

# A szerotonin és kinurenin metabolizmus szerepe migrénben

Doktori tézis  
Gecse Kinga

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola  
Semmelweis Egyetem



Témavezetők:

Dr. Juhász Gabriella DSc, egyetemi docens  
Dr. Bagdy György DSc, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Tuka Bernadett PhD, tudományos segédmunkatárs  
Dr. Al-Khrasani Mahmoud PhD, egyetemi docens

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Gyires Klára DSc, egyetemi tanár  
Tagok: Dr. Áfra Judit PhD, osztályvezető főorvos  
Dr. Király Kornél PhD, egyetemi adjunktus

Budapest, 2024

## 1. Bevezetés

A migrén évezredek óta az egyik legnagyobb egészségkárosodást okozó betegség a világon. Kialakulásának hátterével kapcsolatban számos hipotézis látott napvilágot, melyek a triptofán (TRP) metabolikus útvonalainak, a szerotonin (5-HT) és kinurenin (KYN) útvonalak érintettségét is feltételezik. A TRP más nagy neutrális aminosavakkal (LNAA) verseng az agyba jutásért felelős közös transzporterért. Bár a TRP/LNAA arányt általában a TRP agyi felvételének mértékeként használják, a plazma TRP/LNAA arányát migrénben még nem vizsgálták. A szakirodalom ugyanakkor nem egységes a migrénes betegek plazma TRP koncentrációját tekintve: az egészséges kontrollokhöz képest magasabb és alacsonyabb TRP koncentrációról is beszámoltak.

Az elmúlt évtizedben merült fel az a szemlélet, miszerint a migrénes rohamok az idegrendszer maladaptív stresszválaszának következményeként jelennek meg, a visszatérő rohamok pedig tovább rontják a stresszel szemben adaptív változások kialakulásának esélyét. A „migrénes agy” fokozott érzékenységet mutat a környezeti ingerekkel szemben a rohamok közti időszakban is, melynek egyik fontos eleme a periaqueductalis szürkeállomány (PAG) nyugalmi hálózatának változása. A PAG működése hozzájárul a migrénes agy

rohamok alatti és rohamok közti fokozott érzékenységéhez a környezeti ingerekkel szemben. Fontos megemlíteni, hogy a TRP metabolikus útvonalai, mind az 5-HT, mind a KYN-útvonalak bizonyítottan befolyásolják a PAG neurotranszmisszióját, ezzel módosítva a fájdalom és az érzelmek feldolgozását.

## **2. Célkitűzések**

A kutatási célja, hogy megvizsgáljuk a triptofán (TRP) útvonal lehetséges szerepét a maladaptív stresszválasz kialakulásában és a migrénes agy interiktális hiperszenzitivitásában a megváltozott agyi hálózatokon keresztül.

Az alábbi hipotéziseket fogalmaztuk meg:

- 1) A migrénes betegeknél megváltozott a TRP-útvonal anyagcseréje a rohamok között, ami összefüggést mutat a migrén gyakoriságával.
- 2) A migrénes betegek maladaptív stresszválasza összefügg a megváltozott TRP-útvonallal.
- 3) A migrénes betegek túlérzékeny érzelmi és fájdalomszabályozó neuronhálózatokkal rendelkeznek, amelyek összefüggést mutatnak a TRP-útvonallal.

A fent felsorolt hipotézisek vizsgálata érdekében egy neuroendokrin stressz teszt került alkalmazásra akut citalopram-infúzióval és többszörös vérmintavétellel, valamint egy nyugalmi állapotú funkcionális mágneses rezonancia képalkotó (fMRI) vizsgálatot végeztünk a PAG, mint központi régió segítségével.

