

# **A neurogén gyulladás és az ösztradiol szerepe a migrénben: állatkísérletes adatok**

Spekker Eleonóra

A Ph.D. értekezés tézisei

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Szegedi Tudományegyetem

Általános Orvostudományi Kar

Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

Neurológiai Klinika

Témavezető: Dr. Párdutz Árpád



Szeged

2021

**A Ph.D. értekezés témájához közvetlenül kapcsolódó eredeti közlemények:**

- I. Spekker, E.,** Laborc KF; Bohár Z, Nagy-Grócz G, Fejes-Szabó A, Szűcs M, Vécsei L, Párdutz Á.  
*Effect of dural inflammatory soup application on activation and sensitization markers in the caudal trigeminal nucleus of the rat and the modulatory effects of sumatriptan and kynurenic acid*  
J Headache Pain. 2021, Paper: TJHP-D-20-00371R2  
**IF: 4.797 (2019)**
- II. Fejes-Szabó A, Spekker E,** Tar L, Nagy-Grócz G, Bohár Z, Laborc KF, Vécsei L, Párdutz Á.  
*Chronic 17 $\beta$ -estradiol pretreatment has pronociceptive effect on behavioral and morphological changes induced by orofacial formalin in ovariectomized rats.*  
J Pain Res. 2018 Sep 25;11:2011-2021. doi: 10.2147/JPR.S165969. PMID: 30310305; PMCID: PMC6165783.  
**IF: 2.236**

**A kapcsolódó közlemények impakt faktora: 7.033**

**A Ph.D. értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó közlemények:**

- I.** Nagy-Grócz G, Tar L, Bohár Z, Fejes-Szabó A, Laborc KF, **Spekker E**, Vécsei L, Párdutz Á.  
*The modulatory effect of anandamide on nitroglycerin-induced sensitization in the trigeminal system of the rat.*  
Cephalalgia. 2016 Aug;36(9):849-61. doi: 10.1177/0333102415613766. Epub 2015 Oct 28. PMID: 26512068.  
**IF: 3.609**
- II.** Nagy-Grócz G, Laborc KF, Veres G, Bajtai A, Bohár Z, Zádori D, Fejes-Szabó A, **Spekker E**, Vécsei L, Párdutz Á.  
*The effect of systemic nitroglycerin administration on the kynurenine pathway in the rat*  
Front Neurol. 2017 Jun 14;8:278. doi: 10.3389/fneur.2017.00278. Erratum in: Front Neurol. 2020 Sep 24;11:1049. PMID: 28659861; PMCID: PMC5469907.  
**IF: 3.508**
- III.** Nagy-Grócz G, Bohár Z, Fejes-Szabó A, Laborc KF, **Spekker E**, Tar L, Vécsei L, Párdutz Á.  
*Nitroglycerin increases serotonin transporter expression in rat spinal cord but anandamide modulated this effect.*  
J Chem Neuroanat. 2017 Nov;85:13-20. doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.06.002. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28625856.  
**IF: 2.162**
- IV.** Laborc KF, **Spekker E**, Bohár Z, Szűcs M, Nagy-Grócz G, Fejes-Szabó A, Vécsei L, Párdutz Á.  
*Trigeminal activation patterns evoked by chemical stimulation of the dura mater in rats.* J Headache Pain. 2020 Aug 15;21(1):101. doi: 10.1186/s10194-020-01169-4. PMID: 32799798; PMCID: PMC7429748.  
**IF: 4.797**

