

„Fájdalomról a mindennapi orvoslásban”

atípusos fejfájások
migrén és gazdasági hatásai
gyógyszeres fájdalomcsillapítás veszélyei
fejfájást okozó gyógyszerek
medication overuse headache (MOH)
szerotonin szindróma
nem gyógyszeres fájdalomcsillapítás
fizikoterápia - fizioterápia
homeopátia
migrén - hormonok
migén - stroke
fejfájás - életminőség



Bozsik György

ÁOK Neurológiai Klinika

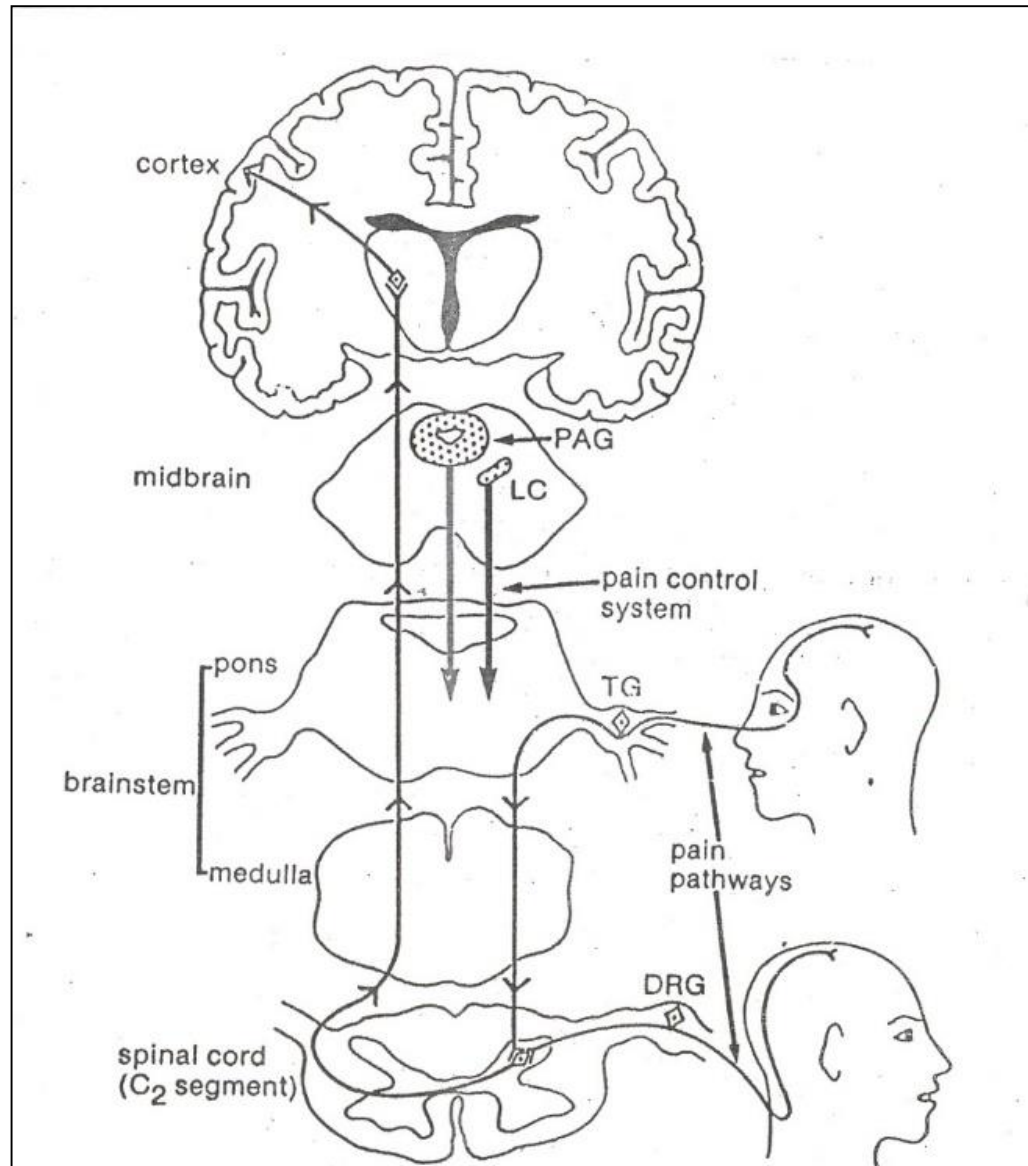
2016.november 09.

Fejfájás panasz gyakorisága a háziiorvosi gyakorlatban



1. Köhögés
2. Fáradékonyság
3. Derékfájás
4. Láz
5. Nehézlégzés
6. Diffúz hasi fájdalom
7. Fejfájás
8. Vertigo
9. Mellkasi fájdalom
10. Oedema

Fejfájás



- **koponya**
- **nyaki gerinc**
- **szemek**
- **fülek**
- **orr, melléküregek**
- **fogak**
- **Temporomandibularis ízület**

- **dura mater**
- **erek**
- **Idegek**

A fejfájások nemzetközi felosztása

Önálló fejfájások

- migrén
- tenziós jellegű fejfájás
- trigemino-autonom fejfájások
- egyéb önálló fejfájások

Tüneti fejfájások (ok szerint)

- fejsérülés
- érbetegség
- nem ér eredetű intracranialis betegség
- gyógyszer (abúzus v. megvonás)
- fertőzés
- anyagcserezavar
- fej, nyak, szem, fül, orr, fogak betegségei
- pszichiátriai betegség

Cranialis neuralgiák

-fájdalmas cranialis neuropathiák és egyéb arcfájdalmak

Önálló fejfájások

Közös tulajdonságaik:

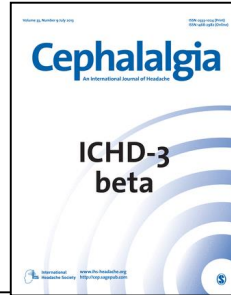
- ❖ Visszatérő, sztereotip rohamokkal járnak
- ❖ Fájdalom +
- ❖ Kísérőtünetek + / -
- ❖ A kísérőtünetek az adott kórképre jellemzőek
- ❖ Az önálló fejfájások strukturálisan ép idegrendszerben alakulnak ki,
- ❖ Működészavarnak tekinthetők.

Hogyan derül ki az, hogy önálló fejfájásról van-e szó?

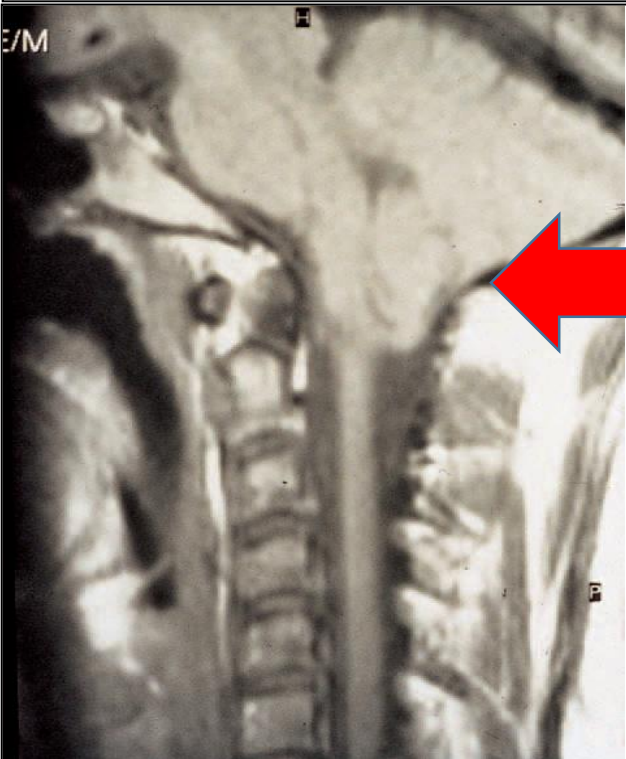
- ❖ Részletes kikérdezés
- ❖ Belső és neurológiai vizsgálat
- ❖ Sz.sz. műszeres vizsgálat

Primér köhögési fejfájás

- **primér köhögési fejfájás**
- fizikai megerőltetés okozta primér fejfájás
- ” szexuális tevékenységhez kötött primér ff
- primér „thunderclap” „villámcsapásszerű” ff
- hideg stimulus okozta fejfájás
- külső nyomás okozta fejfájás
- nummularis fejfájás
- primér szűrő fejfájás
- hipnikus fejfájás
- new daily persistent headache



- Legalább 2 < fejfájás, hirtelen kezdet, tartam:1 sec.-2 (?) óra
- Csak köhögés, erőlködés, Valsalva manőver provokálja
- Nincs fejfájást magyarázó szervi károsodás
- Általában kétoldali, tarkótáji
- A betegek többsége 40 év feletti, felsőlégtúti fertőzés kiválthatja, gyakoribb férfiaknál, népesség 1%-t érintheti
- A betegek kétharmada szédülést, émelygést, alvászavart is panaszol
- Köhögés gyakorisága és a fejfájás súlyossága korrelálnak
- Indometacin? (25-50mgx3/nap), acetazolamide ? LP?
- Pulmonológián köhögés miatt jelentkezők 20%-a panaszolja
- A köhögés kapcsán jelentkező fejfájások mintegy 25-40% tüneti, szekunder köhögési fejfájás
- Hátterében állhat I. típusú Arnold Chiari Malformatio, agyi aneurysma, intracranialis térfoglalás (különösen gyermekeknél), RCVS
- Képzővizsgálat !



Fizikai megerőltetés okozta primér fejfájás

primér köhögési fejfájás

fizikai megerőltetés okozta primér fejfájás

” szexuális tevékenységhez” kötött primér fejfájás

primér „thunderclap” „villámcsapásszerű” fejfájás

hideg stimulus okozta fejfájás

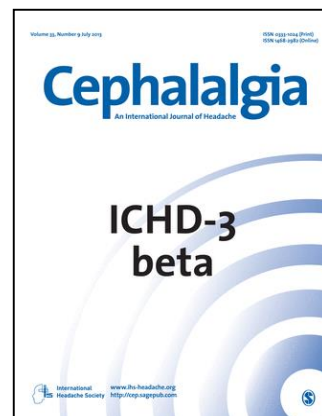
külső nyomás okozta fejfájás

nummularis fejfájás

primér szűrő fejfájás

hipnikus fejfájás

new daily persistent headache



- „súlyemelők fejfájása”
- Legalább 2 < fejfájás
- Lüktető jellegű fejfájás, hirtelen kezdettel
- Tartama 5 perc- 48 óra
- Csak fizikai megerőltetés alatt vagy után jelentkezik
- Nincs fejfájást magyarázó szervi károsodás
/véna juguláris interna billentyű hiba 70%(kontroll 20%)/
- Melegben, magaslati körülmények közt gyakoribb
- Indometacinum az esetek többségében hatásos
- Ergotamin tartarátnak lehet preventív hatása?, időzített preventio ?
- Propranolol, nadolol ?
- Első alkalommal jelentkező hasonló fejfájás esetén a subarachnoidealis vérzés, arteria dissectio kizárandó !
- Idegrendszeri gyulladás?

Primér fejfájás szexuális tevékenységhez kötve

primér köhögési fejfájás
fizikai megerőltetés okozta primér fejfájás
szexuális tevékenységhez kötött primér fejfájás
primér „thunderclap” „villámesapásszerű” fejfájás
hideg stimulus okozta fejfájás
külső nyomás okozta fejfájás
primér szűrő fejfájás
nummularis fejfájás
hipnikus fejfájás
new daily persistent headache

ICHD-3



- Legalább 2 hasonló fejfájás, férfiaknál gyakoribb: férfi/nő – 1.2:1 – 3:1
- Tompa, kétoldali (2/3), fej és nyakfájdalommal (80%), izomfeszülés érzéssel kezdődhet
- Szexuális aktivitás során jelentkezik, lehet egyre fokozódó erősségű, de lehet hirtelen kialakuló, „explosive”, erős, orgasmushoz kötődő fejfájás (Korábban „preorgasmic”, „orgasmic” csoportba sorolva)
- Valsalva manőver kiváltja
- Nincs fejfájást magyarázó szervi károsodás
- Percektől órákig tarthat (1perc- 24 óra erős ff., 72 óráig mérséklődve)
- Esetek 40% krónikus formában egy évnél tovább okoz visszatérő panaszt
- Első alkalommal jelentkező hasonló fejfájás esetén a subarachnoidealis vérzés, arteria dissectio kizárandó !

Reversibilis cereberalis vasoconstrictio szindróma ?

Posturalis fejfájás coitus után – spontán intracranialis hypotensio ?

- Időzített preventio ?
- béta blokkoló ?

Primér „villámcsapásszerű” fejfájás

primér köhögési fejfájás
fizikai megerőltetés okozta primér fejfájás
szexuális tevékenységhez kötött primér fejfájás
primér „thunderclap” „villámcsapásszerű” fejfájás
hideg stimulus okozta fejfájás
külső nyomás okozta fejfájás
primér szűrő fejfájás
nummularis fejfájás
hipnikus fejfájás
new daily persistent headache

ICHD-3

- **Súlyos fejfájás**
- **Hirtelen kezdetű, maximális erősségét 1 percen belül eléri**
- **Több mint 5 percig tart**
- **A következő hetekben, hónapokban nem tér rendszeresen vissza (bár az első héten visszatérhet)**
- **Nincs fejfájást magyarázó szervi károsodás (liquor és képalkotó vizsgálat szükséges!)**

- **Önálló kórkép ??**
- **Kizárandók: intracerebralis vérzés, agyi vénák thrombosisa, nem rupturált érmalformatio, agyi erek aneurysmája, arteria dissectio, vasculitis, hypophysitis apoplexia, III.kamra colloid cysta, liquor hypotensio, akut sinusitis barotraumával, hypertenzív krízis, reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) ?**
- **Képalkotó, AG, LP**
- **képalkotó ismétlése 3-4 hét elteltével ?**
- **Th: nimodipin**

primér köhögési fejfájás
fizikai megerőltetés okozta primér fejfájás
szexuális tevékenységhez kötött primér fejfájás
primér „thunderclap” „villámsapásszerű” fejfájás
hideg stimulus okozta fejfájás
külső nyomás okozta fejfájás
primér szűrő fejfájás
nummularis fejfájás
hipnikus fejfájás
new daily persistent headache

ICHD-3

Hideg stimulus okozta fejfájás:

Legalább 2 hasonló, fejfájás amit fejet ért hideg hatás okoz (kivülről, lenyelve, belélegezve).

A külső, védtelen fejet ért hideg stimulus megszűntével 30 percen belül oldódik. Többnyire diffúz.

A lenyelés, inhalálás megszűntével 10 percen belül oldódik Többnyire kétoldali frontális, temporalis.

Nincs egyéb, fejfájás okozó szervi károsodás.

Külső nyomás okozta fejfájás:

Legalább 2 hasonló fejfájás amit a homlok, skalp nyomása vált ki egy órán belül.

Legerősebb a nyomás helyén, annak megszűntével 1 órán belül oldódik.

Nincs egyéb fejfájást okozó szervi károsodás.

Külső húzás okozta fejfájás súlyossága a behatás tartamával arányos.

Nummularis (érme alakú) fejfájás:

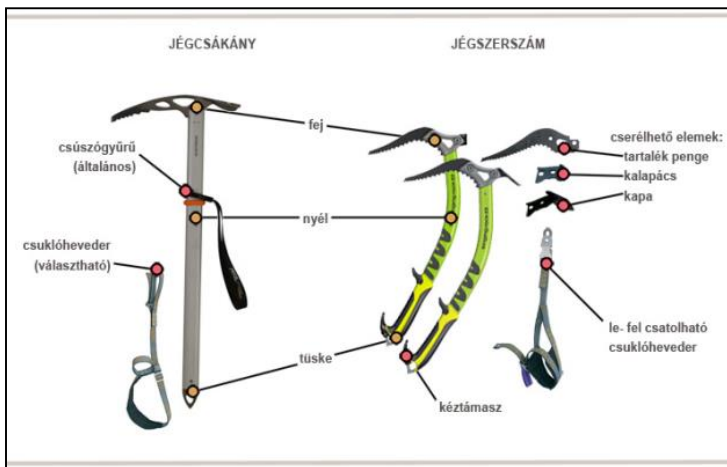
Folyamatos vagy intermittáló, éles határú, meghatározott alakú és méretű (1-6cm átmérő) foltszerű, mérsékelt intenzitású fájdalom a skalp területén (főleg parietalisan), ff 75%-a krónikus (több mint Három hónapig tart). Nincs egyéb fejfájást okozó szervi károsodás.

