Nyugalmi FMRI frekvencia specifikus változások primer fejfájás betegségekben

PhD tézis

Dr. Faragó Péter

Klinikai és kísérletes idegtudományi program

Klinikai orvostudományok doktori iskola

Általános Orvostudományi Kar, Szegedi Tudományegyetem

Témavezető: Dr. Kincses Zsigmond Tamás, PhD

Neurológiai Klinika, Szet-Györgyi Albert Klinikai Központ,

Szegedi Tudományegyeter

Szeged

2018.

Tézishez köthető eredeti közlemények:

I. Péter Faragó, Nikoletta Szabó, Eszter Tóth, BernadettTuka, András Király, Gergő Csete, Árpád Párdutz, Délia Szok, János Tajti, Csaba Ertsey, László Vécsei, Zsigmond Tamás Kincses: Ipsilateral Alterations of Resting State Activity Suggests That Cortical Dysfunction Contributes to the Pathogenesis of Cluster Headache. Brain Topography. 2016. Oct., DOI 10.1007/s10548-016-0535-x

IF: 3.72

II. BPéter Faragó, Bernadett Tuka, Eszter Tóth, Nikoletta Szabó, András Király, Gergő Csete, Délia Szok, János Tajti, Árpád Párdutz, László Vécsei, Zsigmond Tamás Kincses: Interictal brain activity differs in migraine with and without aura: resting state fMRI study. The journal of Headache and Pain, 2017. Jan, DOI 10.1186/s10194-016-0716-8

IF: 3.49

Összes impakt faktor: 24.52

Bevezetés

Cluster fejfájás

A cluster fejfájás, az úgynevezett trigemino-autonom fejfájások csoportjába tartozik, az egyik legnagyobb fájdalommal járó fejfájás. A fejfájás jellemzője a kizárólag egyik oldalra lokalizálódó retro-orbitális fájdalom, mely azonos oldali autonom idegrendszeri tüneteket okoz. A fejfájás nagyjából 15-től 180 percig tarthat, több napon vagy héten keresztül egy adott időszakon belül (cluster), melyet egy hosszabb fejfájástól mentes periódus követ. Fontos kiemelni, hogy a fejfájás kizárólag az egyik oldalon fordul elő, oldalt sosem vált. A tünetek lokalizációja trigemino-vascularis hátteret sejtet a betegség mögött.

A fejfájás akut fázisában a non-szteroid gyulladáscsökkentők, mint fájdalomcsillapító terápia az elsőként választandóak. Tiszta oxigén inhaláció, lokális vagy intranasalis anesztetikumok (pl.: lidokain) és a triptánok szintén hatásosak lehetnek cluster fejfájás akut kezelésében. Calcium csatorna blokkolók (pl.: verapamil), ergo-alkaloidák, kortikoszteroidok, triciklisus antidepresszánsok, antiepileptikus szerek (pl.: valproát) és triptánok használhatóak intervallum terápiaként.

A betegség patomechanizmusa a következő fontos tényezőkön alapszik: (I) cirkadiam ritmicitás, (II) a fádalom trigeminalis beidegzési területen való megjelenése, (III) autonom neurológiai tünetek. Az időszakos megjelenés, szezonális aktivitás felvetette hypothalamus érintettségét a patomechanizmusban. Megváltozott melatonin szintézis, abnormális circadiam aktivitás és hormonális eltérések szintén megfigyelhetőek voltak.

Egyes neuropeptidek vérszérum koncentrációja szintén megváltozik, migrénhez hasonlóan, cluster fejfájás során. Calcitonin gene rleasing polipeptide (CGRP) és vasoaktive intestinalis polypeptide (VIP) emelkedett koncentrációban volt jelent fejfájás során. Csökkent pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-38 (PACAP-38) szint is észlelhető volt fejfájás mentes időszakban.

Pozitron emissziós tomographia a fejfájással megegyező oldali hypothalamusban írt le megnövekedett aktivitást cluster fejfájásban (May et al, 1998). FMRI tanulmányok szintén támogatták a megemelkedett aktivitást (May et al, 2000, Morelli et al, 2009). Korábbi nyugalmi fMRI-vel foglalkozó vizsgálatok megváltozott funkcionális konnektivitást írtak le a hypothalamus és számos más agyi régió között (Rocca et al, 2010, Qui et al, 2013), úgymint anterior thalamus, insula, cinguláris kéreg vagy medial prefrontalis gyrus, vagyis a hypothalamus és a fájdalom mátrix elemei között (Tracey alapján a fájdalom mátrix: fájdalom

feldolgozásakor aktiválódó kiterjedt agyi hálózat) (Sprenger et al, 2007, Tracey et al, 2008). Ezen értekezésen kívül eddig nyugalmi hálózati eltérést nem sikerült bizonyítani cluster fejfájásban. Mindamellett érdemes megjegyezni, hogy ezen eredmények kérgi hyperexcitabilitást sugallnak (Constentino et al 2015).

