

# A CIRKADIÁN RITMUS SZEREPE MIGRÉNBEN

Doktori tézisek

**Baksa Dániel**

Mentális Egészségtudományok Doktori Iskola

Semmelweis Egyetem



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

Hivatalos bírálók:

Dr. Purebl György, Ph.D, egyetemi tanár

Dr. Pigniczkiné Rigó Adrien, Ph.D, egyetemi docens

Komplex vizsga bizottság elnöke:

Dr. Bereczki Dániel, D.Sc, egyetemi tanár

Komplex vizsga bizottság tagjai:

Dr. Tolna Judit, Ph.D, egyetemi docens

Dr. Szok Délia, Ph.D, egyetemi docens

Budapest

2022

## 1. Bevezetés

A migrén multifaktoriális betegség, hátterében többek között jól ismert a poligénes genetikai jelleg, az egészséges kontrollszemélyekhez képest eltérő funkcionális agyi aktivitás például a fájdalom- és a szenzoros feldolgozás agyterületein, valamint a környezeti ingerekre, kiemelten a stresszre való érzékenység. A betegség alaposabb megértése kapcsán így fontosak a komplex, biológiai és környezeti faktorokat is bevonó kutatások. Továbbá a kevesebb figyelmet kapó tényezők vizsgálata is hozzájárulhat a migrén mindmáig kevésbé értett patofiziológiájának feltárásához – egy ilyen tényező lehet a cirkadián ritmus migrénben betöltött szerepe, ami korábban felvetődött a genetikai és az agyi aktivitást vizsgáló kutatások oldaláról is. Egyrészt a PER2 cirkadián fehérje foszforilálásáért felelős kazein kináz 1 deltát kódoló gén (*CK1δ*) mutációját hozták összefüggésbe migrénnel egy előretolt alvásfázis szindrómában is szenvedő család tagjai körében. Másrészt a hipotalamusz, ahol a szuprakiazmatikus magban a központi cirkadián óra is található, kiemelt szerepet játszik migrénben – pl. a

prodroma fázisban, az akut fájdalom során és potenciónalisán a migrén krónikussá válásában is. A további, a cirkadián ritmus szerepére utaló eredmények között megemlítendő a migrénes rohamok kialakulásában megfigyelt tipikus napszaki ingadozás (leggyakrabban reggeli rohamkezdetet találnak), a szélsőséges (akár reggeli, akár esti) kronotípus megnövekedett aránya, az alvásproblémák gyakorisága, a melatonin jellemzően alacsonyabb szintje és a váltott műszakos munkavégzéssel való lehetséges összefüggés is migrénesek körében.

## **2. Célkitűzés**

Mindezek alapján két vizsgálatot végeztünk el a migrén és a cirkadián ritmus közti kapcsolat további feltárása érdekében.

Az első tanulmányunk keretében egy **genetikai vizsgálatot** végeztünk el azzal a céllal, hogy elemezzük egy óragén variánsának genetikai főhatását és gén-környezet interakciós hatását a migrénhez kapcsolható stresszfactorokkal összefüggésben a migrénre nézve. A

cél érdekében a *CLOCK* gén rs10462028 SNP-jét választottuk ki, amit korábban bipoláris zavarral, a migrén egy társbetegségével hoztak kapcsolatba. A stresszfactorok között a gyermekkori rossz bánásmód, a közelmúltbeli negatív életesemények és a pénzügyi nehézségek szerepeltek. Célunk volt: 1. a *CLOCK* rs10462028 főhatásának tesztelése migrénre; 2. a *CLOCK* rs10462028 és a migrén közötti összefüggés vizsgálata a stresszfactorok szintjének függvényében; 3. és annak tesztelése, hogy a különböző stresszfactorok eltérő módon befolyásolják-e a *CLOCK* és a migrén közti összefüggést.

A második tanulmányunk keretében két funkcionális mágneses rezonancia, vagyis **fMRI vizsgálatot** végeztünk el, melyek célja a migrénes rohamok tipikus napszaki kialakulásához köthető funkcionális agyi aktivitásmintázatok azonosítása volt. E célból eltérő tipikus napszaki (Reggel, Esti és Változó) rohamkezdetet mutató migrénesek alcsoportjainak agyi aktivitását hasonlítottuk össze egy implicit érzelmi arcfeldolgozó fMRI feladat mentén. Célunk volt: 4. annak elemzése, hogy a tipikus napszaki rohamkezdet eltérései

befolyásolják-e az interiktális agyi aktivitást érzelmfeldolgozás során migrénesek körében; 5. annak tesztelése, hogy ez az összefüggés egyformán megjelenik-e pozitív és negatív érzelmek feldolgozása során; 6. és annak meghatározása, hogy a Reggeli rohamkezdést eltérő agyi aktivitással jár-e együtt a többi, más tipikus rohamkezdetű csoporthoz képest.