### **3. Módszerek**

#### **3.1. Résztvevők**

A kezdeti vizsgálati populáció 33 aura nélküli, epizodikus migrénes betegből és 48 egészséges kontrollból állt. A kizárási kritériumok a következők voltak: korábbi vagy jelenlegi súlyos orvosi, neurológiai (kivéve az aura nélküli epizodikus migrén) vagy pszichiátriai rendellenességek, bármilyen napi gyógyszeres kezelés (kivéve a fogamzásgátlót), megelőző migrén elleni gyógyszeres kezelés. További beválogatási kritériumok az alábbiak voltak: 18-50 év közötti életkor, jobbkezesesség, fejfájás- és gyógyszermentesség 48 órával a vizsgálati napok előtt és 24 órával utána, 24 órával a vérvételt megelőzően alkoholtól és 4 órával a koffeintől való tartózkodás. Az aura nélküli epizodikus migrént neurológus szakértő diagnosztizálta a Fejfájászavarok Nemzetközi Osztályozásának (ICHD III.) kritériumai alapján.

### **3.2. Vizsgálati elrendezés**

Vizsgálatunk két kísérleti nappól állt, amelyek között legalább 14 nap különbség volt. Mindkét napon három vérmintát vettünk a résztvevőktől egy akklimatizációs időszak után. Az első vérminták megelőztek minden beavatkozást, így jelzik az alapszintű (baseline) plazmakoncentrációkat. Tíz perccel az első vérvétel után került sor az akut citalopram-challengere, ahol a résztvevők 7,5 mg citalopram infúziót kaptak randomizált, kettős vak, placebo kontrollált elrendezésben. A citalopram akut beadása növeli az agy extracelluláris szerotoninszintjét, és a HPA-tengely stimulálásával akut neuroendokrin stresszt idéz elő. A placebo alkalommal a résztvevők izotóniás sóoldatot kaptak. Végül 20 perccel és 60 perccel az infúzió után további vérmintákat vettünk. A résztvevők pszichológiai kérdőíveket töltöttek ki az aktuális depressziós tüneteik (ZUNG) és a vonásszorongás (STAI) mérésére. A második kísérleti napon a résztvevők a citalopram-challenge előtt egy 6 perces nyugalmi állapotú fMRI mérésen vettek részt.

### **3.3. Statisztikai elemzések**

#### **3.3.1. Az első hipotézis statisztikai elemzése**

A baseline plazma koncentrációkban (TRP, KYN, kortizol (CORT)) és arányokban (TRP/LNAA, KYN/TRP,

CORT/DHEA-S) való diagnózis szerinti különbséget SPSS 27.0 programban elemeztük Mann-Whitney teszt segítségével.

### **3.3.2. A második hipotézis statisztikai elemzése**

A citalopram-challengeben 17 epizodikus, aura nélküli migrénes nő és 17 kontroll nő vett részt. Az akut citalopram infúzió plazmakoncentrációkra gyakorolt hatásának meghatározására Friedman-tesztet használtunk a teljes populációban, valamint a kontroll- és a migrénes csoportokban külön-külön. A post-hoc elemzéskor Wilcoxon tesztet alkalmaztunk Bonferroni korrekcióval. Továbbá, Spearman-korrelációkat alkalmaztunk a baseline és a citalopram-indukált plazmakoncentrációk és a migrén indulásakor betöltött életkor és a migrén gyakorisága közötti kapcsolat meghatározására.

### **3.3.3. A harmadik hipotézis statisztikai elemzése**

A fájdalom és érzelemszabályozó hálózat vizsgálata érdekében egy nyugalmi állapotú funkcionális mágneses rezonancia képalkotó vizsgálat során mértük a PAG funkcionális hálózatát seed-to-voxel elemzésben, 27 epizodikus, aura nélküli migrénes beteg és 27 egészséges kontroll bevonásával. Majd az átlagos alapszintű plazma TRP hatását vizsgáltuk a PAG hálózatára. Ezután meghatározásra került a PAG hálózata és a migrén indulásakor betöltött életkor, a migrén gyakorisága, a

vonásszorongás és a depressziós tünetek kapcsolata, illetve a TRP hatása ezekre az összefüggésekre.

## **4. Eredmények**

### **4.1. A baseline TRP útvonal eltérései**

A TRP koncentráció (1.:  $U=488$ ,  $p=0,016$ , 2.:  $U=363$ ,  $p=0,006$ ) és a TRP/LNAA arány (1.:  $U=458$ ,  $p=0,007$ , 2.:  $U=334$ ,  $p=0,002$ ) szignifikánsan magasabb volt a migrénes csoportban a kontrollokhoz képest mindkét baseline vérmintában. A KYN koncentráció szignifikánsan magasabb volt ( $U=399$ ,  $p=0,029$ ) a migrénes betegeknél a kontrollokhoz képest a második kísérleti napon. Az első kísérleti napon azonban nem volt különbség a KYN-koncentrációban a két csoport között ( $U=668$ ,  $p=0,591$ ).

