t (Maniyar et al. 2014). A vagus dorsalis magja irányítja az oesophagealis sphincter és a gyomor fundus relaxációját a hányást megelőzően (Hyland et al. 2001). A PAG szabályozza a nucleus ambiguus működését (Subramanian et al. 2008). A nucleus ambiguus pedig a hányás során a légzési funkciókat szabályozza (Nakazawa et al. 1999). A NTS afferens és efferens szintű kapcsolatban áll a hypothalamus-sal (paraventricularis magcsoport) (Kannan and Yamashita 1985). A hypothalamus (paraventricularis és dorso-medialis magcsoport) pedig szabályozza az area postrema működését (Shapiro and Miselis 1985). A prodromában elkezdődő, majd a fejfájás szakaszában egyre erősödő hányinger kialakulásának a hátterében feltételeznek egy funkcionális kapcsolatot a NTS és a trigemino-vascularis rendszer között (melyre utal a mindkét rendszerben kimutatott 5-HT_{1B/1D} receptorok jelenléte) (Maniyar et al. 2015; Maniyar et al. 2014).

Fotofóbia

A migrénes betegek 45%-a a fájdalommentes szakaszban is fényérzékenységről számol be, míg roham alatt a páciensek 90%-a panaszolja ezt (Schwedt et al. 2015). Vizuális ingerek (fekete, fehér vonalak), a migrénesekben a primer vizuális cortexben és az extrastriatalis vizuális kéregben erőteljes aktivációt váltottak ki fMRI vizsgálatok szerint (Schwedt et al. 2015). Érdekes megfigyelés, hogy vizuális stimuláció (mintázat) esetén az aurával járó migrénben az elsődleges látókéregben és a corpus geniculatum lateraleban nagyobb mértékű az aktivitás, mint az aura nélküli migrénesekben (fMRI-BOLD szignál) (Datta et al. 2013).

Szagérzékenység (ozmofóbia)

A migrénes roham során a betegek 25-43%-a szagérzékenységről számolt be (Schwedt et al. 2015). A páciensek fele panaszolja, hogy egyes szagingerek (pl.: cigaretta, parfüm) rohamot képesek provokálni (Schwedt et al. 2015). Spontán migrénes, nem kezelt roham során a kezdetektől 6 órán belül alkalmazott szaginger (rózsa illat) hatására az amygdalában, az insulában és a pons rostrális régiójában fMRI vizsgálattal emelkedett aktivitást (BOLD szignál) mutattak ki (Stankewitz and May, 2011). A rostrális pons aktivitás („migrén-generátor”) felveti az aktivált olfaktoros és a trigemino-vascularis rendszer kapcsolatát (Schwedt et al. 2015).

A fenti vizsgálatok alapján a migrénes roham alatt kialakuló kísérő tünetek mögött részben corticalis (vizuális kéreg), de leginkább subcorticalis és agytörzsi régiók aktivitása feltételezhető.

Irodalom

Datta R., Aguirre G.K., Hu S., Detre J.A., Cucchiara B. Interictal cortical hyperresponsiveness in migraine is directly related to the presence of aura. *Cephalalgia* 33: 365–374, 2013.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013;33:629-808.

Hyland N.P., Abrahams T.P., Fuchs K., Burmeister M.A., Hornby P.J. Organization and neurochemistry of vagal preganglionic neurons innervating the lower esophageal sphincter in ferrets. *J. Comp. Neurol.* 430:222-234, 2001.

Kannan H., Yamashita H. Connections of neurons in the region of the nucleus tractus solitarius with the hypothalamic paraventricular nucleus: their possible involvement in neural control of the cardiovascular system in rats. *Brain Res.* 329:205–212, 1985.

Maniyar F.H., Sprenger T., Monteith T., Schankin C.J., Goadsby P.J. The premonitory phase of migraine--what can we learn from it? *Headache* 55:609-620, 2015.

Maniyar F.H., Sprenger T., Schankin C., Goadsby P.J. The origin of nausea in migraine-a PET study. *J. Headache Pain* 15:84, 2014.

Nakazawa K., Umezaki T., Zheng Y., Miller A.D. Behaviors of bulbar respiratory interneurons during fictive swallowing and vomiting. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 120:412-418, 1999.

Schwedt T.J., Chiang C.C., Chong C.D., Dodick D.W. Functional MRI of migraine. *Lancet Neurol.* 14:81-91, 2015.

Shapiro R.E., Miselis R.R. The central neural connections of the area postrema of the rat. J. Comp. Neurol. 234:344–364, 1985.

Stankewitz A., May A. Increased limbic and brainstem activity during migraine attacks following olfactory stimulation. Neurology 77:476-482, 2011.

Subramanian H.H., Balnave R.J., Holstege G. The midbrain periaqueductal gray control of respiration. J. Neurosci. 28:12274–12283, 2008.

6. *A Szerző által kimutatott fokozott trombocita-aggregációs készségből nem következik-e, hogy migrénes betegeknel általánosságban is trombocita-aggregáció gátlókat kéne használni?*

A migrén komorbid tényezője a stroke (Silberstein et al. 1998). A migrénesekben az ischaemiás stroke rizikója emelkedett (Sacco et al. 2012). Metaanalízisek alapján az ischaemiás stroke rizikója valamennyi migrén formában nagyobb, az aurás migrénben kétszer nagyobb, mint a nem migrénes populációban (Spector et al. 2010) Az aurás migrén jól meghatározott rizikófaktor a stroke-nak, szemben a többi migrén típussal (Sacco et al 2012). A „Stroke Prevention in Young Women Study” eredményei alapján migrénes aurában szenvedő nők, akik dohányoznak és orális hormonális fogamzásgátlót alkalmaznak, az ischaemiás stroke kockázata 10-szeres, a nem migrénes, a nem dohányzó és a hormonális fogamzásgátlót nem szedő nőkhöz viszonyítva (MacClellan et al. 2007).