Primér szűrő fejfájás

primér köhögési fejfájás
fizikai megerőltetés okozta primér fejfájás
szexuális tevékenységhez kötött primér fejfájás
primér „thunderclap” „villámcsapásszerű” fejfájás
hideg stimulus okozta fejfájás
külső nyomás okozta fejfájás
primér szűrő fejfájás
nummularis fejfájás
hipnikus fejfájás
new daily persistent headache

ICHD-3

- „ice pick headache” („jégcsákány”)
- **Egyszeri vagy sorozatos szűrő fejfájás,**
- **70% extratrigeminalis régióban jelentkeznek, ha a trigeminus területén van, akkor gyakran annak első ágánál,**
- **Lokalizációja változhat, csak 30%-ban fix (ez esetben a tüneti fejfájás kizárása különösen fontos)**
- **Másodpercekig tart (80% <3sec, ritkán 10-120 sec), naponta többször jelentkezhet irreguláris frekvenciával**
- **Napokon keresztül, ritkán egy héten át**
- **Nincs cranialis autonóm tünet**
- **Nincs fejfájást magyarázó szervi károsodás**
- **Gyakrabban figyelhető meg migrén, cluster fejfájást panaszolóknál (40-30%)**
- **Indometacinum? Ellentmondó, nem kontrollált vizsgálatok**
- **Lokális ok, neuralgia ? ,**



Hipnikus fejfájás

primér köhögési fejfájás

fizikai megerőltetés okozta primér fejfájás

” szexuális tevékenységhez kötött primér fejfájás

- „preorgasmic” fejfájás

- „orgasmic

primér „thunderclap” „villámcsapásszerű” fejfájás

hideg stimulus okozta fejfájás

külső nyomás okozta fejfájás

nummularis fejfájás

primér szűrő fejfájás

hipnikus fejfájás

new daily persistent headache

ICHD-3

- „Alarm clock” headache
- Első leíró Raskin(1988),
- 2010-ig 174 eset irodalmi közlése
- Tompa fejfájás
- Éjszaka alvásból ébreszti fel a beteget
- Havonta > 10 napon jelentkezik, több mint 3 hónapon át.
- Felébredés után >15 percig tart, 4 óránál nem tovább.
- Nincsenek kísérő autonóm tünetek vagy restlessness
- Nincs fejfájást magyarázó szervi károsodás
- Többnyire 50 éve feletti korban kezdődik.
- Coffein, lithium, indometacinum hatásos lehet, melatonin ?
- Képkalkotó vizsgálat !
- Hypothalamic gray matter volume loss in hypnic headache Holle D.et al. 2011
- Serial polysomnography in hypnic headache (nem REM függő !) Holle D.et al. 2011

New daily persistent headache

primér köhögési fejfájás
fizikai megerőltetés okozta primér fejfájás
szexuális tevékenységhez kötött primér fejfájás
primér „thunderclap” „villámcsapásszerű” fejfájás
hideg stimulus okozta fejfájás
külső nyomás okozta fejfájás
primér szűrő fejfájás
nummularis fejfájás
hipnikus fejfájás
new daily persistent headache

ICHD-3

de novo krónikus fejfájás akut kezdettel

- **Több mint 3 hónapon át tartó fejfájás.**
- **A beteg pontosan megjelöli kezdetét.**
- **Egész napos, állandó fejfájás, jellegzetes és állandó tünet nélkül (lehet migrén, lehet tenziós jellegű).**
- **Általában kétoldali, nyomó, szorító jellegű, mérsékelt-közepes erősségű, ff-t nem rontja a rutin napi aktivitás, többnyire nincs émelygés sem.**
- **Nincs fejfájást magyarázó szervi károsodás**

- **Krónikus tenziós fejfájás? (tünetileg a kezdetében és folyamatosságában tér el)**
- **„Self limiting subform”/”refractory subform”**

8. Anyagok adása/megvonása okozta fejfájás

8.1. Fejfájás anyagok adása/expositioja következtében

8.1.1. NO donor indukálta fejfájás

8.1.1.1. azonnali

8.1.1.2. késleltetett

8.1.2. PDE inhibitor indukálta fejfájás

8.1.3. CO indukálta fejfájás

8.1.4. Alkohol indukálta fejfájás

8.1.4.1. azonnali

8.1.4.2. késleltetett

8.1.5. Étel/adalék indukálta fejfájás

8.1.5.1. MSG indukálta fejfájás

8.1.6. Kokain indukálta fejfájás

?

8.1.7. Hisztamin indukálta fejfájás

8.1.7.1 azonnali

8.1.7.2. késleltetett

8.1.8. CGRP indukálta fejfájás

8.1.8.1. azonnali

8.1.8.2. késleltetett

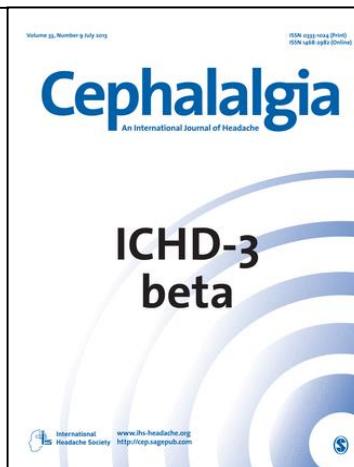
8.1.9. Fejfájás exogen akut presszor következtében

8.1.10. Fejfájás nem fejfájásra adott alkalmi gyógyszertől

8.1.11. Fejfájás nem fejfájásra adott tartósan használt gyógyszertől

8.1.12. Fejfájás exogen hormon következtében

8.1.13. Fejfájás egyéb anyag következtében



8.2. MOH

8.2.1. Ergotamin túlhasználat okozta fejfájás

8.2.2. Triptan túlhasználat okozta fejfájás

8.2.3. Egyszerű analgetikum túlhasználat fejfájás

8.2.3.1. paracetamol/acetaminophen

8.2.3.2. ASA

8.2.3.3. egyéb NSAID

8.2.4. Opiát túlhasználat okozta fejfájás

8.2.5. Kombinált analgetikum túlhasználat fejfájás

8.2.6. MOH többféle, egyenként nem túlhasznált szertől

8.2.7. MOH nem meghatározott, többféle szertől

8.2.8. MOH egyéb medikációtól

8.3. Fejfájás anyagok megvonása következtében

8.3.1. coffein megvonás okozta fejfájás

8.3.2. opiát megvonás okozta fejfájás

8.3.3. oestrogen megvonás okozta fejfájás

8.3.4. egyéb anyagok megvonása okozta fejfájás

Rövidítések: NO: nitric oxide
PDE: phosphodiesterase
CO: carbon monoxide
MSG: monosodium glutamat
CGRP: calcitonon gene related peptide
MOH: medication-overuse headache
ASA: acetylsalicylic acid
NSAID: non steroidal antiinflammatory drug

Anyagok adása/megvonása okozta fejfájás

- **NO donor okozta fejfájás**

- azonnali (nitroglycerin, „dinamit fejfájás”, „hot dog fejfájás”) ff ↑ <10 perc, ff ↓ <1óra

- késleltetett, primér fejfájásban szenvedőnél, ff ↑ 2-12 órával bevétel után, gyógyszer kiürülés után, ff ↓ < 72 óra

Headache-type adverse effects of NO donors: vasodilatation and beyond

Bagdy G, Riba P., Kecskeméti V, Chase D, Juhász G, 2010

azonnali fejfájás mérsékelt, nem migrénes jellegű

késleltetett fejfájás 3-6 órával később migrénesnél migrén, clusteresnél cluster jellegű

Gyógyszerleírások szerinti fejfájás gyakoriság: nitroglycerin 10-60%, isosorbid mononitrat 25-40%

GTN infúzió a migrénesek 80%-nál migrént provokál

sublingualis GTN a migrénesek 71%-nál migrént provokál

Nitroglycerin provokációs teszt: Aura nélküli migrénben szenzitivitás: 82.1 %, specificitás: 96.2%

Cluster fejfájásos periódusban szenzitivitás: 80.6%, specificitás: 100%

G Sances et al. 2004

Fejfájást okozó/korábbi fejfájást fokozó gyógyszerek

Acetazolamid	Codeine	Interferon	Ondasetron
Ajmaline	Didanosine	Isoniazid	Paroxetin
Amantadine	Dihydralazine	Meprobamate	Pentoxifylline
Antihistamin	Dihydroergotamine	Methaqualone	Perhexiline
Barbiturat	Dipyridamole	Metronidazole	Primidon
Beta-interferon	Disopyramide	Morfin/származékai	Prostacyclin
Bromocriptin	Disulfiram	Nalidixsav	Ranitidin
Coffein	Ergotamine	Nifedipin	Rifampicin
Calcium antagonist	Etofibrate	Nitrofurantoin	Sildenafil
Carbimazol	Gestagen	Nitrátok	Theophyllin
Chinidine	Glycoside	NSAID	Thiamazole
Chloroquine	Griseofulvin	Octreotid	Trimethoprim
Cimetidine	Guanethidine	Ösztrogen	Triptánok
Clofibrate	Immunglobulin	Omeprazol	Vitamin A

A migrén prevalenciája

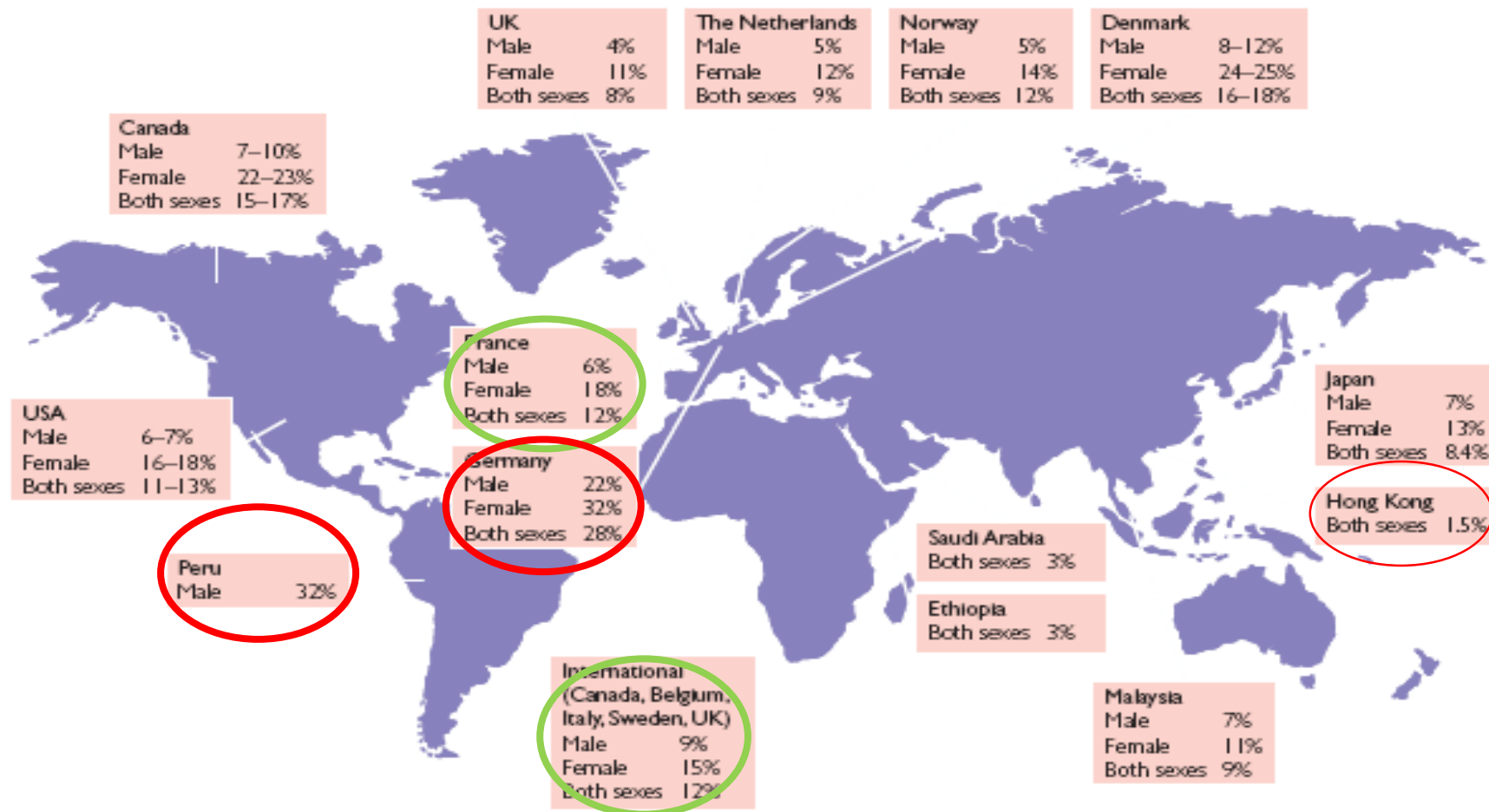
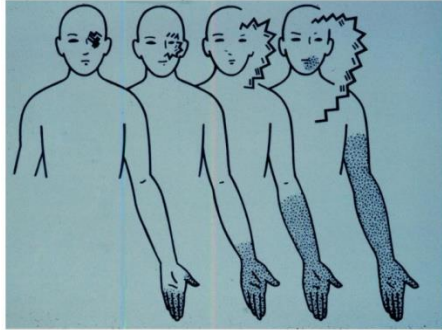


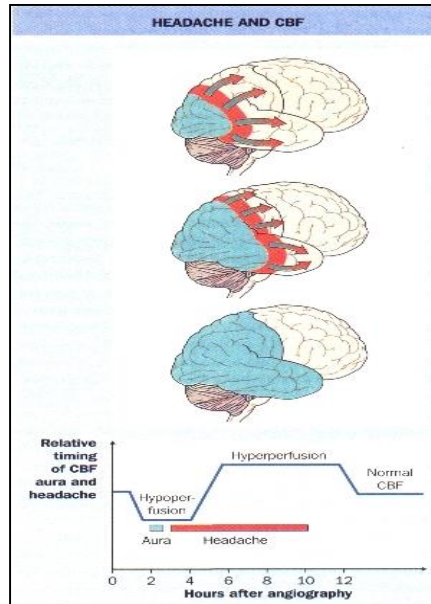
Figure 3.3 Estimates of migraine prevalence in studies using the diagnostic criteria of the International Headache Society (IHS). Adapted with kind permission of Richard B. Lipton

Migrén patogenezis népszerűen

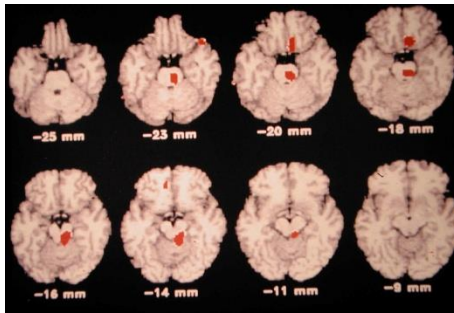
3. Changes in nerve cell activity and blood flow may result in visual disturbance, numbness or tingling, and dizziness.



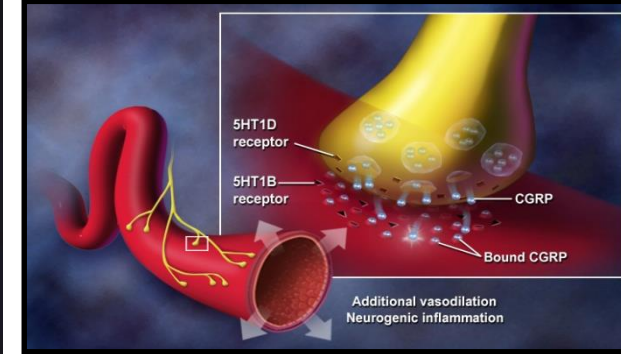
2. Electrical impulses spread to other regions of the brain.



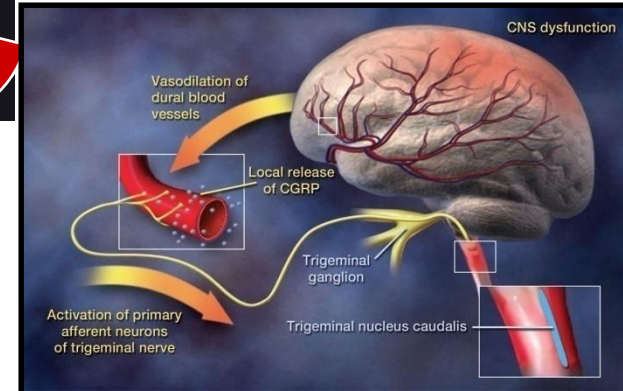
1. Migraine originates deep within the brain



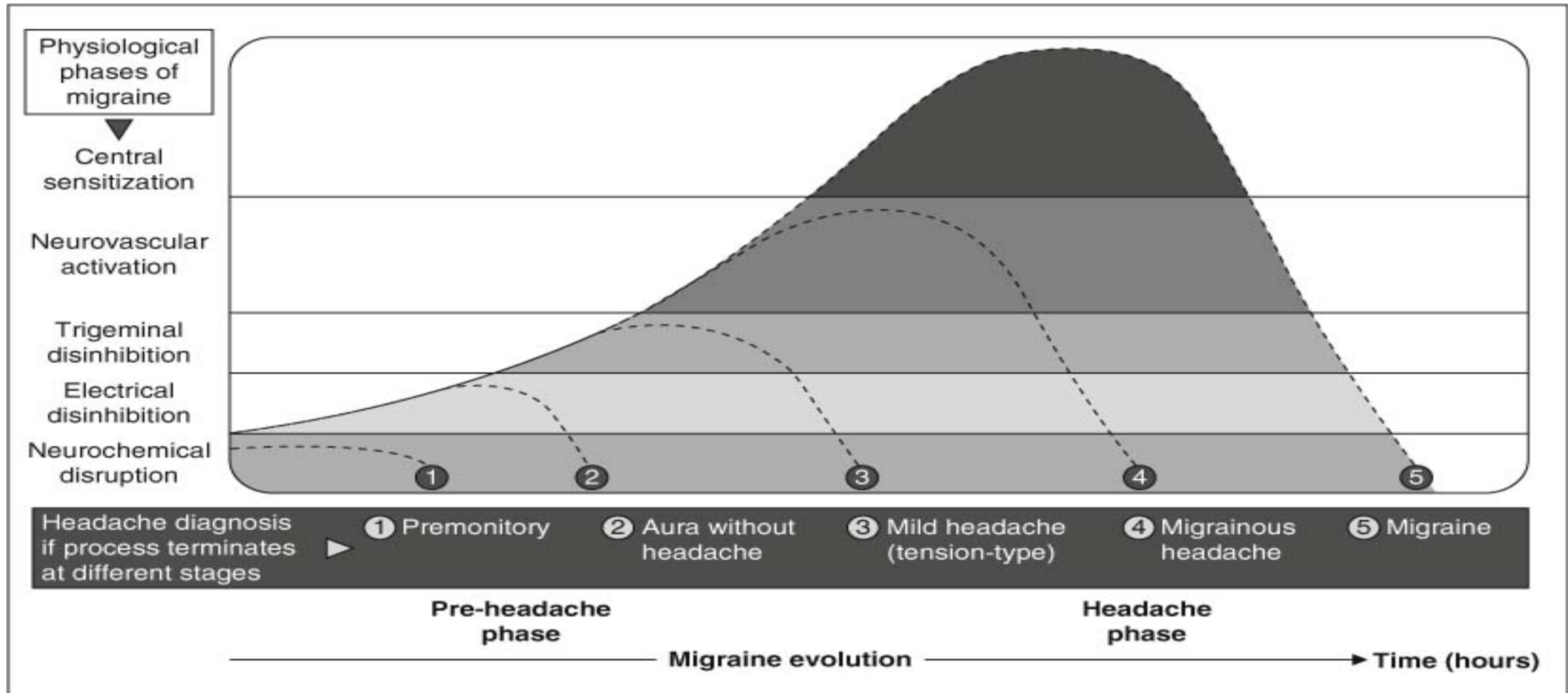
4. Chemicals in the brain cause **blood vessel dilation and inflammation** of the surrounding tissue



