

Válaszok Dr. Juhász Gabriella egyetemi docens opponensi véleményére

Hálásan köszönöm Dr. Juhász Gabriella Tanárnőnek, hogy alaposan áttanulmányozta a dolgozatomat és ez alapján megírta véleményét.

A bíráló kérdéseire az alábbiakban válaszolok:

1. *(6. oldal) A pályázó említi, hogy a CGRP csaknem kizárólag az idegsejtekben jelenik meg. Egyre több vizsgálat azonban arra utal, hogy más sejtek is expresszálnak CGRP-t. Előfordulhat-e, hogy a CGRP más sejtek révén is hozzájárul a szenzitizációs folyamatokhoz?*

A CGRP valóban túlnyomó többségében a neuronális struktúrákban expresszálódik, de egyéb előfordulási helye is ismert. Jelenlétét többek között kimutatták az endoteliális sejtekben, a limfocitákban és a monocita/makrofág rendszerben is (Hu és mtsai., 2016). Az endoteliális sejtek CGRP tartalmát megnöveli a TRPV1 receptoraik aktiválódása (Luo és mtsai., 2008), mely kapcsolódási pontot jelenthet a szenzitizációs folyamatok fenntartásában a durában migrén esetén is. A CGRP felszabadulás befolyásolhatja ugyanítt az immunsejtek aktivitását (Balcziak és Russo 2022), melyek önmaguk is képesek CGRP-t szintetizálni (Hu és mtsai., 2016), és így esetlegesen szerepet játszhatnak a szenzitizációban. A B-limfociták is képesek CGRP előállítására, amit az idegnövekedési faktor (NGF) szabályozhat (Bracci-Laudiero és mtsai., 2002). Az NGF szintjét magasabbnak mérték krónikus migrénesek szérum- és nyálmintájában (Jang és mtsai., 2011) és krónikus mindennapos fejfájásos betegek likvorjában (Sarchielli és mtsai., 2001). Ez kapcsolódást jelezhet a tartósabb szenzitizációs folyamatokkal.

2. *(7-8., 27-28 oldal) A szerotonin közismerten szerepet játszik a migrén patomechanizmusában, a bevezetőben a pályázó a pronociceptív es proinflammatorikus hatásait emeli ki. Korábbi vizsgálatainkban humán nitroglicerín indukálta migrén modell esetén azonban a magasabb trombocita szerotonin koncentráció, illetve a szerotonin akut felszabadulása a nitroglicerín bevétele után megelőzte a migrénes rohamok kialakulását (DOI: 10.1016/j.pain.2003.09.008). Hogy lehetne feloldani ezt az ellentmondást? Illetve, hogy illeszthető ez a megfigyelés az állatkísérletes nitroglicerín modellben észlelt szerotoninerg változásokhoz?*

A szerotonin (5HT) és a nocicepció kapcsolata a receptortól függően kettős arculatú. A perifériás idegrendszerben elsősorban pronociceptív, spinális szinten mind pro-, mind antinociceptív hatás érvényesülhet, míg szupraspinálisan elsősorban gátló hatásúnak tartjuk (Müller és Cunningham 2020). Jelenlegi ismereteink szerint a migrén inkább krónikusan alacsony interiktális plazma szerotoninszinttel kapcsolható össze, mely megemelkedik a roham alatt (Ferrari és mtsai., 1989). Az is feltételezhető, hogy a roham alatti 5HT felszabadulás forrása nemcsak a vérlemezke, hanem az idegrendszer is (Humphrey 1991). A kérdésben idézett cikk esetében egy lehetséges magyarázatnak tartom, hogy a migrénre hajlamosabbaknak eleve alacsonyabb volt a szérum 5HT koncentrációja, ami tükröződött a vérlemezke alacsonyabb tartalmában is, ezért ott nem lehetett további felszabadulást kimutatni NTG kezelés kapcsán. Akiknek pedig nem volt migrénes panaszuk, azok az eleve magasabb szérum 5HT koncentráció miatt voltak védve, amihez kapcsolódhatott a trombociták emelkedett 5HT szintje és így nagyobb mértékű az NTG adása utáni 5HT felszabadulást (azaz lehetséges, hogy ebben a kísérletes elrendezésben a release nem kapcsolható közvetlenül a fejfájás megjelenéséhez, csupán az NTG adás részjelensége, ami magasabb trombocita 5HT szintnél kifejezettebb). Természetesen az is előfordulhat, hogy azok az alanyok,