A fenti adatok alapján, véleményem szerint, azon migrénes aurában szenvedő nőknek, akik hormonális fogamzásgátlást alkalmaznak és egyúttal dohányoznak is javasolnék thrombocyta-aggregáció gátló terápiát, különösen akkor, ha még egyéb stroke-ra hajlamosító rizikótényező is fennáll (pl.: hypertonia, dyslipidaemia, obesitas, diabetes mellitus).

Irodalom

MacClellan L.R., Giles W., Cole J. Probable migraine with visual aura and risk of ischemic stroke. The Stroke Prevention in Young Women Study. Stroke 38: 2438-2445. 2007.

Sacco S., Ricci S., Carolei A. Migraine and vascular diseases: a review of the evidence and potential implications for management. Cephalalgia 32:785-795, 2012.

Silberstein S.D., Lipton R.B., Goadsby P.J. Headache in Clinical Practice. Oxford, ISIS Medical Media, pp. 22-23, 1998.

Spector J.T., Kahn S.R., Jones M.R. Migraine headache and ischemic stroke risk: an updated meta-analysis. Am. J. Med. 123: 612-624, 2010.

7. *A Szerző miben látja az eddigi neurotranszmitter-target (úm. CGRP, VIP, SP, NOS, stb.) terápiás próbálkozások klinikai buktatóit?*

CGRP

A migrén akut kezelésében „gold standardot” jelentő 5-hydroxy-triptamin_{1B/1D} (5-HT_{1B/1D}) receptor agonista triptánok alkalmazásakor kialakuló vazokonstrikció miatt nem alkalmazhatóak minden betegben. Különösen azoknál nem ajánlható, akiknek magas a vascularis rizikójuk vagy már volt cardiovascularis megbetegedésük, magasvérnyomásban szenvednek, triptán érzékenyek vagy nem reagálnak triptánra. Ezek kapcsán került sor a vascularis mellékhatások elkerülése céljából a CGRP receptor antagonisták, a „gepantok” kifejlesztésére (Vécsei et al. 2015). Az első „gepant” az olcegepant (BIBN4096BS) volt, mely azonban relatíve nagy tömegű molekulásúlya (Mw=870) és az alacsony orális hasznosítása miatt csak intravénásan került alkalmazásra. Multicentrikus, kettősvak, randomizált klinikai vizsgálat alapján az olcegepant hatékony volt az akut migrénes rosszullét kezelésében, azonban az intravénás használat miatt nem terjedt el a széleskörű klinikai gyakorlatban (Olesen et al. 2004). Az első orálisan alkalmazható „gepant”, a telcagepant (MK-0974) volt, mely placebonál hatékonyabbnak bizonyult, sőt a per os zolmitriptánnal (5 mg) hasonló effektivitást mutatott migrénes roham során a fejfájás intenzitásának csökkentésében (Ho et al. 2008/a; Ho et al. 2008/b). Egyéb CGRP receptor antagonisták (MK-3207, az MK-1602, a BMS-694153, a BMS-927711 és a BI 44370 TA) szintén hatékonynak mutatkoztak a placebohoz képest az akut migrén terápiában (Negro et al. 2012; Vécsei et al. 2015). A közelmúlt kontrollált vizsgálatait szerint a telcagepant a migrén prevenciójában is hatékony vegyület (Hot et al. 2014). A nagy probléma azonban ezen vegyületcsoportokkal, hogy gyakori alkalmazás esetén kórosan megnövelik a máj transzamináz, különösen a gamma-glutamil transzferáz szintjét (Tepper and Cleves 2009; Villalón and Olesen 2009; Vécsei et al. 2015). Ez a hepatikus mellékhatás a mai napig gátat vetett a klinikai alkalmazásnak.

VIP

Újkeletű megfigyelések szerint krónikus migrénben interiktálisan a betegek perifériás vérplazmájában kétszeresére emelkedett vasoactiv intestinalis polipeptid (VIP) koncentrációt mértek a kontrollhoz viszonyítva (Cernuda-Morollón et al. 2015). Korábbi vizsgálat során VIP infúziót követően erőteljes dilatációját figyelték meg az artéria temporalis superficialisnak, de a páciensek egyikében sem alakult ki migrénes roham (Rahmann et al. 2008). A közelmúltban tett megfigyelések szerint az aura nélküli migrénes nőkben a VIP infúzió csak az extrakraniális 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. Ismereteink alapján jelenleg nincs VIP-re vagy receptoraira (VPAC₁, VPAC₂) ható farmakonnal zajló klinikai vizsgálat.

