

AZ ÉLETMINŐSÉG ÉS SZEMÉLYISÉGJEGYEK
VIZSGÁLATA MIGRÉNBEN ÉS
FÁJDALOMCSILLAPÍTÓ TÚLFOGYASZTÁSHOZ
TÁRSULÓ FEJFÁJÁSBAN (FTTF)

Doktori tézisek

Dr. Magyar Máté

Semmelweis Egyetem

Szentágotthai János Idegtudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Juhász Gabriella Ph.D., D.Sc., egyetemi docens

Dr. Ertsey Csaba Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Csukly Gábor Ph.D., egyetemi docens

Dr. Szok Délia Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Molnár Mária Judit D.Sc., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Herczegfalvi Ágnes Ph.D., egyetemi docens

Dr. Vastagh Ildikó Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest

2022

1. BEVEZETÉS

A migrén a népesség kb. 11%-át, ezen belül is döntően a munkaképes, aktív korosztályt érintő, alul diagnosztizált elsődleges fejfájás, amely jelentős életminőség romlást okoz. Fájdalomcsillapító túlhasználat társulása esetén egy másodlagos fejfájás típus, az úgynevezett fájdalomcsillapító túlfogyasztáshoz társuló fejfájás (FTTF) kialakulásához is vezethet, további jelentős életminőség romlással. Emellett a migrén gyakran szövődik neuro-pszichiátriai kórállapotokkal, leggyakrabban depresszióval, azonban ezen összefüggés fordítva is igaz, a major depresszióban szenvedő betegek gyakrabban számolnak be migrénről. A migrén és a depresszió komorbiditását többek között magyarázhatja a gyakori fejfájások miatti - depresszióhoz vezető - életminőségromlás, másrészt egy személyiségjegy, a neuroticizmus, amely mind a migrén, mind a depresszió független rizikófaktora. Kevesebbet tudunk azonban a további személyiségjegyek migrénre, depresszióra, valamint komorbiditásukra gyakorolt hatásáról, valamint arról, hogy a különböző fejfájás jellemzők milyen mértékben befolyásolják a betegek életminőségét.

Mindezek alapján két vizsgálatot végeztünk el. Első vizsgálatunkban a személyiségjegyeknek a migrén és

depresszió együttes előfordulására gyakorolt, lehetséges protektív hatását vizsgáltuk. Második vizsgálatunkban pedig a különböző fejfájás jellemzők életminőségre gyakorolt hatását vizsgáltuk együttesen, valamint egymáshoz viszonyítva is.

2. CÉLKITŰZÉS

2.1. Első vizsgálat

Számos vizsgálat irányult a migrén és a depresszió együttes előfordulásának, valamint a migrénes betegek személyiségjegyeinek tanulmányozására. Kevesebb figyelem fordult azonban a depresszióban szenvedő, valamint nem depressziós migrénes betegek személyiségjegyeinek vizsgálatára. Hipotézisünk az volt, hogy nem csak a már ismert neuroticizmus, de más személyiségjegyek is fontos szerepet játszhatnak a migrén és depresszió együttes előfordulásában.

Első vizsgálatunk célkitűzései:

- A korábbi irodalmi adatok reprodukálása, nevezetesen, hogy a migrén gyakoribb a depresszióban szenvedő betegeknél, mint a nem depressziósoknál.

- Annak megállapítása, hogy a neuroticizmuson kívül mely személyiségjegyek befolyásolják a migrén és a depresszió együttes előfordulását.
- Hipotézisünk migrén specifikusságának vizsgálata, nem migrénes fejfájásban és más fájdalom szindrómában szenvedő betegek esetében.

2.2. Második vizsgálat

Általános és betegség specifikus életminőség kérdőívek alapján mind a migrén, mind a FTTF csökkenti a betegek életminőségét, azonban kevés vizsgálat irányult az életminőség és a fejfájás jellemzők közötti lehetséges összefüggések vizsgálatára. Ezen korábbi vizsgálatok eredményeire alapozva azt feltételeztük, hogy a különböző fejfájás jellemzők különböző mértékű hatást gyakorolhatnak az egészséggel összefüggő életminőségre (HRQoL).

