

TERÁPIÁS DÖNTÉSEKET BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK SZEREPE
PRIMER FEJFÁJÁSOK KEZELÉSÉBEN

Doktori értekezés (Ph.D.) tézisei

Dr. Trauninger Anita

Klinikai Idegtudományok

Témavezető: Dr. Pfund Zoltán egyetemi adjunktus

Doktori Iskola és Program vezetője: Prof. Dr. Komoly Sámuel MTA Doktora

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Neurológiai Klinika



PÉCS

2010

1. Bevezetés. Primer fejfájások és a migrén

A fejfájás az egyik leggyakoribb panasz, mellyel az orvos találkozik. A fejfájás lehet súlyos, életet veszélyeztető betegség tünete, azonban az esetek legnagyobb részében jóindulatú tenziós, vagy migrénes fejfájással találkozunk. A Nemzetközi Fejfájás Társaság (International Headache Society, IHS 2004) beosztása alapján a fejfájásokat három csoportba osztjuk. Az első csoportba tartoznak a primer fejfájások, mint a migrén, tenziós fejfájás, trigeminoautonom és egyéb ritka primer fejfájások. Ezt tekinthetjük a legjelentősebb csoportnak, mivel a fejfájások 87%-a ide sorolható. A szekunder fejfájások közé tartozik a fej, nyak traumát kísérő, vascularis betegségekhez társuló (pl. sinus thrombosis, subarachnoidealis vérzés, stroke), kémiai anyagok vagy megvonásuk által kiváltott, infekcióhoz, homeostasis zavarához, nyak- szem- fül- orr betegségeihez, valamint pszichiátriai zavarokhoz társuló fejfájások, a fejfájások mintegy 10%-a sorolható ide. A harmadik csoportba sorolhatók a ritkábban előforduló cranialis neuralgiák, valamint centrális vagy primer arcfájdalmak. Felmérések szerint a népesség 47%-a szenved visszatérő fejfájástól, ezen belül a betegek kb. 10%-a migrénes, 38%-ának tenziós fejfájása van, 3%-uk krónikus fejfájásban szenved. A fejfájás jelentőségét hajlamosak vagyunk elhanyagolni, hiszen az esetek legnagyobb részében nem tartozik a súlyos betegségek közé, azonban ez nem azt jelenti, hogy nem jelent jelentős gazdasági megterhelést a népesség számára. Nemzetközi adatok (Egyesült Államok, Nagy Britannia) szerint a migrén prevalenciája 12%-nak felel meg, a migrénben szenvedő betegek 70%-a szorul kezelésre a fájdalom időszakában. Ez az esetek többségében nem ambuláns vagy fekvőbeteg ellátást jelent, hiszen a betegek nagyobb része otthonában megfelelő módon tudja alkalmazni a fájdalomcsillapító gyógyszereket, azonban ez idő alatt munkáját nem, vagy nem megfelelő minőségben tudja ellátni. Nemzetközi adatokat Magyarországra vetítve migrén miatt évente 1.4 millió munkanap kieséssel és 2.8 millió nap csökkent hatékonysággal ledolgozott munkanappal kell számolnunk. Európai Unió adatok szerint a neurológiai betegségek közül a migrén jár a legnagyobb, évi 27 milliárd eurós költséggel, ennek nagyobb része indirekt költségként értendő a munkából való kiesés vagy csökkent hatékonysággal végzett munka miatt.

2. Célkitűzések

A dolgozatban a primer fejfájások témakörén belül, három különböző kérdésre kerestünk választ.

Elsőként saját migrénes beteganyagunkon belül vizsgáltuk a koponya MRI vizsgálatokkal kimutatható fehérállományi károsodások előfordulási gyakoriságát, valamint a betegek kórtörténetének, labor vizsgálatainak részletes elemzésével a fehérállományi károsodások kialakulásához vezető rizikófaktorokat.

A második részben migrén és Mg hiány feltételezett kapcsolatát vizsgáltuk. A migrén patogenezisében Mg hiány kóroki szerepére utaltak korábbi tanulmányok. Mivel a Mg főként intracellularisan elhelyezkedő kation, ezáltal a szervezet Mg ellátottságáról egyszerű szérumban Mg-szint meghatározás révén nem nyerhető megbízható információ, per os Mg terheléssel vizsgáltuk a teljes test Mg tartalmát migrénes betegek és egészséges önkéntesek csoportjának összehasonlításával.

A harmadik részben a trigeminoautonom fejfájások csoportjába tartozó SUNCT fejfájás esetén, saját betegeink fejfájás periódusainak kezelése során találtunk hatékony rövidtávú megelőző kezelés céljára szolgáló gyógyszeres megoldást.

3. Migrénhez társuló fehérállományi károsodások rizikófaktorai

3.1. Migrén és fehérállományi hyperintensitások, bevezetés

A képzővizsgálatok korszaka óta a migrént nem tekintik olyan benignus betegségnek, mint azt megelőzően. Ismertté vált, hogy a migrén független rizikófaktor a subcorticalis fehérállományi hyperintensitásoknak, a klinikailag néma hátsó skálai infarctusoknak, és az infratentoralis hyperintensitásoknak. Migrénes betegeknél négyszer nagyobb eséllyel alakul ki fehérállományi hyperintensitas mint a nem migrénes betegek esetén, valamint az aurával járó migrénes betegek között gyakoribb előfordulásuk, mint aura nélküli migrénben. A fehérállományi hyperintensitások rizikója nagyobb nők esetében, valamint a rizikó növekszik a betegség élethosszra vetített időtartamával, valamint rohamok gyakoriságával. Vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a fehérállományi károsodások kialakulása nem korrelál az életkorral.

Az agyi fehérállományi hyperintensitások gyakori, nem specifikus eltérések a koponya MR vizsgálaton, előfordulnak egészséges emberek körében is, azonban bizonyos betegségekben gyakrabban észleljük ezen elváltozásokat, többek között migrénben, vascularis

betegségekben, sclerosis multiplexben, systemas lupus erythematosesban. WMH definíciója szerint apró, pontszerű, (kb. 3-7 mm) eltérés a periventricularis, vagy mély fehérállományban, mely a koponya MR vizsgálat T2 súlyozott és FLAIR felvételein hyperintens elváltozásként jelenik meg, míg T1 súlyozott felvételeken nem ábrázolódik.

A migrénes fehérállományi hyperintensitasok klinikai jelentősége nem teljes egészében ismert, pathogenezisére vonatkozóan különböző teóriák léteznek. Ezek között szerepel a roham alatt kialakuló oligoemia, focalis hypoperfusio, glutamaterg excitotoxicitas, immunmediált demyelinisatio és mitochondrialis diszfunkció szerepe. Több tanulmányban is az érfal, perivascularis tér gyulladásos folyamatainak szerepét feltételezték a WMH kialakulásának hátterében. Példaként az egyik tanulmányban migrénes betegek szérumában emelkedett CRP szintet mértek, mely szenzitív indikátora a szisztémás gyulladásos folyamatoknak és markere az oxidatív stressznek, valamint migrénes betegekben roham alatt és az interictalis periódusban is emelkedett proinflammatoricus cytokin (IL-1, IL-6, TNF- α) szintek voltak észlelhetők. Az ismétlődő steril, vascularis inflammatio a cranialis erek endotheljének károsodását okozhatja, mely cranialis microangiopathiahoz, következményes microthrombosishoz vezethet. Úgy gondolják, hogy a migrén pathogenezisében szereplő cortical spreading depression a vér-agy gát zavarát okozza a matrix metalloproteinase-9 dependens cascade mechanizmuson keresztül, ami végeredményben focalis szöveti károsodáshoz vezet. Feltételezik, hogy különböző genetikai faktorok, mint ACE mutációi, MTHFR enzim C677T polymorphismusa, von Willebrand faktor megváltozott aktivitása gyakrabban fordulnak elő migrénes betegek körében, ezáltal fokozhatják az endothel működésének zavarát, ami cerebrovascularis ischaemiahoz vezethet.

Annak ellenére, hogy a migrénesekben, különösen aurával járó migrénes betegek körében magasabb a cardiovascularis rizikó, mint egészségesekben, a vizsgálatok szerint a fehérállományi hyperintensitasok megjelenése független a hagyományos vascularis rizikófaktoroktól, mint a hipertónia, diabetes mellitus, dohányzás, hiperkoleszterinaemia, hyperhomocysteinaemia, patent foramen ovalehoz társuló jobb-bal shunt, valamint az anticoncipiens használat. Migrénes betegek esetében szintén nem találtak antiphospholipid antitesteket (anticardiolipin, lupus anticoagulans), vagy abnormális véralvadási paramétereket (antithrombin-III, protein S, protein C).

