

# **Migrénhez köthető intracerebralis fehérállományi léziók vizsgálata**

*Doktori értekezés (Ph.D.) tézisei*

**Dr. Komáromy Hedvig**



Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar

2019

# **Migrénhez köthető intracerebralis fehérállományi léziók vizsgálata**

*Doktori értekezés (Ph.D.) tézisei*

**Dr. Komáromy Hedvig**

Témavezető: Dr. Pfund Zoltán, PhD

Doktori Iskola vezetője: Prof. Dr. Komoly  
Sámuel, PhD, DSc

Klinikai Idegtudományok Doktori Iskola



Pécsi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar

2019

# **Jelenlegi ismereteink migrénről és a fehérállományi léziókról**

## **Bevezetés**

A Nemzetközi Fejfájás Társaság (IHS) megfogalmazása szerint a migrén definíciója, egy visszatérő elsődleges fejfájás betegség, mely az esetek többségében pulzáló jellegű, általában egyoldali, a fájdalom intenzitása közepesen erős vagy erős, a rohamok felnőttkorban 4-72 óráig tartanak, hányinger, szédülés, aura és autonóm tünetek kialakulhatnak.

## **Migrén előfordulása**

A migrén felnőtt korban gyakoribb (11%, élethosszra vetítve 15%), mint gyermek- vagy serdülőkorban (7%, élethosszra vetítve 5%) és előfordulása csökken a 60 év feletti felnőtteknél (6%, élethosszra vetítve 8%). A migrén minden kategóriában gyakoribb nőknél, mint férfiaknál 14% illetve 6% felnőttek, 9% illetve 7% gyermek- és serdülőkorban, valamint 8% illetve 3% idősek esetében.

## **A migrén kórtana**

A trigemino-vascularis rendszer fontos fájdalom átvivő kapcsolat az erek (duralis - corticalis) és idegi (agytörzs - thalamus) régiók között. Mivel a hypothalamus hátsó és

lateralis régiója aktiválódik már a migrén korai, még nem monitorozható (nincs fejfájás) fázisában, ezért valószínű, hogy a hypothalamus kulcsfontosságú szerepet tölt be a migrénes fejfájás elindításában azáltal, hogy aktiválja a különböző agytörzsi struktúrákat. A kúszó kérgi gátlás (CSD - cortical spreading depression) az occipitalis agykéregben kezdődik és a neuronok és neuroglia depolarizációja révén 2-5 mm/perc sebességgel halad anterior irányba. A CSD az agyi ion homeosztázis drámai elégtelensége, excitatoros aminosavak (pl., glutamát) áramlanak ki az idegsejtekből és fokozódik az energiatelhasználás. CSD nem csak az aurával járó migrénben jelentkezik, hanem aura nélküli migrénben is jelen van. A CSD aktiválhatja a trigeminalis szenzoros afferens rostok meningealis nociceptorait, ezzel vasoactive neuropeptidek felszabadulását eredményezve (CGRP, SP, NKA, PACAP, VIP). Ez a folyamat a trigeminocervicalis komplex másodlagos neuronjainak, a thalamus harmadlagos neuronjainak és a szenzoros cortex negyedleges neuronjainak aktiválódásához vezet (centrális szenzitizáció). Az agytörzsi magvakban, melyeket migrén generátoroknak is neveznek (locus coeruleus, periaqueductalis szürkeállomány, raphe magok) a vérátáramlás fokozódik. Az agytörzsben aktiválódnak a nucleus salivatorius superior cranialis paraszimpatikus rostjai. A postganglionaris paraszimpatikus rostok aktiválják a könnymirigyet, az ornyálkahártya mirigyeit, a nyálmirigyet, valamint a

craniofacialis ereket, és ezzel könnyezést és orrfolyást indítanak el. A leszálló fájdalomt moduláló pálya aktivitása csökken, ami még intenzívebbé teszi a fájdalmat.

### **Migrén és vascularis rizikófaktorok**

Kimutatták, hogy a migrén a tünetmentes agyi léziók, ischaemiás stroke és cardiovascularis betegségek rizikófaktora.

### **Intracerebralis fehérállományi léziók definíciója**

Fehérállományi lézióról akkor beszélünk, ha a T2/FLAIR mérésen magas jelintenzitást látunk úgy, hogy a T1 mérésen nincs alacsony jelintenzitás, a góc nagyobb, mint 3 mm, valamint legalább két egymást követő metszeten megjelenik.

### **Fehérállományi léziók lokalizációja**

Fehérállományi léziók elhelyezkedhetnek bármely agylebenyben, infratentorialisan az agytörzsben vagy a kisagyi féltekékben. Supratentorialisan további felosztás lehetséges, 1.) subcorticális U-rostok érintő, 2.) mély fehérállományi, 3.) periventricularis és 4.) corpus callosum léziókra.