Második vizsgálatunk célkitűzései:

- A korábbi irodalmi adatok reprodukálása, melyek szerint a FTTF-ban szenvedő betegek életminősége rosszabb, mint a migrénes betegeké.

- A különböző fejfájás jellemzők hatásának vizsgálata a HRQoL-re, migrénes és FTTF-ban szenvedő betegekben.
- Annak meghatározása, hogy a vizsgált fejfájás jellemzők a HRQoL különböző alskáláit hasonlóan érintik-e.

3. MÓDSZEREK

3.1. Első vizsgálat

Budapest (Magyarország) és Manchester (Egyesült Királyság) általános populációjának körében toborzott, 18-60 év közötti, európai fehérbőrű felnőttek töltötték ki NewMood kérdőívcsomagunkat. A depressziót önbevalláson alapuló, validált élettartam depresszió kérdőívvel mértük. A migrénes betegek azonosítására a validált, ID-migrén kérdőívet, az öt személyiségjegy mérésére a Big Five Kérdőívcsomagot használtuk.

A statisztikai számítások során Pearson χ^2 próbával számoltuk ki a migrén, nem migrénes fejfájás, valamint egyéb fejfájás szindrómák prevalenciájának különbségét depressziós és nem depressziós résztvevők között. A teljes vizsgálati populációra alkalmazott többszemponos varianciaanalízissel vizsgáltuk a migrén és depresszió személyiségjegyekkel való

kölcsönhatását, amelyet követően egyszempontos varianciaanalízissel a szignifikáns kölcsönhatásokat a vizsgálati hely szerinti alcsoportban elemeztük, a replikálható eredmények azonosítása, az szignifikáns interakciók migrén specifikusságának megítélése céljából. Az életkor és a nem minden analízisben kovariánsként, a teljes populációt vizsgáló számítások esetében a vizsgálat helye független faktorként szerepelt. Végül logisztikus regresszióval vizsgáltuk az életkor, nem, a személyiségjegyek, depresszió és bármely szignifikáns személyiségjegy-depresszió interakció hatását migrénre.

3.2. Második vizsgálat

A Semmelweis Egyetem Neurológiai Klinikájának Fejfájás Ambulanciáján vizsgált betegek (klinikai minta), valamint egyetemi és újsághirdetésekre jelentkezők (kutatási minta) töltötték ki a kérdőívcsomagunkat. Minden résztvevőt neurológus szakorvosi vizsgálat után, az aktuálisan érvényes ICHD-III (Beta) alapján migrén, vagy FTTF csoportba soroltunk. Az életminőség mérésére az Átfogó Fejfájással Kapcsolatos Életminőség-kérdőívet (CHQQ) használtuk. Független mintás T-próbát alkalmaztunk az életkor, fejfájós évek száma, fejfájás gyakoriság, fejfájás súlyosság, valamint a CHQQ alskálák értékeinek összehasonlítására migrén és FTTF

betegcsoportok között. A nem, aura tünetek megléte és triptán használat tekintetében a két csoportot Pearson χ^2 próbát használva hasonlítottuk össze. Lineáris regressziót alkalmaztunk a nem, az életkor, a klinikai/kutatási minta, a fejfájás típus (migrén/FTTF), az aura tünetek megléte, a fejfájós évek száma, a fejfájás súlyossága, a fejfájás gyakorisága és a triptán használat egyes CHQQ alskálákra való hatásának vizsgálatára.

Mindkét vizsgálatunkban a statisztikai értékeléshez SPSS 21.0 programot használtuk. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ -nél határoztuk meg, kivéve az utóbbi lineáris regresszió esetében, ahol a 4 regressziós modellt figyelembe véve a szignifikancia szintet $p \leq 0,0125$ ($0,05/4$)-nél határoztuk meg az I. típusú hiba elkerülése céljából.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Első vizsgálat