Tekintettel a fehérállományi hyperintensitasok magas előfordulási arányára, létrejöttének szerteágazó magyarázataira, célkitűzésünk az volt, hogy a saját migrénes beteganyagunkon vizsgáltuk a WMH megjelenésének gyakoriságát, a rutin klinikai adatok

analízise kapcsán kerestük a lehetséges rizikófaktorokat, melyek elkerülésével, vagy megfelelő kezelésével csökkenteni lehetne WMH előfordulását.

3.2. Betegek és módszerek

3.2.1. Részvevők és vizsgálat

A vizsgálatban résztvevő betegeket a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának Fejfájás Szakambulanciáján vizsgált betegek közül választottuk ki. Valamennyi beteg az IHS (2004) ajánlásának megfelelően került diagnosztizálásra. Összességében 186 migrénes beteget vizsgáltunk (141 aura nélküli migrén, 45 aurával járó migrén, életkor tartomány 18-58 év, átlag életkor 36.4 év, SD: 8.9). A koponya MR vizsgálat elvégzését követően a betegeket két csoportba osztottuk, a fehérállományi hyperintensitásokkal (WMH+) rendelkező betegek (n=58, átlag életkor 40.2 év, 54 betegnél supratentorialis hyperintensitas, 4 betegnél cerebellaris hyperintensitas) és a WMH-al nem rendelkező (WMH-) betegek csoportjára (n=128, átlag életkor 39.4 év)

Valamennyi betegnél történt kórelőzmény felvétel (migrén típusa, időtartama, roham frekvencia, dohányzás, fogamzásgátló szedés), fizikális belgyógyászati és neurológiai vizsgálat, vérnyomásmérés, szérum (koleszterin, LDL, húgysav, homocystein, TSH, FT4, FT3) és vizelet laboratóriumi vizsgálat, koponya MRI vizsgálat. A vizsgálatban történő részvételben egyes belgyógyászati, malignus, fertőző és ideggyógyászati kórképek kizáró kritériumként szerepeltek.

WMH+ betegek esetében rutinszerűen vizsgáltuk azokat a faktorokat, melyek szintén gyakran, ismert etiológiával subcorticalis fehérállományi hyperintensitások kialakulásához vezetnek. Immunológiai és gyulladásos betegségek irányában az antinuclearis antitest (ANA), antineutrofil citoplazmaris antitest (ANCA), antiphospholipid és Borrelia antitestek jelenlétét vizsgáltuk, valamint embolizációs mechanizmus miatt echocardiographiás vizsgálat a patent foramen ovale kimutatására készült.

3.2.2. MRI protokoll

A koponya MRI vizsgálatokat a 3 Tesla térerejű Siemens Trio Tim (12 channel head coil) berendezésekkel végeztük. Neuroradiológus végezte a vizsgálatok értékelését, aki nem ismerte a diagnózist és a klinikai adatokat. WMH alatt a 3 mm-nél nagyobb T2, FLAIR hyperintens, T1 súlyozott vizsgálaton nem ábrázolódó fehérállományi eltéréseket értettük.

3.2.3. Statisztikai elemzés

A statisztikai értékelést SPSS 15.0 statisztikai csomaggal végeztük (SPSS Inc. Chicago, IL). Chi-négyzet próba, Fisher exact teszt, non parametricus Mann-Whitney teszt és

végül binaris logisztikus regressziót alkalmaztunk a WMH kialakulásában szerepet játszó független változók elemzésénél (homocysteint nem vizsgáltuk az alacsony esetszám miatt).

3.3. Eredmények

1. Nem találtunk különbséget a fehérállományi hyperintensitások előfordulási arányában nők és férfiak, valamint aura nélküli és aurával járó migrénes betegcsoportok között. (1. Táblázat)

1. Táblázat. Betegek megoszlása

WMH+ betegek	n	százalékos megoszlás
nők	48/ 156	30.7 %
férfiak	10/30	33.3%
aura nélküli migrén	42/141	30.5%
aurával járó migrén	16/45	35.6%

2. A WMH+ betegek száma folyamatosan nőtt a betegség élethosszra vetített időtartamának növekedésével, 20 év betegség időtartamot követően szignifikánsan magasabb volt ($p=0.007$) WML előfordulása, mint 20 év alatti időtartam esetén.

A betegség időtartamának vizsgálatakor azt láttuk, hogy a WMH+ betegeknél (aura és aura nélküli betegek egyaránt) hosszabb volt a betegség időtartama, mint a WMH- betegek csoportja esetén. (2. Táblázat)

2. Táblázat

Különbségek a WMH+ és WMH- betegcsoportokat összehasonlítva a betegség időtartamának és rohamszámának függvényében az aurával és aura nélküli migrénes betegcsoportokon belül

		Beteg szám	Betegség időtartama	p-érték	Roham gyakoriság	p-érték
			[évek]		[roham/hó]	
Összes beteg	WMH-	128	14.3±8.5	0.004	4.1±3.0	0.017
	WMH+	58	19.9±11.6		5.5±3.6	
Aura nélküli migrén	WMH-	99	14.7±8.7	0.3	4.6±3.1	0.017
	WMH+	42	19.7±11.7		6.2±3.6	
Aurával járó migrén	WMH-	29	13.1±7.9	0.047	2.4±2.4	0.067
	WMH+	16	20.3±11.8		3.5±3.0	

A betegség időtartama és rohamfrekvencia az átlag± 1 SD (standard deviatio) van megadva p érték a Mann-Whitney statisztikai analízissel került megadásra

3. A havi rohamfrekvencia emelkedésével növekedett a WMH előfordulási gyakorisága, azonban szignifikáns eltérést nem tudtunk azonosítani, a kapott eredményt statisztikai tendenciának tekintettük ($p=0.08$).

Azonban, ha WMH+ csoportot hasonlítottuk össze a roham frekvenciát tekintve WMH csoporttal, szignifikánsan magasabb volt a rohamszám a WMH+ csoportban (2. Táblázat).

Ha a rohamfrekvencia hatását vizsgálatuk WMH+ előfordulására, azt találtuk, hogy az aura nélküli migrénesek között a WMH+ csoportban szignifikánsan magasabb a rohamszám, mint

a WMH- csoportban. Az aurával járó migrénes betegcsoportot vizsgálva ugyanezt a tendenciát láttuk, de a különbség nem volt szignifikáns (2. Táblázat).

4. WMH nem fordul elő gyakrabban a dohányos betegek körében. Azonban a dohányzás szignifikánsan emeli a rohamfrekvenciát ($p=0.001$)

5. Szignifikáns kapcsolatot találtunk a magas szérumban homocystein szint és WMH előfordulása között, 60 betegből, 9 esetében volt emelkedett a homocystein szint ($p=0.009$), mindegyik betegben fehérállományi jelzavar volt detektálható.

6. Szubklinikus hypo- ($n=8$), vagy hyperthyreosist ($n=6$) észleltünk 14 betegnél ($14/186=7.5\%$). Ezen betegek közül 8 beteg esetében WMH-t lehetett észlelni. Statisztikai elemzés szerint a szubklinikus pajzsmirigy diszfunkció szignifikánsan gyakrabban fordul elő a WMH+, mint a WMH- betegek körében ($p=0.038$).

7. Annak ellenére, hogy nem találtunk szignifikáns eltérést migrénesekben WMH rizikójának növekedésére emelkedett szérumban koleszterin, LDL ($p=0.06$) és húgysav ($p=0.07$) szint kapcsán, elmondhatjuk, hogy a WMH+ csoportban gyakrabban volt emelkedett a koleszterin, LDL és húgysav szintje, mint WMH- csoportban.

8. Ha az összes változó hatását vizsgáltuk együttesen mely WMH kialakulásához vezethet, összességében csak két predictor faktor volt azonosítható, a betegség időtartama ($p<0.01$) és a rohamszám ($p<0.049$). Egyéb változókkal kapcsolatban nem lehetett szignifikáns összefüggést kimutatni ($p>0.1$) (3. Táblázat).

