

# A migrén

## Beszélgetés Vécsei László akadémikussal

*A migrén talán az egyik legnagyobb népegészségügyi probléma. Az európai, illetve a magyar lakosság megközelítően 15 százalékát érinti ez a komoly társadalmi és gazdasági következményekkel is járó megbetegedés, mely a WHO listáján a 12. helyet foglalja el. A nők lényegesen jobban érintettek benne, mint a férfiak, hiszen a betegség gyakorisága megközelítően háromszorosa a hölgyeknél. Elsősorban a fiatal és a középkorosztály betegségeiről van szó. Az 55–60. életév tájékára többnyire csökken a veszélyeztetettség, de addig is pokollá teheti a migrénre hajlamosabbak életét – hívja fel a figyelmet a kórra Vécsei László akadémikus, a Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar Neurológiai Klinika igazgatója, az MTA-SZTE Idegtudományi Kutatócsoport vezetője.*

– A migrén egyik meghatározó tünete a fejfájás, ami többnyire féloldalra lokalizálódó heves lüktető fájdalom, amihez sok esetben vibráló, cikcakkos fényérzekeles társul. Milyen más panaszok jelentkezhetnek még migrénes fejfájáskor?

– Például hányinger, hányás, sőt ritka esetekben akár végtaggyengeség is előfordulhat. A beteg ilyenkor sokszor a hűvös, sötét, mindenféle külső behatástól mentes környezetben érzi jobban magát, ellenkező esetben még inkább fokozódhat a fájdalom.

A rohamok gyakorisága betegenként nagyon változó. Van, akinél havi egyszer, s van, akinél havi öt-hat alkalommal is jelentkezhet, aminek időtartama és intenzitása is más és más lehet. Egyes esetekben a migrén úgynevezett aurával indulhat, ilyenkor az előbb említett furcsa villanások sora, látótérkiesés jelentkezhet első tünetként, s ezután jön maga a fájdalmas periódus. Ez az úgynevezett aurás migrén ritkábban fordul elő, mint az aura nélküli, és jelentkezését fontos tisztázni mielőbb, már az anamnézis felvételekor. Nagyon ritkán még akár féloldali bénulással is járhat a migrén, ennek a genetikai hátterét korábban jórészt tisztázták.

– Milyen hatások váltják ki a migrént?

– A stressz mindenképpen kiváltó tényező lehet. Például, ha valakinek napokon át nagyon feszített a munkarendje, könnyen jelentkezhet, amennyiben az illető hajlamos rá. A kialvatlanság vagy éppen a túl sok alvás is közrejátszhat létrejöttében. Nem hanyagolható el az időjárás változása vagy éppen bizonyos szagok észlelése sem. Nőknél a havi ciklussal járó hormonális változások is közrejátszhatnak a roham létrejöttében. Bizonyos ételek (például vörösbors, sajt, csokoládé) fogyasztása is elősegítheti, de vannak arra adatok, hogy a kávé is káros lehet. Azt is meg kell említeni, hogy a migrénnel párhuzamosan előfordulhatnak más betegségek is. Például a szélütések száma, ha nem is jelentősen, de mégis nagyobb arányban fordul elő a migréneseknél, mint azok között, akiknek nincs migrénjük. Ugyanígy az epilepszia is gyakoribb lehet a migrénre hajlamosak-



„A fejfájás nagyon bonyolult jelenség, százat meghaladó altípusát írták le”

nál. A migrén ugyanis fokozottan érzékeny (hyperexcitábilis) alkatot jelenthet.

Genetikai háttere komplex; van jól bizonyítható familiáris migrén is, családi halmozódással, de ez viszonylag ritkább. Valójában több gén kódolta (poligénes) a betegség, tehát jó néhány gén együttes hatása határozza meg, hogy létrejön-e vagy sem. E területen a kutatás ma is igen aktívan folyik a Euroheadpain programon belül, például egy finn csoport végez e témában igen komoly vizsgálatokat.

