

FEJFÁJÁS HEADACHE

Tajti János¹, Szok Délia², Vécsei László³

¹az MTA doktora, egyetemi tanár, Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar Neurológiai Klinika, Szeged
tajti.janos@med.u-szeged.hu

²med. habil., egyetemi docens, Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar Neurológiai Klinika, Szeged
szok.delia@med.u-szeged.hu

³az MTA rendes tagja, egyetemi tanár,
Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar Neurológiai Klinika, Szeged
ELKH–SZTE Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged
vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

A fejfájásbetegségek gyakoriak, az életminőséget jelentősen rontják, az egészségkárosodásban eltöltött éveket megnövelik, és mindezek alapján jelentős terhet rónak a társadalomra. Kihívást jelentenek a pácienseket ellátó egészségügyi személyzet számára is. Ezt a munkát segítik a szakmai szervezetek, a klasszifikációs és diagnosztikus kritériumok rendszere. Az elsődleges fejfájásbetegségek közül a migrénnel kapcsolatos kiemelkedő nemzetközi és hazai kutatási eredmények kerülnek ismertetésre.

ABSTRACT

Headache disorders are common, influencing the quality of life, and the years of disability of the patients, and it has high socioeconomic impact. They present a challenge for the health care professionals. The international and national medical societies, and the system of the classification and diagnostic criteria of headache disorders serve the management of the patients. The outstanding results of the migraine research will be discussed in the main text.

Kulcsszavak: fejfájás, klasszifikáció, migrén, szakmai szervezetek

Keywords: headache, classification, migraine, professional societies

A fejfájás azon tíz leggyakoribb panasz közé tartozik, amely miatt a páciens családorvosát felkeresi. A fejfájások igen változatos klinikai tüneteinek világában a Nemzetközi Fejfájás Társaság (*International Headache Society*) tett rendet, amikor megalkotta a fejfájásbetegségek csoportosítását és diagnosztikus kritériumait.

Ez a strukturált szempontrendszer képezi alapját a modern fejfájás-diagnosztikának és -terápiának.

Jelen összefoglalóban bemutatjuk a szakmaspecifikus nemzetközi és hazai szervezetek felépítését, a fejfájásbetegségek világszerte alkalmazott klasszifikációját, valamint fontossága miatt a migrén kórfolyamatának nemzetközi és hazai kutatásainak vonulatait.

SZAKMAI SZERVEZETEK: FELÉPÍTÉSE, TEVÉKENYSÉGE

Nemzetközi szervezetek

Az első nemzeti fejfájás szervezet Észak-Amerikában született (*The American Association for the Study of Headache*) 1959-ben, amely évenként szervezi kongresszusait, és 1961-től adja ki a világon az első, fejfájással foglalkozó szakmaspecifikus folyóiratot, *Headache* címmel.

A skandináv országok követték az amerikai példát, és 1968-ban létrehozták a *Scandinavian Migraine Societyt*, melynek kiadványa lett a *Proceedings of the Annual Meetings of the Scandinavian Migraine Society*. Az első Skandinávián kívüli fórum, amelyen felmerült, hogy létre kell hozni egy nemzetközi fejfájás szervezetet a 10. Nemzetközi Neurológiai Kongresszus volt Barcelonában 1973-ban. A skandináv fejfájás-specialisták mellé csatlakoztak a fejfájás iránt érdeklődő olasz neurológusok 1976-ban, majd széles nemzetközi részvétellel 1981-ben megalakult a Nemzetközi Fejfájás Társaság (*International Headache Society*), melynek tudományos folyóirata a *Cephalalgia*, mely fejfájás témában vezető, magas impaktfaktorú folyóirattá fejlődött. Az Európai Fejfájás Társaság (*European Headache Federation*) 1992-ben alakult, első kongresszusát Brémában tartotta.

Hazai szervezetek

Magyarországon az első fejfájás szakambulancia a Budapesti (ma Semmelweis) Orvostudományi Egyetem Neurológiai Klinikáján kezdte meg működését 1976-ban, *prof. dr. Csanda Endre* irányítása mellett *dr. Jelencsik Ilona* és kollégái közreműködésével. A Magyar Ideg- és Elmeorvosok Társaságán belül 1982-ben alakult meg a *Fejfájás Szekció*, amelynek feladata volt a hazai fejfájás ambulanciák kiépítésének megszervezése. Emellett évente szakmai konferenciákat rendezett, melyek szakmai állásfoglalásait a *Fejfájás* című lapban adta közzé. A szekció tagjai magasabb szintre kívánták helyezni munkájukat, ezért 1996-ban megalakult a *Magyar Fejfájás Társaság*, amely a Nemzetközi Fejfájás Társaság (*International Headache Society, IHS*) tagja, és annak útmutatása szerint dolgozik. Az éven-

