

**A szubkortikális agyi struktúrák térfogati változásai
migrénes nőkben**

Ph.D. tézis

He Mingchen

Témavezetők:

Prof. Dr. Pfund Zoltán

Dr. Perlaki Gábor

Programvezető: Prof. Dr. Pfund Zoltán

A doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Janszky József, az MTA doktora



Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

Klinikai Idegtudományi Doktori Iskola

Pécs, 2024

1. Bevezetés

A migrén egy gyakori neurológiai állapot, amelyet a visszatérő fejfájás epizódok mellett ozmofóbia, fotofóbia, fonofóbia és allodynia jellemezhet. A teljes népesség mintegy 15-20%-át érinti, és jelentős egyéni, illetve társadalmi teherrel jár. A migrén gyakrabban fordul elő nőknél, ahol a betegség prevalenciája bizonyos életkori tartományban a 25%-ot is meghaladhatja. Általában a nők háromszor nagyobb valószínűséggel szenvednek migrénben; a női-férfi arány 3,25-nél csúcsosodik a 18 és 29 év közöttiek körében. A nemi különbségekre vonatkozó epidemiológiai bizonyítékok mellett a migrénes betegeknel strukturális és funkcionális nemi különbségek is fennállnak, amelyeket agyi mágneses rezonancia képalkotó (MRI) vizsgálatokkal támasztottak alá. A nemi hormonok és a pszichológiai mechanizmusok hozzájárulhatnak ezekhez a nemi különbségekhez.

Az MR képalkotás egy hasznos diagnosztikai eszköz migrénben, mely kimutatja a migrénnel kapcsolatos strukturális szövődményeket, mint például az agyi fehérállományi léziókat (WML), valamint a különböző kortikális és szubkortikális struktúrák térfogatváltozásait. A fehérállományi léziók klinikailag némák, többnyire progresszív mikrovaszkuláris szövetkárosodások, amelyek a mitokondriumok károsodása miatti csökkent intracelluláris energia-anyagcserével társuló fokális axon- és gliasejt-károsodásoknak megfelelő területek. Valószínűsíthető, hogy ezeken a léziókon áthaladó axonok károsodásai szürkeállományi változásokat okozhatnak.

A migrénes aurát átmeneti neurológiai tünetként írják le, amely teljesen reverzibilis vizuális, szenzoros vagy nyelvi zavarok sorozatára utal, amelyek fokozatosan jelentkeznek és terjednek, és a migrénes rohamot vagy megelőzik, vagy kísérik. Széles körben elfogadott, hogy az aura kialakulásáért a kúszó kérgi gátlás (CSD - cortical spreading depression) a felelős, azonban a migrénes betegek szerkezetileg normális, jól táplált agykérgében a CSD kiváltásának mechanizmusai máig ismeretlenek. A szubkortikális szenzoros struktúrákból (agytörzs és/vagy thalamokortikális hálózatok) származó szinaptikus bemenet kiválthatja a hiperexcitabilis agykérgi neuronok depolarizációját, ami elegendő a regeneratív „kúszó gátlás” elindításához.

Állatkísérletek kimutatták, hogy az agytörzs regionális véráramlása átmenetileg megnövekszik a terjedő gátlás során.

A migrén patofiziológiája meglehetősen komplex és nem teljes egészében tisztázott. Korábbi tanulmányok megmutatták, hogy az agytörzs kritikus szerepet játszik a migrénes rohamokban, sőt, úgy vélik, hogy egyes agytörzsi területeknek „migrén generátor” szerepük van. A thalamus kulcsfontosságú nociceptív átkapcsoló (relé) központként szolgál, amelynek idegrostjai nem csupán az agykéreg felé közvetítik az információkat, de visszacsatolt információk is érkeznek az agykérgi területekről. A thalamus a fájdalomingerek feldolgozásának és integrálásának egy központi területe, és fontos szerepet játszik a migrénben jelentkező allodyniában, centrális szenzitizációban és fotofóbiában. A hippocampus részt vesz az emlékezeti konszolidációban, a térbeli navigációban és a fájdalommal kapcsolatos stresszválaszban, valamint szerepe van a fájdalomfeldolgozásban, a fájdalommal kapcsolatos figyelemben és szorongásban. Az epizodikus migrénes rohamok ismétlődő stresszornak tekinthetők.