VBM tanulmányok megnövekedett szürkeállományi denzitást írtak le egészséges alanyokhoz képest (Arkink et al, 2017). Ugyanakkor érdemes megjegyezni, hogy más, további vizsgálatoknak ezt nem sikerült reprodukálnia. Fájdalom mátrix elemeinek csökkent kérgi vastagságát találták fejfájás mentes időszakban (Absinta et al, 2012, Yang et al, 2013). Diffúziós tensor vizsgálatok (DTI) kiterjedt microstructuralis elváltozásokat írtak le interiktalis időszakban. Egy korábbi tanulmányunkban utaltunk rá, hogy az eddigi szürke- illetve fehérállományi eltérések feltehetően egy maladaptív vagy degeneratív folyamat eredménye lehet (Szabo et al, 2013).

Migrén

A migrén a legismertebb és leggyakoribb primer fejfájás szindróma. A betegség a népesség 10%-át érinti, nőkben kétszeresen, háromszorosan gyakrabban fordul elő. A migrén többnyire fiatal felnőttkorban kezdődik. A migrénes rohamokat környezeti hatások, úgymint különféle ételek vagy italok, erős szagok, stressz, szorongás kiválthatják. Nőkben a menstruáció gyakori kiváltó tényezőnek számít. Bár a betegség nem életet veszélyeztető, de nagy fokban befolyásolja a betegek életminőségét, ami miatt gazdasági hatásai is jelentősek.

A migrénnek négy fázisát különítjük el: bevezetős fázis, aura fázis (nem minden betegnél), fejfájás, lecsengési fázis.

Korábbi tanulmányok alapján a pathomechanizmus hátterében a trigemino-vascularsi rendszer elégtelen működése állhat (Pietrobon és Moskowitz, 2013). A duralis afferens idegrostok a trigeminus ideghez tartoznak. A perivascularis trigeminalis rostok szenzitizációjának háttere nem pontosan ismert. Korábbi állatkísérletes tanulmányok alapján lokális gyulladáskeltő anyagok („gyulladásos leves”) képes aktiválni a trigeminalis rostokat. Az aktiválódás során lokális neuropeptid koncentráció megemelkedik, de nem csak a duralis területeken, hanem például a jugularis vénában is.

A kérgi kúszó depolarizáció (cortical spreading depression, CSD) egy másik kulcseleme a migrén pathomachanizmusának. A CSD egy lassú kérgi depolarizációs hullám, mely 1-2 percig tart (Leao, 1947). A trigeminális rostok akitválásást a CSD válthatja ki (Hadjikhan et al, 2001), a lokális gyulladásos folyamatot a jelen levő mediátoros okozhatják (Levy et al, 2010) CSD és

migrén (különösen aurás migrén) közötti kapcsolat bizonyítást nyert, bár meg kell jegezni, hogy CSD eredet továbbra is vitatott. Egyik lehetséges magyarázat migrénes betegek agykérgének fokozott érzékenysége lehet (Afra et al, 2000).

CGRP jelenléte megfigyelhető a trigeminalis afferensekben, trigeminalis érző ganglionban és a locus coeruleusban (Tajti et al, 2001, Uddman et al, 2002). További más migrénhez köthető képletekben (PAG, raphe magnus) emelkedett VIP koncentrációt mértek (Tajti et al, 2001). Ez elmúlt években egy másik peptid, a PACAP-38 mutatott fontos szerepet a migrén pathomechanizmusában (Tuka et al, 2013).

Aurás és nem aurás migrén feltételezhetően eltérő háttérrel rendelkezik (Manzoni és Tortelli, 2008). Korábbi tanulmányok alapján CSD tekinthető az aura jelenség alapjának (Hadjikhani, 2001). Kérgi hyperexcitabilitás, korábbi TMS és vizuális kiváltott válasz vizsgálatok alapján (Connolly et al, 1982), egy potenciális kiváltó oka lehet migrénnek, különösek aurás migrénnek (Coppola et al, 2015). PET és fMRI tanulmányok ezt szintén megerősítik (Vincent et al, 2003). Korábban csak pár tanulmány kezelte aurás és nem aurás migréneseket külön csoportként. Mindezidáig összesen egy vizsgálat írt le mikrostruktúrális fehérállományi elváltozást a két csoport között, a legtöbb tanulmány a két csoportot együtt elemezték (Szabo et al, 2012, Granziera et al, 2014, Rocca et al, 2014). Egy korábbi tanulmányunkban számoltunk be erről, mely alapján kiterjedt fehérállományi károsodást észleltünk aurás migrénesekben, mely nem aurásokban nem volt megfigyelhető (Szabo et al, 2018). Nyugalmi fMRI tanulmányok számos esetben írtak le funkcionális konnektiviás eltéréseket migrénben. Ezek a tanulmányok ellentmondásosak, vannak melyek csökkent (Xue et al, 2012, Tessitore et al, 2016), van amelyik megnövekedett konnektivitásról számolnak be (Tedeschi et al, 2016). Más vizsgálatok a fejdalom feldolgozó rendszer egyes elemeinek megváltozott aktivitását találta (Maniero et al, 2011, Yuan et al, 2013). A két alcsoportot csak egy pár fMRI tanulmány kezelte külön.