kénti hazai szakmai kongresszusok továbbképző jellege mellett teret kapnak az alapkutatásban, illetve a klinikumban fejfájással foglalkozó szakemberek munkájuk bemutatására. Ezzel egyidőben megújult a társaság kiadványa, *Cephalalgia Hungarica* néven, amely a kongresszusi összefoglalók mellett lehetőséget biztosít a szakmai irányelvek megjelentetésére is. A Magyar Fejfájás Társaság 2004-ben létrehozta a Jelenszik Ilona Emlékérmét a kiemelkedő munkát végző kollégák számára, míg 2017-ben megalapította a Prof. Csanda Endre Emlékplapot az életmű, munkásság elismerése céljából.

A Magyar Fejfájás Társaság a MOTESZ (*Magyar Orvostársaságok és Egyesületek Szövetsége*), az *International Headache Society* és a *European Headache Federation* tagtársasága.

A társaság céljai és tevékenységei közé tartozik: a fejfájásbetegségekkel foglalkozó felsőfokú végzettséggel rendelkező szakemberek munkájának támogatása és összefogása. A társaság elsődleges feladata a fejfájásbetegségek hatékony, teljes körű ellátásának, kivizsgálásának, gyógykezelésének szakmai és tudományos eszközökkel történő előmozdítása.

A hazai kutatás és betegellátás színvonalának emelése végett létrejött a Fejfájás Regiszter a szegedi Neurológiai Klinika Fejfájás Ambulanciáján, melynek jelenleg folyamatban van az országos kiterjesztése.

KLASSZIFIKÁCIÓ

Nemzetközi osztályozás

A Nemzetközi Fejfájás Társaság először 1988-ban, majd 2004-ben, ezt követően 2013-ban, és végül 2018-ban publikálta a fejfájásbetegségek klasszifikációs és diagnosztikus kritériumrendszerét (*1. táblázat*). Ez képezi az alapját a helyes és korszerű diagnózis felállításának, majd a megfelelő, hatékony terápiának, valamint a „jó orvoslás gyakorlatához” (good clinical practice) alapvető egységes nevezéktannak. A kritériumrendszer fontos eleme egy strukturált betegregiszter kialakításának is.

A beosztás egy részletes, hierarchikus, a fejfájással kapcsolatos megbetegedések gyűjteménye, melyet elfogadott az Egészségügyi Világszervezet (*World Health Organization, WHO*), sőt 1992-ben a Betegségek Nemzetközi Osztályozás 10. kiadásában is alkalmazta.

A rendszerezés alapján a fejfájások három csoportra bonthatóak.

Az első főcsoportba tartoznak az elsődleges fejfájások: migrén, tenziós típusú fejfájás és a trigeminális autonóm kefalalgia. A diagnózis a fejfájás jellege és a kísérő klinikai tünetek alapján állítható fel.

A második főcsoportba tartoznak a másodlagos, azaz tüneti fejfájások, amelyek különböző alapbetegségekhez társulnak: a fej és/vagy nyaki trauma vagy vaszkuláris/nem vaszkuláris (például tumoros) elváltozások következtében létrejövő fájdalmak, valamint egyes anyagok, gyógyszerek vagy azok megvonása miatti, vagy infekció, vagy a homeosztázis zavara következtében kialakuló fejfájások. Fejfájás vagy arcfájdalom létrejöhet a koponya, nyak, szemek, fülek, orr, orrmelléküregek, fogak, száj, vagy egyéb arc vagy nyaki képletek elváltozása, valamint pszichiátriai betegségek következtében.

A harmadik csoportba a neuropátiák és arcfájdalmak, mint az agyidegek fájdalommal léziói és egyéb arcfájdalmak, valamint az egyéb fejfájások kerültek.