5. The inflammation irritates the **trigeminal nerve**, resulting in severe or throbbing pain



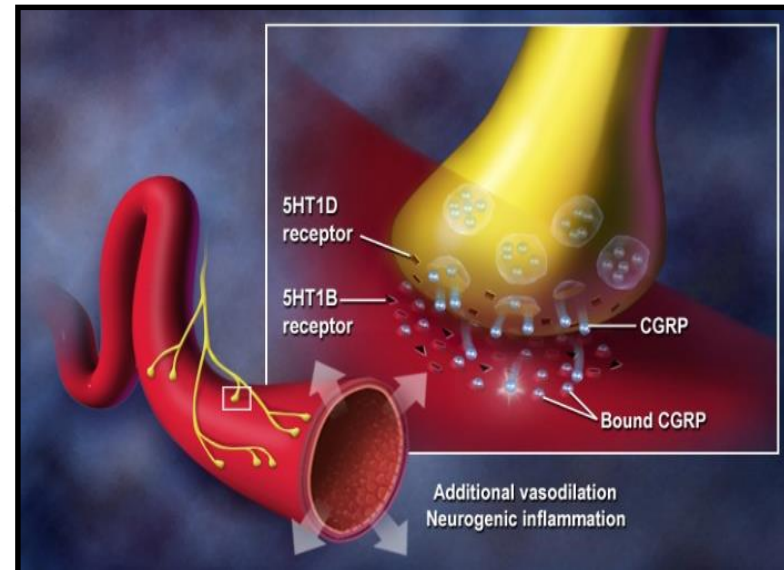
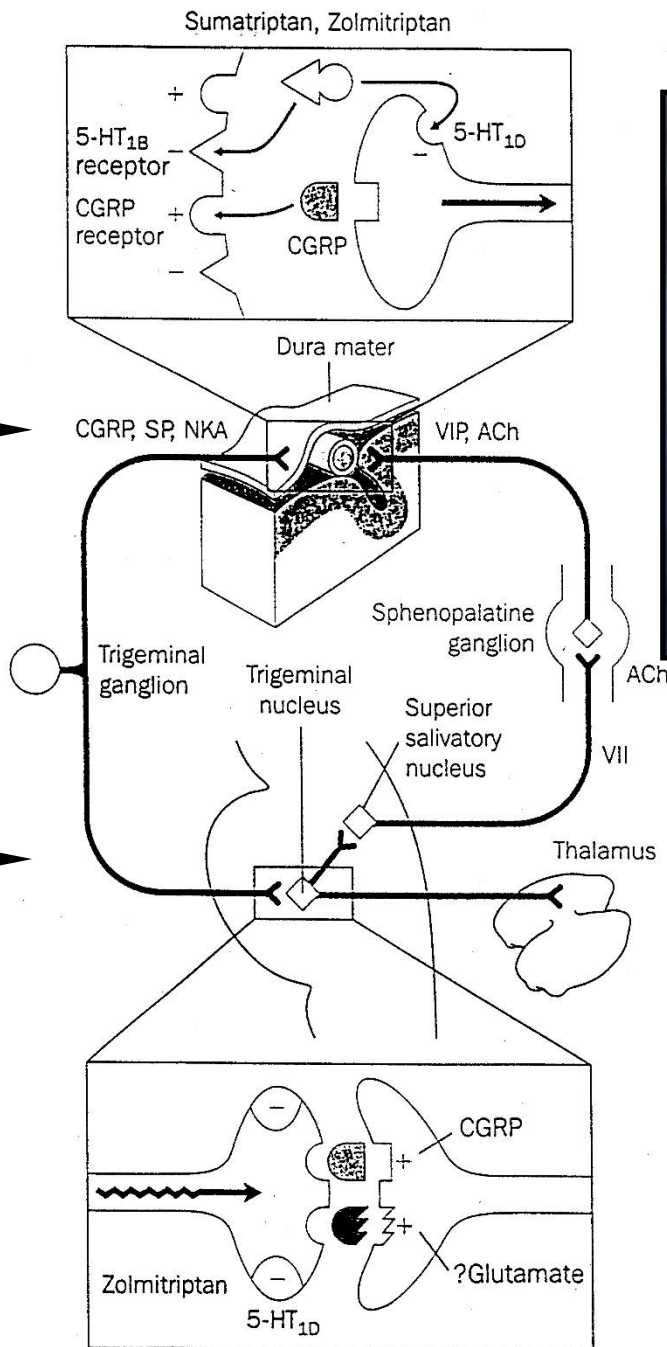
Migrén - evolució



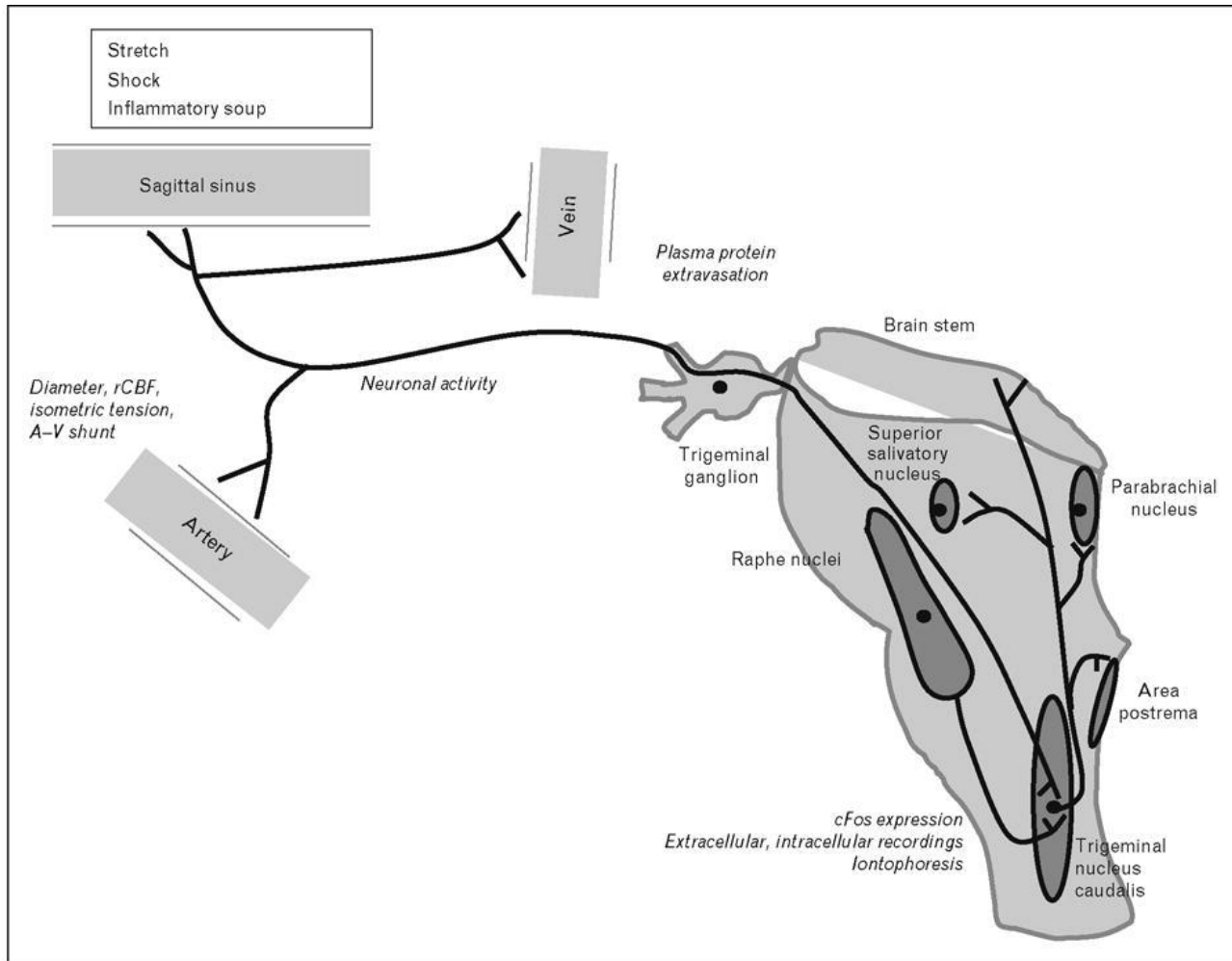
Triptánok

Dura mater erei

Agytörzsi trigeminalis magok



Migrén – „animal model”



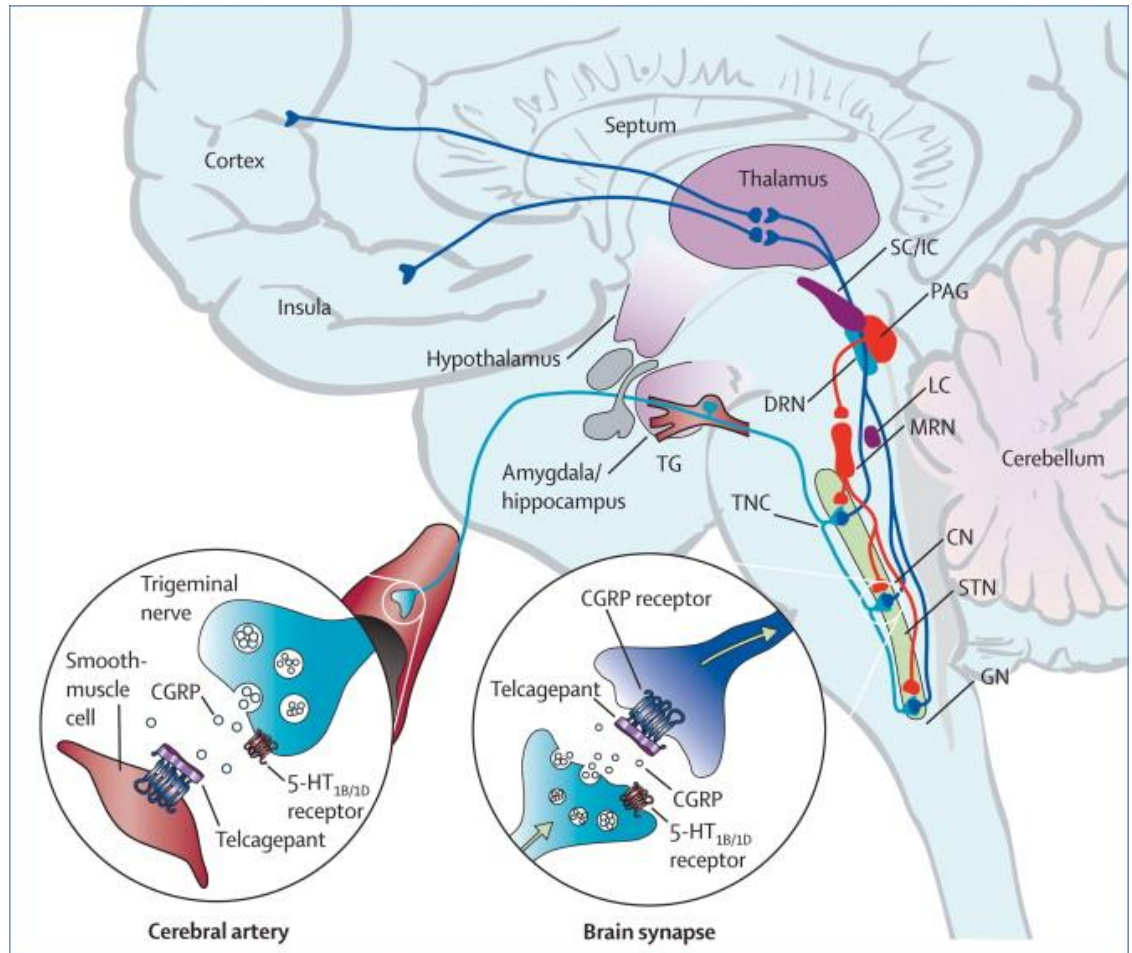
- **Patkány, egér**
- **Intraperitonealis nitroglycerin (10mg/kg)**
- **Mérések:**-fénykerülő viselkedés vizsgálata (light aversion assay),
-cranialis vérátáramlás mérése laser dopplerrel,
-c-Fos és nNOS immunreaktív neuronok számának meghatározása a trigeminalis ganglionban, nucleus caudalisban,
-thermalis hyperalgesia, tactilis allodynia („hind paw”) és
-orofaciális fájdalom iránti hiperszenzitivitás vizsgálata
- **Transgenic mouse model with human monogenic-migraine syndrome gene mutations (FHM1)**

Some models on activation of the trigeminovascular system work by stimulation of the superior sagittal sinus, the dura mater, meningeal blood vessels, or the trigeminal nerve. Electrical, chemical, mechanical, or immunological methods are used. For example, electrical stimulation of the trigeminal ganglia evokes plasma protein extravasation via neuropeptide release; field stimulation discharges primary afferents that can be detected by intravital microscopy. Impulses traveling centrally activate second-order neurons within the trigeminal nucleus caudalis and uppermost divisions of the cervical spinal cord. Impulses are then carried rostrally to forebrain structures that are involved in pain perception. Activation of the trigeminovascular system also leads to meningeal vasodilation through a parasympathetic reflex at the level of the superior salivatory nucleus. The most commonly used models of trigeminovascular activation include protein extravasation, rCBF and vessel diameter change, c-Fos expression and intracellular as well as extracellular recordings. rCBF, regional cerebral blood flow.

CGRP: human preclinical data

- In migraineurs injection of CGRP results in delayed headache similar to migraine Lassen et al, 2002
- Elevated CGRP levels in jugular blood samples were found during migraine, resolving following migraine-specific treatment Goadsby et al, 1988
- During cluster headache attacks jugular CGRP levels are also elevated Goadsby et al, 1994

CGRP receptor blockers: site of action



Glutamate receptors

- **Glutamate has an important role in sensory and nociceptive transmission in the CNS**
- **Glutamate receptors (NMDA, AMPA, kainate, metabotropic) are found in the TNC** Tallaksen-Greene et al, Neurosci Lett 1992
- **NMDA and AMPA blockers inhibit trigeminovascular nociceptive transmission in the TNC** Storer et al, Neuroscience, 1999
Goadsby et al, Brain Res, 2000

Small human trials:

- **Iv. LY-293558, a mixed AMPA/kainate receptor antagonist, was shown to be effective and well tolerated in acute migraine** Ramadan et al, Cephalalgia 2001
- **Intranasal ketamine, which acts at the glutamate NMDA receptor reduced aura symptoms in patients with familial hemiplegic migraine in an open label study** Kaube et al, Neurology 2000

Adenosine A1 receptor

- **Adenosine has antinociceptive properties via the A1 receptor**
 - **The A1 is expressed in the trigeminal ganglion**
 - **A1 receptor agonists GR-79236 and GR-190178**
 - **inhibit CGRP release from trigeminal terminals**
 - **inhibit trigeminovascular activation in the TNC**
 - **successful proof-of-concept study with an A1 agonist**
- Godsby et al, 2002
Humphrey et al, 2001

NO és primér fejfájások

- **NOS and CGRP co-localize in the trigeminal ganglion**
- **NO may cause release of CGRP** Strecker et al, 2002
 - **Human evidence is contradictory** Ashina et al 2001 vs. Juhász et al, 2003
- **NO seems to modulate the activity of neurones in the TNC** Hoskin et al, 1999
deCol et al, 2003

- **The GTN model of migraine offers a reliable human model for drug development**
- **Inhibition of the NO-cGMP pathway is one of the best documented targets**
- **Completed trials exist in databases:**
 - **GW274150 (GSK)** www.clinicaltrials.gov
 - **MTR-106 (Meditor)** www.meditorpharma.com
 - **40 women, placebo-controlled, randomized**
 - **Relief 71% vs 25%, pain-free 26% vs 13%**

Vanilloid (VR1) receptor

- **human trigeminal ganglion colocalization of VR1-ir (16%) and CGRP-ir (8%), SP-ir (5%) and NOS (10%)** Hou M., Uddman R., Tajti J., Kanje M., Edvinsson L.2002
ir = immunoreactivity
- **VR1 activation of TG neurons causes neuropeptide release**
- **inhibition of VR1 can prevent and reverse central sensitisation**

- **Involved in peripheral sensitisation, activated by several agents** Szallasi et al, 2007
- **Intranasal capsaicin can prevent CH attacks** Sicuteri et al, 1989
- **Intranasal civamide is moderately effective in the acute treatment of migraine and CH** Diamond et al, 2000
- **SB-705498** Saper et al, 2002
 - **first in class VR1 receptor antagonist (GSK)**
 - **Phase II study finished**