Non-szteroid gyulladásátlók esőként választandóak akut migrénes fejfájásnál. Triptanok, ergot alkaloidák vagy octreotide szintén hatásosnak bizonyultak. Béta-blokkolók, antidepresszánsok, calcium csatorna blokkolók vagy egyes antiepileptikumpok használhatóak megelőző terápiaként. Krónikus migrénben lokálisan adott botulinum toxin injekció effektívnek bizonyult.

Az MRI vizsgálatok alapjai

A MRI vizsgálat fizikai alapjai a párosítatlan protonszámú molekulákon alapul. A klinikai gyakorlatban használt scannerek a hidrogén iont (proton) használják mediátornak. Egy molekula vagy atom precessziós szögsebessége az adott anyagra jellemző tulajdonság és cask a környezet mágneses terétől függően változik. Ha egy előre meghatározott anyagot (pl.: teszt anyag, emberi test, stb.) magas mágneses térbe helyezünk, akkor az adott testben levő molekulák spinjein a fő mágneses iránynak megfelelően rendeződnek. Ez a rendeződés nem azonnal történik meg, a rendeződés gyorsasága az adott anyagra jellemző és mérhető tulajdonság. Ezt nevezzük T1 relaxációnak, időnek.

Egy másik MRI jelenség az úgynevezett T2 idő, ami az anyag keresztmetszeti mágnesezettségét írja le. Ha mágneses térben az adott testre egy 90 fokos radiofrekvenciás impulzust alkalmazunk, a molekulás spinjei ennek megfelelően kitérnek, eszerint kezdenek el mozogni. Ha ez egy homogén testben következik be, akkor molekulák mozgása sinusoid lesz. Ugyanakkor a rutin vizsgálatok során nem homogén anyagokat mérünk, így a spinek mozgása előbb utóbb inkoherenssé válik, a mért jel exponenciálisan csökkeni fog.

A T2* egy speciális T2 szekvencia. Ebben a technikában nemcsak a molekulák közötti interakció befolyásolja a T2 időt, hanem a mágneses tér különböző sajátosságait, eltéréseit is figyelembe veszi. Ez a jelenség főleg olyan helyeken figyelhető meg, ahol nagy a susceptibilitási különbség két anyga között, pl.: levegő-test határnál vagy a vénák körül (deoxyhemoglobin paramágneses tulajdonsága miatt).

Funkcionális MRI

Az fMRI mérések egy speciális T2* EPI technikán alapulnak, mely a BOLD (blood oxygen level dependent) jelet vizsgálja. A vér, pontosabban a deoxyhemoglobin gyenge paramágneses tulajdonsággal rendelkezik. Ezt a gyenge mágneses tulajdonságot mérjük fMRI során. Egy adott feladat közben (finger tapping vagy sakktábla stimulus) a lokális neuronalis aktivitás megnövekszik, az idegsejtek oxygén és tápanyag igénye megnő. A lokális oxigén felhasználás megnő, deoxyhemoglobin koncentráció megemelkedik. Másodpercekkel később (3-6 másodperc), a lokális agyi vérátáramlás megnövekszik, a deoxyhemoglobin kimosódik, oxy-deoxy hemoglobin arány megnő. Az EPI technika ezt a csökkent deoxy- (meghnövekedett oxy-) hemoglobin koncentrációs fázist méri. Fontos megjegyezni, hogy azzel az MRI technikával nem direkt neuronalis aktivitás mérünk, hanem a következményes hemodinamikus választ.

FMRI mérések paradigmája lehet block design vagy kiváltott válasz. Ezeknek fő célja, hogy feladattól függő agyi aktivitást, BOLD változást tudjanak elkülöníteni. Az idegsejtek aktivitása nyugalomban is fluktuációt mutat (Biswal et al, 1995).

Nyugalmi agyi aktivitás, nyugalmi fMRI

Az emberi agy specifikus aktivitás nélküli állapotban se pihen, folyamat neuronalis aktivitás nyugalomban is megfigyelhető. Ez a nyugalmi aktivitás egyfajta fluktuációt mutat, nem állandósult. Egy korábbi tanulmány fokozott nyugalmi metabolizmust mért a hátsó és az elülső cingularis kéregben.