– A diagnózis döntően a beteg által elmondott panaszok alapján állítható fel?

– Ha kikérdezi a beteget az orvos, és elvégzi a neurológiai vizsgálatot, az esetek jelentős százalékában megállapítható, hogy migrén, vagy valamilyen más fejfájásforma jelentkezik-e az adott esetben. A Nemzetközi Fejfájás Társaság éppúgy, mint az Európai Fejfájás Társaság nagyon szigorú és jól körülhatárolt kritériumokkal határozza meg az egyes fejfájásokat, így a migrént is.

A terápia eldöntésekor alapvető kérdés, hogy a migrénes roham ritkán vagy gyakran jelentkezik-e. A ritka előfordulás azt jelenti, hogy havi néhány alkalommal, nem több-

ször, mint négyszer, a gyakori esetében pedig több mint négyszer jön létre roham. Ritka előfordulás esetén az ún. rohamterápiát alkalmazzuk. Ennek lényege, hogy a betegnek nem kell állandóan gyógyszer szednie, hiszen viszonylag ritkán van rosszullete; az ilyen esetekben például a speciálisan alkalmazott gyógyszerek (triptánok) a betegek 60–70 százalékában igen kedvező hatásúak. Amikor nagyon gyakran következnek be a rohamok, és az a cél, hogy megelőzzük az újabbat, folyamatos terápiára, azaz intervallumkezelésre van szükség. Ilyenkor az újabb roham létrejöttének megelőzése a cél.

– Mondható-e a migrénre, hogy civilizációs betegségről van szó?

– Biztosan belejátszik ez, mert a stressz, mint említettem, kiváltó tényező lehet, nyugodtabb környezetben nyilvánvalóan ritkábban fordul elő. Viszont nem szabad elfelejteni, hogy valójában mégiscsak egy alkati, sok vonatkozásban genetikai problémáról van szó. Nagyon érdekes vizsgálatok történtek korábban MRI-spektroszkópiával, tehát olyan speciális metodikával, amikor meg tudják állapítani a biokémiai történéseket az agyban vagy az izmokban. Ki-

derült, hogy nemcsak az idegrendszerben, hanem az izomzatban is olyan patokémiai eltéréseket találtak, melyek arra utalnak, hogy a sejtanycserében – különösen a mitokondriumokban – több-kevesebb módosulás jelentkezik. Tehát tényleg összetett a kérdés, az alkat mindenképpen szerepel az okok között, s az is igaz, ha a kiváltó stimulusok ritkábbak, ha nyugodt körülmények között él az ember, akkor kevésbé gyakran alakul ki a migrénes roham.