## **A migrénes léziók radiológiai megjelenése**

Kutatócsoportunk 17 migrénes és 17 egészséges kontroll személyt vizsgált fejlett MR technikákkal: T1 és T2 súlyozott, 3D FLAIR és diffúziós (DWI/ADC) mérésekkel, perfúziós vizsgálattal (PWI), proton MR spektroszkópiával (1H-MRS) és T1 és T2 relaxációs idő mérésével. Szignifikánsan elmékedett ADC értékeket találtunk a fehérállományi léziókban a normál fehérállományhoz és a kontroll csoporthoz viszonyítva. Ez a lézióon belül fokozott random víz mozgásra utal, ami a szöveti struktúra károsodásra jellemző. Az in vivo T1 és T2 relaxációs idő megnyúlt, mely a megnövekedett extracelluláris víz frakciót jelzi. A léziók proton MR spektroszkópiás vizsgálata csökkent N-acetyl-aspartat (NAA), kreatinin és foszfokreatinin (Cr) koncentrációt mutatott. A csökkent NAA axonvesztést, míg a csökkent kreatinin és foszfokreatinin szöveti degenerációt jelez felborult energia metabolizmussal. A perfúziós vizsgálat a lézióon belül csökkent relatív agyi vérátáramlást (rCBF) és relatív agyi vér volument (rCBV) igazolt, ami szintén jelezheti az axon és glia sejtvesztést. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy a fehérállományi léziók lehetnek microvascularis ischaemiás károsodások migrénben.

## **Migrénnel összefüggő fehérállományi léziók változása 3 év után**

Bár a követéses vizsgálatok többnyire a fehérállományi léziók romlását mutatta, esetenként előfordult regresszió is. Az alacsonyabb kezdeti migrénes roham frekvencia összefüggésbe hozható volt a léziók számának csökkenésével a 3 éves követés során, ami sejteti a lehetséges hosszútávú összefüggést a fejfájás és az eltérések között. Ez a hosszútávú MR vizsgálat azt találta, hogy a klinikailag csendes / silent agyi fehérállományi léziók többnyire progresszív természetűek.

## **Szérum L-arginin és dimetilarginin szintek intracerebrális fehérállományi léziókkal rendelkező migrén betegeknél**

### **Bevezetés**

A migrén a fehérállományi léziók és infarktus kialakulásának önálló kockázati tényezője. A fehérállományi léziók gyakrabban fordulnak elő migrénes betegeknél, mint az általános populációban, bármikor kialakulhatnak az aktív migrénes évek alatt. A migrén, különösen az aurával járó, fokozott rizikót hordoz cerebro- és cardiovascularis betegségekre, melyek nem magyarázhatók hagyományos kockázati tényezőkkel. Bár

a szövettani adatok hiányoznak migrénben, a microvascularis ischaemiás elképzelést támogatták a korábbi kvantitatív MR adataink, melyek a léziókn belül szöveti károsodást jeleztek, melyek megfelelnek ischaemiás eredetű fehérállományi léziók követelményeinek. Továbbá ugyanennek a migrénes betegcsoportnak a hosszútávú vizsgálata a léziókn belül és intracerebrális fehérállományi léziók progresszióját mutatta az idő előrehaladtával.

A vascularis etiológia, mint az L-arginin/nitrogén monoxid útvonal károsodása vascularis endothelialis diszfunkcióhoz vezet, mely magyarázhatja a fehérállományi léziók kialakulását és romlását, valamint kapcsolatot jelenthet a migrén és az ischaemiás stroke, valamint coronaria betegség között. Az endothelialis nitrogén monoxid szintáz (eNOS) L-arginint használ az erős vazodilatátor hatású antiatherogen nitrogén monoxid termeléséhez. Az L-arginin metilált analógja, a szimmetrikus és aszimmetrikus dimethylarginin (SDMA és ADMA) az L-arginin/nitrogén monoxid (NO) útvonal modulátora. Mind az ADMA, mind az SDMA szint kapcsolatba hozható a fokozott cardiovascularis kockázattal és halálozással. Az ADMA-t az oxidatív stressz és endothelialis diszfunkció markerének tekintik migrénben.

Annak ellenére, hogy migrénben az oxidatív stresszel és vascularis endothelialis aktivációval kapcsolatban egyre több a bizonyíték, az endothelialis



diszfunkció fenti biomarkereit a fehérállományi léziókkal kapcsolatosan még nem vizsgálták. Ezért **célunk** az L-arginin, ADMA és SDMA szérumban koncentrációjának meghatározása volt migrénes betegekben fehérállományi lézióval vagy anélkül fejfájás mentes periódusban, azért, hogy meghatározzuk a léziós és nem léziós csoportok közötti különbséget, valamint vizsgáltuk a migrén jellegzetességeinek hatását, illetve meghatároztuk a migrénes és kontroll csoport közötti különbségeket.