Az első vizsgálatunkban egyrészt reprodukáltuk, hogy a depresszióban szenvedő betegek körében gyakoribb a migrénes fejfájás (depressziós csoportban: 38%, nem depressziós csoportban: 20%, Pearson $\chi^2=124,4$, $df=1$, $p < 0,001$), azonban ritkább az egyéb típusú fejfájás (depressziós

csoporthoz: 40%, nem depressziós csoportban: 50%, Pearson $\chi^2=27.9$, $df=1$, $p<0.001$), másrészt, hogy a neuroticizmus mind a depresszió, mind a migrén független rizikófaktora. Szignifikáns különbséget találtunk a barátságosság, extroverzió, neuroticizmus, és lelkiismeretesség személyiségjegyekben a depressziós és nem depressziós csoportok között, míg a migrénes és nem migrénes csoport között a barátságosság, extroverzió és neuroticizmus mentén találtunk szignifikáns különbségeket. A migrén és depresszió között csak a tapasztalatokra nyitottság esetében találtunk interakciót, mind a teljes populációban ($F=10.653$, $p=0.001$), mind pedig a Budapesti ($F=6.467$, $p=0.011$) és Manchesteri ($F=4.759$, $p=0.029$) alcsoportokban, azonban ezt az interakciót nem tudtuk kimutatni sem a nem-migrénes fejfájás és depresszió ($F=0.392$, $p=0.532$) sem pedig az egyéb fájdalom-szindrómák és depresszió között ($F=0.490$, $p=0.484$). Ezek alapján feltételezhetjük, hogy a tapasztalatokra való nyitottság specifikusan a migrén és a depresszió komorbiditásának protektív faktora lehet.

4.2. Második vizsgálat

A szociális alskála kivételével ($p=0.075$), mind a fizikai ($p=0.042$), mind a mentális ($p=0.014$) alskálák, mind pedig az

összpontszám ($p=0.015$) tekintetében a FTTF-ban szenvedő betegek szignifikánsan alacsonyabb életminőség értékeket érték el, mint a migrénesek. A vizsgált fejfájás jellemzők a teljes vizsgálati populációban a szociális skála 22.0%-os, a fizikai skála 20.3%-os, az összpontszám 19.6%-os, a mentális skála 11.1%-os változását magyarázták. A különböző fejfájás jellemzők közül a triptán használat minden alszállal és az összpontszámmal, a klinikai/kutatási mintához tartozás a fizikai, szociális alszállakkal és az összpontszámmal, a fejfájás súlyosság a fizikai alszállal és az összpontszámmal mutatott szignifikáns, konzekvens összefüggést, míg a további jellemzők csak az alszállak egy részével. A triptán használatot tovább vizsgálva azt találtuk, hogy a triptán használók több fejfájós évről ($p=0.005$), számoltak be, valamint minden alszállán ($p_{\text{fizikai}}=0.002$, $p_{\text{mentális}}=0.003$, $p_{\text{szociális}}=0.003$) és az összpontszám ($p=0.0003$) tekintetében is szignifikánsan alacsonyabb értéket, rosszabb életminőséget értek el, mint a triptánt nem használók. Önmagában a fejfájás típusa (migrén/FTTF) nem mutatott szignifikáns összefüggést egyik CHQQ alszállal sem.

5. KÖVETKEZTETÉSEK

- Megerősítettük a korábbi irodalmi adatokat, miszerint a migrén és a depresszió gyakori társbetegségek.
- Megfigyeltük, hogy mind a neuroticizmus, mind az élettartam depresszió egymástól függetlenül növeli a migrén kockázatát.
- Új eredményként azt figyeltük meg, hogy a tapasztalatokra való nyitottság a migrén és az élettartam depresszió együttes előfordulásának protektív faktora lehet.
- Érdekes módon hasonló protektív hatást nem sikerült kimutatnunk a kevert vagy más fejfájás és fájdalom kórképek esetén, ami alapján azt feltételezhetjük, hogy a tapasztalatokra való nyitottság specifikus védőmechanizmust jelenthet a migrén és az élettartam depresszió együttes előfordulása ellen.
- Megerősítettük, hogy a migrénes és a FTTF-ban szenvedő betegek HRQoL pontszáma eltérő; pontosabban a FTTF-ban szenvedő betegek életminőség pontszámai alacsonyabbak.
- Megállapítottuk, hogy a többi fejfájás jellemzővel együttesen vizsgálva a fejfájás típusa (migrén vagy

FTTF) egyetlen CHQQ alskála értékének változásához sem járult hozzá szignifikánsan.