SP

A P-anyag (substance P-SP) 11 aminosavból álló neuropeptid a tachikinin/neurokinin család tagja és a neurokinin-1 (NK-1) receptorra hat (Phebus et al. 1997). A migrén pathomechanizmusában feltételezhetően a durális neurogén inflammációhoz kapcsolható hatása. Feltételezések szerint az NK-1 receptoron át a postcapillaris venulákban okoz plazma protein extravazációt (Markowitz et al. 1987). Barthó és munkacsoportja igazolta, hogy kísérletes körülmények között az SP antagonisták gátolják a vazodilatációt és a plazma extravazációt (Lembeck et al. 1982). Kísérletes migrén modellben a durális neurogén inflammációt tengerimalacokban a lanepitant (LY303870 dihidroklorid trihidrat, nem-peptid, kompetitív NK-1 receptor antagonist) erőteljesen gátolta (Phebus et al. 1997). Klinikai vizsgálatok (kettősvak, placebo kontrollált) alapján aurával járó és aura nélküli migrén rohamban alkalmazva (per os) azonban a lanepitant nem mutatott hatékonyságot a fájdalomcsillapítást tekintve (Goldstein et al. 1997; Gitter et al. 1995). Továbbá nem csökkentette a migrénhez kapcsolódó klinikai jelek súlyosságát sem (Goldstein et al. 1997). Hasonló eredményt adott egy másik NK-1 receptor antagonist, a RPR100893-20P a klinikai vizsgálatok eredményei szerint (Goldstein et al. 1997).

Aurás és aura nélküli migrénes betegek profilaktikus kezelésében (per os, randomizált, kettősvak placebo kontrollált vizsgálat) a lanepitant nem csökkentette a migrénes rohamok számát, bár a betegek jól tolerálták a hatóanyagot (Goldstein et al. 2001).

A SP receptor (NK-1) antagonisták sikertelenségét a migrén akut és profilaktikus kezelésében magyarázhatja a nem optimális szintű plazma koncentráció. Továbbá elképzelhető, hogy az NK-1 receptor antagonisták azért nem hatékonyak a roham során, mert a receptor felszíne már a migrén kezdetekor kiáramló SP által blokkolva van, tehát nem tud az antagonisták az NK-1 receptorhoz kötődni. Az is vélelmezhető, hogy az SP által kiváltott durális, venuláris extravazációnak nincs elsődleges szerepe a migrén pathomechanizmusában (Goldstein et al. 1997).

NOS

A nitrogén-monoxid-szintáz (NOS) hatására az L-arginin konvertálódik L-citrullinné, melynek során nitrogén-monoxid (NO) szabadul fel. Humánban a NOS enzimnek három izomerje ismert, a neuronális NOS (nNOS), az endothelialis NOS (eNOS) és az indukálható NOS (iNOS) (Förstermann and Sessa 2012.) Az nNOS a perifériás és a centrális idegrendszerben elsősorban a neuronokban, az eNOS az endothelialis sejtekben, az iNOS pedig a gliákban és az immunsejtekben lelhetőek fel (Annedi et al. 2012). Az nNOS és az eNOS konstitucionális, míg az iNOS indukálható izoform. Sicuteri volt az első, aki felhívta a figyelmet a NO és migrén lehetséges kapcsolatára. NTG adását (NO donor) követően migrénes páciensekben késleltetett migrénszerű fejfájásroham alakult ki (Sicuteri et al. 1987). Az NO szerepére migrénben a meningealis vasodilatáció, a neuronális aktiváció és a centrális szenzitizáció utal (Olesen et al. 1995; Thomsen and Olesen 2001; Toda et al. 2009; Prast and Philippu 2001; Luo and Cizkova 2000, Wu et al. 2001). Továbbá a migrénes betegek vérplazmájában roham során emelkedett NO metabolitokat mértek (Sarchielli et al. 2000). Eddig 5 klinikai tanulmányt közöltek (4 placebo kontrollált, 1 nyílt vizsgálat) NOS enzim gátlók alkalmazásával. Három vizsgálatot rohamkezelésben, egyet pedig prevenció céljából hajtottak végre (Barbanti et al. 2014). Akut kezelésként az első klinikai vizsgálatban nem-szelektív NOS gátlót, az L-NMMA-t (L-N^G-methylarginin hydrochlorid) alkalmazták sikerrel, azonban hypertóniát és bradycardiát detektáltak mellékhatásként (Lassen et al. 1998). Két további vizsgálatban szelektív iNOS inhibitor (GW274150, GW273629) alkalmaztak, de nem vezettek eredményre, mert nem csökkentették a fejfájást (Palmer et al. 2009; Van der Schueren et al. 2009). Negyedik próbálkozásként nNOS inhibitor és 5-HT_{1B/1D} receptor agonista hatású farmakont (NXN-188 dihydrochlorid) választottak (Medve and Lategan 2010; Barbanti et al. 2014). A vegyület két órán belül hatásosan csökkentette a migrénes rohamot, bár sok mellékhatás (mellkasi nyomó érzés, hasi fájdalom,

proteinuria) jelentkezett. Ezen eredményeket csak absztraktként jelentették meg (Barbanti et al. 2014). Profilaxisként szelektív iNOS gátlót (GW274150) tanulmányoztak, de 12 hetes alkalmazást követően a placebohoz képest nem mutatott statisztikailag szignifikáns változást a fejfájásrohamok számának csökkentésében (Hoivik et al 2010).

A vizsgálatok eredményei alapján felmerül, hogy az NO klinikailag esetleg kevésbé fontos tényezője a spontán migrénes roham kialakításának, mint azt gondoltuk a NTG provokált roham kialakulásakor. A migrén terápiájában talán olyan szelektív nNOS inhibitor kifejlesztése vezethet majd sikerre, melynek a cardiovascularis mellékhatása elenyésző lesz.

Összegezve:

A nem jól megálvasztott alkalmazási mód (iv.), a nem megfelelő plazma koncentráció, a kedvezőtlen mellékhatások szabtak gátat a neurotranszmitterekre (CGRP, VIP, SP, NOS) ható farmakonok széleskörű klinikai alkalmazásának. Természetesen mindent megelőz a migrén genetikájának, a pathomechanizmus oki mibenlétének a feltárása, mely elvezethetne az egyénre szabott terápia kialakításához.