**A Ph.D. értekezéshez közvetlenül nem kapcsolódó közlemények összesített impakt**

**faktora: 14.076**

**Összesített impakt faktor: 21.109**

## **Rövidítésjegyzék**

**AMPA** –  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav

**BDNF** – agyi eredetű neurotrofikus faktor

**CGRP** – calcitonin gén-relációs peptid

**IR** – immunoreaktív

**IS** – inflammatory soup (“gyulladásos leves”)

**KYNA** – kinurénsav

**NF- $\kappa$ B** – nukleáris faktor-kappa B

**NGF** – neuronális növekedési faktor

**nNOS** – neuronális nitrogén-oxid szintáz

**NO** – nitrogen-monoxid

**NTG** – nitroglicerín

**NMDA** – N-metil-D-aszpartát

**s.c.** – subkután

**SIF** – szintetikus intersticiális folyadék

**TNC** – kaudális trigeminális mag

**TRPV1** – transient receptor potential vanilloid-1 receptor

**5-HT** – 5-hidroxitriptamin

## **Bevezetés**

A migrén egy elsődleges fejfájásbetegség, amelyet 4–72 órán át tartó visszatérő fejfájás jellemez és ehhez allodynia, fény- és hangkerülés, valamint csökkent napi aktivitás társul. A világ népességének akár 15% -át is érintő megbetegedés, mely háromszor gyakrabban fordul elő nőknél, mint férfiaknál, így a nemi hormonok, különösen az ösztrogén fontos szerepet játszhat a rohamok kialakulásában. A betegség pontos patomechanizmusa nem ismert, de a trigeminális rendszer aktivációja és szenzitizációja alapvető a roham során. Ezek a jelenségek állatkísérletek során modellezhetőek: a trigeminalis rendszer elektromos vagy kémiai ingerlése az elsődleges trigeminális neuronok aktivációját okozza, mely neurotranszmitterek felszabadulásával jár a perifériás idegvégződésekből és steril neurogén gyulladást eredményez a dura materben és perifériás és centrális szenzitizációhoz vezethet.

A kalcitonin-gén rokon peptid (CGRP) egy multifunkcionális szabályozó neuropeptid, melynek kulcsszerepe van a migrénben: A rohamok során a CGRP koncentrációja megemelkedik a szérumban, míg a CGRP intravénás infúziója migrénszerű fejfájást okozhat a migrénesekben. A trigeminális idegvégződésekből felszabaduló CGRP befolyásolhatja a gyulladási folyamatokat és részt vehet a hiperalgéria és a mechanikus allodynia kialakulásában.

A tranziens receptor potenciál vanilloid-1 receptor (TRPV1) a fájdalom detektálásának és modulációjának molekuláris komponense, egy nem szelektív kationcsatorna, amelyet számos inger, például hő és vanilloid képes aktiválni. A TRPV1 aktiváció különböző neuropeptidek, például a P anyag és CGRP felszabadulásához vezet, melyek értágulatot okoznak és a neurogén gyulladás kialakulásában szerepet játszanak, ezáltal a receptor a szenzitizáció egyik fontos molekulájának tekinthető.

A neuronális nitrogén-oxid szintáz (nNOS) enzim L-argininből nitrogén-monoxidot (NO) képez, mely megtalálható a gerincvelő hátsó szarvának felszíni rétegeiben és többek között fontos szerepe van a trigeminális fájdalom feldolgozásban. Képes befolyásolni a glutamát felszabadulását, szabályozza a gyulladási választ és a hiperalgéria kialakulását, helyileg részt vesz a sejtek kommunikációjában.

Számos bizonyíték van arra, hogy a hormonális homeosztázisnak, főként a petefészek hormonoknak fontos szerepe van a migrén pathomechanizmusában. Az ösztrogén pronociceptív hatást válthat ki a trigeminus afferensek aktivációja révén, a glutamaterg tónus

fokozásával, továbbá bizonyos neuropeptidek, például agyi eredetű neurotrofikus faktor (BDNF) vagy neuronális növekedési faktor (NGF) szintjének növelésével; azonban antinociceptív hatását is leírták, amelyet a szerotonerg vagy opioiderg rendszerek működésének fokozása révén közvetíthet.

Annak ellenére, hogy az utóbbi időben több, igen hatásos gyógyszer jelent meg a migrénes roham enyhítésére, a biztos kezelés még nem minden esetben megoldott. A leggyakrabban alkalmazott akut terápiás szerek a triptánok, amelyek szerotonin 1B/1D receptorokon keresztül hatnak, hatásukat az meningeális erek értágulatának gátlásával, a vazóaktív neuropeptidek felszabadulásának megakadályozásával és a trigeminális ideg depolarizációjának blokkolásával fejtik ki. Ezen kívül csökkentik a neurotranszmissziót a kaudális trigeminális mag (TNC) interneuronokban.