## **Beteganyag és módszerek**

109 migrénes beteget (93 nő, átlagéletkor  $36,7 \pm 10,8$  év, koreloszlás 16-65 év), két alcsoportban (82 aura nélkülit és 27 aurást) vontunk be a vizsgálatba. Egészséges kontrollként, 56 alanyt vizsgálatunk és 46 egészséges kontrollt (33 nő, átlagéletkor  $37,3 \pm 10,5$  év, koreloszlás 20-65 év) került bevonásra. Minden résztvevőnek készült koponya 3T-MR vizsgálata. Fehérállományi léziók 43 migrénes betegnél fordultak elő, míg nem volt fehérállományi lézió vagy egyéb strukturális eltérés a fennmaradó személyeknél beleértve a kontroll csoportot is. A migrénes betegeket két csoportra osztottuk a fehérállományi léziók jelenléte (L+) vagy hiánya (L-) alapján. Szérumban L-arginin, ADMA, SDMA szint meghatározása éhgyomri vérmintából történt, melyet a véna cubitalisból nyertünk minden résztvevő esetében.

## **Eredmények**

### **Kor**

Az életkort tekintve nem találtunk szignifikáns különbséget a teljes migrénes csoport és az egészséges kontroll csoport között. A Kruskal-Wallis teszt az életkor tekintetében szignifikáns különbséget mutatott a fehérállományi léziós, a fehérállományi lézió nélküli és az egészséges kontrollok között ( $P < 0,001$ ). Utólagos tesztek szignifikáns különbséget jeleztek a 3 csoport minden lehetséges párjában ( $P < 0,05$ ). Nem találtunk szignifikáns különbséget a léziós és nem léziós alcsoportok között.

### **Kontroll csoport**

Mivel a vizsgálat alcsoportjai nem voltak kor és nem szerint illesztve, az egészséges kontroll csoportot először többszörös lineáris regresszióval vizsgáltuk. Nem volt szignifikáns hatása a kornak és nemnek az ADMA, SDMA és L-arginin szérumszintre, illetve nem találtunk kapcsolatot a kor és a nem között.

### **Kategorikus adatok**

Az alanyok neme és a társuló betegségek tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között.

## **Migrén jellegzetességek**

A fehérállományi léziós páciensekre hosszabb betegség tartam volt jellemző összehasonlítva a lézió mentes migréneseikkel (L+ vs. L-,  $P < 0.001$ ), beleértve általánosságban az alcsoportokat is (Kruskal-Wallis  $P = 0.002$ ). Azoknál, akiknél fehérállományi léziókat találtunk, az élettartamra vetített fejfájásos rohamok száma magasabb volt (L+ vs. L-,  $P = 0.004$ ), beleértve az alcsoportokat is általánosságban (Kruskal-Wallis  $P = 0.003$ ). A betegek rohamfrekvenciája aura esetén alacsonyabb volt, mint az aura nélküli migrénések esetében (L+A- vs. L-A+,  $P = 0.002$ ; L-A+ vs. L-A-,  $P < 0.001$ ).

## **L-arginin szintek**

Jelentősen magasabb szérumszint volt mérhető a migrénés csoportban, mint a kontroll csoportban. Statisztikailag szignifikáns különbséget nem találtunk a migrénés csoportok között.

## **ADMA szintek**

Lézió pozitív migrénés pácienseknél magasabb volt a szérumszint koncentráció, mint lézió negatív betegeknél. L+A+ pácienseknek magasabb szérumszint ADMA szintjük volt, mint a L+A- ( $P = 0.009$ ), L-A+ ( $P < 0.001$ ), L-A- ( $P$

$< 0.001$ ) alanyoknak és a kontroll csoportnak ( $P < 0.001$ ). A L+A- csoportban emelkedett szintet találtunk összehasonlítva a L-A- ( $P = 0.009$ ) alanyokkal és a kontroll csoporttal ( $P = 0.017$ ). Magasabb ADMA szérumszintet találtunk a L+A+ csoportban, mint a L-A+ ( $P = 0.003$ ) és L-A- ( $P = 0.029$ ) csoportokban. A legmagasabb SDMA plazmaszintet a L+A+ csoportban detektáltuk.

### **SDMA szintek**

L+ migrénesek SDMA szintje magasabb volt, mint a L-pácienseké ( $P < 0.001$ ) és a kontroll egyedeké, de az utóbbi összehasonlítás nem volt statisztikailag szignifikáns. A SDMA szérumszintje magasabb volt L+A+ betegeknél, mint a L-A+ ( $P < 0.001$ ) és L-A- ( $P = 0.006$ ) pácienseknél és a kontroll csoport tagjainál ( $P = 0.003$ ). Magasabb szérumszintet találtunk L+A+ csoportban, mint L-A+ ( $P = 0.003$ ) és L-A- ( $P = 0.029$ ) csoportokban. A legmagasabb SDMA plazmaszintet a L+A+ csoportban találtuk.

