

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata

beavatkozással nem járó vizsgálatok számára

A téma megnevezése

Funkcionális és strukturális markerek migrénben

A kérelem iktatási száma:

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Dr. Kincses Zsigmond Tamás Ph.D.
Klinikai orvos

1. A kutatás célja

A migrén patofiziológiájának mélyebb megismerése, strukturális és funkcionális elváltozások detektálása és azok korrelációjának vizsgálata. A betegségre specifikus és szenzitív biomarkerek meghatározása, mely a terápiás lehetőségek tesztelésében segítséget nyújthat.

2. A kutatás megszervezése és módszerei

A vizsgálatok során az agy strukturális és funkcionális markereit fogjuk vizsgálni:

1. Strukturális mágnessé magrezonanciás vizsgálatokkal fogjuk összehasonlítani a beteg és egészséges csoportokat.
2. Funkcionális MRI vizsgálatokkal az agy nyugalmi aktivációjának változását fogjuk vizsgálni fejfájás betegségekben.
3. Elektrofiziológiai módszerekkel fogjuk vizsgálni a látórendszer egyes részeinek működését és annak eltéréseit fejfájás betegségekben.
4. Pszichofiziológiai mérésekkel a látórendszer egyes funkcióit fogjuk összehasonlítani betegekben és egészségesekben.
5. Transzkraniális mágnessé ingerléssel fogjuk a beteg és egészséges csoportok közötti agyi ingerlékenység különbségeket meghatározni.
6. A betegségben résztvevő neuropeptidek koncentrációját fogjuk vizsgálni.

3. A tervezett kutatás szakirodalmi alapjai

Strukturális vizsgálatok

Az utóbbi években kifejlesztett voxel alapú morfometriás (VBM) vizsgálatok a

szürkeállományi denzitásetérések detektálását teszik lehetővé betegcsoportok között, és jelentős ismereteket szolgáltatottak a primer fejfájás betegségekről is. Matharunak és kollegáinak nem sikerült identifikálni fokális szürkeállományi változást egészségesekhez képest migrénes betegeknél (Matharu et al. 2003). Két közelmúltban készült vizsgálat azonban fokális szürkeállomány csökkenést jelzett több jól értelmezhető területen is. Valfre és kollegái csökkent szürkeállományi denzitást írtak le a jobb gyrus temporalis superiorban, a jobb gyrus frontalis inferiorban és a bal precentralis gyrusban. Továbbá több területen találtak krónikus migrénes betegek esetében fokozott szürkeállományi denzitáscsökkenést. Az anterior cingulátumban mért szürkeállományi denzitáscsökkenés jól korrelált a migrénes rohamok frekvenciájával (Valfre et al., 2008). Rocca vizsgálataiban szintén szürkeállományi denzitáscsökkenést talált frontális és temporális területeken. Másrészt a periaquaeductalis szürkeállományban fokozott denzitást találtak, mely az aurás migrén betegeknél még kifejezettebb volt (Rocca et al., 2006). A periaqueductalis szürkeállományról Welch írt le szelektív, perzisztens és progresszív zavarát a vas homeosztázisnak (Welch et al., 2001). DaSilva vizsgálataiban csökkent frakcionális anizotrópiát talált a thalamo-cortikális pályákban (DaSilva et al., 2007b) és ezzel együtt a somatosensoros kéreg megvastagodását a trigeminális területekben (DaSilva et al., 2007a). Közleményükben azt vetik fel, hogy a repetitív migrén rohamok a trigeminális somatosensoros rendszer kóros plasztikus változását hozzák létre. A vizsgálatok egy másik részük a vizuális rendszerben talált eltéréseket. A mozgásértékelésért felelős V3A és MT területek migrénes betegeknél vastagabbak (Granziera et al., 2006) és a vizuális pályák szelektív diffúziós eltéréseit is leírták (Rocca et al., 2008). Ezek az eredmények a strukturális változásokról összhangban vannak azokkal az eredményekkel melyek a mozgásérzékeny látórendszer fokozott excitabilitását jelezték (Antal et al., 2006; Antal et al., 2005; Battelli et al., 2002; Chadaide et al., 2007).

Funkcionális vizsgálatok

A migrén patogeneziséről ismereteink jelentős része az aura és fejfájás alatt készült funkcionális képalkotó vizsgálatokból származik (May and Matharu, 2007). Az ictalis abnormalitások mellett azonban interiktális elváltozások is jellemzőek a betegségre. Az M pályarendszer rendellenessége már ismert migrénben (Benedek et al.). Több vizsgálat is leírta a megváltozott TMS kiváltott foszfén küszöböt, bár annak irányáról nincs teljes egyetértés a vizsgálatokban (Antal et al., 2006; Antal et al., 2005; Aurora and Chronicle, 2002; Chadaide et al., 2007). A megváltozott kortikális ingerlékenység potenciálisan megjelenhet a nyugalmi aktivitás megváltozásában is. Ezt a hipotézist támasztja alá Bjork vizsgálata, aki az occipitális alfa EEG aktivitás és a betegség fennállásának ideje között talált korrelációt (Bjork et al., 2009). A nyugalmi fMRI szintén mutat fluktuációt, mely neuronális eredetű (Beckmann et al., 2005; De Luca et al., 2006; Raichle and Snyder, 2007). Annak ellenére, hogy a fMRI időbeli felbontása jóval a neuronális aktivitás frekvenciája alatt van a nyugalmi BOLD (Blood Oxygen Level Dependent Signal) fluktuáció az EEG aktivitásokhoz jól köthető (Laufs, 2008).

Ismereteink szerint eddig egy vizsgálat célozta meg az interiktális fMRI aktivációváltozások feltérképezését. Bramanti blokk design sakktabla-

mintázatos vizsgálatban csökkent aktivációt tapasztalt migrén betegségben.

Trigeminovascularis rendszer neuropeptid megoszlásának vizsgálata

Migrénben ismertté vált, hogy migrénes roham során a betegekben az intracranialis vénás elfolyásban (v. jugularis interna) a vérplazmában a calcitonin gén relációs peptid (CGRP) koncentrációja jelentősen emelkedett (Godsby et al., 1990). A későbbiekben igazolták, hogy a CGRP koncentráció a triptán terápiára a fejfájással arányosan csökken (Juhász et al. 2005). Újkeletű vizsgálatok azonban azt mutatták, hogy a hipofízis adenilcikláz aktiváló polypeptid vénás alkalmazása migrénes betegekben akut migrénes rohamot provokál (Schytz et al. 2009).

4. A kutatásba bevonni kívánt vizsgálati alanyok száma, illetve köre, neme, életkora

A Neurológiai Klinika Fejfájás Ambulanciáján megjelent betegek közül tervezünk a vizsgálatokba bevonni primer fejfájás betegségben szenvedő betegeket. Az egészséges kontrolokot hirdetések útján kívánjuk a vizsgálatba bevonni (plakát, helyi újság, internet).

Beválasztási kritériumok:

- Betegek: 18-50 év közötti primer fejfájás betegségben szenvedő betegek, akik diagnózisát a klinikánk fejfájás szakértője állította fel az érvényben lévő klinikai irányelvek alapján
- Kontrolok: 18-50 év közötti egészségesek.

Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmaznak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti. Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzé teszi.

Szeged, 2009.05.20

.....
kérelmező neve és aláírása

.....
intézetvezető neve és aláírása

.....
intézményvezető neve és aláírása