Cannabinoid receptors

CB1: CNS/PNS

- Present in the TNC
- CB1 agonists inhibit the activation of the TNC
- CB1 activation inhibits NDV (pre-, postjunctional effect)
- CB1 agonist anandamide* inhibits C fibers only

* Also showing VR1 agonist properties

Tsou et al, 1998

Bereiter, 2002

Akerman et al, 2004

Akerman et al, 2007

CB2: immune cells

WDR neurons in rat TNC : a CB1 antagonist blocks the inhibitory effect of agonist WIN55,212

The endocannabinoid system may be dysfunctional in

- Chronic migraine
- Female migraineurs

Cupini et al, 2006, 2008

- In these groups higher levels of
 - anandamide transporter
 - anandamide hydrolase

Nociceptin and the NOP receptor

NOP

- **1994: „orphan” opiate receptor (ORL-1, later designed as NOP)**
- **7 transmembrane domains, great structural homology with classical opiate receptors**
- **G-protein coupled → inhibition of adenylate-cyclase → cAMP ↓**
- **Decreases neuronal excitability acting on N-type Ca⁺⁺-channels and activating an inwardly rectifying K⁺-conductance**

Nociceptin

- **17 amino-acid peptide**
- **Specific NOP (ORL-1) receptor ligand**
- **Does not bind to „classical” opiate-receptors**

Orexin A and B

- **Synthesised in the posterior hypothalamus**
- **Involved in autonomic regulation**
- **Orexin A has analgesic effects in the rat**
- **Orexin receptors found in the PAG, raphe, LC, TNC**

Migrén rohamkezelése trigeminalis receptorokra ható szerekkel

Receptor	Sajátossága	Vegyület	Hatékony?
5-HT1D	Nincs vascularis hatása	PNU-142633	Nem
5-HT1F	Nincs vascularis hatása	LY-334,370	Igen?
CGRP	Nincs vascularis hatása	Olcegepant, Telcagepant MK-3207 BI 44370 BMS-927711 BMS-742413	Igen?
Glutamát	Agytörzsi lehágó trigeminus-magra hat	LY-293558, (tezampanel)	Igen
Adenozin A1	Agytörzsi lehágó trigeminus-magra hat	GR-79236	Igen

Migrén kezelése trigeminalis receptorokra ható szerekkel

CGRP monoclonalis antitest

- LY2951742
- ALD403

CGRP receptor monoclonalis antitest

- AMG334

Migrén – gyógyszeres fájdalomcsillapítás veszélyei

European Journal of Neurology 2006, **13**: 560–572

doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01411.x

EFNS TASK FORCE ARTICLE

EFNS guideline on the drug treatment of migraine – report of an EFNS task force

Members of the task force: S. Evers^a, J. Áfra^b, A. Frese^a, P. J. Goadsby^c, M. Linde^d, A. May^e and P. S. Sándor^f

Substance	Dose	Level of recommendation	Comment
Acetylsalicylic acid (ASA)	1000 mg (oral)	A	Gastrointestinal side effects, risk of bleeding
	1000 mg (i.v.)	A	
Ibuprofen	200–800 mg	A	Side effects as for ASA
Naproxen	500–1000 mg	A	Side effects as for ASA
Diclofenac	50–100 mg	A	Including diclofenac-K
Paracetamol	1000 mg (oral)	A	Caution in liver and kidney failure
	1000 mg (supp.)	A	
ASA plus, paracetamol plus and caffeine	250 mg (oral), 200–250 mg and 50 mg	A	As for ASA and paracetamol
Metamizol	1000 mg (oral)	B	Risk of agranulocytosis
	1000 mg (i.v.)	B	Risk of hypotension
Phenazon	1000 mg (oral)	B	See paracetamol
Tolfenamic acid	200 mg (oral)	B	Side effects as for ASA

Migrén – gyógyszeres fájdalomcsillapítás veszélyei

antiemetikumok

hatóanyag	ajánlott napi adag	legfontosabb mellékhatások
metoclopramid	10 – 20 mg	álmosság, mozgászavar prolactin szint emelkedés, NMS
domperidon	20 – 30 mg	prolactin szint emelkedés, NMS (neurolepticus malignus sz.)

kombinált analgetikumok

Migpriv	lysine – acetilszalícilsav 900mg + metoclopramid 10 mg
Algopyrin complex	metamizol 400 mg + coffein 60 mg + drotaverin 40 mg
Panadol extra	Paracetamol 500 mg + coffein 65 mg

Migrén – gyógyszeres fájdalomcsillapítás veszélyei

Migrén rohamkezelés specifikus szerei

Hatóanyag	Ajánlott adag	Legfontosabb mellékhatások
Ergotamin tartalmúak	1mg	vasoconstrictio, hányinger, hányás
Triptánok:sumatriptan eletriptan zolmitriptan	50-100mg tbl, 6mg inj 40-80mg 2,5-5mg	vasoconstrictio, kipirulás, RR ↑ , légszomj, szédülés, bágyadtság, fáradtságérzés, mellkasi melegségérzés, szorítás, palpitatio

Triptánok ellenjavaltak:

- AMI, ISZB
- TIA, Stroke
- nem kontrollált hypertonia
- perifériás érbetegség
- antidepresszív kezelés, lithium
- terhesség



[Matthias Grünewald:](#)

Oltárkép, Isenheim, 1515.

Szent Antal tüze)

Migrén – gyógyszeres fájdalomcsillapítás veszélyei

migrén preventív szerek (a migrénesek mintegy 5 % használja)

hatóanyag	napi adag (mg)	legfontosabb mellékhatások
propranolol	80-240	bronchus osbtrukció, RR ↓ , fáradékonyság, depresszió, impotencia
metoprolol	100-250	
amitriptylin	10-75	szájszárazság, obstipatio, sedatio, szívritmuszavar glaukomában, prostata betegségben ellenjavalt
clomipramin	25-75	
flunarizin	5-10	hízás, depresszió
valproat	600-1500	szédülés, tremor, hajhullás, hízás, máj és teratotoxicitás
topiramát	50-100	fogyás, paraesthesiak, álmoság
ipasochrom	7,5-15	alvászavar
(methysergid)	1-4	hányinger, hasfájás, izomgörcs, oedema, fibrosis
magnézium	400	hasmenés
riboflavin	400	-

lamotrigin, gabapentin, levetiracetam

Migrén – gyógyszeres fájdalomcsillapítás veszélyei - terhesség

gyógyszer	1.trimeszter	2. trimeszter	3. trimeszter	szoptatás
Acetylsalicylsav	óvatosan adható	óvatosan adható	-	óvatosan adható
Paracetamol	+	+	+	+
Naproxen	-	-	-	-
Ibuprofen	-	-	-	-
Diclofenac	óvatosan adható	óvatosan adható	-	óvatosan adható
Indomethacin	-	-	-	-
Metoclopramid	-	óvatosan adható	óvatosan adható	-
Domperidon	-	-	-	-
Ergotamin	-	-	-	-
Triptánok	?	?	?	kezelés után a szoptatás 24 óras felfüggesztése ajánlott

Jelmagyarázat:

adható: +

nem adható: -

nem kontraindikált, de kevés a tapasztalat: ?

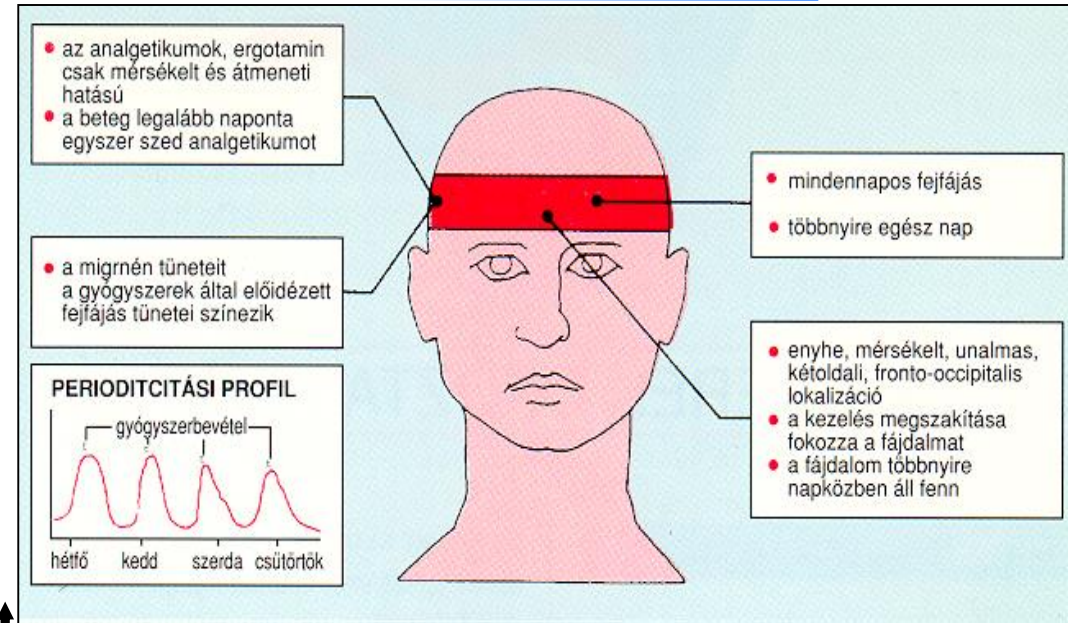
Medication overuse headache(MOH)/gyógyszertúlhasználat

- **gyakori/mindennapos fejfájás prevalenciája átlagnépességben: 4-5%** Castillo et al.1999
- **MOH 6 hónapos prevalencia 1 %, nő/férfi: 3-4/1 , átlagéletkor: 40s** Straube et al, 2009
- **a betegek 70%-ra jellemző az analgetikum túlhasználat**
- **ok: 1980-ig ergotamin származékok, majd kombinált analgetikumok, 1994- triptanok**
- **szubklinikus obsessiv-compulsiv zavar, hangulatzavar, szorongásos zavar gyakoribb a MOH betegek között, mint az epizódikus migréneseknél.**
- **a MOH rizikó 3x, ha családi kórelőzményben már szerepel MOH vagy drog,alkohol abúzus**
Ferrari et al, 2007 ; Cevoli et al, 2008
- **18-FDG PET MOH-ben 3 héttel a megvonás után a kétoldali thalamus, gyrus cinguli, insula, jobb parietalis lebeny alsó része hypometabolismusának normalizálódását mutatta, míg az orbitofrontalis cortex hypometabolismusa nem változott.**
Fumal A. et al 2006

Tüneti fejfájás: gyógyszer abúzus okozta fejfájás

„medication overuse headache” (MOH):

- havonta több mint 15 napon keresztül van fejfájása a betegnek
- rendszeres gyógyszertúlhasználat több mint 3 hónapig
 - ergotamin abúzus (> 10 nap/hó)
 - triptán abúzus (> 10 nap/hó)
 - opiát abúzus (> 10 nap/hó)
 - kombinált analgetikum (> 10 nap/hó)
 - egyszerű analgetikum (> 15 nap/hó)
 - egyéb gyógyszer abúzus
- a fejfájás a gyógyszertúlhasználat során alakul ki/vagy jelentősen ↑
- a fejfájás általában elmúlik, vagy korábbi szintre tér vissza az elhagyást követő két hónapban



Severity of Dependence Scale (SDS): 5 kérdés, 0-3 négyponos skála, kitöltési idő: 1 perc

„mean critical duration of overuse”: triptan (1.7 év) < ergotamin (2.7 év) < analgetikum (4.8 év)

„mean critical monthly intake frequency”: triptan < ergotamin < analgetikum

megvonásos fejfájás:

Koffein megvonás: >200mg/nap, >2 hét; ff ↑ <24 óra; 100mg koffein ff ↓ <1 óra; koffein elhagyáskor ff ↓ <7 nap

Opioid megvonás, Ösztrogén megvonás okozta fejfájás

Medication overuse headache (MOH) - Pathomechanizmus

Genetikai tényezők:

- DAT1/SLC6A3 dopamintranszporter gén 10-s alléljának polimorfizmusa – fogékonyság Cevoli et al, 2006
- BDNF gén és WFS1 wolframin gén polimorfizmusa – gyógyszerfogyasztás mértékét befolyásolhatják
Di Lorenzo et al, 2007, 2009
- COMT és SLC6A4 Gének – terápiára adott válaszra lehetnek hatással
Cargnin S et al, 2014

Neurofiziológiai tényezők

neuronalis plaszticitás

centralis szerotoninerg rendszer tartós aktiválódása

receptor downreguláció

fájdalomérzés modulációjában részt vevő szerotonerg pályák csökkent működése

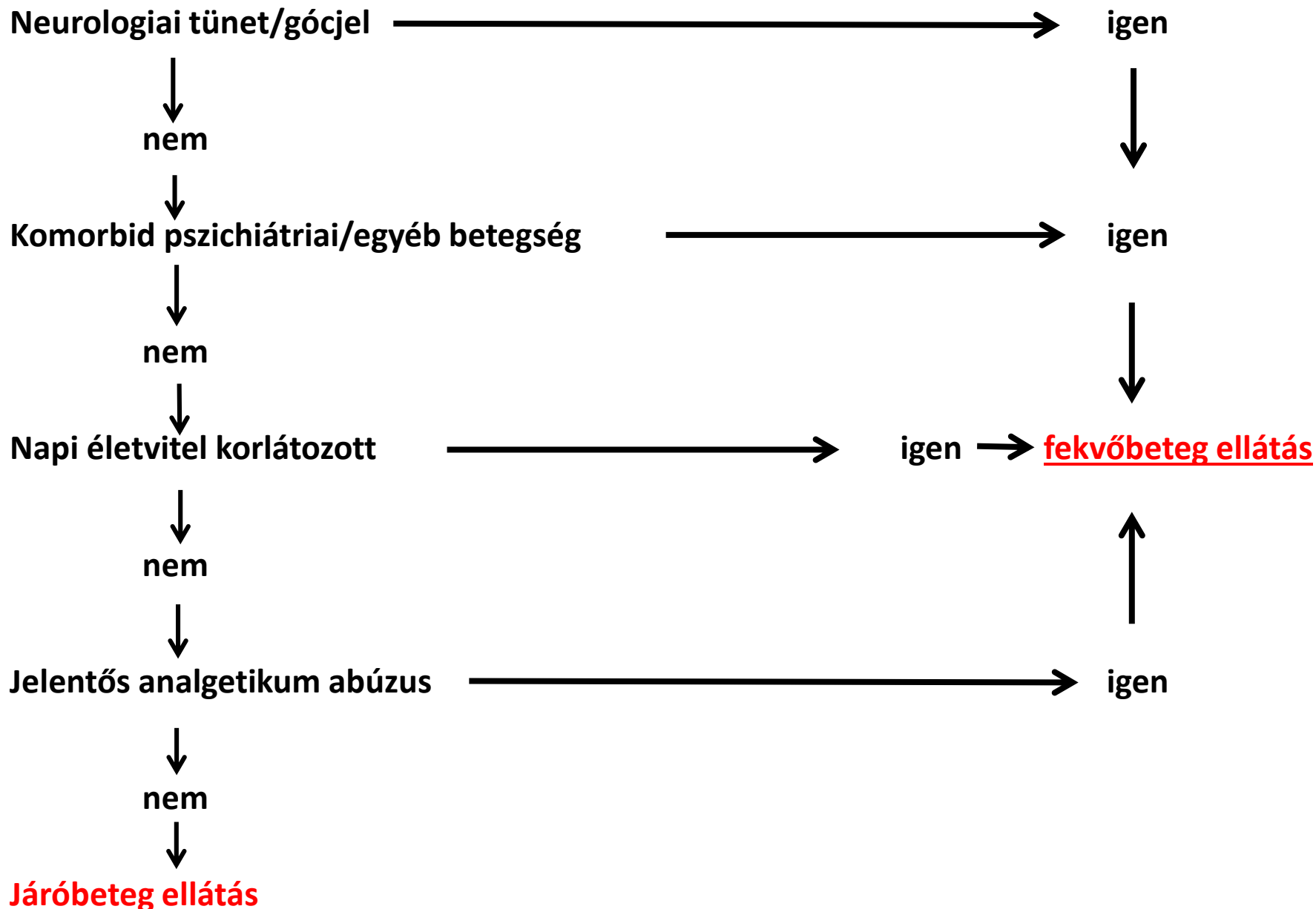
Pszichológiai tényezők

anticipátoros szorongás

fájdalom katasztrofizálása

kényszeres gyógyszerzedő magatartás

Gyógyszer túlhasználat okozta fejfájás kezelése



Gyógyszer túlhasználat okozta fejfájás

kezelés:

- **gyógyszermegvonás (benzodiazepin, barbiturat, opioid fokozatosság!) (2-10nap/3-4 hét)**
- **„rebound fejfájás”**
- **rehidrálás, émelygés és fájdalom kontrollja**
- **repetitív iv.dihydroergotamin(DHE) + antiemetikum**
- **neuroleptikumok/corticoszteroidok**
- **esetleges komorbid pszichiátriai betegség kezelése**
- **Járóbeteg oktatás/gondozás megalapozása**
- **akut pharmacotherapia: NSAID, DHE, sumatriptan**
- **preventív pharmacotherapia: NSAID, topiramát, lamotrigin, valproát, antidepresszáns, amitriptilin, onabotulinum toxin-A**
- **pszichotherapia**

- **kezdés alacsony gyógyszer adaggal kezdődik**
- **fokozatos emelés szükséges**
- **kezelés hatása hetek alatt alakul ki**
- **monoterápia előnyösebb**
- **ha egy gyógyszer hatástalan, akkor válaszunk egy másik terápiás csoportból**
- **realista elvárásokat közöljünk**

prognózis:

- **56-75% eredményesség mellett**
- **40% relapsus (egy éven belül)**

Szerotonin szindróma

- Libby Zion 1984.03.04. láz, dezorientáció, agitáltság, izomrángások, - phenelzin+pethidin
- Libby Zion law ,1989, 80 óra/hét

- túladagolás, gyógyszer interakciók, szerotonin „mérgezés” (nem allergia)
- Epidemiológia: angol felmérés: antidepresszanst író orvosok 85%-a nem ismeri a kórképet, SSRI túladagolók 14-16 %-a
- Tünetek: rapid kezdet
 - kognitív: fejfájás, agitáltság, hipománia, zavartság, hallucinációk, kóma
 - autonóm: hidegrázás, izzadás, láz, tachycardia, vérnyomás↑, émelygés, hasmenés
 - szomatikus: myoclonus, tremor, élénk ínreflexek/clonus
- Ok: túladagolás, gyógyszer interakció (MAOI- szerotonin agonista !!)
- Pathophysiologia: 5-HT_{2A} agonista, 5-HT_{1A} agonista, NMDA antagonist, GABA
- Dg.: anamnesis, fizikális vizsgálat, nincs laboratóriumi teszt,
 - Hunter Serotonin Toxicity Criteria (szenszitivitás 84%, specificitás 97%)
 - (serotoninerger szer +
 - spontán clonus, vagy
 - kiváltott clonus/ocularis clonus és agitatio/izzadás,vagy
 - tremor és hyperreflexia, vagy
 - fokozott izomtónus és >38 °C és oculáris/kiváltott clonus
- Differenciál dg.: NMS, vírus fertőzés, neurológiai betegség, anticholinerg mérgezés, szimpatomimetikus hatás,
- Kezelés :kiváltó gyógyszer elhagyása, továbbiak a mérgezés súlyosságától függően, gyomormosás?, szerotonin antagonist, lázcsökkentő?, benzodiazepin? olanzapine?, vegetatív instabilitás kontrollja
- Prognózis: esetek többségében 24 órán belül oldódik, olykor napokig tart delirium

Szerotonin szindróma - gyógyszerek

- Antidepresszáns: monoamine oxidase inhibitors(MAOIs), TCAs, SSRIs, SNRIs, bupropion, nefazodone, trazodone,
- Opioid: tramadol, pethidine, fentanyl, pentazocine, buprenorphine, oxycodone, hydrocodone
- CNS stimuláns: phentermine, diethylpropion, amphetamine, sibutramine, methylphenidate, methamphetamine, cocaine
- 5-HT₁ agonista: triptáns
- Hallucinogén : MDMA, MDA, 5-Methoxy-diisopropyltryptamine, LSD

- Gyógynövény: St John's Wort, Syrian rue, Panax ginseng, Nutmeg, Yohimbe



- Egyéb: triptofán, L-Dopa, valproate, buspirone, lithium, linezolid, dextromethorphan, 5-hydroxytryptophan, chlorpheniramine, risperidone, olanzapine, ondansetron, granisetron, metoclopramide, ritonavir

Szerotonin szindróma-neuroleptikus malignus szindróma(NMS)

NMS:

- **F - fever**
- **A - autonomic instability**
- **L - leukocytosis**
- **T - tremor**
- **E - elevated enzymes (CPK)**
- **R – rigidity of muscles**


Differenciál dg.: encephalitis, toxicus encephalopathia, status epilepticus, heat stroke, malignant hyperthermia serotonin szindróma (közös vonás a vegetatív dysfunctio, tudatzavar)

NMS	–	Serotonin szindróma
napok alatt		rapidan alakul ki gyógyszer adás után
dopamin blokádnak		serotonin túlsúly
reagál dopamin agonistára (bromocriptin)		reagál serotonin blokádra (chlorpromazine, cyproheptadin)

serotoninerget és neuroleptikus szer egyidejű alkalmazásakor az elkülönítésben segíthetnek a következők:

- **bradykinesia**
- **izom rigiditás**
- **labor jelek(WBC,CPK)**

Komplementer/alternatív orvoslás

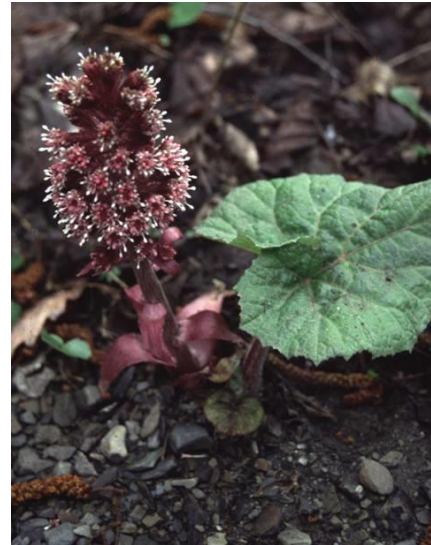
- „nyugati-
- verbális,
- analitikus,
- intellektuális gondolkodás
- 
- „keleti” medicina
- non-verbális,
- intuitív,
- emocionális gondolkodás
- Komplementer: a hagyományos orvostudomány módszereit természetgyógyászati eljárásokkal igyekszik kiegészíteni
- Komplementer medicina – a bizonyítékokon alapuló orvoslás elvei alapján
A Magyar Tudományos Akadémia Orvosi Tudományok Osztályának állásfoglalása (Orvosi hetilap 2011.152 évfolyam 30.szám)
- Alternatív: egy betegség kezelésében a természetgyógyászati beavatkozás önmagában kíván terápiás megoldást nyújtani a hagyományos orvostudományi módszerek helyett.
 - gyógyhatású rendszerek (Ayurveda, homeopathia, naturopathia, akupunktúra)
 - lélek- test technikák (biofeedback, hypnoterápia, relaxáció)
 - biológiai alapú kezelések (ortomolekulularis medicina)
 - manipulatív és testalapú módszerek (reflexologia, Khiropraktika)
 - energia terápiák (externalis qigong módszer, mágnes kezelés, pulzáló elektromos mező, Reiki)
- Svájc: 2005 – 2009 népszavazás – 2012 (6 évig feltételesen) – 2016 (2017-) feltétel: alternatív metodikák hatásosságának igazolása
„alternatív metodikák hatásosságának igazolása lehetetlen”

Versengés a tudományos és az irracionális gondolkodás között

Modern demokrácia paradoxona: szakkérdésekben olyan tömegek döntenek, akiknek hiányoznak az alapvető ismereteik az adott témát illetően

Komplementer medicina - migrén - konvencionális medicina

Vörös acsalapu (*Petasytes hybridus*, Butterbur root)



Őszi margitvirág (*Tanacetum parthenium*, Feverfew leaf)



Vitaminok, antioxidánsok (Riboflavin, Coenzym Q10,
Alfa liponsav)

Magnezium

Ginkgolide B

Fizikoterápia (TENS, iontoforezis, UH, masszázs, torna)

Fizioterápia - fizikoterápia

- **Fizioterápia: természetes eszközök, módszerek gyógyászati alkalmazása**
 - aromaterápia
 - apiterápia
 - thalasszoterápia (Joseph de la Bonnadiere, 1865)
 - fitoterápia
 - sóterápia
 - hidroterápia (Sebastian Kneipp, 1844)
 - balneoterápia
- **Fizikoterápia: fizikai eszközök gyógyászati alkalmazása**
 - elektroterápia
 - rövidhullámú kezelés
 - ultrahang kezelés
 - fototerápia
 - termoterápia
 - mechanoterápia: aktív. passzív
- **Roboráló hatású terápiák**
 - dietetika
 - vitaminkúrák, ortomolekularis gyógyászat (Linus Pauling, 1966)
 - antioxidáns terápiák
 - klimaterápia

Fejfájás - TENS

Electrotherapy for neck pain

„Very low quality of evidence that pulsed electromagnetic field therapy, repetitiv magnetic stimulation and trasncutaneous electrical nerve stimulation (TENS) are more effective than placebo.”

Peter Kroeling et al Cochrane database syst.rev. 2009

Neurostimulation for primary headache disorders, part 1: pathophysiology and anatomy, history of neuromodulation in headache treatment, and review of peripheral neuromodulation in primary headaches

Brian Jenkins et al, 2011

- TENS
- ONS , unilateralis/bilateralis elektród, permanens/intermittaló stimulatio
krónikus migrén, hemicrania continua, krónikus cluster fejfájás, paroxysmalis hemicrania, SUNCT
- N. auriculotemporalis stimulatio : krónikus migrén
- N. supraorbitalis: krónikus cluster fejfájás
- Kombinált occipitalis és supraorbitalis stimulatio: krónikus migrén
- Cervicalis epiduralis stimulatio: epizódikus cluster fejfájás
- Ganglion sphenopalatinum stimulatio: krónikus cluster fejfájás, migrén
- DBS

Fejfájás - Akupunktúra

- **Acupuncture for migraine prophylaxis.**

- akupunktúra, preventív kezelés nélküli betegekhez hasonlítva: 6 vizsgálat +
- akupunktúra versus placebo akupunktúra: 14 vizsgálat nem mutat lényeges különbséget
- akupunktúra versus gyógyszeres preventív kezelés: 4 vizsgálat +

„acupuncture should be considered as a treatment option for migraine patients needing prophylactic treatment” (különösen gyógyszer mellékhatások, gyógyszer aversio esetén)

Fejfájás -Botox

Is botulinum toxin useful in treating headache ? Yes. Ashkenazi A, Silberstein S, 2009

Is botulinum toxin useful in treating headache ? No. Obermann M, Diener HC., 2009

Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine.

- Botulinum toxin A epizodikus migrén preventív kezelésében nem jobb a placebónál

Goadsby et al, 2010

OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from a double, randomized, Placebo controlled phase of the PREEMPT 2 trial.

- 24 hetes kettős vak, 32 hetes nyílt vizsgálat, botulinum toxin n=347, placebó n=358, ++

Diener HC et al, 2010

A double blind comparison of Onabotulinumtoxin A (BOTOX) and topiramate (Topamax) for the prophylactic treatment of chronic migraine : A pilot study.

- 9 hónap, 60 beteg, 36 fejezte be, n=19 botulinum toxin, n=16 topiramate, hatásosság hasonló

Ninan T Mathew et al,

Homeopathia: homeo/azonos, pathia/betegség (Samuel Hahnemann,1796), hasonszenvi gyógymód

•„a homeopathias gyógyszer ... egyszer amilyen tüneteket kivált nagy dózisban, ugyanolyan tüneteket megszünteti homeopathias formában”

•„az a csodálatos gyógymód, mely a legmagasabb rendszerben, az információ átadás szférájában hat”

•„a valódi, igazi oki terápia csak a homeopathias kezeléssel valósítható meg”

•„a homeopathia számára teljesen mindegy , hogy milyen kiváltó ok van a tünetegyüttes háttérében, a tünetegyüttes minősége a fontos. Dr.Sári E. Dobogó, ma 111. Enyészet hava 19.

„similia similibus curantur”

- hasonlóság szabálya („műbetegség” – információ adás – szervezet válasza)**
- végtelenül kicsiny dózisok szabálya (potenciálás)**
- krónikus betegségek szabálya**
- betegség kezdetben immaterialis, szellemi életerő elhangolódása**
- a betegséget nem lokálisan kell kezelni, hanem belsőleg adott szerekekkel**
- hivatalos orvoslás gyógyszerei sokszor károsak**

EET 1990: „homeopata gyógymód magyarországi alkalmazásának tiltása nem indokolt”

MTA Orvosi Tudományok Osztálya a homeopátiát a filozófiai alapon nyugvó eljárások közé sorolta be

Homeopathiat legalább évente egyszer igénybeveők aránya (UK, USA): 2%

Homeopathiat legalább évente egyszer igénybeveők aránya (India) : 15%

Homeopatia és fejfájás

- **Prevalence pattern and predictors of use of complementary and alternative medicine (CAM) in migraine patients attending a headache clinic in Italy.**

N:480

31.4%-nál volt korábban CAM (17.1% a megelőző évben vette igénybe)

47.7% a fejfájás jelentős javulásának reményében vette igénybe

52.7% barát/hozzátartozó ajánlása alapján vette igénybe

61% nem tájékoztatta korábban orvosát erről

39.5% hatásosnak tartotta (transzformált/krónikus migrénesek kevésbé) Rossi P. et al, 2005

- **Placebo effect sizes in homeopathic compared to conventional drugs – a systematic review of randomised controlled trials.**

35 RCT, 25 értékelhető, 13 homeopathias RCT placebohatás ↑, 12 ↓ Nuhn T. et al, 2010

- **Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo controlled trials.**

185 vizsgálatból 119 RCT, 89 adott megfelelő adatokat a meta-analízishez

„The results of our meta-analysis are not compatible with the hypothesis that the clinical effects of homeopathy are completely due to placebo. However we found insufficient evidence from these studies that homeopathy is clearly efficacious for any single clinical condition.”

Homeopatia és fejfájás

- **Homeopathic treatment of headaches: A systematic review of the literature.**
 - 6 vizsgálat, 3 migrén, 2 cervicogen és tenziós jellegű fejfájás, 1 „vegyes” fejfájás
 - 1 Homeopathia placebóhoz viszonyítva szignifikánsan effektív randomizált vizsgálatban
 - 3 Homeopathia placebóhoz hasonló hatású randomizált vizsgálatban
 - 2 prospektív vizsgálat „improvement”. Jonice M. Owen et al., 2004

- **Homeopathic treatment of chronic headache (ICD-9:784.0)- a Prospective Observational Study with 2-year follow up.**
 - 230 felnőtt, 74 gyermek, „consistent improvement”.

[Homeopathic A&E \(with subtitles\) - YouTube](#)

Fejfájások és a nők

- A fejfájásokat divat „női betegségként” aposztrofálni:

pl:

- Migrén = unatkozó gazdag nők betegsége
 - Migrén vagy más fejfájás = hiszti
 - „Ne most, drágám” fejfájás
-
- A fejfájások vagy a nemi szerepek térnek el?
 - fájhat-e egy kemény férfi feje?

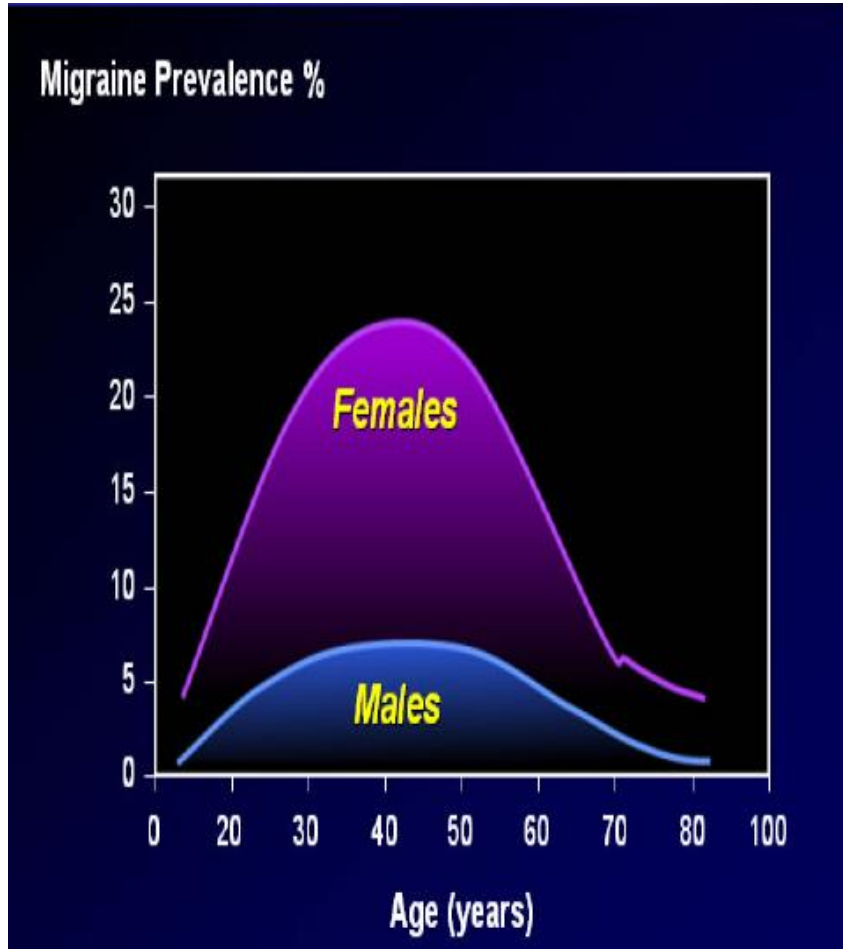
Fejfájások és a nők

- Önálló fejfájások:
- A cluster ff. férfiakban 4-6x gyakoribb
 - A társadalmi szerepek változásával az arány csökken
- A tenziós ff. alig gyakoribb nőkben (1:1.3)
- **A migrén egyértelmű hormonális összefüggéseket mutat:**
 - Prevalenciája serdülőkortól 3x magasabb nőkben
 - Menopausa után javul
 - Menses, középideő rohamot provokálhat

Migrén és a nők: gyakorlati kérdések

- OAC szedés:
 - rosszabbodik-e a migrén? - inkább igen
 - jelent-e fokozott vascularis kockázatot? – MA esetén igen
- Terhesség:
 - inkább javít
 - ha ront, a terápiás lehetőségek rosszabbak
- Szoptatás:
 - gyógyszerek adhatósága