– *Mi történik migrén közben az agyban?*

– Komoly kutatás történt és történik ezzel kapcsolatban, és ezek a vizsgálatok nagyon érdekes eredményekre vezettek. Így például, amikor pozitronemissziós vizsgálatot (PET) végeztek migrénes roham alatt egy betegen, azaz a vizsgálat időpontjában is éppen roham volt a páciensnek, akkor az agytörzsben, az agy mélyén fokozott anyagcsere-aktivitást találtak. Innen jött az az elképzelés, hogy egyfajta „agytorzsi migréngenerátor” indítja el onnan a folyamatokat. Vannak kutatók, akiknek viszont az az álláspontja, hogy talán az agykéregből kiinduló folyamatról van szó, hiszen egy úgynevezett tovaterjedő kérgi gátlás (cortical spreading depression; CSD) hozható összefüggésbe a migrénnel. Abban azonban úgy tűnik, konszenzus jött létre, hogy a migrénes roham alatt egy speciális ideg-érrendszer (trigemino-vaszkuláris rendszer) fokozottan érzékeny és aktiválódik. Ez a rendszer az agynak egy kitértetett „ideg-ér komplexuma”, mely komoly szerepet játszhat a fájdalom kialakulásában. Hogy ez valóban így lehet, az bizonyítja, hogy triptánkezelés során – amely az idegsejtek felületén lévő speciális szerotonin-receptorokhoz kötődik – az értágulatot előidéző peptid (calcitonin-génrelációs peptid vagy CGRP) szintje alacsonyabb lesz. Annak a peptidnek a felszabadulását gátolják tehát a gyógyszerek, melyről korábban már igazolták, hogy a migrénes betegeknek roham alatt a nyaki vénás vérben mért koncentrációja jelentősen megnövekszik. Ez bizonyíték arra, hogy a CGRP-nek és a speciális ideg-érrendszernek (trigemino-vaszkuláris rendszernek) komoly szerepe van a migrén kialakulásában. A terápia pontosan azt a CGRP-t gátolja, amely a trigemino-vaszkuláris rendszer aktivitása következtében emelkedik meg a roham alatt a vérben. Ezeket a vizsgálatokat a Lundi Egyetem Peptid Laboratóriumában végezték a 80-es évek végén, s kiemelkedő szerepe volt a kutatásban Lars Edvinsson, Peter Goadsby és Rolf Ekman professzoroknak. Ebben az időben Rolf Ekman, a Peptid Laboratórium vezetőjével együttműködve magunk is bekapcsolódtunk a kutatásokba, és jó néhány más peptid (szomatostatin, CRH, NPY, beta-endorfin stb.) koncentrációját mértük migrénes betegeinknél.

– *Korábban már volt arról szó, hogy a migrén elkülöníthető az egyéb fejfájásoktól. Melyek ezek?*

– A fejfájás nagyon bonyolult jelenség, százát meghaladó altípusát írta le a Nemzetközi Fejfájás Társaság. Egyik jellemző fajtája például a férfiaknál előforduló „cluster típusú” fejfájás. Bizonyos fokig hasonlít a migrénhez, itt is nagyon erős féloldali, sokszor a szemre lokalizálódó fejfájás jelentkezik könnyezéssel, bár ennek jellege nem pontosan olyan, mint a migréné: nagyon erős „csomagokban” jelentkező éles fájdalomról van szó. Szerencsére nem túl gyakori. A harmadik nagy típus a „tenziós fejfájás”, melyre jellemző, hogy sokszor a tarkótájon jön létre, és nagyon erős „abroncsszerű” fejfájás jellemzi. Főleg stressz válthatja ki, például, ha a diák egész nap tanul, vagy ha a beosztott a főnökével folyamatos konfliktusban van. Rendkívül gyakori; alig akad ember, akinek életében néhányszor ne lett volna ilyen fejfájása komoly megterhelést követően. Emellett szerepet játszhat a fejfájás kialakulásában a nyaki gerinc meszesedése is, sokszor a betegek nyakizomzatában tapintható is az izomtónus-növekedés. A három fő primer fejfájáson túlmenően vannak további fejfájástípusok is. A heves, tarkóra és nyakra lokalizálódó fájdalomnak nagyon sok oka lehet. Például a „subarahnoidális” vagy lágyagyburok alatti vérzés, mely heves, hirtelen ütősszerű tarkótáji fejfájást jelent, érkioltosulás, más néven „aneurysma” elpattanásáról van szó. Ez nagyon veszélyes panasz és azonnali kórházi ellátást igényel. Az általános tanács az, hogy ha valakinek bármilyen jellegű fejfájása van, mindenképpen menjen el egy fejfájáscentrumba, amelyek a neurológiai szakrendeléseken lelhetők fel. Itt tapasztalt szakemberek nyújtanak segítséget, s a kivizsgálást követően terápiás döntés születik.