### **Bináris logisztikus regresszió analízis**

A logisztikus regresszió modell statisztikailag szignifikáns volt,  $\chi^2(22) = 48.56$ ,  $P < 0.0005$ . A modell magyarázza az 50%-os eltérést a fehérállományi léziókban (Nagelkerke  $R^2$ ), és pontosan klasszifikálja a fehérállományi léziók 79,8%-át. Az ADMA szint volt a

legszignifikánsabb prediktora a fehérállományi léziók jelenlétének, több mint 21-szer magasabb a fehérállományi léziók valószínűsége azoknál, akiknél 1  $\mu\text{mol/L}$  az ADMA szintjének emelkedése ( $\text{Exp(B)} = 21.49, P = 0.038$ ). Az aura betegeknek 1,21-szer nagyobb valószínűséggel van fehérállományi léziója, mint az aura mentes alanyoknak ( $P = 0.041$ ). Az emelkedő életkor összefüggésben van a fehérállományi léziók jelenlétével ( $\text{Exp(B)} = 1.09, P = 0.045$ ). A többi vizsgált változó nem adott szignifikanciát a modellhez.

## **Megbeszélés**

A tanulmány legfontosabb megállapítása, a lézió pozitív migrénes betegek megemelkedett ADMA szérumszintje a migrénes rohamok között. Az ADMA szinteket találtuk a fehérállományi léziók legjobb prediktorának, függetlenül más szignifikáns faktoroktól, mint az életkor és a becsült élettartam fejfájás rohamszám. Magasabb SDMA szérumszint megkülönbözteti a léziós és léziómentes migrénes betegeket, míg az emelkedett L-arginin koncentráció elkülöníti a migréneseket a kontrolloktól.

## **Kor, vascularis rizikófaktorok, migrén jellemzők**

A növekvő életkort összefüggésbe hozták a fehérállományi léziók jelenlétének nagyobb

valószínűségével, valamint az idősebb kor a magasabb ADMA és SDMA prediktorának bizonyult léziós migrénes betegeknel. Mivel pozitív korrelációt találtunk a kor és a betegség időtartama között, és nem volt szignifikáns hatása a kornak az ADMA és SDMA koncentrációkra a kontroll csoportban, inkább a hosszú migrénes időtartam, mint a magasabb életkor magyarázhatja a dimetilarginin szint emelkedését.

A megemelkedett plazma ADMA koncentrációk összefüggésben vannak számos vascularis rizikófaktor és krónikus betegség jelenlétével, mint pl. obezitás, TIA, tünetmentes agyi infarktus, ischaemiás stroke, vese és májelégtelenség, dohányzás és fizikai inaktivitás. Vizsgálatunkban vascularis rizikófaktorok ritkán fordultak elő mind a migrénes, mind a kontroll csoportban, illetve kezelték azokat a vizsgálati periódusban. Ismert, hogy lipid-csökkentő terápia és a dohányzás felfüggesztése visszafordítja az endothelialis diszfunkciót, amennyiben van. Ezért a vascularis rizikófaktorok szignifikáns hatása a végeredményben valószínűtlen.

Jelen vizsgálatunkban a fehérállományi léziós migrénes betegek betegsége hosszabb ideje állt fenn, mint a léziómenteseké, valamint a hosszabb betegség időtartam magasabb fejfájásos összrohamszámmal társult. Az becsült összrohamszám a fehérállományi léziók független prediktorának bizonyult, míg az aura jelenléte magasabb

ADMA szintet jelzett migrénesekben. A vizsgált migrén paramétereken kívül más faktorok, mint a roham intenzitása és időtartama, a fejfájások frekvenciája és a kúszó kérgi gátlás súlyossága is befolyásolhatták a léziók kialakulását. Összefüggésben korábbi tanulmányokkal az interictalis L-arginin és dimetilarginin szérumszintek emelkedése a léziós betegeknél pontosan jelzi az oxidatív stressz jelenlétét, mely jelen lehet mind ictalis mind interictalis állapotban.