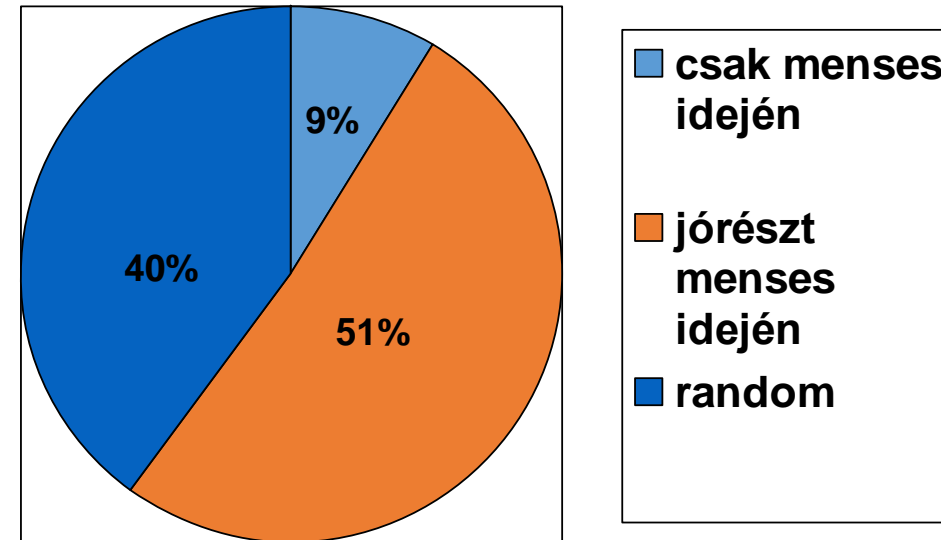
Migrén és hormonok



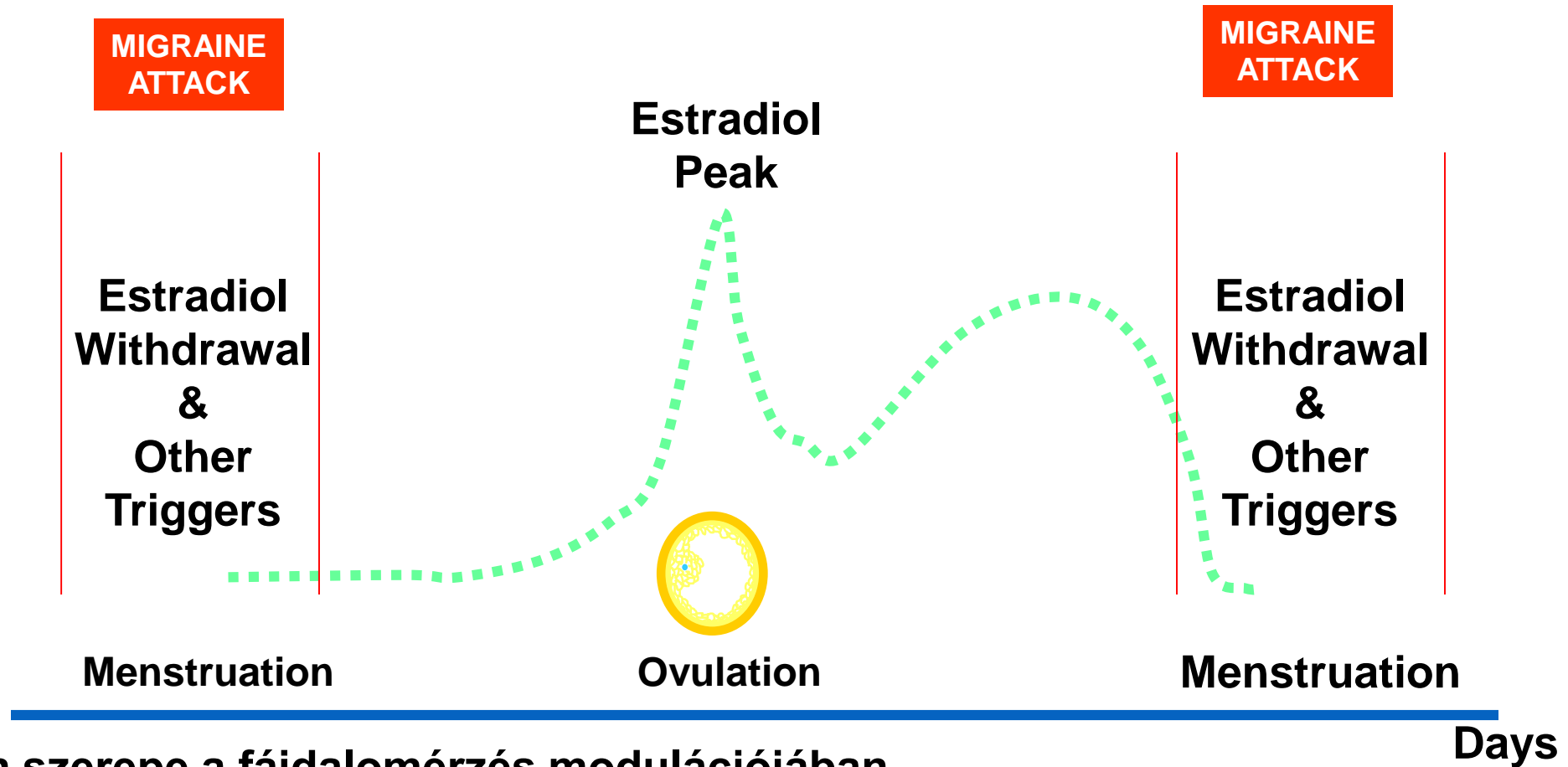
Migrén aura nélkül (1277 migrénes retrospektív vizsgálata)

9% csak menses ideje alatt
51 % főleg a menses idején
40% random

(Granello et al, 1993)

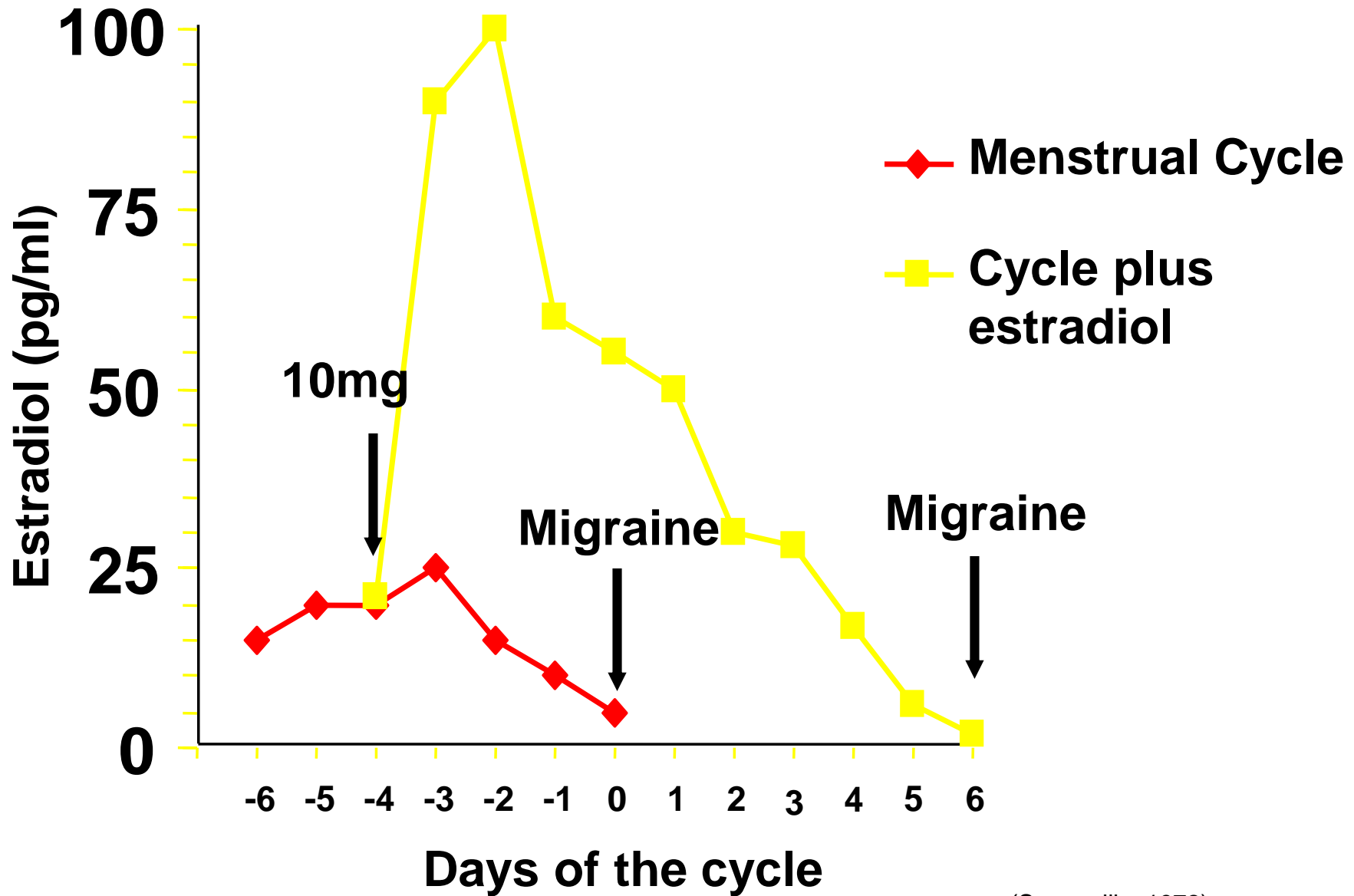


Migrén és a nők: elméleti megfontolások



- Ösztrogén szerepe a fájdalomérzés modulációjában
 - ismert jelenség
 - migrénben is bizonyították

ESTRADIOL WITHDRAWAL & MIGRAINE



(Somerville, 1972)

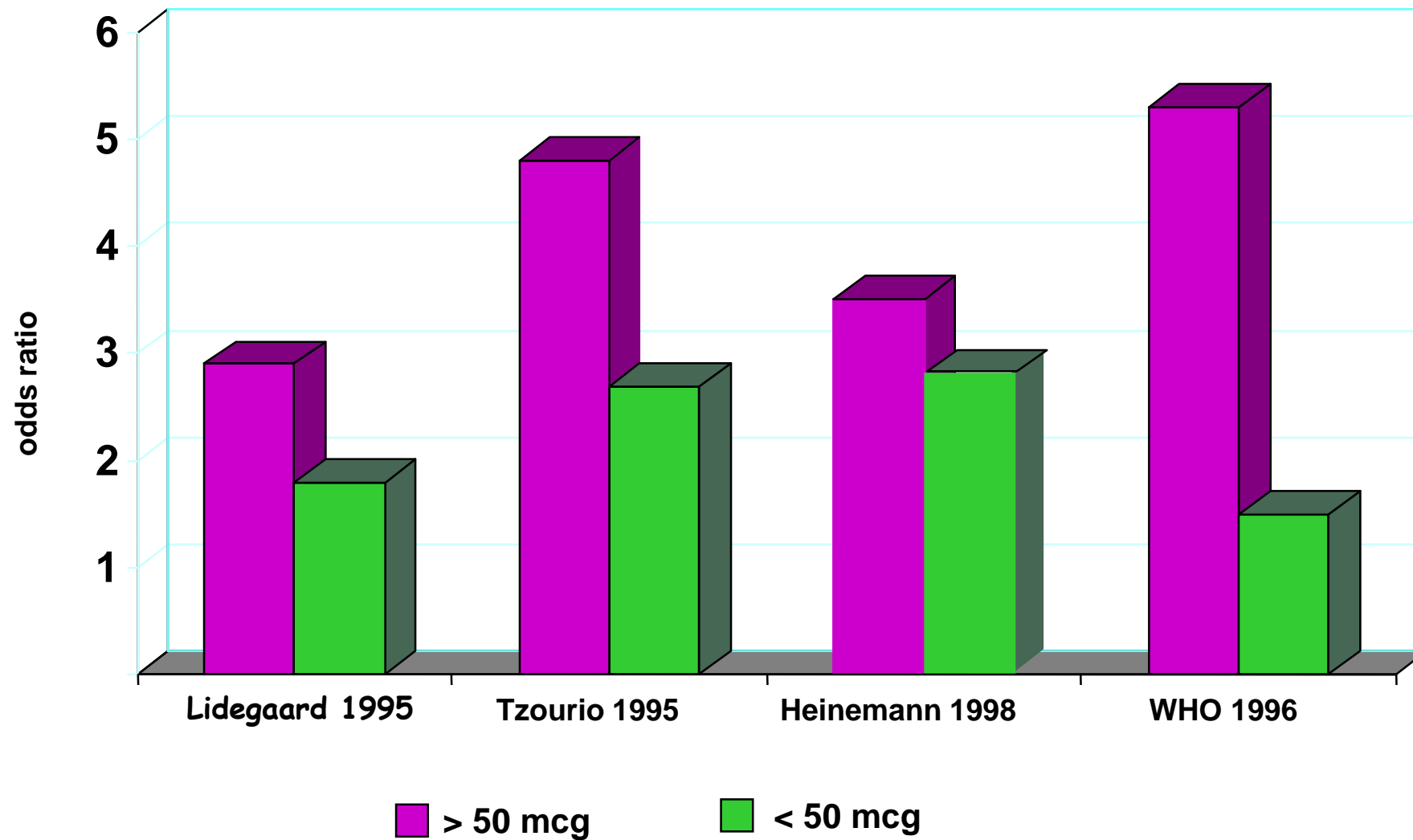
Hormonok és fejfájás

- **Tiszta menstruális migrén aura nélkül:**
 - aura nélküli migrén rohamnak megfelelő fejfájás menstruáló asszonynál
 - fejfájás rohamok csak a menses -2 +3 napja közt vannak 3 ciklusból legalább 2-ben
- **Mensessel kapcsolatos migrén aura nélkül:**
 - aura nélküli migrén rohamnak megfelelő fejfájás menstruáló asszonynál
 - fejfájás rohamok a menses -2 +3 napja közt vannak 3 ciklusból legalább 2-ben,de a ciklus más szakaszában is jelentkeznek
- **Nem menstruális migrén aura nélkül:**
 - aura nélküli migrén rohamnak megfelelő fejfájás menstruáló asszonynál
 - a rohamok nem kötődnek a menseshez
- **Exogen hormon indukálta fejfájás:**
 - fejfájás vagy migrén amely rendszeres hormon pótlás kezdetét követő 3 hónapban indul vagy romlik
 - hormonkezelés megszakítását követő 3 hónapban megoldódik/eredeti állapothoz tér vissza
- **Oestrogen megvonásos fejfájás:**
 - több mint három hete folyamatos oestrogen használat
 - fejfájás/migrén az utolsó adagot követő 5 napon belül jelentkezik
 - fejfájás/migrén három napon belül megoldódik

Key-points on migraine & hormonal contraception

- A trend toward an increased incidence of attacks during the drug-free interval of the cycle may be present;
- Oral contraceptives may trigger the first migraine attack, more often in women with a family history of migraine, and such new onset may occur usually in the early cycles of use or rarely after prolonged use;
- Sometimes no improvement may be observed following discontinuation of treatment and remission may take long;
- In some women with a history of intractable migraine the pill may be proposed as an attempt to reduce the frequency of attacks;
- Lowering the estrogen dose may be useful in limiting the occurrence of migraine, but sometimes fluctuations in endogenous plasma estrogen levels may not be prevented.
- Exogenous hormones may contribute to the occurrence of neurological symptoms;

Ischaemias stroke rizikó - OAC oestrogen tartalom



Management of migraine & hormonal contraception

- Keep Diary Cards
- Use Low Dosage Pill, trying to stabilize endogenous estrogens
- Prevent Estrogen Withdrawal, estradiol supplementation of the pill-free week
- Consider Progestogen-only preparations (?)
- Extended use of hormonal contraception (fixed or flexible)

Migraine & hormonal contraception

MIGRAINE & HORMONAL CONTRACEPTION

Conflicting results on the use of exogenous hormones for contraception and migraine

A worsening of headache in term of frequency and severity has been documented in 18-50% of cases; an improvement in 3-35% of women and no change in 39-65% of cases.

In the absence of firm guidelines, the contraceptive choice should be based on clinical judgement and personal experience.

(Massiou & MacGregor, 2000)

THE IHS TASK FORCE ON COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES & HRT RECOMMENDATIONS

There are no contraindications to the use of COCs in women with migraine in the absence of migraine aura or other risk factors. Women should be counseled and regularly assessed for the development of following risk factors:

Age >35 years

Ischemic heart disease or cardiac disease with embolic potential

Diabetes mellitus

Hyperlipidaemia

Hypertension

Obesity (BMI>30)

Smoking

Systemic disease associated with stroke, including sickle cell disease and connective tissue disorders.