3. Táblázat. Binaris logisztikus regressziós analízis eredményei WMH tekintetében

	Vizsgált változók	p-érték	OR	OR 95% CI	
				alsó	felső
step 1	betegség időtartam	0.090	1.046	0.993	1.103
	roham frekvencia	0.018	1.164	1.026	1.321
	kor	0.913	0.997	0.947	1.049
	nem	0.865	1.087	0.414	2.855
	dohányzás	0.249	0.584	0.234	1.457
	pajzsmirigy funkció	0.289	0.637	0.277	1.465
	koleszterin	0.135	0.498	0.200	1.242
	húgysav	0.447	0.515	0.093	2.849
step 7	betegség időtartam	0.005	1.051	1.015	1.089
	roham frekvencia	0.017	1.153	1.026	1.295

A táblázatban láthatók a p-értékek, az odds ratio (OR), és a változók OR-ának 95%-os fiducia intervallum (CI) értékei (step1), valamint a szignifikánsnak bizonyult változók (step7)

9. WMH+ betegek között emelkedett antiphospholipid antitest szintet 1 betegnél észleltünk, patent foramen ovalehoz társuló jobb-bal shunt 2 betegnél fordult elő (aurával járó migrénben szenvedtek és WMH+), pozitív Lyme szerológiai vizsgálat nem volt.

3.4. Megbeszélés

Tanulmányunkban migrénes betegek körében vizsgáltuk a fehérállományi károsodások lehetséges rizikófaktorait, áttekintve a betegek kórtörténetét és laboratóriumi vizsgálatait. Szignifikánsan gyakrabban fordult elő WMH a migrénes betegek körében a betegség időtartamának növekedésével (20 év feletti betegségstartam esetén), valamint a roham frekvencia emelkedésével. Szintén szignifikáns eltérést észleltünk WMH előfordulásának tekintetében azon betegek körében, akiknél pajzsmirigy diszfunkció és emelkedett homocystein szint volt észlelhető, azonban a koleszterin és húgysav szint emelkedés esetén nem volt szignifikánsan emelkedett a WMH előfordulása, bár statisztikai tendenciát feltételezhetünk. Nem találtunk szignifikáns különbséget WMH előfordulásában aurás vagy aura nélküli migrénes betegek között. Az esetek döntő részében a fehérállományi károsodások supratentorialisan fordultak elő. Eredményeinket összevetve a témában készült egyéb tanulmányokkal, észlelhetők eltérések, ennek hátterében az eltérő beteg beválasztás és az eltérő mintaméretes együttes hatása állhat.

A fehérállományi hyperintensitasok és a betegség időtartamának hossza, valamint rohamfrekvencia közötti kapcsolat nem tűnik meglepőnek, ha figyelembe vesszük a migrén patofiziológiáját. Migrénes roham alatt különböző módszerekkel intracranialis hemodinamikai változások, lokális gyulladáshoz vezető folyamatok, excessive neuronális aktiváció és excitotoxicitás észlelhetőek, melyek szöveti károsodáshoz vezetnek. Annak ellenére, hogy az agy egészét tekintve léteznek regionális különbségek és predilectio helyek a szöveti károsodás kialakulására, a migrén az egész agyállományt érinti. Korábbi vizsgálatok alapján az feltételezhető, hogy különböző rizikófaktorok állhatnak a WMH kialakulás hátterében. A rizikó függ a fejfájás betegség időtartamától, a roham frekvenciától, de a roham időtartama, a migrén típusa, és a co-morbid betegségek szintén hatással lehetnek rá. A co-morbid állapotok főként a jól ismert stroke rizikófaktoroknak felelnek meg, melyek direkt (endothel diszfunkció, embolisatio, thrombophylia) vagy indirekt (dohányzás) mechanizmussal szöveti károsodáshoz vezetnek. Vizsgálatunkban dohányos betegek körében ugyan nem volt szignifikánsan magasabb a fehérállományi hyperintensitasok előfordulása, azonban a dohányzás mellett megemelkedik a rohamfrekvencia, ezáltal a dohányzás indirekt módon mégis meg tudja emelni a fehérállományi hyperintensitasok kialakulásának rizikóját. Ez a következtetés egyezik a korábbi tanulmányok során leírt eredményekkel, ahol dohányosok között a fejfájások gyakoriságának emelkedését írták le nem dohányzókkal történő összehasonlítás során.

A plazma homocystein szintje különböző tényezők függvénye, befolyásolják a genetikai eltérések (MTHFR C677 T mutáció), nutritív (folsav, B6 és B12-vitamin) és szerzett faktorok (dohányzás, vesebetegségek, malignitas, gyulladós állapotok. Migrénes betegek vizsgálata kapcsán azt találták, hogy gyakoribb a MTHFR C677T (homozigóta) mutáció, mint a normál populációban, ez emelkedett homocystein szinthez vezet, melynek ismert a szerepe az endothel diszfunkció kialakulásában, ezáltal feltételezhető szerepe WMH kialakulásában.

Annak ellenére, hogy betegeink között néhány esetben volt szubklinikus pajzsmirigy diszfunkció, a betegek majdnem felében találtunk fehérállományi laesiot. A szubklinikus pajzsmirigy diszfunkció WMH rizikófaktora lehet, azonban jelenleg nincsen egyértelmű bizonyíték erre. Hyperthyreosis kapcsán gyakori a pitvarfibrilláció, ezáltal megnövekszik a cardioemboliás betegségek kockázata, valamint hypercoaguabilitáshoz vezet. A hypothyreosis szintén stroke rizikófaktorként tekinthető, hiszen a megváltozott anyagcsere miatt megemelkedik a koleszterin és LDL koleszterin, homocystein, CRP koncentrációja, intra és extracellularis oedema, hypertonia alakulhat ki, mind elősegítve az atherosclerosis folyamatát. Hiperkoleszterinemia, dyslipidemia migrénes betegekben érfali károsodáshoz, az endothel permeabilitásának növekedéséhez vezet, mivel lipoprotein lerakódás jelenik meg az endothelben, LDL-tartalmú plazmasejtek rakódnak le a plakkokban, melyek környezetében gyulladós folyamatok indulnak meg. Az atheroscleroticus plakkban található koleszterin kristályok microembolisatio útján a központi idegrendszerbe kerülve szintén gyulladós választ alakíthatnak ki microglia és astrocyta aktiváció útján. Epidemiológiai adatokból arra lehet következtetni, hogy az emelkedett húgysav szint növeli a cardiovascularis események rizikóját, valamint stroke és néma agyi infarctusok előfordulását. Valószínűsíthető, hogy a krónikusan emelkedett húgysav szint káros hatást fejt ki a thrombocytá, simaizom és endothel funkcióra, ugyanakkor az emelkedett húgysav szint antioxidáns hatása révén a periictalis periódusban neuroprotectiv szerepet tölthet be.

Célkitűzésünkben szerepelt, hogy migrénes betegeink részletes vizsgálata során megpróbáljuk azonosítani a fehérállományi hyperintensitasok rizikófaktorait. Vizsgálatunk is megerősíti a korábbi tanulmányok eredményeit, miszerint a migrénhez társuló fehérállományi hyperintensitasok kialakulásához több, különböző faktor vezet. Ezek között a roham során kialakuló intracerebralis változások, érfali károsodás, szöveti gyulladást okozó direkt és indirekt faktorok, co-morbid betegségek találhatóak. Véleményünk szerint a migrén és fehérállományi laesio patofiziológiájának megértése, a megfelelő migrén roham és profilaxis

gyógyszeres terápia, a vascularis rizikófaktorok diagnosztizálása és megfelelő kontrollja és kezelése esetén lehet esélyünk csökkenteni a fehérállományi hyperintensitasok kialakulását. Annak megítélésére, hogy ez a komplex terápiás megközelítés valóban meg tudja-e akadályozni a fehérállományi hyperintensitasok kialakulását, vagy progresszióját, későbbi tanulmányok hivatottak.

4. Per os magnézium terheléses teszt migrénes betegek vizsgálatában

4.1. Bevezetés

A magnézium (Mg) egy esszenciális intracellularis kation, a szervezetben negyedik legnagyobb mennyiségben előforduló ásványi anyag, mely számos élettani folyamatban vesz részt. A szervezetben több mint 300 anyagcsere folyamat kofaktora. Mg igényes folyamat a fehérje, a DNS és az RNS szintézis, a sejtekben az energiatermelés (ATP-Mg komplex) és raktározás, valamint a mitochondriumok membránjának stabilizálása. Fontos szerepet tölt be a csontanyagcserében is. Természetes Ca-antagonistának tekinthető, gyorsítja a Ca transzportot a sejtekből, aktiválja Na-K-ATP-ázt, gátolja a Ca beáramlást a sejtbe. Közreműködik idegsejtek és neuromuscularis junctio ingerület átvitelében (idegvégződéseknél gátolja Ach leadását, gátolja a depolarizációt, a sarcolemmát stabilizálja), izom és szívizomsejtek kontrakciójában, vérnyomás szabályozásban. Fontos szerepe van a glükóz és inzulin anyagcserében.