1. táblázat. A fejfájásbetegségek nemzetközi csoportosítása (az ICHD-3 alapján)

I. ELSŐDLEGES FEJFÁJÁSOK	
	1. Migrén
	2. Tenziós típusú fejfájás
	3. Trigeminális autonóm kefalalgia
	4. Egyéb primér fejfájásbetegségek
II. MÁSODLAGOS FEJFÁJÁSOK	
	5. Fejfájás fej és/vagy nyaki trauma vagy sérülés következtében
	6. Fejfájás kraniális vagy cervikális vaszkuláris elváltozás következtében
	7. Fejfájás nem vaszkuláris intrakraniális elváltozás következtében
	8. Fejfájás vegyületek vagy azok megvonása következtében
	9. Fejfájás infekció következtében
	10. Fejfájás a homeosztázis zavara következtében
	11. Fejfájás vagy arcfájdalom a koponya, nyak, szemek, fülek, orr, szinuszok, fogak, száj vagy egyéb arc vagy nyaki képletek elváltozása következtében
	12. Fejfájás pszichiátriai betegségek következtében
III. NEUROPÁTIÁK & ARCFÁJDALMAK ÉS EGYÉB FEJFÁJÁSOK	
	13. Az agyidegek fájdalommal léziói és egyéb arcfájdalmak
	14. Egyéb fejfájásbetegségek

(ICHD-3: *International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition, <https://ichd-3.org/>)

Hazai osztályozás

A Magyar Fejfájás Társaság szorgalmazza, hogy a mindennapi betegellátás az IHS kritériumai szerint történjen. Ez alapja a nemzetközi tudományos együttműködésnek, a korszerű betegellátásnak, az evidenciákon alapuló terápiás irányelvek kialakításának.

A fenti célok miatt a Magyar Fejfájás Társaság a kongresszusain külön szekciókat szervezett a fejfájás iránt elkötelezett kollégák ilyen irányú továbbképzésére, és lépéseket tett, hogy az egyetemi, azon belül a neurológiai oktatás kurrikulumba, valamint a rezidensi és a neurológiai szakképzésbe kerüljön be. Ez jelenti a kapcsolatot a fejfájásbetegek nemzetközi szintű egységes ellátásához.

MIGRÉN

A migrén gyakori elsődleges neurovaszkuláris fejfájásbetegség, amely nagy társadalmi-gazdasági teherrel jár. Egészségkárosító hatását tekintve, egy globális felmérés szerint a migrén a második leggyakoribb neurológiai betegség. A migrén életkorhoz illesztett prevalenciája az átlagpopulációban 14,4% (nőkben 18,9%, férfiakban 9,8%).

A migrénes fejfájás szakaszai: prodróma, aura (nem minden esetben), a fejfájásroham és posztdróma. Két fő típusa van, az aura nélküli és az aurával járó forma (2. táblázat).

A migrénes prodróma néhány órától több napig tart, jellemző tünetei a nyaki feszességérzés, fáradtságérzés (fatigue), koncentrációgycngeség, ásítózás, sóvárgás, szomjúságérzet, gyakori vizeletürítés, ödémásodás.

A migrénes aurát jellemzik a teljesen reverzibilis, leggyakrabban vizuális, valamint szenzoros, motoros, agytörzsi vagy retinális neurológiai tünetek, ritkán beszédzavar, melyek fokozatosan (5–60 perc alatt) alakulnak ki, és amelyeket fejfájásroham követ.

A migrénes fejfájásroham diagnosztikus kritériumai közé tartozik a visszatérő féloldali, lüktető, erős fejfájás, melyet gyakran kísér hányinger, hányás, hang-, fény- és szagérzékenység (fonofóbia, fotofóbia és ozmofóbia), a gyakori szédülésérzés, valamint az arcon vagy a hajas fejbőrre lokalizálódó fájdalmas fonákérzés (allodínia). A rutin fizikai aktivitás (úm. lépcsón járás) a migrénesek állapotát rontja. A migrénes roham 4–72 órán át tart.

A posztdromális szakasz során nem fejfájás tünetek, úgymint fáradtságérzés, álmoóságérzés, koncentrációgycngeség jelentkezhetnek egy-két napon át.

Gyakoriságát tekintve epizodikus vagy krónikus formát különböztetünk meg. Ha a fejfájásnapok száma meghaladja havonta a tizenöt napot, és ebből nyolc nap migrénes jellegű, és mindez három egymást követő hónapon keresztül fennáll,

akkor krónikus migrénről beszélünk. A migrén nemi megoszlására jellegzetes, hogy gyermekkorban a fiú-lány arány 1:1, majd serdülőkor után női dominancia alakul ki 3:1 arányban.