### **3. Módszerek**

A genetikai vizsgálat alanyai (n=2157) egy korábbi kutatásunk budapesti és manchesteri mintájából származtak. Az átlagéletkor 32,9 év, a nők aránya 69,7%. Keresztmetszeti vizsgálatunkban kérdőívekkel mértük a migrént (ID-Migraine) és a stresszfaktorokat is, és az élettartam depresszióra és bipoláris zavarra is rákérdeztünk. A genetikai adatokhoz szájúreg nyálkahártyából származó DNS-t izoláltunk. Logisztikus regressziós elemzéseket futtattunk additív, domináns és recesszív genetikai modellek alkalmazásával, a nemre és az életkorra korigálva a PLINK programban: előbb az

SNP főhatását, majd az egyes stresszfaktorokkal való interakcióját teszteltük migrénre nézve.

Mindkét fMRI vizsgálatunkban epizodikus aura nélküli migrénnel diagnosztizált alanyokkal (első vizsgálat:  $n=31$ , átlagéletkor: 26,9 év, 77,4% nő; második vizsgálat:  $n=48$ , átlagéletkor: 27,02 év, 89,6% nő) dolgoztunk ugyanazt az implicit érzelmi feldolgozást mérő fMRI feladatot alkalmazva, mely során félelmet, szomorúságot, boldogságot kifejező és semleges arcok nemét kellett meghatározniuk az alanyoknak. A két vizsgálatban eltérő volt azonban az alkalmazott MRI készülék és a tipikus napszaki rohamkezdés mérése (előbb önbeszámoló, majd fejfájás napló). Kérdőívekkel mértük a havi migrénes rohamgyakoriságot, a kronotípust és az alvásproblémákat, hogy elemzéseinkben a nem és az életkor mellett ezek hatását is kontrolláljuk. Az SPM12 program segítségével a Reggeli, Esti és Változó rohamkezdetű csoportok teljes agyi aktivitását vetettük össze három érzelmi kontraszt (félelem-neutrális, szomorú-neutrális, boldog-neutrális) mentén egyszempontos ANOVA alkalmazásával, klaszter szintű Family Wise Error (FWE) korrekcióval ( $p<0.001$

elsődleges, majd  $p_{FWE} < 0.05$  másodlagos klaszter szintű küszöb). Utótesztként kétmintás t-próbákkal teszteltük a csoportok közti aktivitásbeli eltérések irányát.

#### 4. Eredmények

A genetikai vizsgálat szerint a *CLOCK* rs10462028 főhatást nem, viszont a pénzügyi nehézségekkel összefüggésben szignifikáns interakciós hatást ( $OR=0.54$ ,  $p=0.006$ ) mutat migrénre. Ez az eredmény a legszigorúbb Bonferroni-korrekciót nem éli túl, ám az additív, domináns és recesszív genetikai modellek közötti összefüggéseket figyelembe véve a jogosabb, a 4 tesztelt hipotézisre (főhatás és három interakció) való korrekciót már igen. Az eredményünk a budapesti és manchesteri almintákon is replikálható volt, és az élettartam depresszióra és bipoláris zavarra való korrekciót is túlélte. Keresztirányú interakciós hatás volt megfigyelhető: az AA genotípus védőfaktoroként jelent meg a kedvezőtlenebb, míg rizikófaktoroként a kedvezőbb szintű pénzügyi nehézségek esetén. Más stresszfaktorokkal nem volt megfigyelhető hasonló interakciós hatás. In silico

funkcionális elemzéssel kimutattuk továbbá az rs10462028 és a vele szoros kapcsolatban álló rs1801260 miRNS-kötést befolyásoló hatását.

Az fMRI vizsgálatok szerint agyi aktivitásbeli eltérés volt megfigyelhető a csoportok között: a Reggeli csoport az első vizsgálatban az Esti csoporthoz képest szignifikánsan alacsonyabb, míg a második vizsgálatban a Változó csoporthoz képest nominálisan szignifikánsan ( $p < 0.05$ ) magasabb aktivitást mutatott. Mindkét esetben csak a félelmet kifejező arcok váltottak ki aktivitásbeli eltéréseket számos agyterületen, pl.: precuneus, középső és poszterior cinguláris kéreg, pre- és posztcentrális gyurus, szupramarginális gyurus, superior temporális gyurus, paracentrális lebeny, stb. A szomorú és boldog arcok esetén nem jelentek meg aktivitásbeli eltérések.