A kinurénsav (KYNA), a triptofán metabolizmus neuroprotektív terméke, amely L-kinureninből képződik. Hatását az N-metil-D-aszpartát (NMDA),  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-izoxazol-propionsav (AMPA) és kainát receptorokon keresztül fejtheti ki. A KYNA agonista hatást gyakorol az idegrendszerben megtalálható G-fehérjéhez kapcsolt 35 receptorra (GPR35), amelynek a fájdalom feldolgozásában és a neurogén gyulladásban fontos szerepe van.

A neurogén gyulladás modellezése a dura felszínére adott mediátorok segítségével lehetséges. Állatkísérletekben az inflammatory soup (IS, „gyulladásos leves”) helyi alkalmazása értágulatot és plazma extravazációt okoz, elősegíti a hízósejtek degranulációját és CGRP felszabadulást eredményez az elsődleges nociceptív afferensek aktiválása révén, hasonlóan a migrénes rohamok során bekövetkező változásokhoz.

Az migrénes rohamok során jelentkező orofaciális fájdalmat a rágcsálók bajuszpárnájába juttatott formalin injekcióval is lehet modellezni, amely lehetővé teszi a fájdalmas állapot viselkedési és neurofiziológiai jellegzetességeinek tanulmányozását.

### **Célkitűzések**

Kísérletünkben azt vizsgáltuk, hogy dura materen a lokális IS okozta gyulladás milyen hatással van az általunk választott aktivációs és szenzitizációs markerekre (CGRP, TRPV1 és nNOS) a TNC, illetve hogy a szumatriptán és a KYNA előkezelés képes-e modulálni az IS által okozott változásokat.

A vizsgálat másik célja a trigeminális fájdalommal kapcsolatos viselkedésbeli változások és a trigeminális aktiváció markerének tekinthető c-Fos immunreaktivitás vizsgálata volt stabilan alacsony és stabilan magas ösztrogénszintű patkányokban az orofaciális formalin modellben, hogy további adatokat szerezzünk az ösztradiol szerepéről a trigeminális fájdalomfeldolgozásban.

## **Anyagok és módszerek**

A kísérleti eljárások megfeleltek Európai Közösség Tanácsának (86/609/ECC) és a Nemzetközi Fájdalomkutatói Egyesület ajánlásának. A kísérleteket a Csongrád Megyei Mezőgazdasági Szakigazgatási Hivatal Élelmiszerlánc-biztonsági és Állategészségügyi Igazgatósága (XI./1098/2018, XXIV/352/2012), és a Szegedi Tudományegyetem Munkahelyi Állatkísérleti Bizottsága engedélyezte. Az állatokat standard laboratórium körülmények között konvencionális állatházban tartjuk, szabad hozzáférést biztosítva a vízhez és a táphoz, 12-12 óras sötét-világos megvilágítási ciklusokban.

### **I. A durális inflammatory soup hatása**

#### *Kezelések*

A kraniotómiát követően az állatokat 6 csoportba osztottuk (n=6/csoport mind a 2,5, mind a 4 óras túlélési idő esetén). Az I. csoportban (SIF) szintetikus intersticiális folyadékot, míg a II. csoportban (IS) IS-ot cseppentünk a durára. Az I. és II. csoport állatai nem kapnak előkezelést, míg a III. (SUMASIF) és IV. (SUMAIS) csoport állatai a kezelés előtt 10 perccel s.c. szumatriptánt (0,6 mg/ttkg) kaptak és a V. (KYNSIF) és VI. (KYNIS) csoportban pedig a kezelés előtt egy órával ip. kinurénsav (1 mmol/ttkg) injekciót adtunk. 20 perccel később SIF oldattal lemostuk a dura felszínét, majd az állatokat 2,5 vagy 4 órával később transzkardiálisan perfundáltunk. Majd, eltávolítottuk a TNC-t és a gerincvelő cervikális szakaszát immunhisztokémiai festés céljából.

#### *Immunhisztokémia*

Az immunhisztokémiai festést követően a sejteket és a rostok által lefedett területet a teljes hátsó szarv és a nervus ophthalmicus (V/1)-nak megfelelő szomatotópiás elrendeződésben vizsgáltuk.

### **II. A krónikus 17 $\beta$ -ösztradiol hatása**

Az állatok petefészkeiket eltávolítottuk, majd két csoportba osztottuk őket. Az OVX csoportban a patkányok bőre alá két 15 mm hosszú koleszterinnel töltött szilikon kapszulát ültettünk. Az OVX + E<sub>2</sub> csoportban az állatok szintén két kapszulát kaptak, amelyek a 17 $\beta$ -ösztradiol és koleszterin 1: 1 arányú keverékét tartalmazták.