Irodalom

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.

Annedi S.C., Maddaford S.P., Ramnauth J., Renton P., Rybak T., Silverman S., Rakhit S., Mladenova G., Dove P., Andrews J.S., Zhang D., Porreca F. Discovery of a potent, orally bioavailable and highly selective human neuronal nitric oxide synthase (nNOS) inhibitor, N-(1-(piperidin-4-yl)indolin-5-yl)thiophene-2-carboximidamide as a pre-clinical development candidate for the treatment of migraine. *Eur. J. Med. Chem.* 55:94-107, 2012.

Barbanti P., Egeo G., Aurilia C., Fofi L. Della-Morte D. Drugs targeting nitric oxide synthase for migraine treatment. *Expert Opin. Investig. Drugs* 23:1141-1148, 2014.

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.

Förstermann U, Sessa W.C. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J.* 33:829-37, 2012.

Gitter B.D., Bruns R.F., Howbert J.J., Waters D.C., Threlkeld P.G., Cox L.M. Pharmacological characterization of LY303870: A novel, potent and selective nonpeptide substance P (neurokinin-1) receptor antagonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 275:737-744, 1995.

Goldstein D.J., Offen W.W., Klein E.G., Phebus L.A., Hippskind P., Johnson K.W., Ryan R.E. Lanepitant, an NK-1 antagonist, in migraine prevention. *Cephalalgia* 21:102-106, 2001.

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.

Ho T.W., Connor K.M., Zhang Y. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology* 83:958-966, 2014.

Ho T.W., Ferrari M.D., Dodick D.W., Galet V., Kost J., Fan X., Leibensperger H., Froman S., Assaid C., Lines C., Koppen H., Winner P.K. Efficacy and tolerability of MK-0974 (telcagepant), a new oral antagonist of calcitonin gene-related peptide receptor, compared with zolmitriptan for acute migraine: a randomised, placebo-controlled, parallel-treatment trial. *Lancet* 372:2115-2223, 2008/b.

Ho T.W., Mannix L.K., Fan X., Assaid C., Furtek C., Jones C.J., Lines C.R., Rapoport A.M.; MK-0974 Protocol 004 study group. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology* 70:1304-1312, 2008/a.

Høivik H.O., Laurijssens B.E., Harnisch LO, et al. Lack of efficacy of the selective iNOS inhibitor GW274150 in prophylaxis of migraine headache. *Cephalalgia* 30:1458-1467, 2010.

Lassen L.H., Ashina M., Christiansen I. Nitric oxide synthase inhibition: a new principle in the treatment of migraine attacks. *Cephalalgia* 18:27-32, 1998.

Lembeck F., Donnerer J., Barthó L. Inhibition of neurogenic vasodilation and plasma extravasation by substance P antagonists, somatostatin and [D-Met2, Pro5]enkephalinamide. *Eur. J. Pharmacol.* 85:171-176.

Luo Z.D., Cizkova D. The role of nitric oxide in nociception. *Curr. Rev. Pain* 4:459-466, 2000.

Markowitz S., Saito K., Moskowitz M.A. Neurogenically mediated leakage of plasma protein occurs from blood vessels in dura mater but not brain. *J. Neurosci.* 7:4129-4136, 1987.

Medve R.A., Lategan T.W. A phase 2 multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebocontrolled study of NXN-188 dihydrochloride in acute migraine without aura. *J. Headache Pain* 11:S38, 2010.

Negro A., Lionetto L., Simmaco M., Martelletti P. CGRP receptor antagonists: an expanding drug class for acute migraine? *Expert Opin. Investig. Drugs* 21:807-818, 2012.

Olesen J., Diener H.C., Husstedt I.W., Goadsby P.J., Hall D., Meier U., Pollentier S., Lesko L.M.; BIBN 4096 BS Clinical Proof of Concept Study Group. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N. Engl. J. Med.* 350:1104-1110, 2004.

Olesen J., Thomsen L.L., Lassen L.H. The nitric oxide hypothesis of migraine and other vascular headaches. *Cephalalgia* 15:94-100, 1995.

Palmer J.E., Guillard F.L., Laurijssens B.E. A randomised, single-blind, placebo-controlled, adaptive clinical trial of GW274150, a selective iNOS inhibitor, in the treatment of acute migraine. *Cephalalgia* 29:124, 2009.

Phebus L.A., Johnson K.W., Stengel P.W., Lobb K.L., Nixon J.A., Hipskind P.A. The non-peptide NK-1 receptor antagonist LY303870 inhibits neurogenic dural inflammation in guinea pigs. *Life Sci.* 60:1553-1561, 1997.

Prast H., Philippu A. Nitric oxide as modulators of neuronal function. *Prog. Neurobiol.* 64:51-68, 2001.

Sarchielli P., Alberti A., Codini M. Nitric oxide metabolites, prostaglandins and trigeminal vasoactive peptides in internal jugular vein blood during spontaneous migraine attacks. *Cephalalgia* 20:907-918, 2000.

Sicuteri F., Delbene E., Poggioni M., Bonazzi A. Unmasking latent dynociception in healthy-subjects. *Headache* 27:180-185, 1987.

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.

Tepper S. J., Cleves C. Telcagepant, a calcitonin gene-related peptide antagonist for the treatment of migraine. *Curr. Opin. Investig. Drugs* 10:711-720, 2009.

Thomsen L.L., Olesen J. Nitric oxide in primary headaches. *Curr. Opin. Neurol.* 14:315-321, 2001.

Toda N., Ayajiki K., Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide: recent advances. *Pharmacol. Rev.* 61:62-97, 2009.