## **5. Következtetések**

A genetikai vizsgálat tanulságai: 1. a *CLOCK* rs10462028 nem mutat főhatást a migrénre; 2. a *CLOCK* rs10462028 és a migrén közötti összefüggés a stressz szintjétől függ;



3. specifikusan: a *CLOCK* rs10462028 migrénnel való összefüggése egy krónikus stresszfaktor, a pénzügyi nehézségek szintjétől függ. Más stresszfaktorokkal (kora gyermekkori rossz bánásmód, közelmúltbeli negatív életesemények) nem jelent meg hasonló interakciós hatás. Továbbá a *CLOCK* rs10462028 és a pénzügyi nehézségek migrénre gyakorolt hatásának egy lehetséges epigenetikai mechanizmusa: a miRNS kötésének befolyásolása, ami a krónikus stressz hatásának közvetítésével a cirkadián óra funkciózavarához vezethet.

Az fMRI vizsgálat tanulságai: 4. a migrénes rohamkezdő tipikus napszaki eltérései befolyásolják az interiktális funkcionális agyi aktivitást érzelemfeldolgozás során epizodikus aura nélküli migrénesek körében; 5. kifejezetten csak a félelmet (de nem a szomorúságot vagy boldogságot) kifejező negatív érzelmi inger feldolgozása során jelentek meg agyi aktivitásbeli eltérések a különböző tipikus napszaki rohamkezdő migrénesek csoportjai között; 6. a Reggeli rohamkezdő csoport eltérő agyi aktivitást mutatott (alacsonyabb aktivitást az Esti rohamkezdő csoporthoz képest az 1.

fMRI vizsgálatban, és magasabb aktivitást a Vátozó rohamkezdetű csoporthoz képest a 2. fMRI vizsgálatban) a félelmet kifejező ingerek feldolgozásakor az érzelmek (pl. precuneus, poszterior cinguláris kéreg), a fájdalom (pl. pre- és posztcentrális, szupramarginális gyirus) és az érzékelés (pl. superior temporális gyirus, paracentrális lebeny) feldolgozásában szerepet játszó agyterületeken.

A két tanulmány összesítve a belső cirkadián óra és a környezeti migrén triggererek közötti interakciót veti fel, a migrénesek körében ismert maladaptív stresszválasz új, cirkadián tényezőket bevonó útvonalainak azonosításával.

## **6. Saját publikációk jegyzéke**

### **6.1 A disszertáció alapjául szolgáló 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. *Front Hum Neurosci.* 2022;16:842426. IF:

3.169

- **Baksa D**, Gonda X, Eszlari N, Petschner P, Acs V, Kalmar L, Deakin JFW, Bagdy G, Juhasz G. (2020) Financial Stress Interacts With CLOCK Gene to Affect Migraine. Front Behav Neurosci. 2020;13:284. IF: 3.558

## **6.2 A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények**

- Dobos D, Szabó E, **Baksa D**, Gecse K, Kocsel N, Pap D, Zsombók T, Kozák LR, Kökönyei G, Juhász G. Regular Practice of Autogenic Training Reduces Migraine Frequency and Is Associated With Brain Activity Changes in Response to Fearful Visual Stimuli. Front Behav Neurosci. 2022;15:780081. IF: 3.558
- Gecse K, Dobos D, Aranyi CS, Galambos A, **Baksa D**, Kocsel N, Szabó E, Pap D, Virág D, Ludányi K, Kökönyei G, Emri M, Bagdy G, Juhasz G. Association of plasma tryptophan concentration with periaqueductal gray matter functional connectivity in migraine patients. Sci Rep. 2022;12:739. IF: 4.38

- Petschner P\*, **Baksa D\***, Hullam G, Torok D, Millinghoffer A, Deakin JFW, Bagdy G, Juhasz G. A replication study separates polymorphisms behind migraine with and without depression. PLoS One. 2021;16:e0261477. IF: 3.24
- Kökönyei G, Galambos A, Kocsel N, Szabó E, Édes AE, Gecse K, **Baksa D**, Pap D, Kozák LR, Bagdy G, Juhasz G. Inter-individual differences in pain anticipation and pain perception in migraine: Neural correlates of migraine frequency and cortisol-to-dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) ratio. PLoS One. 2021;16:e0261570. IF: 3.24
- Gecse K, **Baksa D**, Dobos D, Aranyi CS, Galambos A, Kocsel N, Szabó E, Kökönyei G, Emri M, Bagdy G, Juhasz G. Sex Differences of Periaqueductal Grey Matter Functional Connectivity in Migraine. Front Pain Res. 2021;2:767162.
- Bokor J, Sutori S, Torok D, Gal Z, Eszlari N, Gyorik D, **Baksa D**, Petschner P, Serafini G, Pompili M, Anderson IM, Deakin B, Bagdy G,