Family history of arterial disease < 45 years

Migraine with aura is an important additive risk factor

(Boussier *et al.*, 2000)

Menstrual migraine & therapeutic strategies

SYMPTOMATIC

SPECIFIC (triptans)

NOT SPECIFIC (non-steroidal anti-inflammatory medications, ergot-derivatives, combinations)

SHORT-TERM PROPHYLACTIC

**NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY MEDICATIONS
(naproxen sodium)**

MAGNESIUM

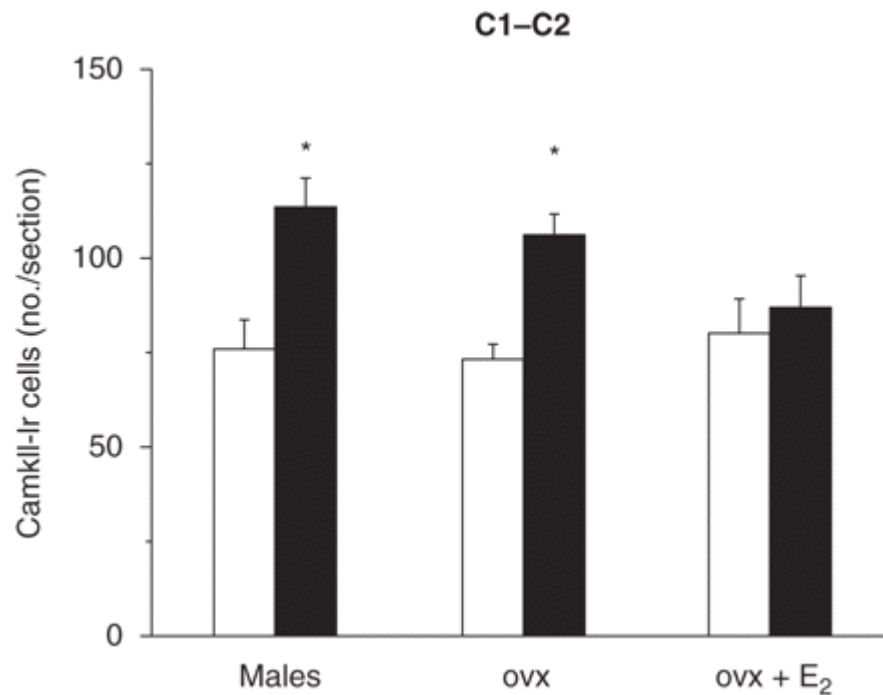
TRIPTANS

ERGOT-DERIVATIVES

ESTROGENS

Migrén és a nők: elméleti megfontolások

- Migrén-modell: NTG adás, TNC aktiválódás:



- In males and ovariectomized (ovx) animals, but not in ovariectomized and treated with oestradiol (ovx + E₂) animals, there is a significant increase in the number of CamKII-Ir cells (**P* < 0.05).

Párdutz et al, 2007

Migrén - komorbiditás

MR:mágneses rezonancia vizsgálat
WMA:white matter abnormality
M0: migrén aura nélkül
MA: migrén aurával
PFO: patent foramen ovale
GWAS:genom wide association study

Stroke – epilepszia – depresszió

• Migrén és stroke:

- migrénes infarctus incidencia: 1.44/100 000 (Heinrich JB et al,1986)
- migrén-MR-fehérállományi jelzavar: M0/WMA 10.3%; K/WMA 3.1% (Tóth M et al 2006)
- migrén-stroke rizikó: MA relative risk: 2.25 (45-55 év között) (Kurth T et al, 2005)
- migrén-PFO: MA:48%,M0:23%,K:20% (Anzola GP et al, 2006)
- migrén-stroke-genetika: methylentetrahydrofolate reductase polymorphism, angiotensin converting enzyme D/I polymorphism, matrix extracellular phosphoglycoprotein polymorphism, iroquois homeobox 4 (Shurks M et al,2008,2010,2011)
- CADASIL(Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leucoencephalopathy, NOTCH3 gén, kromoszóma 19)
- FHM
- PHACTR1, TGFBR2 (endothelium, érfal integritás) (Freilingeer el al, GWAS 2012)
- CHARIOT(Cerebral Hereditary Angiopathy with vascular Retinopathy and Internal Organ dysfunction, korábban: retinal vasculopathy with cerebral leucodystrophy, TREX1 gén (DNS exonuclease)
- FASPS (Familial Advanced Sleep Phase Syndroma, CSKN1D)

Migrén és cardiovascularis betegségek

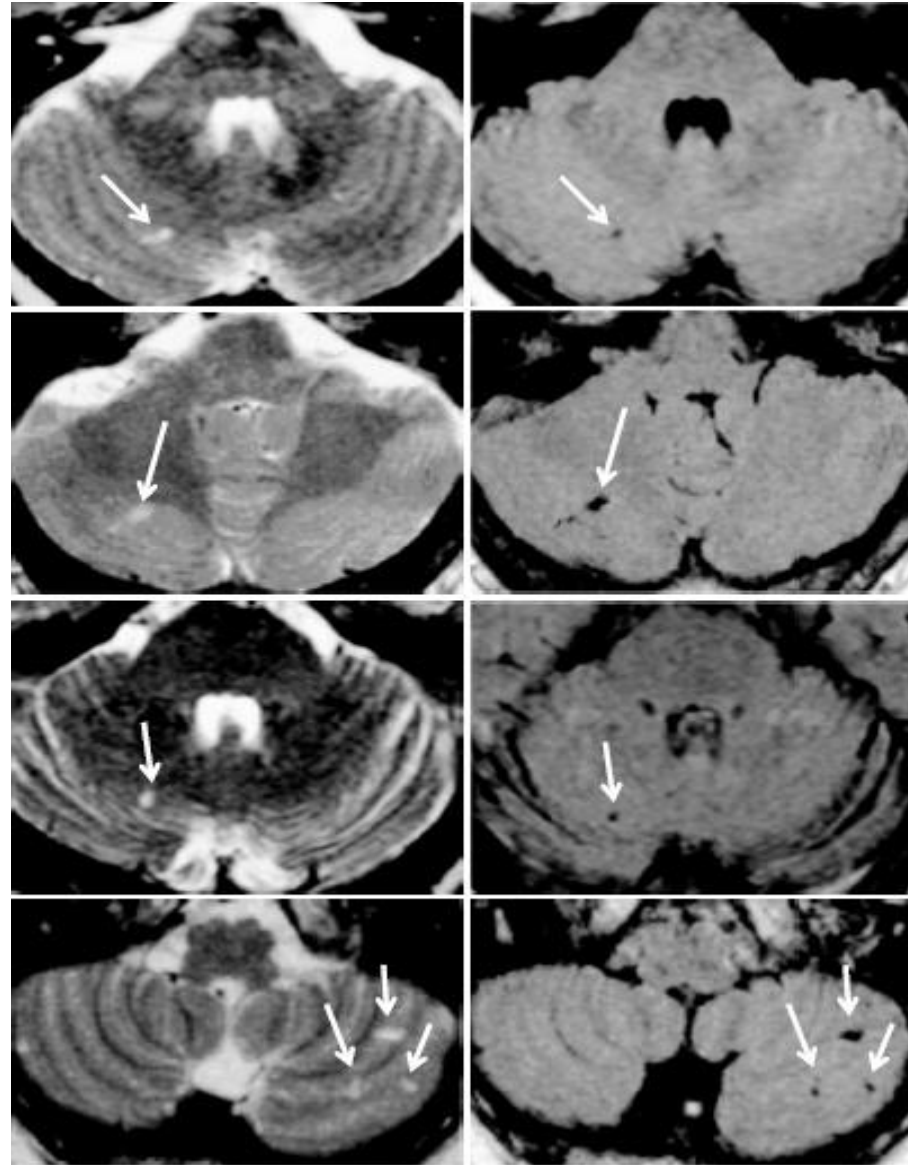
- Migrén és subklinikus fehérállományi laesiók
- Migrén és agyi infarctusok
- Migrén és extraneuralis keringészavarok
- Migrén és cardiovascularis rizikófaktork

Migrén és subklinikus agyi infarctusok (CAMERA study)

MRI vizsgálat, 3 csoport, N=3x150 (reprezentatív mintából)

- Aura nélküli migrén vs Aurával járó migrén vs Kontrollok
- Kizáró kritériumok:
 - Korábbi TIA vagy stroke
 - Kóros neurológiai vizsgálati lelet
- Eredmények (vasc. rizikótényezőkre kontrollálás után):
 - Nőkben gyakoribbak a fehérállományi laesiok (OR=2.1)
 - Klinikai tünettél járó agyi infarctusok prevalenciája nem tért el
 - Aurás migrénesekben több néma infarctus a posterior területen (OR=13.7; 95% CI= 1.7-112)
 - Migrénesekben több az agytörzsi laesio

Migrén és subklinikus agyi infarctusok (CAMERA study)



Kruit et al,
JAMA 2004 ill. Stroke, 2006

CAMERA utánkövetés

- A CAMERA (Cerebral Abnormalities in Migraine, an Epidemiological Risk Analysis) kohorsz tagjainak 10 éves utánkövetése
- 203 az eredeti 295 migrénesből, és 83 a 140 kontrollból ismételt MRI vizsgálaton esett át
- Az eredményeket kor, nem HT és diabetes szempontjából korrigálták
- A 145 migrénes nőből 112-nek (77%), míg a kontroll csoportban levő 55 nőből 33 (60%) esetén progredialtak a mély fehérállományi WMA-k (OR 2.1; 95%CI, 1.0-4.1; P = 0.04).
- Az infratentorialis infarctusok vonatkozásában is volt progressio, de statisztikailag nem volt szignifikáns.
- Férfiak esetén nem volt statisztikailag jelentős progressio.
- A progressio nem függött a migrén gyakoriságától.
- A WMA-k jelenléte nem járt kognitív deficittel

Migrén és cardiovascularis betegségek

- Migrén és subklinikus fehérállományi laesiok
- Migrén és agyi infarctusok
- Migrén és extraneuralis keringészavarok
- Migrén és cardiovascularis rizikófaktorok

Migrénes infarctus

Definíció:

- A kórelőzményben aurával járó migrén (MA)
- A jelenlegi roham a korábbi rohamokban észleltekhöz hasonló, kivétel:
- Egy vagy több auratünet 60 percnél tovább áll fenn.
- Képzalkotó vizsgálat infarctust mutat a tüneteket magyarázó lokalizációban

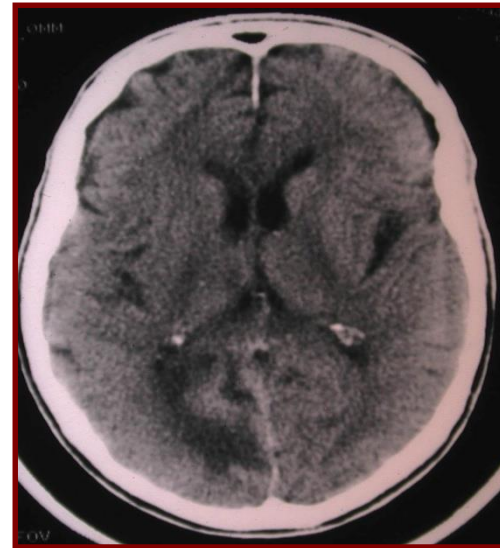
ICHD-II, Cephalalgia, 2004

Migrénes infarctus

- Skandináv multicentrikus vizsgálat (4 ország, 7 centrum):
- 33 beteg (61% nő), életkor 19-76 év között (medián 39).
- Hagyományos rizikófaktorok ritkák voltak.
- Rohamkezelésre 36% használt ergotamint v. triptánt.
- Hátsó (VB) vérellátási területi infarctus: 27 beteg (82%).
Ebből cerebellaris 7 (21%).
- A betegek >90%-a maradvány nélkül v. enyhe maradvánnyal gyógyult.

Migrénes infarctus

- Nők körében gyakoribb
- OAC
- Dohányzás
- Nyitott foramen ovale
- Antifoszfolipid antitestek
- Carotis-dissectio
- CADASIL, MELAS



Migrén és cardiovascularis betegségek

- Migrén és subklinikus fehérállományi laesiok
- Migrén és agyi infarctusok
- Migrén és extraneuralis keringészavarok
- Migrén és cardiovascularis rizikófaktorok

Migrén és cardiovascularis betegségek: az AMPP (American Migraine Prevalence and Prevention) study

6102 migrénes és 5243 kontroll személy, validált kérdőívek

Table 2 Main effect of migraine and of migraine subtypes in CVD outcomes after adjustments^a

CVD outcome	Migraine vs control, OR (95% CI)	MA vs control, OR (95% CI)	MO vs control, OR (95% CI)
Myocardial infarction	2.16 (1.70-2.76)	2.86 (2.14-3.82)	1.85 (1.41-2.42)
Stroke	1.54 (1.16-2.05)	2.78 (2.02-3.84)	0.97 (0.69-1.36)
Claudication	2.69 (1.98-3.23)	4.61 (3.10-6.12)	3.11 (1.75-6.23)

Abbreviations: CI = confidence interval; CVD = cardiovascular disease; MA = migraine with aura; MO = migraine without aura; OR = odds ratio.

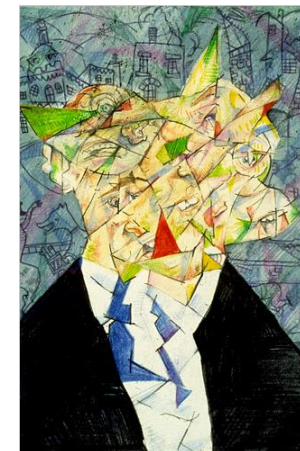
Migrén és cardiovascularis betegségek: mit tegyünk a betegekkel?

- Az abszolút kockázat kicsi, erről is érdemes beszélni, nem csak a relatívról
- A migrénesek között nagyobb eséllyel fordul elő diabetes, hypertonia, hypercholesterinaemia, obesitas.
- A migrénesek, különösen az aurás migrénben szenvedők vascularis kivizsgálása indokolt.
- Fontos a betegeket tanáccsal ellátni. Ebbe beletartozik a dohányzás és a fogamzásgátló-szedés felfüggesztése is.

Hungarian Migraine Epidemiology

J. Bánk, MD; S. Márton, MS

(*Headache* 2000;40:164-169)



- Fejfájás élettartam-prevalenciája 67%
- Migrén éves prevalencia:
 - aura nélküli migrén 7,6%
 - aurával járó migrén 2%
- A migrénesek 63%-ának havi 2-nél több rohama volt.
- A betegek 15%-a mulasztott a migrén miatt munkanapot.
- Orvoshoz migrén miatt 43% fordult.
- A kérdőív szenzitivitása 53%, pozitív prediktív értéke 45% volt (aura nélküli migrénre vonatkozóan).

A migrén gazdasági vonatkozásai

- A közhiedelemmel ellentétben a migrén az alacsonyabb jövedelműek közt gyakoribb Hagen et al, Cephalalgia 2002;22:672–679
- A lakosság 5%-a migrén, további 9%-a tenziós fejfájás miatt évi 2-6 nap betegszabadságot vett ki Rasmussen et al, J Epidemiol Commun Health 1992;42:443–446
- 1000 lakosra számítva évente 270 nap betegszabadság migrén miatt Rasmussen et al, J Epidemiol Commun Health 1992;42:443–446
- Európai migrénesek termelékenysége 35%-kal csökkent a migrén miatt Berg, Eur J Health Econom, 2004;5:S43–S54

A migrén költségei

Direkt költségek (gyógyszer, kivizsgálás, kórházi kezelés):

Indirekt költségek (kiesett munkanapok, csökkent hatékonyságú munka,

karriert/tanulást érintő hátrányok)*

Együttes költségek (direkt + indirekt):

USA: 1757 USD/év/fő **

EU: 575 Euro/év/fő ≈ 870 USD

A hatékony profilaktikus kezelés megtakarítást jelent a profilaxist nem szedők költségeihez képest.

Az EU-ban a migrén a legköltségesebb idegrendszeri betegség.

Teljes költség: 27 milliárd € /év

Direkt : ~1.5 milliárd € /év

Indirekt : ~25.5 milliárd € /év *



* Andlin-Sobocki et al, 2005

** Munakata et al, 2009

A migrén gazdasági hatásai hazánkban

Migrénes napok évente	24 millió
Migrén miatt kiesett munkanap	3.6 millió
Migrén miatt csökkent termelékenységű munkanap	7.2 millió
70.000 Ft/hó minimálbérrel számolva a kiesett munkanapok bérköltsége:	11.454 millió Ft



*Bánk et al, 2000 alapján

Betegségek követésének eszközei

Objektív

- Vérnyomás, pulzus
- Laborvizsgálatok
- Képkalkotók

Orvos v. asszisztens

Objektív mérőmódszer

Normálértékek

Prediktív erő

Szubjektív (PRO)

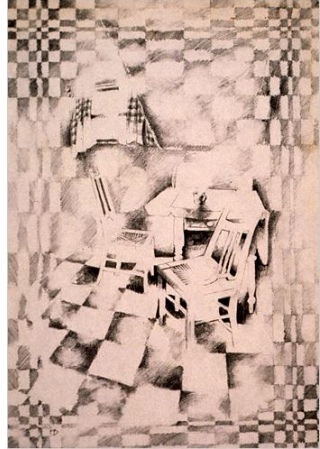
- Életminőség
- Betegségteher
- Naplók

Beteg v. hozzátartozó

Szubjektív mérőmódszer

Normálértékek

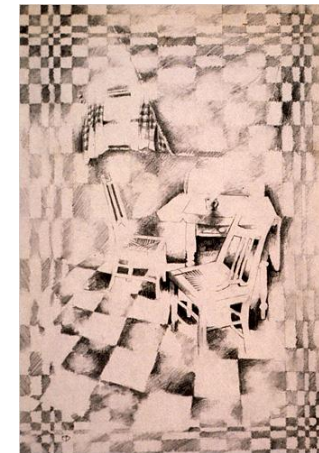
Prediktív erő (!!!)