akiknél nem alakult ki fejfájás, a fokozott vérlemezke 5HT kiáramlás miatt voltak védettek pl. a 5HT_{1B,D} receptorok aktiválódása révén. A mi állatkísérletes NTG modellünkben 5HT expresszió növekedést észleltünk a TNC területén, mely az aktiváció mellett csökkent felszabadulást jelezhet lokálisan a szupraspinalis afferensekből. Ugyanakkor a szerotonin transzporter is nagyobb mennyiségben volt jelen a TNC-ben NTG után, mely szintén eredményezheti a szinaptikus 5HT szint csökkenését. Ez mutathatja a leszálló fájdalom kontroll rendszer csökkent működését és párhuzamba állítható a trigeminális rendszer aktivációjával a kísérleti állatokban. Az is lényeges momentum lehet, az eredmények interpretálásánál, hogy a mi vizsgálataink egy központi idegrendszeri struktúrára irányultak, míg az idézett tanulmány a periférián vizsgálódott, másik kompartmentben azaz a detektált változások nem feltétlenül korrelálthatóak.

3. *(15. oldal) Említésre kerül, hogy a migrénes fejfájás lüktető jellegéhez az intrakraniális erek pulzációja is hozzájárul, ám ezt nem sikerült egyértelműen igazolni (pl. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02136.x). Milyen más folyamatok okozhatják a fájdalom lüktető jellegét?*

Köszönöm az érdekes kérdést. Az a tény, hogy a fizikai aktivitás fokozza a migrénes fájdalmat, beleértve a köhögést és a Valsalva-manővert is, arra utal, hogy az intrakraniális nyomásnövekedés az egyik kiváltója a fájdalom fokozódásának (Blau és Dexter 1981), viszont a megfigyelések szerint a lüktetés frekvenciája konzekvensen alacsonyabb, mint az alany pulzusa (Ahn 2011). Az biztos, hogy a fájdalomérzet megjelenéséhez felsőbb agyi feldolgozás szükséges (Lee és mtsai., 2009), és az erősebbé váló fájdalom jelentkezésekor más agyi régiók aktiválódnak a fájdalom mátrixban, mint stationer panasz esetén (Baliki és mtsai., 2006). Lehetséges, hogy az agy rendelkezik egy „pacemaker” régióval, mely az érzetet ritmusossá teheti (Sumbre és mtsai. 2008). Ezt a hipotézist erősítheti az a vizsgálat, mely szerint a migrénes lüktető fájdalom erősségének, illetve frekvenciájának lehet EEG korrelátuma (Mo és mtsai., 2013). Összefoglalva az feltételezhető, hogy a perifériás mechanizmusok mellett a központi idegrendszeri struktúrák működése is szerepet játszik a fájdalom lüktető jellegének kialakításában.

4. *(25. oldal) Helyes-e az a megfogalmazás, hogy „a NTG szelektíven képes befolyásolni a TNC CGRP expresszióját”, ha valójában fokozott CGRP felszabadulást feltételezünk a folyamat hátterében? Az expresszió, vagyis „kifejeződés” szót a fehérjét kódoló gén átíródására és a következményes fehérje termelődés változására szoktuk alkalmazni alapvetően.*

Teljes mértékben egyetértek a bíráló pontosításával, hisz a CGRP mennyiségét vizsgálja a kísérlet.

5. *(33. oldal) Az állatkísérletes nitroglicerín migrén modell alapján a COX2-nek alapvető szerepe van a trigeminális aktiváció és szenzitizáció folyamatában. Ugyanakkor a klinikumban a betegek jelentős részénél nem vált ki megfelelő migrénes fájdalomcsillapító hatást a COX2 gátlók alkalmazása. Ezt mi magyarázhatja?*

A COX2 gátlók hatásosnak bizonyultak az akut migrénes roham kezelésében (Krymchantowski és Bigal 2005, Ailani és mtsai., 2023). Hatékonyságuk a nem szelektív COX gátló gyógyszerekével körülbelül megegyező (Mishra és mtsai., 2004), de feltehetőleg elmarad a triptánokétól (Karlsson és mtsai., 2024). Egy tanulmány szerint az NSAID-ok csökkent hatékonysága mutatkozik, ha a migrénhez szorongás, alvászavar vagy depresszió társul, de érdekes módon a COX2 gátló celecoxib esetén ez az összefüggés nem volt nyilvánvaló (Lu és mtsai., 2022), valószínűleg a nem teljesen