### **Migrén hatása a dimethylarginin és L-arginin bioszintézisre és metabolizmusra**

Az ADMA koncentrációt elsődlegesen a dimethylarginine dimethylaminohydrolase-2 isoform (DDAH-2) szabályozza az érfali endothel sejtekben történő lebontásával. Mivel a DDAH-2 érzékeny az oxidatív stresszre, melyet a túlzott nitrogén monoxid termelés idéz elő patofiziológiai körülmények között, mint pl. cardiovascularis betegségek és migrén, a reaktív O<sub>2</sub> gyökök (ROS) gátolják a DDAH-2 aktivitását, mely következményes ADMA felhalmozódással társul. Elképzelhető, hogy a NO okozta vazodilatációt az emelkedett ADMA szint felborítja a migrénes fejfájás idején, ami csökkent NO elérhetőséghez, cerebrális hypoperfúziót okozó vasoconstrícióhoz és endothelialis diszfunkcióhoz vezethet. Mivel a NO és az ADMA koncentráció emelkedése nem korlátozódik az ictalis

állapotra, az eNOS gátlása megjelenhet a fejfájás mentes periódusban is. A krónikus endothelialis diszfunkció befolyásolja a megváltozott cerebrális autoregulációt, valamint a kis perforáló agyi erek esetében elégtelen fehérállományi vérellátáshoz vezet, és fehérállományi lézió kialakulásához vezet.

## **Következtetés**

A megemelkedett szérumszintű ADMA-hatással van a migrénnel kapcsolatos fehérállományi léziók patogenezisére azáltal, hogy befolyásolja a cerebrovascularis autoregulációt és a vasomotoros reakcióképességet. A magasabb SDMA koncentrációnak indirekten lehet hatása a NO szintézisére oly módon, hogy csökkenti a szubsztrát elérhetőségét. A megemelkedett L-arginin szérumszint tükrözheti a megnövekedett NO szintézis szükségletét.

## **A féltekei fehérállomány léziók és a migrén jellemzőinek hatása az agykéreg vastagságára és volumenére.**

### **Bevezetés**

Az agykéreg vastagsága egyaránt jelzi a neurológiai fejlettséget, valamint jól tükrözi a kérgi működéseket. A



cerebralis cortex nagy neuron sűrűségű, vastagsága 1,5 – 5 mm között változik. Mind a pyramis sejtek mind az interneuronok a féltekei fehérállományon keresztül vándorolnak a prenatalis agyi fejlődés során. Mindkét corticalis neuronalis sejttípus kap projekciós rostokat a thalamus felől és asszociációs és kereszteződő rostokat egyéb kérgi területekről.

A migrén elsődleges fejfájás betegség, mely okozhat szerkezeti és funkcionális eltéréseket az agykéregben. A migrénhez köthető fehérállományi léziók valószínűleg microvascularis eredetűek, és előfordulhatnak mind a négy agylebenyben magában foglalva a mély féltekei fehérállományt, subcorticalis U-rostokat, periventricularis fehérállományt és a corpus callosumot. A fenti adatok alapján feltételeztük, hogy a fehérállományi léziók - fokális axonalis és glia sejt (astrocyta, oligodendrocyta, microglia) károsodások, valamint a mitochondriumok működészavara következtében megjelenő csökkent intracellularis energia metabolizmus – okozhatnak strukturális corticalis eltéréseket migrénben. Ezért megvizsgáltuk a léziós és lézió-mentes migrénes betegeket, hogy **megítéljük** a szöveti károsodás hatását a kéreg vastagságára és térfogatára. Erre vonatkozóan a migrén jellemzőinek potenciális szerepét is vizsgáltuk. Nőbetegeket választottunk, mert a migrén sokkal gyakoribb felnőtt nőkben, mint férfiakban, és azért, hogy elkerüljük a nemi különbségeket (pl. hosszabb fejfájás tartam, magasabb

intenzitású rohamok, gyakoribb hányinger, fono- és fotofóbia nőkben), melyek a nők és férfiak között léteznek.

## **Anyag és módszerek**

2010 és 2017 között 161 nőbeteg teljesítette a Nemzetközi Fejfájás Társaság (International Headache Society - IHS) osztályozási feltételeit migrénre aurával vagy aura nélkül, akiket prospektíven vizsgáltunk a PTE ÁOK Neurológiai Klinika Fejfájás Ambulanciáján. A vizsgálat idején, minden migrénesnek visszatérő fejfájásai voltak és egyikük sem volt krónikus profilaktikus terápián. Akut migrén terápia gyógyszeres kezelésre eletriptan, sumatriptan, ibuprofen, diclofenac, acetylsalicylic acid és/vagy acetaminophen készítményeket alkalmaztunk. A migrénesek demográfiai és klinikai adatai az alábbiak voltak: átlagos életkor  $39.3 \pm 12.5$ , tartomány 18 - 73 év; betegség időtartama  $15.6 \pm 11.9$ , tartomány 1 - 57 év; roham frekvencia/hónap  $5.6 \pm 4.5$ , tartomány 0.2-14.8; a migrénes évekre megbecsült teljes rohamszám (átlagos havi rohamszám  $\times 12 \times$  migrénes évek száma)  $966 \pm 1158$ , tartomány 12-6840; n = 52 fehérállományi lézióval; n = 63 aurával. A migréneseknek nem volt egyéb típusú fejfájásuk. Egyik bevont migrénesnek sem volt egyoldali „side-locked” fejfájása vagy aurája. MR vizsgálat minden esetben a fejfájásmentes időszakban készült. Olyan orvosi társbetegséget, amely befolyásolhatta volna a migrénes

