

A PERIFÉRIÁS ÉS A CENTRÁLIS SZENZITIZÁCIÓ JELENTŐSÉGE MIGRÉNBEN. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

TAJTI JÁNOS, VÉCSEI LÁSZLÓ

Szegedi Tudományegyetem Neurológiai Klinika, Szeged

ÖSSZEFOGLALÁS

A migrénes roham során a görcsös, lüktető jelle-
gű, féloldali fejfájást hányinger, hányás, foto-
fóbia, fonofóbia és allodynia kíséri.

A perifériás szenzitizáció egy akut, kémia-
lailag mediált formája a funkcionális plaszticitásnak,
melynek során a magas ingerküszöbű nocicep-
torok átalakulnak alacsony ingerküszöbű noci-
ceptorokká. A szenzitizáció ezen formája akkor
jön létre, amikor a trigeminalis ganglion periféri-
ás idegvégkészülékei (meningealis nocicepto-
rok) a gyulladásos mediátorokkal (prostaglandin
E₂, bradykinin, szerotonin, cytokinek) aktiváló-
dnak a cerebralis dura mater érhálózatán mentén.
Klinikailag a perifériás szenzitizáció hozza létre
a migrénes roham során az intracranialis
hyperszenzitivitást (a fejfájás köhögésre, fizikai
erőkifejtésre növekedik) és a fájdalom lüktető
jellegét (a szenzitizált nociceptorok hiperérzé-
kennyé válnak – az egyébként fájdalomtalan – az
arteriás pulzáció által keltett és az agyfolyadék-
kal közvetített ritmikus intracranialis nyomás
hullámzására).

A centralis szenzitizáció lényege a trigemino-
cervicalis komplexben a másodlagos („second
order”) nociceptív neuronok hyperexcitabilitása.
A másodlagos érző neuronok fokozott aktivitását
az NMDA receptorok növekvő glutamát érzé-
kenysége, és a nitrogén monoxid által stimulált
nitrogén oxid szintáz aktivitása adja. Ezen folya-
mat klinikailag az arc és a fejbőr allodynájában,
valamint a nyaki-tarkótáji izmok kóros feszülé-
sében jelentkezik.

KULCSSZAVAK: migrén, perifériás szenzitizá-
ció, centralis szenzitizáció

THE ESSENCE OF PERIPHERAL AND CENTRAL SENSITIZATION IN MIGRAINE. A LITERATURE REVIEW

Migraine attacks are characterized by unilateral
throbbing, pulsating headache associated with
nausea, vomiting, photophobia, phonophobia
and allodynia.

Peripheral sensitization is an acute, chemical-
induced form of functional plasticity, which con-
verts high-threshold nociceptors into low-thres-
hold sensory neurons. This form of sensitization
occurs when the nerve terminals (meningeal
nociceptors) of the neurons of the trigeminal
ganglion are soaked with the “inflammatory”
soup (prostaglandin E₂, bradykinin, serotonin
and cytokines) along the vasculature of the cere-
bral dura mater. Peripheral sensitization in mi-
graine attacks is explained clinically by intra-
cranial hypersensitivity (the headache worsens
during coughing or physical activity) and by a
throbbing element in the pain of migraine (sensi-
tized nociceptors become hyperresponsive to the
otherwise innocuous and unperceived rhythmic
fluctuation in intracranial pressure produced by
normal arterial pulsation).

The essence of central sensitization is that the
second – order neurons in the trigeminocervical
complex become hyperexcitable. The altered be-
havior of the second – order neurons is based on
the increased glutamate sensitivity of the
NMDA receptors and the neuronal nitric oxide
synthase activity stimulated by nitric oxide. This
process is explained clinically by face and scalp
allodynia and by neck stiffness (extracranial ten-
derness).

KEYWORDS: migraine, peripheral sensitization,
central sensitization

Bevezetés

A migrén neurovascularis megbetegedés (Ferrari 2005, Edvinsson and Uddman 2005), mely a felnőtt lakosság 15-20%-át érinti és jelentős életminőség romlást okoz (Lipton and Bigal 2005). A Világ Egészségügyi Szervezet (WHO) 2001-ben a migrént a 19. helyre sorolta be azon okok között, melyek egészségkárosodást okoznak (WHO 2001). A migrén klinikai megjelenésére jellemző a rohamokban visszatérő, féloldali, görcsös, lüktető jellegű fejfájás, melyhez hányinger, hányás, fény-, zaj kerülés csatlakozik, időszakos fonákérzések megjelenése és a nyaki- tarkótáji izomzat fájdalmas feszülése mellett. A migrén patomechanizmusa, és az egyes kísérő tünetek mögött rejlő folyamatok ma még nem teljesen tisztázottak. Újkeletű megfigyelések a trigemino-vascularis rendszer neuronális elemeiben (1. ábra) kialakuló szenzitizációt tekintik az egyik alapvető patofiziológiai történéshöz (Moskowitz 2008).