- Vizsgálatunkkal elsőként bizonyítottuk, hogy a triptánt használók minden CHQQ skálán alacsonyabb értéket értek el, rosszabb életminőséget jeleztek, a triptánt nem használókhoz képest.
- Végül megfigyeltük, hogy a beválogatási stratégia (klinikai vagy kutatási csoport) szignifikánsan hozzájárult a szociális, fizikai és a CHQQ összpontszámok változásához, nevezetesen a klinikai csoport HRQoL pontszámai ezeken az alskálákon alacsonyabbak voltak.

Összefoglalva eredményeinket kijelenthetjük, hogy számos tényező, a fejfájás karakterisztika, lehetséges komorbiditások és nem utolsósorban különböző megküzdési- és érzelmi feldolgozási stratégiákon keresztül a személyiségjegyek is befolyásolhatják a migrénes és a FTTF-ban szenvedő betegek életminőségét. Mindezen tényezők komplexitását figyelembe véve érdemes lenne részletes fejfájás kérdőívvel, fejfájás naplóval a fejfájás minél több klinikai jellemzőjét regisztrálni a beteg explorációjakor, valamint kívánatos lenne a személyiségjegyeket, a betegek élethelyzeti sajátosságait (pl.: specifikus életesemény, egzisztenciális, egészségügyi státusz)

is figyelembe venni, amely tényezők együttes klinikai értékelésével személyre szabott terápia és komplex egészségügyi ellátási stratégia alakítható ki ezen betegpopulációk részére, a gyógyszeres terápiát kiegészítő biofeedback, kognitív viselkedésterápiás- és relaxációs technikák alkalmazásával.

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

6.1. Disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

Magyar M, Kökönyei Gy, Baksa D, Galambos A, É AE, Szabó E, Kocsel N, Gecse K, Dobos D, Gyüre T, Juhász G, Ertse Cs. A cross-sectional study on the quality of life in migraine and medication overuse headache in a Hungarian sample: understanding the effect of headache characteristics. *Ideggyógyászati Szemle / Clinical Neuroscience*. 2022; 75 (7-8) p. 253-263. **IF: 0.708**

Magyar M, Gonda X, Pap D, Edes A, Galambos A, Baksa D, Kocsel N, Szabo E, Bagdy G, Elliott R, Kokonyei G, Juhasz G. Decreased Openness to Experience Is Associated with Migraine-Type Headaches in Subjects with Lifetime Depression. *Frontiers in Neurology*. 2017; 8: 270, 10 p. **IF: 3.508**

6.2. Disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

Baksa D, Szabo E, Kocsel N, Galambos A, Edes AE, Pap D, Zsombok T, **Magyar M**, Gecse K, Dobos D, Kozak LR, Bagdy G, Kokonyei G, Juhasz G. Circadian Variation of Migraine Attack Onset Affects fMRI Brain Response to Fearful Faces. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2022; 16:842426. **IF: 3.473**

Magyar M, Glasz T, Kovács T, Deák A B., Maurovich-Horvat P., Futácsi B. Liver displacement caused by distended stomach in Parkinsonian patient, *IMAGING*, 13: 1 pp. 76-79., 4p. (2021) **IF: 0**

Magyar M, Nyilas NL, Bereczki D, Bozsik G, Rudas G, Ertsey C, Maurovich-Horvat P, Barsi P. A spontán intracranialis

hypotensio diagnosztikája mágneses rezonanciás képalkotással [Evaluation and diagnosis of spontaneous intracranial hypotension with magnetic resonance imaging]. Orvosi Hetilap. 162:7 pp. 246-251., 6 p. (2021) **IF: 0.707**

Magyar M, Barsi P, Korányi K, Kaposi P. (2020). Thrombosed orbital varix with mild, spontaneously resolving symptoms, *Imaging IMAGING*, 12: 1 pp. 1-3., 3p. (2020) **IF: 0**

Dióssy M , Balogh E , **Magyar M** , Gyüre T , Csépany É , Bozsik G , Ertsey C . Az életminőség vizsgálata a cluster fejfájás aktív időszakában [The quality of life of the cluster headache patients during the active phase of the headache]. *Ideggyógyászati Szemle / Clinical Neuroscience* 73: 1-2 pp. 15-26., 12 p. (2020) **IF: 0.427**

