

TERÁPIÁS DÖNTÉSEKET BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK  
SZEREPE PRIMER FEJFÁJÁSOK KEZELÉSÉBEN

Doktori (PhD)-értekezés

Dr. Trauninger Anita

Klinikai Orvostudományok

Klinikai Idegtudományok

Doktori Iskola vezetője: Professzor Dr. Komoly Sámuel

Témavezető: Dr. Pfund Zoltán egyetemi adjunktus

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Neurológiai Klinika

PÉCS  
2010

## Rövidítések jegyzéke

ACE	angiotenzin konvertáló enzim
ATP	adenozil-trifoszfát
Ca	kalcium
CGRP	calcitonin gene related peptide
CRP	C-reactive protein
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery
FVS	fehérvérsejt
H2R	hisztamin (2) receptor
IHS	International Headache Society
IL-1	interleukin 1
INR	international normalized ratio
K	kálium
LDL	low density lipoprotein koleszterin
LC	locus ceruleus
Mg	magnézium
MRI	magnetic resonance imaging
MTHFR	metilén-tetrahidrofolát-reduktáz enzim
Na	nátrium
NKA	neurokinin A
NMDA	N-methyl-d-aspartate
NO	nitrogén monoxid
NSAID	non-szteroid gyulladáscsökkentő gyógyszerek
NRD	nucleus raphe dorsalis
PAG	periaqueductal szürkeállomány
SP	substance P
SUNCT	short-lasting, unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing
RR	relative rizikó
T	Tesla (mágneses térerő)
TSH	thyroid-stimuláló hormon
TCAs	trigemino autonomice cephalalgias
TCT	thrombocyt
TNC	trigeminal nucleus caudalis
TNF- $\alpha$	tumor necrosis factor alpha
tskg	testsúly kilogramm
VAS	visual analog scale
VIP	vasoactive intestinal peptide
VVT	vörösvértest
WMH	white matter hyperintensities

\* A helyesírás ellenőrzése az Orvosi Helyesírási Szótár (Akadémiai Kiadó 1992) segítségével történt

## Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke	2
Tartalomjegyzék	3
1. Bevezetés. A primer fejfájások és a migrén	4
2. Célkitűzések	5
3. Migrénhez társuló fehérállományi károsodások rizikófaktora	6
3.1. Migrén és fehérállományi hyperintensitások, bevezetés	6
3.2. Betegek és módszerek	9
3.2.1. Résztevők és a vizsgálat	9
3.2.2. MRI protokoll	10
3.2.3. Statisztikai elemzés	10
3.3. Eredmények	11
3.4. Megbeszélés	15
3.5. Irodalomjegyzék	18
4. Per os magnézium terheléses teszt migrénes betegek vizsgálatában	24
4.1. Bevezetés	24
4.2. Betegek és módszerek	27
4.2.1. Résztevők	27
4.2.2. Per os Mg terheléses teszt és mintagyűjtés	28
4.2.3. Minták előkészítése, mérés	28
4.2.4. Statisztikai elemzés	29
4.3. Eredmények	29
4.4. Megbeszélés	30
5.5. Irodalomjegyzék	32
5. Sztteroid alkalmazása SUNCT szindróma rövid távú megelőző kezelésében	37
5.1. Bevezetés	37
5.2. Esetismertetések	39
5.2.1. Első beteg	39
5.2.2. Második beteg	40
5.2.3. Harmadik beteg	41
5.3. Megbeszélés	41
5.4. Irodalomjegyzék	44
6. Összefoglaló	48
7. Köszönetnyilvánítás	51
8. Közlemények jegyzéke	52
Függelék	54
1. Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients	
2. Oral magnesium load test in patients with migraine	
3. Methylprednisolone therapy for short-term prevention of SUNCT syndrome	

## 1. Bevezetés. Primer fejfájások és a migrén

A fejfájás az egyik leggyakoribb panasz, mellyel az orvos találkozik. A fejfájás lehet súlyos, életet veszélyeztető betegség tünete, azonban az esetek legnagyobb részében jóindulatú tenziós, vagy migrénes fejfájással találkozunk. A Nemzetközi Fejfájás Társaság (International Headache Society, IHS, 2004) beosztása alapján a fejfájásokat három csoportba osztjuk (1). Az első csoportba tartoznak a primer fejfájások, mint a migrén, tenziós fejfájás, trigeminoautonom és egyéb ritka primer fejfájások. Ezt tekinthetjük a legjelentősebb csoportnak, mivel a fejfájások 87%-a ide sorolható. A szekunder fejfájások közé tartozik a fej, nyak traumát kísérő, vascularis betegségekhez társuló (pl. sinus thrombosis, subarachnoidealis vérzés, stroke), kémiai anyagok vagy megvonásuk által kiváltott, infekcióhoz, homeostasis zavarához, nyak- szem- fül- orr betegségeihez, valamint pszichiátriai zavarokhoz társuló fejfájások, a fejfájások mintegy 10%-a sorolható ide. A harmadik csoportba sorolhatók a ritkábban előforduló cranialis neuralgiák, valamint centrális vagy primer arcfájdalmak.

Felmérések szerint a népesség 47%-a szenved visszatérő fejfájástól, ezen belül a betegek kb. 10%-a migrénes, 38%-ának tenziós fejfájása van, 3%-uk krónikus fejfájásban szenved (2-3).

A fejfájás jelentőségét hajlamosak vagyunk elhanyagolni, hiszen az esetek legnagyobb részében nem tartozik a súlyos betegségek közé, azonban ez nem azt jelenti, hogy nem jelent jelentős gazdasági megterhelést a népesség számára. Nemzetközi adatok (Egyesült Államok, Nagy Britannia) szerint a migrén prevalenciája 12%-nak felel meg, a migrénben szenvedő betegek 70%-a szorul kezelésre a fájdalom időszakában. Ez az esetek többségében nem ambuláns vagy fekvőbeteg ellátást jelent, hiszen a betegek nagyobb része otthonában megfelelő módon tudja alkalmazni a fájdalomcsillapító gyógyszereket, azonban ez idő alatt munkáját nem, vagy nem megfelelő minőségben tudja ellátni. Nemzetközi adatokat Magyarországra vetítve migrén miatt évente 1.4 millió munkanap kieséssel és 2.8 millió nap csökkent hatékonysággal ledolgozott munkanappal kell számolnunk. Európai Unió adatok szerint a neurológiai betegségek közül a migrén jár a legnagyobb, évi 27 milliárd eurós költséggel, ennek nagyobb része indirekt költségként értendő a munkából való kiesés vagy csökkent hatékonysággal végzett munka miatt (2,4).

## 2. Célkitűzések

A dolgozatban a primer fejfájások témakörén belül, három különböző kérdésre kerestünk választ.

Elsőként saját migrénes beteganyagunkon belül vizsgáltuk a koponya MRI vizsgálatokkal kimutatható fehérállományi károsodások előfordulási gyakoriságát, valamint a betegek kórtörténetének, labor vizsgálatainak részletes elemzésével a fehérállományi károsodások kialakulásához vezető rizikófaktorokat.

A második részben migrén és magnézium (Mg) hiány feltételezett kapcsolatát vizsgáltuk. A migrén patogenezisében Mg hiány kóroki szerepére utaltak korábbi tanulmányok. Mivel a Mg főként intracellularisan elhelyezkedő kation, ezáltal a szervezet Mg ellátottságáról egyszerű szérum Mg-szint meghatározás révén nem nyerhető megbízható információ, per os Mg terheléses teszttel vizsgáltuk a teljes test Mg tartalmát migrénes betegek és egészséges önkéntesek csoportjának összehasonlításával.

A harmadik részben a trigeminoautonom fejfájások csoportjába tartozó SUNCT fejfájás esetén, saját betegeink fejfájás periódusainak kezelése során találtunk hatékony rövidtávú megelőző kezelés céljára szolgáló gyógyszeres megoldást.

### 3. Migrénhez társuló fehérállományi károsodások rizikófaktorai

#### 3. 1. Migrén és fehérállományi hyperintensitasok, bevezetés

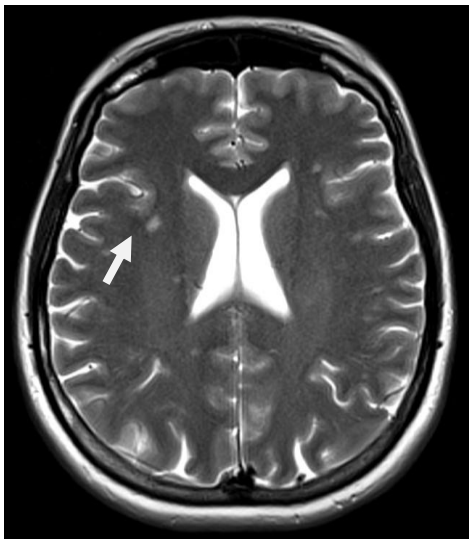
A primer fejfájások közé tartozó migrén definíciója szerint visszatérő, 4-72 órán keresztül tartó fejfájás, mely általában féloldali, lüktető karakterű, közepes vagy súlyos erősségű, a fizikai aktivitás rontja, gyakran hányinger, photo-, phonophobia kíséri. Legjelentősebb formái az IHS klasszifikáció szerint az aura nélküli migrén IHS 1.1, és az aurával társult migrén IHS 1.2, ezen belül is a vizuális aura megjelenése a leggyakoribb.

A migrén iniciálásában, a kísérő tünetek megjelenésében (hányinger, fény és hangérzékenység, paraesthesia) körülírt agytörzsi magcsoportok, „migrén generátor” szerepe tételezhető fel, a funkcionális képalkotó vizsgálatok alapján nucleus raphe dorsalis, nucleus raphe magnus, locus ceruleus, periaqueductalis szürkeállomány aktivitása emelkedett migrén alatt (9). Az aura tünetek alatt a cortical spreading depression (CSD) jelensége figyelhető meg, mely esetében az occipitalis kéreg felől, a kezdeti depolarizációt követően elhúzódó, lassan 2-3 mm/perc sebességgel előrefelé terjedő hiperpolarizáció figyelhető meg, melyet hypoperfusio kísér (5). Ezt követi a fájdalom megjelenése, melyben a meningealis vasculatura nociceptorainak, trigeminovascularis reflexnek van szerepe (6,7). A CSD által provokált hypoperfusio következtében a n. trigeminus perifériás perivascularis ágain keresztül a trigeminus ganglionjában calcitonin gene related peptide (CGRP), substance P (SP), neurokinin-A (NKA) szabadul fel, mely vasodilatációt, plasmaextravasációt, thrombocytá (TCT) aggregációt, neurogen inflammatiót okoz (7). A Gasser-dúc pseudounipolaris neuronjainak centrális ágainak összeköttetésein keresztül izgalomba jönnek nucleus caudatus nervi trigemini (TNC) és a C1, C2 szegmentumok hátsó szarvi idegsejtjei, innen a thalamuson át a somatosensoros kéregbe irányul a fájdalom transmissio, ezáltal válik tudatossá a fájdalom (11). TNC működését befolyásolja az agytörzsi leszálló fájdalommoduláló rendszer részét képező NRD, LC, a nucleus cuneiformisról fMRI vizsgálatokkal bizonyították, hogy annak alatt hypofunkciója észlelhető, mely a leszálló fájdalommoduláló pálya csökkent működéséhez vezet, ezáltal elősegíti a fájdalom kialakulását (10). A TNC sejtjeinek izgalma esetén a trigemino-facialis reflexen részeként aktiválódik a nucleus salivatorius superior, majd a nervus facialis (n. petrosus superficialis major) aktivitálódását követően jelenhetnek meg az esetleges vegetatív kísérő tünetek (6,7,8,9,10,11).

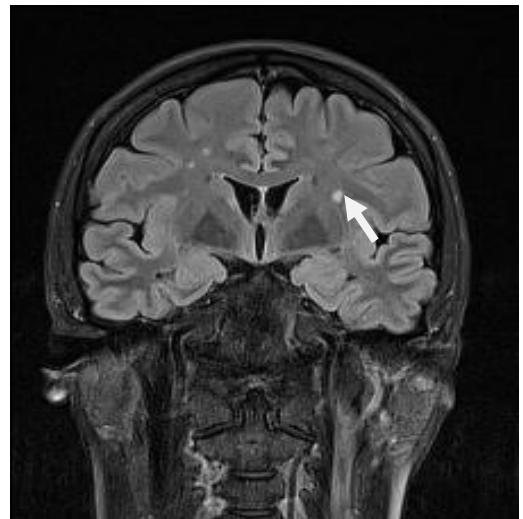
A képalkotó vizsgálatok korszaka óta a migrént nem tekintik olyan benignus betegségnek, mint azt megelőzően. Ismertté vált, hogy a migrén független rizikófaktora a subcorticalis fehérállományi hyperintensitasoknak, a klinikailag néma hátsó skálai infarctusoknak, és az infratentoralis hyperintens laesioknak (12-16). Migrénes betegek esetében a stroke relatív rizikója RR 2.16, ez emelkedik az aurával járó migrénes betegek csoportjában, ahol RR 2.27, és markánsan emelkedik orális anticoncipienst szedő migrénes nőbetegek között RR 8.72 (17). A migrén és stroke kapcsolatán túl, a migrén és coronaria betegségek asszociációja is ismert (18,19), azonban a migrénhez társuló súlyos cerebro-, vagy cardiovascularis szövődmények száma alacsony, nem ismerünk olyan indikátor faktort, amely megmutatná, melyik migrénes betegnél várható kialakulásuk (19).

Az agyi fehérállományi hyperintensitasok gyakori, nem specifikus eltérések a koponya MR vizsgálaton, előfordulnak egészséges emberek körében is, azonban bizonyos betegségekben gyakrabban észleljük ezen elváltozásokat, többek között migrénben, vascularis betegségekben, sclerosis multiplexben, systemas lupus erythematodesban (20). WMH definíciója szerint apró, pontszerű, (kb. 3-7 mm) eltérés a periventricularis, vagy mély fehérállományban, mely a koponya MR vizsgálat T2 súlyozott és FLAIR felvételein hyperintens elváltozásként jelenik meg, míg T1 súlyozott felvételeken nem ábrázolódik (1-2. ábra)(21).

#### Migrénes fehérállományi, subcorticalis hyperintensitások



1. Ábra  
T2 súlyozott MRI felvétel



2. Ábra  
FLAIR felvétel

A migrénes betegeknél négyszer nagyobb eséllyel alakul ki fehérállományi hyperintensitas mint a nem migrénes betegek esetén (22), valamint az aurával járó migrénes betegek között gyakoribb előfordulásuk, mint aura nélküli migrénben (16). A fehérállományi hyperintensitasok rizikója nagyobb nők esetében, valamint a rizikó növekszik a betegség élethosszra vetített időtartamával, valamint rohamok gyakoriságával (16,23). Vizsgálatok alapján úgy tűnik, hogy a fehérállományi károsodások kialakulása nem korrelál az életkorral (24,25).

A migrénes fehérállományi hyperintensitasok klinikai jelentősége nem teljes egészében ismert, pathogenezisére vonatkozóan különböző teóriák léteznek. Ezek között szerepel a roham alatt kialakuló oligaemia, focalis hypoperfusio (15,26), glutamaterg excytotoxicitas (26,27), immunmediált demyelinisatio (28) és mitochondrialis diszfunkció szerepe (29). Több tanulmányban is az érfal, perivascularis tér gyulladásos folyamatainak szerepét feltételezték a WMH kialakulásának hátterében (30-32). Példaként az egyik tanulmányban migrénes betegek szérumában emelkedett CRP szintet mértek, mely szenzitív indikátora a szisztémás gyulladásos folyamatoknak és markere az oxidatív stressznek (30), valamint migrénes betegekben roham alatt és az interictalis periódusban is emelkedett proinflammatoricus cytokin (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) szintek voltak észlelhetők (31,32). Az ismétlődő steril, vascularis inflammatio a cranialis erek endotheljének károsodását okozhatja, mely cranialis microangiopathiahoz, következményes microthrombosishoz vezethet (33,34). Úgy gondolják, hogy a migrén pathogenezisében szereplő cortical spreading depression a vér-agy gát zavarát okozza a matrix metalloproteinase-9 dependens cascade mechanizmuson keresztül, ami végeredményben focalis szöveti károsodáshoz vezet (35). Feltételezik, hogy különböző genetikai faktorok, mint ACE mutációi, MTHFR enzim C677T polymorphismusa, von Willebrand faktor megváltozott aktivitása gyakrabban fordulnak elő migrénes betegek körében, ezáltal fokozhatják az endothel működésének zavarát, ami cerebrovascularis ischaemiahoz vezethet (36,37).