Eszközök, módszerek

Saját adataink rövid összefoglalása után, az irodalmi áttekintésünk összeállításakor a National Library of Medicine PubMed rendszerének segítségével dolgoztunk. Munkánk során az aura nélküli és az aurával járó migrén, a szenzitizáció, az allodynia címszavakkal beszűkített adatbázisok alapján tekintettük át a szakirodalmat.

Eredmények, megbeszélés

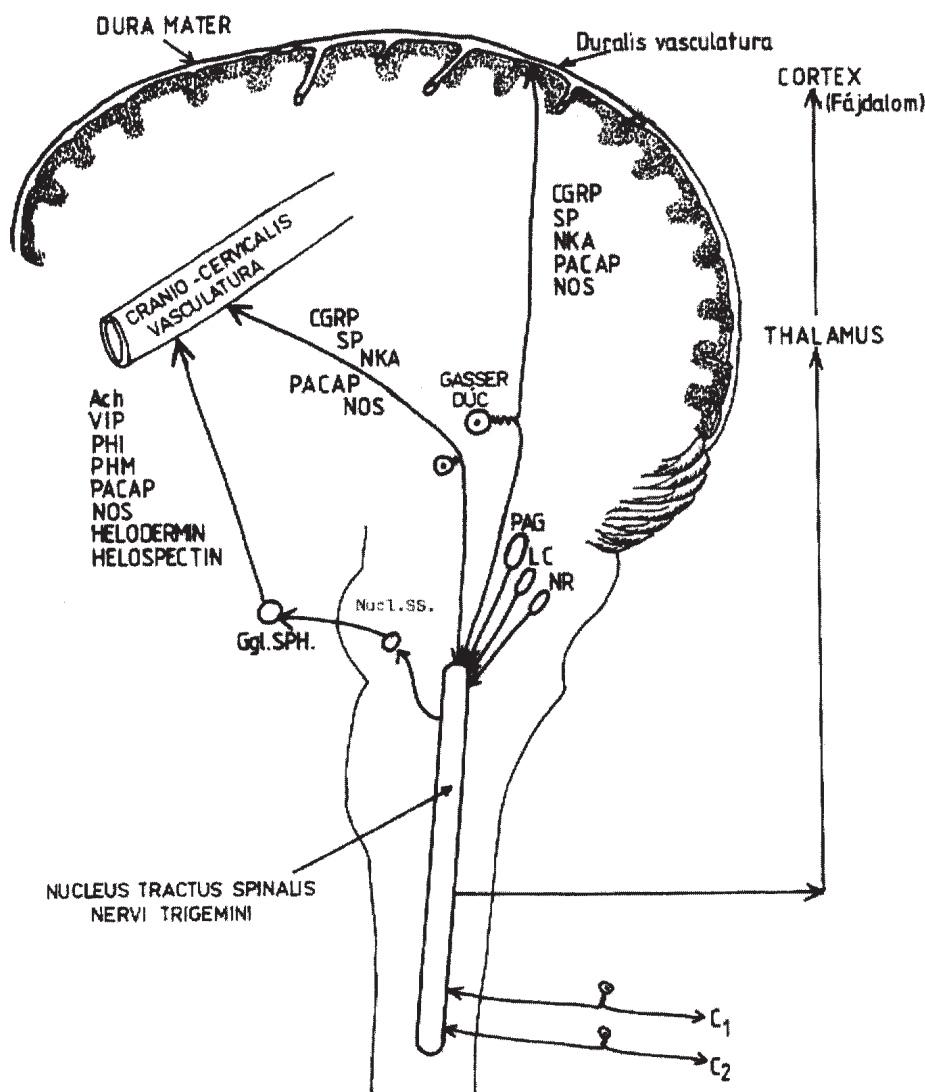
Szenzitizáció alatt értjük a neuronokban egy nem változó stimulus hatására kialakuló fokozott afférens választ (Goadsby 2005). A szenzitizációnak két fő formáját különböztetjük meg, a perifériás és a centralis szenzitizációt.