A nyugalmi fMRI, mint azt korábban már írtuk, nem a lokális kérgi metabolizmust méri, hanem a helyi hemodinamikus választ, mely összefügg a neuronális aktivitással. A nyugalmi BOLD válasz koherens működést mutat olyan agyterületek között is, melyek nem álnak egymással szoros anatómiai kapcsolatban (Greicius et al, 2004, Beckmann et al, 2005).

A tudományos irodalomban két nagyobb csoportja van a nyugalmi fMRI analíziseknek: az úgynevezett “seed” alapú analízis és a független komponens analízis. A hagyományos “seed” alapú analízisnél előre meghatározott agyi területek nyugalmi aktivitását hasonlítjuk össze más területekkel. A másik, modell nélküli analízissel a nyugalmi hálózatokat kapjuk meg (Beckmann et al, 2005, Mantini et al, 2007). Eddig 8-12 nyugalmi hálózat került leírásra, az analízis fajtájától és kiválasztástól függően.

Nyugalmi hálózatok és primer fejfájás betegségek

Számos korábbi tanulmány vizsgálta a nyugalmi aktivitási eltéréseket, nyugalmi hálózati változásokat migrénben, melyek a fájdalom feldolgozó rendszer számos elemének eltérését bizonyították (Maniero et al, 2011, Xue et al, 2012, Tessitore et al, 2013, Tedeschi et al, 2015). Fontos megjegyezni azonban, hogy ez idáig csak pár cikk foglalkozott aurás és aura nélküli migrénesekkel különállóan.

Cluster fejfájásban hypothalamus és a fájdalom feldolgozó hálózat több elemének érintettsége is bizonyítást nyer (pl.: kisagy, sensorimotors hálózat, középső prefrontalis kéreg) (Rocca et al, 2010, Yang et al, 2014).

Migrén és cluster fejfájás patomechanizmusában egyik kulcselem a kérgi hyperexcitabilitás lehet. Migrénben ezt több korábbi cikk is megemlítette, melyet főleg aurás migrénesekben

állapítottak meg. Kiváltott válasz (VEP), TMS, PET és fMRI tanulmányok ezt megerősítik (Sand et al, 2008, Brigo et al 2012, Coppola et al, 2015).

Bár mindmáig nincs rá direkt evidencia, hogy a nyugalmi fMRI aktivitás kapcsolatban áll a kérgi hyperexcitabilitással, meg kell jegyezni, hogy a BOLD válasz és a neuronalis aktivitás közötti kapcsolat jól köthető a hyperexcitabilitáshoz, melyet korábban már bizonyítottak.

A legtöbb korábbi nyugalmi fMRI-vel foglalkozó tanulmány a teljes koherens aktivitást vizsgálta. Az egyes frekvencia tartományban való elváltozás vagy amplitúdó változás eddig nem került a figyelem középpontjába. A nyugalmi BOLD válasz lassú frekvenciájú fluktuációt mutat. A magas frekvenciájú nem neurális "zajt" számos korábbi tanulmány kiszűrte (Xue et al, 2012, Schwedt et al, 2013, Jin et al, 2013), bár neurális eredetű jel a magasabb frekvenciákon is mérhető (Boyacioglu et al, 2013). Továbbá számos korábbi tanulmány vizsgálta a nyugalmi fluktuáció ampliúdó eltéréseit számos betegségben, de migrénben még nem. Az egyes frekvenciákon és amplitúdóban jelenlévő változások a fájdalom feldolgozó agyi területeken fontos eleme lehet a migrén vagy cluster fejfájás patomechanizmusának.

Célok

A célunk jelen tanulmányokban nyugalmi fMRI frekcencia specifikus és amplitúdó eltérések vizsgálatát volt primer fejfájás betegségekben. Továbbá, a kapott eltérések és klinikai adatok közötti összefüggést is célul tűztük ki.

Metodika

Résztvevők

Tizenhét epizódikus cluster beteg és ötvenegy migrénes beteget vontunk be vizsgálatainkba a SZTE-ÁOK és Semmelweis Egyetem Neurológia Klinika Fejfájás Ambulanciáiról. Minden résztvevőnek epizodikus fejfájása volt és interictalis periódusban volt az MRI vizsgálat. Migrénes betegektől a fejfájás típusa (aurás vagy nem aurás fejfájás) is megkérdezésre került. Kontroll csoportnak huszonhat korban és nemben egyező alany lett a cluster csoporthoz, harminckettő pedig a migrénes csoporthoz beválogatva. A kutatást a Szegedi Tudományegyetem etikai bizottsága jóváhagyta (etikai engedély száma: 56/2011).

MRI mérések

A méréseket egy 1.5 Teslás GE Signa Excite HDxt scannerrel végeztük. Minden alanyról nagy felbontású T1 és nyugalmi fMRI EPI felvételek készültek.