Korábban az agyi régiókat általában manuálisan szegmentálták, és a manuális szegmentációt gyakran „gold-standard”-nak tekintik a pontosság szempontjából. A módszer azonban szubjektív és rendkívül időigényes. Egy teljes agy kézi szegmentálása napokig is eltarthat, és számtalan hibalehetőséget hordoz magában. Ennélfogva az automatizált szegmentáló eszközök jó alternatívát jelentenek a közepes és nagy elemszámú vizsgálatokhoz. A FreeSurfer az egyik leggyakrabban használt szoftver az agy szegmentációjára. A FreeSurfer segítségével szegmentált szubkortikális struktúrákra vonatkozó mérőszámok nagy fokú megbízhatóságát korábbi tanulmányok erősítik meg.

2. Kutatási háttér és célkitűzések

Korábbi tanulmányok szubkortikális struktúrák térfogatváltozásait mutatták ki migrénben. Az eredmények azonban részben ellentmondásosak. A strukturális változások nemtől függően eltérőek lehetnek migrénben, ami hatással lehet a korábbi, férfi és női csoportokat kombináltan vizsgáló tanulmányokra. Ezért a jelen vizsgálatba csak női alanyok kerültek bevonásra.

1. tanulmány: A thalamus és a hippocampus térfogata egy jobbkezes női epizodikus migrénes csoportban

A jelenlegi szakirodalom alapján egyes szubkortikális struktúrák funkcionálisan károsodhatnak migrénben, ezért feltételeztük, hogy a fehérállományi léziók, az aura és a migrén egyes jellemzői (betegség időtartam és rohamgyakoriság) befolyásolhatják a thalamus és a hippocampus térfogatát. Hipotézisünk tesztelésére megmértük a migrénes betegek thalamusának és hippocampusának térfogatát agyi MR vizsgálatok alapján, valamint megvizsgáltuk a fehérállományi léziók és a migrén jellemzőinek lehetséges szerepét a detektált térfogatváltozásokban.

2. tanulmány: Az agytörzs volumetriás változása aurás és aura nélküli női migrénes betegeknél

Az irodalomból ismert, hogy a fehérállomány mikrostruktúrájában különbségek vannak az aurás (MwA) és az aura nélküli (MwoA) migrénes betegek között, ami rávilágít az aura fontosságára. Emellett a korábbi tanulmányok egyike sem vizsgálta az aura hatását célzottan az agytörzsi térfogatra. Feltételeztük, hogy az aura, mint önálló rizikótényező, agytörzsi térfogatváltozásokat okozhat a migrénes betegekben. Emiatt a migrénes betegeket két csoportra (MwA és MwoA) osztva vizsgáltuk a migrénnek a teljes agytörzs, illetve az agytörzsi alrégiók térfogatára gyakorolt hatását.

3. Páciensek és módszerek

A vizsgálatba összesen 161, epizodikus migrénben szenvedő nő került bevonásra prospektív módon. Kontrollként 40 életkorban illesztett, egészséges kontroll (HC) nő került be a vizsgálatba. Minden migrénes és minden kontroll alany jobbkezes volt. A migréneseknek nem volt más típusú fejfájásuk. Az egészséges kontrollok agyi MRI mérései nem mutattak strukturális eltéréseket.

Minden alany vizsgálata ugyanazon a 3T MRI-berendezésen történt. Teljes agyat lefedő T1-súlyozott axiális 3D MPRAGE (magnetization-prepared rapid gradient-echo) mérések készültek, valamint a rutin T1- és T2-súlyozott mérések mellett FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) képalkotást is tartalmazott a protokoll.