Annak ellenére, hogy a migrénesekben, különösen aurával járó migrénes betegek körében magasabb a cardiovascularis rizikó, mint egészségesekben (38), a vizsgálatok szerint a fehérállományi hyperintensitasok megjelenése független a hagyományos vascularis rizikófaktoroktól, mint a hipertónia, diabetes mellitus, dohányzás, hiperkoleszterinaemia, hyperhomocysteinaemia, patent foramen ovalehoz társuló jobb-bal shunt, valamint az anticoncipiens használat (22,39,40). Migrénes betegek esetében szintén nem találtak antiphospholipid antitesteket (anticardiolipin, lupus anticoagulans), vagy abnormális véralvadási paramétereket (antithrombin-III, protein S, protein C) (41).



Tekintettel a fehérállományi hyperintensitasok magas előfordulási arányára, létrejöttének szerteágazó magyarázataira, célkitűzésünk az volt, hogy a saját migrénes beteganyagunkon vizsgáltuk a WMH megjelenésének gyakoriságát, a rutin klinikai adatok analízise kapcsán kerestük a lehetséges rizikófaktorokat, melyek elkerülésével, vagy megfelelő kezelésével csökkenteni lehetne WMH előfordulását.

### 3. 2. Betegek és módszerek

#### 3.2.1. Résztvevők és a vizsgálat

A vizsgálatban résztvevő betegeket a Pécsi Tudományegyetem Neurológiai Klinikájának Fejfájás Szakambulanciáján vizsgált betegek közül választottuk ki. Valamennyi beteg az IHS (2004) ajánlásának megfelelően került diagnosztizálásra (1). Összességében 186 migrénes beteget vizsgáltunk (141 aura nélküli migrén, 45 aurával járó migrén, életkor tartomány 18-58 év, átlag életkor 36.4 év, SD: 8.9). A koponya MR vizsgálat elvégzését követően a betegeket két csoportba osztottuk, a fehérállományi hyperintensitasokkal (WMH+) rendelkező betegek (n=58, átlag életkor 40.2 év, 54 betegnél supratentorialis hyperintensitas, 4 betegnél cerebellaris hyperintensitas) és a WMH-al nem rendelkező (WMH-) betegek csoportjára (n=128, átlag életkor 39.4 év) (1. Táblázat).

#### 1. Táblázat

A vizsgálatban résztvevő betegek

Betegek	betegszám/ 186	átlagéletkor (év)
aura nélküli migrén	141	
aurával járó migrén	45	
WMH+	58 (31.1%)	40.2
WMH-	128 (68.9%)	39.4

Valamennyi betegnél történt kórelőzmény felvétel, fizikális belgyógyászati és neurológiai vizsgálat, vérnyomásmérés, szérum és vizelet laboratóriumi vizsgálat, koponya MRI vizsgálat. A vizsgálatban történő részvételben egyes belgyógyászati, malignus, fertőző és ideggyógyászati kórképek kizáró kritériumként szerepeltek (2. Táblázat).

## 2. Táblázat Kizárási kritériumok

Diagnosztizált betegségek:	
Belgyógyászati betegségek	hipertónia, szívbetegség, diabetes mellitus, pajzsmirigy betegségek, egyéb endocrin betegségek, obesitas
Malignus betegségek	onkológiai, hematológiai betegségek
Fertőző betegségek	HIV, hepatitis
Idegrendszeri betegségek	sclerosis multiplex, CADASIL

Valamennyi beteg esetében vizsgált paraméterek (3. Táblázat):

## 3. Táblázat Vizsgált változók

1. Migrén	típusa, élethosszra vetített időtartama, roham frekvencia
2. Dohányzás	
3. Oralis anticoncipiens szedés	
4. Laboratóriumi vizsgálatok	szérum koleszterin (4.0-5.6 mmol/l), LDL (0-3.4 mmol/l), húgysav (180-350 $\mu$ mol/l), TSH (0.27-0.42 mU/l), homocystein (5-15 $\mu$ mol/l)
5. WMH+ betegekénél	ANA, ANCA, antiphospholipid antitest, lupus anticoagulans, Borrelia antitest (ELISA és Western blott), szív ultrahang (ECHO)

WMH+ betegek esetében rutinszerűen vizsgáltuk azokat a faktorokat, melyek szintén gyakran, ismert etiológiával subcorticalis fehérállományi hyperintensitások kialakulásához vezetnek. Immunológiai és gyulladásoz betegségek irányában az antinuclearis antitest (ANA), antineutrofil citoplazmaris antitest (ANCA), antiphospholipid és Borrelia antitestek jelenlétét vizsgáltuk, valamint embolizációs mechanizmus miatt echocardiographiás vizsgálat a patent foramen ovale kimutatására készült.

### 3.2.2. MRI protokoll

A koponya MRI vizsgálatokat a 3 Tesla térerejű Siemens Trio Tim (12 channel head coil) berendezésekkel végeztük. Neuroradiológus végezte a vizsgálatok értékelését, aki nem ismerte a diagnózist és a klinikai adatokat. WML alatt a 3 mm-nél nagyobb T2, FLAIR hyperintens, T1 súlyozott vizsgálaton nem ábrázolódó fehérállományi eltéréseket értettük.

### 3.2.3. Statisztikai elemzés

A statisztikai értékelést SPSS 15.0 statisztikai csomaggal végeztük (SPSS Inc. Chicago, IL). Chi-négyzet próbát alkalmaztunk WMH+ és WMH- csoportok közötti összevetéshez a migrén típusa, a betegség időtartama, a roham frekvencia, a nem, a dohányzás, a koleszterin, az LDL és a húgysav szintek esetében. A betegség időtartamának vizsgálatakor betegcsoportokat hoztunk létre melyekben 5 év, 10 év, 15 év, 20 év, 20 év felett

definiáltuk a betegségstörténet. A migrén gyakoriságának vizsgálatakor három csoportot alkottunk 1. ritka (0-1roham/hónap), 2. átlagos (2-7 roham/hónap), 3. gyakori ( $\geq 8$  roham/hónap). Mivel a betegség időtartamát és a rohamfrekvenciát dichotom változóként kezeltük, kontingencia táblázatot készítettünk, valamint Chi-négyzet próbát és Fisher exact tesztet használtunk az értékeléshez. Különböző csoportokon belül (pl. aurával járó vagy aura nélküli migrén csoportban) WMH kialakulásnak rizikóját a betegség időtartamának és frekvenciájának függvényében non parametricus Mann-Whitney teszttel határoztuk meg, ebben az analízisben a betegség időtartama és a roham frekvencia folytonos változóként szerepelt. Végül binaris logisticus regressziót alkalmaztunk a WMH kialakulásában szerepet játszó független változók elemzésénél (homocysteint nem vizsgáltuk az alacsony esetszám miatt). Mivel technikai okok miatt a homocystein szint meghatározást csak 60 beteg esetében volt módunk elvégezni és pajzsmirigy diszfunkcióra utaló TSH eltérést is csak 14 beteg esetében találtunk, az alacsony esetszámra való tekintettel a Fischer exact tesztel történt ezekben a csoportokban az elemzés.

Csoport összehasonlítást az orális anticoncipiens szedés esetében nem lehetett végezni, hiszen a migrénes betegek nagyobb része nő, akiknek kórtörténetében szinte kivétel nélkül életük bizonyos szakaszában szerepelt anticoncipiens szedés. Az elemzés során  $p < 0.05$  értéket tekintettük szignifikánsnak.

### 3. 3. Eredmények

1. Nem találtunk különbséget a fehérállományi hyperintensitasok előfordulási arányában nők és férfiak, valamint aura nélküli és aurával járó migrénes betegcsoportok között (4. Táblázat).

#### 4. Táblázat

Betegek megoszlása

WMH+ betegek	n	százalékos megoszlás
nők	48/ 156	30.7 %
férfiak	10/30	33.3%
aura nélküli migrén	42/141	30.5%
aurával járó migrén	16/45	35.6%

2. A WMH+ betegek száma folyamatosan nőtt a betegség élethosszra vetített időtartamának növekedésével, 20 év betegség időtartamot követően szignifikánsan magasabb volt ( $p=0.007$ ) WML előfordulása, mint 20 év alatti időtartam esetén (5. Táblázat).

## 5. Táblázat

WMH előfordulása a betegség időtartamával kapcsolatban

WMH+ betegek	n	százalékos megoszlás
20 év alatti betegség időtartam	28/120	23.3%
20 év feletti betegség időtartam	30/66	45.6%

A betegség időtartamának vizsgálatakor azt láttuk, hogy a WMH+ betegeknel (aura és aura nélküli betegek egyaránt) hosszabb volt a betegség időtartama, mint a WMH- betegek csoportja esetén. (6. Táblázat)

## 6. Táblázat

Különbségek a WMH+ és WMH- betegcsoportokat összehasonlítva a betegség időtartamának és rohamszámának függvényében az aurával és aura nélküli migrénes betegcsoportokon belül

		Beteg szám	Betegség időtartama	p-érték	Roham gyakoriság	p-érték
			[évek]		[roham/hó]	
Összes beteg	WMH-	128	14.3±8.5	0.004	4.1±3.0	0.017
	WMH+	58	19.9±11.6		5.5±3.6	
Aura nélküli migrén	WMH-	99	14.7±8.7	0.3	4.6±3.1	0.017
	WMH+	42	19.7±11.7		6.2±3.6	
Aurával járó migrén	WMH-	29	13.1±7.9	0.047	2.4±2.4	0.067
	WMH+	16	20.3±11.8		3.5±3.0	

A betegség időtartama és rohamfrekvencia az átlag± 1 SD (standard devatio)- val megadva p érték a Mann-Whitney statisztikai analízissal megadva

3. A havi rohamfrekvencia emelkedésével növekedett a WMH előfordulási gyakorisága, azonban szignifikáns eltérést nem tudunk azonosítani, a kapott eredményt statisztikai tendenciának tekintettük (p=0.08).

## 7. Táblázat

WMH előfordulása a rohamszámmal kapcsolatban

WMH+ betegek	n	százalékos megoszlás
0-1 roham/hó	7/37	18.9%
2-7 roham/hó	36/114	31.5%
>8 roham/hó	15/35	42.9%

Azonban, ha WMH+ csoportot hasonlítottuk össze a roham frekvenciát tekintve WMH csoporttal, szignifikánsan magasabb volt a rohamszám a WMH+ csoportban (6. Táblázat).

Ha a rohamfrekvencia hatását vizsgálatuk WMH+ előfordulására, azt találtuk, hogy az aura nélküli migrénesek között a WMH+ csoportban szignifikánsan magasabb a rohamszám, mint

a WMH- csoportban (6. Táblázat) Az aurával járó migrénes betegcsoportot vizsgálva ugyanezt a tendenciát láttuk, de a különbség nem volt szignifikáns (6. Táblázat).

4. WMH nem fordul elő gyakrabban a dohányos betegek körében.

8. Táblázat

WMH és a dohányzás kapcsolata

WMH+ betegek	n	százalékos megoszlás
dohányzó	18/52	34.6%
nem dohányzó	40/134	29.8%

Azonban a dohányzás szignifikánsan emeli a rohamfrekvenciát ( $p=0.001$ )

9. Táblázat

Dohányzás és a rohamszám

rohamszám	n	százalékos megoszlás
< 5 roham/hó		
nem dohányzó	87/134	64.9%
dohányzó	47/134	35%
>5 roham/hó		
nem dohányzó	20/52	38.4%
dohányzó	32/52	61.5%

5. Szignifikáns kapcsolatot találtunk a magas szérumban homocystein szint és WMH előfordulása között, 60 betegből, 9 esetében volt emelkedett a homocystein szint ( $p=0.009$ ), mindegyik betegben fehérállományi jelzavar volt detektálható.

6. Szubklinikus hypo- ( $n=8$ ), vagy hyperthyreosist ( $n=6$ ) észleltünk 14 betegnél ( $14/186=7.5\%$ ). Ezen betegek közül 8 beteg esetében WMH-t lehetett észlelni. Statisztikai elemzés szerint a szubklinikus pajzsmirigy diszfunkció szignifikánsan gyakrabban fordul elő a WMH+, mint a WMH- betegek körében ( $p=0.038$ ).

7. Annak ellenére, hogy nem találtunk szignifikáns eltérést migrénesekben WMH rizikójának növekedésére emelkedett szérumban koleszterin, LDL ( $p=0.06$ ) és húgysav ( $p=0.07$ ) szint kapcsán, elmondhatjuk, hogy a WMH+ csoportban gyakrabban volt emelkedett a koleszterin, LDL és húgysav szintje, mint WMH- csoportban (10. Táblázat).

10. Táblázat

WMH és a koleszterin szint kapcsolata

	WMH+		WMH-	
	(n)	(%)	(n)	(%)
emelkedett koleszterin és LDL szint	18/41	43.9%	40/145	27.5%
emelkedett húgysav szint	7/15	46.6%	51/171	29.8%

8. Ha az összes változó hatását vizsgáltuk együttesen mely WMH kialakulásához vezethet, összességében csak két predictor faktor volt azonosítható, a betegség időtartama ( $p < 0.01$ ) és a rohamszám ( $p < 0.049$ ). (11. Táblázat) Egyéb változókkal kapcsolatban nem lehetett szignifikáns összefüggést kimutatni ( $p > 0.1$ ) (11. Táblázat).

11. Táblázat

Binaris logisztikus regressziós analízis eredményei WMH tekintetében

	Vizsgált változók	p-érték	OR	OR 95% CI-a	
				alsó	felső
step 1	betegség időtartam	0.090	1.046	0.993	1.103
	roham frekvencia	0.018	1.164	1.026	1.321
	kor	0.913	0.997	0.947	1.049
	nem	0.865	1.087	0.414	2.855
	dohányzás	0.249	0.584	0.234	1.457
	pajzsmirigy funkció	0.289	0.637	0.277	1.465
	koleszterin	0.135	0.498	0.200	1.242
step 7	húgysav	0.447	0.515	0.093	2.849
	betegség időtartam	0.005	1.051	1.015	1.089
	roham frekvencia	0.017	1.153	1.026	1.295

A táblázatban láthatók a p-értékek, az odds ratio (OR), és a változók OR-ának 95%-os fiducia intervallum (CI) értékei (step1), valamint a szignifikánsnak bizonyult változók (step7)

9. WMH+ betegeink között emelkedett antiphospholipid antitest szintet 1 betegnél észleltünk, patent foramen ovalehoz társuló jobb-bal shunt 2 betegnél fordult elő (aurával járó migrénben szenvedtek és WMH+), pozitív Lyme szerológiai vizsgálat nem volt.