Életminőség

Az egyén észlelete az életben elfoglalt helyzetéről.
Szélesen értelmezett fogalom, amelybe beletartozik

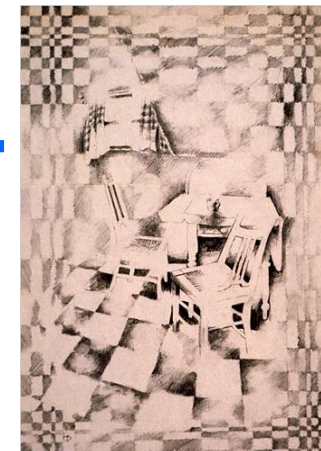
- az egyén fizikai és pszichológiai állapota,
- függetlenségének foka,
- társadalmi kapcsolatai,
- személyes hite,
- a környezet lényeges jelenségeihez fűződő viszonya



Egészségfüggő életminőség

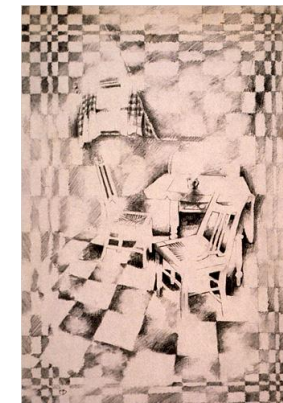
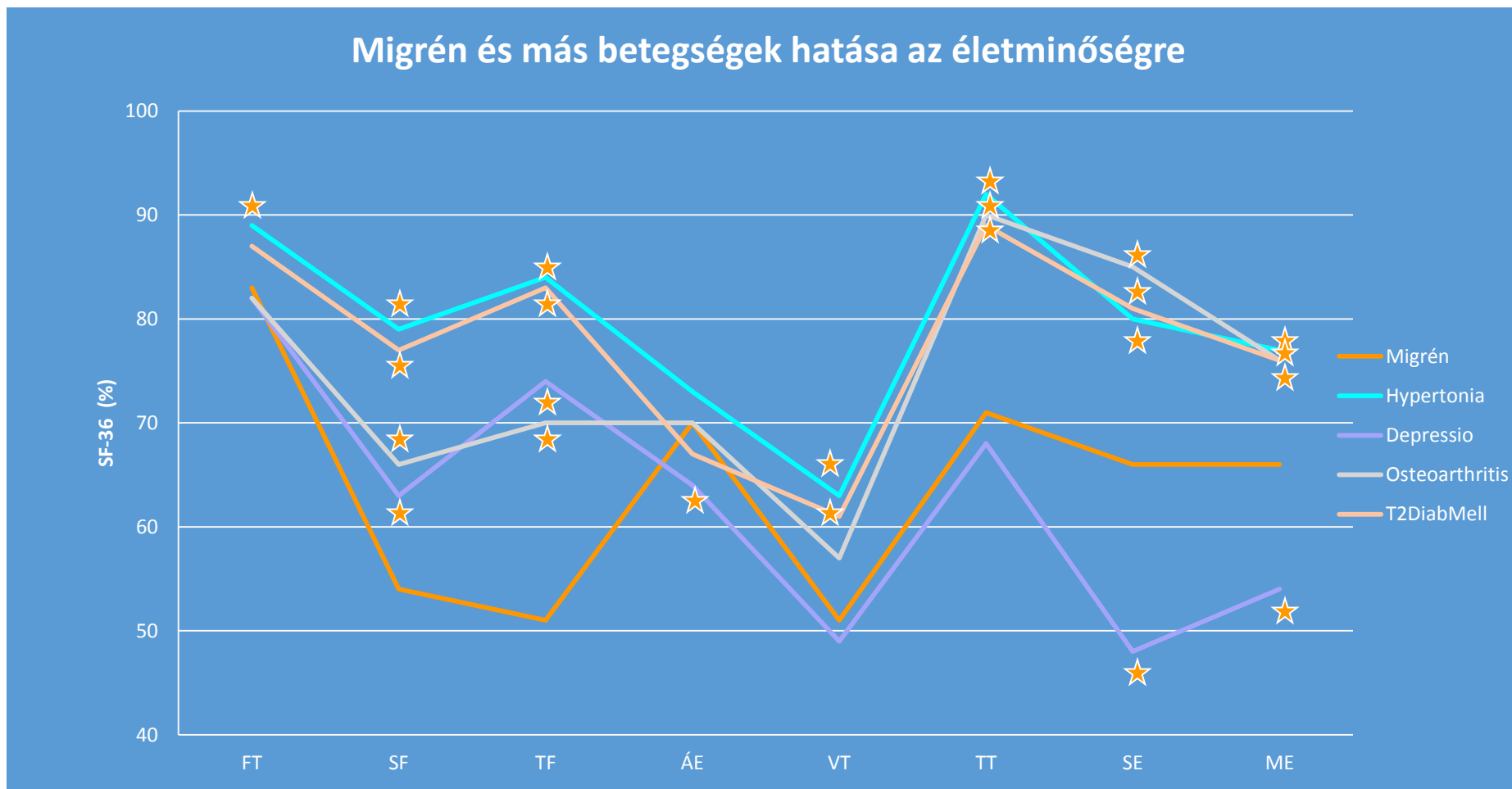
Az egyén észlelete arról, hogy egészsége, esetleges betegségei, ill. azok kezelése milyen területen és mértékben gyakorolnak hatást életére .

Általános életminőség mérése: SF-36



Név	Rövidítés	Definíció
SF-36		
<i>Fizikális egészség</i>		
Fizikai teljesítmény	FT	Mennyire befolyásolta az egészségi állapot a fizikai aktivitást (pl. sport) az elmúlt 4 hétben
Szerep fizikai korlátozottsága	SF	Mennyire befolyásolta az egészségi állapot a napi (munkahelyi) tevékenységet az elmúlt 4 hétben
Testi fájdalom	TF	Mennyi testi (nem psychés) fájdalmat tapasztalt az elmúlt négy hétben
Általános egészségi állapot	ÁE	Az általános egészségi állapot összefoglaló megítélése
<i>Mentális egészség</i>		
Vitalitás	VT	Energia, fáradékonyság
Társadalmi tevékenység	TT	Mennyire befolyásolta az egészségi állapot a társadalmi tevékenységet az elmúlt négy hétben
Szerep emocionális korlátozottsága	SE	Mennyire befolyásolták emocionális problémák a napi (munkahelyi) tevékenységet az elmúlt 4 hétben
Mentális egészség	ME	Hangulat, emocionalitás az elmúlt négy hétben

Életminőség migrénben



Fizikális egészséggel összefüggő

FT fizikai teljesítmény

SF szerep fizikai korlátozottsága

TF testi fájdalom

ÁE általános egészségi állapot

Mentális egészséggel összefüggő

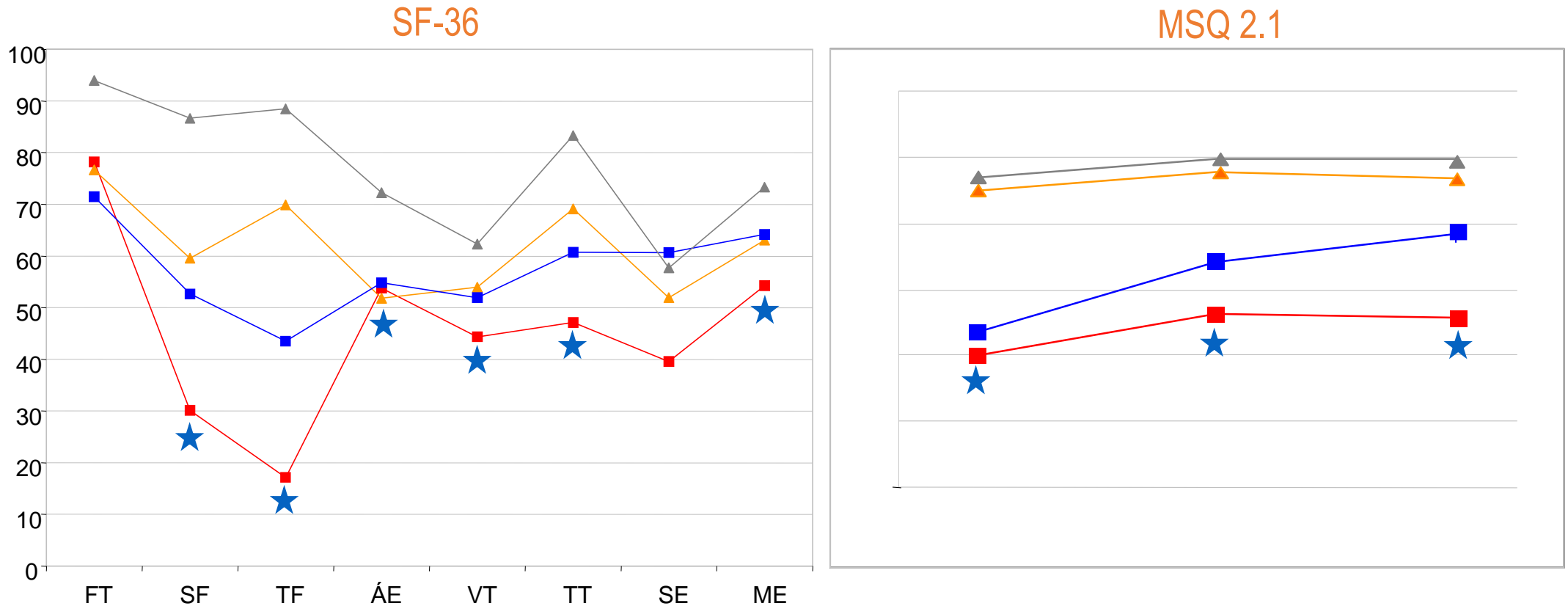
VT vitalitás

TT társadalmi tevékenység

SE szerep emocionális korlátozottsága

ME mentális egészség

Cluster fejfájás hatása az életminőségre



Fizikális egészséggel összefüggő

FT fizikai teljesítmény
 SF szerep fizikai korlátozottsága
 TF testi fájdalom
 ÁE általános egészségi állapot

Mentális egészséggel összefüggő

VT vitalitás
 TT társadalmi tevékenység
 SE szerep emocionális korlátozottsága
 ME mentális egészség

MSQ 2.1

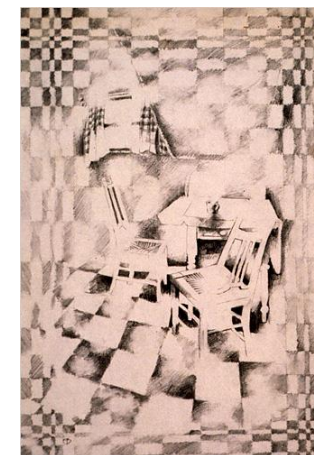
SZK szerepet korlátozó
 SZG szerepet gátló
 EMH emocionális hatás

- CF periódus
- ▲ CF remisszió
- Migrén
- ▲ Kontroll
- ★ $p < 0.05$
(kontrollhoz képest)

A migrén hatása az életminőségre: fejfájás-specifikus életminőség

A migrén közepes vagy annál súlyosabb mértékben befolyásolja*:

Életminőség-terület	A betegek %-a
Munkahelyi tevékenység	90,5 %
Szabadidős tevékenységek	90 %
-----	-----
Hangulat	96,5 %
Energia	95 %
Megjelenés	86 %
Alvás	81 %
Gyermeknevelés**	60 %



Ertsey 2011

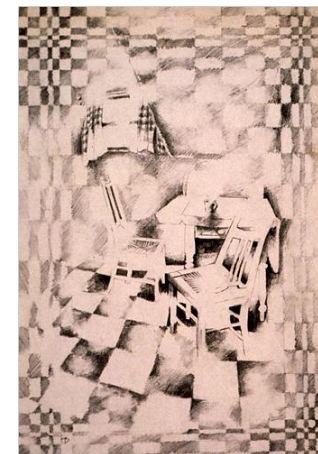
* 117 migrénes kérdőíves vizsgálata

** a gyermeket nevelők közül

A migrén hatása az életminőségre: fejfájás-specifikus életminőség

A migrén közepes vagy annál súlyosabb mértékben rontja:

	USA*	Magyarország**
házimunka	85 %	88.2 %
családi/társasági program	45 %	89.4 %
hétvégi programok/utazások	32 %	68.7 %
családtagokkal való kapcsolat	50 %	79.6 %
szexuális élet	nincs adat	68.7 %
anyagi helyzet	nincs adat	38.2

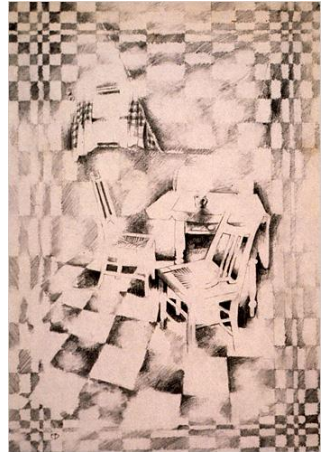


* CAT, 389 fő

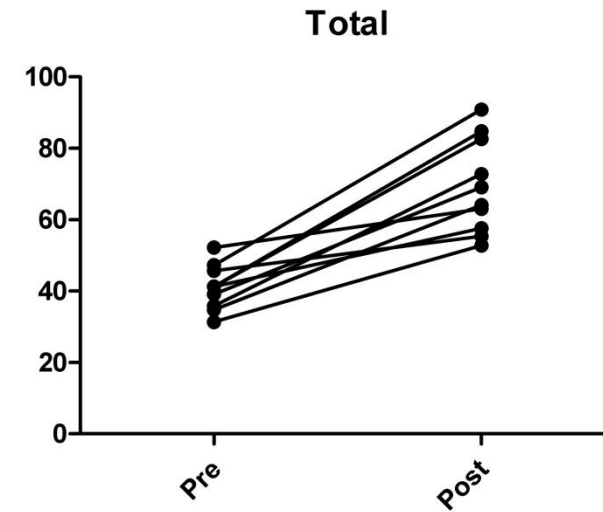
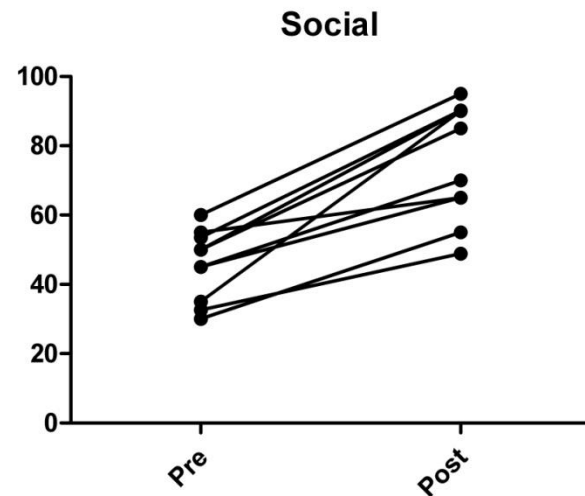
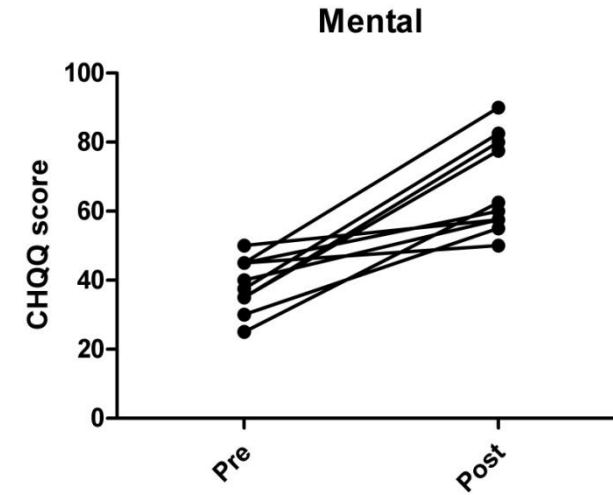
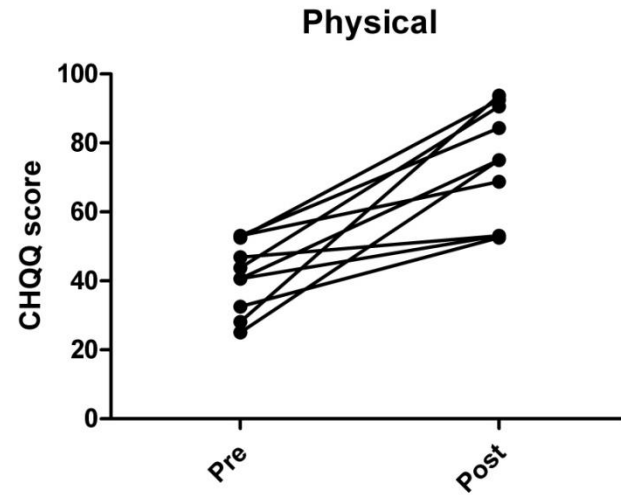
** kérdőív, 206 fő

A migrén kezelésének hatása az életminőségre

- A migrén profilaktikus kezelése az SF-36 8 területéből 6-ot javított Bordini et al, J Headache Pain. 2005 Oct;6(5):387-91.
- A hatékony rohamkezelés az általános ill. fejfájás-specifikus életminőséget javítja:
 - Eletriptan Nett et al, Int J Clin Pract. 2007 Oct;61(10):1677-85.
 - Sumatriptan Solomon et al, Headache. 1995 Sep;35(8):449-54.
 - Almotriptan Freitag et al, Headache. 2008 Mar;48(3):341-54.



Életminőség változása kezelés hatására



Összefoglalás

- A migrén prevalenciája kb. 10%.
- Magyarországon kb. 1 millió migrénes él.
- A migrénesek többségének havonta minimum 2 rohama van.
- A migrén jelentős költségekkel jár az egyén és társadalom számára. Ezek többsége ún. indirekt költség.
- A migrén legalább olyan mértékben rontja az életminőséget mint több más lényeges betegség.
- A migrén megfelelő kezelése (roham-, és profilaktikus ~) az életminőséget javítja.



Migrén - komorbiditás

Migrén és epilepszia:

- epilepszia prevalencia migréneseknél: 5.9% (Hauser WA et al, 1991)
- rohamokban jelentkező idegrendszeri tünetek, triggerek
- corticalis hyperexcitabilitás
- CSD
- aura - epilepszia
- antiepileptikumok mint migrén megelőző szerek
- ioncsatornák, ionotrop glutamát receptorok, NMDA
- benignus gyermekkori occipitalis epilepszia