fejfájást vagy a fehérállományi lézió kialakulásához vezethetett volna (hypertonia, diabetes mellitus, vesebetegség, májbetegség, magas LDL-koleszterin szint, hyperuricaemia, magas CRP szint, pajzsmirigy betegség, szisztémás autoimmun betegség, dohányzás, kardiogén embóliaforrás, elhízás) a vizsgálatból kizártunk. Önbevallás alapján minden migrénes jobbkezes volt. Korban illesztett 40 egészséges nő került bevonásra, mint kontroll (közepes életkor  $38.3 \pm 10.0$ , tartomány 19-66 év). A kontroll csoport tagjait házi orvosok küldték Baranya megyéből. A migrénesekhez hasonlóan minden kontroll jobbkezes volt. Minden kontroll alany fejfájásmentes volt, és a koponya MR vizsgálat nem mutatott szerkezeti eltérést.

## **Eredmények**

Nem volt szignifikáns különbség korban a teljes migrénes (beleértve mind a L+ és L- betegeket) és kontroll csoport között ( $P = 0.738$ ). A Kruskal–Wallis teszt szignifikáns életkor különbséget mutatott a migrénes alcsoportok (L+ and L-) és a kontrollok között ( $P = 0.001$ ). Utólagos vizsgálat alapján a L+ alcsoport szignifikánsan idősebb volt, mint a L- ( $P = 0.0003$ ) és a kontroll csoport ( $P = 0.018$ ). A migrén betegség időtartamának fennállása ( $P = 0.003$ ), az összes migrénes rohamok száma ( $P = 0.022$ ) és az aura aránya ( $P = 0.0003$ ) szintén szignifikánsan magasabb volt L+ páciensekben, mint L- betegekben.

A bal és jobb oldalak, a lobaris és insularis volumen/vastagság (pl. lateralitás) tekintetében nem különböztek csoportjainkban (L+, L-, kontroll) ( $P = 0.626, 0.965, 0.425, 0.859$  és  $0.989$  a frontalis, parietalis, temporalis, occipitalis és insularis vastagság, valamint  $P = 0.598, 0.252, 0.855, 0.732$  és  $0.136$  a frontalis, parietalis, temporalis, occipitalis és insularis volumeneket illetően). Az öt lebeny (négy agylebeny + insula) vastagságnak és térfogatának mérési eredményei a három csoportban (L+, L-, kontroll) nem különböztek szignifikáns mértékben.

Az életkornak szignifikáns negatív kapcsolata volt mind a kéreg vastagságával, mind a volumennel minden vizsgált lebenyben ( $P < 0.001$ ). Az intracranialis volumen (ICV) szignifikáns pozitív kapcsolatot mutatott minden lobaris agyi régióban ( $P < 0.001$ ). Nem volt szignifikáns csoport\*kor, csoport\*ICV vagy kor\*ICV összefüggés az elvégzett analízisek során.

A teljes migrén csoportban, egyik migrénre jellemző adat sem volt lépcsőzetes lineáris regresszióval azonosítva, mint szignifikáns prediktora a corticalis vastagságnak vagy volumennek. Csak a kort (corticalis vastagság és volumen) és az ICV-t (volumen) határoztuk meg, mint szignifikáns prediktort ( $P < 0.001$ ). A L+ betegekre fókuszálva, a bináris teljes vagy lebenyi lézió szám/volumen változót nem választottuk ki lépcsőzetes lineáris regresszióval, mint szignifikáns prediktor az insularis és lobaris kéreg-vastagságra/volumenre nézve.

## Megbeszélés

Ebben a vizsgálatban homogén (női migrénesek orvosi komorbiditás nélkül) migrénes csoportot vizsgáltunk, hogy felfedjük a fehérállományi léziók és migrénre jellemzők lehetséges hatását a kéregvastagságra és térfogatra. A fehérállományi léziók és a klinikai jellemzők nem mutattak szignifikáns hatást a lebenyek kéreg vastagságára és volumenére. Amikor a L+ csoportot két alcsoportra osztottuk teljes és lebenyi lézió szám és volumen alapján a medián mentén, a corticalis mérések (vastagság és volumen) nem mutattak semmiféle szignifikáns különbséget az alacsony és magas lézió szám/volumen csoportok között lépcsőzetes lineáris regresszióval. Csupán a kor és az ICV bizonyult szignifikáns prediktornak; a kor mind a corticalis vastagság és volumen, míg az ICV a corticalis volumen tekintetében. A fehérállományi léziók corticalis vastagságra és volumenre gyakorolt hatásának hiánya mögött az alábbi okok húzódnak meg: 1.) nem éri el a kritikus mértéket a régió fehérállományi károsodása, 2.) a léziók lebenyen belüli eloszlásának és számának különbsége, 3.) a lebenyen belüli szöveti károsodás enyhe. Bár a klinikailag néma fehérállományi léziók többnyire progresszív tulajdonságúak, kisebb léziók csökkenhetnek méretükben vagy akár el is tűnhetnek. Továbbá, a normálisnak tűnő fehérállomány nem mutat egyéb szöveti

károsodásra utaló MR jelet sem léziós, sem lézió nélküli migrénesekben.