Van der Schueren B.J., Lunnon M.W., Laurijssens B.E. Does the unfavorable pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the iNOS inhibitor GW273629 lead to inefficacy in acute migraine? *J. Clin. Pharmacol.* 49:281-290, 2009.

Vécsei L., Szok D., Csáti A., Tajti J. CGRP antagonists and antibodies for the treatment of migraine. *Expert Opin. Investig. Drugs* 24:31-41, 2015.

Villalón C.M., Olesen J. The role of CGRP in the pathophysiology of migraine and efficacy of CGRP receptor antagonists as acute antimigraine drugs. *Pharmacology & Therapeutics* 124:309–323, 2009.

Wu J., Fang L., Lin Q., Willis W.D. Nitric oxide synthase in spinal cord central sensitization following intradermal injection of capsaicin. *Pain* 94:47-58, 2001.

8. *A Szerző mennyiben tartja ígéretesnek a humanizált monoklonális antitest terápiák alkalmazását migrénben, illetve más primér fejfájásbetegségekben (pro és kontra)?*

A Nemzetközi Fejfájás Társaság klasszifikációja szerint a primér fejfájások közé tartozik a migrén, a tenziós típusú és a trigemino-autonom fejfájás (ez utóbbi közé tartozik a cluster típusú fejfájás) (Headache Classification Committee 2013). A pontos pathomechanizmusa egyiknek sem ismert.

Migrén

Pro

A teljesen humanizált monoklonális ellenanyagok alkalmazása újabb fordulót hozott a CGRP-re irányuló migrén terápiában, mely elsősorban a prophylaxist célozta meg (Edvinsson L. 2015; Vécsei et al. 2015; Giamberardino et al. 2016). Jelenleg három vegyülettel (LY2951742, ALD403, TEV-48125) zajlanak klinikai vizsgálatok, melyek a CGRP-t, mint neuropeptidet célozzák meg, valamint egy másik farmakont (AMG 334) is vizsgálnak, ami a CGRP receptorra hat (Bigal et al. 2015). Az eredmények alapján a következő megállapításokat tehetjük. Az Eli Lilly vegyülete az LY2951742 eddig 35 központban lett kipróbálva a placebohoz mérve, olyan betegeknél, akiknél havonta 4-14 migrénes nap jelentkezett (placebo n=110, LY2951742 n=108). A bevitt gyógyszer mennyiség 150 mg volt subcutan formában, 2 hetente 1 alkalommal adva, 12 héten át. Eredmény a migrénes napok számának csökkenésében jelentkezett [(placebo: -3.0 (-42.3%), LY2951742: -4.2 (-62.5%)]. Az Alder Biopharmaceuticals vegyülete az ALD403, melyet 26 központban alkalmaztak eddig az USA-ban, olyan betegeknél, akiknél 5-14 migrénes nap volt 28 nap során (placebo n=82, ALD403 n=81). Az egy alkalommal intravénásan adott 1000 mg ALD403 12 hét után 5.6-del csökkentette a migrénes napok számát a placebohoz képest, melynél ez -4.6 nap volt. Kiemeljük, hogy az első hónapban az egyszeri intravénás beadást követően a betegek 26%-ában egyáltalán nem volt migrénes fejfájás. A Teva Pharmaceuticals terméke a TEV-48125

kipróbálásra került az USA-ban 62 központban, olyan betegeknél, akiknek havonta 8-14 migrénes napuk volt. Két dózisban lett összehasonlítva a placebóval (n=95, 225 mg TEV-48125, n=96, 675 mg TEV-48125, n=104 placebo). A vegyület subcutan került alkalmazásra, 28 naponként 12 héten át. A placebo 3.46, a TEV-48125 (225 mg) 6.27 és a TEV-48125 (675 mg) 6.09 értékkel csökkentette a migrénes napok számát (Bigal et al. 2015; Vécsei et al. 2015.; Giamberardino et al. 2016).

A CGRP receptorára ható Amgen készítmény, az AMG334 vizsgálat eredménye alapján a 70 mg-os dózis 3,4 nappal csökkentette a migrénes napok számát a placebóhoz képest, mely 2,28 volt. A vegyület tolerálhatósága a placebóhoz volt hasonló. Gyakori mellékhatásként nasopharyngitis, fáradtságérzés, ízületi fájdalmak jelentkeztek.

A fenti eredmények alapján ígéretesnek tűnik a humanizált monoklonális antitest terápia migrénben. Felmerül az esetleges probléma a CGRP hatás szisztémás antagonizálása miatt a CGRP vazodilatatív hatásának a megszűnte következtében, mely cardiovascularis ischaemiához vagy hypertóniához vezethet. Majmokon történt preklinikai vizsgálatok azonban igazolták, hogy a hosszú időn át folytatott CGRP gátlás nem okozott szignifikáns EKG vagy haemodinamikai eltéréseket. Az eddigi human tapasztalatok nem mutattak cardiovascularis mellékhatást (Giamberardino et al. 2016). Továbbá kiemeljük, hogy a monoklonális ellenanyagok nem okoznak májenzim emelkedést vagy hepatotoxicitást, mivel nem a májban bomlanak le és nem a vesében excretálódnak. Kiemelendő a molekulák magas target specificitása és alacsony toxicitása, a hosszú fél-élet ideje, mely miatt kedvezően dozírozhatóak (Silberstein et al. 2015). Az alkalmazás azonban – mivel makromolekulák – orálisan nem történhet, csak intravénás vagy subcutan formában (Giamberardino et al. 2016).