A perifériás szenzitizáció kémiai módon indukált funkcionális plaszticitás változás, melynek során a magas ingerküszöbű nociceptorok átalakulnak alacsony ingerküszöbű nociceptorokká (Woolf 1997). A migrén vonatkozásában a perifériás szenzitizáció neuronális elemeit a ganglion trigeminalisban elhelyezkedő pseudounipolaris idegsejtek képezik. A kémiai stimulus ezen idegsejtek perifériás idegvégződéseire (meningealis nociceptorok) hat. A kémiai inger a meningealis nociceptorok környezetében a duralis vasculatura mentén felszabaduló gyulladáshoz mediátorok (prostaglandin E₂, bradykinin, hisztamin, szerotonin, cytokinek: interleukin-1, -6, - α , - β , tumor nekrosis faktor- α) jelentik, melyet „gyulladáshoz

levesnek” (inflammatory soup) nevezünk (Strassman et al. 1996). Elektrofiziológiai és genetikai vizsgálatok kimutatták, hogy a capsaicin receptor (transient receptor potential vanilloid receptor – TRPV1) nem csak a capsaicin, hanem a fájdalmas hőinger (>43°C) (Caterina et al. 1997; Tominaga et al. 1998; Caterina and Julius 2001), a savas pH-jú közeg (extracellularis protonok), és a gyulladás során felszabaduló kémiai faktorok (Tominaga et al. 1998; Jordt et al. 2000; Sprague et al. 2001) is aktiválják. A capsaicin érzékeny neuronok részt vesznek a nociceptióban, a gyulladáshoz válasz neurogén komponensében (Bevan and Szolcsányi 1990), és szerepet játszanak a gyulladáshoz termális hyperalgesziában (Coderre et al. 1986).

Vizsgálataink során indirekt immunfluoreszcens technikával kimutattuk, hogy a ggl. trigeminalisban a neuronok kis számban (16%) mutattak TRPV1 receptor immunreaktivitást (Hou et al. 2002). A TRPV1 receptorok jelenlétének a validálására a ggl. trigeminalisban revers transzkriptáz-polimeráz láncreakció (RT-PCR) technikát alkalmaztunk TRPV1 specifikus primerekkel. A feltételezett PCR produktum (504 bp) detektálva lett, így bizonyítást kapott az expressziója a humán ggl. trigeminalisban (Hou et al. 2002). Feltételezték, hogy ggl. trigeminalis neuronjai forrásai a capsaicin stimulálta CGRP felszabadulásnak (Ulrich-Lai et al., 2001). Immunhisztokémiai vizsgálatokkal kimutatták, hogy a TRPV1 receptor tartalmú hátsó gyöki ggl. sejtek CGRP-vel ko-lokalizálódnak (Helliwell et al., 1998). Ezen felül sensoros neuronok tenyésztésében a capsaicin képes volt CGRP felszabadulást kiváltani a TRPV1 receptorok útján (Ulrich-Lai et al., 2001; Winston et al., 2001). Megközelítőleg a human ganglion trigeminalisban a TRPV1 receptor immunreaktív (-ir) sejtek 10%-a CGRP-ir-t is mutatott, mely jelzi, hogy a capsaicin feltételezhetően ezen sejtekből váltotta ki a CGRP felszabadulást. A migrénes roham fejfájás szakaszában a véna juguláris externából (Goadsby et al. 1990), valamint fejfájásmentes időszakban a cubitalis vénából (Ashina et al. 2000) nyert vérplazmában szignifikánsan emelkedett CGRP koncentrációt mutattak ki a fájdalommentes értékekhez, illetve egészséges egyénekhez viszonyítva. Egy munkacsoport azonban sem a roham, sem a rohammentes időszakban nem talált a plazmában emelkedett CGRP koncentrációt (Tvedskov et al. 2005a; Tvedskov et al. 2005b). Nem találtak változást a neuropeptid Y (NPY) és a

1. ábra. A trigemino-vascularis rendszer vázlatja



Az intracranialis fájdalom érzékeny struktúrákat (dura mater, véregek) érzően elsősorban a n. trigeminus idegzi be. A Gasser-dúcban elhelyezkedő sejttestek perifériás ágai (V/1) a durához és vasculatúrához futnak. A centrális ágak leszállnak az agytörzsbe és a cervicalis-2 (C2) segmentum szintjéig synaptizálnak, a gerincvelői hátsószarvi átkapcsoló neuronokkal (second order) a Rexed-féle Lamina I-II-ben. Ugyanezen átkapcsoló neuronokkal szinapszist létesítenek a cervicalis (C1-C2) spinalis hátsó gyöki ggl. (DRG) sejtek központi nyúlványai.