2. táblázat. A migrénes fejfájás csoportosítása

ICHD-3 kód	Diagnózis
1.	Migrén
1.1.	Migrén aura nélkül
1.2.	Migrén aurával
1.2.1.	Típusos aura migrénes fejfájással
1.2.1.1.	Típusos aura fejfájással
1.2.1.2.	Típusos aura fejfájás nélkül
1.2.2.	Agytörzsi aurával járó migrén
1.2.3.	Hemiplégiás migrén
1.2.3.1.	Familiáris hemiplégiás migrén
1.2.3.1.1.	1-es típusú familiáris hemiplégiás migrén
1.2.3.1.2.	2-es típusú familiáris hemiplégiás migrén
1.2.3.1.3.	3-as típusú familiáris hemiplégiás migrén
1.2.3.1.4.	Familiáris hemiplégiás migrén más génlókusssal
1.2.3.2.	Sporadikus hemiplégiás migrén
1.2.4.	Retinális migrén
1.3.	Krónikus migrén
1.4.	A migrén komplikációi
1.4.1.	Status migrainosus
1.4.2.	Perzisztáló aura, agyi infarktus nélkül
1.4.3.	Migrénes infarktus
1.4.4.	Migrén (aura) kiváltotta epilepsziás roham
1.5.	Lehetséges migrén
1.5.1.	Lehetséges migrén aura nélkül
1.5.2.	Lehetséges migrén aurával
1.6.	Epizodikus szindrómák, melyek rendszerint előjelei a migrénnek
1.6.1.	Rekurrens gasztrointesztinális zavar
1.6.1.1.	Ciklikus hányás
1.6.1.2.	Abdominális migrén
1.6.2.	Benignus paroxizmális vertigó
1.6.3.	Benignus paroxizmális tortikollisz

(ICHD-3: *International Classification of Headache Disorders*, 3rd edition, <https://ichd-3.org/>)

A migrén patomechanizmusának vizsgálata

Történeti áttekintés

Az intenzív kutatások ellenére a migrén kórfolyamatának pontos feltárása mind a mai napig kihívást jelent a preklinikai és klinikai területen dolgozó kutatóknak, klinikusoknak. Hosszú időn át két alapvetés feszült egymásnak, a vaszkuláris és a neurogén elmélet. A vaszkuláris elmélet első megfogalmazása *Peter Wallwork Latham* (1832–1923) munkásságához fűződik (*On Nervous or Sick-Headache Its Varieties and Treatment*, 1873), aki az erek dilatációjára vezette vissza a migrénes fájdalom okát. Ezzel állt szemben *Edvard Liveing* (1832–1919) elképzelése (*On Megrism, Sick-Headache, and Some Allied Disorders: A Contribution to the Pathology of Nerve-Storms*, 1873), aki a túlfokozott idegi elemek működési zavarát feltételezte. A vaszkuláris tanokat nagymértékben táplálták *Harold Wolff* (1898–1962) eredményei, aki az extrakraniális artériák dilatációját vélte a migrénes fájdalom okának. A modern kori intra- és extrakraniális érkaliber-változásokat szemléltető képalkotó vizsgálatok azonban igazolták, hogy spontán migrénes roham során nem alakul ki az extrakraniális artériák dilatációja és az intrakraniális ereknek is csak igen kisfokú tágulása jön létre. A koponyán belüli fájdalomérzékeny képletek feltérképezése *Bronson S. Ray*, *Harold Wolff*, *Francis L. McNaughton*, *Wilder Penfield* és *Harvey Cushing* nevéhez fűződik, akik megfigyeléseikkel igazolták a trigeminalis rendszer alapvető anatómiai és élettani szerepét. A koponyaűrön belül létrejövő neurogén inflammáció (a perivaszkuláris idegvégződésekből neuropeptidek felszabadulása, vazodilatáció, plazma protein extravazáció, masztocita degranuláció, trombocita aggregáció) felismerése azonban a két elméletet összefűzte. Napjainkban neurovaszkuláris komponensűnek tekintjük az alapvető patofiziológiai folyamatot, melyben a trigemino-vaszkuláris rendszer hyperexcitabilitása, valamint perifériás és centrális szenzitizációja játszsa a fő szerepet a neuropeptidek modulálása mellett.

Nemzetközi kutatások

A migrén patomechanizmusának vezető teóriája a *Michael A. Moskowitz* által 1979-ben megalkotott trigemino-vaszkuláris rendszerrel kapcsolatos. Az elképzelés vázát az a feltételezés adja, miszerint a Gasser-dúcban elhelyezkedő pszeudounipoláris neuronok perifériás és centrális ágai mintegy funkcionális hidat képeznek a cerebrális dura mater, a durális és a kortikális vaszkulátúra, valamint az agytörzsi másodlagos átkapcsoló nociceptív neuronok között. A rendszer perifériás ágán át történő aktiválódását követően neuropeptidek, elsősorban calcitonin génnel-rokon peptid (CGRP) és hipofízis adenilát-cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) szabadulnak fel a perifériás és centrális idegvégződésekből. Ez utóbbiakat az agytörzsből lévő „migréngenerátorok”, azaz a locus coeruleus, a nucleus raphe magnus és a *periaqueductális* szürkeállomány befolyásolják. Az első kiemelkedő