A szervezetben található teljes Mg mennyiség (kb. 25 g) mintegy 60%- a csontokban, 40%-a az izmokban és egyéb lágyrészekben található, a vérkeringésben a teljes mennyiségnek, kevesebb mint az egy százaléka van jelen. Döntően intracellularis kation, raktára a csont, hiány esetén azonban a csontból csak hetek alatt szabadul fel, ezért a hiányállapotot a nagy raktár nem képes ellensúlyozni, vérszintje nem feltétlenül tükrözi a pontos Mg ellátottságot. Az extra- és intracellularis terek közti vándorlás lassú, elektrokémiai gradiens vezérelte folyamat, bár ismert ATP-függő Na-Mg ioncserélő pumpa szerepe ebben a vonatkozásban. Emiatt a plazmából történő ionvesztés tartós hiányállapothoz vezet, normál tartományban levő szérum Mg-szint mellett is fennállhat intracellularis Mg hiány. A szérum Mg koncentrációját a vese szabályozza, egyensúlyi állapot eléréshez nőknek napi 300 mg, férfiaknak 360 mg bevitelre van szükségük.

A Mg hiány kialakulásában az étrend megváltozásának a szerepe feltételezhető. Vizsgálatok szerint az amerikaiak 75 %- a jelenlegi étrend mellett nem jut hozzá a megfelelő Mg bevitelhez. A nem megfelelő táplálkozás, az elérhető zöldségek és gyümölcsök alacsony ásványi anyag tartalma, a túlzott alkoholfogyasztás, egyes gyógyszerek (pl. vízhajtók)

használata vezethet a Mg hiány kialakulásához. Hazánkban 2003-2004-ben végzett felmérés szerint az átlagos Mg bevitel (nők: 372 mg, férfiak: 441 mg) megfelel az ajánlásoknak, ez azonban nem zárja ki jelentős egyéni eltérések lehetőségét. Általánosságban feltételezhető hogy az egészséges táplálkozás irányelveit követő étrend mellett, a fokozott Mg veszteséssel járó kórállapotok vezethetnek Mg hiányhoz. Jelentős Mg vesztesést idézhet elő a hányás, hasmenés, hypercalciuria, glucosuria (diabetes mellitus), kacs- és tiaziddiureticumok használata, rendszeres alkoholfogyasztás. Hyperparathyreosis műtéti megoldását követően az „éhes csont szindróma” következtében a Mg nagy mennyiségben épül be a csontba.

A Mg hiány legtöbb tünete nem specifikus, klinikai tüneteit négy nagyobb csoportba lehet osztani, a cerebrális Mg hiány fő tünetei közé tartozik a fejfájás, migrén, szédülés, nystagmus, koncentráció csökkenés.

Korábban elvégzett vizsgálatok alapján tudjuk, hogy a Mg hiány fontos szerepet játszik a migrén patogenezisében. Az alacsony szérumszint elősegíti a trombocyták aggregációját, melynek következtében szerotonin szabadul fel, és az intracerebrális artériák vasoconstrictiójához vezet. A megnövekedett szerotonin szint a vasoconstriction kívül felelős a hányinger és a hányás, kialakulásért, elősegíti substance P felszabadulását is, melynek a fájdalom kialakulásában van szerepe. Ezen kívül a Mg-nak enyhe Ca-csatorna blokkoló hatása is van, szabályozza a Ca belépését az endothel és simaizom sejtekbe, emiatt Mg hiányban a csatornák aktívabban működnek és könnyebben alakul ki vasoconstrictio. A csökkent Mg-szint növeli az NMDA receptorok érzékenységét glutamattal, aspartattal szemben, mely elősegíti a cortical spreading depression kialakulását. A Mg hiány primer fejfájások kialakulásában játszott szerepére utal az intravénás Mg adását követő fájdalom megszűnése migrén és cluster fejfájásban. Mauskop és munkatársai migrénes, cluster és tenziós fejfájásban szenvedő betegek vizsgáltak 1 g MgSO₄ intravénás beadását követően a betegek 80%-ában 15 percen belül megszűnt a fejfájás.

A Mg-szint meghatározására legszélesebb körben alkalmazott módszer a szérumszint meghatározása, bár ez nem reprezentálja a szervezet Mg tartalmát, mivel tudjuk, hogy normál szérumszint mellett is lehet szöveti Mg hiány, melyet a csontból felszabaduló Mg pótol. Korábban több tanulmányban vizsgálták az intracelluláris Mg szintet (lymphocytákban, vörösvértestekben, trombocytákban) de összességében arra a megállapításra jutottak, hogy az intracelluláris Mg szint nem jelzi jobban a szöveti Mg ellátottságot, mint a szérumszint. A szervezet Mg tartalmának becslésére szolgáló eljárások közül az izom és csont biopszia tekinthető a legkorrektebb mérésnek, azonban ezek az invazív és költséges vizsgálatok, nem használhatók a napi rutin gyakorlatban. Indirekt

módon, legjobban a Mg terheléses teszt közelíti meg a teljes test Mg tartalmának meghatározását. Normál értéknek tekintették, ha a bevitt Mg több mint 80%-a kiürült 48 óra alatt.

Tekintettel arra, hogy korábban nem végeztek még Mg terheléses tesztet migrénes betegekkel, célkitűzésünk az volt a vizsgálat során, hogy megállapítsuk, vajon migrénes betegek csoportjában csökkent-e a szervezet teljes Mg tartalma, melynek a migrén kialakulásában feltételezhető szerepe. Erre a célra a per os Mg terheléses vizsgálatot végeztük, mely során összehasonlítottuk egészséges és migrénes betegek szérum és vizelet Mg tartalmát a Mg terheléses teszt előtt és után, ebből következtetve a szervezet teljes Mg tartalmára.

4.2. Betegek és módszerek

4.2.1. Részvevők

A Pécsi Orvostudományi Egyetem Neurológiai Klinikáján 1998-ban 20 migrénes (15 nő, 5 férfi, átlagéletkor 37.9 év, életkor tartomány 16-52 év) és 20 egészséges előző csoport korátlagához illesztett önkéntest (16 nő, 4 férfi, átlagéletkor 39.6 év, életkor tartomány 21-54 év) vizsgáltunk. A klinikai diagnózis a Nemzetközi Fejfájás Társaság (IHS) 1988-as klasszifikációján alapult. A migrénes csoportban 16 beteg aura nélküli migrénes (IHS 1.1), 4 beteg aurával járó migrénes volt (IHS 1.2). A Mg terheléses tesztet minden betegnél tünetmentes periódusban végeztük el. A résztvevők kórtörténetében nem szerepelt Mg pótlás a vizsgálatot megelőző évben, nem volt speciális étkezési szokásuk, normális volt a testtömeg indexük, nem volt krónikus belgyógyászati betegségük, nem fogyasztottak rendszeresen alkoholt és nem végeztek megerőltető fizikai munkát.

4.2.2. Per os Mg terheléses teszt és mintagyűjtés

A per os Mg terheléses tesztet két egymást követő napon végeztük. Az első nap reggelén a basalis szérum Mg szint meghatározására vért vettünk, melyet 24 órás vizeletgyűjtés követett a basalis Mg ürítés meghatározására. A második napon 3 alkalommal 1000 mg Mg-lactat tartalmú filmtabletta bevitelét követően történt a 24 órás vizeletgyűjtés a vizelet Mg ürítés meghatározására, valamint a második nap végén terhelés utáni szérum Mg szint meghatározására ismételtén vért vettünk.

4.2.3. Minták előkészítése és mérése

A szérum és vizelet Mg koncentráció meghatározása Varian SpectraAA-20 atomabsorptios spektrophotometerrel történt a Pécsi Orvostudományi Egyetem Klinikai Kémiai Intézetében. Laboratóriumunkban a referencia tartomány szérum Mg esetében 0.7-1.0 mmol/l-nek, 24 órás vizelet Mg ürítés esetében 2.2-5.6 mmol/24óra-nak felelt meg.

4.2.3. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést a Statistica for Windows version 5.1 programmal (Statsoft, Inc, Tulsa, Okla) végeztük. Páros t próbát, Pearson korrelációt, F-tesztet alkalmaztunk.