A migrénes roham során eddig ismeretlen tényező (feltételezhetően a „tovaterjedő kérgi gátlás” vagy az érfali tónus megváltozása) hatására a Gasser-dúc pseudounipoláris neuronjainak perifériás ágán keresztül aktivitásba kerülnek a dúcsejtek. A peptikaryonok tüzelése folytán ugyanezen a perifériás rostokon keresztül vasoaktív neuropeptidok (CGRP, SP, NKA, PACAP, nociceptin) és NO jutnak a vasculatúrába. A centrális ág közvetítésével izgalomba jönnek a trigeminocervicalis komplexben az átkapcsoló, nociceptív (”second order”) neuronok. A PAG, a LC és a NR leszálló pályáikon keresztül modulálják a trigeminocervicalis komplexből a thalamuson át a cortex felé irányuló fájdalmat kiváltó impulzusokat. Trigemino-facialis reflex: a Gasser-dúc neuronjainak aktivitása a sejttestek centralis nyúlványain át kiváltják a trigeminocervicalis complex átkapcsoló neuronjainak (second 10 order) izgalmát. Ezen sejtek aktiválják a nucleus tractus salivatorius superioron át a ggl. sphenopalatinum neuronjait. Ennek következtében a parasympathicus rostokon keresztül Ach, VIP, PHI, PHM, PACAP, NO, Helodermin és Helospectin jut a cranio-cervicalis vasculatúrába.

Rövidítések:

Nucl.SS.: Nucleus Salivatorius Superior; Ggl.SPH.: Ganglion Sphenopalatinum; LC: Locus ceruleus; PAG: Periaqueductalis szürkeállomány; NR: Raphe magcsoport; CGRP: calcitonin génrelációs peptid; SP: P anyag, NKA: neurokinin A; PACAP: hypophysis adenilátcikláz aktiváló peptid, NO: nitrogén monoxid, Ach: acetilcholin; VIP: vazoaktív intestinalis polypeptid; PHI: peptid histidin isoleucin; PHM: peptid histidin metionin.

P anyag (SP) koncentrációjában (Goadsby et al. 1990). Azon betegekben, akiknél a migrénes fejfájáshoz cluster-szerű tünetek (orrdugulás, rhinorrhoea, arc kipirulás) is csatlakoztak, vasoaktív intestinalis polypeptid (VIP) koncentráció emelke-

dést is észleltek, míg a többi betegben ezen peptid nem, vagy csak igen kis mértékben növekedett (Goadsby et al. 1990). Intravénás CGRP adását követően tíz migrénes betegből nyolcban migrénes fejfájás (aura nélküli migrén kritériumainak

megfelelő) alakult ki (Lassen et al. 2002). Szublingvális nitroglycerinnel (NTG) provokált migrén roham során az antecubitális vénás rendszerben emelkedett CGRP koncentrációt találtak (Juhász et al. 2003). A megnövekedett CGRP koncentráció, a roham időtartamával és intenzitásával (a fájdalom fokával) korrelációt mutatott (Juhász et al. 2003). Más vizsgálatok azonban a véna juguláris internából gyűjtött vérben nem találtak változást a neuropeptidek koncentrációjában (Friebert et al. 1994). Sumatriptan (Goadsby and Edvinsson, 1993) vagy rizatriptán (Stepien et al., 2003) adására a spontán migrénes rohamban a CGRP koncentráció normalizálódott. NTGvel kiváltott rohamban alkalmazott sumatriptan hatására a CGRP csökkenés a fájdalom intenzitásának mérséklődésével párhuzamosan következett be (Juhász et al., 2005). A migrénes roham során nyert agyfolyadék elemzése is változatlan NPY koncentráció értéket mutatott (Vécsei et al., 1992). A roham alatt gyűjtött nyálmintákban emelkedett CGRP és SP koncentrációt találtak (Nicolodi et al., 1990; Marakuwa et al., 1996). A CGRP koncentráció növekedés a trigeminális rendszer izgalma utalt, hiszen korábbi humán megfigyelések (a ggl. trigeminale műtét alatti elektrokoagulációja) (Goadsby et al., 1988) és állatkísérletek (a sinus sagittalis superior ingerlése) (Zagami et al., 1990), melyek a trigeminus rendszer aktivitását vizsgálták, hasonló eredményt adtak. A durát beidegző perifériás trigeminális C-rostok nociceptorainak a stimulációt követően a kortikális tovaterjedő lassulás (CSD) során felszabaduló kálium- és hidrogén ionok jelenthetik (Csiba et al. 1985; Scheller et al. 1992; Lauritzen 1994; Mayersky et al. 1996). A kálium-ionok a nociceptorokat közvetlenül depolarizálják, míg a hidrogén-ionok (proton) a vanilloid receptorokon át (Caterina et al. 1997) vagy a savas hatásra érzékeny ion csatorna receptorokra hatva aktiválják a nociceptorokat (Waldmann et al. 1997). Az aktivált nociceptorok ugyanezen perifériás idegben CGRP felszabadulást váltanak ki (Ebersberg et al. 1999), mely peptid iniciálja a neurogén inflammáció folyamatát (Goadsby and Edvinsson 1993; Moskowitz and Macfarlane 1993), elősegíti továbbá a gyulladáshoz vezető mediátorok, a histamin, a szerotonin, a bradykinin és a prostaglandinok megjelenését a durában. Igazolták, hogy a fenti mediátorokkal történő kémiai durális stimulációt követően (Steen et al. 1992) a ggl. trigeminale cerebriális durát ellátó neuronjai funkciójukban átalakulnak. A kémiai behatást megelőzően mecha-