funkcionális vizsgálatot *Peter Goadsby* és munkatársai végezték, amelynek során megfigyelték, hogy a ganglion trigeminale termokoagulációja (humán mintában) vagy elektromos stimulációja (macskában) megnövekedett CGRP-koncentrációt eredményezett az extrakraniális vénás kiáramlásban. *Lars Edvinsson* és munkacsoportjának kiemelkedő, napjainkig meghatározó megfigyelése volt, hogy migrénes roham során a véna juguláris externából nyert vérplazmában a CGRP jelentősen megemelkedett mint a trigeminális rendszer izgalmának markere, míg a szimpatikus és paraszimpatikus rendszer neuropeptidjeinek koncentrációja nem változott. A későbbiekben kettősvak vizsgálatokkal igazolták, hogy intravénásan adott CGRP késleltetett, migrénszerű fejfájást váltott ki migrénes betegekben. A cerebrális kortex egyik különleges tulajdonsága a lassan tovaterjedő neuronális és gliális depolarizációs hullám, a „cortical spreading depression” (CSD). A feltételezések szerint a CSD képes aktiválni a trigemino-vaszkuláris rendszert a perifériás ágon keresztül. A felszabaduló CGRP által kiváltott perifériás (cerebrális dura mater, durális vaszkulátóra) szenzitizáció a klinikumban magyarázatát adhatja a fejfájás lüktető jellegének és annak a jelenségnek, hogy a migrénes roszszullét során a fizikai aktivitás a fájdalmat fokozza. A centrális szenzitizáció (agytorzsi másodlagos átkapcsoló nociceptív neuronok, talamusz) tükrözi a migrénes roham során létrejövő kefalikus és extrakefalikus allodínia jelenségét. Modern képalkotó vizsgálatokkal (pozitronemissziós tomográfia, PET és funkcionális mágnesesrezonanciás-képalkotás, fMRI) igazolták migrénes betegekben a *poszterolaterális hipotalamusz* régió aktivitását, mely kapcsolatba hozható a prodromális tünetek kialakulásával. Továbbá, a rohamban kifejezetten megnövekedett hipotalamuszaktivitást mutattak, mely a hipotalamusz és a ponsz kapcsolatát is felvetette az interiktális hipotalamusz és nukleusz kaudális trigeminális kapcsolat mellett. Sikerült meghatározni migrénes roham során a hányinger, hányás anatómiai struktúráinak aktivitását mint a rostralis-dorsalis medulla (nucleus tractus solitarii-NTS, nervus vagus dorsalis motoros magcsoportja, nucleus ambiguus). A *nervus vagus dorsalis* motoros magja irányítja az *özofageális sphincter* és a gyomorfundus relaxációját a hányást megelőzően. A PAG (periaqueductal gray matter, periaqueductális szürkeállomány) szabályozza a nucleus ambiguus működését. A nucleus ambiguus a hányás során a légzési funkciókat szabályozza. Az NTS afferens és efferens szintű kapcsolatban áll a hipotalamusszal (paraventriculáris magcsoport). A hipotalamusz (*paraventriculáris* és *dorzomediális* magcsoport) szabályozza az area postrema működését. A prodromában elkezdődő, majd a fejfájás szakaszában egyre erősödő hányinger kialakulásának hátterében feltételeznek egy funkcionális kapcsolatot az NTS és a trigemino-vaszkuláris rendszer között. A migrénes betegek 45%-a a fájdalommentes szakaszban is fényérzékenységről számol be, míg roham alatt a páciensek 90%-a panasolja ezt. Vizsgálatok szerint a migrénesekben az occipitális kortexben fényinger hatására az aktivizált terület nagysága jobban nőtt, mint a kontrollszemélyekben. Aurával

járó migrénben az elsődleges látókéregben és a corpus geniculatum lateralé-ban nagyobb mértékű az aktivitás, mint az aura nélküli migrénesekben. A migrénes roham során a betegek 25–43%-a szagérzékenységről számol be. A páciensek fele panaszolja, hogy egyes szagingerek (például: cigaretta, parfüm) rohamot képesek provokálni. Spontán migrénes, nem kezelt roham során a kezdetektől hat órán belül alkalmazott szaginger (rózsaillat), fMRI-vizsgálattal az amigdalában, az inzulában és a ponsz (híd) rostrális régiójában aktivitást mutatott. A rostrális ponsz aktivitás („migréngenerátor”) felvetette az aktivált olfaktoros és a trigemino-vaszkuláris rendszer kapcsolatát.