4.3. Eredmények

1. Az átlag szérum és 24 órás vizelet Mg koncentrációk terhelés előtti és utáni értékei az alábbi táblázatban található. (1.Táblázat)

1. Táblázat. Mg szérum és vizelet koncentráció értékek

	szérum koncentráció mmol/l		vizelet Mg ürítés mmol/24 óra	
	kontroll (n=20)	migrénes (n=20)	kontroll (n=20)	migrénes (n=20)
Mg bevitel előtt	0.81±0.08	0.80±0.04	3.99±1.51	3.18±1.18
Mg bevitel után	0.89±0.11	0.86±0.07	5.9±1.63	4.16±1.33

(± értékek 1 standard deviatiot jelentenek)

Az alap szérum Mg-szintek mindkét csoport esetében a normál tartományban voltak. Az alap 24 órás Mg ürítés 4 migrénes beteg, és 1 kontroll személy esetében a normál tartomány alatt volt található.

2. Mg terhelést követően mindkét csoport esetében megemelkedett a szérum és 24 órás vizelet Mg ürítés is. Mg terhelés előtti és utáni szérum Mg értékek alacsonyabbak voltak migrénes betegek esetében, mint a kontroll csoportban, a különbség azonban nem volt szignifikáns mértékű. A terhelés előtti 24 órás vizelet Mg ürítés értéke is alacsonyabb volt a migrénes csoportban, mint az egészségesek között, azonban az eltérés itt sem volt szignifikáns ($p=0.064$) Mg terhelést követően a migrénes csoport 24 órás vizelet Mg ürítése szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a normál kontrollcsoportban. ($p=0.0007$)

A csoportokon belül, nem találtunk szignifikáns korrelációt a szérum Mg szintet és a 24 órás Mg ürítést vizsgálva, a terhelés előtt és a terhelés után sem.

4.4. Megbeszélés

Migrénes fejfájás kialakulásában a Mg hiány szerepet játszhat. Mg hiány kapcsán TCT-ák aggregatíója fokozódik, ezáltal serotonin szabadulhat fel, melynek vasoconstrictiót

előidéző hatása ismert, valamint a Mg hiány NMDA receptorok érzékenységét növeli, így elősegíti a cortical spreading depression kialakulását.

Korábban migrénes betegek ictalis, interictalis vizsgálatai során alacsonyabb Mg koncentrációt igazoltak szérumban, nyálban, vörösvértestben, lymphocytákban, liquor cerebrospinalisban és agyban. Ismertek olyan vizsgálatok is, melyekben nem igazoltak Mg hiányt migrénes betegekben. Az intracellularis és ionizált Mg koncentráció mérések érzékeny módszernek mutatkoznak Mg hiány diagnosztizálására, azonban Mg hiány esetén szöveti és csont raktárból Mg-ot tud a szervezet mobilizálni, emiatt nem tudnak biztos információt adni a szervezet teljes Mg tartalmáról. Ezen okokból választottuk a széles körben elfogadott Mg terheléses tesztet annak meghatározására, hogy migrénes betegek esetében lehet-e szisztémás Mg hiányt találni.

A migrénes és kontroll csoport alap szérum Mg, és 24 órás vizelet Mg értékei között szignifikáns különbséget nem észleltünk. Ezen eredményünk egyezett a más vizsgálatok észleléseivel, miszerint migrénes betegek ictalis és interictalis periódusaiban normál szérum Mg értéket találtak. A 24 órás vizelet Mg ürítés jobban jelzi a szöveti Mg statuszt, mint a szérum Mg koncentráció, azonban a Mg ürítés variábilis, egy egyszerű 24 órás vizeletgyűjtésből származó információ sem biztos, hogy jól tükrözi a szervezet Mg statusát. A per os Mg terheléses tesztet követően mindkét csoportunkban szignifikánsan megemelkedett a szérum és 24 órás vizelet Mg szintje a terhelés előttivel összehasonlítva, ez az orálisan adott Mg felszívódására és hasznosulására utalt. A vizelet Mg ürítés nem korrelált a szérum Mg koncentrációval, ami a különböző Mg raktárak (szövet, csont) és szérum komplex interakciójának lehet a következménye. A terhelés utáni szérum Mg szint nem különbözött a két csoport között, azonban a terhelés utáni 24 órás vizelet Mg ürítés szignifikánsan alacsonyabb volt a migrénes csoportban. Ebből azt a következtetést vontuk le, hogy amiatt retineáltak több Mg-ot, mert a migrénes betegeink körében szisztémás Mg hiány áll fenn.

Különböző faktorok ismertek, melyek primer, vagy szekunder Mg hiányhoz vezethetnek, ezek között szerepel a nem megfelelő étrend következtében kialakuló csökkent bevitel, dohányzás, alkoholfogyasztás, intestinalis malabsorptio, membrán transzport defektusa, stressz, genetikailag meghatározott intracellularis diszreguláció zavarai. Nőkben könnyebben alakul ki Mg hiány, mint férfiakban, valószínűleg hormonális hatások miatt. A Mg hiány és migrén között feltételezhető kapcsolat miatt korábban Mg adásával próbálkoztak mind migrén rohamterápiájaként, mind megelőző kezelésként. Intravénás Mg-szulfát adása hatásosnak bizonyult migrén akut kezeléseként. A vizsgálatban azt is megállapították, hogy azoknál a betegeknél, akiknél nem bizonyult hatásosnak a Mg, szignifikánsan magasabb volt

a gyógyszerbeadás előtti szérum Mg szint, mint a jól reagáló betegek esetében. Migrén profilaxis kezeléseként alkalmazott per os bevitt Mg-al kettő, olyan kettősvak, placebo-kontrollált vizsgálatot végeztek el megelőzőleg, melyben a fejfájásos napok számának és a fejfájás erősségének és időtartamának csökkenését észlelték. A harmadik vizsgálatban nem találtak különbséget a migrénes betegek körében Mg és placebo között, úgy vélték, hogy a rosszul felszívódó Mg-só állhat a sikertelen vizsgálat hátterében.

Összegzésül elmondható, hogy migrénes betegek esetén a per os Mg terheléses teszttel a teljes szervezet Mg hiányára utaló eltéréseket találtunk. Tekintettel arra, hogy a Mg szerepet játszik a migrénes fejfájás patogenezisében, Mg terheléses teszttel kiszűrhetők azon betegek, akiknél Mg raktár hiány áll fenn, valamint ezen esetekben Mg pótlása megpróbálható a migrén profilaxis kezelésében.

5. Szteroid kezelés alkalmazása SUNCT szindróma rövid távú megelőző kezelésében

5.1. Bevezetés

A trigeminoautonom (TCAs) fejfájás elnevezés egy gyűjtőfogalom, e kifejezés alatt olyan primer fejfájások csoportját értjük, melyeknek jellegzetessége, hogy rövid ideig tartanak, a fej vagy arc fél oldalát érintik, egyértelmű vegetatív tünetek kísérik a fejfájást. A primer fejfájásoknak ebbe a harmadik csoportjába sorolható a cluster fejfájás (IHS 3.1), paroxysmalis hemicrania (IHS 3.2) és a short-lasting, unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT szindróma, IHS 3.3). Definíció szerint a SUNCT szindróma rövid ideig tartó, féloldali, orbitalis, periorbitalis, kifejezetten erős pulzáló vagy hasogató jellegű fájdalom, melyet gyakran kísér conjunctiva belövelltség és könnyezés, általában 5-240 másodpercig tart és naponta 3-200 alkalommal jelentkezhet.

Annak ellenére, hogy a TCAs patofiziológiája hasonló, mégis eltérőek az egyes fejfájásformák jellegzetességei (pl. SUNCT esetében a legrövidebb a fájdalom időtartama, legmagasabb a rohamok frekvenciája), és más típusú gyógyszeres kezelésre reagálnak. Trigeminoautonom fejfájások kezelése kapcsán jelenlegi gyakorlatunkban alkalmazott, sikeresnek minősített, akut és profilaktikus gyógyszeres kezelések nem a fejfájás megismert patofiziológiáján alapulnak, szinte kivétel nélkül empirikusak. Amíg cluster fejfájásban és paroxysmalis hemicraniában vannak jól bevált és jól tolerálható kezelési formák mind az akut, mind a profilaktikus terápiában, addig a viszonylag ritka SUNCT szindrómában inkább csak esetközlések ismertek, valamint terápiás ajánlások a hatékonynak tartott gyógyszerekről. SUNCT szindróma abortív kezelése nem értelmezhető, mivel a rohamok kifejezetten rövidek, és naponta akár 200 alkalommal is jelentkezhetnek. SUNCT szindróma rövid távú profilaxis

kezelésére intravénás lidocaine alkalmazását javasolták korábban, azonban ez a kezelés kórházi bennfekvést igényel tekintettel proarrhythmias hatására, és a betegek egy részében volt csak hatékony. A SUNCT kezelésében próbált gyógyszerek közül a lamotrigine volt a leghatékonyabb a hosszú távú megelőzés céljából, azonban a terápiás dózis lassan építhető fel, mivel bőrreakciók jelentkezhetnek a beállítás időszakában, mely akár az életveszélyes Stevens-Johnson szindróma kialakulásához vezethet. A bőrreakció jelentkezésének esélye csökkenthető az elhúzódo beállítással, mely így akár hat hetet is igénybe vehet, azonban ezen időszakban nincs kezünkben hatékony terápia a fájdalom csillapítására. Cluster fejfájásban a szteroid kezelés kifejezetten hatékonynak bizonyult a periódus leállításában, ezért rövid távú megelőző kezelésként ajánlható használata. SUNCT szindrómában alkalmazott szteroid kezelésre néhány esetközlés szerepelt az irodalomban, melyek hatékonysága nem volt egyértelmű.