nikailag inszenzitív neuronok mechanoszzenzitívé váltak, már néhány perccel a stimulációt követően. A mechanoszzenzitív neuronok, melyek csak gyenge válaszra voltak képesek a kémiai ingerekre, a stimulációt követően erőteljes választ produkáltak (Strassman et al. 1996; Burstein and Jakubowski 2002). A ggl. trigeminale neuronjainak mechanikai hyperszenzitivitása a perifériás szenzitizáció alapján, a klinikumban az intracranialis hyperszenzitivitás a fejfájás lüktető jellegét alakíthatja ki (Burstein, Jakubowski 2002). Az intracranialis fokozott érzékenységre jellemző tünet, hogy migrénes fejfájás során a fájdalom fokozódik fizikai erőfeszítés pl.: lépcsőn felfelé való járás, köhögés vagy tüszentés során (Burstein et al. 2000).

A fájdalom lüktető jellege azért alakul ki, mert a szenzitizált nociceptorok hyperérzékennyé válnak – egyéb esetben nem fájdalmas – a koponya ürön belüli artériák pulzációja által kiváltott és az agyfolyadék közvetítette intracranialis ritmusos nyomás változásra (Burstein et al. 2000).

A trigeminus ganglion pseudonipolaris neuronjainak centralis ágai a nyúltvelőben egészen a gerincvelői C2 szegmentum distalis szakaszáig szinaptizálnak a másodlagos, neuronokkal. Így ezen átkapcsoló idegsejtek információt kapnak a dura, az intracranialis vasculatura, a homlokbőr és a hájas fejbőr felől. A perifériás szenzitizáció útján hyperreaktív állapotba került trigeminális neuronok folyamatosan ingerlik az átkapcsoló neuronokat, melynek következtében szenzitizálódnak. Ezt a folyamatot, a másodlagos neuronok szenzitizálódását nevezzük centralis szenzitizációnak. A centralis szenzitizáció létrehozásában a lokális durális „gyulladásos leves” okozta stimuláció mellett a másodlagos neuronokban a glutamát-NMDA receptor fokozott aktivitása és az átkapcsoló neuronokban a nitrogén monoxid (NO) stimulálta nitrogén monoxid szintáz (NOS) hiperaktivitás is szerepet játszik (Goadsby 2005, Párdutz et al. 2000, Wolf 1997). A trigeminocervicalis komplexben a másodlagos neuronok szenzitizációját (centralis szenzitizáció) fiziológiailag jellemzi: a kiszélesedett receptor mező, a megnövekedett spontán és kiváltott tüzelési frekvencia valamint a korábban ezen sejtekben ingerületet kiváltani nem képes stimulusok hatásának aktivizálódása (Goadsby 2005, Burstein et al. 2000., Woolf and Salter 2000). Klinikailag az átkapcsoló neuronok hiperaktivitása következtében jön létre az allodynia és a nyaki-tarkótáji izomzat fájdalmas feszülése. Az

allodynia olyan érzészavar, melynek során a normál körülmények között fájdalommentes ingerek fájdalmat váltanak ki pl.: finom tapintásra a beteg tapintás helyett fájdalmat érez. Az aurával járó migrénben szenvedő 2/3-ában kialakul az allodynia (Lovati et al. 2007). Az allodyniát a megjelenés lokalizációja szerint feloszthatjuk cephalikus (skalp, arc, nyak, fül), extracephalikus (végtagok, törzs) és kombinált formákra (cephalikus és extracephalikus együtt) (Mathew et al. 2004). Azon betegekben akikben hosszabb ideje (25-35 év) tartott és magas havi roham számban (8-nál több roham havonta) jelentkeztek a migrénes rosszulletek, alakult ki gyakrabban allodynia (Mathew et al. 2004).

A trigeminocervicalis complexbe lokalizálódó másodlagos neuronokkal nemcsak a ganglion trigeminale neuronjai synaptizálnak, hanem a gerincvelői (C2) hátsó gyöki ganglionok (DRG) neuronjainak centralis termináljai is. A C2-DRG neuronok perifériás ága alkotja az n. occipitalis maiort, mely ellátja a nyaki-tarkótáji régiót. Mind a trigeminalis neuronok hyperaktivitása, mind a C2-DRG neuronok izgalma kiváltja az átkapcsoló neuronok szenzitizálódását (Bartsch and Goadsby 2005, Bartsch and Goadsby 2003, Bartsch and Goadsby 2002, Piovesan et al. 2001). A klinikai következmény a nyaki-tarkótáji régióban az izomzat fájdalmas feszülése (Goadsby 2005).