Hazai kutatások

A hazai migrénkutatások elsősorban a trigemino-vaszkuláris rendszer elmélete köré csoportosultak, melyeket részben állatkísérletekkel, részben humán mintákon (posztmortem szövetek, emberi testnedvek) és képalkotó vizsgálatokkal végeztek. Ezen vizsgálatok Magyarországon és vezető európai intézetekkel kooperációban történtek.

A humán trigeminális ganglion morfológiai vizsgálatai meghatározták a neuropeptidok és receptoraik megoszlását mind a neuronokban, mind a szatellita gliasejtekben. Ezen vizsgálatok később strukturális alapjait jelentették a jelenlegi modern migrénterápiának (kis molekulású CGRP-receptor antagonistákgépántok, valamint humán és teljesen humanizált, a vér-agy gáton át nem jutó CGRP-re ható monoklonális ellenanyagok) (Tajti et al., 1999). Bizonyították, hogy patkányban a fremanezumab csökkentette a durális CGRP-felszabadulást és a meningeális vérátáramlást. Sor került továbbá a migréngenerátorokban a neuropeptidok megoszlásának feltérképezésére is (Tajti et al., 2001). Klinikai vizsgálatok bizonyították, hogy a sumatriptan kiváltotta migrénes fájdalom mérséklődésével párhuzamosan csökkent a vérplazmában a CGRP koncentrációja (Juhász et al., 2005). A humán kraniocervikális ganglionok finom lokalizációs vizsgálatai során felmerült a szenzoros rendszer dominanciája a paraszimpatikus ganglionokon (Csáti et al., 2012). Érdekes megfigyelés volt, hogy egy másik neuropeptid, a nociceptin plazmakoncentrációja az aura nélküli migrénes betegekben fájdalommentes periódusban alacsonyabb volt, mint a kontrollszemélyekben (Ertsey et al., 2005). A trigemino-vaszkuláris rendszer vaszkuláris ágának preklinikai vizsgálata azt mutatta, hogy az endotelinnek szerepe lehet az értónus szabályozásában mind kiskrágcsálókban, mind humán agyi erekben (Szok et al., 2001).

A triptofán metabolikus terméke a kinurénsav, mely egyike az igen ritka endogén N-metil-D-aszpartát (NMDA) receptor antagonistáknak. Számos preklinikai vizsgálat igazolta a kinureninrendszer szerepét a trigeminális rendszer szenzitivitási zónájában (Vécsei et al., 2013; Knyihár-Csillik et al., 2004). A trigeminális perifériás durális beidegzésének kémiai stimulációja inflammációt eredményez a

trigemino-vaszkuláris rendszerben, mely befolyásolható kinureninanalógokkal (Lukács et al., 2016). A későbbiekben humán vizsgálatok megerősítették a kinureninrendszer jelentőségét a migrén patomechanizmusában.

Kisrágcsálókban a trigemino-vaszkuláris rendszer kémiai és elektromos stimulációja igazolta a PACAP szerepét mint a CGRP mellett a másik migrénspecifikus peptidét. Ezen gondolatkörben kerültek vizsgálatra fejfájásrohamban és rohammentes periódusban migrénes betegek kubitális vénás plazmamintái, melyek azt igazolták, hogy az iktális szakaszban a PACAP szintje a CGRP-hez hasonlóan megnövekszik (Tuka et al., 2013; Vécsei et al., 2014). A *Nature Reviews Neurology* ezt a megfigyelést mint ebben a témában kiemelkedő tudományos eredményt ajánlotta az olvasói figyelembe. Állatkísérletes vizsgálat igazolta, hogy a kinureninrendszer képes befolyásolni a PACAP aktivitását a trigemino-vaszkuláris rendszerben stimulált körülmények között (Körtési et al., 2018). Humán modern képalkotó vizsgálatokkal felvetették a neurokémiai és képalkotó markerek közötti kapcsolatot a PACAP viszonyában (Veréb et al., 2018).

A migrén serdülőkor utáni női dominancia eltolódásának lehetséges magyarázatául szolgálhat az ösztrogén moduláló szerepe a nukleusz kaudális trigeminálisban kisrágcsálókban (Párdutz et al., 2007). Validálásra került a mindennapi klinikai gyakorlatot nagymértékben segítő, a migrénes betegek életminőségét felmérő fejfájás-specifikus kérdőív (Manhalter et al., 2012).