Az elmúlt években a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának Fejfájás Ambulanciáján három, idiopathias, epizodikus SUNCT szindrómában szenvedő beteget kezeltünk. Betegeink a korábban javasolt gyógyszeres kezelések mellett nem váltak tünetmentessé. Célunk az volt, hogy a cluster fejfájás rövid távú kezelésében sikeresen alkalmazott szteroid terápiát SUNCT betegeink fájdalom periódusának leállítására próbáljuk meg felhasználni.

5.2. Esetismertetések

5.2.1. Első beteg

A 60 éves férfibeteget, gyakori, naponta 15-40 alkalommal is megjelenő, 30-150 másodpercig tartó fejfájások miatt vizsgáltuk, az egyes fejfájások között néhány perces refrakter periódusok voltak megfigyelhetők. A fejfájások megjelenése az esetek nagyobb részében spontán volt, azonban a trigger faktort is meg lehetett figyelni, az ismételt, gyors szemhéjzárás provokálta a fájdalom megjelenését. A fájdalom bal oldalon orbitalisan, supraorbitalisan jelent meg, erőssége a 10/10 volt a vizuális analóg skálán (VAS), azonos oldali vegetatív tünetek kísérték, mint conjunctiva belövelltség, könnyezés, szemhéj oedema, orrdugulás és orrfolyás. A fejfájások 30-tól 60 napig tartó periódusokban jelentek meg, évente egy vagy két alkalommal az elmúlt 13 év során. A beteg kórtörténetében nem szerepelt krónikus betegség, gyógyszert nem szedett rendszeresen, nem dohányzott, és nem volt más típusú fejfájása. Neurológiai és szemészeti vizsgálat során kóros eltérés nem volt észlelhető, labor és 3 T koponya MRI vizsgálata is negatív volt. Korábbi gyógyszeres kezelések kapcsán nem sikerült tartós fájdalommenteséget elérni (diclofenac, ibuprofen, indomethacin,

naproxen, carbamazepin, gabapentin, pregabalin). Ezt követően próbáltuk ki a cluster fejfájás rövid távú terápiájában már bizonyított szteroid kezelést. A beteg az első két hétben 1 mg/tskg metilprednizolont kapott per os, majd hetente 16 mg-al csökkentve a dózist 4 hét alatt hagytuk el a gyógyszert. 3 év alatt összesen 4 alkalommal részesült a kezelésben. Minden esetben a szteroid tartalmú gyógyszert a fájdalom első napján kezdtük adni, majd 4-6 hétig tartottuk fenn a terápiát. A várható mellékhatásokra tekintettel H2 receptor blokkoló (famotidin 2x40 mg/nap), és káliumpótló (KCl 1000 mg/nap) kezelésben részesült. A fájdalom intenzitása és a rohamok száma is drámaian csökkent már az első 48 órán belül, majd ezt követően valamennyi alkalommal tünetmentessé vált a kezelés időtartamára. Követése során szteroid medikációval kapcsolatos mellékhatás nem volt észlelhető.

5.2.2. Második beteg

A 75 éves, nem dohányzó férfibeteg már 11 éve szenvedett a visszatérő, rövid ideig tartó, erős fejfájásoktól. A fájdalommal járó periódusok 20-40 napig tartottak, évente egy alkalommal jelentkeztek, ősszel vagy tavasszal az időjárás változása kapcsán. A fájdalom bal oldalon orbitalisan, periorbitalisan jelentkezett, conjunctivalis belövelltség és könnyezés kísérte, VAS-on 10/10 erősségűnek felelt meg, 45-120 másodpercig tartott, és 20-70 alkalommal fordult elő a nap során. A fájdalmat a beteg beszéddel, evéssel, arcizomzat grimaszolásával provokálni tudta. Egyéb más típusú fejfájást nem panaszkodott. Kórtörténetében orális antidiabeticus kezeléssel jól karbantartott diabetes mellitus (2. típus), hipertónia és pitvarfibrilláció szerepelt. Neurológiai, szemészeti és fül-orr-gégészeti vizsgálat során kóros eltérés nem mutatkozott, laborjaiban INR értéke volt emelkedett, mely a megfelelően beállított anticoagulans kezelésnek felelt meg. 3 T koponya MR vizsgálaton néhány apró, subcorticalis fehérállományi károsodás volt észlelhető, melyek vascularis alapbetegségek következményeinek felelhetnek meg, azonban nem volt kóros eltérés sem a hypothalamusban, sem az agytörzsben, valamint nervus trigeminust érintő neurovascularis kompresszió sem ábrázolódott. Korábban alkalmazott gyógyszeres kezelés nem enyhítette panaszait (diclofenac, ibuprofen, clomipramin, carbamazepin, gabapentin, pregabalin). Ezt követően az utolsó két SUNCT periódusában alkalmaztuk a szteroid kezelést, naponta 1 mg/tskg metilprednizolont kapott. A kezelést a fájdalom első napján kezdtük és mind a fájdalom intenzitása, mind a rohamok gyakorisága nagyfokban csökkent az első három napon belül, majd teljesen megszűnt. A szteroid kezelést két hét után csökkenteni kezdtük naponta 4 mg-al, majd 3 hét múlva elhagytuk, a terápia felfüggesztését követően nem tért vissza a fájdalom. A várható szteroid mellékhatások miatt H2 receptor blokkoló (famotidin 2x40 mg/nap), és

káliumpótlásban részesült (KCl 1000 mg/nap), valamint a vércukorértékeinek emelkedése miatt orális antidiabeticus kezelésén módosítottunk. A beteg jól tolerálta a kezelést.

5.2.3. Harmadik beteg

A 27 éves férfibetegnél már 8 éve álltak fent időszakosan a panaszok. A fájdalom 5-45 másodpercig tartott, naponta akár 100 alkalommal is jelentkezett, éles, hasogató karakterű, VAS-án 10/10 erősségű volt. A fejfájás jobb oldalon orbitalisan jelent meg, de a halántékba és felső fogsorba is kisugárzott, nem volt refrakter periódus, azonos oldali conjunctivalis belövelltség, könnyezés és orrdugulás kísérte, nem volt hányinger, fény- és hangérzékenység. A fájdalmat a beteg provokálni tudta a homlok, halánték, orca érintésével, rágással, hidegvíz ivásával vagy fogmosással. A tünetek évente két alkalommal jelentkeztek, tavasszal és ősszel, 2-3 hétig tartottak. A beteg nem dohányzott, ismert Gilbert-kóron kívül komolyabb betegség nem szerepelt kórtörténetében. Neurológiai, szemészeti és fül-orr-gégészeti vizsgálatai negatívak voltak, laborjaiban enyhén emelkedett bilirubin szint volt észlelhető, 3 T koponya MR vizsgálata szintén nem mutatott kóros eltérést. A korábban próbált gyógyszerek egyáltalán nem csillapították panaszait (diclofenac, ibuprofen, indomethacin, nimesulid, carbamazepin, amitriptylin). Ezt követően próbáltuk ki a rövidtávú szteroid kezelést, naponta 1 mg/tskg metilprednizolon adásában részesült, és már a második napra nagyfokban javultak panaszai, majd 48 óra belül tünetmentessé vált. A szteroid kezelés várható mellékhatásai miatt H2 receptor blokkoló (famotidin 2x40 mg/nap) és káliumpótlásban (KCl 1000 mg/nap) részesült. Két hét múlva naponta 8 mg-al csökkentve a dózist a szteroid leépítését kezdtük el, a kezelés felfüggesztését követően nem tértek vissza panaszai.