### 3. 4. Megbeszélés

Tanulmányunkban migrénes betegek körében vizsgáltuk a fehérállományi károsodások lehetséges rizikófaktorait, áttekintve a betegek kórtörténetét és laboratóriumi vizsgálatait. Szignifikánsan gyakrabban fordult elő WMH a migrénes betegek körében a betegség időtartamának növekedésével (20 év feletti betegség tartam esetén), valamint a roham frekvencia emelkedésével. Szintén szignifikáns eltérést észleltünk WMH előfordulásának tekintetében azon betegek körében, akiknél pajzsmirigy diszfunkció és emelkedett homocystein szint volt észlelhető, azonban a koleszterin és húgysav szint emelkedés esetén nem volt szignifikánsan emelkedett a WMH előfordulása, bár statisztikai tendenciát feltételezhetünk. Nem találtunk szignifikáns különbséget WMH előfordulásában aurás vagy aura nélküli migrénes betegek között. Az esetek döntő részében a fehérállományi károsodások supratentorialisan fordultak elő. Eredményeinket összevetve a témában készült egyéb tanulmányokkal, észlelhetők eltérések, ennek hátterében az eltérő beteg beválasztás és az eltérő mintaméretek együttes hatása állhat.

A fehérállományi hyperintensitasok és a betegség időtartamának hossza, valamint rohamfrekvencia közötti kapcsolat nem tűnik meglepőnek, ha figyelembe vesszük a migrén patofiziológiáját (42). Migrénes roham alatt különböző módszerekkel intracranialis hemodinamikai változások, lokális gyulladásos folyamatok, excessive neuronális aktiváció és excitotoxicitás észlelhetőek, melyek szöveti károsodáshoz vezetnek (42). Annak ellenére, hogy az agy egészét tekintve léteznek regionális különbségek és predilectios helyek a szöveti károsodás kialakulására, a migrén az egész agyállományt érinti (23,43,44). Korábbi vizsgálatok alapján az feltételezhető, hogy különböző rizikófaktorok állhatnak a WMH kialakulás hátterében. A rizikó függ a fejfájás betegség időtartamától, a roham frekvenciától, de a roham időtartama, a migrén típusa, és a co-morbid betegségek szintén hatással lehetnek rá (16,23). A co-morbid állapotok főként a jól ismert stroke rizikófaktoroknak felelnek meg, melyek direkt (endothel diszfunkció, embolisatio, thrombophylia) vagy indirekt (dohányzás) mechanizmussal szöveti károsodáshoz vezetnek (36,37,45-54). Vizsgálatunkban dohányos betegek körében ugyan nem volt szignifikánsan magasabb a fehérállományi hyperintensitasok előfordulása, azonban a dohányzás mellett megemelkedik a rohamfrekvencia, ezáltal a dohányzás indirekt módon mégis meg tudja emelni a fehérállományi hyperintensitasok kialakulásának rizikóját. Ez a következtetés egyezik a korábbi tanulmányok során leírt eredményekkel, ahol dohányosok között a fejfájások gyakoriságának emelkedését írták le nem dohányzókkal történő összehasonlítás során (45,46).

A plazma homocystein szintje különböző tényezők függvénye, befolyásolják a genetikai eltérések (MTHFR C677 T mutáció), nutritív (folsav, B6 és B12-vitamin) és szerzett faktorok (dohányzás, vesebetegségek, malignitas, gyulladásos állapotok) (47). Ismert, hogy az endothelialis aszimmetrikus dimethylarginine (ADMA) szint is emelkedett magas homocystein szint esetében (48). Valamint az asszimmetrikus dimethylarginine koncentráció emelkedik a natív vagy oxidált LDL-koleszterin szint emelkedésével (49), viszont az HDL-koleszterin szint fordítottan arányos a homocystein szinttel (50). A tanulmányban nem vizsgáltuk, milyen faktor vezet az emelkedett homocystein szinthez, csak az emelkedett értéket detektáltuk. Figyelmen kívül hagyva, hogy milyen faktor vezet az emelkedett homocystein szint kialakulásához, a magas homocystein koncentráció emelkedése ischaemias stroke független rizikófaktoraként jöhet szóba (51), mivel az endothel sérüléséhez és az alvadási tulajdonságok megváltozásához vezet (52,53), azonban az hogy a gyakran előforduló, enyhén emelkedett homocystein szint valódi stroke rizikófaktornak tekinthető-e, nem egyértelmű. Migrénes betegek vizsgálata kapcsán azt találták, hogy gyakoribb a MTHFR C677T (homozigóta) mutáció, mint a normál populációban, ez emelkedett homocystein szinthez vezet, melynek ismert a szerepe az endothel diszfunkció kialakulásában, ezáltal feltételezhető szerepe WMH kialakulásában (36).

Annak ellenére, hogy betegek között néhány esetben volt szubklinikus pajzsmirigy diszfunkció, a betegek majdnem felében találtunk fehérállományi laesiot. A szubklinikus pajzsmirigy diszfunkció WMH rizikófaktor lehet, azonban jelenleg nincsen egyértelmű bizonyíték erre. Korábban egy nagy populáción alapuló, keresztmetszeti vizsgálatban alacsonyabb TSH szintet találtak fejfájós, főként migrénes betegek csoportjában a nem fejfájós betegekkel történt összehasonlításban (54). Ismert, hogy az endokrin funkciók, beleértve plazma TSH szintet megváltoznak krónikus fejfájós, gyakori fájdalomcsillapítót szedő betegek körében (55), szignifikáns korrelációt találtak a betegség időtartama és a megváltozott hormonális status között (55). Hyperthyreosis kapcsán gyakori a pitvarfibrilláció, ezáltal megnövekszik a cardioemboliás betegségek kockázata, valamint hypercoagulabilitáshoz vezet (56). A hypothyreosis szintén stroke rizikófaktoraként tekinthető, hiszen a megváltozott anyagcsere miatt megemelkedik a koleszterin és LDL koleszterin, homocystein, CRP koncentrációja, intra és extracellularis oedema, hypertonia alakulhat ki, mind elősegítve az atherosclerosis folyamatát (56). A szubklinikai pajzsmirigy diszfunkció és migrénes WMH vonatkozásában ez idáig nincs publikált adat mellyel eredményünket összehasonlíhattuk volna.



Az emelkedett plazma vérszír és szabad zsírsav vonatkozásában is ismert tanulmány, melyben a migrén trigger faktoraként tekintik (57). Hiperkoleszterinemia, dyslipidemia migrénes betegeknél érfa károsodáshoz, az endothel permeabilitásának növekedéséhez vezet, mivel lipoprotein lerakódás jelenik meg az endothelben, LDL-tartalmú plazmasejtek rakódnak le a plakkokban, melyek környezetében gyulladási folyamatok indulnak meg (58). Az atheroscleroticus plakkban található koleszterin kristályok microembolisatio útján a központi idegrendszerbe kerülve szintén gyulladási választ alakíthatnak ki microglia és astrocyta aktiváció útján (59). A hyperlipoproteinaemia lehet familiáris eredetű, azonban bizonyos betegségek és gyógyszerek is állhatnak a szekunder hyperlipoproteinaemia hátterében, mint hypothyreosis vagy orális aniconcipiens szedés (60). Epidemiológiai adatokból arra lehet következtetni, hogy az emelkedett húgysav szint növeli a cardiovascularis események rizikóját, valamint stroke és néma agyi infarctusok előfordulását (61). Valószínűsíthető, hogy a krónikusan emelkedett húgysav szint káros hatást fejt ki a thrombocyták, simaizom és endothel funkcióira (62), ugyanakkor az emelkedett húgysav szint antioxidáns hatása révén a periictalis periódusban neuroprotectív szerepet tölthet be (63).

Célkitűzésünkben szerepelt, hogy migrénes betegeink részletes vizsgálata során megpróbáljuk azonosítani a fehérállományi hyperintensitások rizikófaktorait. Vizsgálatunk is megerősíti a korábbi tanulmányok eredményeit, miszerint a migrénhez társuló fehérállományi hyperintensitások kialakulásához több, különböző faktor vezet. Ezek között a roham során kialakuló intracerebrális változások, érfa károsodás, szöveti gyulladást okozó direkt és indirekt faktorok, co-morbid betegségek találhatóak. Véleményünk szerint a migrén és fehérállományi laesiók patofiziológiájának megértése, a megfelelő migrén roham és profilaxis gyógyszeres terápia, a vascularis rizikófaktorok diagnosztizálása és megfelelő kontrollja és kezelése esetén lehet esélyünk csökkenteni a fehérállományi hyperintensitások kialakulását. Annak megítélésére, hogy ez a komplex terápiás megközelítés valóban meg tudja-e akadályozni a fehérállományi hyperintensitások kialakulását, vagy progresszióját, későbbi tanulmányok hivatottak.

## Köszönetnyilvánítás

A vizsgálat elvégzésére az EEA/ Norwegian Financial Mechanism HU, 0114 „Menteni a menthetőt” – nagy térerejű mágneses képalkotó vizsgálatok alkalmazása- elnevezési program keretében volt lehetőségünk.

## 3. 5. Irodalomjegyzék

1. Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 2<sup>nd</sup> edn. *Cephalalgia* 2004; 24 (Suppl. 1): 9-160.
2. Stovner L, Hagen K, Jensen R et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007; 27: 193-210.
3. Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol* 2008; 7: 354-361.
4. Andlin-Soboczki P, Jönsson B, Wittchen HU, Olesen J. Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 2005; 12: 1-27.
5. Lauritzen M. Pathophysiology of migraine aura: the spreading depression theory. *Brain* 1994; 117:199-210.
6. Edvinson L, Goadsby PJ. Neuropeptides in headache. *Eur J Neurol* 1998; 5: 329-341.
7. Goadsby PJ, Edvinson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of human during migraine headache. *Ann Neurol* 1990; 28: 183-197.
8. Tajti J, Udmann R, Möller S, Sundler F, Edvinson L. Neuropeptide localization in “the migraine generator” region of the human brainstem. *Cephalalgia* 2001; 21: 96-101.
9. Afridi S, Giffin NJ, Kaube H, Friston KJ, Ward NS, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. A PET study in spontaneous migraine. *Arch Neurol* 2005; 62: 1270-1275.
10. Schwedt TJ, Dodick DW. Advanced neuroimaging of migraine. *Lancet Neurol* 2009; 8: 560-568.
11. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience* 2009; 161: 327-341.
12. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, Bakkers JT, Terwindt GM, Ferrari MD, Launer LJ. Migraine is a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA* 2004; 291: 427-434.

13. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Infarcts in the posterior circulation territory in migraine. The population-based MRI CAMERA study. *Brain* 2005; 128: 2068-2077.
14. Kruit MC, Launer LJ, van Buchem MA, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is a risk factor for white matter lesions, silent infarctions, and ischemic stroke: the evidence for link. *Headache Curr* 2005; 2: 62-70.
15. Kruit MC, Launer LJ, Ferrari MD, van Buchem MA. Brain stem and cerebellar hyperintense lesions in migraine. *Stroke* 2006; 37: 1109-12.
16. Kruit MC, van Buchem MA, Launer LJ, Terwindt GM, Ferrari MD. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulations: The population-based MRI CAMERA study. *Cephalalgia* 2010; 30: 129-136.
17. Etiman M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br Med J* 2005; 330: 63-65.
18. Sacco S, Oliveri L, Bastianello S, Carolei A. Comorbid neuropathologies in migraine. *J Headache Pain* 2006; 7: 222-230.
19. Sacco S, Cerone D, Carolei A. Comorbid neuropathologies in migraine: an update on cerebrovascular and cardiovascular aspects. *J Headache Pain* 2008; 9: 237-248.
20. Bronge L, Whalund LO, Brauner A, Basun H, Garlind A. White matter lesions and soluble interleukin-1 receptor type II in CSF from demented and not demented subjects. *Neurochem Int* 2002; 41: 217-222.
21. Adami A, Rossato G, Cerini R, Thijs VN, Pozzi-Muchelli R, Anzola GP, Del Sette M, Finocchi C, Meneghetti G, Zanferrari C. Right-to-left shunt does not increase white matter lesion load in migraine with aura patients. *Neurology* 2008; 71: 101-107.
22. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1366-1368.
23. Schmitz N, Admiraal-Behloul F, Arkink EB, Kruit MC, Schoonman GG, Ferrari MD, van Buchem MA. Attack frequency and disease duration as indicators for brain damage in migraine. *Headache* 2008; 48: 1044-1055.
24. Fazekas F, Koch M, Schmidt R, Offenbacher H, Payer F, Freidl W, Lechner H. The prevalence of cerebral damage varies with migraine type: a MRI study. *Headache* 1992; 32: 287-291.

25. Benedittis GD, Lorenzetti A, Sina C, Bernasconi V. Magnetic resonance imaging in migraine and tension-type headache. *Headache* 1995; 35: 264-268.
26. Dodick DW, Roarke MC. Crossed cerebellar diaschisis during migraine with prolonged aura: a possible mechanism for cerebellar infarction. *Cephalalgia* 2007; 28: 83-86.
27. Longoni M, Ferrarese C. Inflammation and excitotoxicity: role in migraine pathogenesis. *Neurol Sci Suppl* 2006; 2: 107-110.
28. Robbins L, Friedman H. MRI in migraineurs. *Headache* 1992; 32: 507-508.
29. Sparaco M, Feleppa M, Lipton RB, Rapoport AM, Bigal ME. Mitochondrial dysfunction in migraine: evidence and hypotheses. *Cephalalgia* 2006; 26: 361-372.
30. Blake GI, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763-771.
31. Munno I, Centozzone V, Marinaro M, Bassi A, Lacedra G, Causarano V, Nardelli P, Cassiano MA, Albano O. Cytokines and migraine: increase of IK-5 and IL-4 plasma levels. *Headache* 1998; 38: 465-467.
32. Sarchielli P, Alberti A, Baldi A, Coppola F, Rossi C, Pierguidi L, Floridi A, Calabresi P. Proinflammatory cytokines, adhesion molecules and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally. *Headache* 2006; 46: 200-207.
33. Moskowitz MA, Macfarlane R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1993; 5: 159-177.
34. Welch KM. Stroke and migraine - the spectrum of cause and effect. *Funct Neurol* 2003; 18: 121-126.
35. Gursoy-Ozdemir Y, Qiu J, Matsuoka N, Bolay H, Bermanpohl D, Jin H, Wang X, Rosenberg GA, Lo EH, Moskowitz MA. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J Clin Invest* 2004; 113: 1447-55.
36. Lea RA, Ovcaric M, Sundholm J, MacMillan J, Griffiths LR. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant C677T influences susceptibility to migraine with aura. *BMD Med* 2004; 2: 3-10.
37. Tietjen GE, Herial NA, Utley C, White L, Yerga-Woolwine S, Joe B. Association of von Willebrand factor activity with ACE I/D and MTHFR C677T polymorphisms in migraine. *Cephalalgia* 2009; 29: 960-968.

38. Scher AI, Terwindt GM, Picavet HS, Verschuren WM, Ferrari MD, Launer LJ. Cardiovascular risk factors and migraine: the GEM population-based study. *Neurology* 2005; 64: 614-620.
39. Rao R, Rosati A, Liberini P, Gipponi S, Venturelli E, Sapia E, Ambrosi C, Padovani A. Cerebrovascular risk factors and MRI abnormalities in migraine. *Neurol Sci* 2008; 29: S144-145.
40. Del Sette M, Dinia L, Bonzano L, Roccatagliata L, Finocchi C, Parodi RC, Sivori G, Gandolfo C. White matter lesions in migraine and right-to-left shunt: a conventional and diffusion MRI study. *Cephalalgia* 2008; 28: 376-382.
41. Intiso D, Di Rienso F, Rinaldi G, Zarrelli MM, Giannatempo GM, Crociani P, Di Viesti P, Simone P. Brain MRI white matter lesions in migraine patients: is there a relationship with antiphospholipid antibodies and coagulation parameters? *Eur J Neurol* 2006; 13: 1364-1369.
42. Dalkara T, Nozari A, Moskowitz MA. Migraine aura pathophysiology: the role of blood vessels and microembolisation. *Lancet Neurol* 2010; 9: 309-317.
43. Rocca MA, Colombo B, Inglese M, Codella M, Comi G, Filippi M. A diffusion tensor magnetic resonance imaging study of brain tissue from patients with migraine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 501-503.
44. Valfrè W, Rainero I, Bergui M, Pinessi L. Voxel-based morphometry reveals gray matter abnormalities in migraine. *Headache* 2008; 48: 109-117.
45. Aamodt AH, Stovner LJ, Hagen K, Bråthen G, Zwart J. Headache prevalence related to smoking and alcohol use. The Head-HUNT Study. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1233-1238.
46. López-Mesonero L, Márquez S, Parra P, Gámez-Leyva G, Muñoz P, Pascual J. Smoking as a precipitating factor for migraine: a survey in medical students. *J Headache Pain* 2009; 10: 101-103.
47. Welch GN, Loscalzo J. Mechanisms of disease: homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-1050.
48. Stuhlinger MC, Stanger O. Assymetric dimethyl-L-arginine (ADMA): a possible link between homocysteine and endothelial dysfunction. *Curr Drug Metab* 2005; 6:3-14.
49. Roger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B, Tsikas D, Bode-Boger SM. LDL cholesterol upregulates synthesis of assymetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine- dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000; 87: 99-105.

