

Bevezetés

A migrén a leggyakoribb primer fejfájásbetegség, ennek ellenére a betegség háttere és pathomechanizmusa még mindig nem ismert teljesen. A mögöttes kórfolyamatok felderítésében és a betegséglefordítás követésében az agyi képalkotó módszerek rendkívül hasznosnak bizonyultak. Az így felfedezett elváltozások kóroka és a betegség patológiás folyamataihoz való kapcsolata viszont gyakran tisztázatlan marad. Emellett a hasonló tanulmányok módszertana rendkívül szerteágazó, mely ellentmondásos eredményekhez vezethet. A jelen tézis a migrén két, strukturális és funkcionális agyi képalkotó markerével kapcsolatos kutatásra épül.

Az első tanulmány a migrénes betegek fehérállományában jelentkező mikrostrukturális elváltozások és egy pathomechanikai szereppel bíró neuropeptid, a PACAP38 közötti összefüggéseket vizsgálja.

Egyre nagyobb számú tanulmány közöl mikrostrukturális eltéréseket migrénes betegek fehérállományában, melyet leggyakrabban diffúzió tenzor képalkotás (DTI) segítségével vizsgálnak (Szabó, Kincses et al. 2012,

Chong and Schwedt 2015, Szabó, Faragó et al. 2017). Ezek az eltérések leggyakrabban a vizuális és a fájdalom agyi feldolgozásáért felelős rendszer fehérállományi rostjaiban jelennek meg, és bár a pontos mögöttes ok nem tisztázott, a szakirodalmi konszenzus szerint maladaptív plaszticitás vagy degeneratív folyamatok állhatnak a háttérükben, melyek kiváltó oka a migrénesek megnövekedett, folyamatos fájdalomterhelése (Granziera, DaSilva et al. 2006, DaSilva, Granziera et al. 2007, Rocca, Pagani et al. 2008, Szabó, Kincses et al. 2012). A képképző markerekkel kapcsolatos ellentmondásos eredmények egyik feloldási módja, ha szélesebb kontextusban, pl. a betegekben kialakuló neurokémiai változások tükrében vizsgáljuk őket. Ennek révén hasznos ismeretekhez juthatunk a pathomechanizmusról, illetve arról, hogy az agy szerkezetében milyen változással járnak a neurokémiai eltérések. Erre megfelelő modellpeptid lehet a PACAP38, egy neuropeptid, mely a migrénes fejfájás kialakulásában pathomechanikai szereppel bír. A PACAP38 szérumszintje információt szolgáltat az intracerebrális metabolizmusáról, mivel átjut a vér-agy-gáton egy szaturábilis transzportfolyamat révén (Banks,

Kastin et al. 1993). Mivel a PACAP38 funkcionális molekulaként több migrénben érintett rendszerben is megjelenik (Zhang, Malmberg et al. 1996, Englund, Fahrenkrug et al. 2010), a peptid metabolizmusában bekövetkező változások a fehérállományban is mikrostrukturális eltéréseket idézhetnek elő, illetve egybeeshetnek ezek kialakulásával. A PACAP38 emeli bizonyos gliális és neuronális károsodásra utaló markerek szintjét (PACAP38-infúzió hatására a migrénes betegek plazmájában növekedett az S100B szintje (Guo, Vollesen et al. 2017)), és ezeknek a markereknek a plazmaszintje megemelkedik aura nélküli migrénes betegekben a migrénes fejfájás során (Yilmaz, Karaali et al. 2011). Ezáltal lehetséges, hogy a PACAP38 hatással van a degeneratív jellegű mikrostrukturális fehérállományi eltérések kialakulására, melyek DTI segítségével kimutathatóak lehetnek. Egy másik lehetőség, hogy plasztikus elváltozások alakulnak ki, melyekben a PACAP38 szintén leírt neurotrophicus és neuroprotektív hatásai révén közreműködik (Ogata, Shintani et al. 2015, Shioda and Nakamachi 2015).

A második tanulmány a migrénesek agyi hálózatainak dinamikus kapcsolatrendszerét kísérli meg jellemezni.