5.3. Megbeszélés

SUNCT szindrómában szenvedő, korábbi gyógyszeres terápiára nem reagáló betegeket vizsgáltunk jelen tanulmányunkban. Három betegünk összesen nyolc SUNCT fejfájás periódusát kezeltük per os szteroid készítménnyel, mely valamennyi beteg, valamennyi periódusában a fájdalom megszűnését eredményezte.

Korábbi vizsgálatok eredményeit áttekintve nem szerepelt a kipróbált gyógyszerek között olyan, ami 100%-ban fájdalommentességhez vezetett volna. SUNCT szindrómában a rohamok akut kezelése nem értelmezhető, hiszen a fájdalom igen rövid ideig tart, naponta sokszor ismétlődik, emiatt az abortív terápia gyógyszer intoxikáció, gyógyszer hozzászokáshoz is vezethet. Emiatt mindenképpen olyan megelőző gyógyszeres kezelést kell találnunk a betegek számára, amely meggátolja a rohamok kialakulását, és megszünteti a

fejfájásos periódust. A SUNCT szindróma profilaxis kezelése során megfigyelték, hogy a gyógyszerek az epizodikus SUNCT szindrómában szenvedő betegek esetében hatékonyabbak, mint a krónikus betegekénél, de a hatékonyság foka nagymértékben függ a választott gyógyszertől és annak dózisától. A SUNCT szindróma kezelése során szinte valamennyi más primer fejfájásokban bizonyítottan hatékony gyógyszerrel próbálkoztak, beleértve non-szteroid gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító gyógyszereket (indomethacin, naproxen, ibuprofen, nimesulid), analgetikumokat (paracetamol, ópiátok), szerotonin agonistákat (triptánok, ergotamin), béta-blokkolókat (propranolol, timolol), α -adrenoreceptor agonistát (clonidine), triciklikus antidepresszánsokat (amitriptylin, nortriptylin, desipramin), Ca-csatorna blokkolókat (nifedipin, flunarizin, diltiazem), antiepileptikumokat (fenitoin, valproát, clonazepam), azonban ezek nem bizonyultak megfelelően hatékonyak a fájdalom csillapítására. A SUNCT szindróma rövid távú megelőző kezeléseként intravénás és subcutan lidocain adásával a fájdalom csökkenését, bizonyos esetekben teljes megszűnését lehetett elérni, azonban annak ellenére, hogy nem észleltek cardialis eseményt a gyógyszer használata során, csak fekvőbeteg ellátás keretében javasolható alkalmazása, cardialis monitorozás mellett. A SUNCT szindróma hosszú távú megelőző kezelésként elsőként választandó szerként lamotrigin ajánlott 125-400 mg/nap adagban, kifejezetten jó hatékonysággal alkalmazható, az esetek nagy részében a fájdalom teljes megszűnését eredményezi. Lamotriginnel kapcsolatban a fő problémát az okozza, hogy kifejezetten lassan, hetek alatt építhető fel a hatékony dózis a gyógyszer mellékhatásaként jelentkező bőrreakciók miatt. Második vonalbeli megelőző kezelésként topiramát ajánlható napi 300 mg dózisban, a betegek több mint 50%-ánál jó hatékonyságot mutatott, mely alatt a fájdalom 50%-os enyhülését értjük. A topiramát súlyos mellékhatásai miatt használata nem javasolt olyan betegek körében, akik kórelőzményében vesekövesség, glaucoma, depresszió szerepel, vagy kifejezetten alacsony a testsúlyuk. A SUNCT szindróma kezelésében második vonalbeli gyógyszerként ajánlható még a gabapentin napi 800-3600 mg dózisban. Gabapentinnel kapcsolatban érdekesség, hogy a vizsgálat alapján hatékonyabbnak bizonyult SUNA (short-lasting unilateral headache attacks with cranial autonomic syndrome/ 60%), mint SUNCT szindróma (45%) esetén. Az antiepileptikumok közé tartozó carbamazepinnel is vannak jó tapasztalatok a megelőző kezelésben napi 900 mg-os dózist használva, ez főként akkor mutatkozott, amikor szteroiddal vagy topiramattal kombinálták.

Annak ellenére, hogy SUNCT szindróma terápiájában nincs ajánlás szteroid kezelésre, több esettanulmány is ismert, melyben prednizolon vagy metilprednizolon adását követően mérsékelte, vagy egyes esetekben nagyfokú javulás következett be a panaszokban. Megelőző

kezelés céljára a nervus occipitalis major szteroiddal, vagy helyi érzéstelenítővel történő blokádját is alkalmazták jó effektussal, azonban ez a módszer leginkább cluster fejfájásban tűnik hatékonynak. Annak ellenére, hogy cluster fejfájás terápiás ajánlásában rövidtávú megelőző kezelés céljára a szteroid kezelést javasolják, ez idáig nem történt randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat hatékonyságának megállapítására. A vizsgálatokban különböző protokollok alapján kapták a betegek a szteroidot, ajánlás alapján a 21 napos per os szteroid kezelést 1 mg/tskg (60-100 mg) prednizolon adásával kezdték, majd 5 nap után naponta, vagy 3 naponta 10 mg-al csökkentették a dózist, ezáltal minimalizálták a hosszú távú szteroid mellékhatásokat (hypertonia, diabetes mellitus). A metilprednizolon hatásmechanizmusa cluster és SUNCT fejfájás esetében nem ismert, valószínűleg a szteroid antiinflammatoricus hatásával állhat összefüggésben. A metilprednizolon glucocorticoid receptorokhoz kötődik, ezáltal supprimálja a proinflammatoricus cytokinek expressióját, csökkenti az inflammatoricus mediátorok termelését. Ismert, hogy a trigeminoautonom fejfájások kialakításában szerepet játszik a nucleus caudalis nervi trigemini izgalma, mely során vasoconstrictiót okozó serotonin, valamint vasodilatatót okozó neurotranszmitterek szabadulnak fel, mint a CGRP, SP, NO, NKA, valamint nucleus salivatorius izgalmát követően VIP, IL-1, melyek összességében perivascularis inflammatiohoz vezetnek. Kísérletben igazolták, hogy a kortikoszteroidok csökkentik CGRP, VIP, histamine, serotonin, IL-1 felszabadulását, ezáltal a perivascularis steril gyulladás kialakulását, mely a trigeminoautonom fejfájás patogenezisében kulcstényező.

Összegzésként elmondhatjuk, hogy SUNCT szindrómás betegeink esetében a per os metilprednizolon terápia gyors és teljes fájdalommentességet eredményezett. A fájdalom nem tért vissza a kezelés felfüggesztését követően sem, a rövid kezelési időtartam alatt kellemetlen szteroid mellékhatást nem észleltünk a betegek körében. SUNCT szindróma rövid távú megelőző kezelésekként a per os szteroid kezelést ajánlhatjuk, mivel gyors fájdalom mentesség érhető el alkalmazásával, és a hosszabb ideig tartó SUNCT periódussal járó esetekben pedig lehetőséget teremt arra, hogy a hosszú távú hatékony megelőző kezelést jelentő gyógyszer (lamotrigine) beállításra kerülhessen.

6. Összefoglalás és új eredmények

A tézisben három, primer fejfájások témakörébe tartozó témát érintünk.

Az első részben a migrénes fehérállományi laesiok kialakulásához vezető rizikófaktorokat vizsgáljuk. 186 migrénes beteg adatait elemeztük, figyelembe vettük a kórtörténet adatait, komorbiditást, dohányzási szokásokat, laboratóriumi vizsgálatok

eredményeit és a fejfájás jellegzetességeit. A migrénes fehérállományi laesiok előfordulását a migrén betegség időtartama és a rohamok száma befolyásolja. Ugyancsak megnő a rizikó WMH kialakulására, ha a migrén emelkedett homocystein, koleszterin, LDL és húgysav szinttel társul.

A második részben a migrén és Mg hiány lehetséges kapcsolatát vizsgáltuk. A teljes test Mg hiány kimutatására per os Mg terheléses tesztet használtunk. A vizsgálatban a migrénes betegek esetében teljes test Mg raktár hiányt észleltünk a kontroll csoporttal összehasonlítva. Ez alapján felmerült, hogy migrénes betegek esetében Mg pótlással a fejfájások gyakorisága csökkenthető lenne.