### **4.2. A citalopram-challenge hatása a TRP útvonalra**

Az akut citalopram infúzió eltérő hatást gyakorolt a TRP-útvonalra migrénes betegeknél, mint egészséges kontrolloknál. A citalopram infúzió szignifikáns emelkedést idézett elő a TRP ( $\chi^2(2)=14,94$ ,  $p<0,001$ ), KYN ( $\chi^2(2)=8,94$ ,  $p=0,011$ ) koncentrációkban és a TRP/LNAA arányban ( $\chi^2(2)=13,18$ ,  $p<0,001$ ) az egészséges kontrollcsoportban. Ezek a citalopram által kiváltott változások azonban nem voltak megfigyelhetők migrénes betegeknél.

A post-hoc elemzés kimutatta, hogy 20 perccel a citalopram infúzió után a TRP koncentráció ( $Z=-1,12$ ,  $p=0,003$ ) és a TRP/LNAA ( $Z=-1,18$ ,  $p=0,002$ ) szignifikánsan emelkedett a kiindulási koncentrációhoz képest az egészséges kontrollcsoportban. A TRP koncentráció ( $Z=1,18$ ,  $p=0,002$ ) és a TRP/LNAA arány ( $Z=0,94$ ,  $p=0,018$ ) szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető a 60 perces mintában a 20 perceshez képest. Hasonló változás figyelhető meg a KYN koncentrációban a citalopram hatására. Nevezetesen, 20 perccel a citalopram infúzió után a KYN koncentráció szignifikánsan emelkedett a kiindulási koncentrációhoz képest ( $Z=-0,82$ ,  $p=0,049$ ) az egészséges kontrollcsoportnál. A KYN koncentráció szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető a 60 perces mintában a 20 perceshez képest ( $Z = 0,94$ ,  $p = 0,018$ ).

#### **4.3. Migrén paraméterekkel való összefüggések**

Szignifikáns negatív korrelációt találtunk a kiindulási KYN/TRP arány és a migrén havi gyakorisága között mindkét vizsgálati napon (citalopram előtt:  $r_s=-0,451$ ,  $p=0,046$ , placebo előtt:  $r_s=-0,525$ ,  $p=0,018$ ).

Ezenkívül a citalopram által kiváltott KYN koncentráció emelkedés 20 perccel az infúzió után pozitívan korrelált a migrén gyakoriságával ( $r_s=0,766$ ,  $p<0,001$ ).



#### **4.4. A PAG hálózatának különbségei migrénben**

##### **4.4.1. Hiperszenzitív PAG kapcsolatok migrénben**

A bal oldali PAG fokozott funkcionális kapcsolatot mutatott a bal posztcentrális gyrusszal (Peak-T érték=4,09, pFWE<0,05) a migrénes csoportban a kontroll csoporthoz képest. Migrénes betegeknél a jobb oldali PAG fokozott funkcionális kapcsolatot mutatott a superior frontalis gyrus bal orbitális részével (Peak-T érték=6,65 pFWE<0,05) a kontrollcsoporthoz képest.

##### **4.4.2. TRP moduláló hatása a PAG hálózatára migrénben**

A migrénes csoportban a plazma TRP koncentráció pozitív korrelációt mutatott a PAG és a superior frontalis gyrus közötti funkcionális kapcsolattal. Ezenkívül negatív korrelációt találtunk a plazma TRP koncentrációja és a bal PAG funkcionális kapcsolata között a bal és jobb fusiform gyrusszal, a jobb cerebelummal, az occipitalis gyrus középső részének mindkét oldalával és a bal superior occipitalis gyrusszal. További szignifikáns negatív korrelációt találtunk a jobb PAG és a bal fusiform gyrus közötti kapcsolat esetében.

A kontrollcsoportban nem volt szignifikáns összefüggés a plazma TRP és a PAG funkcionális kapcsolatai között.