Agyi fehérállományi mikrostrukturális változásokat sikerült kimutatni aura nélküli és aurás migrénes páciensekben (Szabó et al., 2012; Faragó et al., 2019). A migrénhez kapcsolt agyi fehérállományi mágneses rezonanciás (MR) hiperintenzitások hosszú távú követése progressziót mutatott (Erdélyi-Bótor et al., 2015). Nemi különbségeket észleltek az agytörzsi PAG-konnektivitásban migrénes páciensekben (Gecse et al., 2021). A migrénes betegek vérelemeinek metabolikus és transzkripciós analízise új lehetőséget tárt fel a migrén patomechanizmusának pontosabb megismeréséhez (Aczél et al., 2021).

ÖSSZEĞZÉS

Szakmaspecifikus szervezetek globálisan és regionális szinten is kidolgozták a fejfájás kórképek oki feltárásában és a betegek terápiájában közreműködő kutatók és klinikusok együtt gondolkodásának szabályozását, ez hazánkban Magyar Fejfájás Társaság néven 1996 óta működik. A fejfájásbetegségben szenvedő páciensek bizonyítékokon alapuló ellátásához alapvetően szükséges a klasszifikáció és a diagnosztikus kritériumok ismerete és megfelelő alkalmazása. A Nemzetközi Fejfájás Társaság kidolgozta és több ízben revideálta a modern kori követelményeknek megfelelően. A Magyar Fejfájás Társaság koordinálja a fejfájás centrumokban folyó gyógyító munkát a nemzetközi szakmai irányelvek alapján.

A számos fejfájásforma közül az elsődleges csoportba tartozó migrén, az előfordulási gyakorisága, a társadalmi-gazdasági körülményeket befolyásoló és a betegek életminőségét megszabó jellegzetességei miatt került kiemelésre. Annak ellenére, hogy a kóroki folyamatok nem teljes mértékben tisztázottak, az elmúlt negyven évben vezető hipotézis volt a trigemino-vaszkuláris rendszer, amelynek meghatározó szerepére számos preklinikai és klinikai bizonyíték született. Az elvégzett munka eredményességét tükrözi, hogy a *Lundbeck Foundation* 2021-ben a *Brain Prize*-t vezető migrénkutatóknak ítélte (*Lars Edvinsson, Michael Moskowitz, Jes Olesen és Peter Goadsby*). A hazai kutatások ezen gondolat köré csoportosultak, és számos önálló és együttműködésen alapuló eredmény született. A jövőbeni feladataink közé tartozik a fejfájás-specifikus szakmai regiszter mellett a betegszervezet létrehozása és az újonnan kifejlesztett hatékony terápia lehetőségek mindennapi alkalmazása. Fontos cél a genetikai háttér teljes körű feltárása, és a könnyen elérhető és jól prediktáló biomarkerek (genetikai, biokémiai és képalkotó) meghatározása. Ezek együttesen szolgálják az egyénre szabott orvoslás alapjait.

IRODALOM

- Aczél T. – Körtési T. – Kun J. et al. (2021): Identification of Disease- and Headache-Specific Mediators and Pathways in Migraine Using Blood Transcriptomic and Metabolomic Analysis. *The Journal of Headache and Pain*, 22, 1, 117. DOI: 10.1186/s10194-021-01285-9, <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s10194-021-01285-9.pdf>
- Csáti A. – Tajti J. – Tuka B. et al. (2012): Calcitonin Gene-Related Peptide and Its Receptor Components in the Human Sphenopalatine Ganglion – Interaction with the Sensory System. *Brain Research*, 1435, 29–39. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.11.058, <https://tinyurl.com/4x28f637>
- Erdélyi-Bótor S. – Aradi M. – Kamson, D. O. et al. (2015): Changes of Migraine-Related White Matter Hyperintensities after 3 Years: A Longitudinal MRI Study. *Headache*, 55, 55–70. DOI: 10.1111/head.12459, <http://real.mtak.hu/22530/>
- Ertsey C. – Hantos M. – Bozsik G. et al. (2005): Plasma Nociceptin Levels Are Reduced in Migraine without Aura. *Cephalalgia*, 25, 261–266. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2004.00849.x
- Faragó P. – Tóth E. – Kocsis K. et al. (2019): Altered Resting State Functional Activity and Microstructure of the White Matter in Migraine with Aura. *Frontiers in Neurology*, 10, 1039. DOI: 10.3389/fneur.2019.01039, <https://publicatio.bibl.u-szeged.hu/17937/>
- Gecse K. – Baksa D. – Dobos D. et al. (2021): Sex Differences of Periaqueductal Grey Matter Functional Connectivity in Migraine. *Frontiers in Pain Research (Lausanne)*, 2, 767162. DOI: 10.3389/fpain.2021.767162, <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpain.2021.767162/full>
- Juhász G. – Zsombok T. – Jakab B. et al. (2005): Sumatriptan Causes Parallel Decrease in Plasma Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Concentration and Migraine Headache during Nitroglycerin Induced Migraine Attack. *Cephalalgia*, 25, 3, 179–183. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2005.00836.x, <http://real.mtak.hu/78049/>
- Knyihár-Csillik E. – Chadaide, Z. – Okuno, E. et al. (2004): Kynurenine Aminotransferase in the Supratentorial Dura Mater of the Rat: Effect of Stimulation of the Trigeminal Ganglion. *Experimental Neurology*, 186, 242–247. DOI: 10.1016/j.expneurol.2003.12.001, <https://tinyurl.com/5jkvvn4>