### *Kezelések*

Mindkét csoportot további két alcsoportra osztottuk: az OVX-Phys és OVX+E<sub>2</sub>-Phys alcsoportokban az állatok s.c. 50  $\mu$ l fiziológias sóoldat injekciót kaptak, míg az OVX-Form és az OVX+E<sub>2</sub>-Form alcsoportokban a patkányokat s.c. 50  $\mu$ l 1,5% -os fiziológias sóoldatban hígított formalin-oldatot juttattunk az állatok jobb bajuszpárnájába.

### *17 $\beta$ -ösztradiol koncentráció mérése*

A szérum 17 $\beta$ -ösztradiol koncentrációját az OVX és OVX+E<sub>2</sub> csoportokban megmértük (n=5). A vérmintákat hetente vettük a farokvénából 5 héten keresztül és a koncentrációkat Estradiol EIA Kit alkalmazásával vizsgáltuk.

### *Orofaciális formalin teszt*

A tesztelés előtt az állatokat hozzászoktattuk a vizsgáló dobozhoz. Ezután a patkányok bajuszpárnájába beadtuk a fiziológias sóoldatot vagy a formalint, majd visszahelyeztük őket a dobozba 45 percre. Ezt a vizsgálati periódust 15  $\times$  3 perces blokkokra osztottuk, és az egyes blokkokban megmértük, hogy a mennyi időt (másodpercek számát) töltöttek az állatok a kezelt bajuszpárna dörzsölésével az azonos oldali elülső vagy hátsó manccsal.

### *Immunhisztokémia*

Az obex-től +1 és -5 mm közötti TNC-t tartalmazó medulláris szegmenst eltávolítottuk és feldolgoztuk c-fos immunhisztokémiai festés céljából, ezután megszámloltuk a c-fos IR sejtek számát.

## **Eredmények**

### **I. A durális inflammatory soup hatása**

Az IS adása megnövelte a CGRP IR rostok által lefedett terület nagyságát a kontroll csoporthoz viszonyítva mindkét túlélési idő esetén. A szumatriptán és a KYNA előkezelés mérsékelte ezeket a változásokat. A CGRP-IR rostok által lefedett terület nagyságában a két időpont között nem volt lényeges különbség.



Az IS kezelés 4 óra elteltével szignifikánsan megemelte a TRPV1 IR rostok által lefedett terület nagyságát és az nNOS IR sejtek számát a kontroll csoporthoz képest. A szumatriptán és a KYNA előkezelés itt is modulálta az IS kezelés hatását.

### **A krónikus 17 $\beta$ -ösztadiol hatása**

A petefészkek eltávolítást követően az ösztadiol átlagos szérumszintje az OVX állatokban 25,93 pg/ml volt, míg az OVX+E<sub>2</sub> csoportban ez az érték szignifikánsan magasabbnak, 64,55 pg / ml-nek adódott.

A formalin injekciót követően az állatok azonnal elrántották a fejüket, melyet hanghatás is kísért, valamint folyamatosan és erőteljesen dörzsölték a bajuszpárnájukat főként az azonos oldali elülső manccsal, illetve az ellenoldali másik elülső végtagjukkal, emellett időnként az ipsilaterális hátsó manccsal is vakarták ezt a területet. Az orofaciális formalin teszt két fázisának statisztikai elemzését követően azt tapasztaltuk, hogy az OVX-Form és az OVX+E<sub>2</sub>-Form alcsoportokban az arc-dörzsölő aktivitás szignifikánsan magasabb volt, mint az OVX-Phys és az OVX+E<sub>2</sub>-Phys alcsoportokban az első (\* P <0,01; \*\*\* P <0,001) és a második fázis (\*\*\* P <0,001) során is. Mindkét formalinnal kezelt csoportban (OVX-Form és OVX+E<sub>2</sub>-Form) megfigyelhető volt ez a kétfázisú fájdalommal kapcsolatos viselkedési mintázat, amely az 17 $\beta$ -ösztadiollal előkezelt csoportban kifejezettebb volt.