##### **4.4.3. Összefüggések a migrén klinikai változóival, a depresszív tünetekkel és a szorongás jellemzőivel**

Migrénes betegeknél a depressziós tünetek pontszáma pozitívan korrelált a PAG és a középső frontális gyrus közötti funkcionális kapcsolattal (Peak-T érték=6,65, pFWE<0,05). További negatív korreláció mutatkozott a jobb PAG és a jobb fusiform gyrus (Peak-T érték=-4,89, pFWE<0,05) és a parahippocampalis gyrus (Peak-T érték =-4,14, pFWE<0,05) funkcionális kapcsolata és a depressziós tünetek között. A TRP és a fent említett összefüggések közötti kapcsolat értékeléséhez az elemzést a plazma TRP koncentrációra és az LNAA-szintre korrigáltuk. Ezt követően nem volt szignifikáns korreláció a depressziós tünetek és a PAG már említett funkcionális kapcsolatai között.

Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a vonásszorongás és a bal PAG - bal középső frontális gyrus funkcionális kapcsolata között (Peak-T érték=5,33, pFWE<0,05). További pozitív korreláció mutatkozott a vonásszorongás és a jobb PAG - bal középső frontális gyrus (Peak-T érték=5,73, pFWE<0,05) és a superior medialis frontális gyrus funkcinális kapcsolata között (Peak-T érték=5,09, pFWE<0,05). A plazma TRP-koncentrációra és LNAA szintre való korrekciót követően (a vonásszorongás szintje nem mutatott szignifikáns korrelációt a PAG funkcionális kapcsolataival. A migrén klinikai paraméterei (a migrén havi gyakorisága és a migrén indulása) szignifikánsan

korreláltak a PAG funkcionális kapcsolataival, de a plazma TRP koncentrációja nem befolyásolta ezeket az összefüggéseket.

## **5. Következtetések**

Elemzésünk eredményeit figyelembe véve, 1) elsőként mutattunk ki megnövekedett TRP/LNAA arányt migrénes betegeknél. Így vizsgálatunk további bizonyítékot szolgáltatott a KYN-útvonal alulműködésére migrénben, amely összefüggést mutatott a migrén gyakoriságával. 2) A migrénes betegek maladaptív stresszválaszát figyeltük meg az akut citalopram-challenge során, amely kapcsolatot mutatott a TRP és a KYN anyagcserével. Továbbá, a migrén gyakorisága összefüggött a KYN-útvonal válaszkészségével az akut stressz során, kiemelve annak fontosságát a maladaptív stresszválaszban. 3) Azt is kimutattuk, hogy a TRP-útvonal jelentős szerepet játszik a migrénes agy túlérzékenységében és az interiktálisan kórosan működő félelem-kaszkádban. A TRP-koncentráció és a PAG-PFC konnektivitás közötti korreláció összefüggést mutatott a migrén érzelmi tüneteivel, de a migrén főbb jellemzőivel nem. Ezek a mechanizmusok befolyásolhatják a migrénes agy stresszel való megküzdési stratégiáit, és alátámasztják a migrént allosztatikus terhelési rendellenességnek tekintő hipotézist.

## **6. Saját publikációk jegyzéke**

### **A disszertáció alapjául szolgáló közlemények:**

**Gecse K**, Dobos D, Aranyi CS, Galambos A, Baksa D, Kocsel N, Szabó E, Pap D, Virág D, Ludányi K, Kökönyei G, Emri M, Bagdy G, Juhasz G. Association of plasma tryptophan concentration with periaqueductal gray matter functional connectivity in migraine patients. *Sci Rep.* 2022 Jan 14;12(1):739. IF: 4.6

**Gecse K**, Édes AE, Nagy T, Demeter AK, Virág D, Király M, Dalmadi Kiss B, Ludányi K, Környei Z, Denes A, Bagdy G, Juhasz G. Citalopram Neuroendocrine Challenge Shows Altered Tryptophan and Kynurenine Metabolism in Migraine. *Cells.* 2022 Jul 21;11(14):2258. IF: 6.0