- Körtési T. – Tuka B. – Tajti J. et al. (2018): Kynurenic Acid Inhibits the Electrical Stimulation Induced Elevated Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Expression in the TNC. *Frontiers in Neurology*, 8, 745. DOI: 10.3389/fneur.2017.00745, <https://publicatio.bibl.u-szeged.hu/13686/>
- Lukács M. – Warfvinge, K. – Kruse, L. S. et al. (2016): Kyna Analogue SZR72 Modifies CFA-Induced Dural Inflammation-Regarding Expression of pERK1/2 and IL-1 β in the Rat Trigeminal Ganglion. *The Journal of Headache Pain*, 17, 1, 64. DOI: 10.1186/s10194-016-0654-5, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4932003/>
- Manhalter N. – Bozsik G. – Palásti A. et al. (2012): The Validation of a New Comprehensive Headache-Specific Quality of Life Questionnaire. *Cephalalgia*, 32, 668–682. DOI: 10.1177/0333102412447702, <https://repo.lib.semmelweis.hu/handle/123456789/956>
- Párdutz A. – Hoyk Z. – Varga H. et al. (2007): Oestrogen-Modulated Increase of Calmodulin-Dependent Protein Kinase II (CamKII) in Rat Spinal Trigeminal Nucleus after Systemic Nitroglycerin. *Cephalalgia*, 27, 46–53. DOI: 10.1111/j.1468-2982.2006.01244.x
- Szabó N. – Kincses Z. T. – Párdutz Á. et al. (2012): White Matter Microstructural Alterations in Migraine: A Diffusion-Weighted MRI Study. *Pain*, 153, 651–656. DOI: 10.1016/j.pain.2011.11.029, <https://publicatio.bibl.u-szeged.hu/8632/>
- Szok D. – Hansen-Schwartz, J. – Edvinsson, L. (2001): In Depth Pharmacological Characterization of Endothelin B Receptors in the Rat Middle Cerebral Artery. *Neuroscience Letters*, 314, 69–72. DOI: 10.1016/s0304-3940(01)02293-5
- Tajti J. – Uddman R. – Möller S. et al. (1999): Messenger Molecules and Receptor mRNA in the Human Trigeminal Ganglion. *Journal of the Autonomic Nervous System*, 28, 76, 176–183. DOI: 10.1016/s0165-1838(99)00024-7
- Tajti J. – Uddman, R. – Edvinsson, L. (2001): Neuropeptide Localization in the “Migraine Generator” Region of the Human Brainstem. *Cephalalgia*, 21, 96–101. DOI: 10.1046/j.1468-2982.2001.00140.x
- Tuka B. – Helyes Zs. – Markovics A. et al. (2013): Alterations in PACAP-38-like Immunoreactivity in the Plasma during Ictal and Interictal Periods of Migraine Patients. *Cephalalgia*, 33, 1085–1095. DOI: 10.1177/0333102413483931, https://publicatio.bibl.u-szeged.hu/4027/1/Tuka_postprint.pdf
- Vécsei L. – Szalárdy L. – Fülöp F. et al. (2013): Kynurenines in the CNS: Recent Advances and New Questions. *Nature Reviews Drug Discovery*, 12, 1, 64–82. DOI: 10.1038/nrd3793, <https://www.nature.com/articles/nrd3793>
- Vécsei L. – Tuka B. – Tajti J. (2014): Role of PACAP in Migraine Headaches. *Brain*, 137, Pt 3, 650–651. DOI: 10.1093/brain/awu014, <https://core.ac.uk/download/35346438.pdf>
- Veréb D. – Szabó N. – Tuka B. et al. (2018): Correlation of Neurochemical and Imaging Markers in Migraine: PACAP38 and DTI Measures. *Neurology*, 91, 12, e1166–e1174. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006201