azonos farmakológiai támadáspont miatt. Az NSAID-ek kinetikáját és hatékonyságát farmakogenetikai tényezők is befolyásolhatják, metabolizmusuk első lépése a CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 citokróm rendszeren történhet, melyet UDP-glükuronil transzferázok által katalizált konjugáció követ. Mindkét enzimrendszer genetikai polimorfizmusa befolyásolhatja az aktivitást, ezáltal a hatásosságot és a mellékhatásprofil (Belyaeva és mtsai., 2022). A celecoxib elsődlegesen a CYP2C9 és kisebb mértékben a CYP3A4 rendszeren keresztül alakul át, melyet egy alkohol dehidrogenázok által katalizált oxidáció követ (Sandberg és mtsai., 2002) és glükuronid konjugáció zár le (Davies és mtsai. 2000). Ezen enzimrendszerek indukciója ronthatja a gyógyszer hatékonyságát, illetve kimutattak a lebontás lassulásával összefüggő genotípusokat is (Zobdeh és mtsai., 2022). Emellett az is lehetséges, hogy a COX2 gén bizonyos polimorfizmusai is hatással lehetnek az NSAID kezelés hatékonyságára, amit krónikus ízületi fájdalom esetén igazoltak (Wang és mtsai., 2017). Emellett ebben a tekintetben különösen érdekes az a vizsgálat, mely kimutatta, hogy a tumor nekrózis faktor alfa genetikai polimorfizmusa befolyásolhatja az NSAID-okra adott választ migrénben, míg a triptánok hatékonyságát nem módosítja (Rubino és mtsai., 2022).

6. (33-34. oldal) *Kvinoxilinsav vagy kvinoxilinsav megnevezés a helyes? A 17. ábrán és a szövegben eltérő helyesírással szerepel.*

A kvinoxilinsav a helyes megnevezés.

7. (37. oldal) *Korábbi adatok szerint migrénes betegekben a kinurenin anyagcsere csökkent aktivitása figyelhető meg. Ezt inkább egy abszolút csökkenés magyarázhatja vagy egy eltolódás az L-triptofán → szerotonin metabolizmusa felé?*

Érdekes, de nehezen megválaszolható kérdés az, hogy a migrénesekben csökkent kinurenin anyagcsere milyen irányban változtathatja meg a szerotonin útvonalat. A triptofán szérumszintjét magasabbnak találta több vizsgálat is migrénesekben (Alam és mtsai., 1998, Gecse és mtsai., 2022), de a szérum kinurenin metabolit (Curto és mtsai., 2015) és szerotoninszint alacsonyabbnak bizonyult (Ferrari és mtsai., 1989). Ezek alapján nem mondhatjuk ki, hogy eltolódás lenne az anyagcsere útvonalban. Ami a központi idegrendszeri szerotonin anyagcserét illeti, az eddigi vizsgálati eredmények sokszínűek. Interiktális PET vizsgálat magasabb agyi szerotoninfelvételt igazolt migrénesekben (Chugani és mtsai., 1999), míg más kutatások nem detektáltak különbséget vagy alacsonyabb regionális felvételt mutattak (Sakai és mtsai., 2014, Sakai és mtsai., 2008). Ezek alapján inkább az valószínűsíthető, hogy interiktálisan nincs eltolódás a triptofán anyagcserében a szerotonin felé. Roham alatt viszont megemelkedik a szérum szerotonin szintje (Ferrari és mtsai., 1989) valamint a központi idegrendszer szerotonin szintézise (Sakai és mtsai., 2008). Bár a periférián a legtöbb kinurenin metabolit szintje iktálisan lényegesen nem változik (Tuka és mtsai., 2021) ilyenkor elképzelhető, hogy az agyban a triptofán metabolizmusa a kinurenin anyagcsere rovására a szerotonin felé terelődik.

8. (39. oldal) *A kéttényezős ANOVA helyett a kétszemponos ANOVA megnevezés használatos, a dolgozat későbbi részében a pályázó is így használja.*

Köszönöm a javítást.

9. (39. oldal) Az orofaciális formalin modellben nem csökkent a CGRP pozitív rostok által lefedett terület nagysága 4 órával az ingerlés után, míg a nitroglicerinnel szemben igen. Milyen más trigeminális aktivációs modellekre gondol a pályázó, amikor azt írja „a CGRP változásai gyorsan bekövetkeznek”?

A trigeminális aktiváció egy másik modelljében, a Gasser-dúc elektromos ingerlésekor, a CGRP szintje a sinus sagittalis superiorban percek alatt megemelkedik (Buzzi és mtsai., 1991). Intraciszternális „gyulladásos leves” adása már 2 perccel később megemeli a vena jugularis interna CGRP koncentrációját, ami bár csökkenő tendenciát mutat, de a különbség 15 perc után is megmarad (Hoffmann és mtsai., 2012). Más kísérletekben pedig a s.c. formalin adása az első két órában megemeli a hátsó szarvi CGRP expressziót, mely hatás 4 óras látenciával eltűnik (Greco és mtsai., 2008). Igaz, ez utóbbi vizsgálat extratrigeminális területen történt, de az analógia fennállhat.