Juhasz G, Gonda X. Inflamed Mind: Multiple Genetic Variants of IL6 Influence Suicide Risk Phenotypes in Interaction With Early and Recent Adversities in a Linkage Disequilibrium-Based Clumping Analysis. *Front Psychiatry*. 2021;12:746206. IF: 4.157

- Gyorik D, Eszlari N, Gal Z, Torok D, **Baksa D**, Kristof Z, Sutori S, Petschner P, Juhasz G, Bagdy G, Gonda X. Every Night and Every Morn: Effect of Variation in CLOCK Gene on Depression Depends on Exposure to Early and Recent Stress. *Front Psychiatry*. 2021;12:687487. IF: 4.157
- Kristof Z, Eszlari N, Sutori S, Gal Z, Torok D, **Baksa D**, Petschner P, Sperlagh B, Anderson IM, Deakin JFW, Juhasz G, Bagdy G, Gonda X. P2RX7 gene variation mediates the effect of childhood adversity and recent stress on the severity of depressive symptoms. *PLoS One*. 2021;16:e0252766. IF: 3.24
- Gonda X, Eszlari N, Torok D, Gal Z, Bokor J, Millinghoffer A, **Baksa D**, Petschner P, Antal P, Breen G, Juhasz G, Bagdy G. Genetic

underpinnings of affective temperaments: a pilot GWAS investigation identifies a new genome-wide significant SNP for anxious temperament in ADGRB3 gene. *Transl Psychiatry*. 2021;11:337. IF: 6.222

- Kovács LN, **Baksa D**, Dobos D, Eszlári N, Gecse K, Kocsel N, Juhász G, Kökönyei G. Perceived stress in the time of COVID-19: the association with brooding and COVID-related rumination in adults with and without migraine. *BMC Psychol*. 2021;9:68.
- **Baksa D**, Gecse K, Kumar S, Toth Z, Gal Z, Gonda X, Juhász G. Circadian Variation of Migraine Attack Onset: A Review of Clinical Studies. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4616417. IF: 2.276
- Eszlari N, Petschner P, Gonda X, **Baksa D**, Elliott R, Anderson IM, Deakin JFW, Bagdy G, Juhász G. Childhood Adversity Moderates the Effects of HTR2A Epigenetic Regulatory Polymorphisms on Rumination. *Front Psychiatry*. 2019;10:394. IF: 2.849

- Eszlari N, Millinghoffer A, Petschner P, Gonda X, **Baksa D**, Pulay AJ, Réthelyi JM, Breen G, Deakin JFW, Antal P, Bagdy G, Juhasz G. Genome-wide association analysis reveals KCTD12 and miR-383-binding genes in the background of rumination. *Transl Psychiatry*. 2019;9:119. IF: 5.28
- Gonda X, Petschner P, Eszlari N, **Baksa D**, Edes A, Antal P, Juhasz G, Bagdy G. Genetic variants in major depressive disorder: From pathophysiology to therapy. *Pharmacol Ther*. 2019;194:22-43. IF: 10.557
- Petschner P, Gonda X, **Baksa D**, Eszlari N, Trivaks M, Juhasz G, Bagdy G. Genes Linking Mitochondrial Function, Cognitive Impairment and Depression are Associated with Endophenotypes Serving Precision Medicine. *Neuroscience*. 2018;370:207-217. IF: 3.244
- Gonda X, Sarginson J, Eszlari N, Petschner P, Toth ZG, **Baksa D**, Hullam G, Anderson IM, Deakin JFW, Juhasz G, Bagdy G. A new stress sensor and risk factor for suicide: the T allele of the functional

- genetic variant in the GABRA6 gene. *Sci Rep.* 2017;7:12887. IF: 4.122
- 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. *Front Neurol.* 2017;8:270. IF: 3.508
  - **Baksa D**, Gonda X, Juhasz G. Why are migraineurs more depressed? A review of the factors contributing to the comorbidity of migraine and depression. *Neuropsychopharmacol Hung.* 2017;19:37-44.
  - Varga Z, **Baksa D**, Kelemen-Szilágyi A. (2009) A halál iránti attitűd és összefüggéseinek vizsgálata kritikus állapotú betegek ápolásával foglalkozó populációkban: intenzívterápiás osztályon illetve hospice-ellátásban dolgozó nővérek körében. *Kharón Thanatológiai Szemle.* 2009;13:8-54.