Adatok feldolgozása

Előfeldolgozás

Első lépésben a T1 felvételekről a nem agyi struktúrákat eltávolítottuk. A képeket egy standard térben lévő strukturális felvételhez regisztráltuk. Az nem agyi struktúrák különválasztása és regisztrációs lépéseket ellenőriztük, az esetleges hibákat manuálisan javítottuk.
A fMRI adatok előfeldolgozását FEAT program segítségével végeztük. A két első no steady state felvételt töröltük, a nem agyi struktúrákat eltávolítottuk. A felvételeken mozgáskorrekciót és térbeli simítást hajtottunk végre (6 mm-es Gausos kernel). Highpass filtert alkalmaztunk (100 s). Az összes alany előfeldolgozott fMRI adatát a saját T1-es strukturális képekhez, valamint a standard agyhoz regisztráltuk. Az utolsó lépésben a nyugalmi fMRI adatokon 4mm-es isovoxel méretet állítottunk be a könnyebb számítás eléréséért.
A cluster fejfájásos csoportban, tekintettel arra, hogy a fejfájás midig egy oldali, korábbi tanulmányokhoz hasonlóan a felvételeket a középtengely mentén tükröztük, melynek során három csoportot kaptuk: (I) csak jobb oldalon levő fejfájás, (II) cask bal oldalon levő fejfájás, (III) tükrözés nélküli csoport. A tükrözést a fMRI és a T1 felvételekre egyaránt alkalmaztuk.

Független komponens analízis

A nagy kiterjedésű, nyugalmi hálózatok meghatározására független komponens analízist használtunk. A csoportszintű hálózatok meghatározására multi session temporal concatenation módszert alkalmaztunk. A kapott hálózatokat $p<0.5$-re thersholdoltuk. Korábbi cikkek alapján (Qui et al, 2013, Yang et al, 2013) nyolc hálózatot vontunk be a további analíziseinkbe: default mode, jobb oldali fegyelmi, bal oldali figyelmi, medial vizuális, lateral viuális, kisagyi somato-szenzoros és salience hálózat.

Frekvencia specifikus amplitude változások a nyugalmi hálózatokban

A frekvencia specifikus amplitúdót változások vizsgálatára diszkrét wavelet dekompozíciót használtunk. Ezzel a technikával a hálózatok nyugalmi aktivitását öt egymást követő frekvencia

sávra bontottuk (band1: 0.16-0.08 Hz; band2: 0.08-0.04 Hz, band3: 0.04-0.02 Hz; band4: 0.02-0.01 Hz; band5: 0.01-0 Hz).

A fluktuáció átlagos amplitúdójának meghatározására egy envelope-ot illesztettünk a kapott frekvencia sávokra. Az envelope-okat átlagoltunk, ezzel megkapta egy adott hálózat adott frekvencia spektrumra jellemző átlagos aktivitását.

Továbbá, a hálózatokon felül a wavelet analízist, envelope illesztést és átlagolást nemcsak a hálózatok, hanem a teljes nyugalmi fMRI adatokra is végrehajtottuk voxel szinte. A voxel szintű analízishez egy saját készítésű Matlab programot használtunk.

Minden lépés után a képeket megnéztünk, a hibákat korrigáltuk.

Statisztikai analízis, nyugalmi aktivitási eltérések a csoportok között

A nyugalmi hálózatok analízisre egy módosított kettős regressziót használtunk. Az független komponens analízissel megkapott, csoportszintű hálózatok alatt minden alanynál kiszámítottuk a hálózatra jellemző időbeli lefutását. Az ezt követő lépésben az átlagos időbeli lefutások kerültek az alanyok nyugalmi fMRI adataira visszaregresszáltuk, ezzel egy egyénre és hálózatra specifikus elrendezést kapva. A mi analízisünkben a második lépést módosítottunk, nem a teljes, hanem az egyes frekvencia sávok kerültek az alanyoknál visszaregresszálásra, mellyel alany, hálózat és frekvencia specifikus térbeli elhelyezkedést tudtunk megállapítani.

Az egyes hálózatok összehasonlítására non-parametrikus permutációs tesztet alkalmaztunk. A csoportok definiálására General Linear Modell (GLM) –lel történt. Treshold Free Cluster Enchancement módszert használtunk, az adatokat többször összehasonlításra korrigáltuk (FWE).

Hasonló GLM alapú permutációs tesztet használtunk az ampiltúdó különbségek meghatározására is az egyes frekvencia sávokon.

A hálózatok átlagos időbeli lefutásait kétmintás T-próbával hasonlítottuk össze.

Az összes fejfájásos napok száma és nyugalmi aktivitás kapcsolatának vizsgálata szintén GLM alapú permutációs tesztel és többszörös összehasonlítással történt.

Eredmények

Nyugalmi fMRI eltérések cluster fejfájásban

A független komponens analízis (MELODIC) a három különálló csoportban eltérő mennyiségű nyugalmi hálózatot talált. Minden általunk vizsgálni kívánt hálózat megjelent mindhárom analízisben.