10. (60. oldal) A 42. ábrán a d ábra hivatott mutatni, hogy a COX2 gátló NS398 előkezelés kivédte a nitroglicerinnel indukálta CamKII fokozott expresszióját. Vizuálisan nem ez a benyomása az olvasónak, nem történt felcserélődés az ábrán?

Köszönöm a visszajelzést. Igen, sajnos felcserélődött az ábra feliratozása.

11. (61. oldal) A pályázó a következő megállapítást teszi: „az a tény, hogy a COX2 inhibitor két fontos szenzitizációs marker - a nNOS és a CamKII - emelkedését is ki tudta védeni a modellben, arra utal, hogy a NTG okozta centrális szenzitizáció folyamatában a TNC COX2-t expresszáló interneuronjai kiemelt szerepet tölthetnek be”. Mit tudunk a NS398 vér-agy gáton történő penetrációs képességéről? Elképzelhető-e, hogy az előkezelés perifériás hatása is (pl. endothel) hozzájárult a szenzitizáció kivédéséhez?

Köszönöm az érdekes kérdést. Ismereteink szerint a NSAID-ok alapvetően jól penetrálnak a vér-agy gáton (Parepally és mtsai., 2006), és ugyanez igaz a szelektív COX2 inhibitor gyógyszerekre is (Dembo és mtsai., 2005). Az NS398 is átjuthat a vér-agy gáton, mivel központi idegrendszeri hatásait több tanulmány is leírta (Madrigal és mtsai., 2003, Rashid és mtsai., 2023). Ettől függetlenül feltételezhető, hogy a moduláció tekintetében a centrális mellett perifériás hatásnak is szerepe lehet. Egyrészt az NS398 kiválóan képes állatkísérletekben a durális gyulladást lokálisan csökkenteni (Levy és mtsai., 2008), másrészt párhuzam vonható a triptánokkal, ahol a rosszabb vér-agy gát átjárhatóság nem okozza a gyógyszer hatékonyságának lényeges csökkenését (Hou és mtsai., 2019).

12. (69. oldal) A kutatás során alkalmazott különböző állattörzsek (Wistar és Sprague-Dawley) azonos érzékenységet mutatnak a különböző migrén állatmodellekben? Mi indokolta, hogy többféle állattörzset használtak?

A leírt vizsgálatok több mint 20 év kutatócsoporti munkáját foglalják össze, mely két különböző városban (Liège és Szeged) és a költözések miatt összesen négy laboratóriumi helyszínen zajlottak, a kiutazások miatt sokszor szoros időkerettel. Összességében mindig a helyi viszonyok határozták meg azt, hogy melyik állattörzset használtuk a kísérletekben. Jó közelítéssel azt mondhatjuk, hogy a „korai” években a Wistar, a közelmúltban pedig inkább a Sprague-Dawley (SD) patkányokat

alkalmaztuk. A Wistar patkányokat 1906 óta szaporítják, a SD törzs a leszármazottjuknak tekinthető, melyet 1920 óta tenyésztene a könnyebb kezelhetőség és szaporíthatóság miatt. A két törzs között minimális különbséget írtak le a viselkedésük (a SD könnyebben alkalmazkodó) és a tanuláskapcsán (a Wistar jobban teljesít a komplexebb tanulásban). A szakirodalmat áttekintve és saját tapasztalatunkat figyelembe véve (rengeteg kiegészítő, metodikai többlet kísérlet során sem láttunk releváns különbséget a két törzs között) szinte kizártnak tartom, hogy ez a tényező bármiben is befolyásolta volna az eredményeinket. Természetesen jogos a bíráló felvetése, hogy egy állattörzs használata célszerűbb lett volna.