Az OVX-Form és az OVX + E<sub>2</sub>-Form alcsoportokban a formalin kezelés szignifikánsan megemelte a c-Fos-IR sejtek számát az ipsilaterális TNC felszíni rétegeiben, összehasonlítva a nem kezelt kontralaterális oldallal. Az OVX+E<sub>2</sub>-Form alcsoportban a formalin hatása kifejezettebb volt, mint az OVX-Form állatokban a c-Fos-IR sejtek tekintetében. Statisztikai elemzés után az látható, a krónikus 17 $\beta$ -ösztadiol kezelés fokozta a formalin által kiváltott c-Fos aktivációt (# P <0,05; ## P <0,01; ### P <0,001 ).

## **Megbeszélés**

### **I. A durális inflammatory soup hatása**

Kísérletünkben az IS kezelés már 2,5 órát követően is megemelte a CGRP IR rostok által lefedett terület nagyságát a gerincvelő cervikális szakaszán. Ez a CGRP emelkedés a primer afferensek aktivitásának fokozódását jelenti, ami együtt járhat a neuropeptid fokozott felszabadulásával.

Hasonlóan a CGRP-hez, az IS kezelés 4 óra elteltével szignifikánsan megemelte a TRPV1 IR rostok által lefedett terület nagyságát a gerincvelő a hátsó szarvában. A TRPV1 receptorok megtalálhatóak a trigeminális afferensekben és a trigeminális ganglionban, amelyek beidegzik a dura mater-t és ezek az idegrostok CGRP-t is tartalmaznak. Elektrofiziológiai vizsgálatokban kimutatták, hogy a TRPV1-et nem csak a kapszaicin vagy a fájdalmas hőinger stimulálja, hanem a gyulladás során felszabaduló kémiai tényezők is képesek az aktivációra, így kísérletünkben a megnövekedett TRPV1-szint része lehet a TS-ben zajló szenzitizációs folyamatoknak.

Az IS kezelés megnövelte az nNOS IR sejtek számát a hátsó szarvban. A NO termelésben bekövetkezett növekedés hozzájárulhat a dura materben lezajló gyulladásos folyamatokhoz, amely magában foglalja a CGRP, a prosztaglandinok és más mediátorok felszabadulását, ami gyors vazodilatációhoz vezet.

A CGRP szint emelkedésével szemben, a TRPV1 és az nNOS szint növekedése csak később figyelhető meg, azaz feltehetőleg az előbbiben észlelt változások valószínűleg az elsődleges trigeminális nociceptorok aktivációjához kapcsolódnak, míg a TRPV1 és nNOS valószínűleg inkább a szenzitizációs folyamatokban vesznek részt.

Vizsgálatunk során a szumatriptán képes volt modulálni az IS hatását, azaz kivédte a CGRP, TRPV1, az nNOS szintben bekövetkezett változásokat valószínűleg az 5-HT<sub>1B/1D</sub> receptorokon keresztül. Ezek az eredmények megerősítik, hogy az 5-HT<sub>1B/1D</sub> agonizmus gátolhatja az IS által kiváltott aktivációt és szenzitizációt, és ezek a receptorok fontosak a duralis gyulladásos folyamatokban.

Kísérletünkben a KYNA hasonló hatással bírt a kiválasztott markerekre és ezt a hatását számos receptoron keresztül fejthette ki: a TNC-ben megtalálhatóak az NMDA, AMPA, kainát és metabotróp receptorok és bebizonyosodott, hogy a nem NMDA glutamát receptorok antagonistái is gátolhatják a másodlagos nociceptív neuronok aktivációját. Azt is leírták, a kinurenin útvonal fontos szerepet játszhat egyes fejfájásos kórképekben, valamint a szérum KYNA szintje csökken a cluster fejfájás és a krónikus migrén során.

Jelen kísérletünkben, a szumatriptán és a KYNA is hatékonyan védte ki az IS okozta változásokat. Hatásukat valószínűleg különböző receptorokon/útvonalon keresztül voltak

képesek kifejteni, amelyek a lezajló folyamat különböző farmakológiai támadáspontjaira hívják fel a figyelmet.