50. Chrysohoou C, Pitsavos C, Skoumas J, Masoura C, Kazinioti A, Panagiotakos D, Stefanidis C. The emerging anti-inflammatory role of HDL cholesterol, illustrated in cardiovascular disease free population, the ATTICA study. *Int J Cardiol* 2007; 122: 29-33.
51. Boysen G, Brander T, Christensen H, Gideon R, Truelsen T. Homocysteine and risk of recurrent stroke. *Stroke* 2003; 34: 1258-1261.
52. Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999; 99: 1156-1160.
53. Hering-Hanit R, Gadoth N, Yavetz A, Gavendo S, Sela B. Is blood homocysteine elevated in migraine? *Headache* 2001; 41: 779–781.
54. Hagen K, Bjoro T, Zwart JA, Vatten L, Stovner LJ, Bovim G. Low headache prevalence amongst women with high TSH values. *Eur J Neur* 2001; 8: 693-699.
55. Rainero I, Ferrero M, Rubino E, Valfre W, Pellegrino M, Arvat E, Giordano R, Ghigo E, Limone P, Pinessi L. Endocrine function is altered in chronic migraine patients with medication-overuse. *Headache* 2006; 46: 1309-1310.
56. Squizzato A, Gerdes VEA, Brandjes DPM, Büller HR, Stam J. Thyroid diseases and cerebrovascular disease. *Stroke* 2005; 36: 2302-2310.
57. Bic Z, Blix GG, Hopp HP, Leslie FM, Schell MJ. The influence of a low fat-diet on incidence and severity of migraine headaches. *J Women's Health Gender Based Med* 1999; 8: 623-630.
58. Heinecke JW, Kawamura M, Suzuki L, Chait A. Oxidation of low-density lipoprotein by thiols: superoxide-dependent and –independent mechanisms. *J Lipid Res* 1993; 34: 2051-2061.
59. Rapp JH, Pan XM, Neumann M, Hong M, Hollenbeck K, Liu J. Microemboli composed of cholesterol crystals disrupt the blood-brain barrier and reduce cognition. *Stroke* 2008; 39: 2354-2361.
60. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidaemia. *Med Clin North Am* 1994;78:117-141
61. Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and vascular events after acute stroke. *Stroke* 2003; 34: 1951-1957.
62. Dawson J, Quinn TQ, Walter MR. Xanthine oxidase inhibition- a new paradigm in management of cardiovascular risk. *Curr Med Chem* 2007; 14: 1879-1886.

63. Chamorro A, Obach V, Cervera A, Revilla M, Deulofeu R, Aponte JH. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1048-1052.

## 4. Per os magnézium terheléses teszt migrénes betegek vizsgálatában

### 4.1 Bevezetés

A magnézium (Mg) egy esszenciális intracellularis kation, a szervezetben negyedik legnagyobb mennyiségben előforduló ásványi anyag, mely számos élettani folyamatban vesz részt. A szervezetben több mint 300 anyagcsere folyamat kofaktora (1). Mg igényes folyamat a fehérje, a DNS és az RNS szintézis, a sejtekben az energiatermelés (ATP-Mg komplex) és raktározás, valamint a mitochondriumok membránjának stabilizálása (10). Fontos szerepet tölt be a csontanyagcserében is. Természetes Ca-antagonistának tekinthető, gyorsítja a Ca transzportot a sejtekből, aktiválja Na-K-ATP-ázt, gátolja a Ca beáramlást a sejtbe (2). Közreműködik idegsejtek és neuromuscularis junctio ingerület átvitelében (idegvégződéseknél gátolja Ach leadását, gátolja a depolarizációt, a sarcolemmát stabilizálja), izom és szívizomsejtek kontrakciójában, vérnyomás szabályozásban (2). Fontos szerepe van a glükóz és inzulin anyagcserében (3).

A szervezetben található teljes Mg mennyiség (kb. 25 g) mintegy 60%- a csontokban, 40%- a az izmokban és egyéb lágyrészekben található, a vérkeringésben a teljes mennyiségnek, kevesebb mint az egy százaléka van jelen (4). A Mg anyagcserejére a mellékpajzsmirigy egyik hormonja hat. Döntően intracellularis kation, raktára a csont, hiány esetén azonban a csontból csak hetek alatt szabadul fel, ezért a hiányállapotot a nagy raktár nem képes ellensúlyozni (5), vérszintje nem feltétlenül tükrözi a pontos Mg ellátottságot.

Az extra- és intracellularis terek közti vándorlás lassú, elektrokémiai gradiens vezérelte folyamat, bár ismert ATP-függő Na-Mg ioncserélő pumpa szerepe ebben a vonatkozásban. Emiatt a plazmából történő ionvesztés tartós hiányállapothoz vezet, normál tartományban levő szérum Mg-szint mellett is fennállhat intracellularis Mg hiány. A szérum Mg koncentrációját a vese szabályozza, egyensúlyi állapot eléréshez nőknek napi 300 mg, férfiaknak 360 mg bevitelre van szükségük. Ebből kb. 100 mg szívódik fel a vékonybélből aktív transzporttal, de passzív transzport és vastagbélből történő abszorpció is szerepet játszik a felvételében. A vese Mg ürítő funkciója az ellátottság függvényében széles határok közt változik, ezáltal veseelégtelenség kapcsán megnő a hypermagnesemia kockázata, a többi ionnal ellentétben nem a proximalis tubulusban, hanem a Henle-kacsban szívódik vissza. A szérum Mg szint emelkedése, kacsdiuretikumok használata és a hypercalcaemia gátolja a reabsorpciót (6).

A Mg hiány kialakulásában az étrend megváltozásának a szerepe feltételezhető. Vizsgálatok szerint az amerikaiak 75 %- a jelenlegi étrend mellett nem jut hozzá a megfelelő Mg bevitelhez (7). A nem megfelelő táplálkozás, az elérhető zöldségek és gyümölcsök



alacsony ásványi anyag tartalma, a túlzott alkoholfogyasztás, egyes gyógyszerek (pl. vízhajtók) használata vezethet a Mg hiány kialakulásához (7,8). Hazánkban 2003-2004-ben végzett felmérés szerint az átlagos Mg bevitel (nők: 372 mg, férfiak: 441 mg) megfelel az ajánlásoknak, ez azonban nem zárja ki jelentős egyéni eltérések lehetőségét (9). Általánosságban feltételezhető hogy az egészséges táplálkozás irányelveit követő étrend mellett, a fokozott Mg veszteséssel járó kórállapotok vezethetnek Mg hiányhoz (9). Jelentős Mg vesztesést idézhet elő a hányás, hasmenés, hypercalciuria, glucosuria (diabetes mellitus), kacs- és tiaziddiureticumok használata, rendszeres alkoholfogyasztás. Mg felszívódás zavara ismert chronicus pancreatitisben, gluten sensitiv enteropathiában és rövid bélkacs szindrómában továbbá örökletes intestinalis felszívódási zavart okozhat a 9. kromoszómán levő TRMP6 gén mutációja. Hyperparathyreosis műtéti megoldását követően az „éhes csont szindróma” következtében a Mg nagy mennyiségben épül be a csontba (10).

A Mg hiány legtöbb tünete nem specifikus, klinikai tüneteit négy nagyobb csoportba lehet osztani (11).

1. Táblázat  
A Mg hiány tünetei

1	Cerebralis forma	fejfájás, migrén, szédülés, nystagmus, koncentráció csökkenés, bágyadtság, félelem, tremor, eszméletvesztés
2	Muscularis forma	paraesthesia, izomgörcsök, tetánia, izomgyengeség
3	Vascularis forma	pseudoangina, tachycardia, szívritmuszavarok, hypotonia hajlam
4	Visceralis forma	émelygés, hányás, hasmenés, sphinctergörcsök, méhizomzat görcse, laryngosapsmus

Korábban elvégzett vizsgálatok alapján tudjuk, hogy a Mg hiány fontos szerepet játszik a migrén patogenezisében (12-26).

Alacsony szérum Mg szint elősegíti a thrombocyták aggregációját, melynek következtében szerotonin szabadul fel, és az intracerebralis artériák vasoconstrictiójához vezet. A megnövekedett szerotonin szint a vasoconstriction kívül felelős a hányinger és a hányás, kialakulásért, elősegíti substance P felszabadulását is, melynek a fájdalom kialakulásában van szerepe. Ezen kívül a Mg-nak enyhe Ca-csatorna blokkoló hatása is van, szabályozza a Ca belépését az endothel és simaizom sejtekbe, emiatt Mg hiányban a csatornák aktívabban működnek és könnyebben alakul ki vasoconstrictio (27-28). A csökkent Mg-szint növeli az NMDA receptorok érzékenységét glutamat, aspartat iránt, mely elősegíti a cortical spreading depression kialakulását (29-31). A Mg hiány primer fejfájások kialakulásában játszott szerepére utal az intravénás Mg adását követő fájdalom megszűnése migrén és cluster

fejfájásban. Mauskop és munkatársai migrénes, cluster és tenziós fejfájásban szenvedő betegek vizsgáltak (16). 1 g MgSO<sub>4</sub> intravénás beadását követően a betegek 80%-ában 15 percen belül megszűnt a fejfájás. Abban a csoportban volt markánsabb a javulás ahol a megelőző vizsgálatok során szérumszint Mg értékek alacsonyabb tartományban voltak találhatóak (16).

A Mg-szint meghatározására legszélesebb körben alkalmazott módszer a szérumszint Mg meghatározása, bár ez nem reprezentálja a szervezet Mg tartalmát, mivel tudjuk, hogy normál szérumszint mellett is lehet szövetszint Mg hiány, melyet a csontszövetből felszabaduló Mg pótol (32,33). Korábban több tanulmányban vizsgálták az intracelluláris Mg szintet (lymphocytákban, vörösvértestekben, thrombocytákban) de összességében arra a megállapításra jutottak, hogy az intracelluláris Mg szint nem jelzi jobban a szövetszint Mg ellátottságot, mint a szérumszint (13,17,19, 20,22-25,28). Az ionizált Mg-szint változásai érzékenyebben mutatták a szervezet Mg hiányát a szérumszintnél (12).

A szervezet Mg tartalmának becslésére szolgáló eljárások közül az izom és csont biopszia tekinthető a legkorrektebb mérésnek, azonban ezek az invazív és költséges vizsgálatok, nem használhatók a napi rutinban (34).

Indirekt módon, legjobban a Mg terheléses teszt közelíti meg a teljes test Mg tartalmának meghatározását (33,35,36).

A Mg terheléses vizsgálatot korábban más betegségek megfigyelése során sikerrel alkalmazták.

1. A zsírsavak malabsorptiója során kialakuló Mg hiány vizsgálatok az azt figyelték meg, hogy súlyos Mg hiány esetén csökkent szérumszint Mg észlelhető, enyhébb esetekben azonban a szérumszint a normál tartományban volt. Enyhébb Mg hiányos betegcsoporttal és egészségesekkel végzett Mg terhelés után folyamatosan gyűjtötték a vizet 24, majd 48 órán keresztül. Amíg az egészséges emberek kiürítették a feleslegben bevitt Mg-ot, addig a Mg hiányban szenvedők a bevitt Mg egy részét retinálták. A vizsgálat során regisztrálták a Mg bevitel előtti és utáni plazma Mg, valamint vizelet Mg szintet. A Mg terhelést 0.5 mmol/kg Mg-al végezték, melyet 500 ml isotoniás glükóz oldatban 8 óra alatt infundálva adtak be.

## 2. Táblázat

Mg szint egészséges és Mg hiányos állapotban

	Mg hiányos állapot	egészséges szervezet
plazma Mg	0.86 mmol/l ±0.21	0.94 mmol/l±0.06
vizelet Mg	2.3 mmol/24 óra±1.6	6.0 mmol/24 óral± 2.5

Normál értéknek tekintették, ha a bevitt Mg több mint 80%-a kiürült 48 óra alatt, de már 24 óra alatt ürített Mg értékekből is pontosan meg lehetett állapítani, hogy melyik a Mg hiányos beteg, ezáltal leegyszerűsítendővé vált a vizsgálat. Mg hiányos állapotról akkor beszélünk, ha a bevitt Mg mennyiségének 80%-ánál kevesebb ürül ki (37).

2. A protein-kalória malnutritióban szenvedő idős betegek vizsgálatkor is észlelhető Mg hiány, melynek oka a csökkent Mg bevitel, valamint felszívódási zavarok. A vizsgálatban az előző vizsgálat során használt Holm's protokollnak megfelelő módszer szerint történt a Mg terhelés. A Mg retenciót a következő képlettel számolták ki:

$$\text{MgR} = 100 \times [1 - (\text{postinf Mg viz} - \text{basalis Mg viz} / \text{infundált Mg})]$$

A módszert 65 év feletti idős betegeknél kezdődő protein-kalória malnutritio meghatározására használták (38).

Tekintettel arra, hogy korábban nem végeztek még Mg terheléses tesztet migrénes betegekkel, célkitűzésünk az volt a vizsgálat során, hogy megállapítsuk, vajon migrénes betegek csoportjában csökkent-e a szervezet teljes Mg tartalma, melynek a migrén kialakulásában feltételezhető szerepe. Erre a célra a per os Mg terheléses vizsgálatot végeztük, mely során összehasonlítottuk egészséges és migrénes betegek szérum és vizelet Mg tartalmát a Mg terheléses teszt előtt és után, ebből következtetve a szervezet teljes Mg tartalmára.

## 4. 2. Betegek és módszerek

### 4.2.1. Résztvevők

A Pécsi Orvostudományi Egyetem Neurológiai Klinikáján 1998-ban 20 migrénes (15 nő, 5 férfi, átlagéletkor 37.9 év, életkor tartomány 16-52 év) és 20 egészséges előző csoport korátlagához illesztett önkéntest (16 nő, 4 férfi, átlagéletkor 39.6 év, életkor tartomány 21-54 év) vizsgáltunk. A klinikai diagnózis a Nemzetközi Fejfájás Társaság (IHS) 1988-as klasszifikációján alapult (39).

A migrénes csoportban 16 beteg aura nélküli migrénes (IHS 1.1), 4 beteg aurával járó migrénes volt (IHS 1.2). A Mg terheléses tesztet minden betegnél tünetmentes periódusban végeztük el.