13. (74. oldal) *Érdekes módon több vizsgálat terhesség során emelkedett szérumban CGRP koncentrációt igazolt (DOI:10.1016/S1043-2760(02)00563-5, DOI:10.1016/j.maturitas.2020.12.012). Ugyanakkor, terhesség során ritkulnak a migrénes rohamok és a magas ösztrogénszint kivédte a nitroglicerin indukálta migrénes rohamokat, illetve az állatkísérletekben kivédte a CGRP felszabadulást. Hogy lehetne ezeket az ellentmondó megfigyeléseket feloldani?*

Kísérleteinkben az ovariektomizált ösztrogén kezelt patkányoknál alacsonyabb volt a CGRP megjelenése a központi idegrendszerben a TNC területén, és szisztémás NTG adás sem okozott itt változást. Ez párhuzamba állítható azzal, hogy terhesség alatt a migrénes fejfájás (főleg az aura nélküli) ritkul (Rasmussen és Olesen 1992). A nem várandós nőkben, a férfiakhoz képest, egy másik kompartmentben a szérumban némileg magasabb a CGRP koncentrációja, és ez összefüggést mutat az ösztrogénszinttel (Valdemarrson és mtsai., 1990). Terhes nőkben pedig ugyanitt, lényegesen megemelkedik a CGRP szintje (Yallampalli és mtsai., 2002, de Vries és mtsai., 2020), de feltételezhető, hogy ebben az esetben többlet CGRP forrása nem kizárólag a trigeminovaskuláris rendszer. Elképzelhető, hogy ilyenkor az emelkedés a kardiovaszkuláris adaptáció része, mely a megváltozott hemodinamikai körülmények miatt alakul ki (de Vries és mtsai., 2020), valamint a placenta termelése is hozzájárulhat ehhez (Tsatsaris és mtsai., 2002). A konstansan magas perifériás CGRP szint a terhességben deszenzitizáló hatású lehet a receptorokra is, ezzel csökkentve a migrén előfordulását (de Vries és mtsai., 2020) és magyarázatot adhat, hogy a tartósan magas ösztrogénszint ebben az esetben miért csökkentheti a rohamokat, annak ellenére, hogy másképp változik a TNC és a szérumban CGRP tartalma.

14. (100. oldal) *A ketamin migrénes fájdalmat enyhítő hatása nem feltétlenül igazolja az NMDA trigeminális fájdalom feldolgozásban játszott szerepét, hiszen sokkal általánosabb hatásokkal rendelkezik és más típusú fájdalmakat is eredményesen csillapít.*

Egyetértek a bírálóval, hisz a ketamin hatékonysága nem korlátozódik a fejfájásokra, és így ez a tény önmagában nem ad közvetlen és kizárólagos bizonyítékot arra, hogy a glutamát és az NMDA receptor kulcsfontosságú a fejfájásban és a migrénben.

15. (113. oldal) *Hasznos lett volna egy összefoglaló táblázat a különböző állatkísérletes modellek eredményeinek összehasonlítására, illetve a terápiás beavatkozások eltérő hatásainak bemutatására.*

Bár a dolgozat végén egy pontokba szedett szöveges összegzés történt, egyet kell értenem a bírálóval abban, hogy egy összefoglaló táblázat még jobban segíthette volna az áttekinthetőséget.

Még egyszer köszönöm Dr. Juhász Gabriella Tanárnőnek előremutató kérdéseit és kritikáit, valamint azt, hogy dolgozatom nyilvános vitára bocsátását támogatta. Tisztelettel kérem a bírálatra adott válaszaim elfogadását.

Szeged, 2024. november 12.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Dr. P. Árpád'.

Dr. Párdutz Árpád

Irodalomjegyzék:

Ahn AH. On the temporal relationship between throbbing migraine pain and arterial pulse. *Headache*. 2010 Oct;50(9):1507-10. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01765.x. PMID: 20976872; PMCID: PMC2965597.

Ailani J, Nahas SJ, Friedman DI, Kunkel T. The Safety of Celecoxib as an Acute Treatment for Migraine: A Narrative Review. *Pain Ther*. 2023 Jun;12(3):655-669. doi: 10.1007/s40122-023-00501-5. Epub 2023 Apr 24. PMID: 37093356; PMCID: PMC10199993.

Alam Z, Coombes N, Waring RH, Williams AC, Steventon GB. Plasma levels of neuroexcitatory amino acids in patients with migraine or tension headache. *J Neurol Sci*. 1998;156(1):102-6. doi: 10.1016/s0022-510x(98)00023-9. PMID: 9559996.

Balczak LK, Russo AF. Dural Immune Cells, CGRP, and Migraine. *Front Neurol*. 2022 Mar 31;13:874193. doi: 10.3389/fneur.2022.874193. PMID: 35432179; PMCID: PMC9009415.

Baliki MN, Chialvo DR, Geha PY, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, Apkarian AV. Chronic pain and the emotional brain: specific brain activity associated with spontaneous fluctuations of intensity of chronic back pain. *J Neurosci*. 2006 Nov 22;26(47):12165-73. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3576-06.2006. PMID: 17122041; PMCID: PMC4177069.