Az átkapcsoló neuronok a thalamusba projiciálódnak. A thalamus ezen mag csoportjainak hi-

peraktivitása létrehozza a controlateralis oldalon a végtagokban, elsősorban az alkar allodyniáját (Burstein et al. 2000, Burstein et al. 2004). A perifériás és a centralis szenzitizáció alapján a leghatékonyabb migrén roham terápiát a triptánok alkalmazásának indikációját is újra kellett gondolni. Az allodynia mentes beteg esetében a roham bármely szakaszában sikerrel alkalmazhatjuk a triptánokat. Allodyniával járó migrénesekben a triptán terápiát a roham lehető legkorábbi időszakában kell adni a gyors hatás elérése céljából (Mathew et al. 2004, Levy et al. 2004). A fentiek alapján a migrénes betegek vizsgálatakor az orvosnak fel kell ismernie az allodynia jelenségét és ennek megfelelően kell a terápiát meghatározni (Mathew et al. 2004, Levy et al. 2004).

Következtetés

A migrén patomechanizmusa nem ismert. A perifériás és a centralis szenzitizáció kialakulása magyarázatot adhat a migrénes roham során kialakuló fájdalom lüktető jellegére, az intracranialis hyperszenzitivitásra, valamint az allodynia megjelenésére és a tarkótáji izomzat fájdalmas feszülésére.

Levelező szerző: Dr. Tajti János
SZTE Neurológiai Klinika

6725 Szeged, Semmelweis u. 6.

Tel.: 62/545-355, Fax: 62/545-597

E-mail: tajti@nepsy.szote.u-szeged.hu

IRODALOM

- Andrew et al. Response properties of dural nociceptors in relation to headache. *J. Neurophysiol.* 95:1298-1306, 2006.
- Ashina, M., Brendtsen, L., Jensen, R., Schifter, S., Olesen, J. Evidence for increased plasma levels of calcitonin gene-related peptide in migraine outside of attacks. *Pain* 86:133-138, 2000.
- Bartsch, T., Goadsby, P.J. Increased responses in trigeminocervical nociceptive neurons to cervical input after stimulation of the dura mater. *Brain* 126:1801-1813, 2003.
- Bartsch, T., Goadsby, P.J. Anatomy and physiology of pain referral patterns in primary and cervicogenic headache disorders. *Headache Currents* 2:42-48, 2005.
- Bevan, S., Szolcsanyi, J. Sensory neuron-specific actions of capsaicin: mechanisms and applications. *Trends Pharmacol. Sci.* 11:330-333, 1990.
- Burstein et al. Defeating migraine pain with triptans: a race against the development of cutaneous allodynia. *Ann. Neurol.* 55:19-26, 2004.
- Burstein, R., Jakubowski, M. Clinical implications of peripheral and central sensitization during migraine. *Pain 2002 – An Updated Review: Refresher Course Syllabus*, ed. Giamberardino, M.A., IASP, Press, Seattle, 2002.
- Burstein, R., Yarnitsky, D., Goor-Aryeh, I., Ransil, B.J., Bajwa, ZH. An association between migraine and cutaneous allodynia. *Ann. Neurol.* 47:614-624, 2000.
- Caterina, M.J., Schumacher, M.A., Tominaga, M., Rosen, T.A., Levine, J.D., Julius, D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 389:816-824, 1997.
- Caterina, M.J., Julius, D. The vanilloid receptor: a molecular gateway to the pain pathway. *Ann. Rev. Neurosci.* 24:487-517, 2001.
- Coderre, T.J., Grimes, R.W., Melzack, R. Autotomy following sciatic and saphenous nerve sections: sparing of the medial toes after treatment of the sciatic nerve with capsaicin. *Exp. Neurol.* 91:355-365, 1986.
- Csiba, L., Paschen, W., Mies, G. Regional changes in tissue pH and glucose content during cortical spreading depression in rat brain. *Brain Res.* 336:167-170, 1985.
- Ebersberg, A., Averbek, B., Messlinger, K., Reeh, P.W. Release of substance P, calcitonin gene-related peptide and prostaglandin E2 from rat dura mater encephali following electrical and chemical stimulation in vitro. *Neuroscience* 89:901-907, 1999.
- Edvinsson, L., Uddman, R. Neurobiology in primary headaches.