Edes AE, McKie S, Szabo E, Kokonyei G, Pap D, Zsombok T, **Magyar M**, Csepány E, Hullam G, Szabo AG, Kozak LR, Bagdy G, Juhász G. Increased activation of the pregenual anterior cingulate cortex to citalopram challenge in migraine: an fMRI study. *BMC Neurology* 19: 1 Paper: 237, 8 p. (2019) **IF: 2.356**

Kocsel N, Galambos A, Szabó E, Édes AE, **Magyar M**, Zsombok T, Pap D, Kozák LR, Bagdy G, Kökönyei G, Juhász G. Altered neural activity to monetary reward/loss processing in episodic migraine. *Scientific Reports* 9: 1 Paper: 5420, 11 P. (2019). **IF: 3.998**

Ertsey C, **Magyar M**, Gyüre T, Balogh E, Bozsik G. A tenziós fejfájás és kezelése [Tension type headache and its treatment possibilities]. *Ideggyógyászati Szemle / Clinical Neuroscience* 72: 1-2 pp. 13-21., 2P. (2019) **IF: 0.337**

Csépany É, Tóth M, Gyüre T, **Magyar M**, Bozsik G, Bereczki D, Juhász G, Ertsey C. The validation of the Hungarian version

of the ID-migraine questionnaire. Journal of Headache and Pain 19: 1 Paper: 106, 8 p. (2018) **IF: 3.918**

Edes AE, Kozak LR, **Magyar M**, Zsombok T, Kokonyei G, Bagdy G, Juhasz G. Spontaneous migraine attack causes alterations in default mode network connectivity: a resting-state fMRI case report. BMC Research Notes 10: 1 Paper: 165, 5p. (2017) **IF: 0**

Magyar M, Ertsey Cs, Bozsik Gy, Dióssy M, Csépany É, Gyüre T. Fejfájás a klinikai gyakorlatban. Háziiorvosi Továbbképző Szemle 22: 9 pp. 593-597. (2017) **IF: 0**

Ertsey Cs, **Magyar M**, Csépany É, Gyüre T. Fejfájás és migrén gyógyszeres kezelési lehetőségei. Háziiorvosi Továbbképző Szemle 21: 1 pp. 2-7. 6 p. (2016) **IF: 0**

Juhasz G, Csepany E, **Magyar M**, Edes AE, Eszlari N, Hullam G, Antal P, Kokonyei G, Anderson IM, Deakin JF, Bagdy G. Variants in the CNR1 gene predispose to headache with nausea in the presence of life stress. Genes Brain and Behavior 16: 3 pp. 384-393., 10 p. (2017) **IF: 3.496**

Kokonyei G, Szabo E, Kocsel N, Edes A, Eszlari N, Pap D, **Magyar M**, Kovacs D, Zsombok T, Elliott R, Anderson IM, William Deakin JF, Bagdy G, Juhasz G. Rumination in migraine: Mediating effects of brooding and reflection between migraine and psychological distress. Psychology and Health 31: 12 pp. 1481-1497., 17 p. (2016). **IF: 2.225**

Magyar M, Csépany É, Gyüre T, Bozsik G, Bereczki D, Ertsey C. A triciklusos antidepresszívumok helye a fejfájások kezelésében [Tricyclic antidepressant therapy in headache]. Neuropsychopharmacologia Hungarica 17 : 4 pp. 177-182., 6 p. (2015) **IF: 0**

Csépány É, **Magyar M**, Gyüre T, Bozsik G, Ertsey C. A migrén korszerű farmakoterápiája [Current pharmacotherapy in migraine]. Neuropsychopharmacologia Hungarica 17 : 4 pp. 169-176., 8p. (2015). **IF: 0**

Magyar M, Hajnal B, Gyüre T, Ertsey C. Fájdalomcsillapító-túlhasználathoz társuló fejfájás [Medication-overuse headache]. Orvosi Hetilap 156 : 30 pp. 1195-1202., 8 p. (2015) **IF: 0.291**