Bevételi kritériumok között szerepelt:

- életkor 16-60 év között
- normál body mass index ( $\pm 10\%$ )
- nem ismert olyan betegség, melyben Mg terhelés állapotromlást eredményezhet
- kórtörténetben nem ismert Mg készítménnyel szembeni túlérzékenységi reakció

Vizsgálatban való részvételt kizáró okok között szerepelt:

- krónikus belszervi betegségek: veseelégtelenség, rendszeres alkoholfogyasztás, májcirrhosis, szívelégtelenség, szívritmuszavar, diabetes mellitus, endocrinopathiák, krónikus vagy akut hasmenés, víz és elektrolit háztartás zavarai
- nem megfelelően végzett vizeletgyűjtés
- megerőltető fizikai munkavégzés
- Mg pótlásban részesült bármilyen indokból
- Mg depletiót okozó gyógyszer használata

#### 4.2.2. Per os Mg terheléses teszt és mintagyűjtés

A per os Mg terheléses tesztet két egymást követő napon végeztük. Az első nap reggelén a basalis szérum Mg szint meghatározására vért vettünk (5 ml antecubitalis vénás vér, vacutaineres módszerrel, Beckton-Dickinson, üveg cső), melyet 24 órás vizeletgyűjtés követett a basalis Mg ürítés meghatározására. A második napon 3 alkalommal 1000 mg Mg-lactat tartalmú filmtabletta bevitelét követően történt a 24 órás vizeletgyűjtés a vizelet Mg ürítés meghatározására, valamint a második nap végén terhelés utáni szérum Mg szint meghatározására ismételtén 5 ml vénás vért vettünk.

#### 4.2.3. Minták előkészítése és mérése

A vénás vérmintákat centrifugálták (3000 rpm) 10 percig a szérum elkülönítése céljából. A mintákat -20 C fokon tárolták, majd egy héten belül elvégezték belőlük a szérum Mg szint meghatározást. A 24 órás vizelet gyűjtés mintáit, műanyagcsőben tárolták -20 C fokon, majd egy héten belül megtörtént a mintákból a vizelet Mg szint meghatározása. A szérum és vizelet Mg koncentráció meghatározása Varian SpectraAA-20 atomabsorptios spektrophotometerrel történt a Pécsi Orvostudományi Egyetem Klinikai Kémiai Intézetében. A koncentrációt mmol/l-ben adták meg. A teljes 24 órás Mg ürítés a mintából mért vizelet Mg koncentráció és a napi ürített vizelet mennyiség szorzataként volt meghatározható. Mivel a vizelet Mg kiválasztás során nagyon kicsi intraindividuális variációs koefficiens észlelhető a Mg ürítést nem korrigáltuk a vizelet creatinine kiválasztással (40). Laboratóriumunkban a referencia tartomány szérum Mg esetében 0.7-1.0 mmol/l-nek, 24 órás vizelet Mg ürítés esetében 2.2-5.6 mmol/24óra-nak felelt meg.

#### 4.2.4. Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzést a Statistica for Windows version 5.1 programmal (Statsoft, Inc, Tulsa, Okla) végeztük. Mivel a változók eloszlása Gauss eloszlásnak felelt meg, páros t próbát használtunk a basalis és terhelés utáni szérumban és vizelet Mg koncentrációk különbségének csoportokon belüli meghatározására, és páratlan Student- t tesztet használtunk a csoportok közötti különbségek összevetéséhez. Pearson korrelációt használtunk a szérumban és 24 órás vizelet Mg értékek esetében korreláció meghatározására a terhelés előtti és terhelés utáni mintákból a csoportokon belül. A korreláció statisztikai szignifikanciájának kiszámolása F-teszttel történt,  $p < 0.05$  értéket tekintettük szignifikánsnak.

#### 4. 3. Eredmények

1. Az átlag szérumban és 24 órás vizelet Mg koncentrációk terhelés előtti és utáni értékei az alábbi táblázatban találhatóak.

##### 3. Táblázat

Mg szérumban és vizelet koncentráció értékek

	szérumban koncentráció mmol/l		vizelet Mg ürítés mmol/24 óra	
	kontroll (n=20)	migrénes (n=20)	kontroll (n=20)	migrénes (n=20)
Mg bevitel előtt	0.81±0.08	0.80±0.04	3.99±1.51	3.18±1.18
Mg bevitel után	0.89±0.11	0.86±0.07	5.9±1.63	4.16±1.33

(\* ± értékek 1 standard deviatot jelentenek)

Az alap szérumban Mg-szintek mindkét csoport esetében a normál tartományban voltak.

Az alap 24 órás Mg ürítés 4 migrénes beteg, és 1 kontroll személy esetében a normál tartomány alatt volt található.

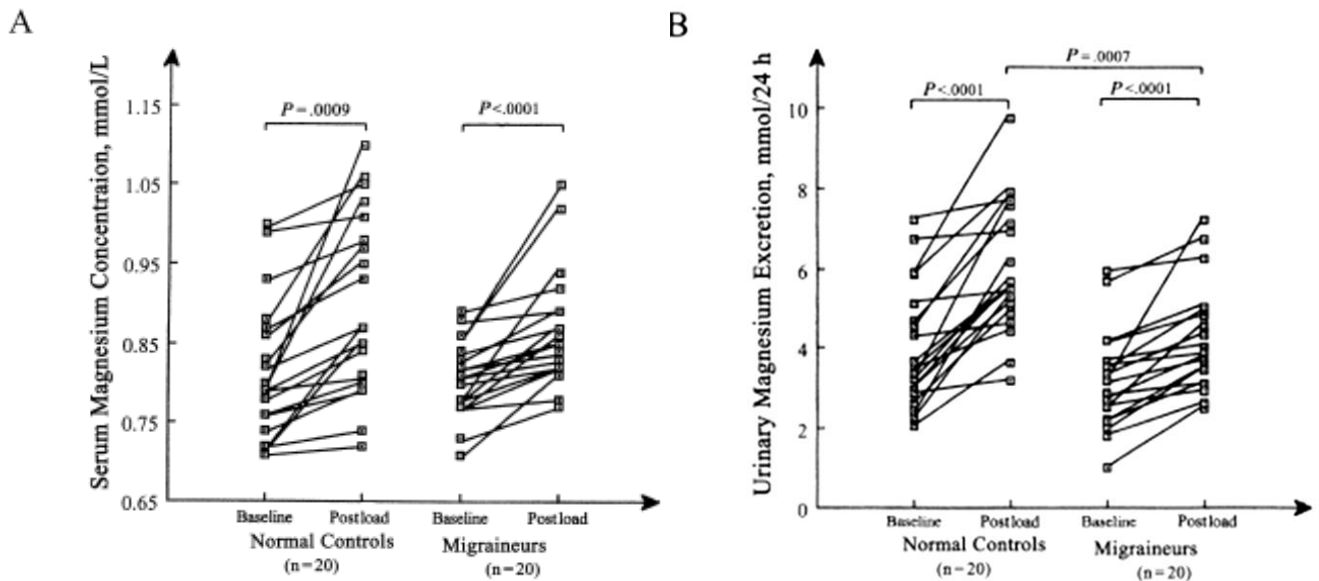
2. Mg terhelést követően mindkét csoport esetében megemelkedett a szérumban és 24 órás vizelet Mg ürítés is.

A Mg terhelés előtti és utáni szérumban Mg értékek alacsonyabbak voltak migrénes betegek esetében, mint a kontroll csoportban, a különbség azonban nem volt szignifikáns mértékű.

A terhelés előtti 24 órás vizelet Mg ürítés értéke is alacsonyabb volt a migrénes csoportban, mint az egészségesek között, azonban az eltérés itt sem volt szignifikáns ( $p=0.064$ )

Mg terhelést követően a migrénes csoport 24 órás vizelet Mg ürítése szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a normál kontrollcsoportban. ( $p=0.0007$ ) (1. Ábra)

A csoportokon belül, nem találtunk szignifikáns korrelációt a szérumban lévő Mg szintet és a 24 órás Mg ürítést vizsgálva, a terhelés előtt és a terhelés után sem.



#### 1. Ábra

Az ábrán a terhelés előtti és utáni szérumban lévő Mg (A ábra) és 24 órás vizelet Mg ürítési (B ábra) adatok láthatók kontroll és migrénes betegek csoportjában. Terhelést követően mindkét csoportban szignifikánsan magasabb volt a szérumban és 24 órás vizelet Mg szintje a terhelés előttihez képest. Mg terhelés utáni 24 órás vizelet Mg mennyisége szignifikánsan alacsonyabb volt a migrénes csoportban.

#### 4. 4. Megbeszélés

Migrénes fejfájás kialakulásában a Mg hiány szerepet játszhat. Mg hiány kapcsán TCT-ák aggregációja fokozódik, ezáltal serotonin szabadulhat fel, melynek vasoconstrictiót előidéző hatása ismert, valamint a Mg hiány NMDA receptorok érzékenységét növeli, így elősegíti a cortical spreading depression kialakulását (29-31).

Korábban migrénes betegek ictalis, interictalis vizsgálatai során alacsonyabb Mg koncentrációt igazoltak szérumban (17,18,21-23,25), nyálban (23,24), vörösvértestben (20,22), lymphocytákban (19), liquor cerebrospinalisban (41) és agyban (15, 26). Ismertek olyan vizsgálatok is, melyekben nem igazoltak Mg hiányt migrénes betegekben (16,22,23,25,42,43). Az intracelluláris és ionizált Mg koncentráció mérések érzékeny módszerek mutatkoznak Mg hiány diagnosztizálására, azonban Mg hiány esetén szöveti és csont raktárból Mg-ot tud a szervezet mobilizálni, emiatt nem tudnak biztos információt adni a szervezet teljes Mg tartalmáról (44). További nehézséget jelent, hogy az ionizált Mg mérése kapcsán használt módszerek nem voltak még validálva (12). Ezen okokból választottuk a

széles körben elfogadott Mg terheléses tesztet annak meghatározására, hogy migrénes betegek esetében lehet-e szisztémás Mg hiányt találni.

A migrénes és kontroll csoport alap szérumszintje, és 24 órás vizelet Mg értékei között szignifikáns különbséget nem észleltünk. Ezen eredményünk egyezett a más vizsgálatok észleléseivel, miszerint migrénes betegek ictalis és interictalis periódusaiban normál szérumszintet találtak (16,22,23,25). A 24 órás vizelet Mg ürítés jobban jelzi a szöveti Mg státust, mint a szérumszint koncentrációja, azonban a Mg ürítés variábilis, egy egyszerű 24 órás vizeletgyűjtésből származó információ sem biztos, hogy jól tükrözi a szervezet Mg státusát (45). A per os Mg terheléses tesztet követően mindkét csoportunkban szignifikánsan megemelkedett a szérumszint és 24 órás vizelet Mg szintje a terhelés előttivel összehasonlítva, ez az orálisan adott Mg felszívódására és hasznosulására utalt. A vizelet Mg ürítés nem korrelált a szérumszint koncentrációval, ami a különböző Mg raktárak (szövet, csont) és szérumszint komplex interakciójának lehet a következménye (45). A terhelés utáni szérumszint szint nem különbözött a két csoport között, azonban a terhelés utáni 24 órás vizelet Mg ürítés szignifikánsan alacsonyabb volt a migrénes csoportban. Ebből azt a következtetést vontuk le, hogy amiatt retineáltak több Mg-ot, mert a migrénes betegeink körében szisztémás Mg hiány áll fenn (45).

Különböző faktorok ismertek, melyek primer, vagy szekunder Mg hiányhoz vezethetnek, ezek között szerepel a nem megfelelő étrend következtében kialakuló csökkent bevitel, dohányzás, alkoholfogyasztás, intestinales malabsorptio, membrán transzport defektusa, stressz, genetikailag meghatározott intracelluláris diszreguláció zavara (41,46-48). Nőkben könnyebben alakul ki Mg hiány, mint férfiakban, valószínűleg hormonális hatások miatt (49).

A Mg hiány és migrén között feltételezhető kapcsolat miatt korábban Mg adásával próbálkoztak mind migrén rohamterápiájaként, mind megelőző kezelésként. Intravénás Mg-szulfát adása hatásosnak bizonyult migrén akut kezelésekként (14,16). A vizsgálatban azt is megállapították, hogy azoknál a betegeknél, akiknél nem bizonyult hatásosnak a Mg, szignifikánsan magasabb volt a gyógyszerbeadás előtti szérumszint, mint a jól reagáló betegek esetében (16). Migrén profilaxis kezelésekként alkalmazott per os bevitt Mg-al kettő, olyan kettősvak, placebo-kontrollált vizsgálatot végeztek el megelőzőleg, melyben a fejfájásos napok számának és a fejfájás erősségének és időtartamának csökkenését észlelték (50,51). A harmadik vizsgálatban nem találtak különbséget a migrénes betegek körében Mg és placebo között, úgy vélték, hogy a rosszul felszívódó Mg-só állhat a sikertelen vizsgálat hátterében (52,53).

Összegzésül elmondható, hogy migrénes betegek esetén a per os Mg terheléses teszttel a teljes szervezet Mg hiányára utaló eltéréseket találtunk. Tekintettel arra, hogy a Mg szerepet játszik a migrénes fejfájás patogenezisében, Mg terheléses teszttel kiszűrhetők azon betegek, akiknél Mg raktár hiány áll fenn, valamint ezen esetekben Mg pótlása megpróbálható a migrén profilaxis kezelésében.

#### 4.5. Irodalomjegyzék

1. Elin JR. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol* 1994; 102 (5): 616-622.
2. Rude RK, Shils ME. Magnesium. In: Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B, Cousins RJ eds. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10 th ed Philadelphia. Pa: Lippincott Williams & Wilkins 2005: 223-234.
3. Barbagallo M, Dominguez LJ, Galioto A. Role of magnesium in insulin action, diabetes and cardiometabolic syndrome X. *Mol Aspect Med* 2003; 24(1-3): 39-52.
4. National Institutes of Health Office of Dietary Supplements, Magnesium: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/magnesium.asp> Accessed Jan, 12, 2009.
5. Shils ME. Experimental production of magnesium deficiency in man. *Ann N Y Acad Sci* 1969; 162: 847-855.
6. Quamme GA. Renal magnesium handling: new insights in understanding old problems. *Kidney Int* 1997; 52: 1180-1195.
7. Alaimo K, McDowell MA, Briefel RR, Bischof AM, Caughman CR, Loria CM, Johnson CL. Dietary intake of vitamins, minerals, and fiber of person ages 2 month and over in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, Phase 1, 1988-91 *Adv Data* 1994; (258): 1-28.
8. Marier JR. Magnesium content of the food supply in the modern-day world. *Magnesium* 1986; 5(1): 1-8.
9. Zajkas G, Bíró L, Greiner E, Szórád I, Ágoston H, Balázs A, Hermann D, Boros J, Németh R, Kéki Zs, Martos E. Táplálkozási vizsgálat Magyarországon, 2003-2004. *Microtápanyagok: ásványi sók. Orv Hetil* 2007; 148: 703-708.
10. Guerrero MP, Volpe SL, Mao JJ, Takács I. A magnézium terápiás felhasználása. *Orvostovábbképző Szemle* 2010; (3): 47-56.
11. Holtmeier HJ et al. Das primäre und das sekundäre Magnesium-Mangel Syndrom. *Ernährungswissenschaften*. Georg Thieme Verlag. Stuttgart. 1968. 11-152.