A harmadik részben SUNCT fejfájásban szenvedő betegeinket vizsgáltuk. Tekintettel arra, hogy a hosszú távú megelőző kezelés céljára jól bevált lamotrigine kezelést a lehetséges súlyos bőrreakciók miatt lassan lehet felépíteni, gyorsabban ható terápiás megoldást próbáltunk keresni. A terápia rezisztens cluster fejfájás kezelésének analógiájaként szteroid kezelést alkalmaztunk betegeinknél. A szteroid kezelés valamennyi esetben hatékony volt és 3 napon belül megszüntette a tüneteket, így SUNCT szindróma rövid távú megelőző kezeléseként ajánlható.

7. Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni a témavezetőmnek, Dr. Pfund Zoltán egyetemi adjunktusnak, aki már medikus korom óta segítséget nyújtott a fejfájás témakörében végzett minden munkámmal kapcsolatban, ötleteivel, tanácsaival és támogatásával. Szeretnék köszönetet mondani Doktori Iskolánk Vezetőjének Prof. Dr. Komoly Sámuelnek a lehetőségért, tanításért, támogatásért, valamint a hasznos tanácsokért Prof. Dr. Illés Zsoltnak. A vizsgálatok során nyújtott segítséget Dr. Kőszegi Tamásnak, az értelmezésben, statisztikában adott segítséget Dr. Póto Lászlónak köszönöm. Köszönöm a segítséget minden egyes kollégának, asszisztensnek, tudományos diákkörös hallgatónak, akik a munkánk elvégzésében segítségünkre voltak. Végül, de nem utolsó sorban köszönöm a családomnak és barátaimnak a támogatást, mellyel a munka során végig mellettem álltak.

8. Publikációk (/Publications)

PhD tézis alapjául szolgáló eredeti közlemények/ Publications related to the theses

1. Trauninger A, Pfund Z, Kőszegi T, Czopf J. Oral magnesium load test in patients with migraine. *Headache* 2002; 42: 114-119. Impakt faktor (2002): 2.483
2. Trauninger A, Alkonyi B, Kovács N, Komoly S, Pfund Z. Methylprednisolone therapy for short-term prevention of SUNCT syndrome. *Cephalalgia* 2010; 30: 735-739. Impakt faktor (2009): 3.464.
3. Trauninger A, Leél-Őssy E, Kamson D, Aradi M, Kövér F, Imre M, Komáromy H, Erdélyi-Botor S, Patzkó A, Pfund Z. Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: investigation of 186 patients. *J Headache Pain*. 2011; 12: 97-103 Impakt faktor (2009): 2.137

Egyéb fejfájás témában megjelent társszerzőként jegyzett közlemények/ Other publications related to topic of headache

1. Pfund Z, Trauninger A. Therapy of primary headaches. *Pharmacist Education/ Gyógyszerész Továbbképzés* 2007; 1: 23-26.
2. Feldmann A, Trauninger A, Toth L, Kotek G, Kosztolanyi P, Illes E, Pfund Z, Komoly S, Nagy F, Illés Z. Atrophy and decreased activation of fronto-parietal attention areas contribute to higher visual dysfunction in posterior cortical atrophy. *Psychiatry Res* 2008; 164: 178-184. Impakt faktor (2008): 2.638.
3. Auer T, Janszky J, Schwarcz A, Dóczy T, Trauninger A, Alkonyi B, Komoly S, Pfund Z. Attack-related brainstem activation in a patient with SUNCT syndrome: an ictal fMRI study. *Headache* 2009; 49: 909-912. Impakt faktor (2009): 2.786
4. Pfund Z, Trauninger A, Szanyi I, Illés Z. Long-lasting airplane headache in a patient with chronic rhinosinusitis. *Cephalalgia* 2010; 30: 493-495. Impakt faktor (2009): 3.464

Egyéb társszerzőként jegyzett közlemények/ Other publications

1. Merkli H, Pál E, Trauninger A, Kosztolányi P, Gáti I. Diagnosis and therapy of myotonic dystrophy in our practice of neuromuscular care. *Orvosi Hetilap* 2004; 145: 523-258
2. Simon Z, Rész Z, Toldi J, Trauninger A, Miltényi Z, Illés Á. Rare association of Hodgkin lymphoma, Graves's disease and myasthenia gravis complicated by post-radiation neurofibrosarcoma: coincidence or genetic susceptibility? *Int J Haematol* 2009; 89: 523-528 Impakt faktor (2009): 1.168
3. Illés Z, Trauninger A. Pompe kór: I. A betegség patogenezeise és klinikuma. *Ideggyógyászati Szemle* 2009; 36: 231-243.
4. Csécsi P, Trauninger A, Komoly S, Illés Z. Neuromyelitis optica spectrum: novel concept of pathogenesis, diagnosis and treatment of Devic's disease. *Orv Hetilap* 2009; 150: 2101-2109.

Tézisek alapjául szolgáló közlemények impakt faktora: 8.084

Kumulatív impakt faktor: 18.14

Egyéb előadások és poszterek/ Other presentations and posters

1. Trauninger A, Pfund Z. Per os magnézium terheléses teszt vizsgálat migrénes betegekben. Magyar Fejfájás Társaság IX. Kongresszusa 2002 Siófok
2. Mike A, Trauninger A, Komoly S. Herediter Neuropathy with Liability to Pressure Palsy. Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságának 34. Kongresszusa 2005, Szeged
3. Nagy F, Trauninger A, Kovács N, Pfund Z. Kiváltott válasz vizsgálatok migrén típusú fejfájásban. Magyar Fejfájás Társaság XIII. Kongresszusa 2006, Siófok
4. Pfund Z., Trauninger A, Nagy F, Feldman Á, Janszky J, Auer T, Schwartz A: Stroke és migrén aurával. Magyar Fejfájás Társaság XIII. Kongresszusa 2006, Siófok
5. Pfund Z, Zank V, Feldman A, Trauninger A, Nagy F. McKenzie módszer tenziós és cervikogén fejfájásban. Magyar Fejfájás Társaság XIII. Kongresszusa 2006, Siófok
6. Fehér G, Tibold A, Trauninger A, Ember I, Komoly S, Pfund Z. Thrombocita receptor polimorfizmusok és a migrén kapcsolata. Magyar Fejfájás Társaság XIV. Kongresszusa 2007, Siófok
7. Alkonyi B, Auer T, Janszky J, Schwarcz A, Trauninger A, Dóczi T, Komoly S, Pfund Z. Ictális FMRI vizsgálat SUNCT szindrómában. Magyar Fejfájás Társaság XIV. Kongresszusa 2007, Siófok
8. Trauninger A, Almasy Z, Vardi Visy K, Merkli H, Komoly S, Illes Zs. Late-onset Pompe Disease in Hungary 2nd European Symposium 2007, Nice
9. Trauninger A, Almasy Zs, Vardi Visy K, Horvath R, Merkli H, Komoly S, Illes Zs. Késői kezdetű Pompe betegség Magyarországon. Magyar Neurogenetikai Társaság 10. Konferenciája 2007, Velence
10. Trauninger A, Pfund Z, Komoly S, Illes Zs. Hemizygous c.-45TG mutation in the first intron of the gene for acid alpha glucosidase contributes to agit disturbances in case of multiple sclerosis. Magyar Neurogenetikai Társaság 10. Konferenciája 2007, Velence
11. Alkonyi B, Trauninger A, Kövér F, Pfund Z. Célzott koponya MRI vizsgálatok nervus trigeminus területi fájdalmak diagnosztikájában. Magyar Fejfájás Társaság XV. Kongresszusa 2008, Siófok
12. Aradi M, Pál E, Dérczy K, Trauninger A, Szalay Cs, Schwarz A, Illés Zs. Pompe betegek vizsgálata MR képlakotással és proton spketrozkópiával. Magyar Neuroradiológiai Társaság 17. Kongresszusa 2008, Pécs
13. Csécei P, Kövér F, Trauninger A, Illés Zs. Neuroradiological findings in neuromyelitis optica Magyar Neuroradiológiai Társaság 17. Kongresszusa 2008, Pécs
14. Nagy F, Feldmann A, Pfund Z, Trauninger A, Tóth L, Kotek Gy, Kosztolányi P, Illés E, Illés Zs. Atrophy and decreased activation of fronto-parietal attention areas contribute to higher visual dysfunction in posterior cortical atrophy. Magyar Neuroradiológiai Társaság 17. Kongresszusa 2008, Pécs
15. Banati M, Hosszu Z, Trauninger A, Szereday L, Illes Z. Enzyme replace therapy induces enzyme-specific T cell responses in Pompe's disease. 14 th Congress of the European Federation of Neurological Societies 2010, Geneva