### **A disszertáció alapját nem képező közlemények:**

Juhasz G, **Gecse K**, Baksa D. Towards precision medicine in migraine: Recent therapeutic advances and potential biomarkers to understand heterogeneity and treatment response. *Pharmacol Ther.* 2023 Oct;250:108523. IF: 13.5

Dobos D, Kökönyei G, Gyebnár G, Szabó E, Kocsel N, Galambos A, **Gecse K**, Baksa D, Kozák LR, Juhász G. Microstructural differences in migraine: A diffusion-tensor imaging study. *Cephalalgia*. 2023 Dec;43(12):3331024231216456. IF: 4.9

Brunscics B, Hullam G, Bolgar B, Petschner P, Millinghoffer A, **Gecse K**, Eszlari N, Gonda X, Jones DJ, Burden ST, Antal P, Deakin B, Bagdy G, Juhász G. Genetic risk of depression is different in subgroups of dietary ratio of tryptophan to large neutral amino acids. *Sci Rep*. 2023 Mar 27;13(1):4976. IF: 4.6

Biró B, Cserjési R, Kocsel N, Galambos A, **Gecse K**, Kovács LN, Baksa D, Juhász G, Kökönyei G. The neural correlates of context driven changes in the emotional response: An fMRI study. *PLoS One*. 2022 Dec 30;17(12):e0279823. IF: 3.7

Magyar M, Kökönyei G, Baksa D, Galambos A, Édes AE, Szabó E, Kocsel N, **Gecse K**, Dobos D, Gyüre T, Juhász G, Ertsey C. A cross-sectional study on the quality of life in migraine and medication overuse headache in a Hungarian sample: understanding the effect of headache characteristics. *Ideggyogy Sz*. 2022 Jul 30;75(7-08):253-263 IF: 0.8

Baksa D, Szabo E, Kocsel N, Galambos A, Edes AE, Pap D, Zsombok T, Magyar M, **Gecse K**, Dobos D, Kozak LR, Bagdy G, Kokonyei G, Juhasz G. Circadian Variation of Migraine Attack Onset Affects fMRI Brain Response to Fearful Faces. *Front Hum Neurosci*. 2022 Mar 9;16:842426. IF: 2.9

Dobos D, Szabó E, Baksa D, **Gecse K**, Kocsel N, Pap D, Zsombok T, Kozák LR, Kökönyei G, Juhász G. Regular Practice of Autogenic Training Reduces Migraine Frequency and Is Associated With Brain Activity Changes in Response to Fearful Visual Stimuli. *Front Behav Neurosci*. 2022 Jan 21;15:780081. IF: 3.0

**Gecse K**, Baksa D, Dobos D, Aranyi CS, Galambos A, Kocsel N, Szabó E, Kökönyei G, Emri M, Bagdy G, Juhasz G. Sex Differences of Periaqueductal Grey Matter Functional Connectivity in Migraine. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2021 Nov 30;2:767162.

Kökönyei G, Galambos A, Kocsel N, Szabó E, Edes AE, **Gecse K**, Baksa D, Pap D, Kozák LR, Bagdy G, Juhász G. Inter-individual differences in pain anticipation and pain perception in

migraine: Neural correlates of migraine frequency and cortisol-to-dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) ratio. PLoS One. 2021 Dec 20;16(12):e0261570. IF: 3.752

Kovács LN, Baksa D, Dobos D, Eszlári N, **Gecse K**, Kocsel N, Juhász G, Kökönyei G. Perceived stress in the time of COVID-19: the association with brooding and COVID-related rumination in adults with and without migraine. BMC Psychol. 2021 Apr 30;9(1):68. IF: 2.588

Virág D, Király M, Drahos L, Édes AE, **Gecse K**, Bagdy G, Juhász G, Antal I, Klebovich I, Dalmadi Kiss B, Ludányi K. Development, validation and application of LC-MS/MS method for quantification of amino acids, kynurenine and serotonin in human plasma. J Pharm Biomed Anal. 2020 Feb 20;180:113018. IF: 3.935

Baksa D, **Gecse K**, Kumar S, Toth Z, Gal Z, Gonda X, Juhász G. Circadian Variation of Migraine Attack Onset: A Review of Clinical Studies. Biomed Res Int. 2019 Aug 25;2019:4616417. IF: 2.276