Frekvencia specifikus eltérések a nyugalmi hálózatokban

Balra forgatott csoport

A módosított dual regression a bal figyelmi hálózatban talált eltérést két frekvencia sávban: 0.08-0.04 Hz és 0.04-0.02 Hz ($p<0.05$). Nagyobb koherencia a clusteres csoportban volt kimutatható a fejfájás oldalán. A különbség a bal superior frontal gyrusban és medialis frontalis kéregben volt látható.

Növekedett koaktivációt találtunk a kisagyi hálózatban is a 0-02-0.01 Hz-es frekvencia sávon ($p<0.05$). Az elváltozás mindkét oldali tonsillában volt látható. Más nyugalmi hálózatban elváltozás nem volt kimutatható.

Jobbra forgatott csoport

Növekedett koaktiváció volt megfigyelhető a jobb oldali figyelmi hálózat a 0.08-0.04 Hz-es frekvenciasávban cluster fejfájásos betegeknél ($p<0.05$). Az eltérést a fejfájással megegyező oldalon találtuk. Az eltérés a jobb superior frontalis gyrusban volt látható. A kisagyi hálózatban a kisagyi tonsillákban volt magasabb koaktiváció a cluster csoportban a 0.02-0.01 Hz-es frekvencián ($p<0.05$). Más hálózat a jobbra forgatott csoportnál nem volt megfigyelhető.

Nem forgatott, eredeti csoport

A jobb és a bal oldali figyelmi hálózat is nagyobb koaktivácciót mutatott cluster fejfájásban a 0.08-0.04 Hz-es frekvenciasávban. A bal figyelmi hálózat esetén a bal oldali superior frontalis gyrusban, a jobb oldali figyelmi hálózat esetén a jobb oldali superior frontalis gyrusban mutatott nagyobb koativitást cluster fejfájásos betegekben. Az eredmény a 0.08-0.04 Hz-es frekvenciasávban volt megfigyelhető.

A nem forgatott csoportban további hálózatok nem mutattak különbséget a két csoport között.

Klinikai adatok és nyugalmi hálózatok közötti kapcsolat

Az összes fejfájásos napok összefüggést mutatott egyet nyugalmi hálózatokkal. A balra forgatott csoportnál a fejfájással ellenoldali (jobb) figyelmi hálózatban találtuk negatív korrelációt a 0.08-0.04 Hz-es frekvenciasávban.

A jobbra forgatott adatoknál szintén az ellenoldali (bal) figyelmi hálózat mutatott negatív korrelációt a 0.16-0.08 Hz-es frekvencia sávban.

További hálózatok nem mutattak összefüggést a klinikai adatokkal

Nyugalmi fMRI eltérések migrénben

A MELODIC analízis 33 független komponenst talált az egészséges alanyoknál. Az arteficiális komponenseket kiszűrtük, továbbiakban összesen öt nyugalmi hálózatot vontunk be a további vizsgálatokban: default mode, jobb figyelmi, bal figyelmi, lateralis vizualis és medialis vizualis hálózatot.

Amplitúdó változások a nyugalmi hálózatokban

Aurás migrénesek és egészségesek

Analízisünkben a legmagasabb (0.16-0.08 Hz) frekvenciasávban találtunk nagyobb amplitúdót a bal figyelmi hálózatnál ($p<0.051$) és tendenciózus különbséget a jobb figyelmi hálózat ($p<0.058$) esetében. Más szignifikáns vagy ahhoz közeli eredményt egyik figyelmi hálózat esetében se kaptunk.

Nem aurás migrénesek és egészségesek

A default mode hálózatnál találtunk egyedül csökkent ampiltúdót nem aurás migérneseknél a 0.08-0.04 Hz-es frekvenciasávban ($p<0.05$). Más hálózat nem mutatott különbséget.

Aurás és nem aurás migrénesek

A 0.08-0.04 Hz-es frekvencián az összes általunk vizsgált hálózat nagyobb amplitúdót mutatott aurás migrén esetén ($p<0.05$). Továbbá a lateraralis vizualis hálózat 0.16-0.08 Hz-es frekvenciasávban is nagyobb amplitúdót mutatott aurás migrén esetében. Más frekvencia sávokban nem találtunk eltérést.

Voxel szintű nyugalmi fluktuáció amplitúdó változás

A voxel szintű összehasonlítás számos frekvencia sávban talált eltérést a két csoport között ($p<0.05$). A bal oldali parietalis lobulus az összes vizsgált frekvencia tartományban nagyobb amplitúdót mutatott aurás migrénben. Továbbá, a 0008-0.04 Hz-es frekvencia tartományban magasabb amplitúdó volt észlelhető mindkét oldali kisagyban, bal occipitalis junkcióban és a bal occipitalis pólusban. 0.04-0.02Hz-es frekvenciasávban a kisagyban és anterior cingularis kéregben találtunk magasabb amplitúdót. 0.02-0.01 Hz között a kisagyban volt magasabb amplitúdó.