Belyaeva II, Subbotina AG, Eremenko II, Tarasov VV, Chubarev VN, Schiöth HB, Mwinyi J. Pharmacogenetics in Primary Headache Disorders. *Front Pharmacol*. 2022 Feb 10;12:820214. doi: 10.3389/fphar.2021.820214. PMID: 35222013; PMCID: PMC8866828.

Blau JN, Dexter SL. The site of pain origin during migraine attacks. *Cephalalgia*. 1981 Sep;1(3):143-7. doi: 10.1046/j.1468-2982.1981.0103143.x. PMID: 7346182.

Bracci-Laudiero L, Aloe L, Buanne P, Finn A, Stenfors C, Vigneti E, Theodorsson E, Lundeberg T. NGF modulates CGRP synthesis in human B-lymphocytes: a possible anti-inflammatory action of NGF? *J Neuroimmunol*. 2002 Feb;123(1-2):58-65. doi: 10.1016/s0165-5728(01)00475-1. PMID: 11880150.

Buzzi MG, Carter WB, Shimizu T, Heath H 3rd, Moskowitz MA. Dihydroergotamine and sumatriptan attenuate levels of CGRP in plasma in rat superior sagittal sinus during electrical stimulation of the trigeminal ganglion. *Neuropharmacology*. 1991 Nov;30(11):1193-200. doi: 10.1016/0028-3908(91)90165-8. PMID: 1663596.

Chugani DC, Niimura K, Chaturvedi S, Muzik O, Fakhouri M, Lee ML, Chugani HT. Increased brain serotonin synthesis in migraine. *Neurology*. 1999 Oct 22;53(7):1473-9. doi: 10.1212/wnl.53.7.1473. PMID: 10534254.

Curto M, Lionetto L, Negro A, Capi M, Fazio F, Giamberardino MA, Simmaco M, Nicoletti F, Martelletti P. Altered kynurenine pathway metabolites in serum of chronic migraine patients. *J Headache Pain*. 2015;17:47. doi: 10.1186/s10194-016-0638-5. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27130315; PMCID: PMC4851673.

Davies NM, McLachlan AJ, Day RO, Williams KM. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib: a selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Mar;38(3):225-42. doi: 10.2165/00003088-200038030-00003. PMID: 10749518.

de Vries Lentsch S, Rubio-Beltrán E, MaassenVanDenBrink A. Changing levels of sex hormones and calcitonin gene-related peptide (CGRP) during a woman's life: Implications for the efficacy and safety of novel antimigraine medications. *Maturitas*. 2021 Mar;145:73-77. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.12.012. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33541566.

Dembo G, Park SB, Kharasch ED. Central nervous system concentrations of cyclooxygenase-2 inhibitors in humans. *Anesthesiology*. 2005 Feb;102(2):409-15. doi: 10.1097/0000542-200502000-00026. PMID: 15681959.

Ferrari MD, Odink J, Tapparelli C, Van Kempen GM, Pennings EJ, Bruyn GW. Serotonin metabolism in migraine. *Neurology*. 1989 Sep;39(9):1239-42. doi: 10.1212/wnl.39.9.1239. PMID: 2475821.

Gecse K, Dobos D, Aranyi CS, Galambos A, Baksa D, Kocsel N, Szabó E, Pap D, Virág D, Ludányi K, Kökönyei G, Emri M, Bagdy G, Juhasz G. Association of plasma tryptophan concentration with periaqueductal gray matter functional connectivity in migraine patients. *Sci Rep*. 2022 Jan 14;12(1):739. doi: 10.1038/s41598-021-04647-0. PMID: 35031640; PMCID: PMC8760301.

Greco R, Tassorelli C, Sandrini G, Di Bella P, Buscone S, Nappi G. Role of calcitonin gene-related peptide and substance P in different models of pain. *Cephalalgia*. 2008 Feb;28(2):114-26. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01468.x. PMID: 18197882.

Hoffmann J, Wecker S, Neeb L, Dirnagl U, Reuter U. Primary trigeminal afferents are the main source for stimulus-induced CGRP release into jugular vein blood and CSF. *Cephalalgia*. 2012 Jul;32(9):659-67. doi: 10.1177/0333102412447701. Epub 2012 May 30. PMID: 22652383.

Hou M, Liu H, Li Y, Xu L, He Y, Lv Y, Zheng Q, Li L. Efficacy of triptans for the treatment of acute migraines: a quantitative comparison based on the dose-effect and time-course characteristics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019 Oct;75(10):1369-1378. doi: 10.1007/s00228-019-02748-4. Epub 2019 Aug 24. PMID: 31446449.