Az elmúlt években számos tanulmány igazolta, hogy a migrén a fejfájásrohamok alatt és az interictalis szakban is megváltozott agyi kapcsolatrendszerrel jár (Chong, Schwedt et al. 2019). Mivel az agyi funkcionális kapcsolatok vizsgálata meglehetősen fiatal diszciplína, emellett gyakran klinikailag heterogén a vizsgált betegcsoport, ezek a tanulmányok változatos módszertant használtak, ami főleg az interictalis szakot illetően ellentmondásos eredményekhez vezetett. Ennek egyik lehetséges oka az a nemrégiben tett felfedezés, hogy a funkcionális kapcsolatok az agyban időben nem állandóak, több időskála mentén fluktuálnak (Chang and Glover 2010, Poldrack, Laumann et al. 2015). Migrénben a thalamocorticalis körök eltérő kapcsolati dinamikáját írták le egészségesekhez képest (Tu, Fu et al. 2019), és egy tanulmány a funkcionális kapcsolatok időbeli jellemzői alapján 70%-os szenzitivitással és 76%-os specificitással meg tudta jósolni, hogy az adott résztvevő migrénes fejfájásban szenved-e (Lee, Park et al. 2019). Ezek a

tanulmányok illeszkednek ahhoz az elmélethez, miszerint a migrén megváltoztatja a szenzoros feldolgozás menetét migrénben, ami az agyi funkcionális hálózatok működésében külső ingerekre adott eltérő válasszal vagy adaptációval járó eltéréseket okozhat (Brennan and Pietrobon 2018). Az excitátoros és inhibitoros neurotranszmitterek szintje migrénben eltér (pl. glutamát és GABA, lásd (Younis, Hougaard et al. 2017)), mely a további metabolikus eltérésekkel kiegyensúlyozatlan hálózati működésként manifesztálódhat. A hálózaton belüli és hálózatok közötti funkcionális kapcsolatok időbeli jellemzői hasznos markerei lehetnek ennek a kiegyensúlyozatlanságnak. Felmerül a gyanú, miszerint ezek az eltérések a migrén aurával járó kórtípusánál kifejezettebbek, mivel ennél az altípusnál gyakrabban közöltek megváltozott corticalis excitabilitást, illetve nagy jelentőséget tulajdonítanak az aura pathomechanizmusában a kérgi kúszó depolarizáció jelenségének (Charles and Baca 2013). A szaliencia hálózat alkalmas modell lehet a megváltozott excitabilitás hálózatszintű megjelenésének vizsgálatára. Az ehhez a hálózathoz sorolt agyi területek kapcsolatrendszerének

időbeli jellemzői a betegségidőtartammal arányosan megváltoznak pl. temporalis lebeny epilepsiában, mely szintén megváltozott corticalis excitabilitással jár és pathomechanizmusa néhány ponton hasonlóságokat mutat a migrénhez (Luo, Yang et al. 2014, Morgan, Abou-Khalil et al. 2015, Zarcone and Corbetta 2017, Mantegazza and Cestele 2018). Ezek alapján a feltevésünk, hogy a migrén (különösen az aurával járó altípus) interictalis szakában kimutathatóak a szaliencia hálózat kapcsolatrendszerének időbeli változásai, melyek hatást gyakorolhatnak a hálózatok közötti funkcionális kapcsolatokra a klinikai jellemzők függvényében.

Célkitűzés

Ebben a munkában a migrénben leírt fehérállományi elváltozásokat a PACAP38-plazmaszint változásának függvényében vizsgáljuk. Továbbá, a funkcionális kapcsolatok időbeli jellemzőit vizsgálva lehetséges markereket keresünk, melyek kiegészíthetik a jelenleg használt megközelítéseket.

Anyagok és módszerek

Az első tanulmányban a Tract-Based Spatial Statistics módszer segítségével vizsgáljuk a PACAP38 neuropeptid interiktális plazmaszintje és a fehérállomány mikrostrukturális jellemzői közötti összefüggéseket egy 26 migrénes betegből álló csoportban. A második tanulmányban a szaliencia hálózat kapcsolatrendszerének időbeli eltéréseit vizsgáljuk egészséges résztvevők (n=32), aurás (n=20) és nem aurás migrénes betegek között (n=37), a dinamikus feltételes korreláció módszere segítségével. Ezt követően megvizsgáljuk a hálózaton belüli kapcsolatok eltérésének hatását a hálózatok közötti kapcsolatokra spektrális Granger kauzalitás segítségével.