- Brain Research Reviews 48:438-456, 2005. Ferrari, M.D. Migraine as an ion-transporter disorder. *Cephalalgia* 25:842, 2005. Friberg, L., Olesen, J., Olsen, T.S., Karle, A., Ekman, R., Fahrenkrug, J. Absence of vasoactive peptide release from brain to cerebral circulation during onset of migraine with aura. *Cephalalgia* 14:47-54, 1994.
- Goadsby, P.J. Migraine, allodynia, sensitisation and all of that. *Eur. Neurol.* 53:10-16, 2005. Goadsby, P.J., Edvinsson, L. The trigeminovascular system and migraine studies characterizing cerebrovascular and neuropeptide changes seen in humans and cats. *Ann. Neurol.* 33:48-56, 1993.
- Goadsby, P.J., Edvinsson, L., Ekman, R. Release of vasoactive peptides in the extracerebral circulation of man and the cat during activation of the trigeminovascular system. *Ann. Neurol.* 23:193-196, 1988.
- Goadsby, P.J., Edvinsson, L., Ekman, R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of human during migraine headache. *Ann. Neurol.* 28:183-197, 1990.
- Helliwell, R.J., McLatchie, L.M., Clarke, M., Winter, J., Bevan, S., McIntyre, P. Capsaicin sensitivity is associated with the expression of the vanilloid (capsaicin) receptor (VR1) mRNA in adult rat sensory ganglia. *Neurosci. Lett.* 250:177-180, 1998.
- Hou, M., Uddman, R., Tajti, J., Kanje, M., Edvinsson, L. Capsaicin receptor immunoreactivity in the human trigeminal ganglion. *Neurosci. Lett.* 330:223-226, 2002. Jakubowski, M., Levy, D., Kainz, V., Zhang, X.C., Kosaras, B., Burstein, R. Sensitization of central trigeminovascular neurons: blockade by intravenous naproxen infusion. *Neuroscience* 148:573-583, 2007. Jordt, S.E., Tominaga, M., Julius, D. Acid potentiation of the capsaicin receptor determined by a key extracellular site. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 97:8134-8139, 2000.
- Juhasz, G., Zsombok, T., Modos, E.A., Olajos, S., Jakab, B., Nemeth, J., Szolcsanyi, J., Vitrai, J., Bagdy, G. NO-induced migraine attack: strong increase in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and negative correlation with platelet serotonin release. *Pain* 106:461-470, 2003.
- Juhasz, G., Zsombok, T., Jakab, B., Nemeth, J., Szolcsanyi, J., Bagdy, G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia* 25:179-183, 2005. 13
- Lassen, L.H., Haderslev, P.A., Jacobsen, V.B., Iversen, H.K., Sperling, B., Olesen, J. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia* 22:54-61, 2002.
- Lauritzen, M. Pathophysiology of migraine aura: the spreading depression theory. *Brain* 117:199-210, 1994.
- Levy, D., Jakubowski, M., Burstein, R. Disruption of communication between peripheral and central trigeminovascular neurons mediates the antimigraine action of 5HT_{1B/1D} receptor agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101:4274-4279, 2004.
- Lovati, C., D'Amico, D., Rosa, S., Suardelli, M., Mailland, E., Bertora, P., Pomati, S., Mariani, C., Bussone, G. Allodynia in different forms of migraine. *Neurol. Sci.* 28:S220-S221, 2007.
- Marukawa, H., Shimomura, T., Takahashi, K. Salivary substance P, 5-hydroxytryptamine, and c-aminobutyric acid levels in migraine and tension-type headache. *Headache* 36:100-104, 1996.
- Mathew, N.T., Kailasam, J., Seifert, T. Clinical recognition of allodynia in migraine. *Neurology* 63:848-852, 2004.
- Mayevsky, A., Doron, A., Manor, T. Cortical spreading depression recorded from the human brain using a multiparametric monitoring system. *Brain Res.* 740:268-274, 1996.
- Moskowitz, M.A. Defining a pathway to discovery from bench to bedside: The trigeminovascular system and sensitization. *Headache* 48:688-690, 2008.
- Moskowitz, M.A., Macfarlane, R. Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc. Brain Metab. Rev.* 5:159-177, 1993.
- Nicolodi, M., Del Bianco, R. Sensory neuropeptides (substance P, calcitonin gene-related peptide) and vasoactive intestinal polypeptide in human saliva: their pattern in migraine and cluster headache. *Cephalalgia* 10:39-50, 1990.
- Pardutz, A., Krizbai, I., Multon, S., Vecsei, L., Schoenen, J. Systemic nitroglycerin increases nNOS levels in rat trigeminal nucleus caudalis. *Neuroreport* 11:3071-3075, 2000.
- Piovesan, E.J., Kowacs, P.A., Tatsui, C.E., Lange, M.C., Ribas, L.C., Wemck, L.C. Referred pain after painful stimulation of the greater occipital nerve in humans: evidence of convergence of cervical afferences on trigeminal nuclei. *Cephalalgia.* 21:107-109, 2001.
- Scheller, D., Kolb, J., Tegtmeier, F. Lactate and pH change in close correlation in the extracellular space of the rat brain during cortical spreading depression. *Neurosci. Lett.* 135:83-86, 1992.
- Sprague, J., Harrison, C., Rowbotham, D.J., Smart, D., Lambert, D.G. Temperature-dependent activation of recombinant rat vanilloid VR1 receptors expressed in HEK293 cells by capsaicin and anandamide. *Eur. J. Pharmacol.* 423:121-125, 2001. 14
- Steen, K.H., Reeh, P.W., Anton, F., Handwerker, H.O. Protons selectively induce lasting excitation and sensitization to mechanical stimulation of nociceptors in rat skin, in vitro. *J. Neurosci.* 12:86-95, 1992.
- Stepien, A., Jagustyn, P., Trafny, A., Widerkiewicz, K. Effect of rizatriptan on CGRP level in migraine. *Cephalalgia* 23:738, 2003.
- Strassman, A.M., Raymond, S.A., Burstein, R. Sensitization of meningeal sensory neurons and the origin of headaches. *Nature* 384:560-564, 1996.
- Tajti, J., Uddman, R., Edvinsson, L.: Neuropeptide messengers in the migraine generator region of the human brainstem. *Cephalalgia* 21:96-101, 2001. Tominaga, M., Caterina, M.J., Malmberg, A.B., Rosen, T.A., Gilbert, H., Skinner, K., Raumann, B.E., Basbaum, A.I., Julius, D. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 21:531-543, 1998.
- Tvedskov, J.F., Lipka, K., Ashina, M., Iversen, H.K., Schifter, S., Olesen, J. No increase of calcitonin gene-related peptide in jugular blood during migraine. *Ann. Neurol.* 58:561-568, 2005/a.
- Tvedskov, J.F., Lipka, K., Ashina, M., Iversen, H.K., Schifter, S., Olesen, J. No increase of calcitonin gene-related peptide (CGRP) in external jugular or peripheral venous blood during migraine attack. *Cephalalgia* 25:890, 2005/b.
- Ulrich-Lai, Y.M., Flores, C.M., Harding-Rose, C.A., Goodis, H.E.,