A fentiek alapján, migrénben ígéretesnek tűnik a teljesen humanizált monoklonális ellenanyagokkal folytatott terápia. Ez egyben új terápiás targetre is utal. Mivel az ellenanyagok nagyméretű molekulák, ezért nem – vagy terápiás hatást kifejteni nem tudó mennyiségben – jutnak át a vér-agy gáton. Ugyanakkor a ganglion trigeminale (TRIG) a vér-agy gáton kívül helyezkedik el, vizsgálatainkkal pedig kimutattuk a CGRP és a funkcionális CGRP receptor komponensek jelenlétét a TRIG-ben (Eftekhari et al. 2010; Eftekhari et al. 2015). Ez felveti a lehetőségét annak, hogy a perifériás terápiás támadáspont (TRIG) a lényegi eleme a sikeres migrén kezelésnek.

Contra

Ellenérvként hozható fel a teljesen humanizált monoklonális ellenanyagok használatára a hypothalamus szerepe a roham iniciálásában (lásd a 3. pontban adott válasz) (Schulte and May 2016). Továbbá a CSD által történt TRIG és agytörzsi aktiváció, a migrén roham kiváltásában (Pietrobon and Moskowitz 2013). Jelen tudásunk szerint a hypothalamus aktivitására és a CSD folyamatára a monoklonális ellenanyagok nem hatnak, így nem is várható siker terápiás alkalmazásuk esetén.

Tenziós típusú fejfájás

A tenziós típusú fejfájásban szenvedő betegek jellegzetes panasza a tompa, nyomó kétoldali pántszerű vagy sapkaszerű lokalizációban jelentkező enyhe vagy közepes erősségű fejfájás. A fájdalmat a fizikai aktivitás nem rontja. Nem társul hozzá hányinger, de fotofóbia vagy fonofóbia kialakulhat. Jellegzetes a pericranialis izmok keménysége, feszessége, nyomásérzékenysége (Headache Classification Committee 2013).

Pro

Feltételezések szerint pl. stressz szituációban megnövekszik a pericranialis myofascialis szövetekből a nociceptív transzmisszió a caudalis trigeminális magcsoportban (TNC) a másodlagos átkapcsoló neuronok felé. Ez kiváltja a centrális szenzitizációját ezen neuron populációnak. A megnövekedett izomkeménység és nyomásérzékenység a centrális szenzitizáció klinikai jele (Fumal and Schoenen 2008; Bendtsen et al. 2016; Bezov et al. 2011; Bendtsen and Fernández-de-la-Penas 2011). Klinikai vizsgálatok szerint a krónikus tenziós típusú fejfájásban szenvedő páciensekben terápiásan alkalmazott nem szelektív NOS inhibitor az L-NMMA (L-N^G-methylarginin hydrochlorid) analgetikus hatású volt (Ashina et al. 1999/a; Ashina et al. 1999/b). Erőteljesen csökkentette a m. trapezius keménységét, míg a pericranialis myofascialis nyomásérzékenységet szignifikánsan nem befolyásolta (Ashina et al. 1999/b). Az eredmények alapján feltételezhető, hogy a NO részt vesz a másodlagos átkapcsoló neuronok centrális szenzitizációjának a kialakításában (Ashina et al. 1999/a; Ashina et al. 1999/b).

Amennyiben feltételezzük, hogy TNC-ben a másodlagos érző neuronok aktivitását, szenzitizációját a TRIG-ből eredű centrális ágak is befolyásolják, akkor esetlegesen esélye lehet a CGRP-re vagy a CGRP receptorra ható monoklonális ellenanyagok alkalmazásának a krónikus tenziós típusú fejfájásban.

Contra

Egyes feltételezések szerint a tenziós típusú fejfájás kialakításában a supraspinalis régióknak a pain matrixnek van szerepe. Voxel alapú morfometriával MR vizsgálatok szerint krónikus tenziós típusú fejfájásban a betegekben a cerebrális szürkeállomány csökkenését demonstrálták pl. a cingularis cortex anterior és posterior régiójában, a temporalis lebenyben, az orbito-frontalis cortexben, a parahippocampusban, az insulában, a dorso-rostralis ponsban és a ventralis pons régióban. Ez felveti a pain matrix szerepét a tenziós típusú fejfájás kialakításában (Schmidt-Wilcke et al. 2005). Más elképzelések szerint a TNC-ben a másodlagos átkapcsoló neuronokhoz leszálló gátló pályák csökkent funkciója vezet a tenziós típusú fejfájás létrejöttéhez (Fumel and Schoenen 2008).

Ezen centrális feltevéseket tekintve a CGRP-re ható monoklonális ellenanyagoknak nincs esélyük a tenziós típusú fejfájás terápiájában.

Cluster típusú fejfájás

A cluster fejfájás pathomechanizmusával kapcsolatos adatokból kiemeljük, a roham során kimutatott posterior hypothalamus aktivitást (May et al. 1998; May et al. 1999). A cluster periódus alatti fokozott metabolizmust az amygdalában (Seifert et al. 2011). A spontán cluster attack alatt a véna jugularis externában a fájdalommal azonos oldalon mért emelkedett CGRP plazma koncentrációt (Goadsby 1994). Valamint a jellegzetes oculo-facialis parasympathicus tüneteket (orrfolyás, könnyezés, conjunctiva belöveltség, orrdugulás, ptosis, miosis) (Leona et al. 2016).