Diszkusszió

Tézisemben nyugalmi funkcionális MRI eltéréseket vizsgálat újfaja analitikai módszerekkel migrénben s cluster fejfájásban. Eredményeink összesítve: (I) Első tanulmányunkban megnövekedett funkcionális konnektivitást találtunk cluster fejfájásban a fájdalomnak megegyező oldali figyelmi hálózatban és a kisagyban. (II) Másik tanulmányunk migrénben vizsgálat a nyugalmi fluktuáció amplitúdóját különböző frekvencia sávokban, mely alapján 0.08-0.04 Hz között az összes vizsgált hálózatban magasabb amplitúdó volt mérhető aurás migrénben, nem aurás csoporttal összevetve. Másfelől aura nélküli migrént csak a default mode hálózatban mutatott csökkent amplitúdót egészséges alanyokhoz képest. A voxel szintű, nyugalmi hálózatoktól független analízis aurás migrénben mutatott magasabb amplitúdót nem aurás migrénnel összevetve a magasabb frekvencia tartományokban. Az eltérések főleg a medialis frontalis, cingularis és parietalis kéregre lokalizálódtak. A megnövekedett aktivitást megnövekedett hálózaton belüli koherens működésnek és megnövekedett BOLD amplitúdónak lehet értékelni.

Számos korábbi tanulmány számolt be kérgi hyperexcitabilitásról migrén fejfájásnál (Gawel et al, 1983, Antal et al, 2005, Pierelli et al, 2013). Kováltott válasz, PET és fMRI vizsgálatok megerősítették ezt, magasabb amplitúdót találtak vizulás válaszként migrénes betegeknél (Connolly et al, 1982, Oelkers et al, 1999). TMS vizsgálat alacsonyabb phosphene küszöböt talált migrénben (Vincent et al, 2003).

A fentiekben említett eredmények fontos információkat szolgáltatnak a migraine pathomechanzmusáról, ugyanakkor aurás és nem aurás migrént analíziseikben nem különítették el. További vizsgálatok főleg aurás migrénben találtak magasabb VEP amplitúdót (Sand et al, 2008). TMS metaanalízis utalt rá, hogy kérgi hyperexcitabilitás főleg aurás migrénesekben igaz. Szintén megnövekedett BOLD válasz aurás migrénesekben lett leírva fénystimuláció hatására (Datta et al, 2013, Cucchiara et al, 2015).

Agykérgi működésbeli eltérés cluster fejfájásban is bizonyítottá vált korábbi elektorfiziológiai vizsgálatok szerint (Casale et al, 2008, van Vliet et al, 2003). Egy korábbi TMS tanulmány migrénhez hasonlóan hyperexcitabilitást írt le (Constentino et al, 2015). A tanulmány érdekessége, hogy fokozott ingerlékenységet a fejfájás oldalán talál, amit egyezésben van az általunk kapott eredményekkel.

Egy lehetséges magyarázást a fokozottabb kérgi ingerlékenységnek (magasabb kiváltott válaszokra) a erősebb „spiking" kérgi aktivitás lehet, egyenáram ingerléses vizsgálatok alapján (Binden et al, 1964, Antal et al, 2003). A magasabb energia igény magasabb BOLD választ, fluktuációt eredményez. Fontos azonban megjegyezni, hogy a kérgi hyperexcitabilitás és a nyugalmi fluktuáció magasabb amlitúdója egymással összefügg, további lehetséges alternatív magyarázatok se elvetendők.

Egy másik korábbi TMS tanulmány, mely stimuláció indukálta phosphene kiváltást vizsgálta, csökkent aktivitást talált aurás migréneseknél egészséges alanyokhoz képest, mely hypoexcitabilitást feltételezett (Afra et al, 1998). Ezen ellentét oka lehet, hogy a migrénben az agykérgi válaszok feldolgozása nagymértékben összetett, habituáció zavara feltételezhető (Afra et al, 2000).

Tanulmányunk felhívja a figyelmet, hogy aurás és nem aurás migrénesek külön csoportként kezelendők. Csak az aurás betegeknél észleltünk magasabb BOLD amplitúdót.

Mindössze néhány vizsgálat történt BOLD amplitúdó vizsgálatra krónikus fájdalom szindrómákban. Ezen esetekben (IBD, krónikus hátfájás, térd osteoarthritis és complex

fájdalom szindromák) magasabb nyugalmi amplitúdót találtak egészségesekhez képest (Ma et al, 2015, Baliki et al, 2014). Mindösszesen eddig egy tanulmány vizsgálta migrénben a nyugalmi fluktuáció amplitúdóját (24 migrénes beteg, aura alapján csoportosítva) (Wang et al, 2016).