– *A segítséget a gyógyszerek jelentik. Hogyan hatnak ezek az agyban?*

– A korábban már említett triptánok az agy meghatározott receptor-rendszeréhez kötődnek és így gátolják a CGRP felszabadulását. A másik hatásmód – és itt elsősorban az innervallumterápiáról beszélek – a hiperexcitabilitás gyógyszeres csökkentése. Talán nem véletlen, hogy olyan farmakonokat is alkalmazunk, melyek részben átfedődnek az epilepszia gyógyszereivel, mert ott is hiperexcitabilitás-állapottal állunk szemben. Létezik a gyógyszereknek egy olyan csoportja is, ami a sejtek mitokondriális anyagcseréjét javítja, hiszen az intracelluláris energiatermelés zavara is igazolódott a betegségben. Ezzel is elérhető bizonyos mérvű fejfájáscsökkenés. Felmerül persze a kérdés, mi is ez a migrénes alkat? Nos, a bizonyos fokozottan érzékeny „hyperexcitabilis constitutio” az, ami a patokémiai vizsgálatok szerint a háttérben meghúzódhat. Nyilván ilyen esetben a különféle stimulusokra – például glutamát-, tiramin-, hisztamin- és a szerotonintartalmú

élelmiszerek és élvezeti szerek fogyasztásakor – roham jelentkezhet, de ugyanígy egyes szagok is kiválthatják azt.

– *Jelenleg is végeznek kutatásokat a migrénnel kapcsolatban Szegeden, az Ön vezetésével.*

– Klinikánkon két évtizedes hagyománya van a migrénkutatásnak, sőt ha figyelembe vesszük Rolf Ekman svéd professzorral 1987-ban indult együttműködésünket, a történet lassan már három évtizedes múltra tekint vissza. A migrén kialakulásának vizsgálata és az új kezelési lehetőségek kidolgozása a célja az Európai Unió által támogatott „FP=Health-2013-Innovation, Euroheadpain Grant no.602633” elnevezésű programnak. A 2014-ben kezdődött 5,9 millió eurós nemzetközi együttműködésben 12 intézmény, közte Kelet-Európából egyedül a Szegedi Tudományegyetem vesz részt, 170 ezer euró támogatást elnyerve. A SZTE kutatóinak az a feladata, hogy kidolgozzák és beállítsák a migrénkutatásnak egy új, állatkísérletes modelljét, mely alkalmas a szegedi kutatók által szintetizált úgynevezett kinürénsav-analógok mint lehetséges új, idegsvetvédő hatású gyógyszerjelölt vegyületek tesztelésére. A magyar kutatók kísérletes modellekben igazolták és rangos nemzetközi folyóiratokban publikálták, hogy a kinürénsav-analógok képesek pozitívan befolyásolni több neurológiai betegséggel szemben – így a migrénben, s ezen túlmenően a Huntington-kórban, a Parkinson-kórban, valamint gyulladási folyamatokban – a kórállapot lefolyását.

Fülöp Ferenc akadémikus, az SZTE GYTK Gyógyszerkémiai Intézetének igazgatója munkatársaival új kinürénsav-analógok fejlesztését végezte el és végzi jelenleg is. Ezek jellemzője, hogy egyes molekulák az eddigi vegyületeknél könnyebben átjutnak a vér-agy gáton, és hatékonyabbak a neurológiai körkerek modelljeiben, így többek között a migrén kísérletes modelljében. Az SZTE TTIK Élettani, Szervezettani és Idegtudományi Intézetében Toldi József, a biológiai tudományok doktora által irányított csapat elsősorban olyan állatkísérleti módszert alakít ki, amely alkalmas a migrén ellenszereként feltételezett vegyület tesztelésére. A program keretében farmakológiai, elektrofiziológiai, immunhisztokémiai és genetikai vizsgálatokat is végzünk.

Dióhéjban, a mi feladatunk néhány olyan molekula megtalálása, melyek ezekben a migrénmodellekben jól működnek, s később továbbfejleszthetők lesznek majd dán partnereinkkel együttműködve. Hosszú távon egy, a migrén kezelésére alkalmas gyógyszer kifejlesztése a célunk partnereinkkel együtt, de amíg ez bekövetkezik, sok víz fog még lefolyni a Tiszán.

Az interjút készítette:  
FARKAS CSABA