A kor negatív kapcsolata az agykéreg vastagságával és volumenével kapcsolatban felveti a lehetőségét annak, hogy a fehérállományi léziók életkor függők. A fehérállományi lézió bármikor kialakulhat az aktív migrénes évek alatt, jelenlétük nem korrelál a korrall. A betegség fennállásának időtartama és a rohamfrekvencia a migrénes agyi károsodás legfőbb indikátorai. A korosodás általában összefügg a hosszabb betegség időtartammal és a magasabb élethosszra vetített rohamszámmal, ezért ezek a faktorok fokozhatják az oxidatív stressz által okozott endothel károsodás és atherosclerosis kockázatát. Ezen túlmenően nagyon sok olyan vascularis rizikófaktor ismert, mely a fehérállományi lézió kialakulásának tekintetében kockázatot jelent. Jelen vizsgálatunkban mind a migrénes, mind a kontroll csoport mentes volt orvosi társbetegségektől, ezért a korosodás szerepe a léziók kialakulásában kevésbé valószínű.

## **Következtetés**

Összefoglalva, női migrén csoportot vizsgálatunk és azt tapasztaltuk, hogy sem a lézióknak sem más klinikai jellemzőknek nem volt detektálható hatása a corticalis vastagságra és volumenre az agylebenyekben. Az agykéreg vastagsága azonos volt  $\pm 0.1$  mm tartományban.

Csupán a kor és a ICV bizonyult szignifikáns prediktornak, melyek közül a kor mind a corticalis vastagságot és volument, míg az ICV csupán a corticalis volument jósolta előre.

## Új megfigyelések

1. A megemelkedett szérumszintű ADMA szintek léziós migrénesekben jelezhetik a migrénnel összefüggő vasculáris endothelialis diszfunkció szerepét a fehérállományi léziók kialakulásában, valamint támogatja a fehérállományi léziók kialakulásának ischaemiás károsodás elméletét. Ezek a megfigyelések jelzik, hogy az megemelkedett szérumszintű ADMA koncentrációk rizikófaktora lehetnek a néma fehérállományi lézióknak, és rámutatnak a terápiás beavatkozás szükségességére. SDMA-nak indirekt módon szintén szerepe lehet a nitrogén-monoxid biohasznosulásának gátlásával a lézió kialakulásában. A magasabb L-arginin szérumszint koncentráció tükrözheti az emelkedett nitrogén-monoxid szintézis igényét migrénben. A migrén a vasculáris endothelialis károsodás szisztémás rizikótényezője lehet az aktív fejfájós évek során.

2. Női migrén csoportot vizsgálatunk és azt találtuk, hogy sem a léziók sem az egyéb klinikai jellemzőknek nem volt értékelhető hatása a kérgi vastagságra és a térfogatra egyik féltekei lebenyben sem. Csupán az életkor és az ICV

bizonyult szignifikáns prediktornak, melyek közül a kor mind a corticalis vastagságot és volument, míg az ICV a corticalis volument jósolta előre. Ezek kedvező megfigyelések a migrénes betegeknek.

## **Publications Related to the Thesis**

1. Influence of hemispheric white matter lesions and migraine characteristics on cortical thickness and volume. **Komáromy H**, He M, Perlaki G, Orsi G, Nagy SA, Bosnyák E, Kamson Olayinka D, John F, Trauninger A, Pfund Z. *J Headache Pain*. 2019 Jan 10;20(1):4. doi: 10.1186/s10194-019-0959-2. **Impact Factor (2018): 3.403**

2. Serum L-arginine and dimethylarginine levels in migraine patients with brain white matter lesions. Erdélyi-Bótor S, **Komáromy H**, Kamson DO, Kovács N, Perlaki G, Orsi G, Molnár T, Illes Z, Nagy L, Kéki S, Deli G, Bosnyák E, Trauninger A, Pfund Z. *Cephalalgia*. 2017 May; 37(6):571-580. doi: 10.1177/0333102416651454. **Impact factor: 3.882**

## **Other Publications Related to the Topic of Headache**

3. Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients. Trauninger A, Leél-Ossy E, Kamson DO, Pótó L, Aradi M, Kövér F, Imre M, **Komáromy H**, Erdélyi-Botor S, Patzkó A, Pfund Z. *J*



*Headache Pain*. 2011 Feb;12(1):97-103. doi: 10.1007/s10194-011-0299-3. **Impact Factor: 2.427**