Pro

A TRIG izgalma a centrális ágrendszeren keresztül ráterjed a trigemino-cervicalis complexre (TCC), innen a trigemino-parasympathicus reflex aktiválja a nucleus salivatorius superiort (SSN), a n. facialis parasympathicus magcsoportját, mely következményesen facilitálja a ganglion sphenopalatinumot (SPG), mely kialakítja az oro-facialis autonóm tüneteket és kiváltja a meningealis vasodilatációt (Leone and Cecchini 2016). A TRIG-re ható monoklonális ellenanyagok hatékonyak lehetnek a cluster roham terápiájában. Jelenleg folyik egy klinikai vizsgálat az LY2951742 kódszámú ellenanyaggal, mely a CGRP ellen hat (<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=LY2951742&Search=Search>).

Érdeklődve várom az eredményeket.

Contra

Egy másik hypothesis szerint az amygdala aktiválja a hypothalamust, mely közvetlenül hat az SSN-re, mely az SPG-re hatva hozza létre a könnyimirigy, a nasopharyngealis mucosa és a meningealis vasculatura változásait (Leone and Cecchini 2016). Ezen hypothesis esetén nem valószínűsíthető a CGRP vagy a CGRP receptor ellenes monoklonális ellenanyagok hatékonysága a cluster típusú fejfájás rohamterápiájában.

Irodalom

Ashina M., Bendtsen L., Jensen R., Lassen L.H., Sakai F., Olesen J. Possible mechanisms of action of nitric oxide synthase inhibitors in chronic tension-type headache. *Brain* 122:1629-1635, 1999/b.

Ashina M., Lassen L.H., Bendtsen L., Jensen R., Olesen J. Effect of inhibition of nitric oxide synthase on chronic tension-type headache: a randomised crossover trial. *Lancet* 353:287-289, 1999/a.

Bezov D., Ashina S., Jensen R., Bendtsen L. Pain perception studies in tension-type headache. *Headache* 51:262-271, 2011.

Bendtsen L., Ashina S., Moore A., Steiner T.J. Muscles and their role in episodic tension-type headache: implications for treatment. *Eur. J. Pain* 20:166-175, 2016.

Bendtsen L., Fernández-de-la-Penas C. The role of muscles in tension-type headache. *Curr. Pain Headache Rep.* 15:451-458, 2011.

Bigal M.E., Walter S., Rapoport A.M. Therapeutic antibodies against CGRP or its receptor. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 6:886-895, 2015.

Giamberardino M.A., Affaitati G., Curto M., Negro A., Costantini R., Martelletti P. Anti-CGRP monoclonal antibodies in migraine: current perspectives. *Intern. Emerg. Med.* 11:1045-1057, 2016.

Edvinsson L. The journey to establish CGRP as a migraine target: a retrospective view. *Headache* 55:1249-1255, 2015.

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.

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.

Fumal A., Schoenen J. Tension-type headache: current research and clinical management. *Lancet Neurol.* 7:70-83, 2008.

Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 33:629-808, 2013.

Goadsby P.J., Edvinsson L. Human in vivo evidence for trigeminovascular activation in cluster headache. Neuropeptide changes and effects of acute attacks therapies. Brain 117:427-434, 1994.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=LY2951742&Search=Search>

Leone M., Cecchini A.P. Advances in the understanding of cluster headache. Expert Rev. Neurother. 8:1-8, 2016.

May A., Ashburner J., Büchel C., McGonigle D.J., Friston K.J., Frackowiak R.S., Goadsby P.J. Correlation between structural and functional changes in brain in an idiopathic headache syndrome. Nat. Med. 5:836-838, 1999.

May A., Bahra A., Büchel C., Frackowiak R.S., Goadsby P.J. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. Lancet 352:275-278, 1998.

Pietrobon D., Moskowitz M.A. Pathophysiology of migraine. Annu. Rev. Physiol. 75:365-91, 2013.

Schmidt-Wilcke T., Leinisch E., Straube A., Kämpfe N., Draganski B., Diener H.C., Bogdahn U., May A. Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. Neurology 65:1483-1486, 2005.

Schulte L.H., May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. Brain 139:1987-1993, 2016.

Seifert C., Valet M., Pfaffenrath V., Boecker H., Rütger K.V., Tölle T.R., Sprenger T. Neurometabolic correlates of depression and disability in episodic cluster headache. J. Neurol. 258:123-131, 2011.

Silberstein S., Lenz R., Xu C. Therapeutic Monoclonal Antibodies: What Headache Specialists Need to Know. Headache 55:1171-1182, 2015.

Vécsei L., Szok D., Csáti A., Tajti J. CGRP antagonists and antibodies for the treatment of migraine. Expert Opin. Investig. Drugs 24:31-41, 2015.

9. *Mennyiben támasztják alá a Szerző tudományos eredményei a migrén trigeminovascularis elméletét?*

Munkám során azon nemzetközi klinikai és kísérletes gondolatkörhöz csatlakoztam, mely a trigeminovascularis rendszer aktivitását, szenzitizációját, a neuropeptidek szerepét és az agyi hiperexcitabilitást a migrén pathomechanizmusában lehetséges