Eredmények

Az interictális PACAP38-plazmaszint szignifikáns korrelációt mutatott az átlagos, axialis és radialis diffúzivitással ($p < 0.018$, $p < 0.043$, $p < 0.042$) főként a bal radiatio opticában, a corpus callosum bal posterior szegmensében és a parietalis/temporalis fehérállomány egyes részein. A betegségidőtartamra kontrollálva, az összefüggés a bal thalamusban jelent meg (átlagos és axialis diffúzivitás: $p < 0.01$). A második tanulmányban, a

jobb anterior insula és a dorsalis anterior cingularis kéreg, valamint a bal prefrontalis kéreg és a dorsalis anterior cingularis kéreg közötti kapcsolat jelentősen változékonyabb volt az aurás migrénes csoportban az aura nélküli migrénes és egészséges csoportokhoz képest ($p < 0.011$, $p < 0.026$ és $p < 0.021$). A szalienca és dorsalis figyelmi hálózat közötti kauzalitás a 0.01-0.05 Hz frekvenciasávban alacsonyabb volt az aurás migrénes csoportban az aura nélküli migrénes és egészséges csoportokhoz képest ($p < 0.032$ mindkét esetben). Az aura nélküli migrénes csoportban a kétoldali prefrontalis kéreg, illetve a jobb prefrontalis kéreg és a jobb anterior insula közötti kapcsolat változékonysága fordított arányosságot mutatott a fejfájás gyakoriságával ($R = -0.516$, $p < 0.003$ és $R = -0.456$, $p < 0.012$). A default-mode és dorsalis figyelmi hálózat közötti kauzalitás a 0.01-0.05 Hz frekvenciasávban fordított arányban állt a betegségidőtartammal az aurás migrénes csoportban ($R = -0.525$, $p < 0.036$). Emellett a jobb prefrontalis cortex – dorsalis anterior cingularis cortex kapcsolat változékonysága korrelált a szalienca-default-mode

hálózat kauzalitással az aurás migrénes csoportban ($R = -0.564$, $p < 0.045$).

Következtetés

Bár az MRI képalkotás révén felfedezett biomarkerek hasznosnak bizonyultak a migrénkutatásban, a mögöttes kórfolyamatokhoz való viszony és a többi, molekuláris markerrel való integráció tekintetében számos nyitott kérdés vár még válaszra. Jelen munkában összefüggést találtunk a diffúziós MRI technikák segítségével vizsgált fehérállományi mikrostruktúra és egy, a migrén pathomechanizmusában fontos szerepet betöltő neuropeptid, a PACAP38 plazmaszintje között. A migrénspecifikus MRI eltérések és a betegség neurokémiai markerek együttes vizsgálata mindkét markertípus jelentőségét alátámasztja, és új irányokat jelölhet ki a jövőbeli kutatások számára.

A második tanulmányban a dinamikus funkcionális kapcsolatok terén leírt új módszerek segítségével eltéréseket találtunk a szaliencia hálózat kapcsolatainak időbeli változékonyságát illetően aurás migrénes betegek és aura nélküli migrénesek, valamint egészséges

résztvevők között. A szóban forgó kapcsolatok időbeli jellemzői összefüggést mutattak a betegség klinikai paramétereivel és a hálózatok közötti kapcsolatok jellemzőivel. Az eredmények további indokot szolgáltatnak a két migrén altípus külön betegségcsoportként való vizsgálatára a későbbiekben, és mélyítik a migrénben bekövetkező funkcionális agyi változásokkal kapcsolatos ismereteket.

A tézis főbb eredményei:

- Az interictalis PACAP38-plazmaszint korrelál a bal radiatio optica, bal hátsó corpus callosum és a parietalis/temporalis fehérállomány egyes területeinek mikrostrukturális jellemzőivel migrénes betegekben.
- A betegségidőtartamra korrigálva, az interictalis PACAP38-szint összefüggést mutat a bal thalamicus fehérállomány mikrostrukturális jellemzőivel migrénes betegekben.
- A jobb anterior insula-dorsalis anterior cingularis kéreg és a bal prefrontalis kéreg-dorsalis anterior cingularis kéreg közötti kapcsolat időbeli

változékonysága jelentősen magasabb aurás migrénes betegekben aura nélküli migrénes betegekhez és egészséges résztvevőkhöz képest az interictalis időszakban.

- A szaliencia-dorsalis figyelmi hálózat közötti kauzalitás a 0.01-0.05 Hz frekvenciasávban alacsonyabb aurás migrénes betegekben aura nélküli migrénes betegekhez és egészséges résztvevőkhöz képest az interictalis időszakban.
- Aura nélküli migrénes betegekben a kétoldali prefrontalis kéreg és a jobb anterior insula-jobb prefrontalis kéreg közötti kapcsolat változékonysága fordított arányosságban áll a fejfájásgyakorisággal.
- A default mode-dorsalis figyelmi hálózat közötti kauzalitás a 0.01-0.05 Hz frekvenciasávban fordított arányosságban áll a betegségidőtartammal aurás migrénes betegekben
- A jobb prefrontalis kéreg–dorsalis anterior cingularis kéreg kapcsolat változékonysága korrelál a szaliencia-default-mode hálózat kauzalitással aurás migrénes betegekben.