## **Other Publications**

4. Intrauterine diagnosis and pathology of fetal choroid plexus carcinoma--a case study. Joó GJ, Reiniger L, Papp C, Csaba A, **Komáromy H**, Rigó J Jr. *Pathol Res Pract*. 2014 Dec; 210(12):1156-9. doi: 10.1016/j.prp.2014.01.009. **Impact Factor: 1,397**

5. A statistical model for intervertebral disc degeneration: determination of the optimal T2 cut-off values. Nagy SA, Juhasz I, **Komaromy H**, Pozsar K, Zsigmond I, Perlaki G, Orsi G, Schwarcz A, Walter N, Doczi T, Bogner P. *Clin Neuroradiol*. 2014 Dec; 24(4):355-63. doi: 10.1007/s00062-013-0266-2. **Impact Factor: 2,25**

6. Unfavorable outcome of aggressive lowering of high blood pressure. Case report. Kuperczkó D, Csécsei P, **Komáromy H**, Szapáry L, Fehér G. *Orv Hetil*. 2014 Oct 19;155(42):1685-9. doi: 10.1556/OH.2014.30011. **Impact Factor:** Megjelenés évében nem található impact factor

7. Multi-modal magnetic resonance imaging in the acute and sub-acute phase of mild traumatic brain injury: can we see the difference? Toth A, Kovacs N, Perlaki G, Orsi G, Aradi M, **Komaromy H**, Ezer E, Bukovics P, Farkas O, Janszky J, Doczi T, Buki A, Schwarcz A. *J Neurotrauma*. 2013 Jan 1; 30(1):2-10. doi: 10.1089/neu.2012.2486. **Impact Factor: 3,968**

8. Bi-exponential diffusion signal decay in normal appearing white matter of multiple sclerosis. Nagy SA, Aradi M, Orsi G, Perlaki G, Kamson DO, Mike A, **Komaromy H**, Schwarcz A, Kovacs A, Janszky J, Pfund Z, Illes Z, Bogner P. *Magn Reson Imaging*. 2013 Feb; 31(2):286-95. doi: 10.1016/j.mri.2012.07.007. **Impact Factor: 2,022**
  
9. Aspirin resistance in cerebrovascular patients. Feher A, Pusch G, Harang G, Gasztonyi B, Papp E, Werling D, Menyhart M, **Komaromy H**, Szapary L, Feher G. *Int J Cardiol*. 2011 Oct 6;152(1):111-2. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.07.028. **Impact Factor: N/A** (levél/hozzászólás)
  
10. Anti-NMDA-receptor encephalitis: description of the syndrome in connection with the first Hungarian patient. Hollódy K, Csábi G, Láng A, Rózsai B, **Komáromy H**, Bors L, Illés Z. *Ideggyogy Sz*. 2011 Mar 30;64(3-4):119-25. **Impact Factor: 0,488**
  
11. Transverse myelitis as a rare, serious complication of *Mycoplasma pneumoniae* infection. Csábi G, **Komáromy H**, Hollódy K. *Pediatr Neurol*. 2009 Oct; 41(4):312-3. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.04.029. **Impact Factor: 1,497**
  
12. Perifériás motoros tünettannal társuló kórképek. Deli G, **Komáromy H**, Pál E, Pfund Z. *Ideggyógyászati Szemle/Clinical Neuroscience* 2019. **Impact Factor: 0.252**

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

*...a gyermekeknek két dolgot kell adnunk: gyökereket és szárnyakat. Gyökereket, amelyek tartást adnak, hogy tudják hova tartoznak, de ugyanígy szárnyakat is, amelyek a kényszereitől és előítéleteitől szabadítják meg, valamint lehetőséget adnak új utakat bejárni (vagy inkább repülni).” (Johann Wolfgang von Goethe)*

Az érték és a minőség, amit egyéni és szakmai fejlődésem során egyaránt alapértékként kaptam, adja a megkívánt elvárást mindennapjaimhoz. A számtalan személyes kapcsolat és találkozás során kapott impulzusok összehatása formál napról napra.

A dolgozat megírásának három egyedi pillére volt:

**Dr. Kövér Ferenc** Ph.D. érdeklődésemet a neuroradiológiai diagnosztika felé terelte.

**Dr. Pfund Zoltán** Ph.D. a munkakapcsolat mellett tudományos irányba mozdította gondolkodásomat.

**Prof. Dr. Dóczi Tamás** Ph.D., DSc. mindkét tevékenységhez a háttérrel biztosította.

Életem során olyan emberek közvetlen közelségét élvezhetem, akik olyan gyökereket adtak, amelyekkel stabilan állok a lábamon, és úgy motiválnak nap mint nap, hogy csak utólag veszem észre, vigyázták minden léptemet. Köszönet érte.