12. Thomas J, Millott JM, Seville S, Delabroise AM, Thomas E, Manafait M, Arnaud MJ. Free and total magnesium in lymphocytes of migraine patients- effect of magnesium rich mineral water intake. *Clin Chim Acta* 2000; 295: 63-75.
13. Mazzotta G, Sarchielli P, Alberti A, Gallai V. Intracellular Mg concentration and electromyographical test in juvenile headache. *Cephalalgia* 1999; 19: 802-809.
14. Mauskop A, Altura BM. Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraines. *Clin Neurosci* 1998; 5: 24-27.
15. Lodi R, Montagna P, Soriani S, Lotti S, Arnaldi C, Cortelli P, Pierangeli G, Patuelli A, Zaniol P, Barbiroli B. Deficit of brain and skeletal muscle bioenergetics and low brain magnesium in juvenile migraine: an in vivo <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy interictal study. *Pediatr Res* 1997; 42: 866-871.
16. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Intravenous magnesium sulphate rapidly alleviates headaches of various types. *Headache* 1996; 36: 154-160.
17. Mazzotta G, Sarchielli P, Alberti A, Gallai V. Electromyographical ischemic test and intracellular and extracellular magnesium concentration in migraine and tension type headache patients. *Headache* 1996; 36: 357-361.
18. Soriani S, Arnaldi C, De Carlo L, Arcudi D, Mazzotta D, Battistella PA, Sartori S, Abbasciano V. Serum and red blood cell magnesium levels in juvenile migraine patients. *Headache* 1995; 35: 14-16.
19. Gallai V, Sarchielli P, Morucci P, Abbritti G. Magnesium content of mononuclear blood cells in migraine patients. *Headache* 1994; 34: 160-165.
20. Gallai V, Sarchielli P, Morucci P, Abbritti G. Red blood cell magnesium levels in migraine patients. *Cephalalgia* 1993; 13: 94-98.
21. Mauskop A, Altura BT, Cracco RQ, Altura BM. Deficiency in serum ionized magnesium but not total magnesium in patients with migraines. Possible role of  $ICa^{2+}/IMg^{2+}$  ratio. *Headache* 1993; 33: 135-138.
22. Thomas J, Thomas E, Tomb E. Serum and erythrocyte magnesium concentrations and migraine. *Magnes Res* 1992; 5: 127-130.
23. Gallai V, Sarchielli P, Coata G, Firenze C, Morucci P, Abbritti G. Serum and salivary magnesium levels in migraine. Results in group of juvenile patients. *Headache* 1992; 32: 132-135.
24. Sarchielli P, Coata G, Firenze C, Morucci P, Abbritti G, Gallai V. Serum and salivary magnesium levels in migraine and tension type headache. Results in a group of adults patients. *Cephalalgia* 1992; 12: 21-27.

25. Schoenen J, Sianard-Gainko J, Lenaerts M. Blood magnesium levels in migraine. *Cephalalgia* 1991; 11: 97-99.
26. Ramadan NM, Halvorson H, Vande-Linde A, Levine SR, Helpert JA, Welch KM. Low brain magnesium in migraine. *Headache* 1989; 29: 590-593.
27. Altura BT, Altura BM. Withdrawal of magnesium causes vasospasm while elevated magnesium produces relaxation of tone in cerebral arteries. *Neurosci Lett* 1980; 20: 323-327.
28. Bauduin-Legros M, Dard B, Guicheney P. Hyperreactivity of platelets from spontaneously hypertensive rats. Role of external magnesium. *Hypertension* 1986; 8: 694-699.
29. Nowak L, Bregestovski, Ascher P, Herbert A, Prochiantz A. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurons. *Nature* 1984; 307: 462-465.
30. Marranes R, Willems R, De Prins E, Waquier A. Evidence for a role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor in cortical spreading depression in the rat. *Brain Res* 1988; 457: 226-240.
31. Mody I, Lambert JD, Heinemann U. Low extracellular magnesium induces epileptiform activity and spreading depression in rat hippocampal slices. *J Neurophysiol* 1987; 57: 869-888.
32. Elin RJ. Laboratory tests for the assessment of magnesium status in humans. *Magnesium Trace Elem* 1991; 10: 172-181.
33. Martin BJ. The magnesium load test: experience in elderly subjects. *Aging (Milano)* 1990; 2: 291-296.
34. Ladefoged K, Hagen K. Correlation between concentrations of Magnesium, zinc, and potassium in plasma, erythrocytes and muscles. *Clin Chim Acta* 1988; 177: 57-166.
35. Rob PM, Dick K, Bley N et al. Can one really measure magnesium deficiency using short-term magnesium load test? *J Intern Med* 1999; 246: 373-378.
36. Rubenowitz E, Axelson G, Rylander R. Magnesium in drinking water and body magnesium status measured using an oral loading test. *Scand J Clin Lab Invest* 1998; 58: 423-428.
37. Holm CN, Jepsen M, Sjogard G, Hesso A. A magnesium load test in the diagnosis of magnesium deficiency. *Human Nutrition, Clin Nutrition* 1987; 41: 301-306.
38. Revuelta JR, Hernandez DM, Ruiz MM. Intravenous magnesium load test in elderly patients with protein-energy malnutrition. *Magnesium Res* 1996; 9: 293-298.

39. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988; 8(suppl7): 1-96.
40. Nicoll GW, Struthers AD, Fraser CG. Biological variation of urinary magnesium. *Clin Chem* 1991; 37(pt1): 1794-1795.
41. Jain AC, Sethi NC, Balbar PK. A Clinical electroencephalographic and trace element study with special reference to zinc, copper and magnesium in serum and cerebrospinal fluid (CSF) in cases of migraine. *J Neurol* 1985; 232(suppl): 161.
42. Mishima K, Takeshima T, Shimomura T, Okada H, Kitano A, Takahashi K, Nakashima K. Platelets ionized magnesium, cyclic AMP, and Cyclic GMP levels in migraine, and tension-type headache. *Headache* 1997; 37: 561-564.
43. Smeets MC, Vernoy CB, Souverijn JH, Ferrari MD. Intracellular and plasma magnesium in familial hemiplegic migraine and migraine without aura. *Cephalalgia* 1994; 14: 29-32.
44. Elin RJ. Assessment of magnesium status. In: Itokawa Y, Durlach J eds. *Magnesium in Health and Disease*. London: John Libbey; 1989: 137-146.
45. Djurhuss MS, Gram J, Petersen PH, Klitgaard NA, Bollerslev J, Beck-Nielsen H. Biological variation of serum and urinary magnesium in apparently healthy males. *Scand J Clin Lab Invest* 1995; 55: 549-558.
46. Durlach J, Bac P, Durlach V, Rayssiguier Y, Bara M, Guiet-Bara A. Magnesium status and aging: an update. *Magnes Res* 1998; 11: 25-42.
47. Touitou Y, Godard JP, Ferment O, Chastang C, Bogdan A, Auzéby A, Touitou C. Prevalence of magnesium and potassium deficiencies in the elderly. *Clin Chem* 1987; 33: 518-523.
48. Henrotte JG. Genetic regulation of red blood cell magnesium content and major histocompatibility complex. *Magnesium* 1982; 1: 69-80.
49. Petersen B, Schroll M, Chritiansen C, Transbol I. Serum and erythrocyte magnesium in normal elderly Danish people. Relationship to blood pressure and serum lipids. *Acta Med Scand* 1977; 201: 31-34.
50. Peikert A, Willimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia* 1996; 16: 257-263.

51. Facchinetti F, Sances G, Borrella P, Genazzani AR, Nappi G. Magnesium prophylaxis of menstrual migraine: effects on intracellular magnesium. *Headache* 1991; 31: 298-301.
52. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler H, Evers S, Grotemeyer KH, Taner Z, Soyka D, Göbel H, Fischer M. Magnesium in the prophylaxis of migraine- a double-blind placebo-controlled study. *Cephalalgia* 1996; 16: 436-440.
53. Mauskop A. Evidence linking magnesium deficiency to migraines (letter). *Cephalalgia* 1999; 19: 766-767

## 5. Kortikoszteroid alkalmazása SUNCT szindróma rövid távú megelőző kezelésében

### 5. 1. Bevezetés

A trigeminoautonom (TCAs) fejfájás elnevezés egy gyűjtőfogalom, e kifejezés alatt olyan primer fejfájások csoportját értjük, melyeknek jellegzetessége, hogy rövid ideig tartanak, a fej vagy arc fél oldalát érintik, egyértelmű vegetatív tünetek kísérik a fejfájást (1,2).

A primer fejfájásoknak ebbe a harmadik csoportjába sorolható a cluster fejfájás (IHS 3.1), paroxysmalis hemicrania (IHS 3.2) és a short-lasting, unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT szindróma, IHS 3.3) (1,2).

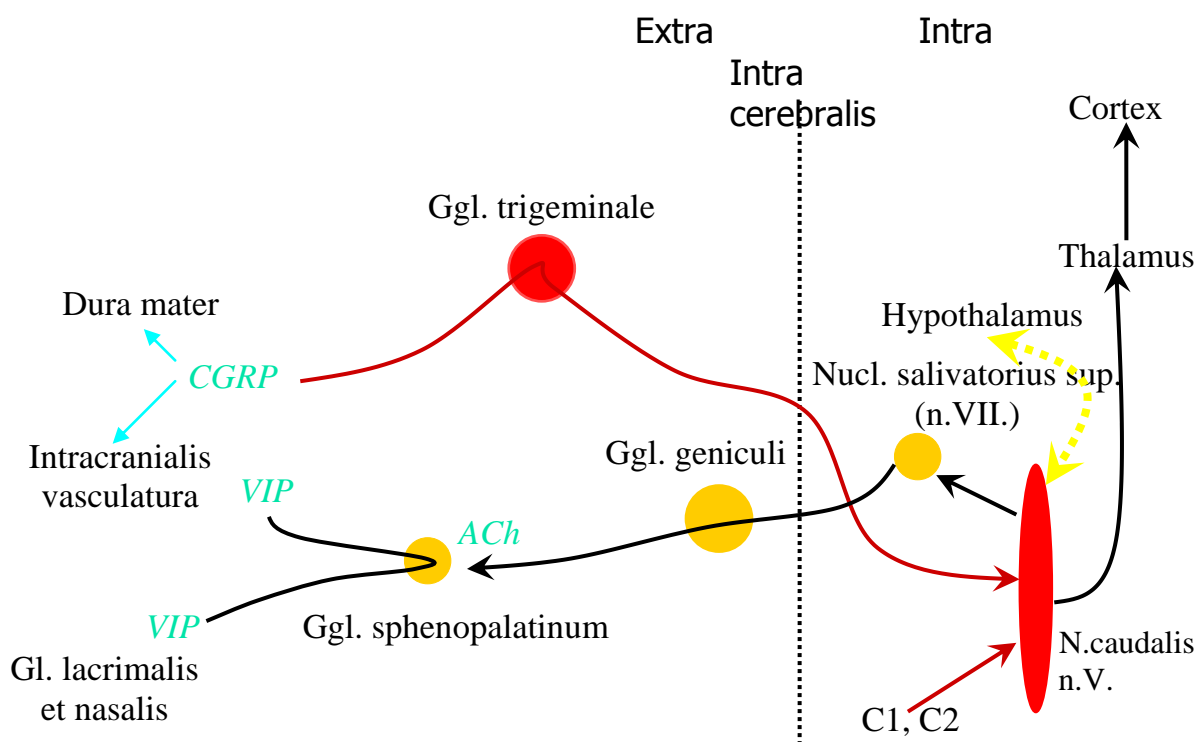
Definíció szerint a SUNCT szindróma rövid ideig tartó, féloldali, orbitalis, periorbitalis, kifejezetten erős pulzáló vagy hasogató jellegű fájdalom, melyet gyakran kísér conjunctiva belövelltség és könnyezés, általában 5-240 másodpercig tart és naponta 3-200 alkalommal jelentkezhet (2) (1. Ábra).



1. Ábra. 60 éves, SUNCT miatt kezelt férfi beteg roham közben. A bal oldali szemrés szűkebb, conjunctíva belövelt, roham alatt a beteg könnyezik.

A trigeminoautonom fejfájások patogenezisében a két fő tényező a trigemonifacialis reflex aktiválódása, és a hypothalamus megváltozott működése (3-8) (2. Ábra). Iniciáló

tényezőként a hypothalamus (posterior szürkeállomány) megváltozott működése szerepelhet, melyet PET és fMR vizsgálatokkal is bizonyítottak, mind cluster, mind SUNCT fejfájásban (3). A következő lépésként a Gasser-dúc pseudounipolaris sejtjei izgalomba jönnek (centrális disinhibitio). A perifériás ágon (V/1, r. opthalmicus) megindul a cranialis erek és az arcbőr vasculatúrájába a vasodilatatív CGRP, SP, NKA kibocsátása, míg centrális ágai felelősek a thalamuson át a somatosensoros cortexbe irányuló információ áramlás miatt a fájdalom tudatosulásáért, valamint kiváltják a ponsban a nucleus salivatorius superior izgalmat (VIP), mely a nervus facialis (n. petrosus major) ágán keresztül felelős a vegetatív tünetek, mint kipirulás, conjunctiva belövelltség, könnyezés, orrfolyás kialakulásáért (3-8).



2. Ábra. Trigeminoautonom fejfájások patomechanizmusa

Annak ellenére, hogy a TCAs patofiziológiája hasonló, mégis eltérőek az egyes fejfájásformák jellegzetességei (pl. SUNCT esetében a legrövidebb a fájdalom időtartama, legmagasabb a rohamok frekvenciája), és más típusú gyógyszeres kezelésre reagálnak (1). Trigeminoautonom fejfájások kezelése kapcsán jelenlegi gyakorlatunkban alkalmazott, sikeresnek minősített, akut és profilaktikus gyógyszeres kezelések nem a fejfájás megismert patofiziológiáján alapulnak, szinte kivétel nélkül empirikusak. Amíg cluster fejfájásban és paroxysmalis hemicraniában vannak jól bevált és jól tolerálható kezelési formák mind az akut,

mind a profilaktikus terápiában, addig a viszonylag ritka SUNCT szindrómában inkább csak esetközlések ismertek, valamint terápiás ajánlások a hatékonynak tartott gyógyszerekről. SUNCT szindróma abortív kezelése nem értelmezhető, mivel a rohamok kifejezetten rövidek, és naponta akár 200 alkalommal is jelentkezhetnek (9,10). SUNCT szindróma rövid távú profilaxis kezelésére intravénás lidocaine alkalmazását javasolták korábban (11,12), azonban ez a kezelés kórházi bennfekvést igényel tekintettel proarrhythmias hatására, és a betegek egy részében volt csak hatékony (13,14,15). A SUNCT kezelésében próbált gyógyszerek közül a lamotrigine volt a leghatékonyabb a hosszú távú megelőzés céljából (14-17), azonban a terápiás dózis lassan építhető fel, mivel bőrreakciók jelentkezhetnek a beállítás időszakában, mely akár az életveszélyes Stevens-Johnson szindróma kialakulásához vezethet. A bőrreakció jelentkezésének esélye csökkenthető az elhúzódo beállítással, mely így akár hat hetet is igénybe vehet, azonban ezen időszakban nincs kezünkben hatékony terápia a fájdalom csillapítására. Cluster fejfájásban a szteroid kezelés kifejezetten hatékonynak bizonyult a periódus leállításában, ezért rövid távú megelőző kezelésként ajánlható használata (10,18,19). SUNCT szindrómában alkalmazott szteroid kezelésre néhány esetközlés szerepelt az irodalomban, melyek hatékonysága nem volt egyértelmű (20-23).

Az elmúlt években a Pécsi Tudomány Egyetem Neurológiai Klinikájának Fejfájás Ambulanciáján három, idiopathias, epizodikus SUNCT szindrómában szenvedő beteget kezeltünk. Betegeink a korábban javasolt gyógyszeres kezelések mellett nem váltak tünetmentessé. Célunk az volt, hogy a cluster fejfájás rövid távú kezelésében sikeresen alkalmazott szteroid terápiát SUNCT betegeink fájdalom periódusának leállítására próbáljuk meg felhasználni.