Fehérállományi lézióként definiáltuk, ha a T2/FLAIR MRI-n magas jelintenzitás látható úgy, hogy a T1-súlyozott mérésen nincs alacsony jelintenzitás, a góc 3 mm-nél nagyobb, és legalább két egymást követő szeleten megjelenik. A supratentorialis fehérállományi léziókat, a 3D Slicer szoftver segítségével manuálisan jelöltük körül a FLAIR-képeken.

A bal és jobb oldali thalamus szegmentálása a nagy felbontású 3D MPRAGE-képeken a Freesurfer 5.3 programcsomag segítségével történt. A bal és jobb hippocampusok és azok alrégiói, valamint az agytörzs és annak alrégiói (csak a lézió nélküli betegek esetén: L-) a FreeSurfer fejlesztői verziójával (2017. augusztus 31) kerültek szegmentálásra.

4. Eredmények

A thalamus és a hippocampus térfogata egy jobbkezes női epizodikus migrénes csoportban

A bal oldali hippocampus kisebb, a bal oldali thalamus pedig nagyobb össztérfogattal rendelkezett, mint a jobb oldali mind a kontroll ($p < 0,001$), mind a migrénes csoportban ($p < 0,001$). A fehérállományi lézióval rendelkező betegeknél (L+) kisebb volt a jobb thalamus és a jobb hippocampus farok térfogata, mint a lézió nélküli beteg L- ($p=0,002$ és $p=0,015$), illetve a kontroll csoportban ($p=0,039$ és $p=0,025$). A jobb hippocampus test esetében szignifikánsan kisebb térfogatot találtunk az L+ betegeknél az L- betegekhez képest ($p = 0,018$), illetve hasonló tendenciát tapasztaltunk a kontroll csoporthoz képest ($p = 0,064$). Az aura nélküli betegek nagyobb jobb hippocampus ($p = 0,029$), jobb hippocampus test ($p = 0,012$) és farok ($p = 0,011$) térfogatot mutattak, mint az aurás betegek. Inverz korrelációt lehetett detektálni a rohamok gyakorisága és a bal-, illetve jobb hippocampus farok térfogata között ($p=0,018$ és $p=0,008$).

Az agytörzs volumetriás változása aurás és aura nélküli női migrénes betegeknél

A migrénes betegeknél nagyobb volt a medulla térfogata (MwoA: $3552 \pm 459 \text{ mm}^3$, Mwa: $3424 \pm 448 \text{ mm}^3$), mint az egészséges kontrolloknál (HC: $3236 \pm 411 \text{ mm}^3$). Statisztikailag: Mwa vs. HC - $p=0,040$; MwoA vs. HC - $p=0,002$; Mwa vs. MwoA -

$p=0,555$. A teljes migrénes csoportot vizsgálva szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a betegség időtartama és a medulla térfogata között ($r=0,334$; $p=0,001$). Sem a teljes agytörzs, sem annak alrégiói nem mutattak szignifikáns térfogat különbséget a migrénes alsocsoportok közt.

5. Összefoglaló

Ebben a disszertációban először azt a hipotézist vizsgáltuk, hogy a fehérállományi léziók és a migrén egyes jellemzői (betegség időtartam, rohamgyakoriság, valamint az aura) befolyásolják-e a thalamus, illetve a hippocampus térfogatát női migrénes betegek esetén. Ezt követően a fehérállományi lézióval nem rendelkező migrénesek esetében megvizsgáltuk, hogy az aura és az egyéb migrén jellemzők vezethetnek-e az agytörzs, illetve az agytörzsi alrégiók térfogatváltozásához. Továbbá a fenti agyi struktúrákra vonatkozóan megvizsgáltuk a migrénes és az egészséges kontroll csoportok közötti esetleges térfogatkülönbségeket is.