Hu R, Li YJ, Li XH. An Overview of Non-Neural Sources of Calcitonin Gene-Related Peptide. *Curr Med Chem*. 2016;23(8):763-73. doi: 10.2174/0929867323666160210125416. PMID: 26861004.

Humphrey PP. 5-Hydroxytryptamine and the pathophysiology of migraine. *J Neurol*. 1991;238 Suppl 1:S38-44. doi: 10.1007/BF01642905. PMID: 2045830.

Jang MU, Park JW, Kho HS, Chung SC, Chung JW. Plasma and saliva levels of nerve growth factor and neuropeptides in chronic migraine patients. *Oral Dis*. 2011 Mar;17(2):187-93. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01717.x. PMID: 20659258.

Karlsson WK, Ostinelli EG, Zhuang ZA, Kokoti L, Christensen RH, Al-Khazali HM, Deligianni CI, Tomlinson A, Ashina H, Ruiz de la Torre E, Diener HC, Cipriani A, Ashina M. Comparative effects of drug interventions for the acute management of migraine episodes in adults: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2024 Sep 18;386:e080107. doi: 10.1136/bmj-2024-080107. PMID: 39293828; PMCID: PMC11409395.

Krymchantowski AV, Bigal ME. Rofecoxib in migraine. *Expert Rev Neurother*. 2005 Jan;5(1):55-61. doi: 10.1586/14737175.5.1.55. PMID: 15853474.

Lee MC, Mouraux A, Iannetti GD. Characterizing the cortical activity through which pain emerges from nociception. *J Neurosci*. 2009 Jun 17;29(24):7909-16. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0014-09.2009. PMID: 19535602; PMCID: PMC6665631.

Levy D, Zhang XC, Jakubowski M, Burstein R. Sensitization of meningeal nociceptors: inhibition by naproxen. *Eur J Neurosci*. 2008 Feb;27(4):917-22. doi: 10.1111/j.1460-9568.2008.06068.x. PMID: 18333963; PMCID: PMC2677814.

Lu ZX, Dong BQ, Wei HL, Chen L. Prediction and associated factors of non-steroidal anti-inflammatory drugs efficacy in migraine treatment. *Front Pharmacol*. 2022 Nov 18;13:1002080. doi: 10.3389/fphar.2022.1002080. PMID: 36532762; PMCID: PMC9754055.

Luo D, Zhang YW, Peng WJ, Peng J, Chen QQ, Li D, Deng HW, Li YJ. Transient receptor potential vanilloid 1-mediated expression and secretion of endothelial cell-derived calcitonin gene-related peptide. *Regul Pept*. 2008 Oct 9;150(1-3):66-72. doi: 10.1016/j.regpep.2008.05.007. Epub 2008 Jun 3. PMID: 18584893.

Madrigal JL, Moro MA, Lizasoain I, Lorenzo P, Fernández AP, Rodrigo J, Boscá L, Leza JC. Induction of cyclooxygenase-2 accounts for restraint stress-induced oxidative status in rat brain. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Sep;28(9):1579-88. doi: 10.1038/sj.npp.1300187. Epub 2003 Apr 23. PMID: 12784118.

Misra UK, Jose M, Kalita J. Rofecoxib versus ibuprofen for acute treatment of migraine: a randomised placebo controlled trial. *Postgrad Med J*. 2004 Dec;80(950):720-3. doi: 10.1136/pgmj.2003.012393. PMID: 15579612; PMCID: PMC1743152.

Mo J, Maizels M, Ding M, Ahn AH. Does throbbing pain have a brain signature? *Pain*. 2013 Jul;154(7):1150-5. doi: 10.1016/j.pain.2013.02.013. Epub 2013 Feb 27. PMID: 23557747; PMCID: PMC3679361.

Müller CP, Cunningham KA. *Handbook of Behavioral Neurobiology of Serotonin*, Elsevier, Volume 31, 2020. 17.309-320. ISSN 1569-7339, ISBN 9780444641250

Parepally JM, Mandula H, Smith QR. Brain uptake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: ibuprofen, flurbiprofen, and indomethacin. *Pharm Res*. 2006 May;23(5):873-81. doi: 10.1007/s11095-006-9905-5. Epub 2006 May 2. PMID: 16715377.