## 5. 2. Eset ismertetések

### 5.2.1. Első beteg

A 60 éves férfibeteget, gyakori, naponta 15-40 alkalommal is megjelenő, 30-150 másodpercig tartó fejfájások miatt vizsgáltuk, az egyes fejfájások között néhány perces refrakter periódusok voltak megfigyelhetők. A fejfájások megjelenése az esetek nagyobb részében spontán volt, azonban a trigger faktort is meg lehetett figyelni, az ismételt, gyors szemhéjzárás provokálta a fájdalom megjelenését. A fájdalom bal oldalon orbitalisan, supraorbitalisan jelent meg, erőssége a 10/10 volt a vizuális analóg skálán (VAS), azonos oldali vegetatív tünetek kísérték, mint conjunctiva belövelltség, könnyezés, szemhéj oedema, orrdugulás és orrfolyás. A fejfájások 30-tól 60 napig tartó periódusokban jelentek meg, évente egy vagy két alkalommal az elmúlt 13 év során. A beteg kórtörténetében nem szerepelt

krónikus betegség, gyógyszert nem szedett rendszeresen, nem dohányzott, és nem volt más típusú fejfájása. Neurológiai és szemészeti vizsgálat során kóros eltérés nem volt észlelhető, labor és 3 T koponya MRI vizsgálata is negatív volt. Korábbi gyógyszeres kezelések kapcsán nem sikerült tartós fájdalommenteséget elérni (diclofenac, ibuprofen, indomethacin, naproxen, carbamazepin, gabapentin, pregabalin). Ezt követően próbáltuk ki a cluster fejfájás rövid távú terápiájában már bizonyított szteroid kezelést. A beteg az első két hétben 1 mg/tskg metilprednizolont kapott per os, majd hetente 16 mg-al csökkentve a dózist 4 hét alatt hagytuk el a gyógyszert. 3 év alatt összesen 4 alkalommal részesült a kezelésben. Minden esetben a szteroid tartalmú gyógyszert a fájdalom első napján kezdtük adni, majd 4-6 hétig tartottuk fenn a terápiát. A várható mellékhatásokra tekintettel H2 receptor blokkoló (famotidin 2x40 mg/nap), és káliumpótló (KCl 1000 mg/nap) kezelésben részesült. A fájdalom intenzitása és a rohamok száma is drámaian csökkent már az első 48 órán belül, majd ezt követően valamennyi alkalommal tünetmentessé vált a kezelés időtartamára. Követése során szteroid medikációval kapcsolatos mellékhatás nem volt észlelhető, vérképében enyhe átmeneti fehérvérsejt szám és májfunkció emelkedés volt észlelhető.

### 5.2.2. Második beteg

A 75 éves, nem dohányzó férfibeteg már 11 éve szenvedett a visszatérő, rövid ideig tartó, erős fejfájásoktól. A fájdalommal járó periódusok 20-40 napig tartottak, évente egy alkalommal jelentkeztek, ősszel vagy tavasszal az időjárás változása kapcsán. A fájdalom bal oldalon orbitalisan, periorbitalisan jelentkezett, conjunctivalis belövelltség és könnyezés kísérte, VAS-on 10/10 erősségűnek felelt meg, 45-120 másodpercig tartott, és 20-70 alkalommal fordult elő a nap során. A fájdalmat a beteg beszéddel, evéssel, arcizomzat grimaszolásával provokálni tudta. Egyéb más típusú fejfájást nem panaszolt. Kórtörténetében orális antidiabeticus kezeléssel jól karbantartott diabetes mellitus (2. típus), hipertónia és pitvarfibrilláció szerepelt. Neurológiai, szemészeti és fül-orr-gégészeti vizsgálat során kóros eltérés nem mutatkozott, laborjaiban INR értéke volt emelkedett, mely a megfelelően beállított anticoagulans kezelésnek felelt meg. 3 T koponya MR vizsgálaton néhány apró, subcorticalis fehérállományi károsodás volt észlelhető, melyek vascularis alapbetegségek következményeinek felelhetnek meg, azonban nem volt kóros eltérés sem a hypothalamusban, sem az agytörzsben, valamint nervus trigeminust érintő neurovascularis kompresszió sem ábrázolódott. Korábban alkalmazott gyógyszeres kezelés nem enyhítette panaszait (diclofenac, ibuprofen, clomipramin, carbamazepin, gabapentin, pregabalin). Ezt követően az utolsó két SUNCT periódusában alkalmaztuk a szteroid kezelést, naponta 1 mg/tskg



metilprednizolont kapott. A kezelést a fájdalom első napján kezdtük és mind a fájdalom intenzitása, mind a rohamok gyakorisága nagyfokban csökkent az első három napon belül, majd teljesen megszűnt. A szteroid kezelést két hét után csökkenteni kezdtük naponta 4 mg-al, majd 3 hét múlva elhagytuk, a terápia felfüggesztését követően nem tért vissza a fájdalom. A várható szteroid mellékhatások miatt H2 receptor blokkoló (famotidin 2x40 mg/nap), és káliumpótlásban részesült (KCl 1000 mg/nap), valamint a vércukorértékeinek emelkedése miatt orális antidiabeticus kezelésén módosítottunk. A beteg jól tolerálta a kezelést, kontroll laborvizsgálataiban enyhe fehérvérsejt szám és májfunkció emelkedés volt észlelhető.

### 5.2.3. Harmadik beteg

A 27 éves férfibetegnél már 8 éve álltak fent időszakosan a panaszok. A fájdalom 5-45 másodpercig tartott, naponta akár 100 alkalommal is jelentkezett, éles, hasogató karakterű, VAS-án 10/10 erősségű volt. A fejfájás jobb oldalon orbitalisan jelent meg, de a halántékba és felső fogsorba is kisugárzott, nem volt refrakter periódus, azonos oldali conjunctivalis belövelltség, könnyezés és orrdugulás kísérte, nem volt hányinger, fény- és hangérzékenység. A fájdalmat a beteg provokálni tudta a homlok, halánték, orca érintésével, rágással, hidegvíz ivásával vagy fogmosással. A tünetek évente két alkalommal jelentkeztek, tavasszal és ősszel, 2-3 hétig tartottak. A beteg nem dohányzott, ismert Gilbert-kóron kívül komolyabb betegség nem szerepelt kórtörténetében. Neurológiai, szemészeti és fül-orr-gégészeti vizsgálatai negatívak voltak, laborjaiban enyhén emelkedett bilirubin szint volt észlelhető, 3 T koponya MR vizsgálata szintén nem mutatott kóros eltérést. A korábban próbált gyógyszerek egyáltalán nem csillapították panaszait (diclofenac, ibuprofen, indomethacin, nimesulid, carbamazepin, amitriptylin). Ezt követően próbáltuk ki a rövidtávú szteroid kezelést, naponta 1 mg/tskg metilprednizolon adásában részesült, és már a második napra nagyfokban javultak panaszai, majd 48 óra belül tünetmentessé vált. A szteroid kezelés várható mellékhatásai miatt H2 receptor blokkoló (famotidin 2x40 mg/nap) és káliumpótlásban (KCl 1000 mg/nap) részesült. Két hét múlva naponta 8 mg-al csökkentve a dózist a szteroid leépítését kezdtük el, a kezelés felfüggesztését követően nem tértek vissza panaszai, nem jelentkezett kellemetlen mellékhatás, kontroll labor vizsgálatai is rendben voltak.

### 5. 3. Megbeszélés

SUNCT szindrómában szenvedő, korábbi gyógyszeres terápiára nem reagáló betegeket vizsgáltunk jelen tanulmányunkban. Három betegünk összesen nyolc SUNCT fejfájás

periódusát kezeltük per os szteroid készítménnyel, mely valamennyi beteg, valamennyi periódusában a fájdalom megszűnését eredményezte.

Korábbi vizsgálatok eredményeit áttekintve nem szerepelt a kipróbált gyógyszerek között olyan, ami 100%-ban fájdalommentességhez vezetett volna. SUNCT szindrómában a rohamok akut kezelése nem értelmezhető, hiszen a fájdalom igen rövid ideig tart, naponta sokszor ismétlődik, emiatt az abortív terápia gyógyszer intoxikáció, gyógyszer hozzászokáshoz is vezethet. Emiatt mindenképpen olyan megelőző gyógyszeres kezelést kell találnunk a betegek számára, amely meggátolja a rohamok kialakulását, és megszünteti a fejfájásos periódust. A SUNCT szindróma profilaxis kezelése során megfigyelték, hogy a gyógyszerek az epizodikus SUNCT szindrómában szenvedő betegek esetében hatékonyabbak, mint a krónikus betegeknél, de a hatékonyság foka nagymértékben függ a választott gyógyszertől és annak dózisától. A SUNCT szindróma kezelése során szinte valamennyi más primer fejfájásokban bizonyítottan hatékony gyógyszerrel próbálkoztak, beleértve non-szteroid gyulladáscsökkentő és fájdalomcsillapító gyógyszereket (indomethacin, naproxen, ibuprofen, nimesulid), analgetikumokat (paracetamol, ópiátok), szerotonin agonistákat (triptánok, ergotamin), béta-blokkolókat (propranolol, timolol),  $\alpha$ -adrenoreceptor agonistát (clonidine), triciklikus antidepresszánsokat (amitriptylin, nortriptylin, desipramin), Ca-csatorna blokkolókat (nifedipin, flunarizin, diltiazem), antiepileptikumokat (fenitoin, valproát, clonazepam), azonban ezek nem bizonyultak megfelelően hatékonyak a fájdalom csillapítására (12,16,20,24-26). A SUNCT szindróma rövid távú megelőző kezeléseként intravénás és subcutan lidocain adásával a fájdalom csökkenését, bizonyos esetekben teljes megszűnését lehetett elérni (10-13), azonban annak ellenére, hogy nem észleltek cardialis eseményt a gyógyszer használata során, csak fekvőbeteg ellátás keretében javasolható alkalmazása, cardialis monitorozás mellett (13). A SUNCT szindróma hosszú távú megelőző kezelésként elsőként választandó szerként lamotrigin ajánlott 125-400 mg/nap adagban, kifejezetten jó hatékonysággal alkalmazható, az esetek nagy részében a fájdalom teljes megszűnését eredményezi (10,12-15,25). Lamotriginnel kapcsolatban a fő problémát az okozza, hogy kifejezetten lassan, hetek alatt építhető fel a hatékony dózis a gyógyszer mellékhatásaként jelentkező bőrreakciók miatt. Második vonalbeli megelőző kezelésként topiramát ajánlható napi 300 mg dózisban, a betegek több mint 50%-ánál jó hatékonyságot mutatott, mely alatt a fájdalom 50%-os enyhülését értjük (10,12,27-29). A topiramát súlyos mellékhatásai miatt használata nem javasolt olyan betegek körében, akik kórelőzményében vesekövesség, glaucoma, depresszió szerepel, vagy kifejezetten alacsony a testsúlyuk. A SUNCT szindróma kezelésében második vonalbeli gyógyszerként ajánlható még a gabapentin

napi 800-3600 mg dózisban (10,12, 26, 30,31). Gabapentinnel kapcsolatban érdekesség, hogy a vizsgálat alapján hatékonyabbnak bizonyult SUNA (short-lasting unilateral headache attacks with cranial autonomic syndrome/ 60%), mint SUNCT szindróma (45%) esetén (12). Az antiepileptikumok közé tartozó carbamazepinnel is vannak jó tapasztalatok a megelőző kezelésben napi 900 mg-os dózist használva (11), ez főként akkor mutatkozott, amikor szteroiddal (20,22) vagy topiramattal kombinálták (11).

Annak ellenére, hogy SUNCT szindróma terápiájában nincs ajánlás szteroid kezelésre, több esettanulmány is ismert, melyben prednizolon vagy metilprednizolon adását követően mérsékelt, vagy egyes esetekben nagyfokú javulás következett be a panaszokban (20-22, 32). Megelőző kezelés céljára a nervus occipitalis major szteroiddal, vagy helyi érzéstelenítővel történő blokádját is alkalmazták jó effektussal, azonban ez a módszer leginkább cluster fejfájásban tűnik hatékonyának (12,33,34). Annak ellenére, hogy cluster fejfájás terápiás ajánlásában rövidtávú megelőző kezelés céljára a szteroid kezelést javasolják (9,10,18,19), ez idáig nem történt randomizált, placebo-kontrollált vizsgálat hatékonyságának megállapítására. A vizsgálatokban különböző protokollok alapján kapták a betegek a szteroidot, ajánlás alapján a 21 napos per os szteroid kezelést 1 mg/tskg (60-100 mg) prednizolon adásával kezdték, majd 5 nap után naponta, vagy 3 naponta 10 mg-al csökkentették a dózist (18,19), ezáltal minimalizálták a hosszú távú szteroid mellékhatásokat (hypertonia, diabetes mellitus). A metilprednizolon hatásmechanizmusa cluster és SUNCT fejfájás esetében nem ismert, valószínűleg a szteroid antiinflammatoricus hatásával állhat összefüggésben. A metilprednizolon glucocorticoid receptorokhoz kötődik, ezáltal supprimálja a proinflammatoricus cytokinek expressióját, csökkenti az inflammatoricus mediátorok termelését (35). Ismert, hogy a trigeminoautonom fejfájások kialakításában szerepet játszik a nucleus caudalis nervi trigemini izgalma, mely során vasoconstrictiót okozó serotonin, valamint vasodilatatót okozó neurotranszmitterek szabadulnak fel, mint a CGRP, SP, NO, NKA, valamint nucleus salivatorius izgalmát követően VIP, IL-1, melyek összességében perivascularis inflammatiohoz vezetnek. Kísérletben igazolták, hogy a kortikoszteroidok csökkentik CGRP, VIP, histamine, serotonin, IL-1 felszabadulását, ezáltal a perivascularis steril gyulladás kialakulását, mely a trigeminoautonom fejfájás patogenezisében kulcstényező (36-39).

Összegzésként elmondhatjuk, hogy SUNCT szindrómás betegeink esetében a per os metilprednizolon terápia gyors és teljes fájdalommentességet eredményezett. A fájdalom nem tért vissza a kezelés felfüggesztését követően sem, a rövid kezelési időtartam alatt kellemetlen szteroid mellékhatást nem észleltünk a betegek körében. SUNCT szindróma rövid távú

megelőző kezeléseként a per os szteroid kezelést ajánlhatjuk, mivel gyors fájdalom mentesség érhető el alkalmazásával, és a hosszabb ideig tartó SUNCT periódussal járó esetekben pedig lehetőséget teremt arra, hogy a hosszú távú hatékony megelőző kezelést jelentő gyógyszer (lamotrigine) beállításra kerülhessen.

#### 5. 4. Irodalomjegyzék

1. Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain* 1997; 120: 193-209.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain (second edition). *Cephalalgia* 2004; 24: 1-160.
3. May A, Bahra A, Büchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Hypothalamic activation in cluster headache attacks. *Lancet* 1998; 351: 275-278.
4. Malick A, Burstein R. Cells of origin of the trigeminohypothalamic tract in the rat. *J Comp Neurol* 1998; 400: 125-144.
5. Benjamin L, Levy MJ, Lasalandra MP, Knight YE, Akerman S, Classey JD, Goadsby PJ. Hypothalamic activation after stimulation of the superior sagittal sinus in the cat: a Fos study. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 500-505.
6. Bartsch T, Levy MJ, Knight YE, Goadsby PJ. Differential modulation of nociceptive dural input to (hypocretin) orexin A and B receptor activation in the posterior hypothalamic area. *Pain* 2004; 109: 367-378.
7. May A, Bahra A, Büchel C, Turner R, Goadsby PJ. Functional magnetic resonance imaging in spontaneous attacks of SUNCT: short-lasting, unilateral neuralgiform headache attack with conjunctival injection and tearing. *Ann Neurol* 1999; 46: 791-794.
8. Matharu MS, Cohen AS, McGonigle DJ, Ward N, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Posterior hypothalamic and brain stem activation in hemicrania continua. *Headache* 2004; 44: 747-761.
9. Goadsby PJ. Pathophysiology of cluster headache: a trigeminal autonomic cephalalgia. *Lancet Neurol* 2004; 4: 251-257.
10. May A, Leone M, Áfra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, Goadsby PJ. EFNS guideline on treatment of cluster headache and other trigeminal autonomic cephalalgias. *Eur J Neurol* 2006; 13: 1066-77.

11. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Trigeminal autonomic cephalalgias: current and future treatments. *Headache* 2007; 7: 969-80.
12. Matharu MS, Cohen AS, Goadsby PJ. SUNCT syndrome responsive to intravenous lidocaine. *Cephalalgia* 2004; 24: 985-992.
13. Cohen AS. Short lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing. *Cephalalgia* 2007; 27: 824-832.
14. Williams MH, Broadley SA. SUNCT and SUNA: clinical features and medical treatment. *J Clin Neurosci* 2008; 15: 526-534.
15. D'Andrea G, Granella F, Cadaldini M. Possible usefulness of lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. *Neurology* 1999; 53: 1609.
16. D'Andrea G, Granella F, Ghiotto N, Nappi G. Lamotrigine in the treatment of SUNCT syndrome. *Neurology* 2001; 57: 1723-1725.
17. Pareja JA, Camineri AB, Sjaastad O. SUNCT syndrome: diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2002; 16: 373-383.
18. Matharu MS, Cohen AS, Boes CJ, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing syndrome: a review. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7: 308-318.
19. Couch JR, Ziegler DK. Prednisone therapy for cluster headache. *Headache* 1978; 18: 219-221.
20. Ekbom K, Hardebo JE. Cluster headache: pathogenesis, diagnosis, and management. *Drugs* 2002, 62: 61-69.
21. Pareja JA, Kruszewski P, Sjaastad O. SUNCT syndrome: trials of drugs and anesthetic blockades. *Headache* 1995; 35: 138-142.
22. Raimondi E, Gardella L. SUNCT syndrome. Two cases in Argentina. *Headache* 1998; 38: 369-371.
23. Montes E, Alberca R, Lozano P, Franco E, Martinez-Fernandez E, Mir P. Statuslike SUNCT syndrome in two young women. *Headache* 2001; 8: 826-829.
24. De Lourdes, Figuerola M, Bruera O, Pozzo MJ, Leston J. SUNCT syndrome responding absolutely to steroids in two cases with different etiologies. *J Headache Pain* 2009; 10: 55-57.
25. Sabatowski R, Huber M, Meuer T, Radbruch L. SUNCT syndrome: a treatment option with local opioid blockade of the superior cervical ganglion. A case report. *Cephalalgia* 2001; 21: 154-156.

26. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Suggested guidelines for treating SUNCT and SUNA. *Cephalalgia* 2005; 25: 1200.
27. Hunt CH, Dodick DW, Bosch EP. SUNCT responsive to gabapentin. *Headache* 2002; 42: 525-526.
28. Matharu MS, Boes CJ, Goadsby PJ. SUNCT syndrome: prolonged attacks, refractoriness and response to topiramate. *Neurology* 2002; 58: 1307.
29. Rossi P, Cesarino F, Faroni J, Malpetti MG, Sandrini G, Nappi G. SUNCT syndrome successfully treated with topiramate: case reports. *Cephalalgia* 2003; 23: 998-1000.
30. Black DF, Dodick DW. Two cases of medically and surgically intractable SUNCT: a reason for caution and argument for central mechanisms. *Cephalalgia* 2002; 22 :201-204.
31. Graff-Radford SB. SUNCT syndrome responsive to gabapentin (Neurontin). *Cephalalgia* 2000; 20: 515-517.
32. Porta-Etessam J, Benito-Leon J, Martinez-Salio A, Berbel A. Gabapentin in the treatment of SUNCT syndrome. *Headache* 2002; 42: 523-524.
33. Calvo JF, Bruera OC, de Lourdes Figuerola M, Gestro D, Tinetti N, Leston JA. SUNCT syndrome: clinical and 12 year follow up case report. *Cephalalgia* 2004; 24: 900-902.
34. Peres MF, Stiles MA, Siow HC, Rozen TD, Young WB, Silberstein SD. Greater occipital nerve blockade for cluster headache. *Cephalalgia* 2002; 22: 520-522.
35. Cohen AS, Matharu MS, Goadsby PJ. Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with conjunctival injection and tearing (SUNCT) or cranial autonomic features (SUNA) - a prospective clinical study of SUNCT and SUNA. *Brain* 2006; 129: 2746-2760.
36. Webster JI, Tonelli L, Sternberg EM. Neuroendocrine regulation of immunity. *Ann Rev Immunol* 2002; 20: 125-163.
37. Martelletti P, Giacobazzo M. Putative neuroimmunological mechanisms in cluster headache. An integrated hypothesis. *Headache* 1996; 36: 312-315.
38. Ciancchetti C, Zuddas A, Marchei F. High dose intravenous methylprednisolone in cluster headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 418.
39. Antonaci F, Costa A, Candeloro E, Sjaastad O, Nappi G. Single high-dose steroid treatment in episodic cluster headache. *Cephalalgia* 2005; 25: 209-295.

## 6. Összefoglaló

A PhD thesis alapjául szolgáló közlemények a primer fejfájások témakörébe sorolhatók.

A primer fejfájások az enyhébb neurológiai kórképek közé sorolhatók, azonban egy olyan neurológia tárgykörébe tartozó probléma, melynek előfordulása kifejezetten gyakori, szinte kivétel nélkül érinti az egész népet. Jelentősége nem az állapot súlyosságában van, hanem a beteg életére gyakorolt hatásban, mely az életminőség csökkenéséhez, iskolából, munkából kieső napokhoz, vagy csökkent munkavégző képességhez vezet. A társadalom egészére vetített teherterele akár direkt (kórházi ellátás, gyógyszeres kezelés), akár indirekt (munkából kieső napok száma) költségeit tekintve jelentős. A fejfájások legnagyobb része a primer fejfájások csoportjába sorolható, ide tartozik a migrén, tenziós, trigeminoautonom, és az egyéb ritka primer fejfájások (pl. thunderclap headache). Leggyakoribb fejfájásforma az epizodikus tenziós fejfájás, azonban mivel a fájdalom erőssége a gyenge vagy közepes kategóriába sorolható, a betegek döntő része önállóan, vagy háziorvosa segítségével megfelelően kezeli, a neurológus számára talán kevésbé jelentős probléma. Ezzel ellentétben migrén és trigeminoautonom fejfájások erőssége a betegek számára nehezen elviselhető, emiatt elsősorban ezzel a betegcsoporttal a találkozunk a PTE Neurológiai Klinika Fejfájás Ambulanciáján.

Összességében három, primer fejfájásokat és terápiás algoritmusait érintő kérdés kapcsán végeztünk vizsgálatokat saját beteganyagunkon, ezekből tevődik össze jelen PhD dolgozat.

Az értekezés első részében a migrénes betegeink körében előforduló fehérállományi hyperintensitasok (WMH) rizikófaktorait vizsgáltuk. Régóta ismert tény, hogy migrénes betegek körében négyszer gyakoribb a WMH előfordulási gyakorisága. WMH kialakulásával kapcsolatban számos patomechanizmust feltételeznek. Saját beteganyagunkban (186 beteg) vizsgáltuk a lehetséges rizikófaktorokat. A betegeknél kórtörténet elemzés, fizikális és laboratóriumi vizsgálatok, valamint koponya MRI vizsgálatok történtek. Eredményeink alapján nem találtunk különbséget WMH előfordulási gyakoriságában férfi és női betegek, aura nélküli, vagy aurával járó migrénes betegek között. A WMH előfordulási gyakorisága nő a betegség élethosszra vetített időtartamával, (> 20 év feletti betegségtartam), valamint a rohamfrekvencia emelkedésével. A dohányos betegek körében ugyan nem magasabb WMH előfordulása, de a dohányzás növeli a roham frekvenciát, így indirekt összefüggés feltételezhető. A WMH előfordulás gyakoribb magas homocystein, koleszterin, húgysav szint,

valamint pajzsmirigy diszfunkció esetén. Feltételezésünk szerint a rizikófaktorok azonosításával, megfelelő gyógyszeres roham és profilaxis terápia alkalmazásával csökkenthető a WML kialakulásának kockázata.

Az értekezés második részében migrénes betegek körében per os Mg terheléses tesztet végeztünk. Ismert, hogy a Mg hiány szerepet játszik a migrén patogenezisében. Korábbi tanulmányokban migrénes betegek különböző mintáiban (szérum, vvt, fvs) Mg hiányra utaló eltéréseket írtak le. A Mg az intracellularis térben elhelyezkedő kation, a szervezet Mg tartalmának csak 1%-a található a szérumban, így az esetek nagyobb részében nem reprezentatív a teljes test Mg hiányának megállapításra, azonban a per os Mg terheléses teszttel kimutatható a teljes test latens Mg hiánya. Migrénes betegek és egészséges önkéntesek csoportját hasonlítottuk össze, terhelés előtti szérum és 24 órás vizelet Mg meghatározás, majd 3x 1000 mg Mg-lactate (3x2 tableta Magne B6) per os bevitelét követően ismételt szérum Mg és 24 órás vizelet Mg meghatározás történt. Egészséges emberek a bevitt Mg 80%-át kiürítik 24 órán belül, azonban Mg hiány esetén a szervezet visszatartja a bevitt Mg-ot. Eredményeink alapján terhelés előtt nem találtunk szignifikáns különbséget a migrénes és a kontroll csoport szérum Mg-szintjei és 24 órás vizelet Mg ürítései között. Terhelés után szignifikáns szérum Mg szint és vizelet Mg ürítés emelkedést észleltünk mindkét csoportban, mely a bevitt Mg jó felszívódására, hasznosulására utalt. A Mg terhelés után, azonban a migrénes csoport 24 órás vizelet Mg ürítése szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a normál kontroll csoportban. Az észlelt Mg retenció, a teljes szervezet Mg hiányára utalt migrénes betegek körében. Kimutatott Mg hiányos migrénes betegek körében a Mg pótlás profilaxis terápiaként jöhet szóba.

Az értekezés harmadik részében a trigeminoautonom fejfájások közé tartozó SUNCT (short-lasting unilateral headache attacks with conjunctival injection and tearing) szindrómában szenvedő betegek esetében próbáltunk újdonságként, rövid távú megelőző kezelés céljából per os szteroid kezelést. SUNCT szindrómában a hagyományos fájdalomcsillapító, vagy más fájdalom szindrómákban megelőzésre használt és hatékonynak bizonyuló antiepilepticus és triciklusos antidepresszáns készítmények rendszerint nem enyhítik a fájdalmat. A fájdalom rövidségére, és gyakori előfordulására tekintettel roham terápiára nincs lehetőség, megfelelő, megelőző gyógyszeres kezelést kell találnunk a beteg számára. Az elsőként választandó és megfelelően hatékony lamotrigine kezelés beállítása kifejezetten lassú, heteket vesz igénybe a mellékhatásként várható bőrreakciók miatt. Egy másik trigeminoautonom fejfájásban, a cluster fejfájásban a nem jól kezelhető betegek esetében per os szteroid kezeléssel jó eredményeket sikerült elérni a fájdalomcsillapításban.



Betegeink esetében korábban már számtalan gyógyszeres kezeléssel kísérleteztek, a cluster fejfájás analógiájára (mivel a két fejfájás patomechanizmusa nagyon hasonló) per os szteroid kezelést próbáltunk naponta 1 mg/ tskg dózissal kezdve, 3-4-6 hét időtartamban lassú dóziscsökkentés mellett. Valamennyi esetben (3 beteg, 8 fejfájás periódusa) gyors, általában két napon belüli teljes fájdalom megszűnést tapasztaltunk, mellékhatások nélkül. Eredményeink alapján a per os szteroid kezelést ajánlhatjuk SUNCT szindrómában rövidtávú megelőző kezelés céljából.

A Phd thesisben ismertetett új eredményeink az alábbiakban foglalhatók össze:

1. A migrénes betegek MRI vizsgálataiban látható gócos fehérállományi károsodások előfordulását a migrén betegség időtartama és a rohamok száma befolyásolja. Ugyancsak megnő a rizikó a fehérállományi károsodásra abban az esetben, ha a migrén emelkedett homocystein, koleszterin, LDL és húgysav szinttel társul.
2. Migrénben teljes test magnézium raktár hiány észlelhető; ez alapján per os magnézium pótlás lehetőséget adhat a fejfájások gyakoriságának csökkentésére.
3. SUNCT szindrómában szenvedő betegek esetében a kortikoszteroid kezelés (1 mg/tskg metilprednizolon) a rohamok felfüggesztésére és a rövidtávú profilaxisra alkalmas.

## 7. Köszönetnyilvánítás

Szeretném köszönetemet kifejezni a témavezetőmnek, Dr. Pfund Zoltán egyetemi adjunktusnak, aki már medikus korom óta segítséget nyújtott a fejfájás témakörében végzett minden munkámmal kapcsolatban, ötleteivel, tanácsaival és támogatásával. Szeretnék köszönetet mondani Doktori Iskolánk Vezetőjének Prof. Dr. Komoly Sámuelnek a lehetőségért, tanításért, támogatásért, valamint a hasznos tanácsokért Prof. Dr. Illés Zsoltnak. A vizsgálatok során nyújtott segítséget Dr. Kőszegi Tamásnak, az értelmezésben, statisztikában adott segítséget Dr. Póó Lászlónak köszönöm. Köszönöm a segítséget minden egyes kollégának, asszisztensnek, tudományos diákkörös hallgatónak, akik a munkánk elvégzésében segítségünkre voltak. Végül, de nem utolsó sorban köszönöm a családomnak a támogatást, mellyel a munka során végig mellettem álltak.

## 8. Közlemények

### I. PhD thesis alapjául szolgáló eredeti közlemények

1. Trauninger A, Pfund Z, Kőszegi T, Czopf J. Oral magnesium load test in patients with migraine. *Headache* 2002; 42: 114-119. Impact factor (2002): 2.483
2. Trauninger A, Alkonyi B, Kovács N, Komoly S, Pfund Z. Methylprednisolone therapy for short-term prevention of SUNCT syndrome. *Cephalalgia* 2010; 30: 735-739. Impact factor (2009): 3.464.
3. Trauninger A, Leél-Őssy E, Kamson D, Aradi M, Kövér F, Imre M, Komáromy H, Erdélyi-Botor S, Patzkó A, Pfund Z. Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: investigation of 186 patients. *J Headache Pain*. 2011 Feb 18. [Epub ahead of print] PMID: 21331756 Impact factor (2009): 2.137

### II. Egyéb fejfájás témában megjelent társszerzőként jegyzett közlemények

1. Pfund Z, Trauninger A. Therapy of primary headaches. *Pharmacist Education/ Gyógyszerész Továbbképzés* 2007; 1: 23-26.
2. Feldmann A, Trauninger A, Toth L, Kotek G, Kosztolanyi P, Illes E, Pfund Z, Komoly S, Nagy F, Illés Z. Atrophy and decreased activation of fronto-parietal attention areas contribute to higher visual dysfunction in posterior cortical atrophy. *Psychiatry Res* 2008; 164: 178-184. Impact factor (2008): 2.638.
3. Auer T, Janszky J, Schwarcz A, Dóczy T, Trauninger A, Alkonyi B, Komoly S, Pfund Z. Attack-related brainstem activation in a patient with SUNCT syndrome: an ictal fMRI study. *Headache* 2009; 49: 909-912. Impact factor (2009): 2.786
4. Pfund Z, Trauninger A, Szanyi I, Illés Z. Long-lasting airplane headache in a patient with chronic rhinosinusitis. *Cephalalgia* 2010; 30: 493-495. Impact factor (2009): 3.464

### III. Egyéb társszerzőként jegyzett közlemények

1. Merkli H, Pál E, Trauninger A, Kosztolányi P, Gáti I. Diagnosis and therapy of myotonic dystrophy in our practice of neuromuscular care. *Orvosi Hetilap* 2004; 145: 523-258
2. Simon Z, Rész Z, Toldi J, Trauninger A, Miltényi Z, Illés Á. Rare association of Hodgkin lymphoma, Graves's disease and myasthenia gravis complicated by post-radiation neurofibrosarcoma: coincidence or genetic susceptibility? *Int J Haematol* 2009; 89: 523-528  
Impact factor (2009): 1. 168
3. Illés Z, Trauninger A. Pompe kór: I. A betegség patogenezise és klinikuma. *Ideggyógyászati Szemle* 2009; 36: 231-243.
4. Csécsi P, Trauninger A, Komoly S, Illés Z. Neuromyelitis optica spectrum: novel concept of pathogenesis, diagnosis and treatment of Devic's disease. *Orv Hetil* 2009; 150: 2101-2109.