A kutatás főbb megállapításai a következők: 1.) a jobb thalamus térfogata csökken a fehérállományi léziót mutató migrénesekben, 2.) a jobb hippocampus testének és farkának térfogata kisebb az aurás, illetve a fehérállományi léziót mutató migrénesekben, 3.) mind a bal, mind a jobb hippocampus fark térfogata kisebb a magasabb rohamgyakoriságot mutató betegekben, 4.) a medulla térfogata nagyobb a migrénes betegekben az egészséges kontrollokhoz képest, 5.) az aura nincs szignifikáns hatással az agytörzs és az agytörzsi alrégiók térfogati változására, 6.) a medulla térfogata nagyobb a hosszabb betegség tartamú migrénes betegekénél.

Ezek a strukturális eltérések valószínűleg a visszatérő migrénes fejfájásrohamok következményei. A betegeknek egészséges életmódot kell követniük, és a migrén szinte valamennyi kockázati tényezőjét el kell kerülniük, az orvosoknak pedig gyanú esetén ki kell vizsgálniuk a társbetegségeket, és a leghatékonyabb terápiával kell kontrollálniuk a rohamokat.

6. Publikációk listája

A disszertáció alapjául szolgáló közlemények:

He M, Kis-Jakab G, Komáromy H, Perlaki G, Orsi G, Bosnyák E, Rozgonyi R, John F, Trauninger A, Eklics K, Pfund Z. The volume of the thalamus and hippocampus in a right-handed female episodic migraine group. *Frontiers in Neurology*. 2023 Oct 19;14:1254628. (IF: 3.4)

He M, Kis-Jakab G, Komáromy H, Perlaki G, Orsi G, Bosnyák E, Rozgonyi R, John F, Trauninger A, Eklics K, Pfund Z. Volumetric alteration of brainstem in female migraineurs with and without aura. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2023 Dec 19;236:108089. (IF: 1.9)

A disszertáció alapjául szolgáló projekttel kapcsolatos közlemények:

Komáromy H, **He M**, Perlaki G, Orsi G, Nagy SA, Bosnyák E, Kamson Olayinka D, John F, Trauninger A, Pfund Z. Influence of hemispheric white matter lesions and migraine characteristics on cortical thickness and volume. *The Journal of Headache and Pain*. 2019 Jan 10;20(1):4.

7. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani Dóczi Tamás Professzor Úrnak, aki a klinikai idegtudományok területén végzett kutatómunkához útmutatást nyújtott és támogatta tanulmányaimat.

Mélyen hálás vagyok témavezetőmnek, Prof. Dr. Pfund Zoltánnak, aki megengedte, hogy csatlakozzam a migrén kutatócsoporthoz, és végigkísérte a kutatómunkát a címválasztástól az eredményekig. Továbbá őszinte köszönetemet szeretném kifejezni társtémavezetőmnek, Dr. Perlaki Gábornak a PhD tanulmányaim során nyújtott felbecsülhetetlen értékű útmutatásért, folyamatos támogatásért és türelméért. Szavakkal nem tudom kifejezni hálámat a kedvességért és a támogatásért, amit kaptam.

Köszönetet kell mondanom Dr. Orsi Gergelynek és Dr. Nagy Szilvia Anettnek. Hatalmas tudásuk és bőséges tapasztalatuk a pécsi tudományos kutatásom egész ideje alatt bátorított. Köszönöm Kis-Jakab Gréta segítségét és tanácsait.

Szeretném kifejezni őszinte köszönetemet Sztankovics Kingának és családjának. A családja és köztem lévő barátságának köszönhetően melegséget és összetartozást érezhettem egy a szülővárosomtól meglehetősen távoli helyen.

Végezetül, végtelenül hálás vagyok a szüleim és a öcsém feltétel nélküli szeretetéért és támogatásáért. Mindannyian erős támaszt jelentetek számomra.