- Hargreaves, K.M. Capsaicin-evoked release of immunoreactive calcitonin gene-related peptide from rat trigeminal ganglion: evidence for intraganglionic neuro-transmission. *Pain* 91:219-226, 2001.
- Vécsei, L., Widerlöv, E., Ekman, R., Kovács, K., Jelencsik, I., Bozsik, Gy., Kapócs, G. Suboccipital cerebrospinal fluid and plasma concentrations of somatostatin, neuropeptide Y, and beta-endorphin in patients with common migraine. *Neuropeptides* 22:111-116, 1992.
- Waldmann, R., Bassilana, F., de Weille, J., Champigny, G., Heurteaux, C., Lazdunski, M. Molecular cloning of a non-inactivating proton-gated Na⁺ channel specific for sensory neurons. *J Biol Chem.* 272:20975-20978, 1997.
- Winston, J., Toma, H., Shenoy, M., Pasricha, P.J. Nerve growth factor regulates VR-1 mRNA levels in cultures of adult dorsal root ganglion neurons. *Pain* 89:181-186, 2001.
- Woolf, C.J. Molecular signals responsible for the reorganization of the synaptic circuitry of the dorsal horn after peripheral nerve injury: The mechanisms of tactile allodynia. In: *Molecular Neurobiology of Pain, Progress in Pain Research and Management*, Vol. 9, Ed.: Borsook D., IASP Press, Seattle, USA 1997.
- Woolf, C.J., Salter, M.W., Neuronal plasticity: Increasing the gain in pain. *Science* 288:1765- 1769, 2000.
- World Health Organisation (WHO). *World Health Report 2001. Mental Health: New Understanding, New Hope.* 2001.
www.who.int/whr2001/2001/main/en/pdf/whr2001.en.pdf.
- Zagami, A.S., Goadsby, P.J., Edvinsson, L. Stimulation of the superior sagittal sinus in the cat causes release of vasoactive peptides. *Neuropeptides* 16:69-75, 1990.

**Magyar Pszichofarmakológusok Társasága
Hungarian Association of Psychopharmacology**

**XII. MAGYAR NEUROPSZICHOFARMAKOLÓGIAI KONGRESSZUS
(nemzetközi részvétellel)**

Tihany, Hotel Club Tihany

2009. október 1-3.

Érdeklődni lehet: www.mppt.hu, mppt@mppt.hu
valamint

Dr. Gaszner Péter, tel/fax: 275-7085, mobil: 06-30-649-1381

e-mail: mppt@gaszner.hu vagy h12890gas@ella.hu

Dr. Faludi Gábor, SE KUT Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály,

1125 Budapest, Kútvölgyi út 4. Tel/fax: 355-8498

e-mail: faludi@kut.sote.hu