Rashid MA, Tang JJ, Yoo KH, Corujo-Ramirez A, Oliveros A, Kim SH, Ullah F, Altawell R, Hawse JR, Cole PD, Jang MH. The selective cyclooxygenase-2 inhibitor NS398 ameliorates cisplatin-induced impairments in mitochondrial and cognitive function. *Front Mol Neurosci*. 2023 Nov 29;16:1295991. doi: 10.3389/fnmol.2023.1295991. PMID: 38095013; PMCID: PMC10716194.

Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with aura and migraine without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia*. 1992 Aug;12(4):221-8; discussion 186. doi: 10.1046/j.1468-2982.1992.1204221.x. PMID: 1525797.

Rubino E, Marcinnò A, Grassini A, Piella EM, Ferrandes F, Roveta F, Boschi S, Cermelli A, Gallone S, Savi L, Rainero I. Polymorphisms of the Proinflammatory Cytokine Genes Modulate the Response to NSAIDs but Not to Triptans in Migraine Attacks. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 30;24(1):657. doi: 10.3390/ijms24010657. PMID: 36614097; PMCID: PMC9820603.

Sakai Y, Dobson C, Diksic M, Aubé M, Hamel E. Sumatriptan normalizes the migraine attack-related increase in brain serotonin synthesis. *Neurology*. 2008 Feb 5;70(6):431-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000299095.65331.6f. PMID: 18250288.

- Sakai Y, Nishikawa M, Diksic M, Aubé M. α -[11C] methyl-L tryptophan-PET as a surrogate for interictal cerebral serotonin synthesis in migraine without aura. *Cephalalgia*. 2014 Mar;34(3):165-73. doi: 10.1177/0333102413506126. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24057438.
- Sandberg M, Yasar U, Strömberg P, Höög JO, Eliasson E. Oxidation of celecoxib by polymorphic cytochrome P450 2C9 and alcohol dehydrogenase. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 Oct;54(4):423-9. doi: 10.1046/j.1365-2125.2002.01660.x. PMID: 12392591; PMCID: PMC1874434.
- Sarchielli P, Alberti A, Floridi A, Gallai V. Levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of chronic daily headache patients. *Neurology*. 2001 Jul 10;57(1):132-4. doi: 10.1212/wnl.57.1.132. PMID: 11445643.
- Sumbre G, Muto A, Baier H, Poo MM. Entrained rhythmic activities of neuronal ensembles as perceptual memory of time interval. *Nature*. 2008 Nov 6;456(7218):102-6. doi: 10.1038/nature07351. Epub 2008 Oct 15. PMID: 18923391; PMCID: PMC2896960.
- Tsatsaris V, Tarrade A, Merviel P, Garel JM, Segond N, Jullienne A, Evain-Brion D. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and CGRP receptor expression at the human implantation site. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Sep;87(9):4383-90. doi: 10.1210/jc.2002-020138. PMID: 12213903.
- Tuka B, Nyári A, Cseh EK, Körtési T, Veréb D, Tömösi F, Kecskeméti G, Janáky T, Tajti J, Vécsei L. Clinical relevance of depressed kynurenine pathway in episodic migraine patients: potential prognostic markers in the peripheral plasma during the interictal period. *J Headache Pain*. 2021 Jun 25;22(1):60. doi: 10.1186/s10194-021-01239-1. PMID: 34171996; PMCID: PMC8229298.
- Valdemarsson S, Edvinsson L, Hedner P, Ekman R. Hormonal influence on calcitonin gene-related peptide in man: effects of sex difference and contraceptive pills. *Scand J Clin Lab Invest*. 1990 Jun;50(4):385-8. doi: 10.3109/00365519009091595. PMID: 2392651.
- Wang Y, Yi XD, Lu HL. Influence of CYP2C9 and COX-2 Genetic Polymorphisms on Clinical Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Treatment of Ankylosing Spondylitis. *Med Sci Monit*. 2017 Apr 12;23:1775-1782. doi: 10.12659/msm.900271. PMID: 28403136; PMCID: PMC5398431.
- Yallampalli C, Chauhan M, Thota CS, Kondapaka S, Wimalawansa SJ. Calcitonin gene-related peptide in pregnancy and its emerging receptor heterogeneity. *Trends Endocrinol Metab*. 2002 Aug;13(6):263-9. doi: 10.1016/s1043-2760(02)00563-5. PMID: 12128288.
- Zobdeh F, Eremenko II, Akan MA, Tarasov VV, Chubarev VN, Schiöth HB, Mwinyi J. Pharmacogenetics and Pain Treatment with a Focus on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Antidepressants: A Systematic Review. *Pharmaceutics*. 2022 Jun 1;14(6):1190. doi: 10.3390/pharmaceutics14061190. PMID: 35745763; PMCID: PMC9228102.