Figyelmünk nyugalmi fMRI fluktuációra fókuszáltuk különbözés frekvencia tartományokban, elsősorban fájdalommal járó állapotokban (Gao et al, 2015). A különböző frekvenciákon megfigyelhető BOLD változásoknak egyelőre még jelentőségét nem pontosan ismerjük. Már bizonyított, hogy a funkcionális konnektivitás, koherencia különböző agyterületeken különböző frekvenciákon mutat dominanciát (Salvador et al, 2008). A figyelmi hálózatok és a kisagyi hálózat területén észlelt különböző frekvenciákon észlelhető eltérésekre ez lehetséges magyarázattal szolgál. Egy másik lehetőség, hogy a migraine és a cluster fejfájás neurovascularis betegség, így a neurovascularis eltérések a BOLD fluktuációt érinthetik (Malinen et al, 2010). Továbbá, a nyugalmi hálózatokon belül észlelhető csoportkülönbségek a jel zaj arány változásainak is lehet a következménye, a magas és alacsony frekvenciájú artefaktumok kiszűrése által. Ez utóbbi magyarázat az alacsony frekvenciájú fluktuáció és a relatív hosszú TR miatt valószínűtlennek tűnik.

Eredményeink egy másik fontos aspektusa az eltérések térbeli elhelyezkedése. Ahogy korábban már említettük megnövekedett amplitúdót vagy nyugalmi BOLD fluktuációt észleltünk a kisagyba, cingularis kéregben, parietalis lebenyben és a frontalis kéregben. Ezen fMRI eredmények migrénben és cluster fejfájásban is megtalálhatóak (Rocca et al, 2010, Chou et al, 2017). Az említett agyi területek feltételezhetően a fájdalom mátrix elemei (Lee és Trecey, 2013). Az elülső cinguralis kéreg feltételezhetően kulcs régiója a központi szenzitizációnak (Spisak et al, 2017).

Érdekesség, hogy cluster fejfájásnál hypothalamusban nem találtunk funkcionális konnektivitásban és amplitúdóban eltérést. Bár meg kell jegyezni, hogy az általunk kapott eredmények, korábbi tanulmányok alapján, strukturális és funkcionális kapcsolatban vannak a hypothalamusszal. Leamire és kutatócsoportja fehérállományi összeköttetést talált diffúziós MRI traktográfiával a prefrontalis kéreg és az antero-ventralis hypothalamus között (Lemaire et al, 2011). Ugyanebben a vizsgálatban a kisagy és a hypothalamus között is igazolódott kapcsolat. Ehhez hasonló hypotalamo-corticalis (Risold et al, 1997) és hypothalamo-cerebellaris (Dietrich és Hannes, 2002) kapcsolatot állatkísérletes modellekben is igazoltak. Krónikus cluster fejfájásban szenvedő postoperatív páciensek vizsgálta is merősítette ezeket a kapcsolatokat. Egy másik probabilisztikus traktorgráfia tanulmány effektív agyi stimulációs

képletek (lemniscus medialis, cerebllum, fronatlis kéreg) éa a trigeminalis agytörzsi magok között talált kapcsolatot. A mélyagyio stimuláció nemcsak a működését változtatta meg a képleteknek, DBS stimulált hypothalamus megnövekedett méretet mutatott (Akram et al, 2017). Volumetriás tanulmányok cluster fejfájásban a frontalis területek csökkent térfogatát írták le (Absinta et al, 2012, Naegel et al, 2014). Ezen tanulmányban feltételezték, hogy a kapott területek a fájdalom feldolgozó rendszerrel kapcsolatban állnak, így az atrófia a fájdalom mechanizmusával áll kapcsolatban. A mi eredményeink e korábbi volumetriai vizsgálatokkal hasonlóságot mutatnak, annak ellenére, hogy hypothalamusban nem találtunk eltérést. Bár a korábbi tanulmámyok fontos szerepet tulajdonítanak a hypothalamusnak cluster fejfájásban (May et al, 1998, Morelli et al, 2009, Qui et al 2013, Qui et al, 2015), még nem tudjuk, hogy a fejfájásban kulcsszerepet játszik e vagy a hypothalamikus eltérések másodlagosan alakulnak ki a fájdalom mátrixban lezajló változások eredményeként.

Konklúzió

Kutatásaink nyugalmi hálózatokon belüli funkcionális konnektivitás eltéréseket vizsgálat különbözős frekvencia sávokban. Az amplitúdó eltérések aurás migrénben és cluster fejfájásban kérgi hyperexcitabilitást sugallnak. Az általunk kapott eltérések olyan agyi területeken jelentkeztek, melyek a fájdalom mártix részei. Ezen eredmények megerősítik, hogy a vizsgálat fejfájás betegségekben a fájdalom feldolgozása megváltozik. Cluster fejfájásban eredményeink arra utalnak, hogy az elváltozások a fájdalom oldalához köthetőek.