tényezőknak tekintette. A trigemino-vascularis rendszer központi eleme a TRIG, melyben humán vizsgálataink alapján CGRP és PACAP protein és receptoraik jelenlétét igazoltuk. A trigemino-vascularis rendszer aktivitása – mely feltételezhetően a CSD hatására keletkezett – következtében a TRIG pseudounipolaris neuronjainak perifériás ágán a durális vasculatúrába CGRP és PACAP kiáramlás következik be. A folyamat eredőjeként neurogén inflammáció (vasodilatatio, plasma protein extravasatio), hízósejt degranuláció jön létre, melyek a trigeminális afferensek perifériás szenzitizációját váltják ki. Klinikailag ezt jelzi a fejfájás lüktető jellege, valamint a fizikai aktivitásra erősödő fájdalom. Terápiás szempontból a közeljövőben már esély mutatkozik a TRIG-re ható, CGRP-, valamint CGRP-receptor ellenes ellenanyagok használatára, a migrén profilaktikus kezelésében. A trigeminális perifériás ágak és a trigemino-vascularis rendszer parasympathicus karja által ellátott nyálmirigyekből észlelésünk szerint a migrénesekben glutaminsavban gazdag nyál szabadul fel, mely hyperexcitábilis állapotot tükröz. Ez lehetőséget jelenthet a migrénes betegekben biomarker meghatározására, mely segítséget nyújthat a differenciál diagnosztikában és a prognosztikában. A migrénes páciensek jelentős részében a fejfájásroham során tapasztalt craniális autonóm jelek (pl.: könnyedzés, orrfolyás) hátterében, vizsgálataink alapján a trigeminalis rendszer által befolyásolt parasympathicus ganglion funkció áll. Erre utaltak a parasympathicus SPG-ban általunk kimutatott szenzoros neuropeptidet, CGRP-t tartalmazó idegrostok, és a satellita glia sejteken észlelt funkcionális CGRP receptor komponensek (CLR, RAMP1) jelenléte. Megfigyeléseink szerint a migrénes rosszullétek állandósulásának, a krónikus migrén kialakulásának a hátterében a ganglion trigeminale-ban zajló szignalizációs rendszer aktivitása feltételezhető. Ez felismerésünk szerint a MAPK rendszerben az ERK1/2 működésén át valósul meg, következményes fokozott CGRP megjelenéssel neuronális és gliális szinten egyaránt. A jövőbe tekintve, az innovatív gyógyszergyártásban az ERK1/2 gátlókat, mint migrén ellenes farmakonok kifejlesztését célozhatják meg. A trigemino-vascularis rendszer központi ágát a TRIG-ből a trigemino-cervicalis komplexbe (TCC) jutó rostok jelentik. A humán TCC-ben igen jelentős CGRP és PACAP immunreaktív idegrost arborizációt találtunk. Ez lehetőséget teremt, hogy az itt felszabaduló CGRP és PACAP aktiválja, szenzitizálja a TCC-ben a másodlagos átkapcsoló neuronokat, mely hátterét jelentheti a migrénes fejfájásroham során gyakran létrejövő cephalikus allodynia kialakulásának. A „migrén-generátorok” értékelése során arra a következtetésre jutottunk, hogy a locus ceruleus – a PACAP és a CGRP által – befolyásolhatja a TCC-ben a nociceptív

folyamatok transzmisszióját. Az a klinikai megfigyelés, miszerint a migrénes páciensekben az intravénás infúzióban adott PACAP-38 késleltetett aura nélküli migrénes rohamot provokált, aláhúzza a PACAP-38 szerepét a migrén kórfolyamatában. Ezért a trigemino-vascularis rendszerben a PACAP előfordulását feltárni igyekvő immunhisztokémiai vizsgálatainkat követően a migrénes betegekben spontán rohamban, valamint fájdalommentes időszakban meghatároztuk a PACAP-38 koncentrációját az antecubitalis vénás vérplazmában. Eredményként a roham alatt jelentősen megemelkedett PACAP-38 koncentrációt tapasztaltunk.

A trigemino-vascularis rendszer perifériás és centrális területén immunhisztokémiai vizsgálatainkkal kimutatott PACAP jelenlét, a migrénesekben az ictalis és interictalis PACAP-38 koncentrációváltozás, továbbá azon elektrofiziológiai vizsgálatok eredményei, melyek felvetik a PAC1 receptor antagonistá szerepét a TCC-ben a másodlagos átkapcsoló neuronok aktivitásában, együttesen célozzák a közeljövőben a PAC1 receptor antagonisták előállításának a fontosságát a migrénes betegek akut terápiájában. Áttekintve a migrén kórfolyamatának vizsgálatára irányuló törekvéseim eredményeit és az abból levonható következtetéseket, úgy vélem, hogy a migrén neurovascularis megbetegedés, melyben a trigemino-vascularis rendszer neuropeptidek által meghatározott működésének elsődleges szerepe van.

Rövidítések jegyzéke:

bMTLE: benignus mesialis temporalis lebeny epilepszia

BOLD: a vér oxigenizációs szintjétől függő

CGRP: calcitonin génnel-rokon peptid

CSD: agykérgi kúszó depolarizáció/depresszió

eNOS: endothelialis NOS

fMRI: funkcionális mágneses rezonancia vizsgálat

5-HT: 5-hydroxy-triptamin

iNOS: indukálható NOS

iv.: intravénás

NK-1: neurokinin-1 receptor

NTG: nitroglycerin

OX1: orexin1 receptor

OX2: orexin2 receptor

PAG: periaqueductalis szürkeállomány
PET: pozitron emissziós tomográfia
rCBF: regionális cerebrális vérátáramlás
NO: nitrogén-monoxid
NOS: nitrogén-monoxid-szintáz
nNOS: neuronális NOS
NTS:
SP: P-anyag
SPG: ganglion sphenopalatinum
SSN: nucleus salivatorius superior
TCC: trigemino-cervicalis komplex
TCD: Transcranialis Doppler
TNC: caudalis trigeminális magcsoport
TRIG: ganglion trigeminale
VIP: vasoactiv intestinalis polipeptid

Végezetül megköszönöm Janszky József Professzor Úrnak gondolkodásra sarkalló kérdéseit, véleményeit, javaslatait.

Szeged, 2016. november 28.

Dr. Tajti János