### **A krónikus 17 $\beta$ -ösztradiol hatása**

Modellünkben az átlagos szérum 17 $\beta$ -ösztradiol-szint 61,29 pg/ml volt az OVX+E<sub>2</sub> patkánycsoportban, mely összevethető a nőstény patkányok a proestrus fázisban mért értékeivel, amikor a legmagasabb az ösztrogén koncentrációja. Az általunk kapott eredmények alapján a krónikus 17 $\beta$ -ösztradiol kezelés pronociceptív hatással bírt az orofaciális formalin tesztben, összehasonlítva a kontroll, petefészek-eltávolított nőstény patkányokkal.

Az ösztradiol hatására fokozott dörzsölési és vakarózási viselkedést figyeltünk meg az állatoknál, és ez a viselkedésbeli változás az orofaciális formalin teszt mindkét fázisában kimutatható. Az első fázist a nociceptorok közvetlen kémiai stimulálása okozhatja, míg a második fázist perifériás gyulladás eredményezheti.

Ezen kívül a krónikus 17 $\beta$ -ösztradiol kezelés a kezelést nem kapott állatokhoz képest jobban megnövelte a c-Fos IR sejtek számát a TNC területén. Ez a hatás valószínűleg a TRPV1 és az anoktamin 1 ösztrogénfüggő növekedésével függ össze a TNC-ben, amelyek kulcsszerepet játszanak a trigeminális fájdalomérzetben.

### **Következtetések**

Vizsgálatunk során az IS képes volt aktiválni és szenzitizálni a trigeminális rendszert, fokozta a CGRP, TRPV1 és nNOS szintet, így ezek a markerek relevánsak lehetnek a migrén patofiziológiájában. A szumatriptán modulációs hatása megerősíti, hogy az 5HT<sub>1B/1D</sub> receptorok szerepet játszanak a dura neurogén gyulladásában és a migrénes roham során is. A KYNA jótékony hatását az NMDA receptorokon keresztül fejthette ki a szumatriptánhoz hasonló mértékben, ezért szintén fontos szerepet játszhat ezekben a folyamatokban.

A trigeminális aktiváció egy másik modelljében a krónikus ösztradiol kezelés szignifikánsan megnövelte a c-Fos IR sejtek számát és fokozta a fájdalommal kapcsolatos viselkedési változásokat, így pronociceptív hatása volt a trigeminális fájdalomra.

Az ösztrogén számos módon képes befolyásolni a fájdalom által kiváltott neuronális folyamatokat: egyrészt növelheti a TRPV1 mRNS-t és az anoktamin 1-et a TNC-ben, másrészt modulálhatja az nukleáris faktor-kappa B (NF- $\kappa$ B) útvonalat, illetve a hatását az extracelluláris szignál által szabályozott kinázon keresztül is kifejthette a trigeminális rendszerben.

Összességében elmondható, hogy mind az akut, mind a krónikus moduláció kimutatható a trigeminális aktiváció eltérő patkánymodelljeiben, amelyek különböző útvonalak részvételét sugallja ebben a folyamatban, így további lehetőségeket biztosíthatnak a migrén terápiajában.

## **Köszönetnyilvánítás**

Először szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Párdutz Árpádnak a szakmai irányításért, a hasznos tanácsokért és a folyamatos támogatásért.

Köszönettel tartozom Vécsei László Professzor Úrnak és Klivényi Péter Professzor Úrnak, hogy lehetőséget biztosítottak, hogy a kutatásaimat a klinikán végezhessem, valamint, hogy hasznos tanácsokkal láttak el a munkám során.

Külön köszönettel illeti közvetlen munkatársaimat Dr. Bohár Zsuzsannát, Dr. Fejes-Szabó Annamáriát és Nagy-Grócz Gábort, akikkel együtt végeztük a kísérleteket, és akikkel együtt tapasztaltuk meg a tudományos kutatás kihívásait.

Szeretném megköszönni a rengeteg segítséget Vékonyné Széll Valériának, és Lukács Erzsébetnek, akiktől megtanulhattam a laboratóriumi munka alapvető szabályait és a labor munkában nyújtott segítségükért.

Hálás vagyok családomnak a kitartó támogatásért és azért, hogy hittek bennem.

Szeretném kifejezni külön hálámat a barátaimnak, főként Polyák Helgának és Cseh Edinának, akik mindig a segítségemre voltak.